



Cessação tabágica antes do início da quimioterapia no câncer de pulmão de células não pequenas metastático: influência sobre o prognóstico

Ana Rita Diegues Linhas^{1,a}, Margarida Carmo Pinho Dias^{1,2,b},
Ana Maria Paixão Barroso^{1,2,c}

AO EDITOR,

O tabagismo é o fator de risco mais bem estabelecido para câncer de pulmão (CP), e aproximadamente 70% dos óbitos relacionados ao CP são atribuíveis ao fumo.⁽¹⁾ Os carcinógenos na fumaça do cigarro podem agir não somente como indutores genéticos, mas também como promotores da progressão da doença.⁽²⁾ Além disso, o tabagismo tem vários outros efeitos negativos, como a redução da qualidade de vida⁽³⁾ e a piora de *performance status*⁽⁴⁾ em pacientes que continuam a fumar após o diagnóstico de CP. Dados anteriores já mostraram que continuar a fumar após um diagnóstico de CP em estágio inicial está associado a um maior risco de recidiva de CP, segundo tumor primário e mortalidade por todas as causas.⁽⁵⁾ O impacto da cessação tabágica durante o tratamento sobre os desfechos em pacientes com doença metastática ainda não está bem definido. Aqui, nosso objetivo foi avaliar o impacto da cessação tabágica antes do início da quimioterapia sobre a sobrevida geral (SG) em pacientes com câncer de pulmão de células não pequenas (CPCNP) avançado.

Entre janeiro de 2011 e dezembro de 2015, os pacientes encaminhados ao nosso centro e diagnosticados com adenocarcinoma metastático ou carcinoma de células escamosas (CCE) metastático foram estudados retrospectivamente. Foram incluídos pacientes com hábitos ativos de tabagismo e tratados com no mínimo um ciclo de quimioterapia; pacientes tratados com inibidores da tirosina quinase foram excluídos. A terapia sistêmica não foi adiada em nenhum momento, independentemente do estado de tabagismo dos pacientes. Todos os pacientes incluídos no estudo foram submetidos a uma breve intervenção para a cessação do tabagismo e foram convidados a participar de uma consulta com um especialista. A cessação do tabagismo foi confirmada através de medidas do CO exalado. Comparamos as características clínicas dos pacientes que conseguiram parar de fumar com as daqueles que não conseguiram. Esses dois grupos foram subdivididos de acordo com os resultados histológicos para investigar a SG, que foi definida como o intervalo de tempo entre o diagnóstico patológico e a morte ou a última avaliação de acompanhamento. As estimativas de sobrevida foram obtidas pelo método de Kaplan-Meier. A regressão de Cox foi usada para testar o impacto de múltiplas variáveis sobre a SG.

O estudo compreendeu um total de 97 pacientes (média de idade = 57 ± 10 anos), dos quais 89 eram homens (91,8%). O tipo histológico principal foi adenocarcinoma, em 74 pacientes (76,3%) 52 pacientes (53,6%) foram classificados como tendo um escore de 1 na escala de *performance status* do *Eastern Cooperative Oncology Group*⁽⁶⁾; e 55 (56,7%) não apresentavam perda de peso ao diagnóstico. As comorbidades mais prevalentes foram hipertensão arterial, em 18 pacientes (18,6%); e diabetes mellitus (DM), em 7 (7,2%). Dos 97 pacientes, 79 (81,4%) tinham uma carga tabágica > 30 maços-ano. Os esquemas quimioterápicos utilizados foram platina combinada com pemetrexede, em 67 pacientes (39,1%); platina combinada com gemcitabina, em 17 (17,5%); e monoterapia com vinorelbina oral, em 13 (13,4%). Cinquenta pacientes (51,5%) pararam de fumar, mas 47 (48,5%) somente pararam após o início da quimioterapia, e apenas 11 (22%) compareceram a uma consulta especializada. A mediana do tempo para a cessação tabágica foi de 4 meses (intervalo interquartil: 1,2,2). A comparação desses dois subgrupos em relação às características estudadas não mostrou diferenças significativas, exceto para sexo (Tabela 1). Em geral, o subgrupo de pacientes que pararam de fumar antes do início da quimioterapia, comparado ao subgrupo dos que continuaram fumando, apresentou uma superior mediana de SG. Contudo, essa diferença foi significativa naqueles diagnosticados com CCE (7,0 meses vs. 2,5 meses; $p = 0,010$), mas não naqueles com adenocarcinoma (10 meses vs. 9 meses; $p = 0,754$; Figura 1). A análise multivariada mostrou que parar de fumar antes da quimioterapia foi o único fator associado a uma SG superior — razão de risco (RR) = 0,19; $p = 0,004$; IC95%: 0,06-0,59 — em pacientes com CCE. Em pacientes com adenocarcinoma, a análise multivariada mostrou um prognóstico mais sombrio naqueles tratados com carboplatina mais pemetrexede (RR = 2,29; $p = 0,003$; IC95%: 1,32-3,40) ou monoterapia com vinorelbina oral (RR = 3,46; $p = 0,002$; IC95%: 1,57-7,63) quando comparados a pacientes tratados com cisplatina mais pemetrexede. A presença de DM foi associada a um efeito protetor (RR = 0,27; $p = 0,029$; IC95%: 0,08-0,87), bem como o tempo total de cessação do tabagismo, com uma redução de aproximadamente 8% no risco de morte para cada mês de cessação do tabagismo (RR = 0,92; $p < 0,001$; IC95%: 0,90-0,95).

O tabagismo tem sido descrito como um fator prognóstico independente para a curta sobrevida

1. Departamento de Pneumologia, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, Porto, Portugal.

2. Unidade Multidisciplinar de Tumores Torácicos, Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, Porto, Portugal.

a. <http://orcid.org/0000-0001-9992-9191>; b. <http://orcid.org/0000-0002-6267-1788>; c. <http://orcid.org/0000-0002-0183-3763>

Tabela 1. Comparação das características da amostra conforme o status do tabagismo no início da quimioterapia.^a

Características	Cessação do tabagismo antes da quimioterapia		p
	Não (n = 47; 48,5%)	Sim (n = 50; 51,5%)	
Sexo			
Masculino	47 (100)	42 (84)	0,006
Feminino	0 (0)	8 (16)	
Idade, anos	59 ± 10	60 ± 10	0,324
Classificação histológica			
Adenocarcinoma	37 (78,7)	37 (74,0)	0,585
Carcinoma de células escamosas	10 (21,3)	13 (26,0)	
Estádio ^b			
M1a	17 (36,2)	18 (36,0)	0,653
M1b	26 (55,3)	29 (58,0)	0,876
M1c	4 (8,5)	3 (6,0)	0,365
Comorbidades			
Doença cardiovascular	0 (0)	2 (4)	0,495
Diabetes mellitus	5 (10,6)	2 (4)	0,259
Hipertensão	9 (19,1)	9 (18)	0,884
Carga tabágica > 30 maços-ano			
Não	11 (23,4)	7 (14,0)	0,234
Sim	36 (76,6)	43 (86,0)	
Carga tabágica, maços-ano	51 ± 22	51 ± 21	0,800
Performance status ^c			
0	20 (42,6)	22 (44)	0,800
1	26 (55,3)	26 (52)	
2	0 (0)	1 (2)	
3	1 (2,1)	1 (2)	
Perda de peso ^d			
0%	25 (53,2)	30 (60)	0,662
> 5%	16 (34)	15 (30)	
> 10%	6 (12,8)	5 (10)	
Regime quimioterápico			
Cisplatina mais pemetrexede	20 (42,6)	15 (30)	0,751
Carboplatina mais pemetrexede	13 (27,7)	19 (38)	
Cisplatina mais gemcitabina	3 (6,4)	3 (6)	
Carboplatina mais gemcitabina	5 (10,6)	6 (12)	
Monoterapia com vinorelbina	6 (12,8)	4 (14)	

^aValores expressos como n (%) ou média ± dp. ^bBrierley et al.⁽⁷⁾. ^cEscala do *Eastern Cooperative Oncology Group*.

^dProporção de perda de peso em um período de seis meses.

em pacientes com CPCNP avançado.⁽⁷⁾ Contudo, o impacto de parar de fumar sobre o prognóstico de CP metastático antes do início da quimioterapia não foi avaliado. Nossa revisão retrospectiva de uma experiência de cinco anos no tratamento dos dois tipos mais comuns de CPCNP mostrou que o uso continuado de tabaco por pacientes com CCE durante a quimioterapia está associado à redução da sobrevida. Também encontramos uma tendência semelhante em pacientes com adenocarcinoma. A diferença em relação à significância estatística entre os subgrupos de CCE e adenocarcinoma pode ser explicada pela maior proporção de pacientes estadiados como M1a⁽⁸⁾ no subgrupo CCE do que no subgrupo adenocarcinoma. Contudo, a análise multivariada não mostrou qualquer influência do estadiamento da metástase na sobrevida desses subgrupos. Dados

anteriores mostraram que a nicotina inibe a apoptose induzida por terapias sistêmicas em pacientes com doença metastática e, consequentemente, aumenta a resistência ao tratamento.⁽⁹⁾ Além disso, a nicotina aumenta o crescimento do tumor e a neovascularização.⁽⁵⁾ Assim, tanto a exposição ao tabaco antes do início do tratamento quanto à interação da nicotina com a quimioterapia podem fornecer possíveis explicações para prognósticos menos favoráveis em fumantes. Em nosso estudo, a análise multivariada mostrou um impacto negativo de alguns tipos de quimioterapia, tais como carboplatina mais pemetrexede ou monoterapia com vinorelbina oral, sobre a sobrevida de pacientes com adenocarcinoma. Uma possível explicação poderia ser o *performance status* inferior dos pacientes não tratados com cisplatina. Por outro lado, um estudo anterior mostrou que a sobrevida de fumantes com CPCNP

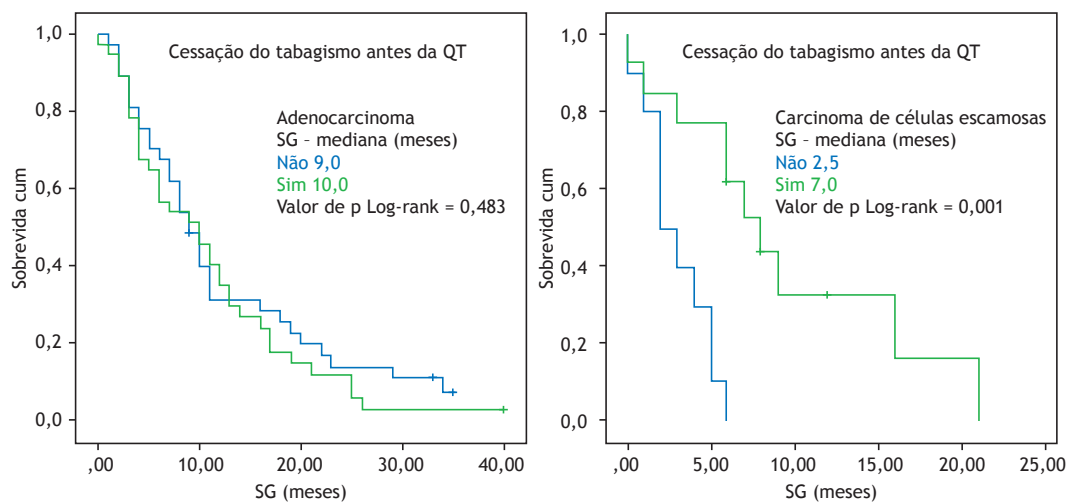


Figura 1. Sobrevida geral (SG) em pacientes com adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas de acordo com o status do tabagismo no início da quimioterapia (QT). Cum: cumulativo.

avançado foi significativamente menor que a de não fumantes, mesmo após ajuste para sensibilidade a um tipo específico de quimioterapia.⁽¹⁰⁾ A análise multivariada também mostrou uma influência prognóstica positiva do DM em pacientes com adenocarcinoma (no entanto, o número de pacientes com DM foi baixo). O efeito do DM em pacientes com prognóstico de CPCNP permanece incerto, mas dados prévios mostraram aumento da sobrevida em pacientes com DM.⁽¹¹⁾ Descobrimos que um grande número de pacientes em nossa amostra conseguiu parar de fumar, mas apenas uma pequena proporção desses procurou alguma ajuda médica intensiva. O impacto do aconselhamento médico sobre o hábito de fumar pode ser particularmente eficaz durante o tratamento do câncer, quando os pacientes dependem muito do apoio dos médicos e, em geral, estão mais motivados a parar de fumar. Em um estudo anterior, 65% dos pacientes fumantes que estavam em tratamento para câncer de pulmão ou de cabeça e

pescoço relataram que assistência médica para parar de fumar lhes foi oferecida; metade dos fumantes relatou interesse em programas para parar de fumar.⁽¹²⁾ Pode ser necessário combinar intervenções médicas com intervenções comportamentais e farmacológicas mais intensas para aumentar a cessação do tabagismo de longo prazo entre pacientes com CP. As conclusões do nosso estudo são limitadas pelo reconhecimento das limitações inerentes a qualquer estudo retrospectivo e pelo tamanho reduzido da amostra. Além disso, outros fatores relacionados ao tabagismo, como níveis de ansiedade e qualidade de vida, não foram avaliados.

Em nossa amostra, a cessação tabágica foi um fator prognóstico independente em pacientes com CCE avançado, sugerindo que os esforços para encorajar esses pacientes a parar de fumar podem ser benéficos. São necessárias avaliações prospectivas dos determinantes da continuação do tabagismo nessa população para orientar intervenções eficazes.

REFERÊNCIAS

1. Stewart BW, Wild CP, editors. World Cancer Report 2014. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2014.
2. Yoshino I, Maehara Y. Impact of smoking status on the biological behavior of lung cancer. *Surg Today*. 2007;37(9):725-34. <https://doi.org/10.1007/s00595-007-3516-6>
3. Danson SJ, Rowland C, Rowe R, Ellis S, Crabtree C, Horsman JM, et al. The relationship between smoking and quality of life in advanced lung cancer patients: a prospective longitudinal study. *Support Care Cancer*. 2014;24(4):1507-16. <https://doi.org/10.1007/s00520-015-2928-x>
4. Baser S, Shannon VR, Eapen GA, Jimenez CA, Onn A, Lin E, et al. Smoking cessation after diagnosis of lung cancer is associated with a beneficial effect on performance status. *Chest*. 2006;130(6):1784-90. [https://doi.org/10.1016/S0012-3692\(15\)50902-1](https://doi.org/10.1016/S0012-3692(15)50902-1)
5. Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ*. 2010;340:b5569. <https://doi.org/10.1136/bmj.b5569>
6. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Am J Clin Oncol*. 1982;5(6):649-55.
7. Kogure Y, Ando M, Saka H, Chiba Y, Yamamoto N, Asami K, et al. Histology and smoking status predict survival of patients with advanced non-small-cell lung cancer. Results of West Japan Oncology Group (WJOG) Study 3906L. *J Thorac Oncol*. 2013;8(6):753-8. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31828b51f5>
8. Zhang J, Kamdar O, Le W, Rosen GD, Upadhyay D. Nicotine induces resistance to chemotherapy by modulating mitochondrial signaling in lung cancer. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2009;40(2):135-46. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2007-0277OC>
9. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C, editors. TNM Classification of Malignant Tumours, 8th edition. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell; 2016.
10. Tanaka S, Yanagihara K, Tamaru S, Teramukai S, Kitano T, Fukushima M. Difference in survival and prognostic factors between smokers and never-smokers with advanced non-small-cell lung cancer. *Int J Clin Oncol*. 2013;18(1):17-25. <https://doi.org/10.1007/s10147-011-0334-z>
11. Hatlen P, Grønberg BH, Langhammer A, Carlsen SM, Amundsen T. Prolonged survival in patients with lung cancer with diabetes mellitus. *J Thorac Oncol*. 2011;6(11):1810-7. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e31822a75be>
12. Cooley ME, Emmons KM, Haddad R, Wang Q, Posner M, Bueno R, et al. Patient-reported receipt of and interest in smoking cessation interventions after a diagnosis of cancer. *Cancer* 2011;117(13):2961-9. <https://doi.org/10.1002/cncr.25828>