



EDITORIAL

A diabetes *mellitus* como fator de prognóstico no carcinoma pulmonar de não pequenas células em estágio avançado. Ser ou não ser: eis uma questão *ainda* não resolvida

Diabetes mellitus as a prognostic factor in advanced non-small-cell lung cancer. To be or not to be: That is as yet an unsolved question

O cancro e a diabetes têm registado um aumento de prevalência em todo o mundo, havendo evidência epidemiológica de que os doentes diabéticos apresentem um aumento significativo de risco para determinadas neoplasias malignas, o que não parece ocorrer no carcinoma pulmonar^{1,2}, embora uma meta-análise de estudos observacionais, recentemente publicada, coloque a hipótese de a diabetes *mellitus* (DM), de forma independente, e especialmente nas mulheres, possa também aumentar o risco de cancro do pulmão³.

Por sua vez, determinados fármacos utilizados no controlo da hiperglicemia têm sido relacionados com maior ou menor risco para alguns tipos de cancro, nomeadamente no que se refere ao cancro do pulmão, os diabéticos medicados com metformina⁴⁻⁷ ou tiazolidinedionas^{4,8,9} apresentam uma menor probabilidade de o virem a desenvolver – o que não é consensual¹⁰ –, apontando-se que aqueles que vêm a padecer dessa neoplasia possam apresentar um fenótipo mais agressivo da sua doença maligna quando se encontram sob terapêutica com metformina⁴.

No cancro do pulmão, os fatores de prognóstico têm sido exaustivamente estudados^{11,12}, reconhecendo-se como clássicos o estágio anatómico do tumor, o *performance status* (PS) do doente e o subtipo histológico da neoplasia, sendo ainda considerados relevantes o género do doente, a sua idade, o tipo de terapêutica instituída e tantos outros parâmetros clínicos e biológicos nos quais se incluem, mais recentemente, algumas características genéticas e moleculares do tumor^{13,14}.

Têm sido levantadas dúvidas acerca do papel da diabetes no prognóstico e na mortalidade do cancro do pulmão, havendo trabalhos cujos resultados levam a conclusões

contraditórias no que se refere a essas questões, as quais, até à data, continuam por resolver^{1,7,12,15-17}.

A incerteza daí resultante deve-se, em parte, à heterogeneidade dos estudos em análise, ao seu desenho, ao tamanho da população incluída, ao fraco poder estatístico alcançado, à falta de inclusão de determinadas variáveis, à presença de fatores confundidores e a outras inadequabilidades que seria fastidioso indicar.

Neste contexto, Inal et al.¹⁸, com a finalidade de determinar o valor prognóstico de algumas características clínicas de doentes com carcinomas pulmonares de não pequenas células (CPNPC) em estágio avançado, sob terapêutica com dupletos à base de platino – especialmente no que se refere ao impacto da DM no intervalo livre de progressão da doença (PFS) e na sobrevivência global dos doentes (OS) –, implementaram um estudo retrospectivo (442 doentes com CPNPC em estágio avançado da doença, sendo 66 diabéticos), cujos resultados se encontram publicados no presente número da Revista Portuguesa de Pneumologia¹⁸.

Nesse estudo analisam variáveis potencialmente prognósticas, incluindo a DM, constatando, por análise univariada, que, para a OS, o PS, o estágio da doença, a presença de DM, de metástases hepáticas ou cerebrais, apresentavam significado prognóstico, enquanto para o PFS só tinham relevância o estágio, a presença de DM ou a de metástases hepáticas.

Pela análise multivariada dos resultados, o mau PS, a presença de DM e o estágio avançado, foram considerados fatores de prognóstico negativo independentes para a OS, tendo a DM e o estágio esse mesmo significado no que se refere ao PFS.

Perante essas constatações, os autores concluíram que a DM, na altura do diagnóstico, comportou-se como um fator de prognóstico negativo para o PFS e para a OS, nos doentes com CPNPC em estágio avançado, que se encontravam sob

DOI do artigo original: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppneu.2013.09.001>

terapêutica de primeira linha à base de dupletos com um platino, e que, tal como o mau PS, o estágio avançado da doença também foi identificado como fator de prognóstico negativo.

Os presentes resultados não surpreendem no que diz respeito ao valor prognóstico que classicamente é atribuído ao PS e ao estágio anatómico dos CPNPC¹¹, mas, no que se refere à DM, esse papel poderá ser questionado dada a pequena amostra de doentes em análise, ao facto de se tratar de um estudo retrospectivo e a população diabética não estar suficientemente definida e estratificada de acordo com a duração da DM, os níveis séricos da glicemia, o seu grau de controlo e as terapêuticas instituídas, e poderem existir subdiagnósticos na população considerada não diabética, como de resto é admitido pelos próprios autores¹⁸.

Os estudos retrospectivos são largamente utilizados em investigação clínica por serem pouco onerosos e se basearem em dados facilmente acessíveis, registados nos processos clínicos dos doentes, mas a sua importância irá depender da qualidade desses mesmos registos, sendo que dados importantes poderão estar ausentes, apresentando ainda outras desvantagens como sejam a dificuldade em controlar enviesamentos e dados confundidores – por falta de randomização e de ocultação –, assim como a de estabelecer uma relação de causa e efeito entre as variáveis em apreciação¹⁹.

Os seus resultados são, no melhor dos cenários, geradores de hipóteses, que deverão ser confirmadas em estudos prospetivos alargados, os quais, por definição, correspondem a um patamar superior de qualidade científica¹⁹.

Contudo, têm o mérito de se comportarem como trabalhos piloto que poderão contribuir para uma melhor definição da questão colocada, para a determinação do tamanho apropriado da amostra e das variáveis a incluir, a identificação de condicionantes de viabilidade, assim como para a formulação e clarificação da(s) hipótese(s)¹⁹.

O trabalho publicado no presente número¹⁸, apesar dos pressupostos apontados, tem o mérito de discutir a questão do eventual significado prognóstico da DM nos doentes com CPNPC em estágio avançado, vindo ao encontro daqueles que defendem que a sua presença é acompanhada de um pior prognóstico da doença oncológica^{12,17}, sendo de realçar o facto de os autores proporem, como seria espetável¹⁹, a implementação de estudos prospetivos, multicêntricos, com um número alargado de doentes, para o esclarecimento das dúvidas que ainda persistem nesta área – a DM como fator de prognóstico positivo¹⁵, negativo^{12,17} ou nulo¹⁶.

A inibição do *insulin-like growth factor 1 receptor*²⁰ (IGF-R1) tem sido encarada como uma terapêutica dirigida nos CPNPC em estágio metastático, nomeadamente com o figitumab associado a quimioterapia convencional, mas os resultados alcançados foram negativos no que se refere à OS e à iatrogenia, que incluiu diabetes grave numa percentagem significativa de casos²¹, ficando a questão de sabermos se, no futuro, a inibição desse alvo terapêutico, com outros fármacos, poderá influenciar o prognóstico dos doentes.

Entretanto, os doentes diabéticos, com indicação para terapêuticas oncológicas, deverão ser objeto de uma abordagem rigorosa e especializada no sentido de alcançarmos o controlo da sua hiperglicemia, o que, comprovadamente,

levará a uma melhoria dos resultados dessas intervenções antineoplásicas².

Conflito de interesses

O autor declara não haver conflito de interesses

Bibliografia

- Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergenstal RM, Gapstur SM, Habel LA, et al. Diabetes and cancer. A consensus report. *Diabetes Care*. 2010;33:1674–85.
- Handelsman Y, LeRoith D, Bloomgarden ZT, Dagogo-Jack S, Einhorn D, Garber AJ, et al. Diabetes and cancer – An AACE/ACE consensus statement. *Endocr Pract*. 2013;19:675–93.
- Lee J-Y, Jeon I, Lee JM, Yoon J-M, Park SM. Diabetes mellitus as an independent risk factor for lung cancer: A meta-analysis of observational studies. *Eur J Cancer*. 2013;49:2411–23.
- Mazzone PJ, Rai H, Beukemann, Xu M, Jain A, Sasidhar. The effect of metformin and thiazolidinedione use on lung cancer diabetics. *BMC Cancer*. 2012;12:410.
- Wang Li, Song Y, Wu G-N, Yuan D-M. Association of the metformin with the risk of lung cancer: A meta-analysis. *Transl Lung Cancer Res*. 2013;2:259–63.
- Lai S-W, Liao K-F, Chen P-C, Tsai P-Y, Hsieh DPH, Chen C-C. Anti-diabetes drugs correlate with decreased risk of lung cancer: A population-based observation in Taiwan. *Clin Lung Cancer*. 2012;13:143–8.
- Currie CJ, Poole CD, Jenkins-Jones S, Gale FA, Johnson JA, Morgan CL. Mortality after incident cancer in people with and without type 2 diabetes: Impact of metformin on survival. *Diabetes Care*. 2012;35:299–304.
- Govindarajan R, Ratnasinghe, Simmons DL, Siegel ER, Mitathada LK, Kim PJ, et al. Thiazolidinediones and the risk of lung, prostate, and colon cancer in patients with diabetes. *J Clin Oncol*. 2007;25:1476–81.
- Wang Z, Bao C, Su C, Xu W, Luo H, Chen L, et al. Association between diabetes or antidiabetic therapy on lung cancer: A meta-analysis. *J Diabetes Invest*. 2013;4:659–66.
- Smieshowski BB, Azoulay L, Yin H, Pollak MN, Suissa S. The use of metformin and the incidence of lung cancer in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36:124–219.
- Brundage MD, Davies D, Mackillop WJ. Prognostic factors in non-small cell lung cancer. A decade of progress. *Chest*. 2002;122:1037–57.
- Vasic L. Locally advanced non-small cell lung cancer – pretreatment prognostic factors: Disease stage, tumor histopathological characteristics, the patient-related factors. *Arch Oncol*. 2007;15:19–23.
- Coate LE, John T, Tsau M-S, Shepherd FA. Molecular predictive and prognostic markers in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*. 2009;10:1001–10.
- Martin P, Leighl NB, Tsau M-S, Shepherd FA. KRAS mutations as prognostic and predictive markers in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2013;8:530–42.
- Hatlen P, Grønberg BH, Langhammer A, Carlsen SM, Amundsen T. Prolonged survival in patients with lung cancer with diabetes mellitus. *J Thorac Oncol*. 2011;6:1810–7.
- Tammemagi CM, Neslund-Duddas C, Simoff M, Kvale P. Impact of comorbidity on lung cancer survival. *Int J Cancer*. 2003;103:792–802.

17. The Emerging Risk Factors Collaboration; Seshasai SRK, Kaptoge S, Thompson A, Angelantonio ED, Gao P, Sarwar N, et al., Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med.* 2011; 364:829-41.
18. Inal A, Kaplan MA, Kucukoner M, Urakci Z, Kilincb F, Isikdogan A. Is diabetes mellitus a negative prognostic factor for the treatment of advanced non-small-cell lung cancer? *Rev Port Pneumol.* 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rppneu.09.001>.
19. Hess DR. Retrospective studies and chart reviews. *Respir Care.* 2004;49:1171-4.
20. Fidler MJ, Shersher DD, Borgia JA, Bonomi P. Targeting the insulin-like growth factor receptor pathway in lung cancer: Problems and pitfalls. *Ther Adv Med Oncol.* 2012;4:51-60.
21. The Emerging Risk Factors Collaboration; Jassem J, Langer CJ, Karp DD, Mok T, Benner RJ, Green SJ, et al., Randomized, open label, phase III trial of figitumumab in combination with paclitaxel and carboplatin versus paclitaxel and carboplatin in patients with nonsmall cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol.* 2010, 28:15s.(suppl: abstract 7500).

R. Sotto-Mayor^{a,b}

^a *Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisboa, Portugal*

^b *Faculdade de Medicina da Universidade de Lisboa, Lisboa, Portugal*

Correio eletrónico: renato.sottomayor@gmail.com