



UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ

INSTITUTO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

FACULDADE DE MEDICINA

JONATHAN SOUZA SARRAF

**ASSOCIAÇÃO ENTRE VARIAÇÃO DE GLICEMIA E RESPOSTA AO
TRATAMENTO EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL ESTÁDIOS
III E IV**

Belém-PA

2017

JONATHAN SOUZA SARRAF

**ASSOCIAÇÃO ENTRE VARIAÇÃO DE GLICEMIA E RESPOSTA AO
TRATAMENTO EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL ESTÁDIOS
III E IV**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC) apresentado na Universidade Federal do Pará, como requisito básico para conclusão do curso de medicina.

Orientador: Luis Eduardo Werneck de Carvalho

Co-orientador: Vanessa Jóia de Mello

Belém-PA

2017

FOLHA DE APROVAÇÃO

JONATHAN SOUZA SARRAF

ASSOCIAÇÃO ENTRE VARIAÇÃO DE GLICEMIA E RESPOSTA AO
TRATAMENTO EM PACIENTES COM CÂNCER COLORRETAL ESTÁDIOS III E
IV

BANCA EXAMINADORA:

ORIENTADOR

NOME/INSTITUIÇÃO

NOME/INSTITUIÇÃO

APROVADO EM: ____/____/____

CONCEITO: _____

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho primeiramente a Deus, pela maravilhosa vida e família que me proporcionou. Além disso, dedico também a todos os mestres que, com seus conhecimentos, puderam me formar para poder apresentar um trabalho tecnicamente qualificado e metodologicamente correto. Dedico este trabalho especialmente aos meus mentores dentro da pesquisa, PhD Thiago Héric de Sá, PhD Fernando Adami e Msc Luis Eduardo Werneck de Carvalho. Muito do profissional que sou devo a instituição Oncológica do Brasil – Ensino e Pesquisa, que me proporcionou todos os meios necessários e profissionais qualificados para minha formação

AGRADECIMENTOS

Agradeço novamente, primeiramente a Deus por estar proporcionando esse momento de grande felicidade na conclusão do curso de Medicina na Universidade Federal do Pará. Agradeço aos meus pais que fizeram do possível ao impossível para me dar as bases necessárias para ser um ser humano ético e justo, bem como um profissional preocupado e comprometido com o seu trabalho. Agradeço à minha noiva, que me acompanha desde o princípio desta árdua batalha, antes mesmo de ela se concretizar. Agradeço à instituição Oncológica do Brasil – Ensino e Pesquisa, uma grande parte do profissional que sou devo a tudo que obtive dentro desta instituição. Por fim, agradeço a todos os grandes mentores de minha formação em ciência, graças a vocês decidi dedicar a minha vida às pessoas, mas também à arte de realizar perguntas.

RESUMO

Os altos níveis de glicemia são comumente associados a um mau prognóstico clínico em muitas doenças, incluindo o câncer colorretal (CCR). No entanto, desconhece-se o impacto real da variação de glicemia (VG) no tratamento e prognóstico de pacientes com CRC. Devido à carência desta informação, este estudo teve como objetivo correlacionar VG e resposta ao tratamento no CCR avançado.

Foram triados 38 indivíduos com CRC, estágio III e IV, porém apenas 19 foram selecionados. Somente os que tiveram dois exames de tomografia computadorizada consecutiva e pelo menos 1 exame de glicemia entre as Tomografias. A idade média dos 19 indivíduos analisados foi de 58,6 anos (dp = 18,26; CI 95% 50,9 - 71,0). A maioria dos pacientes eram homens (59%), com mutação KRAS (63,2%), sem metástase (71%) e no estágio clínico III (73,3%). Não foi encontrado valor estatisticamente significativo ($p = 0,126$) entre VG e resposta ao tratamento em pacientes CRC avançados.

Esses achados não podem indicar uma associação direta entre VG e resposta ao tratamento em pacientes CRC avançados, mas abrem espaço para avaliar novos métodos de manipulação de variações de glicose, na tentativa de obter uma melhor compreensão sobre como a glicose pode influenciar o prognóstico do CRC

Palavras chaves: câncer colorretal, variação de glicemia, resposta ao tratamento

ABSTRACT

Serum glucose high levels are commonly associated a bad clinical prognosis in many diseases, including colorectal cancer (CRC) However, it is unknown the real impact of glucose variation (GV) on the treatment and prognosis of CRC patients. Through the absence of information, this study aimed correlate GV and treatment response in advanced CRC.

38 CRC people stage III and IV first compound this study, which were selected only who has two consecutive computed-tomography scan and more one SG among on the CT-Scans, remaining 19 people. The mean age of 19 analyzed subjects was 58.6 years sd=18.26; CI 95% 50.9 – 71.0). Most of the patients were men (59%), with Wilt-Type KRAS mutation (63,2%), without metastasis (71%) and in clinical stage III (73,3%). No statistically significant value was found ($p=0.126$) between GV and treatment response in advanced CRC patients.

These findings cannot indicate a direct association between GV and treatment response in advanced CRC patient, but opens space for evaluate new methods of handling glucose variations, in attempt to get a better understanding about how the glucose may influence the CRC prognosis

Key-words: colorectal neoplasm, glucose variation, treatment response

LISTA DE FIGURAS

Quadro 1- Diagrama de acompanhamento dos participantes. Ex. Imagem= Exame de Imagem; Ex. glicemia= Exame de glicemia.

Figura1 - Associação entre variação de glicemia (DP) e resposta ao tratamento.

LISTA DE TABELA

Tabela 1 - Características clínico-epidemiológicas dos indivíduos com câncer colorretal. Belém, 2015.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	12
2. REVISÃO DE LITERATURA	13
2.1. Aspectos gerais	13
2.2. Câncer Colorretal (CCR).....	13
2.3. Câncer Colorretal e Alimentação.....	14
2.4. Câncer Colorretal, glicemia e insulina	14
2.5. Variação de glicemia e prognóstico	15
3. OBJETIVO	16
3.1. Objetivo Geral	16
4. MÉTODO	16
4.1. Tipo de estudo	16
4.2. Amostragem e amostra	16
4.3. Coleta, extração e armazenamento de dados.....	16
4.4. Operacionalização das variáveis	17
4.5. Análise Estatística.....	18
4.6. Aspectos éticos	18
4 –RESULTADOS	19
5. DISCUSSÃO	21
REFERENCIAS	23

1. IINTRODUÇÃO

O câncer colorretal (CCR) é uma doença com alta morbimortalidade, principalmente quando é diagnosticado tardiamente (estágios III e IV) (Lin *et al.*, 2013). Esse câncer apresenta elevada prevalência no mundo, sendo o segundo tipo de câncer mais prevalente em ambos os sexos (Cancer e Organization, 2014). No Brasil, estimam-se para 2016, 16.660 novos casos para homens e 17.620 para mulheres (Instituto Nacional De Câncer José Alencar Gomes Da Silva, 2016).

Novos alvos para o acompanhamento do paciente com CCR podem ser obtidos por meio do entendimento do comportamento da célula tumoral diante de certos fatores, dentre eles a glicemia. A variação dos níveis de glicemia, bem como o uso de insulina por grandes períodos já são estudados por vários autores, principalmente no que diz respeito ao risco do desenvolvimento de CCR e piores respostas aos tratamentos implementados (Limburg *et al.*, 2006; Shen *et al.*, 2010; Sharma *et al.*, 2014; Shin, H. Y. *et al.*, 2014). Além disso, estudos comprovam a importância do metabolismo intracelular da glicose, gerando proliferação celular e aumento tumoral em alguns tipos específicos de câncer (Martinez-Outschoorn *et al.*, 2014; Estevez-Garcia *et al.*, 2015).

O comportamento da variação ainda é pouco mostrado como exposição em relação ao prognóstico do câncer colorretal, já sendo estudada como preditor de risco para outros desfechos biológicos em pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI's) (Egim, 2006; Lazzeri *et al.*, 2014) e nos portadores de diabetes mellitus (DM) (Bragd *et al.*, 2008; Zhang *et al.*, 2010)

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Aspectos gerais

O câncer é definido como uma patologia multicausal, sendo influenciada por fatores ambientais, étnicos, culturais e genéticos (Oliveira e Fortes, 2013). Apresenta a capacidade de crescer de forma desordenada, invadir tecidos vizinhos e espalhar-se pelo corpo (Inca, 2012; Oliveira e Fortes, 2013).

O câncer atinge tanto países desenvolvidos, quanto países em desenvolvimento, sendo assim, considerado um grave problema de saúde pública (Inca, 2012; Rosas *et al.*, 2013). Observa-se uma maior taxa de incidência nos países desenvolvidos. Contudo, mais da metade dos novos casos ocorre em países em desenvolvimento, como o Brasil (Organization, 2002; Rosas *et al.*, 2013).

No Brasil, o câncer ocupa o segundo lugar entre as causas de mortes não naturais, ficando atrás apenas das doenças cardiovasculares (Inca, 2012). Alguns fatores que influenciaram no aumento dessa doença foram o aumento da expectativa de vida e os maus hábitos, como sedentarismo, tabagismo e consumo excessivo de álcool (Inca, 2012; Rosas *et al.*, 2013)

2.2. Câncer Colorretal (CCR)

O câncer colorretal (CCR) é o tipo de neoplasia maligna que se desenvolve no cólon sigmóide, reto e canal anal (Eisenhardt, 2013; Rosas *et al.*, 2013). Seu início ocorre geralmente na forma de um pólipó benigno com potencial cancerígeno, como os pólipos adenomatosos, observados em 96% dos casos (Siegel *et al.*, 2014).

Assim como nos outros cânceres, o sedentarismo, tabagismo e consumo excessivo de álcool, aumentam a taxa de incidência do CCR (Eisenhardt, 2013). A idade avançada também eleva o risco de desenvolvimento desta neoplasia, sendo que 90% dos novos casos ocorrem em indivíduos maiores que 50 anos (Eisenhardt, 2013). Outros fatores que também pode influenciar são: sexo, sendo mais prevalente em homens; etnia, obesidade, contato com substâncias cancerígenas e alimentação rica em carnes vermelhas, gorduras, componentes nitrosos, amins heterocíclicas e pobres em cálcio (Eisenhardt, 2013; Rosas *et al.*, 2013; Siegel *et al.*, 2014)

.No Brasil, estimam-se para 2016, 16.660 novos casos para homens e 17.620 para mulheres (Instituto Nacional De Câncer José Alencar Gomes Da Silva, 2016).

2.3. Câncer Colorretal e Alimentação

Atualmente, é possível mostrar uma relação direta entre dieta, estilo de vida e risco de desenvolvimento de câncer (Ruiz e Hernández, 2014). Estima-se que cerca de 40% dos fatores de risco para o desenvolvimento de câncer estão associados à dieta (Ruiz e Hernández, 2014). A variação da incidência de câncer entre países aparenta ter uma larga associação com diferentes hábitos alimentares. É possível sugerir que uma dieta ocidental, rica em gorduras e proteínas, aumenta o risco de desenvolvimento de câncer de cólon e reto (Liu *et al.*, 2014). Em contrapartida, é possível verificar os efeitos positivos da ingestão de uma dieta baseada em frutas, vegetais, cereais, legumes e carne branca, tipicamente mediterrânea, mostrando diminuição da incidência de doenças cardiovasculares e certos tipos de câncer (Ruiz e Hernández, 2014).

Alguns alimentos estão relacionados diretamente ao desenvolvimento de neoplasia de cólon e reto, dentre eles a carne vermelha e carne processada (Sandhu *et al.*, 2001; Ruiz e Hernández, 2014). O mecanismo provável para esta associação, entre o consumo de carne e a carcinogênese colorretal, consiste no aumento da quantidade de ingesta de gordura contida na carne, causando um aumento da resistência à insulina, bem como na produção de ácidos biliares secundários, o que facilita à carcinogênese. Além disso, metabólitos advindos do consumo da carne como amino-aromáticos heterocíclicos, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, compostos nitrosos e grupo Heme-Fe são considerados genotóxicas, modificando diretamente o DNA, a partir de seus metabólitos reativos (Sandhu *et al.*, 2001)

Assim como a dieta, outros fatores como obesidade, síndrome metabólica e atividade física contribuem como fatores de risco para o desenvolvimento de câncer de cólon e reto (Ruiz e Hernández, 2014). A obesidade está também relacionada com a hiperinsulinemia crônica que leva ao aumento da biodisponibilidade de IGF-1, além de possibilitar variações no microambiente celular pela presença de fatores de inflamação, contribuindo assim, para um mau prognóstico no desenvolvimento do câncer (Ruiz e Hernández, 2014).

2.4. Câncer Colorretal, glicemia e insulina

Estudos demonstram que o aumento do risco, ou excesso de mortes, por câncer de cólon e reto, foi maior entre diabéticos (Shin, H. Y. *et al.*, 2014). Além disso, foi verificada que a super-expressão de IGF1-R em pacientes com CCR e alta expressão de

receptor de insulina (IR) nos vasos peri-tumorais (Liu *et al.*, 2014). Sendo assim, a relação entre altos índices glicêmicos, bem como mudanças relacionadas à síndrome metabólica, hipertensão arterial e outros fatores metabólicos endógenos, mostram-se demasiadamente inclusas dentro da avaliação da doença (Liu *et al.*, 2014).

Atualmente estudos mostram relação do diabetes mellitus com a incidência do CCR, bem como altos índices glicêmicos são evidenciados como fator de risco para o desenvolvimento de CCR (Shin, H.-Y. *et al.*, 2014).

2.5. Variação de glicemia e prognóstico

A variação de glicemia é utilizada como preditor de risco para outros desfechos biológicos em pacientes internados em unidade de terapia intensiva (UTI's) (Egim, 2006; Lazzeri *et al.*, 2014) e nos portadores de diabetes mellitus (DM) (Bragd *et al.*, 2008; Zhang *et al.*, 2010).

Dento deste assunto ainda há uma grande dificuldade em se estabelecer um consenso sobre a operacionalização da variação de glicemia. Estudos utilizam o desvio padrão como principal medida (Egim, 2006; Kilpatrick *et al.*, 2007; Zhang *et al.*, 2010; Lazzeri *et al.*, 2014), porém o coeficiente de variabilidade pode também ser utilizado para mensurar essa variação (Egim, 2006). Entendo o papel do nível de glicemia no prognóstico dos pacientes com CCR, ainda não se tem uma evidência clara sobre o papel da variação de glicemia e sua operacionalização para predizer um melhor ou pior prognóstico nesses pacientes.

3. OBJETIVO

3.1. Objetivo Geral

Avaliar a relação entre a variação da glicemia e a resposta ao tratamento em pacientes com CCR estádios III e IV.

3.2. Objetivos específicos

- Descrever a amostra dos participantes da pesquisa;
- Avaliar o impacto da variação de glicemia (desvio padrão) na resposta ao tratamento dos participantes;

4. MÉTODO

4.1. Tipo, período e local do estudo

Estudo de coorte retrospectiva, com participantes recrutados entre janeiro de 2012 e julho de 2015 no Hospital Oncológica Brasil, em Belém do Pará, Brasil.

4.2. Amostragem e amostra

Foram avaliados todos os registros de indivíduos diagnosticados com adenocarcinoma colorretal. Foram excluídos sujeitos que não apresentaram: i) coleta de glicemia em jejum concomitante ao primeiro exame de imagem; ii) pelo menos duas coletas de glicemia em jejum entre o primeiro exame de imagem e o exame subsequente e iii) tomografia computadorizada (TC) após o diagnóstico e outra TC subsequente.

4.3. Coleta, extração e armazenamento de dados

Os dados foram coletados à partir da análise dos prontuários dos participantes. As informações referentes aos resultados dos exames de glicemia foram obtidas por meio de coletas sanguíneas com os pacientes em jejum de pelo menos 8 horas. Os resultados dos exames de tomografia computadorizada foram obtidos por meio de avaliação feita por médico radiologista.

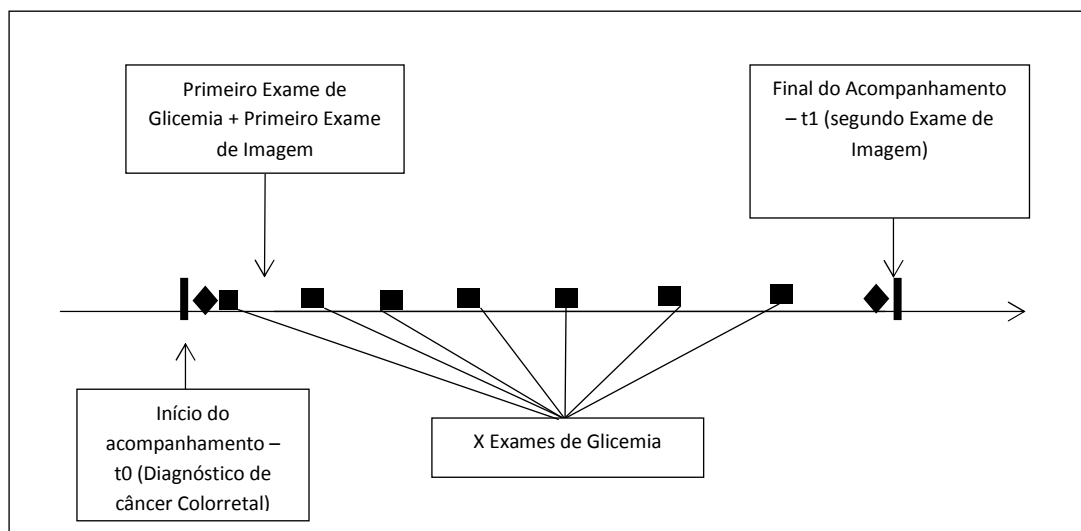
Os dados foram extraídos em duplicata e armazenados no programa Microsoft Excel 2010. A coleta foi realizada em duplas de pesquisadores anteriormente treinados, os quais extrairão os dados de forma isolada e independente, obedecendo aos mesmos

critérios. Após a extração, foi realizada avaliação de consistência de dados. Quando houve discordância entre os extratores, o prontuário foi novamente solicitado. Na permanência da discordância, um terceiro pesquisador foi convocado para avaliação final.

4.4. Operacionalização das variáveis e acompanhamento da coorte

A variação de glicemia em jejum foi definida como o desvio padrão (DP) de todas as glicemias para cada paciente. Este dado foi gerado a partir da avaliação individual das glicemias de cada paciente entre dois exames de imagem. Foi escolhido utilizar o DP devido a maior experiência de outros estudos com este fator, como bom medidor de variação (Egim, 2006; Lazzeri *et al.*, 2014).

A resposta ao tratamento (sim e não) foi classificada por meio de resposta radiológica (RECIST). Resposta ao tratamento será definida como diminuição do tumor ou estabilização da doença. Ausência de resposta ao tratamento foi definida como aumento do tumor (aumento >10% do volume tumoral) e/ou aparecimento de metástase. Estes dados foram coletados diretamente do prontuário dos indivíduos. O diagnóstico de adenocarcinoma foi definido como sendo o início do acompanhamento (t0); o segundo exame de imagem, o fim do acompanhamento (t1).



Quadro 2- Diagrama de acompanhamento dos participantes. Ex. Imagem= Exame de Imagem; Ex. glicemia= Exame de glicemia.

As co-variáveis do estudo foram: sexo (masculino e feminino); idade (em anos); mutação no gene Kras (mutado e não mutado; e estadiamento clínico (III e IV).

4.5. Análise Estatística

As variáveis qualitativas foram descritas segundo frequência absoluta e relativa, enquanto as variáveis quantitativas que apresentarem distribuição normal foram apresentadas por média e desvio padrão (DP). Já as variáveis quantitativas que não apresentavam distribuição normal foram descritas por mediana e percentis 25% e 75% (p25-75). A verificação da normalidade da distribuição das variáveis quantitativas foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk.

Para avaliação da associação entre a variação de glicemia (DP) e a resposta ao tratamento foi utilizado o teste de Mann-Whitney, para avaliar a diferença entre as medianas da variação de glicemia (DP) entre os dois grupos. Para todas as análises, o nível de confiança estabelecido será de 95%. A associação foi considerada estatisticamente significativa para os valores de $p < 0,05$. O programa estatístico utilizado foi o Stata v.12.1 (Stata Corp.CollegeStation, TX, EUA).

4.6. Aspectos éticos

Neste projeto não foi necessário o preenchimento do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido- TCLE, conforme normas da resolução 46/12 do Conselho Nacional de Saúde.

O projeto foi aprovado à Plataforma Brasil para a avaliação do comitê de ética em pesquisa designado. Parecer – 46427315.6.0000.0082

4 –RESULTADOS

A média de idade dos 19 indivíduos analisados foi de 58.6anos (DP = 18.26; IC 95% 50.9 – 71.0). Na tabela 1 estão as características clínico-epidemiológicas dos indivíduos com CCR. O poder do teste, calculado a posteriori, foi de 50%. Além da amostra, utilizamos para este cálculo os parâmetros as medianas das variações de glicemia (DP) segundo resposta ao tratamento, utilizando alfa de 5%.

Tabela 1 - Características clínico-epidemiológicas dos indivíduos com câncer colorretal. Belém, 2012-2015.

Características	N	%	IC-95%
Sexo			
Masculino	10	59.0	0.39 ; 0.87
Feminino	9	40.9	0.12 ; 0.60
Mutação Kras			
Não mutado	12	63.2	0.39 ; 0.87
Mutado	7	36.8	0.12 ; 0.60
Sítio de metástases à distância			
Carcinomase peritoneal	1	5.3	-0.05 ; 0.16
Fígado	2	10.5	-0.04 ; 0.25
Ossos	1	5.3	-0.57 ; 0.16
Retroperitônio	1	5.3	-0.57 ; 0.16
Sem metástase	14	73.7	0.51 ; 0.95
Estadiamento Clínico			
III	14	73.7	0.51 ; 0.94
IV	5	26.3	0.04 ; 0.48

A mediana do tempo de acompanhamento dos indivíduos foi de 7.8 meses (p25-75 = 5.5; 18.7). A mediana do tempo entre o primeiro e o segundo exame de imagem foi de 5 meses (p25-75 = 3.6 ; 8.0). O número médio de exames de glicemia solicitados durante o acompanhamento foi de 5.7 (DP = 2.2).

Na análise da associação entre a variação da glicemia (DP) e resposta ao tratamento (Figura 1) não foi encontrado valor estatisticamente significativo ($p = 0.126$).

Figura1 - Associação entre variação de glicemia (DP) e resposta ao tratamento.



p- Teste de Wilcoxon-Mann-Whitney; * Variação de Glicemia Avaliada segundo desvio padrão (DP); ** Resposta ao Tratamento avaliada por Tomografia Computadorizada.

5. DISCUSSÃO

Não foram encontrados trabalhos sobre a relação da variação da glicemia e resposta ao tratamento de indivíduos com qualquer tipo de câncer. Apesar disso, a influência dos níveis de glicose (Colangelo *et al.*, 2002; Taniguchi *et al.*, 2014), níveis de insulina (Colangelo *et al.*, 2002; Yang *et al.*, 2004; Shin, H. Y. *et al.*, 2014), presença de diabetes mellitus (Dehal *et al.*, 2012) e síndrome metabólica (Shen *et al.*, 2010; You *et al.*, 2015) já estão bem definidos quanto ao aumento do risco de desenvolvimento de CCR (Colangelo *et al.*, 2002; Dehal *et al.*, 2012; Shin, H. Y. *et al.*, 2014) e ao impacto sobre o prognóstico desses pacientes (Shen *et al.*, 2010; Dehal *et al.*, 2012; Taniguchi *et al.*, 2014; You *et al.*, 2015).

A média de idade dos indivíduos analisados (58.6 anos) foi similar àquela encontrada na literatura (52.1 -68 anos) (Andreyev *et al.*, 1998; Andreyev *et al.*, 2001; Bader e Ismail, 2014; Shin, H. Y. *et al.*, 2014). Além disso, a proporção de indivíduos identificados com a mutação do gene KRAS (36.8%) também foi similar àquela encontrada na literatura (27% - 47%) (Andreyev *et al.*, 1998; Andreyev *et al.*, 2001; Calistri *et al.*, 2005; Di Fiore *et al.*, 2007; Lièvre *et al.*, 2008; Bando *et al.*, 2012; Gajate *et al.*, 2012; Bader e Ismail, 2014), mostrando certa homogeneidade dos resultados deste trabalho com estudos previamente realizados.

A variação de glicemia é citada em estudos como fator de risco para desfechos biológicos (Bragd *et al.*, 2008; Zhang *et al.*, 2010; Mellbin *et al.*, 2013). Além de dados coletados em UTI que mostram que uma grande variação de glicemia (Egim, 2006; Lazzeri *et al.*, 2014) e da pressão arterial (Pandey *et al.*, 2014), podem ter impacto negativo no prognóstico dos pacientes em UTI's. Este fator propicia um debate sobre a variação da glicose sérica e não somente dos níveis de glicose, interferindo em desfechos biológicos, buscando, assim, levantar a discussão sobre o impacto das formas de mensuração da glicemia.

Ainda há uma grande dificuldade em se estabelecer um consenso sobre a operacionalização da variação de glicemia. Vários estudos utilizam o desvio padrão como principal medida (Egim, 2006; Kilpatrick *et al.*, 2007; Zhang *et al.*, 2010; Lazzeri *et al.*, 2014), porém o coeficiente de variabilidade pode também ser utilizado para mensurar essa variação (Egim, 2006). Estudo com a variação da frequência cardíaca é

exemplo de um formato variado de se avaliar um determinado fator biológico (De Carvalho *et al.*, 2011). Assim, consolidar uma forma de operacionalização, bem como estabelecer possíveis padrões para esta variável apresenta grande importância no entendimento da variação da glicemia como marcador prognóstico.

O tamanho da amostra, o tempo não padronizado de acompanhamento dos indivíduos, número de coletas de glicemia e o envolvimento de estádios de câncer diferentes (III e IV) em uma proporção com grande diferença podem ser destacados como fatores limitantes neste estudo. Porém, a entrada de novos indivíduos aumentará o poder do teste para confirmar ou refutar os indícios apontados neste trabalho. Além disso, esses pontos poderão ser corrigidos para realização de análises mais sensíveis para verificar a influência do tempo de acompanhamento e do número de medições de glicemia séricas nos desfechos propostos.

6. CONCLUSÃO

A reflexão sobre novas formas de avaliar o impacto de fatores metabólicos é importante para o entendimento das diversas influências de fatores endógenos sobre o prognóstico da patologia. Este estudo abre espaço para novos debates que possam englobar maiores amostras, controlar mais fatores associados e avaliar novas formas de operacionalizar a glicemia, na tentativa de melhor entender como a glicemia pode influenciar de maneira efetiva no prognóstico do paciente com CCR.

REFERENCIAS

ANDREYEV, H. et al. Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the 'RASCAL II' study. **British journal of cancer**, v. 85, n. 5, p. 692, 2001.

ANDREYEV, H. J. N. et al. Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the multicenter "RASCAL" study. **Journal of the National Cancer Institute**, v. 90, n. 9, p. 675-684, 1998. ISSN 0027-8874.

BADER, T.; ISMAIL, A. Higher prevalence of KRAS mutations in colorectal cancer in Saudi Arabia: Propensity for lung metastasis. **Alexandria Journal of Medicine**, v. 50, n. 3, p. 203-209, 2014. ISSN 20905068.

BANDO, H. et al. Clinical outcome of Japanese metastatic colorectal cancer patients harbouring the KRAS p.G13D mutation treated with cetuximab + irinotecan. **Jpn J Clin Oncol**, v. 42, n. 12, p. 1146-51, Dec 2012. ISSN 1465-3621 (Electronic) 0368-2811 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23071293> >.

BRAGD, J. et al. Can glycaemic variability, as calculated from blood glucose self-monitoring, predict the development of complications in type 1 diabetes over a decade? **Diabetes & metabolism**, v. 34, n. 6, p. 612-616, 2008. ISSN 1262-3636.

CALISTRI, D. et al. Mutation analysis of p53, K-ras, and BRAF genes in colorectal cancer progression. **J Cell Physiol**, v. 204, n. 2, p. 484-8, Aug 2005. ISSN 0021-9541 (Print) 0021-9541 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15702478> >.

CANCER, I. A. F. R. O.; ORGANIZATION, W. H. **GLOBOCAN: Estimated Cancer Incidence, Mortality, and Prevalence Worldwide in 2012**. IARC, 2014.

COLANGELO, L. A. et al. Colorectal cancer mortality and factors related to the insulin resistance syndrome. **Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention**, v. 11, n. 4, p. 385-391, 2002. ISSN 1055-9965.

DE CARVALHO, T. D. et al. Índices geométricos de variabilidade da frequência cardíaca na doença pulmonar obstrutiva crônica. **Revista Portuguesa de Pneumologia**, v. 17, n. 6, p. 260-265, 2011. ISSN 0873-2159.

DEHAL, A. N. et al. Impact of diabetes mellitus and insulin use on survival after colorectal cancer diagnosis: the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. **J Clin Oncol**, v. 30, n. 1, p. 53-9, Jan 1 2012. ISSN 1527-7755 (Electronic) 0732-183X (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22124092> >.

DI FIORE, F. et al. Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by Cetuximab plus chemotherapy. **Br J Cancer**, v. 96, n. 8, p. 1166-9, Apr 23 2007. ISSN 0007-0920 (Print) 0007-0920 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17375050> >.

EGIM, B. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. **Anesthesiology**, v. 105, n. 2, p. 244, 2006.

EISENHARDT, M. Avaliação das características clínicas e epidemiológicas e sobrevida global de pacientes portadores de câncer colorretal. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, v. 3, n. 4, p. 112-116, 2013. ISSN 2238-3360.

ESTEVEZ-GARCIA, P. et al. Gene expression profile predictive of response to chemotherapy in metastatic colorectal cancer. **Oncotarget**, v. 6, n. 8, p. 6151, 2015.

GAJATE, P. et al. Influence of KRAS p.G13D mutation in patients with metastatic colorectal cancer treated with cetuximab. **Clin Colorectal Cancer**, v. 11, n. 4, p. 291-6, Dec 2012. ISSN 1938-0674 (Electronic) 1533-0028 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22537608> >.

INCA, I. N. D. C. J. A. G. D. S. C. G. D. A. E. ABC do câncer : abordagens básicas para o controle do câncer. n. 2, 2012. ISSN 978-85-7318-202-6

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA, I. Estimativa 2016/2017. Rio de Janeiro, 2016. Disponível em: < <http://www.inca.gov.br/wcm/dncc/2015/portipos.asp> >. Acesso em: 23 de Janeiro.

KILPATRICK, E. et al. Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes. **Diabetologia**, v. 50, n. 12, p. 2553-2561, 2007. ISSN 0012-186X.

LAZZERI, C. et al. Prognostic impact of early glucose variability in acute heart failure patients. **International journal of cardiology**, v. 2, n. 177, p. 693-695, 2014. ISSN 0167-5273.

LIÈVRE, A. et al. KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab. **Journal of Clinical Oncology**, v. 26, n. 3, p. 374-379, 2008. ISSN 0732-183X.

LIMBURG, P. J. et al. Insulin, glucose, insulin resistance, and incident colorectal cancer in male smokers. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 4, n. 12, p. 1514-1521, 2006. ISSN 1542-3565.

LIN, J. H. et al. Association between sex hormones and colorectal cancer risk in men and women. **Clin Gastroenterol Hepatol**, v. 11, n. 4, p. 419-424 e1, Apr 2013. ISSN 1542-7714 (Electronic) 1542-3565 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23200979> >.

LIU, J. J. et al. Metabolic syndrome and colorectal cancer: is hyperinsulinemia/insulin receptor-mediated angiogenesis a critical process? **Journal of geriatric oncology**, v. 5, n. 1, p. 40-48, 2014. ISSN 1879-4068.

MARTINEZ-OUTSCHOORN, U.; SOTGIA, F.; LISANTI, M. P. Tumor microenvironment and metabolic synergy in breast cancers: critical importance of mitochondrial fuels and function. *Seminars in oncology*, 2014, Elsevier. p.195-216.

MELLBIN, L. G. et al. The relationship between glycaemic variability and cardiovascular complications in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes: a report from the DIGAMI 2 trial. **European heart journal**, v. 34, n. 5, p. 374-379, 2013. ISSN 0195-668X.

OLIVEIRA, T. R.; FORTES, R. C. Hábitos alimentares de pacientes com câncer colorretal. **J Health Sci Inst**, v. 31, n. 1, p. 59-64, 2013.

ORGANIZATION, W. H. **National cancer control programmes: policies and managerial guidelines**. World Health Organization, 2002. ISBN 9241545577.

PANDEY, N. R.; BIAN, Y.-Y.; SHOU, S.-T. Significance of blood pressure variability in patients with sepsis. **World journal of emergency medicine**, v. 5, n. 1, p. 42, 2014.

ROSAS, M. S. et al. Incidência do câncer no Brasil e o potencial uso dos derivados de isatinas na cancerologia experimental. **Revista Virtual de Química**, v. 5, n. 2, p. 243-265, 2013. ISSN 1984-6835.

RUIZ, R. B.; HERNÁNDEZ, P. S. Diet and cancer: risk factors and epidemiological evidence. **Maturitas**, v. 77, n. 3, p. 202-208, 2014. ISSN 0378-5122.

SANDHU, M. S.; WHITE, I. R.; MCPHERSON, K. Systematic review of the prospective cohort studies on meat consumption and colorectal cancer risk. **Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers**, v. 10, n. 5, p. 439-446, 2001. ISSN 1055-9965.

SHARMA, A. et al. Colorectal cancer: Histopathologic differences in tumor characteristics between patients with and without diabetes. **Clinical colorectal cancer**, v. 13, n. 1, p. 54-61, 2014. ISSN 1533-0028.

SHEN, Z. et al. Metabolic syndrome is an important factor for the evolution of prognosis of colorectal cancer: survival, recurrence, and liver metastasis. **Am J Surg**, v. 200, n. 1, p. 59-63, Jul 2010. ISSN 1879-1883 (Electronic) 0002-9610 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20074697> >.

SHIN, H.-Y. et al. Association between fasting serum glucose levels and incidence of colorectal cancer in Korean men: the Korean Cancer Prevention Study-II. **Metabolism**, v. 63, n. 10, p. 1250-1256, 2014. ISSN 0026-0495.

SHIN, H. Y. et al. Association between fasting serum glucose levels and incidence of colorectal cancer in Korean men: the Korean Cancer Prevention Study-II. **Metabolism**, v. 63, n. 10, p. 1250-6, Oct 2014. ISSN 1532-8600 (Electronic) 0026-0495 (Linking). Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25113383> >.

SIEGEL, R.; DESANTIS, C.; JEMAL, A. Colorectal cancer statistics, 2014. **CA: a cancer journal for clinicians**, v. 64, n. 2, p. 104-117, 2014. ISSN 1542-4863.

TANIGUCHI, L. et al. Metabolic factors accelerate colorectal adenoma recurrence. **BMC gastroenterology**, v. 14, n. 1, p. 187, 2014. ISSN 1471-230X.

YANG, Y. X.; HENNESSY, S.; LEWIS, J. D. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients. **Gastroenterology**, v. 127, n. 4, p. 1044-1050, 2004. ISSN 00165085.

YOU, J. et al. Metabolic syndrome contributes to an increased recurrence risk of non-metastatic colorectal cancer. **Oncotarget**, v. 6, n. 23, p. 19880-19890, 2015.

ZHANG, X.-L. et al. Association between glucose variability and adverse in-hospital outcomes for Chinese patients with acute coronary syndrome. **Saudi medical journal**, v. 31, n. 10, p. 1146-1151, 2010. ISSN 1658-3175.

APÊNDICES

APÊNDICE A: PROTOCOLO PARA COLETA DE VARIÁVEI GLICEMIA EM JEJUM

CD NO PROJETO	
Diabético	() 1.Sim () 2. Não
DATA DA COLETA	____/____/____ (DD/MM/AAAA)
NOME COLETADOR	

VARIÁVEL	COLETAS	UNIDADE	DATA DA COLETA
GLICEMIA DE JEJUM	Coleta1:_____		____/____/____(DD/MM/AAAA)
	Coleta2:_____		____/____/____(DD/MM/AAAA)
	Coleta3:_____		____/____/____(DD/MM/AAAA)
	Coleta4:_____		____/____/____(DD/MM/AAAA)
	Coleta5:_____		____/____/____(DD/MM/AAAA)
	Coleta6:_____		____/____/____ (DD/MM/AAAA)
	Coleta7:_____		____/____/____ (DD/MM/AAAA)
	Coleta8:_____		____/____/____

		(DD/MM/AAAA)
	Coleta9:_____	_____/_____/_____ (DD/MM/AAAA)
	Coleta10:_____	_____/_____/_____ (DD/MM/AAAA)
	Coleta11:_____	_____/_____/_____ (DD/MM/AAAA)
	Coleta12:_____	_____/_____/_____ (DD/MM/AAAA)

APÊNDICE B: PROTOCOLO PARA COLETA DE DADOS DE PERFIL DOS PACIENTES

CD NO PROJETO:	
IDADE:	
SEXO:	[1] M [2] F
DATA DA COLETA	____/____/____ (DD/MM/AAAA)
NOME COLETADOR	

DATA DO PRIMEIRO ATENDIMENTO	____/____/____ (DD/MM/AAAA)-
DATA DO DIAGNÓSTICO/ ANATOMOPATOLÓGICO:	____/____/____ (DD/MM/AAAA)
IDADE NO DIAGNÓSTICO	
TIPO HISTOLÓGICO:	
MUTAÇÃO DO GENE K- RAS:	[1] SIM [2] NÃO
SÍTIO PRIMÁRIO DO TUMOR:	[1] CECO [2] CÓLON ASCENDENTE [3] CÓLON TRANSVERSO [4] CÓLON DESCENDENTE [5] CÓLON SIGMÓIDE [6] RETO [7] ÂNUS
TAMANHO DO TUMOR	

NO DIAGNÓSTICO – T:	(MEDIDA DO MAIOR EIXO DO TURMO EM CM)
LINFONODOS COMPROMETIDOS – N:	
METÁSTASE A DISTÂNCIA:	[1] SIM [2] NÃO [3] NÃO AVALIADO
SÍTIO DE METÁSTASE:	[1] NÃO ESPECIFICADO [2] ADRENAIS [3] CARCINOMATOSE PERITONEAL [4] CÉREBRO [5] ESTÔMAGO [6] FÍGADO [7] INTESTINO DELGADO [8] INTESTINO GROSSO [9] LINFONODOS REGIONAIS [10] OSSOS [11] PLEURA [12] PULMÕES [13] RETROPERITONEO [14] RIM [15] SEM METÁSTASE [16] NÃO AVALIADO
ESTADIMANETO PATOLÓGICO	T- N- M-
ESTADIAMENTO CLÍNICO:	[1] I [2] II [3] III [4] IV
TRATAMENTO ANTERIOR	[1] SIM [2] NÃO
QUAL TRATAMENTO ANTERIOR	

TRATAMENTO AO ENTRAR NO SERVIÇO	
PRIMEIRO EXAME DE IMAGEM	[1] SIM [2] NÃO
DATA DO PRIMEIRO EXAME	_____/_____/_____(DD/MM/AAAA)
SEGUNDO EXAME DE IMAGEM	[1] SIM [2] NÃO
DATA DO SEGUNDO EXAME	_____/_____/_____(DD/MM/AAAA)
RESPOSTA AO TRATAMENTO SEGUNDO EXAME	[1] RC [2] RP [3] ED [4] PD
TERCEIRO EXAME DE IMAGEM	[1] SIM [2] NÃO
DATA DO TERCEIRO EXAME	_____/_____/_____(DD/MM/AAAA)
RESPOSTA AO TRATAMENTO TERCEIRO EXAME	[1] RC [2] RP [3] ED [4] PD
QUARTO EXAME DE IMAGEM	[1] SIM [2] NÃO
DATA DO QUARTO EXAME	_____/_____/_____(DD/MM/AAAA)
RESPOSTA AO TRATAMENTO QUARTO EXAME	[1] RC [2] RP [3] ED [4] PD

ANEXOS

Glucose variations and its impact on the treatment response in advanced colorectal cancer

Jonathan Souza Sarraf^{1,2,3}; Taynah Cascaes Puty^{1,2,4}; Gabriel Seabra Aguiar de Brito^{1,3}; Rebeca da Paixão Cleophas Cunha^{1,4}; Gércia Samilles Almeida Lira^{1,5}; Luis Eduardo Werneck de Carvalho^{1,2}; Fernando Afonso Fonseca^{1,2}; Fernando Adami^{1,2}.

1- Oncológica Brasil – Education and Research, Belém-PA, Brazil

2 - Faculdade de Medicina do ABC, Santo André-SP, Brazil

3 - Universidade Federal do Pará, Belém-Pa, Brazil

4 - Universidade do Estado do Pará, Belém-PA, Brazil

5 - Centro Universitário do Pará, Belém -PA, Brazil

Corresponding author: Jonathan Souza Sarraf , Jonathan.sarraf@oncologica.com.br;

Postal address: Av. Visconde de Souza Franco, 570 – Zip Code 66053-000

Running head: Glucose variation and treatment response in colorectal cancer

Keywords

Colorectal cancer, glucose variation, treatment response.

Summary

Background: Serum glucose is commonly associated a bad clinical prognosis in many diseases, including colorectal cancer). However, it is unknown the real impact of glucose variation on the treatment and prognosis of CRC patients. Through the absence of information, this study aimed correlate GV and treatment response in advanced CRC. **Patients and Methods:** 38 CRC people stage III and IV first compound this study, which were selected only who has two consecutive computed-tomography scan and more one SG among on the

CT-Scans, remaining 19 people. **Results:** The mean age of 19 analyzed subjects was 58.6 years $sd=18.26$; CI 95% 50.9 – 71.0). Most of the patients were men (59%), with Wild-Type KRAS mutation (63,2%), without metastasis (71%) and in clinical stage III (73,3%). No statistically significant value was found ($p=0.126$) between GV and treatment response in advanced CRC patients. **Conclusion:** These findings cannot indicate a direct association between GV and treatment response in advanced CRC patient, but opens space for evaluate new methods of handling glucose variations, in attempt to get a better understanding about how the glucose may influence the CRC prognosis.

1. Introduction

The colorectal cancer (CRC) is linked to high morbidity and mortality, mainly in advanced stages [1]. In Brazil, 2016, it is estimated 16.600 new cases for men and 17.620 for women [2].

Is important understand the influence of serum glucose (SG) in CRC tumorigenesis and it role in tumor cell behavior, cancer microenvironment and may be important for monitoring CRC patients. When there are high levels of SG and prolonged use of insulin, the development risk of CRC is increased [3-6]. The intracellular glucose metabolism has an important role in cellular proliferation and increase of tumor size of CCR [7, 8].

The glucose variation (GV) in CRC people is still little shown as relevant prognosis factor. However, SG is considered risk predictor for biological outcomes in patients in intensive care unit (ICU) [9, 10] and in mellitus diabetes carriers [11, 12].

Therefore, this study aims to initiate a discussion about the relation between SG variation and treatment response, as well as the methods to handling the analysis of this variation in patients with advanced CRC.

2. Method

Retrospective cohort study, developed from January 2012 to July 2015 in Oncológica Brasil Hospital, in Belém-Pará. Clinical records of thirty-eight individuals with colorectal cancer were studied. Out of them were excluded those who did not have: i) fasting SG test during the first CR-Scan image examination; ii) at least two fasting SG tests between the first image examination and the subsequent one; iii) computed tomography scan (CT-Scan) after the diagnosis and subsequent CT-Scan. A total of 19 fit subjects remained in the study.

The glucose test was done in fasting patients for at least of 8 hours prior to the test. The results of CT-Scan were obtained by the evaluation of a

radiologist. The variation of SG level was defined as all SG standard deviation (sd) for each patient.

The treatment response (yes or no) was classified by radiological response (RECIST). Treatment response (yes) was defined as tumor size decrease or disease stabilization. Treatment response (no) was defined as increased tumor growth (increase >10% in tumor volume) and/or metastasis.

Data were extracted in duplicate, and then it was done an assessment of the data consistency. The diagnosis of CRC was defined as the start of study follow-up (t0) and the second image examination was in the end of study follow-up (t1).

This study was approved in ethic committee of Faculdade de Medicina do ABC, number 1.173.508.

3. Result

The mean age of 19 analyzed subjects was 58.6 years (sd=18.26; CI 95% 50.9 – 71.0). Table 1 shows the epidemiological-clinical characteristics of individuals. The test power, calculated after, was 50%. In addition to the sample, we used for this count the following parameters: mean of serum glucose levels and sd of serum glucose levels as treatment response, using 5% alfa.

The median follow-up time of subjects and time between the first and the second image examination was 7.8 months (p25%-75%= 5.5 ; 18.7) and 5 months (p25%-75%= 3.6 ; 8.0), respectively. The mean of number of glucose tests during the follow-up was 5.7 (sd=2.2).

On analyzing the association between glucose variation (sd) and treatment response (Figure 2) no statistically significant value was found (p=0.126).

4. Discussion

No studies were found on the relation between the GV and response to treatment in individuals with cancer. Despite of that, the influence of glucose levels [13, 14], insulin levels [6, 13, 15], presence of de Diabetes Melitus [16] levels and Metabolic Syndrome presence [5, 17] are already related with the increased risk to CRC development [6, 13, 16] and impact on the prognosis of those patients [5, 14, 16, 17].

The mean age of the subjects analyzed (58.6 years) was similar with what other authors have reported (52.1 to 68 yeas) [6, 18-20]. Moreover, the proportion of individuals identified with KRAS gene mutation (36.8%) was also similar with the literature findings (27% to 47%) [18-25], showing consistency with the findings of previous studies.

Figure 1- p- Wilcoxon-Mann-Whitney test; * Glucose Variation besides standard deviation (sd); **Treatment response in studies as a risk factor for biological outcomes [11, 12, 26].

ICU data showed a large variation of glucose [9, 10] and blood pressure [27], may have a negative impact on the patients' prognosis. This factor promotes a discussion about the variation, and not only glucose levels, interfering in

biological outcomes. Thus, we began to think on the impact of methods of glucose measure and how the fluctuations follow up may be important for the CRC patients.

It's important to stand out the great difficult in stablishing a consensus on the handling of glucose variation. Several studies report the use of standard deviation as main measure [9-11, 28], but the coefficient of variation may also be used to measure it [9]. The studies of heart rate variability are example of the diverse methods for evaluating a given biological factor [29]. Thus, the establishment of a measure method with the corresponding patterns could be relevant in understanding the glucose variations as a prognosis marker.

Sample size, the lack of a set time to follow up the individuals and number of glucose tests may be highlighted as limiting factors of this research. However, the entry of new patients should increase the power of test to confirm or refute the pointed results of this study. In addition, those points could be corrected as an effort to perform more sensible analyzes to assessing the influence of follow up time and the number of measures of SG in the proposed outcomes.

5. Conclusion

The reflection on new methods to assess the impact of metabolic factors is important for the understanding of the diverse influences of endogenous factors on the pathology prognosis. This study opens space for new debates that can encompass larger samples, control of other associated factors and evaluate new methods of handling glucose variations, in attempt to get a better understanding about how the glucose may influence the CRC prognosis.

6. Referência

[1] J.H. Lin, S.M. Zhang, K.M. Rexrode, J.E. Manson, A.T. Chan, K. Wu, S.S. Tworoger, S.E. Hankinson, C. Fuchs, J.M. Gaziano, J.E. Buring, E.

Giovannucci, Association between sex hormones and colorectal cancer risk in men and women, *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* 11(4) (2013) 419-424 e1.

[2] I.N.d.C.J.a.G.d.S. (INCA), Estimativa 2016/2017, 2016. <http://www.inca.gov.br/wcm/dncc/2015/por-tipos.asp>. (Accessed 23 de Janeiro 2016).

[3] P.J. Limburg, R.Z. Stolzenberg-Solomon, R.A. Vierkant, K. Roberts, T.A. Sellers, P.R. Taylor, J. Virtamo, J.R. Cerhan, D. Albanes, Insulin, glucose, insulin resistance, and incident colorectal cancer in male smokers, *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 4(12) (2006) 1514-1521.

[4] A. Sharma, H. Ng, A. Kumar, K. Teli, J. Randhawa, J. Record, M. Maroules, Colorectal cancer: Histopathologic differences in tumor characteristics between patients with and without diabetes, *Clinical colorectal cancer* 13(1) (2014) 54-61.

[5] Z. Shen, Y. Ye, L. Bin, M. Yin, X. Yang, K. Jiang, S. Wang, Metabolic syndrome is an important factor for the evolution of prognosis of colorectal cancer: survival, recurrence, and liver metastasis, *American journal of surgery* 200(1) (2010) 59-63.

[6] H.Y. Shin, K.J. Jung, J.A. Linton, S.H. Jee, Association between fasting serum glucose levels and incidence of colorectal cancer in Korean men: the Korean Cancer Prevention Study-II, *Metabolism: clinical and experimental* 63(10) (2014) 1250-6.

[7] U. Martinez-Outschoorn, F. Sotgia, M.P. Lisanti, Tumor microenvironment and metabolic synergy in breast cancers: critical importance of mitochondrial fuels and function, *Seminars in oncology*, Elsevier, 2014, pp. 195-216.

[8] P. Estevez-Garcia, F. Rivera, S. Molina-Pinelo, M. Benavent, J. Gómez, M.L. Limón, M.D. Pastor, J. Martinez-Perez, L. Paz-Ares, A. Carnero, Gene expression profile predictive of response to chemotherapy in metastatic colorectal cancer, *Oncotarget* 6(8) (2015) 6151.

[9] B. Egi, Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients, *Anesthesiology* 105(2) (2006) 244.

[10] C. Lazzeri, S. Valente, M. Chiostrì, M.G. D'Alfonso, G.F. Gensini, Prognostic impact of early glucose variability in acute heart failure patients, *International journal of cardiology* 2(177) (2014) 693-695.

[11] X.-L. Zhang, J.-M. Lu, G.-L. Shan, Z.-J. Yang, W.-Y. Yang, Association between glucose variability and adverse in-hospital outcomes for Chinese patients with acute coronary syndrome, *Saudi medical journal* 31(10) (2010) 1146-1151.

[12] J. Bragd, U. Adamson, L. Bäcklund, P. Lins, E. Moberg, P. Oskarsson, Can glycaemic variability, as calculated from blood glucose self-monitoring, predict the development of complications in type 1 diabetes over a decade?, *Diabetes & metabolism* 34(6) (2008) 612-616.

[13] L.A. Colangelo, S.M. Gapstur, P.H. Gann, A.R. Dyer, K. Liu, Colorectal cancer mortality and factors related to the insulin resistance syndrome, *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 11(4) (2002) 385-391.

[14] L. Taniguchi, T. Higurashi, T. Uchiyama, Y. Kondo, E. Uchida, S. Uchiyama, F. Jono, J. Hamanaka, H. Kuriyama, Y. Hata, Metabolic factors accelerate colorectal adenoma recurrence, *BMC gastroenterology* 14(1) (2014) 187.

- [15] Y.X. Yang, S. Hennessy, J.D. Lewis, Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients, *Gastroenterology* 127(4) (2004) 1044-1050.
- [16] A.N. Dehal, C.C. Newton, E.J. Jacobs, A.V. Patel, S.M. Gapstur, P.T. Campbell, Impact of diabetes mellitus and insulin use on survival after colorectal cancer diagnosis: the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort, *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 30(1) (2012) 53-9.
- [17] J. You, W.-Y. Liu, G.-Q. Zhu, O.-C. Wang, R.-M. Ma, G.-Q. Huang, K.-Q. Shi, G.-L. Guo, M. Braddock, M.-H. Zheng, Metabolic syndrome contributes to an increased recurrence risk of non-metastatic colorectal cancer, *Oncotarget* 6(23) (2015) 19880-19890.
- [18] H. Andreyev, A. Norman, D. Cunningham, J. Oates, B. Dix, B. Iacopetta, J. Young, T. Walsh, R. Ward, N. Hawkins, Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the 'RASCAL II' study, *British journal of cancer* 85(5) (2001) 692.
- [19] H.J.N. Andreyev, A.R. Norman, P.A. Clarke, D. Cunningham, J.R. Oates, Kirsten ras mutations in patients with colorectal cancer: the multicenter "RASCAL" study, *Journal of the National Cancer Institute* 90(9) (1998) 675-684.
- [20] T. Bader, A. Ismail, Higher prevalence of KRAS mutations in colorectal cancer in Saudi Arabia: Propensity for lung metastasis, *Alexandria Journal of Medicine* 50(3) (2014) 203-209.
- [21] H. Bando, T. Yoshino, S. Yuki, E. Shinozaki, T. Nishina, S. Kadowaki, K. Yamazaki, S. Kajiuura, K. Tsuchihara, S. Fujii, T. Yamanaka, A. Ohtsu, Clinical outcome of Japanese metastatic colorectal cancer patients harbouring the KRAS p.G13D mutation treated with cetuximab + irinotecan, *Japanese journal of clinical oncology* 42(12) (2012) 1146-51.
- [22] D. Calistri, C. Rengucci, I. Seymour, A. Lattuneddu, A.M. Polifemo, F. Monti, L. Saragoni, D. Amadori, Mutation analysis of p53, K-ras, and BRAF genes in colorectal cancer progression, *Journal of cellular physiology* 204(2) (2005) 484-8.
- [23] F. Di Fiore, F. Blanchard, F. Charbonnier, F. Le Pessot, A. Lamy, M.P. Galais, L. Bastit, A. Killian, R. Sesboue, J.J. Tuech, A.M. Queuniet, B. Paillet, J.C. Sabourin, F. Michot, P. Michel, T. Frebourg, Clinical relevance of KRAS mutation detection in metastatic colorectal cancer treated by Cetuximab plus chemotherapy, *Br J Cancer* 96(8) (2007) 1166-9.
- [24] P. Gajate, J. Sastre, I. Bando, T. Alonso, L. Cillero, J. Sanz, T. Caldes, E. Diaz-Rubio, Influence of KRAS p.G13D mutation in patients with metastatic colorectal cancer treated with cetuximab, *Clin Colorectal Cancer* 11(4) (2012) 291-6.
- [25] A. Lièvre, J.-B. Bachet, V. Boige, A. Cayre, D. Le Corre, E. Buc, M. Ychou, O. Bouché, B. Landi, C. Louvet, KRAS mutations as an independent prognostic factor in patients with advanced colorectal cancer treated with cetuximab, *Journal of Clinical Oncology* 26(3) (2008) 374-379.
- [26] L.G. Mellbin, K. Malmberg, L. Rydén, H. Wedel, D. Vestberg, M. Lind, The relationship between glycaemic variability and cardiovascular complications in patients with acute myocardial infarction and type 2 diabetes: a report from the DIGAMI 2 trial, *European heart journal* 34(5) (2013) 374-379.
- [27] N.R. Pandey, Y.-y. Bian, S.-t. Shou, Significance of blood pressure variability in patients with sepsis, *World journal of emergency medicine* 5(1) (2014) 42.

- [28] E. Kilpatrick, A. Rigby, K. Goode, S. Atkin, Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes, *Diabetologia* 50(12) (2007) 2553-2561.
- [29] T.D. de Carvalho, C.M. Pastre, R.C. Rossi, L. de Abreu, V. Valenti, L.M. Vanderlei, Índices geométricos de variabilidade da frequência cardíaca na doença pulmonar obstrutiva crônica, *Revista Portuguesa de Pneumologia* 17(6) (2011) 260-265.

Acknowledgements

We are grateful all reviews for Thiago Hérick de Sá, PhD in Public Health Nutrition – University of São Paulo (USP), during the beginning of this study. His contributions were so important for the improve the methods and quality of this article.

Funding

This work was supported by the Oncologica Brazil – Education and Research;

Statement of Ethics

The authors have no ethical conflicts to disclose.

Disclosure Statement

The authors have no conflicts of interest to disclose.

Figures and Tables capture

Figure 3- Patient's follow-up diagram. SG= serum glucose; CT-Scan: computed tomography scan

Figure 2 - Association between glucose variation (sd) and treatment response

Table 1 - Epidemiological and clinical characteristics of subjects with colorectal cancer. Belém, 2015.

Characteristics	N	%	CI-95%
Sex			
Male	13	59.10	0.39 ; 0.87
Female	9	40.90	0.12 ; 0.60
KRAS Mutation			
Wilt-Type KRAS	12	63.20	0.39 ; 0.87
KRAS Mutation	7	36.80	0.12 ; 0.60
Metastasis			
Peritoneal carcinomatosis	1	5.26	-0.05 ; 0.16
Liver	2	10.52	-0.04 ; 0.25
Bone	1	5.26	-0.57 ; 0.16
Retroperitoneal	1	5.26	-0.57 ; 0.16
Without metastasis	14	73.70	0.51 ; 0.95
Clinical staging			
III	14	73.70	0.51 ; 0.94
IV	5	26.30	0.04 ; 0.48