



**UNIVERSIDADE
DO BRASIL**
UFRJ

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO CLÍNICA**

**VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS, NUTRICIONAIS E
SOBREVIDA GLOBAL DE PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DE
PULMÃO AVANÇADO TABAGISTAS E NÃO TABAGISTAS.**

IMANUELY BORCHARDT GONÇALVES

RIO DE JANEIRO

2019



**VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS, NUTRICIONAIS E
SOBREVIDA GLOBAL DE PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DE
PULMÃO AVANÇADO TABAGISTAS E NÃO TABAGISTAS.**

Imanuely Borchardt Gonçalves

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Nutrição Clínica (PPGNC), do Instituto de Nutrição Josué de Castro da Universidade Federal do Rio de Janeiro, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de mestre em Nutrição Clínica.

Orientador(es): Prof^a. Dra. Wilza Arantes Ferreira Peres
Prof^a. Dra. Patrícia de Carvalho Padilha

RIO DE JANEIRO, RJ – BRASIL

AGOSTO DE 2019

G635v Gonçalves, Imanuely Borchardt
 Variáveis sociodemográficas, clínicas,
nutricionais e sobrevida global de pacientes com
adenocarcinoma de pulmão avançado tabagistas e não
tabagistas. / Imanuely Borchardt Gonçalves. -- Rio
de Janeiro, 2019.
 70 f.

 Orientador: Wilza Arantes Ferreira Peres.
 Coorientador: Patrícia de Carvalho Padilha.
 Dissertação (mestrado) - Universidade Federal do
Rio de Janeiro, Instituto de Nutrição Josué de
Castro, Programa de Pós-Graduação em Nutrição Clínica,
2019.

 1. adenocarcinoma de pulmão. 2. estado
nutricional. 3. sobrevida global. 4. tabagismo. I.
Peres, Wilza Arantes Ferreira, orient. II. Padilha,
Patrícia de Carvalho, coorient. III. Título.

**VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS, NUTRICIONAIS E
SOBREVIDA GLOBAL DE PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DE
PULMÃO AVANÇADO TABAGISTAS E NÃO TABAGISTAS.**

Imanuely Borchardt Gonçalves

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA AO CORPO DOCENTE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NUTRIÇÃO CLÍNICA DO INSTITUTO DE NUTRIÇÃO JOSUÉ DE CASTRO DA UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO COMO PARTE DOS REQUISITOS NECESSÁRIOS PARA A OBTENÇÃO DO GRAU DE **MESTRE EM NUTRIÇÃO CLÍNICA.**

Examinada por:

Prof^ª. Dra. Wilza Arantes Ferreira Peres (Orientadora), Doutora em Clínica Médica
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof^ª. Dra. Patrícia de Carvalho Padilha (Coorientadora), Doutora em Ciências
Nutricionais - Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof^ª. Dra. Márcia Soares da M. e Silva Lopes (Revisora), Doutora em Ciências
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof^ª. Dra. Tatiana Pereira de Paula, Doutora em Clínica Médica
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof^ª. Dra. Ana Luísa Kremer Faller, Doutora em Nutrição
Universidade Federal do Rio de Janeiro

RIO DE JANEIRO, RJ – BRASIL

AGOSTO DE 2019

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao meu bondoso Pai do Céu por me permitir sonhar, lutar e chegar até aqui. Tudo que eu sou, tudo que eu tenho, e o que vier a ser, vem de Ti Senhor. Ao meu amado esposo, por todo amor, paciência, incentivo, carinho, companheirismo e sempre disposto a ajudar e a tornar meus sonhos em realidade, por sonhar este sonho comigo e por não me permitir desistir. Esta conquista é nossa.

À minha mãe, meu pai (*in memoriam*) e minhas irmãs e toda minha família. Obrigada por serem a minha família e compreender todos os momentos de ausência.

Às minhas queridas orientadoras Prof^ª. Dra. Wilza Arantes Ferreira Peres e Prof^ª. Dra. Patrícia de Carvalho Padilha, pela receptividade, pelo carinho e por cederem tempo tão valioso para me conduzir nesta caminhada. E principalmente por transmitirem motivação e admiração pela ciência linda e transformadora que é a nutrição.

A minha banca, entre titulares e suplentes, Prof^ª. Dra. Márcia Soares, Prof^ª. Dra. Tatiana de Paula, Prof^ª. Dra. Ana Luísa, Prof^ª. Dra. Avany e Prof^ª. Dra. Claudia Cople, obrigada pelas contribuições e tempo cedido.

Agradeço em especial a Dra. Tatiane Caldas Montella e Dr. Carlos Gil Moreira Ferreira pela inestimável parceria, por apostarem no meu trabalho e por aprender tanto com vocês. E ainda toda equipe de trabalho da NEOTORAX (Leandro Câmara, Josiane Cardoso, Andreia Guedes, Juliana Vasconcellos, Gisele Fraga), que desde o começo incentivaram, facilitaram e tornaram essa trajetória mais agradável.

As minhas amigas doutorandas, Katia Cansação e Amanda Ferreira.

E tantos amigos que me apoiaram desde o início da minha carreira (entre elas, Georgia de Oliveira, uma amiga muito especial, que está comigo desde o primeiro dia de trabalho como nutricionista). Estas pessoas insistentemente me fazem acreditar mais em mim.

À minha turma de mestrado, pela amizade e união.

Muito obrigada!

APRESENTAÇÃO

O câncer de pulmão (CP) continua sendo a principal causa de morte por câncer conforme as novas publicações da *International Agency for Research on Cancer* (IARC) para o ano de 2018, apesar dos avanços no diagnóstico personalizado e com as novas terapias que constantemente tem melhorado a sobrevida destes pacientes.

A mortalidade é a maior quando comparada a outros tipos de cânceres comuns, sobretudo por que a maioria dos tumores são diagnosticados em estágios avançados, onde a sobrevida é baixa por isso representa desafios clínicos a serem investigados para melhorar a expectativa e a qualidade de vida desta população.

O adenocarcinoma de pulmão é a tipo histológico mais prevalente no câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC), e a incidência deste tipo de câncer tem aumentado entre indivíduos não tabagistas. É um dos tumores mais diversificados genômicamente que apresenta mutações que caracterizam doenças distintas entre si, e o tabagismo está relacionado a estas diferenças e também ao prognóstico destes pacientes.

Nesse sentido, após iniciar o atendimento nutricional em um grupo de trabalho formado por especialistas em oncologia torácica, da qual faço parte desde 2016, propus investigar variáveis clínicas, entre elas a concentrações de vitamina D em duas amostras distintas no adenocarcinoma de pulmão, tabagistas e não tabagista, considerando os resultados inconclusivos de estudos anteriores, compostos por amostras heterogêneas.

Inicialmente a intenção era estudar a população com diagnóstico CPNPC, o tipo mais prevalente de CP. Entretanto no decorrer do projeto de estudo e com objetivo de compor uma amostra mais homogênea, juntamente com a minha equipe de trabalho, decidimos estudar diferenças entre as populações tabagista e não tabagista, no adenocarcinoma de pulmão e das mutações nos genes EGFR e ALK, em estágio avançado, e se o hábito de fumar se relacionava com a sobrevida, compondo desta forma uma amostra homogênea do ponto de vista histológico e quanto ao estágio da doença.

Esta dissertação intitulada “**Variáveis sociodemográficas, clínicas, nutricionais e sobrevida global de pacientes com adenocarcinoma de pulmão avançado tabagistas e não tabagistas**” é organizada na forma de artigo científico, e os tópicos que a compõem são: introdução, revisão de literatura, objetivos, metodologia e por fim o artigo científico juntamente com a conclusão.

Resumo da dissertação apresentada ao PPGNC/UFRJ como parte dos requisitos necessários para a obtenção do grau de **mestre em Nutrição Clínica**.

VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS, NUTRICIONAIS E
SOBREVIDA GLOBAL DE PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DE
PULMÃO AVANÇADO TABAGISTAS E NÃO TABAGISTAS.

Imanuely Borchardt Gonçalves

Agosto de 2019

Orientador(es): Prof^ª. Dra. Wilza Arantes Ferreira Peres

Prof^ª. Dra. Patrícia de Carvalho Padilha

RESUMO

Introdução: O adenocarcinoma é o subtipo histológico do câncer de pulmão (CP) que apresenta aumento da incidência em indivíduos tabagistas e não tabagistas e possui distintas características entre estas populações. O hábito de fumar é o principal fator de risco para CP e está relacionado a estas diferenças tanto etiológicas como prognósticas. O objetivo deste estudo foi identificar diferenças entre variáveis clínicas, nutricionais em pacientes com adenocarcinoma de pulmão avançado tabagistas e não tabagistas e relaciona-las a sobrevida global. **Métodos:** Trata-se de estudo prospectivo observacional, realizado com dados de pacientes ambulatoriais portadores de adenocarcinoma de pulmão avançado, de ambos os sexos, com idade igual ou maior que 20 anos. Os dados foram coletados no momento do diagnóstico entre setembro de 2017 a março de 2019 e as variáveis clínicas e nutricionais avaliadas foram: idade, *performance status* do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG-PS), mutação nos genes *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) e *Anaplastic Lymphoma Kinase* (ALK), Índice de Massa Corporal (IMC), perda de peso (PP), 25(OH)D, exposição solar prévia ao diagnóstico, albumina e Índice de Risco Nutricional de Buzby (IRN). O teste de Mann Whitney foi utilizado para comparar as variáveis numéricas entre as categorias tabagistas e não tabagistas. A análise da sobrevida global foi estimada pelo método Kaplan-Meier (curva de sobrevida) e pela análise de Regressão de Cox (razão de risco para ocorrência de óbito). **Resultados:** Dos 73 pacientes incluídos no estudo, 54,8% eram não tabagistas, 50,7% do sexo feminino, 79,5% idosos e 65,7% dos pacientes possuíam deficiência de vitamina D. Os indivíduos

não tabagistas foram significativamente associados a terem idade inferior a 60 anos ($p=0,02$), a abrigar mutações no gene EGFR ($p<0,001$), e propensos a ter melhor performance status ($p=0,05$) do que os indivíduos tabagistas. Não houve diferenças entre as populações nas categorias das variáveis mutação no gene ALK, IMC, PP, IRN, albumina, 25(OH)D e exposição solar. Na sobrevida global nenhuma diferença foi encontrada entre os indivíduos tabagistas e não tabagistas (*long rank* $p=0,33$). Na análise multivariada, a idade foi fator prognóstico independente para sobrevida global para os não tabagistas (OR 1,08, IC 1,00-1,11 $p=0,02$) enquanto que o IRN Buzby foi da população tabagista (OR 0,88 IC 0,81-0,96, $p<0,001$). **Conclusão:** Foi observado maior proporção de indivíduos com adenocarcinoma de pulmão avançado não tabagistas e a sobrevida global era semelhante aos que fumavam. O IRN e a idade foram os fatores prognósticos independentes para indivíduos tabagistas e não tabagistas, respectivamente.

Palavras chaves: adenocarcinoma de pulmão, estado nutricional, sobrevida global, tabagismo.

SOCIODEMOGRAPHIC, CLINICAL, NUTRITIONAL VARIABLES AND
OVERALL SURVIVAL OF PATIENTS WITH SMOKING AND NON-SMOKING
ADVANCED LUNG ADENOCARCINOMA.

Imanuely Borchardt Gonçalves

August 2019

Advisors: Prof^a. Dra. Wilza Arantes Ferreira Peres

Prof^a. Dra. Patrícia de Carvalho Padilha

ABSTRACT

Title: Sociodemographic, clinical, nutritional variables and overall survival of patients with advanced smoking and non-smoking lung adenocarcinoma.

Adenocarcinoma is the histological subtype of lung cancer (LC) that presents an increased incidence in smokers and non-smokers and has different characteristics among these populations. Smoking is the main risk factor for LC and is related to both etiological and prognostic differences. The purpose of this study was to identify differences between clinical, nutritional and patient variables with advanced and non-smoking advanced lung adenocarcinoma and to relate them to overall survival. **METHODS:** This is a prospective observational study, carried out with data from outpatients with advanced lung adenocarcinoma, of both sexes, aged 20 years or older. The data was collected at the time of diagnosis from September 2017 to March 2019 and the clinical and nutritional variables evaluated were: age, performance status of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-PS), mutation in the Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) and anaplastic lymphoma kinase (ALK), body mass index (BMI), weight loss (PP), 25 (OH) D, sun exposure prior to diagnosis, albumin and Buzby Nutritional Risk Index (INR). The Mann Whitney test was used to compare the numerical variables between the smoking and non-smoking categories. Overall survival analysis was estimated using the Kaplan-Meier method (survival curve) and Cox Regression analysis (risk ratio for death). **Results:** Of the 73 patients included in the study, 54.8% were non-smokers, 50.7% were female, 79.5% were elderly, and 65.7% were vitamin D deficient. Non-smokers were significantly associated ($p = 0.02$), harboring mutations in the EGFR gene ($p < 0.001$), and prone to have a better status ($p = 0.05$) than do smokers. There were no differences among the populations in the categories of mutation variables in the ALK, BMI, PP, INR,

albumin, 25 (OH) D and sun exposure. In overall survival no differences were found between smokers and non-smokers (long rank $p = 0.332$). In the multivariate analysis, age was an independent prognostic factor for overall survival for non-smokers (OR 1,08, IC 1,00-1,11 $p=0,02$), whereas INR was the smoker population (OR 0,88 IC 0,81-0,96, $p<0,001$). Conclusion: A higher proportion of individuals with non-smoking advanced lung adenocarcinoma was observed and overall survival was similar to those who smoked. IRN and age were the independent prognostic factors for smokers and non-smokers, respectively.

Keywords: lung adenocarcinoma, nutritional status, overall survival, smoking.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2 REFERENCIAL TEÓRICO	14
2.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE PULMÃO	14
2.2 CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA E MOLECULAR	14
2.2.1 Genes EGFR e ALK	15
2.3 FATORES ETIOLÓGICOS: TABAGISMO <i>VERSUS</i> NÃO TABAGISMO	16
2.4 SOBREVIVÊNCIA: TABAGISMO <i>VERSUS</i> NÃO TABAGISMO	18
2.5 ESTADO NUTRICIONAL	18
2.6 VITAMINA D	19
2.6.1 Metabolismo da vitamina D	21
2.6.2 Mecanismo de ação	22
2.7 VITAMINA D E CÂNCER	23
2.7.1 Vitamina D e câncer de pulmão	25
2.7.2 Vitamina D e mutações nos genes EGFR e ALK	26
3. JUSTIFICATIVA	28
4. OBJETIVOS	29
5. CASUÍSTICA E MÉTODOS	30
6. ANÁLISE ESTATÍSTICA	36
7. RESULTADOS	37
7.1 Manuscrito	37
7.2 CONSIDERAÇÕES FINAIS DA DISSERTAÇÃO	58
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59
9. ANEXOS	66
9.1 ANEXO I – Aprovação do Comitê de Ética	66
9.2 ANEXO II – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)	67
9.3 ANEXO III - Instrumento de coleta de dados	68
9.4 ANEXO IV - Protocolo de exposição solar	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Comparação das medianas das variáveis sociodemográficas, clínicas e nutricionais dos pacientes com adenocarcinoma de pulmão avançado tabagistas e não tabagistas. 45

Tabela 2. Análise descritiva e regressão multivariada de Cox para sobrevida como preditores independente significativos para sobrevida dos pacientes com adenocarcinoma de pulmão avançado tabagistas e não tabagistas. 47

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Biossíntese e metabolismo da vitamina D.

22

LISTA DE SIGLAS DE ABREVIATURAS

ASCO - *American Society of Clinical Oncology*
ALK - *Anaplastic Lymphoma Kinase*
CPPC - Câncer de Pulmão Pequenas Células
CPNPC - Câncer de Pulmão não Pequenas Células
VDRE - *Vitamin D response element*
ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*
ES - *Endocrine Society*
EGFR - *Epidermal Growth Factor Receptor*
DBP – *vitamin D binding protein*
INCA - Instituto Nacional do Câncer
IOM - *Institute of Medicine*
IMC – Índice de Massa Corporal
IRN – Índice de Risco Nutricional
MED - *Minimal Erythematol Dose*
NEOTORAX - Núcleo de Excelência em Oncologia Torácica
NCCN - *National Comprehensive Cancer Network*
PCR - *Polymerase Chain Reaction*
PP – Perda de peso
PS - *Performance status*
SBEM - Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia
VD - Vitamina D
VDR - *Vitamin D receptor*
UV - Ultravioleta
UVB - Ultravioleta B
1,25(OH)₂D - 1,25-dihidroxitamina D
25(OH)D - 25-hidroxitamina D

O câncer de pulmão (CP) é a principal causa de morte por câncer entre homens e mulheres em todo o mundo. As neoplasias pulmonares, historicamente foram subdivididas em dois principais grupos: câncer de pulmão pequenas células (CPPC), câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC). A sobrevida relativa em cinco anos varia de 15 a 18%, considerada baixa, e 80% a 85% dos pacientes são diagnosticados com CPNPC, tumores localmente avançados e com metástases. Compreendem um grupo de doenças bastante heterogêneas tanto do ponto de vista histológico, quanto molecular (NANA-SINKAN; ETTINGER et al., 2012; POWELL, 2013; De GROOT et al., 2018, BRAY et al., 2018, ALIDOUSTY et al., 2019).

O adenocarcinoma de pulmão é o subtipo histológico mais prevalente no CPNPC, tem sido amplamente estudado por apresentar diferentes anomalias genéticas que são classificadas com base em seu perfil molecular, onde o receptor de crescimento epidérmico [do inglês *Epidermal Growth Factor Receptor* - EGFR] e o linfoma quinase anaplásico [*Anaplastic Lymphoma Kinase* - ALK] são os alvos moleculares mais bem caracterizados até o momento (ETTINGER et al., 2012; LOVLY et al., 2017; ALIDOUSTY et al., 2019).

Os fatores de riscos para o CP são principalmente o hábito de fumar, mesmo que passivamente, além da poluição do ar, como também a exposição à radiação, amianto entre outros (MAO et al., 2016; De GROOT et al., 2018). Porém nos últimos anos o número de casos da doença em indivíduos que nunca fumaram tem aumentado, representando 10-40% dos casos de CP, sugerindo outros fatores causais (ALIDOUSTY et al., 2019; CASAL-MOURINO et al., 2019). Adicionalmente, o adenocarcinoma apresenta distintas características clínicas e moleculares entre populações tabagistas e não tabagistas e estas diferenças parecem se manter também para os desfechos de sobrevida (CHO et al., 2017; YANO et al., 2008).

Vários fatores influenciam a sobrevida destes pacientes, tais como estágio clínico, idade, sexo, constituição do corpo, bem como a história tabágica (DELA CRUZ; TANOUE; MATTHAY, 2011; LU, 2019) e o estado nutricional (ROSS et al., 2004). Além destes fatores, estudos também têm demonstrado que a baixa concentração sérica de vitamina D (VD) tem sido relacionada também a ocorrência e progressão de vários tipos de tumores, entre eles o CP (LI et al., 2014; VAUGHAN-SHAW et al., 2017) pelo

fato da VD estar envolvida na transcrição de genes com efeitos anticancerígenos (FELDMAN et al., 2014).

No CP as associações entre VD e sobrevivência têm sido controversas. Três estudos encontraram associações positivas (ZHOU et al., 2007; TRELLI et al., 2012; CHENG et al., 2012), enquanto outras quatro pesquisas encontraram associação nula (HEIST et al., 2008; TUNER et al., 2013; ANIC et al., 2014; VASHI et al., 2015). Nesse sentido, esses resultados controversos podem ser entendidos também por combinarem amostras heterogêneas após analisarem pacientes com diferentes histologias, sem distinguirem a história tabágica, considerando que a etiologia e o prognóstico estão intimamente relacionados ao fato de fumar (LU et al., 2019).

No CP os estudos são inconclusivos, possivelmente por se tratar de doenças com características histológicas e moleculares bastante heterogêneas, sendo o tabagismo a variável que distingue comportamento genético, clínico, bem como prognóstico distintos. Poucos estudos avaliaram variáveis clínicas e especialmente nutricionais no adenocarcinoma correlacionando com perfil molecular e no Brasil não há pesquisas até o momento. Nesse sentido, o objetivo deste trabalho foi identificar quais variáveis clínicas e nutricionais, entre elas a concentração sérica de 25(OH)D, foram relacionadas a sobrevida em estágio avançado, e se o fato de fumar interfere no prognóstico destes pacientes, considerando que a maioria são diagnosticados tardiamente.

2.1 EPIDEMIOLOGIA DO CÂNCER DE PULMÃO

O CP é a principal causa de morte por câncer em todo mundo, possuindo uma proporção mortalidade e incidência de 0,87. Representa 18,4% de todas as mortes associadas à doença. No mundo, é o terceiro câncer mais comum e cerca de 2 milhões de novos casos foram diagnosticados em 2018, uma incidência total de 11,6% dos cânceres no mundo (MAO et al., 2016; De GROOT et al., 2018; BRAY et al., 2018).

No Brasil, segundo as estimativas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) para o biênio 2018 e 2019, foram previstos 31.270 mil novos casos sendo a segunda localização mais incidente em homens e a quarta em mulheres (BRASIL, 2017).

Historicamente, as neoplasias pulmonares, foram subdivididas em dois principais grupos: câncer de pulmão pequenas células (CPPC) que representa 15% a 20% dos casos da doença, enquanto que câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) representa 75% a 85% dos casos (ETTINGER et al., 2012; FERLAY et al., 2015; BRAY et al., 2018).

2.2 CLASSIFICAÇÃO HISTOLÓGICA E MOLECULAR

O CPNPC é o mais comum, sua prevalência se relaciona na maioria das vezes a história de tabagismo e ao sexo masculino, e representa maioria dos casos. Compreende os seguintes subtipos histológicos: o adenocarcinoma (55%), o câncer de pulmão de células escamosas (34%), e o câncer de pulmão de células grandes entre outros mais raros (LARSEN, MINNA, 2011; LI et al., 2013; De GROOT et al., 2018).

Na última década houve importantes avanços no diagnóstico e tratamento do CP pelo progresso na compreensão da biologia molecular e da genética, permitindo desta forma, decisões terapêuticas baseadas nas características histológicas e de biomarcadores moleculares específicos do tumor de cada paciente (TRAVIS et al., 2015).

Entretanto, independente do subtipo histológico, as malignidades epiteliais, caracterizadas nos CPNPC representam um dos tumores mais diversificados genômicamente, onde o adenocarcinoma pulmonar é o mais prevalente, com aumento na incidência também entre indivíduos não tabagistas. A doença possui diferentes anomalias genéticas que são caracterizadas a partir de sua base molecular e têm sido amplamente estudadas (LEVY et al., 2012).

As alterações genéticas identificadas a partir de testes do perfil molecular do tumor, permitem uma melhor estratificação dos pacientes possibilitando melhores resultados terapêuticos, com emprego de medicações direcionadas, como por exemplo o uso dos inibidores de tirosina quinase utilizados como alvos moleculares. E os alvos moleculares mais caracterizados até o momento para os CPNPC, histologia para adenocarcinoma são as mutações no receptor do fator de crescimento epidérmico [do inglês *Epidermal Growth Factor Receptor* - EGFR] e o linfoma quinase anaplásico [*Anaplastic Lymphoma Kinase* – ALK] (LOVLY et al., 2017).

2.2.1 Genes EGFR e ALK

O gene/proteína EGFR está localizado no braço curto (p) do cromossomo 7 na posição 12. A proteína codificada pelo respectivo gene funciona como glicoproteína transmembrana, que regula a proliferação celular, diferenciação e apoptose de células normais. Em contraste com sua função natural, a mutação neste gene transforma sua proteína em oncoproteína, e sua expressão afeta reguladores do ciclo celular, desorganizando vias apoptóticas. A compreensão da ativação do oncogene foi através da análise de sua proteína e dentre seus principais *exons* (n=28), os *exons* 18, 19, 20 e 21 são cruciais para pacientes com carcinoma de pulmão, e foi o primeiro receptor da superfície celular a ser identificado (POPPER et al., 2014; TSIAMBAS et al., 2016).

Em muitos tumores sólidos há expressão oncogênica do EGFR e no adenocarcinoma ocorre em torno de 15-20% (SHEA et al., 2016). A mutação do gene no CP é mais prevalente em mulheres, indivíduos de etnia asiática, além de estar inversamente relacionado com histórico de tabagismo, sugerindo outros fatores causais (PHAM et al., 2006; SHEA et al., 2016).

O gene do receptor ALK está localizado no braço curto do cromossomo 2 (2p23.2), pertence à superfamília dos receptores de insulina das tirosinas quinases, e é uma proteína transmembrana, cuja função fisiológica em humanos adultos é pouco conhecida. Sabe-se que o gene codifica um receptor de tirosina quinase que participa no desenvolvimento e função do sistema nervoso, controlando mecanismos de proliferação, sobrevivência e diferenciação em condições embrionárias (HALBERG, B; PALMER., 2016).

No entanto a ativação da via de sinalização oncogênica através de ALK ocorre por mutações pontuais, amplificação gênica, mas principalmente por fusões gênicas com proteínas como a fusão equinoderme microtúbulo associado a proteína tipo 4, [do inglês

Echimoderm Microtubule associated protein Like 4], formando o gene de fusão EML4-ALK, identificada por Soda e colaboradores (2007) na tentativa de compreender os eventos moleculares envolvidos no desenvolvimento do câncer de pulmão. A EML4-ALK é a principal fusão no câncer de pulmão não pequenas células, e envolve mecanismos celulares resultando em proliferação celular descontrolada, e ocorre em torno de 3 a 5% no adenocarcinoma, em indivíduos jovens, fumantes leves ou que nunca fumaram, além de ser frequentemente encontrado em indivíduos de etnia asiática (SASAKI et al., 2010; SHEA et al., 2016; ALIDOUSTY et al., 2019).

Estudos da mutação de EGFR e os testes de rearranjo de genes de ALK são recomendados em todos os pacientes com câncer de pulmão não pequenas para subtipo histológico adenocarcinoma segundo *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) e *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) (LI et al., 2013) que tenham um componente adenocarcinoma e são preconizadas pela nova classificação de tumores do pulmão segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) de 2015 (LEIGHL et al., 2014; TRAVIS et al., 2015).

Os avanços moleculares e a melhor compreensão dos fundamentos genéticos da doença nas últimas décadas permitiram importantes evoluções para terapia personalizada, desta forma aumentando a sobrevida quando comparado à quimioterapia citotóxica. Apesar disto, a expressão dessas mutações está relacionada com mau prognóstico e a sobrevivência dos pacientes com CPNPC permanece baixa, a resistência às terapias específicas é quase universal e representa um desafio clínico a ser investigado (WEST et al., 2013; LOVLY et al., 2017).

2.3 FATORES ETIOLÓGICOS: TABAGISMO VERSUS NÃO TABAGISMO

O fator de risco predominante para o CP é o tabagismo e a exposição ao fumo passivo, sendo bem documentado que a etiologia e o prognóstico estão relacionados à fumaça do tabaco. Outros fatores são a exposição a carcinógenos pulmonares como o amianto, gás radônio, à radiação ionizante, juntamente com a industrialização, a urbanização e a poluição ambiental em todo o mundo (BROWN et al., 2014; MAO et al., 2016; De GROOT et al., 2018; LU et al., 2019).

Na maioria dos países, o CP relacionado ao tabagismo representa 85-90% dos casos, demonstrando desta forma o consumo de cigarros de determinado local (FERLAY et al., 2015; De GROOT et al., 2018). Indivíduos fumantes possuem risco dez vezes maior de desenvolver a doença quando comparado àqueles que nunca fumaram, e mesmo

após a cessação, as chances de desenvolver a doença permanecem elevadas (SZABO et al., 2013).

Nos Estados Unidos, há cerca de 20 anos, muitos estados elaboraram legislações com restrições ao fumo em áreas públicas e, portanto, taxas de incidência e mortalidade por câncer de pulmão estão diminuindo nestas áreas (FISHMAN et al., 1999; MAO et al., 2016). No Brasil a prevalência do tabagismo também vem diminuindo, de 34,8 para 14,7% nos últimos 25 anos, apesar das taxas de incidência e mortalidade por câncer de pulmão apresentarem ascensão (PNS, 2014; BRASIL, 2017).

Além do tabagismo, outros fatores clínicos, sociais e moleculares são associados à ocorrência do CP, dentre eles a idade (fenômeno biológico), morar em áreas urbanas (poluição ambiental), contaminação intradomiciliar (combustíveis sólidos, como madeira e carvão para cozinhar), além de processos inflamatórios crônicos, como suscetibilidade genética, que inclui genes associados à síndrome genética (BOYLE e IARC, 2008; De GROOT et al., 2018).

Apesar do tabagismo ser o principal fator de risco para o câncer de pulmão, não é totalmente entendido se existe uma susceptibilidade genética, isolada ou se em conjunto com fatores ambientais, teriam um papel sinérgico na carcinogênese do câncer de pulmão, pelo fato da doença ocorrer também em pacientes que nunca fumaram (SHARMA, KELLY, JONES, 2010).

O CP não relacionado ao tabaco apresenta uma crescente incidência nos últimos anos e representa a 7ª causa de morte. É responsável por taxas que variam de 10% a 40%, com diferenças geográficas, com maior prevalência em países asiáticos. É mais prevalente em mulheres, pacientes mais jovens e, no caso adenocarcinoma são mais predispostos a abrigar mutações nos genes EGFR e ALK. Os fatores de riscos para este tumor incluem exposição ao tabagismo passivo, ou ainda indivíduos que são considerados não fumantes (fumaram menos de 100 cigarros na vida) segundo a Organização mundial de Saúde (2017). Ademais configuram também como fatores de risco exposição ao vapor de óleo de cozinha e poluição do ar (De GROOT et al., 2018).

O adenocarcinoma em indivíduos não tabagistas é uma doença distinta tanto em termos de biologia tumoral, bem como também aos fatores etiológicos. Fatores hormonais, maior perímetro da cintura, genes relacionados a síndrome metabólica e inatividade física também têm sido associados a ocorrência do CP nesta população (YANG et al., 2002; MAZIERES et al., 2013; OKAZAKI et al., 2016).

2.4 SOBREVIVÊNCIA: TABAGISMO VERSUS NÃO TABAGISMO

A sobrevida relativa em cinco anos do CP varia de 15% a 18%, considerada baixa, é significativamente menor quando comparado a outros tipos comuns de cânceres como cólon, mama e próstata, e em estágio avançado cai para 4,2%. Aproximadamente 75-85% dos pacientes são diagnosticados com CPNPC, e cerca de 70% deles possuem tumores localmente avançado e com metástases (FERLAY et al., 2015; HOWLADER et al., 2015; BRAY et al., 2018; JONES et al., 2018).

O adenocarcinoma apresenta distintas particularidades em termos de biologia do tumor, características de pacientes e de respostas a tratamento e que são relacionadas ou não ao tabagismo (SMOLLE; PICHLER, 2019). Estas diferenças também foram observadas na sobrevivência e são relacionadas a idade de diagnóstico, sexo, presença de sintomas, *performance status* (PS), estágio clínico além da etnia (TOH et al., 2004; 2006; CHO et al., 2017; STILLES et al., 2018).

Apesar dos avanços no diagnóstico e tratamento, medidas para melhorar a sobrevida destes pacientes permanecem como desafios clínicos a serem investigados, sobretudo por que em países com baixa e média renda o diagnóstico tendem a ser com a doença já avançada. E além do estágio clínico, vários fatores influenciam a sobrevida destes pacientes, tais como, constituição do corpo, bem como a história tabágica (DELA CRUZ; TANOUE; MATTHAY, 2011; LU et al., 2019) e o estado nutricional (ROSS et al., 2004).

2.5 ESTADO NUTRICIONAL

No câncer, a desnutrição é prevalente e pode ocorrer entre 40-80% dos casos. Está relacionada a piora da qualidade de vida, da redução à resposta a quimioterapia, da *Performance status* (PS), da função muscular, à alteração do sistema imunológico, e ao menor tempo de sobrevida, especialmente entre aqueles com diagnóstico avançado (ARENDS et al., 2017).

As principais causas de desnutrição são alterações metabólicas em decorrência do tumor, presença de sintomas (dor, náusea, anorexia, depressão, diarreia etc) que podem ser em função do diagnóstico, bem como de efeitos colaterais das terapia antineoplásicas levando a perda de peso e conseqüentemente massa muscular (GYAN et al., 2017; ARENDS et al., 2017).

No CP, a perda de peso é comum no diagnóstico avançado e está relacionada ao desequilíbrio calórico, bem como aumento do gasto energético de repouso, além da

presença de sintomas como náuseas, vômitos, alteração de paladar, dor, dispneia entre outros fatores também associado ao tratamento (ROSS et al., 2004).

A perda de peso é um fator prognóstico negativo para sobrevida no CP, e está relacionada a mais sintomas na apresentação da doença, ao aumento da toxicidade ao tratamento, diminuição da qualidade de vida e da sobrevida (ROSS et al., 2004; WATTE et al., 2018). Associações do estado nutricional e prognóstico dos cânceres são mais explorados entre tumores gastrointestinais, e no CP os estudos parecem se concentrar em pacientes com estágio inicial (YANG et al., 2002; MORI et al., 2015; OKADA et al., 2017).

O Índice de Massa Corporal (IMC) e o Índice de Prognóstico Nutricional (IPN) elevados, como indicadores do estado nutricional, recentemente foram encontrados como fatores prognósticos independentes significativos associados a sobrevida em uma amostra de 183 pacientes com CPNPC predominantemente em estágio avançado na Korea (SEO et al., 2019). Em outro estudo, pacientes obesos apresentaram sobrevida global significativamente diferente dos eutróficos e sobrepesos, entretanto o efeito protetor da obesidade no CPNPC foi por tempo limitado, e não superou os riscos por todas as causas na sobrevivência (DAHLBERG et al., 2013).

A albumina, parâmetro indireto de inflamação, foi avaliada em estudo retrospectivo em uma amostra de 59 pacientes com CPNPC com idade maior que 75 anos, baixa PS, e candidatos a receber quimioterapia ou tratamento paliativo. Na comparação das curvas de sobrevida com base na concentração sérica de albumina, os pacientes com valores $\geq 3,40$ g/dL tiveram melhor sobrevida global do que aqueles com hipoalbuminemia e obtiveram resposta ao tratamento com quimioterapia. Os autores concluíram que a albumina pode ser utilizada para identificar populações com maior probabilidade de receber benefício da quimioterapia sistêmica na sobrevida global mesmo com baixa PS (IKEDA et al., 2017).

2.6 VITAMINA D

A vitamina D (VD), também conhecida como um pro-hormônio, refere-se a um grupo de moléculas semelhantes que inclui o ergocalciferol (vitamina D2), colecalciferol (vitamina D3) e calcitriol, sua forma ativa. É produzida na pele por raios ultravioleta B (UVB) da luz solar. Sua função biológica tradicionalmente é regular o metabolismo de cálcio e fósforo, essenciais para remodelação óssea, além das funções não clássicas que no cenário científico tem assumido importante papel em diversas doenças como nas

doenças autoimunes, diabetes, cânceres entre outras (De LUCA, 2014; BICKE, 2014; HOLICK, 2017).

Uma pequena quantidade (20%) de VD é proveniente de fontes alimentares como laticínios fortificados, cogumelos, peixes gordos e suplementos. E a maioria da VD é produzida naturalmente através da exposição solar (80%), destacando, portanto, a importância da luz do sol para manter reservas adequadas (BIKLE, 2014; HOLICK, 2017; SANG-MIN.J, EUN-AE, 2018).

Na maioria dos países a suplementação de VD e a exposição da pele à radiação UVB são as principais fontes desta vitamina. A concentração de VD é influenciada por diversos fatores como intensidade dos raios UV, latitude, estação climática, envelhecimento, pigmentação da pele, índice de massa corporal (IMC), tempo de exposição solar, vestimentas, ingestão alimentar e uso de bloqueadores (HOLICK, 2017).

A dose mínima de eritema, [do inglês *Minimal Erythema Dose* – MED] é a quantidade de exposição à radiação ultravioleta B (UVB) com comprimento de ondas 280-315nm por 12 minutos, em todo corpo, que causa apenas vermelhidão na pele clara. E pesquisas anteriores demonstraram que é a ação necessária para produção de vitamina D3 equivalente com a ingestão entre 10.000 e 25.000UI. Ademais, estudos têm proposto que a exposição de 15% superfície do corpo (braços, mãos ou equivalente) de um terço de MED, próximo do meio dia, por 6-7 minutos é capaz de produzir 1000 UI de VD (HOLICK, 2002; WEBB; ENGELSEN, 2006; NOWSON et al., 2012).

A forma circulante 25(OH) D é usada clinicamente para medir a concentração no sangue por ter meia vida mais longa quando comparada com a forma ativa (duas a três semanas *versus* quatro horas) e em maiores concentrações (500 a 1000 vezes) (BARGER-LUX et al.,1995; HOLICK, 2017). Os pontos de corte para classificação da hipovitaminose D são ainda controversos. Em 2011, a *Endocrine Society* (ES) propôs valores maiores que 30 ng/mL para suficiência da vitamina D quando comparado com os valores sugeridos pela *National Academy of Medicine* antigo *Institute of Medicine* (IOM), de 20ng/mL, suficiente para apoiar saúde óssea de 97,5% da população. Atualmente os valores de corte mais aceitos classificam < 20ng/mL, 20-29 ng/mL e >30 ng/ml como deficiência, insuficiência e suficiência para concentrações séricas de 25(OH)D respectivamente, proposto pela ES. Para populações com doenças crônicas valores acima de 30ng/mL são indicados como suficiência e a triagem é recomendada apenas para populações de riscos (HOLICK et al.,2011; MAEDA et al., 2014; HOLICK,2017).

A ingestão dietética de referência de nutrientes para os americanos é estabelecida pelo IOM/ *National Academy of Medicine*, que recomenda uma ingestão diária de vitamina D para adultos e idosos com idade < 70 anos de 600 a 800 UI dia respectivamente. O limite superior tolerável (UL), nível abaixo do qual um nutriente pode ser consumido sem efeitos adversos, recomendado para vitamina D para indivíduos com idade ≥ 18 anos é de 4000 UI/dia (IOM, 2011). Já a ES propõe 1500-2000 UI dia para adultos e idosos e a UL é definida em 10.000 UI dia (MUNNS et al., 2016; HOLICK., 2017).

A insuficiência de vitamina D atinge 50% da população mundial, e 1 bilhão de pessoas entre crianças, adultos e idosos apresentam deficiência de acordo com os pontos de corte estabelecidos pelas Diretrizes de Prática Clínica da Sociedade de Endocrinologia, constituindo um problema de saúde pública subvalorizado, onde o Brasil está inserido neste cenário. Na América Latina, estima-se que 59% da população possui concentração 25(OH)D3 <20ng/mL. A hipovitaminose D é mais grave em homens do que mulheres e idosos e está pandemia ocorre por baixa ingestão alimentar, diminuição de atividades ao ar livre e fatores ambientais como poluição do ar (HOLICK, 2017; SCHRAMM et al., 2017; CACCAMO et al., 2018).

No Brasil, vários estudos encontraram concentrações subótimas de vitamina D, em populações que avaliaram idosos, mulheres na pós menopausa, indivíduos institucionalizados e também adolescentes (MAEDA et al., 2014). Segundo o consenso da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM), fatores que podem favorecer a concentrações séricas mais elevada na população brasileira são, entre outros: idade mais jovem, prática de exercícios físicos ao ar livre, residir em cidades litorâneas e ensolaradas, como Rio de Janeiro (MAEDA et al., 2014).

2.6.1 Metabolismo da Vitamina D

A partir da sua exposição aos raios UVB sua forma D2 é sintetizada pela exposição do ergosterol em plantas. A vitamina D3 é sintetizada a partir da 7-desidrocolesterol na pele de seres humanos. A VD provenientes da D2 e D3 atinge a circulação sendo transportada para o fígado, unida à proteína ligante da vitamina D (DBP). Seu excesso é acumulado no tecido adiposo (BIKLE, 2014).

No fígado ocorre à primeira hidroxilação, dependentes das enzimas do citocromo P450 (CYP450), mediada pela 25 α -hidroxilase (CYP2R1) para a 25-hidroxivitamina D (25[OH]D) ou calcidiol, principal metabólito circulante inativo, que possui meia vida de

15 dias, utilizado para determinar a concentração de vitamina D de um indivíduo. Para se tornar ativa, a 25(OH)D é novamente hidroxilada, metabolizada pela enzima 25-hidroxivitamina D 1 α -hidroxilase (CYP27B1) pelas mitocôndrias dos túbulos proximais nos rins, responsável pela maior parte na formação da 1,25(OH)₂D ou calcitriol, sua forma ativa (Figura 1) (DELUCA, 2014; BIKLE, 2014; HOLICK, 2017).

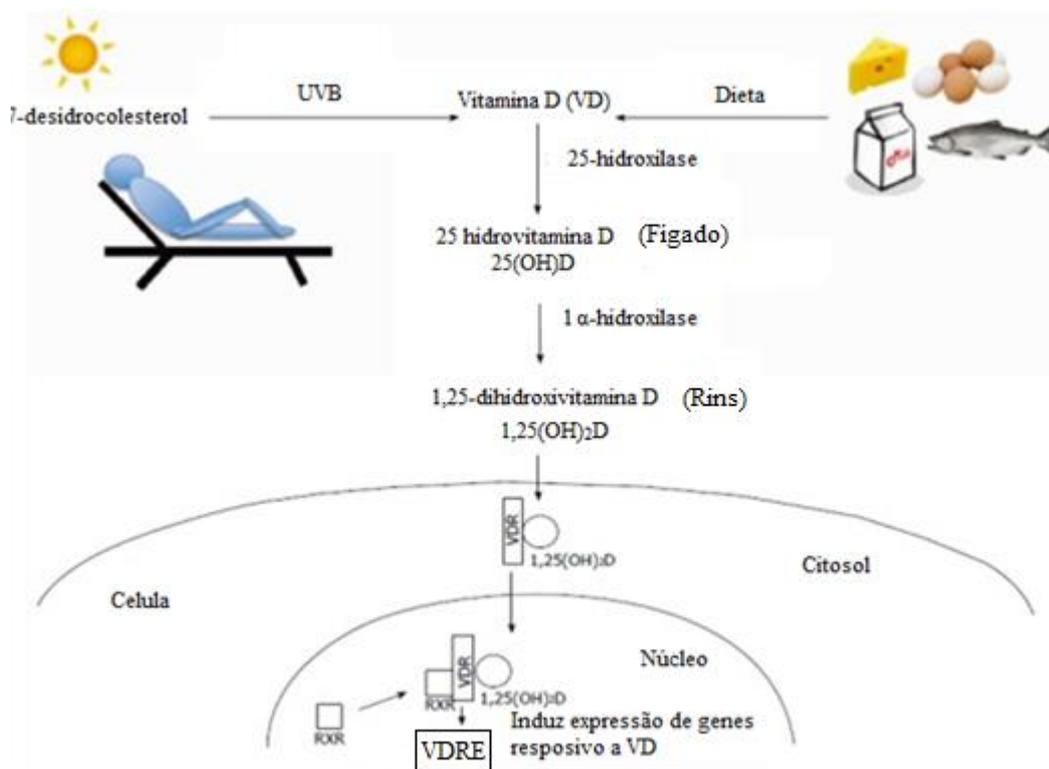


Figura 2: Biossíntese e metabolismo da vitamina D, adaptado (MAEDA et al., 2014).

2.6.2 Mecanismo de ação da Vitamina D

O calcitriol entra na circulação ligado à DBP e é liberado nos tecidos alvos (intestino, ossos e rins) direcionado ao receptor de VD [do inglês *vitamin D receptor* – VDR] regulando a absorção, mobilização e reabsorção de cálcio e fósforo. A produção do calcitriol é estreitamente regulada por vários fatores. Paratormônio elevado e diminuição do fósforo estimulam a atividade da 1 α -hidroxilase. Quando a concentração de cálcio e fósforo diminuem, as glândulas da paratireóide aumentam a produção de PTH e este por sua vez aumenta a atividade da enzima 1 α -hidroxilase a converter a 25(OH)D em 1,25(OH)₂D, que vai estimular a absorção de cálcio e fósforo no intestino delgado, diminuindo a mobilização deles no ossos e aumentando a reabsorção do cálcio nos rins. Ocorre também um *feedback* negativo sobre PTH quando a concentração de 1,25(OH)₂D

está elevada (HOLICK, 2017). A sua forma ativa 1,25(OH)₂D liga-se a um receptor nuclear específico VDR localizado no núcleo celular para mediar efeitos biológicos através da ativação dos canais de cálcio produzindo efeitos esqueléticos e extra esqueléticos (HALFON et al., 2015; HOLICK, 2017; CACCAMO et al., 2018).

O VDR é um membro da família de receptores nucleares de fatores de transcrição ativado por ligantes que regula vários processos genômicos e não genômicos e é expresso em quase todos os tecidos do corpo. Após a ligação da vitamina D ao VDR, o receptor dimeriza com o receptor X retinóico (RXR) e esse complexo (VDR-RXR) se liga a elementos responsivos à VD em regiões promotoras dos genes responsivos à VD, causando o recrutamento de co-ativadores e co-repressores, produzindo efeitos biológicos (Figura 1), modulando vários genes de maneira específica celular, tecidual e controlando a diferenciação celular, ciclo celular e apoptose (HANSDOTTIR et al., 2008, FELDMAN et al., 2014, HOLICK, 2017; SANG-MIN, EUN-AE, 2018).

Os mecanismos comuns envolvidos nas ações anticancerígenas do calcitriol ligado ao VDR envolvem efeitos antiproliferativos, causando inibição dos genes p21 e p27 que controlam a proliferação, induzindo parada do ciclo celular; inibição de sinalização de fatores de crescimento, repressão de proto-oncogenes; indução de apoptose; inibição da síntese de prostaglandinas pela supressão da ciclooxigenase 2, diminuindo o estado inflamatório; inibição de invasão, metástase e angiogênese (FELDMAN et al., 2014; SANG-MIN, EUN-AE, 2018).

2.7 VITAMINA D E CÂNCER

Nas últimas décadas a VD tem sido relacionada a diversos processos fisiológicos que vão além da manutenção da saúde óssea, e por isso a sua deficiência está associada ao aumento do risco e da progressão de muitas doenças, dentre elas o câncer (DILWORTH et al., 1997; BIKLE, 2014; FELDMAN et al., 2014; SANG-MIN, EUN-AE, 2018). E os mecanismos da VD na prevenção e tratamento do câncer incluem reparação de comportamento celulares como diferenciação, proliferação, apoptose, autofagia, modulação de interação célula-microambiente (angiogênese, antioxidante, inflamação) (FELDMAN et al., 2014).

A primeira observação inversa entre exposição solar e incidência global de câncer e mortalidade foi na América do Norte há quase 80 anos, mas foi na década de 80 que os primeiros estudos epidemiológicos relacionaram que as taxas de mortalidade por câncer

de cólon eram mais altas em populações expostas à menor quantidade de luz natural (APPERLY, 1941; GARLAND, 1980; FELDMAN et al., 2014).

Adicionalmente, várias observações foram pontuadas em diferentes tipos de cânceres em relação a VD: redução do risco de câncer de cólon quando a concentração estava elevada ou havia ingestão aumentada da VD (GORHAM *et al.*, 2005); a administração de VD concomitante com terapia para câncer de próstata foi capaz de produzir efeitos anticancerígenos (BEER et al., 2007), e que a via da vitamina estava envolvida com a ocorrência do câncer de mama (FUHRMAN et al., 2013). Recentemente propõe-se que a elevada concentração desta vitamina pode melhorar a resposta à terapia padrão no câncer de pulmão (VERONA-BOYLE et al., 2016).

Em recente revisão sistemática, as concentrações mais baixas de VD foram estatisticamente associado ao diagnóstico de câncer de mama, onde 88% dos casos de câncer de mama triplo negativo eram deficientes, enquanto que 37% foi encontrado para todos os tipos de câncer de mama, sugerindo que a deficiência de VD aumenta o risco para desenvolver câncer de mama triplo negativo entre mulheres (TOMMIE; PINNEY, NOMMSEN-RIVERS, 2018).

Em um estudo retrospectivo, a concentração de VD foi avaliada no momento inicial do diagnóstico em pacientes com câncer colorretal estágio IV. A maioria dos pacientes (83%) eram deficientes (25(OH)D menor que 30ng/mL) e concentrações mais elevadas foram associadas a melhor sobrevida global (WESA et al., 2015).

Adicionalmente após o diagnóstico de câncer, os resultados de estudos sugerem que a VD melhore o prognóstico e a sobrevivência em diferentes tipos de cânceres. Em recentes revisões sistemáticas e metanálises a insuficiência de VD tem sido associada ao mau prognóstico em pacientes com diferentes tipos de cânceres (LI et al., 2014; VAUGHAN-SHAW et al., 2017). No estudo de Vaughan-Shaw e colaboradores (2017), maior revisão sistemática publicada até o momento, maiores concentrações da vitamina em pacientes com câncer foram relacionadas a menor risco de morte (26%) e de progressão (16%) e houve uma associação significativa com a sobrevida para os tumores de mama, hematológico e colorretal, resultados que corroboram com o estudo de LI e colaboradores (2014).

2.7.1 Vitamina D e Câncer Pulmão

No CP os estudos têm apresentados resultados controversos, tanto no risco de desenvolver a doença como no prognóstico. Feng e colaboradores (2017) encontram associações estatisticamente significantes para o risco e mortalidade no câncer de pulmão. Na metanálise, o aumento de 10 nmol/L de 25-hidroxivitamina D foi associado a uma redução de 8% no risco de desenvolver a doença, e de 7% no risco de mortalidade. Adicionalmente, maiores concentrações de VD foram inversamente relacionadas ao risco de desenvolver a doença em caucasianos e asiáticos (FENG et al., 2017).

Entretanto, estudo observacional conduzido pela *International Agency for Research on Cancer* (IARC), incluindo 20 coortes prospectivas não encontrou associações entre concentração de vitamina D e o risco de câncer de pulmão (MULLER et al., 2018).

Ademais em pacientes com diagnóstico da doença, Srinivasan e colaboradores (2011), verificaram que a alta expressão nuclear de VDR foi associada com melhor sobrevida global em 5 anos em pacientes com CPNPC, onde 59% para pacientes que apresentavam altas concentrações de VDR *versus* 27% com baixa expressão de VDR nuclear. Em outro estudo na Noruega, 210 pacientes diagnosticados com câncer de pulmão foram monitorados por até 9 anos e identificaram que, após dois anos, todos os pacientes com concentração de 25(OH)D < 46nmol/L no momento do diagnóstico morreram, enquanto que 40% daqueles com concentração > 81nmol/L estavam vivos (TRETALI et al., 2012).

Os estudos que avaliaram a influência da concentração de VD no prognóstico do CP também possuem resultados conflitantes. Em 2007, Zhou e colaboradores encontrou melhor sobrevida entre pacientes com CPNPC que possuíam maiores concentrações de 25(OH)D em estágio inicial da doença. Entretanto, não houve associação quando avaliado em pacientes em com estágio avançado (VASHI et al., 2012), ou com diferentes estágios entre homens que fumavam (ANIC et al., 2014). Porém neste último, quando analisado pela histologia, os indivíduos com adenocarcinoma foram associados a melhor sobrevivência (ANIC et al., 2014).

Na China, Ma e colaboradores (2017) examinaram a concentração de 25(OH) D em pacientes candidatos a receber quimioterapia de primeira linha com estágio III e IV no CPNPC no momento do diagnóstico, e concluíram que a deficiência de 25 (OH)D foi fator prognóstico independente na sobrevida global.

A primeira revisão sistemática e metanálise que avaliou a influência da concentração de 25(OH) sobre o prognóstico em pacientes com CP encontrou fraca sobrevivência entre aqueles que possuíam baixa concentração da vitamina. Entretanto, o estudo não observou correlação independente entre concentração de 25(OH)D com sobrevida na metanálise, quando as estimativas de riscos foram ajustadas (HUANG et al., 2017).

Apesar dos resultados conflitantes dos estudos epidemiológicos, biologicamente é bem aceito que a vitamina D possa influenciar a sobrevivência no câncer de pulmão, pois as células epiteliais das vias aéreas são capazes de converter 25(OH) D na sua forma ativa, pois expressam altos níveis basais de ativação da 1 α - hidroxilase e baixos níveis de inativação da 24-hidroxilase (HANSDOTTIR et al., 2008)

2.7.2 Vitamina D e mutação nos genes EGFR e ALK

Apesar de até o momento não existirem associações entre vitamina D com mutações no gene ALK, vários estudos pré-clínicos e epidemiológicos sugerem relação da concentração de vitamina D nos cânceres de pulmão com mutação no gene EGFR. Estudos *in vitro* em células de câncer de pulmão com mutação do EGFR, a 1,25 D3 foi capaz de produzir efeitos inibitórios de crescimento (ZHANG et al., 2013; VERONA-BOYLE et al., 2016) o que não ocorreu em outra linhagem de células de câncer de pulmão (ZHANG et al., 2013).

No estudo de Zhang e colaboradores (2013) a expressão do VDR foi avaliada em células que possuíam mutações nos genes K-ras e EGFR e a expressão foi significativamente maior nas linhagens mutantes em EGFR. Além disso a adição de vitamina D ao tratamento convencional resultou em uma inibição significativa, sugerindo uma abordagem eficaz para aumentar a resposta à terapia (ZHANG et al., 2013).

Verona-Boyle e colaboradores (2016) avaliaram a expressão do VDR em tumores de pulmão com mutação em EGFR, a atividade antiproliferativa, e o efeito da modulação da vitamina D no crescimento em xenoinxertos de câncer de pulmão em ratos. Houve expressão do VDR em todos os tumores avaliados, e a atividade antiproliferativa e do crescimento do tumor foi dependente da dose.

Ademais, em estudos epidemiológicos a baixa ingestão de vitamina D foi associada com maior risco de desenvolver câncer de pulmão em mulheres não fumantes, característica de população propícia a abrigar mutações no EGFR (CHENG et al., 2013)

e a baixa concentração foi associados com alta incidência de mutações no EGFR no adenocarcinoma pulmonar (SHIN et al., 2014).

O adenocarcinoma de pulmão é o tipo histológico mais prevalente no CPNPC e que tem apresentado aumento na incidência entre indivíduos não tabagistas. Em sua maioria são tumores diagnosticados em estágios avançados quando tratamentos curativos já não são mais possíveis. Portanto, a identificação de fatores prognósticos pode auxiliar na tomada de decisão contribuindo para melhorar a qualidade de vida e sobrevida destes indivíduos.

A maioria dos estudos que analisaram diferenças clínicas e nutricionais englobam CPNPC, e os resultados são inconclusivos provavelmente por se tratar de uma doença heterogênea, tanto do ponto de vista histológico quanto molecular. A detecção precoce, bem como a identificação de variáveis clínicas e nutricionais em amostras homogêneas são recomendadas, tendo em vista diferenças na etiologia e prognósticos da doença entre indivíduos tabagistas e não tabagistas.

Com base no exposto, considerando a crescente incidência e baixa sobrevida destes indivíduos e a necessidade de investigar potenciais biomarcadores de prognósticos, e ainda, de possibilidades terapêuticas, o presente estudo subsidiará informações para o manejo clínico e nutricional desses pacientes.

Geral

Identificar variáveis sociodemográficas, clínicas, nutricionais que se relacionam com a sobrevida global no adenocarcinoma de pulmão avançado tabagista e não tabagista.

Específicos

Nos pacientes com adenocarcinoma pulmonar avançado tabagista e não tabagista, os objetivos específicos foram:

- Descrever a concentração sérica de vitamina D;
- Avaliar a sobrevida global de acordo com a classificação do estado nutricional;
- Relacionar o índice de massa corporal, percentual de perda de peso e concentração de albumina;
- Associar o índice de risco nutricional;
- Identificar quais variáveis são preditoras independentes para a sobrevida global.

5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo clínico, prospectivo e observacional onde os pacientes foram recrutados consecutivamente dentre aqueles que estão em atendimento ambulatorial no Núcleo de Excelência em Oncologia Torácica (NEOTORAX), iniciado em setembro de 2017 a março de 2019. A unidade NEOTORAX atende pacientes oncológicos ambulatoriais do Rio de Janeiro e demais regiões do Brasil em âmbito privado.

5.1.1 ASPECTOS ÉTICOS

O protocolo deste estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Associação Congregação Santa Catarina com número CAAE 76261317.3.3001.5664 (ANEXO I). A identidade do paciente ou quaisquer informações que por ventura facilite a identificação não foi inserida ou revelada em nenhum momento, assegurando assim sua integridade, conforme resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, conforme os princípios éticos em estudos feitos com seres humanos. Os pacientes foram incluídos após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE), conforme ANEXO II.

5.2 POPULAÇÃO E AMOSTRA

A amostra foi de acordo com a demanda do serviço na unidade NEOTORAX. A população alvo do estudo foi composta pelos seguintes critérios:

Critérios de elegibilidade: diagnóstico de câncer de pulmão, estágio clínico IV de acordo com as diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN), histologia para adenocarcinoma confirmado por laudo histopatológico e citológico, idade acima de 20 anos, PS < 2 segundo escala ECOG.

Critérios de não elegibilidade: Gravidez e lactação; doença hepática crônica, duplos ou múltiplos cânceres primários, exceto tumor basocelular, doença renal crônica definido quando a taxa de filtração glomerular TFG < 60 ml/min/1,73m², calculado de acordo com *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* CKD-EPI (LEVEY et al., 2009), pela seguinte equação:

$eTFG = 141 \times \min(Cre/\kappa, 1)^\alpha \times \max(Cre/\kappa, 1) - 1.209 \times 0,993^{Idade} \times 1,018$ [se mulher] $\times 1,159$ [se negro]. Onde Cre: creatinina sérica; κ : 0,7 para mulheres e 0,9 para homens; α : é 0,329 para mulheres e 0,411 para homens; min: indica o mínimo de Cre/ κ ou 1; max: indica o máximo de Cre / κ ou 1.

As informações foram obtidas prospectivamente em consulta ao prontuário médico. O instrumento de coleta de dados encontra-se no ANEXO III.

5.3 AVALIAÇÕES

Exames laboratoriais

Os exames laboratoriais são referentes a primeira consulta realizada no NEOTORAX. A VD foi quantificada por meio da dosagem da 25-hidroxivitamina D 25(OH)D por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) (BIESALSKI et al., 1997) em laboratório privado conveniado, por ser considerada melhor indicador clínico da concentração de VD, e neste estudo o ponto de corte adotado foi concentração maior que 30ng/dL, por ser tratar de população com doença crônica, de maior risco, segundo recomendação da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) (MAEDA et al., 2014).

A creatinina sérica e a albumina sérica foram quantificadas por método cinético colorimétrico (HILL, 1985), em laboratório privado conveniado. A albumina sérica permite avaliar o estado proteico visceral e pode ser considerada como fator prognóstico. Concentrações entre 3,5 a 5g/dL são classificadas como adequadas, enquanto que concentrações inferiores a 3,5g/dL determinam hipoalbuminemia (GUPTA, LIS, 2010).

Avaliação da exposição solar

Para complementação da avaliação do estado nutricional de vitamina D, foi aplicado o Questionário de Exposição Solar (ANEXO IV) no momento inicial do diagnóstico (T0), cujo protocolo é validado por Hanwell e colaboradores (2010). O tempo de exposição solar foi avaliado de acordo com a quantidade de minutos diários, e correlacionado com a concentração de vitamina D e refere-se à exposição solar prévia. Adicionalmente foram coletadas informações sobre comportamento de foto proteção e o uso de suplementos de vitamina D prévio ao diagnóstico.

Avaliação da carga tabágica

Para avaliação da carga tabágica foi considerado o índice maços/anos que é obtido pelo número de cigarros fumados por dia (1 maço=20 cigarros), dividido por vinte e multiplicado pelo número de anos que o indivíduo fumou. A carga tabágica permite definir a exposição ao tabagismo através da relação entre o tempo e o número de cigarros consumidos por dia (PETO, 1986; REICHERT et al., 2008).

Estadiamento do tumor

O sistema internacional de estadiamento TNM (*tumor-node-metastasis*) é um sistema que permite seguir padrão internacional para classificação das neoplasias malignas. O T(*tumor*) refere-se ao tamanho do tumor, a extensão no órgão e sua relação com estruturas anatomicamente próximas. O N (*node*) descreve o comprometimento com linfonodos, que permite identificar disseminação de doença além do T. O M (*metastasis*) representa doença à distância, em outro órgão. A classificação TNM identifica o estadiamento da doença (MOUNTAIN, 1997).

Neste estudo, estágio avançado foi utilizado para descrever os pacientes em estágio IV (que classifica como qualquer T, qualquer N e a presença de M).

Avaliação da capacidade funcional

A escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) foi utilizada para avaliar a *performance status* (PS) e permite identificar o estado geral do paciente; tem sido utilizada na prática clínica por ser um importante fator prognóstico independente para avaliar pacientes oncológicos (ZUBROD et al., 1960). Pacientes com valores mais elevados da PS são contraindicados ao tratamento em razão da associação com falta de benefício terapêutico.

0 - Assintomático. Sem restrições ao esforço físico.

1 - Alguma restrição: capaz de desempenhar atividades laborativas leves (p.ex. escritório)

2 - Ambulatorial, mas incapaz de trabalhar. Passa > 50% do tempo fora da cama ou cadeira.

3 - Capaz de poucos cuidados próprios. Confinado a cadeira ou cama > 50% do tempo.

4 - Totalmente confinado à cadeira de rodas ou cama. Severamente doente.

5 - Óbito

Avaliação das mutações em EGFR e ALK

Para estudo das mutações do EGFR no cromossomo 7, o DNA tumoral circulante foi extraído do plasma sanguíneo pelo kit cobas® cfDNA Sample Preparation Kit, submetido a avaliação pelo por *Polymerase Chain Reaction* (PCR) em Tempo Real Cobas Z 480.

Para detecção da expressão da proteína ALK são feitos testes do DNA genômico de tecidos extraídos do tumor embebidos em parafina por Imunohistoquímica (IHQ) (Ventana ALK D5F3 CDx Assay) a partir da biópsia tumoral em bloco de parafina que permite identificar rearranjos envolvendo a região do gene ALK no cromossomo 2. Os testes foram realizados em laboratório de patologia cirúrgica e citológica (Laboratório Progenetica) e os resultados referentes a ocorrência das mutações do EGFR e ALK foram coletados em prontuários. Os testes fazem parte da rotina clínica dos pacientes atendidos na NEOTORAX.

Avaliação antropométrica

Os parâmetros antropométricos avaliados foram: peso corporal, estatura, IMC e perda de peso. As informações colhidas são do momento inicial, que compreende a primeira consulta na NEOTORAX. O peso atual foi aferido por meio de balança marca FILIZOLA®, mecânica, com capacidade máxima de 150kg e precisão de 100 g. A estatura foi obtida mediante a utilização de estadiômetro, com o indivíduo em pé, descalço, com os calcanhares juntos, costas eretas e os braços estendidos ao lado do corpo (DUARTE, 2007).

Para o diagnóstico do estado nutricional, foi utilizado o IMC, calculado a partir do peso e da estatura, dividindo o peso pela estatura ao quadrado. Os pontos de corte estabelecidos para adultos foram interpretados segundo a Organização Mundial da Saúde (*World Health Organization*, 1998) e encontram-se na Tabela 1, e dos indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos, segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS, 2002).

Tabela 1. Classificação do Índice de Massa Corporal para Indivíduos Adultos.

IMC (Kg/m²)	Classificação
< 16,0	Desnutrição Grave
≥16,0 < 16,9	Desnutrição Moderada
≥17,0 < 18,5	Desnutrição Leve
≥18,5 < 24,9	Eutrofia

$\geq 25,0 < 29,9$	Pré-Obeso
$\geq 30,0 < 34,9$	Obesidade classe I
$\geq 35,0 < 39,9$	Obesidade classe II
$\geq 40,0$	Obesidade classe III

Fonte: WHO, 1998.

Tabela 2. Classificação do Índice de Massa Corporal para Indivíduos Idosos.

IMC (Kg/m ²)	Classificação
< 23	Baixo peso
$23 \leq \text{IMC} < 28$	Eutrofia
$28 \leq \text{IMC} < 30$	Sobrepeso
≥ 30	Obesidade

Fonte: OPAS, 2002.

O percentual de perda de peso (PP) foi calculado pela diferença do peso usual (Pu) anterior ao diagnóstico da doença, referido pelo paciente, e o peso atual (Pa) (primeira avaliação da enfermagem) dividido pelo peso usual multiplicado por cem (%PP: $\text{Pu} - \text{Pa} / \text{Pu} \times 100$), que permite identificar pacientes sob risco nutricional. A classificação do percentual de perda de peso foi segundo Blackburn; Bistran (1977), conforme Tabela 3.

Tabela 3: Classificação segundo percentual de perda de peso:

Tempo	Perda de peso significativo (%)	Perda de peso grave (%)
1 semana	1 a 2	>2
1 mês	5	>5
3 meses	7,5	>7,5
6 meses	10	>10

Fonte: Blackburn; Bistran (1977)

Índice de Risco Nutricional de Buzby (IRN)

O Índice de Risco Nutricional de Buzby (IRN) foi calculado pela seguinte equação:

$$\text{IRN} = 1,489 \times \text{albuminemia (g/L)} + 41,7 \times [\text{peso atual/peso usual}].$$

A pontuação do IRN baseia-se na concentração sérica de albumina e a relação entre peso atual e usual, e o peso usual definido como peso estável nos últimos seis meses. Este índice permite a seguinte classificação do estado nutricional: pontuação superior a 100 (sem desnutrição), entre 97,5 a 100 (desnutrição leve), entre 83,5 a 97,5 (desnutrição moderada), e menor que 83,5 (desnutrição grave) (BUZBY et al.,1980).

Avaliação da sobrevida global

A data do óbito ocorrido em decorrência de complicações do câncer foi coletada no prontuário dos pacientes, no período de 22 de setembro de 2017 e término em 28 de fevereiro de 2019. A sobrevida foi definida como o tempo em dias contados a partir da data da primeira avaliação até a data do óbito ou da censura.

Variáveis

a) **Variáveis independentes:** foram avaliadas de forma contínua e categórica

- **IMC, peso e estatura**
- **Perda de peso**
- **Índice de Risco Nutricional de Buzby (IRN)**
- **Concentração sérica de vitamina D** - O valor de referência da vitamina D sérica considerado foi maior que 30ng/mL.
- **Albumina** O valor de referência da albumina sérica considerado foi menor que 3,5 g/dL.
- **Mutação EGFR e ALK**
- **Escolaridade e tabagismo**
- **Sobrevida Global**

b) **Variável dependente**

Tabagismo: esta variável foi avaliada de forma contínua e categórica.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

As análises estatísticas foram processadas pelo *software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS®) for Windows* versão 23.0. Foram utilizados métodos não paramétricos pois as variáveis não apresentaram distribuição normal (Gaussiana) devido à grande dispersão dos dados e rejeição do teste de normalidade de *Kolmogorov-Smirnov* ou *Shapiro-Wilks*. O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%.

Nas análises descritivas, os resultados foram expressos em mediana e intervalo interquartilico para variáveis numéricas e em frequência (n) e percentual (%) para as variáveis categóricas.

A análise inferencial foi composta pelos seguintes métodos:

- Para comparação das variáveis numéricas entre população tabagista e não tabagista foi aplicado o ANOVA de *Kruskal-Wallis* e o teste de comparações múltiplas de *Dunn* para identificar quais os grupos que diferiam significativamente entre si;
- A comparação de medianas das variáveis contínuas relacionadas aos desfechos entre população tabagista e não tabagista foi avaliada por meio do teste não paramétrico Mann-Whitney (2 grupos presença ou não de mutação dos genes (EGFR e ALK)).
- O teste do *qui quadrado* e quando oportuno o teste exato de *Fisher* foi utilizado para verificar associação entre a classificação do estado nutricional de vitamina D adequado e inadequado com o IMC, Percentual de perda de peso, IRN, Albumina e Mutação nos genes EGFR e ALK;
- A curva de *Kaplan-Meier* foi utilizada para analisar a diferença entre população tabagista e não tabagista e comparadas pelo teste de *log-rank*.
- A análise de regressão multivariada de Cox foi realizada para identificar os fatores preditores independentes para a sobrevida; As variáveis consideradas na análise multivariada foram as que apresentaram significância $p \leq 0,25$ na análise univariada.

MANUSCRITO

Título: Relação de variáveis sociodemográficas, clínicas e nutricionais com sobrevida global em pacientes tabagistas e não tabagistas com adenocarcinoma de pulmão avançado.

RESUMO

Introdução: O adenocarcinoma é o subtipo histológico do câncer de pulmão (CP) que apresenta aumento da incidência em indivíduos tabagistas e não tabagistas e possui distintas características entre estas populações. O hábito de fumar é o principal fator de risco para CP e está relacionado a estas diferenças tanto etiológicas como prognósticas. O objetivo deste estudo foi identificar diferenças entre variáveis clínicas, nutricionais e de pacientes com adenocarcinoma de pulmão avançado tabagistas e não tabagistas e relaciona-las a sobrevida global. **Métodos:** Trata-se de estudo prospectivo observacional, realizado com dados de pacientes ambulatoriais portadores de adenocarcinoma de pulmão avançado, de ambos os sexos, com idade igual ou maior que 20 anos. Os dados foram coletados no momento do diagnóstico entre setembro de 2017 a março de 2019 e as variáveis sociodemográficas, clínicas e nutricionais avaliadas foram: idade, *performance status* do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG-PS), mutação nos genes *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR) e *Anaplastic Lymphoma Kinase* (ALK), Índice de Massa Corporal (IMC), perda de peso (PP), 25(OH)D, exposição solar prévia ao diagnóstico, albumina e Índice de Risco Nutricional de Buzby (IRN). O teste de Mann Whitney foi utilizado para comparar as variáveis numéricas entre as categorias tabagistas e não tabagistas. A análise da sobrevida global foi estimada pelo método Kaplan-Meier (curva de sobrevida) e pela análise de Regressão de Cox (razão de risco para ocorrência de óbito). **Resultados:** Dos 73 pacientes incluídos no estudo, 54,8% eram não tabagistas, 50,7% do sexo feminino, 79,5% idosos e 65,7% dos pacientes possuíam deficiência de vitamina D. Os indivíduos não tabagistas foram significativamente associados a terem idade inferior a 60 anos ($p=0,02$), a abrigar mutações no gene EGFR ($p<0,001$), e propensos a ter melhor *performance status* ($p=0,05$) do que os indivíduos tabagistas. Não houve diferenças entre as populações nas categorias das variáveis mutação no gene ALK, IMC, PP, IRN, albumina, 25(OH)D e exposição solar. Na sobrevida global nenhuma diferença foi encontrada entre os indivíduos tabagista e não tabagistas (*long rank* $p=0,33$). Na análise multivariada, a idade foi fator prognóstico independente para sobrevida global

para os não tabagistas (OR 1,08, IC 1,00-1,11 $p=0,02$) enquanto que o IRN Buzby foi da população tabagista (OR 0,88 IC 0,81-0,96, $p<0,001$). **Conclusão:** Foi observado maior proporção de indivíduos com adenocarcinoma de pulmão avançado não tabagistas e a sobrevida global era semelhante aos que fumavam. O IRN e a idade foram os fatores prognósticos independentes para indivíduos tabagistas e não tabagistas, respectivamente. Palavras chaves: adenocarcinoma de pulmão, estado nutricional, sobrevida global, tabagismo.

Title: Sociodemographic, clinical, nutritional variables and overall survival of patients with advanced smoking and non-smoking lung adenocarcinoma.

ABSTRAC

Adenocarcinoma is the histological subtype of lung cancer (LC) that presents an increased incidence in smokers and non-smokers and has different characteristics among these populations. Smoking is the main risk factor for COP and is related to both etiological and prognostic differences. The purpose of this study was to identify differences between clinical, nutritional and patient variables with advanced and non-smoking advanced lung adenocarcinoma and to relate them to overall survival. **METHODS:** This is a prospective observational study, carried out with data from outpatients with advanced lung adenocarcinoma, of both sexes, aged 20 years or older. The data were collected at the time of diagnosis from September 2017 to March 2019 and the clinical and nutritional variables evaluated were: age, performance status of the Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG-PS), mutation in the Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) and anaplastic lymphoma kinase (ALK), body mass index (BMI), weight loss (PP), 25 (OH) D, previous sun exposure to diagnosis, albumin and Buzby Nutritional Risk Index (INR). The Mann Whitney test was used to compare the numerical variables between the smoking and non-smoking categories. Overall survival analysis was estimated using the Kaplan-Meier method (survival curve) and Cox Regression analysis (risk ratio for death). **Results:** Of the 73 patients included in the study, 54.8% were non-smokers, 50.7% were female, 79.5% were elderly, and 65.7% were vitamin D deficient. Non-smokers were significantly associated ($p = 0.02$), harboring mutations in the EGFR gene ($p < 0.001$), and prone to have a better status ($p = 0.05$) than do smokers. There were no differences among the populations in the categories of mutation variables in the ALK, BMI, PP, IRN, albumin, 25 (OH) D and sun exposure. In overall survival no differences were found between smokers and non-smokers (long rank $p = 0.332$). In the multivariate analysis, age was an independent prognostic factor for overall survival for non-smokers (OR 1,08, IC 1,00-1,11 $p=0,02$), whereas INR was the smoker population (OR 0,88 IC 0,81-0,96, $p<0,001$). **Conclusion:** A higher proportion of individuals with non-smoking advanced lung adenocarcinoma was observed and overall survival was similar to those who smoked. IRN and age were the independent prognostic factors for smokers and non-smokers, respectively.

Keywords: lung adenocarcinoma, nutritional status, overall survival, smoking.

INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão (CP) continua sendo a principal causa de morte por câncer no mundo, com aproximadamente 2 milhões de novos casos diagnosticados globalmente em 2018 (1).

O câncer de pulmão não pequenas células (CPNPC) representa 80-85% dos casos de CP, onde o adenocarcinoma é o subtipo histológico mais prevalente que tem apresentado aumento da incidência. É um dos tumores mais diversificados genômicamente e tem sido amplamente estudado por possuir diferentes anomalias genéticas que são classificadas com base em seu perfil molecular onde o receptor de crescimento epidérmico do [inglês - *Epidermal Growth Factor Receptor* (EGFR)] e o linfoma quinase anaplásico [*Anaplásico Lymphoma Kinase* (ALK)] são os alvos moleculares mais bem caracterizados até o momento e representam mutações inversamente relacionada ao tabagismo (2).

O principal fator de risco para o CP é o hábito de fumar mesmo que passivamente, e é bem conhecido que tanto a etiologia quanto o prognóstico do CP estão relacionados a exposição à fumaça do tabaco (3,4,5). Porém, a frequência de indivíduos não tabagista com CP está aumentando, representando 10-25% dos casos de CP, sendo estimado um aumento de 14,9%, entre os anos de 2011-2013, na proporção do CPNPC em não tabagistas (2,6,7,8,9). Adicionalmente, o adenocarcinoma apresenta distintas características clínicas e moleculares entre indivíduos tabagistas e não tabagistas e estas divergências parece se manter também para desfechos de sobrevida (10, 11).

A maioria destes pacientes são diagnosticados em estágios tardios (70%) e a sobrevida relativa em cinco anos é significativamente baixa (15-18%), e em estágios avançados cai para 4,2% em cinco anos (1,4). Além do estágio clínico, vários fatores influenciam a sobrevida destes pacientes, tais como a idade, sexo, história tabágica (2,12) e o estado nutricional (13).

Em pacientes com câncer, a desnutrição é prevalente e está relacionada a piora da função muscular, alteração do sistema imune, redução a resposta à quimioterapia, diminuição da performance status (PS), qualidade de vida, e conseqüente menor tempo de sobrevida, especialmente entre aqueles com diagnóstico avançado (14). A perda de peso é um fator prognóstico independente para sobrevida no CP e está relacionada ao aumento da toxicidade ao tratamento e diminuição da qualidade de vida (13,15).

Associações do estado nutricional e prognóstico dos cânceres são mais explorados entre tumores gastrointestinais. No CP os estudos parecem se concentrar em pacientes

com estágio inicial no CPNPC (16,17,18). Nos estágios avançado da doença, Seo e colaboradores (2019) examinaram o impacto prognóstico do estado nutricional na sobrevida de pacientes com CPNPC e encontraram o IMC > 21kg/m² e o índice de prognóstico nutricional (IPN) como fatores prognósticos independentes para sobrevida (19).

O adenocarcinoma é uma doença que apresenta crescente incidência, diagnóstico tardio, baixa sobrevida, e diferente comportamento biológico entre indivíduos tabagistas e não tabagistas. Além disso, poucos estudos avaliaram variáveis clínicas, nutricionais e sobrevida global entre tabagistas e não tabagistas, em amostras homogêneas de adenocarcinoma de pulmão. Diante do exposto, o objetivo deste estudo foi avaliar a relação entre as variáveis clínicas, nutricionais e sobrevida global, em pacientes tabagistas e não tabagistas, com adenocarcinoma de pulmão em estágio avançado.

MÉTODOS

Desenho e população do estudo

Trata-se de estudo clínico prospectivo e observacional, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Associação Congregação Santa Catarina com registro de número CAAE 76261317.3.3001.5664. Os pacientes com idade acima de 20 anos, de ambos os sexos foram recrutados no período de setembro de 2017 a março de 2019, em uma clínica privada, Núcleo de Excelência em Oncologia Torácica (NEOTORAX), no Rio de Janeiro, após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido. As variáveis sociodemográficas, clínicas e nutricionais foram coletadas durante a primeira consulta de diagnóstico, pelo mesmo pesquisador. A amostra foi dividida em pacientes com adenocarcinoma de pulmão avançado tabagista e não tabagista. Considerou-se não tabagista pacientes que nunca fumaram ou fumaram menos que 100 cigarros na vida, segundo os critérios adotados pela Organização Mundial de Saúde (2017) para tabagismo.

Os critérios de inclusão foram pacientes diagnosticados com adenocarcinoma de pulmão em estágio clínico IV de acordo com as diretrizes da *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) e *Performance Status* (PS) 0 (assintomático: sem restrições ao esforço físico) e 1 (alguma restrição: capaz de desempenhar atividades leves) segundo escala *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) (21). Foram excluídos pacientes gestantes e lactantes, com doença hepática crônica, duplos ou múltiplos cânceres primários, exceto tumor basocelular e doença renal crônica definida quando a taxa de filtração glomerular TFG < 60 mL/min/1,73m².

Avaliações laboratoriais

Os exames laboratoriais coletados incluíram albumina e creatinina e foram obtidos por meio de amostra de sangue venoso após jejum noturno, avaliados por métodos padrão previamente estabelecidos. Concentrações de albumina entre 3,5 a 5g/dL foram classificadas como adequadas, enquanto que concentrações inferiores a 3,5g/dL, hipoalbuminemia (22).

Avaliação do estado nutricional

A avaliação nutricional incluiu, peso, estatura, IMC e perda de peso. Os pontos de corte para IMC estabelecidos para adultos foram interpretados segundo a Organização Mundial da Saúde (23), e dos indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos, segundo a Organização Pan-Americana da Saúde (24). A classificação do percentual de perda de peso (PP) foi segundo Blackburn e Bistrian (25) e categorizado em PP de 0 a 5% e maior do que 5%.

O IRN de Buzby foi calculado pela seguinte equação: $IRN: 1,489 \times \text{albuminemia (g/L)} + 41,7 \times [\text{peso atual/peso habitual}]$. Este índice permite a seguinte classificação do estado nutricional: pontuação superior a 100 (sem desnutrição), entre 97,5 a 100 (desnutrição leve), entre 83,5 a 97,5 (desnutrição moderada), e menor que 83,5 (desnutrição grave) (26), e neste estudo os pacientes foram categorizados em desnutridos quando $IRN < 100$.

Avaliação das mutações em EGFR e ALK

Para estudo das mutações do EGFR no cromossomo 7, o DNA tumoral circulante foi extraído do plasma sanguíneo pelo kit cobas® cfDNA Sample Preparation Kit, submetido a avaliação pelo por *Polymerase Chain Reaction* (PCR) em Tempo Real Cobas Z 480.

Para detecção da expressão da proteína ALK foram feitos testes do DNA genômico de tecidos extraídos do tumor embebidos em parafina por imunohistoquímica (IHQ) (Ventana ALK D5F3 CDx Assay) a partir da biópsia tumoral em bloco de parafina que permite identificar rearranjos envolvendo a região do gene ALK no cromossomo 2. Os testes foram realizados em laboratório único de patologia cirúrgica e citológica.

Determinação da concentração de 25(OH)D

Amostras de soro para quantificar a concentração sérica de 25 hidroxivitamina D (25 (OH)D) foram obtidas no momento inicial do diagnóstico e foram analisadas por meio de cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) (27) em laboratório único, privado conveniado. O ponto de corte adotado foi concentração maior que 30ng/dL para adequação, por ser tratar de população com doença crônica, de maior risco, segundo recomendação da Sociedade Brasileira de Endocrinologia e Metabologia (SBEM) (28). Um questionário de exposição solar validado foi utilizado para complementar a avaliação do estado nutricional da vitamina D (VD) (29).

Avaliação da sobrevida global

A sobrevida global dos pacientes foi determinada como o intervalo entre a data da primeira consulta diagnóstica até a data da morte por complicações oncológicas, definida em dias. A data do óbito foi coletada em prontuário médico.

Análise estatística

A distribuição das variáveis foi identificada como não normal. O teste de Mann Whitney foi utilizado para comparar as variáveis numéricas entre as categorias tabagistas e não tabagistas. Associação entre as variáveis categóricas foi realizada pelo teste do qui-quadrado. A curva de Kaplan-Meier foi utilizada para avaliar a sobrevida e o teste log-rank foi usado para comparar a sobrevida entre tabagista e não tabagista. Além disso, utilizou-se modelo de risco proporcional de Cox para identificar o subgrupo de fatores independentes associado ao prognóstico em tabagistas e não tabagistas. Na análise multivariada foram incluídos apenas as variáveis com P valor $\leq 0,20$ obtidas por meio da análise univariada. O modelo final foi obtido por meio do processo *stepwise forward*. As análises estatísticas foram processadas pelo *software Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS® Inc., Chicago, IL, USA) *for Windows* versão 23.0. O critério de determinação de significância adotado foi o nível de 5%.

RESULTADOS

Um total de 73 pacientes com adenocarcinoma de pulmão avançado tabagista e não tabagista foram incluídos no estudo (Figura 1).

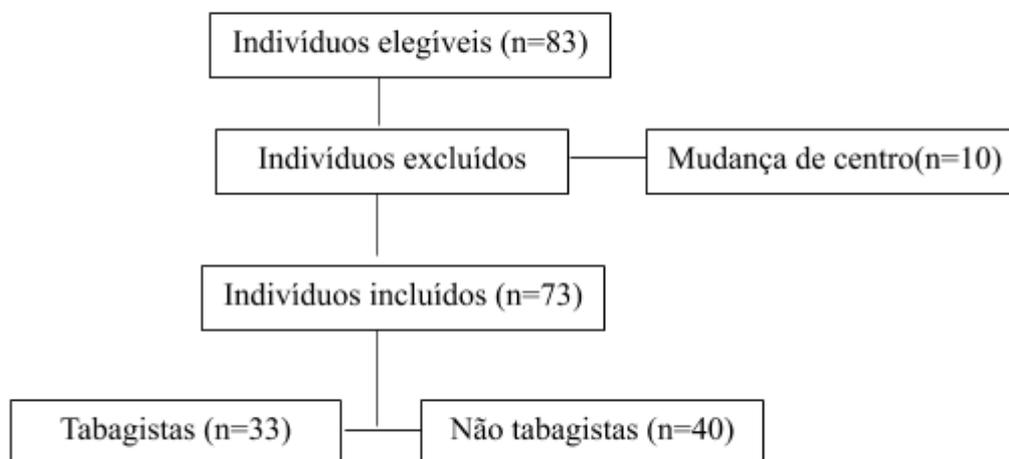


Figura 1. Fluxograma da amostra

A mediana da idade foi de 69 anos (61,5-74,0 anos). No presente estudo, na amostra total, observou-se maior frequência de indivíduos não tabagistas (54,8%), do sexo feminino (50,7%), com idade superior a 60 anos (79,5%) e com escolaridade de nível superior (78,1%). A frequência do sexo feminino foi maior no grupo não tabagista (57,5%) e a frequência do sexo masculino foi maior no grupo tabagista (57,6%). Durante o período de acompanhamento foram registrados 18 óbitos. A mediana da concentração de VD foi de 25,3 ng/dL (17,65-32,1), sendo que 65,7% da amostra apresentou deficiência de vitamina D. Apesar de baixa exposição solar dos indivíduos, nenhuma diferença foi encontrada entre as populações no questionário utilizado para complementar a avaliação da concentração de VD.

Na comparação das medianas das variáveis sociodemográficas, clínicas e nutricionais entre os grupos tabagistas e não tabagistas, a albumina foi significativamente menor nos tabagistas (Tabela 1).

Tabela 1. Comparação das medianas das variáveis sociodemográficas, clínicas e nutricionais dos pacientes com adenocarcinoma de pulmão avançado tabagistas e não tabagistas.

Variáveis	Mediana (IQR)	Não Tabagista	Tabagista	p valor
Idade (anos)	69,0 (61,5-74,0)	70,0 (58-82,2)	69,0 (62-77,5)	0,71
Albumina (g/dL)	3,9 (3,8-4,2)	4,1 (3,9-4,2)	3,9 (3,7-4,2)	0,04
Vitamina D (ng/dL)	25,3 (17,65-32,1)	27,2 (19-32,2)	23,0 (16,2-32,9)	0,40
Creatinina (mg/dL)	0,84 (0,70-0,96)	0,83 (0,7-0,91)	0,84 (0,7-11,0)	0,91
Peso usual (kg)	70,0 (59,5-81)	66,5 (57,2-81,5)	72,0 (62,5-81,0)	0,59
Peso atual (kg)	66,4 (56,5-80,5)	65,2 (55,2-82,7)	68,0 (59,4-76,7)	0,91
IMC (kg/m ²)	24,3 (21,33-27,49)	24,3 (21,3-28,4)	24,3 (21,2-26,8)	0,91
IRN de Buzby	99,7 (95,45-103,8)	98,5 (95,2-103,1)	101,2 (97,2-104,1)	0,12
Exposição solar	14 (0-21)	15,7(0-21)	13,83 (0-21)	0,85

Diferenças significativas foram obtidas usando o teste U de Mann-Whitney.

Diferença significativa entre os grupos foi considerada em $p < 0,05$.

IQR: Intervalo Interquartilico; Tempo de exposição solar

Na avaliação da associação das variáveis categóricas entre fumantes e não fumantes observou-se que, na análise da PS segundo ECOG, houve maior frequência de pacientes assintomáticos no grupo não tabagista e maior frequência de sintomáticos no grupo tabagista ($p=0,05$). Além disso, observou-se frequência significativamente maior de mutação no gene EGFR em não tabagistas ($p < 0,001$).

Durante o período do estudo, 18 pacientes foram a óbito e 55 pacientes foram censurados (alcançaram o final do seguimento sem ocorrência de óbito). A mediana de acompanhamento foi de 420 dias (225-660) ou 14 meses (7,5-22). A mediana de sobrevida em dias dos pacientes não fumantes foi de 420 dias (270-705) e dos pacientes fumantes foi de 390 dias (180-660). Não houve diferença estatística na sobrevida global entre fumantes e não fumantes (Figura 2).

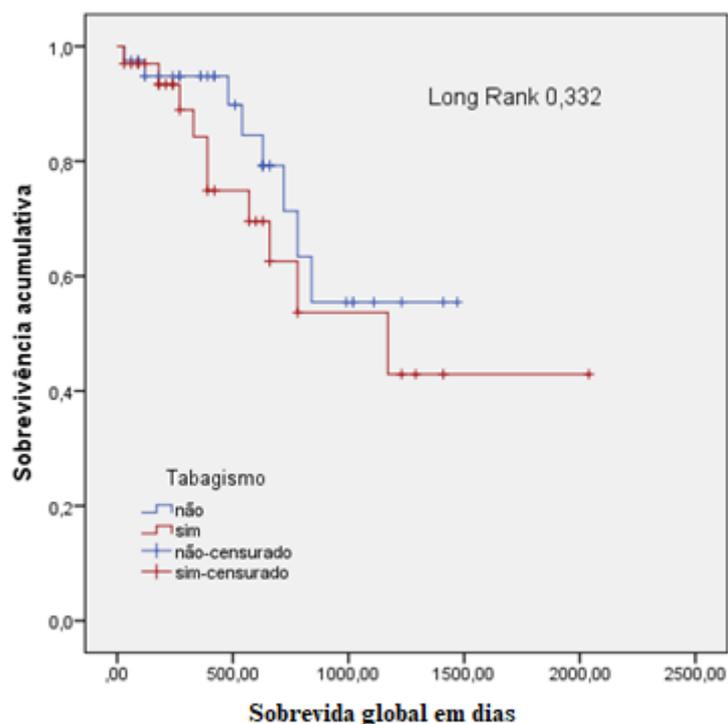


Figura 2: Curva de tempo de sobrevida global Kaplan Meier estratificada de acordo com o tabagismo e não tabagismo em pacientes com adenocarcinoma de pulmão avançado.

A tabela 2 demonstra os resultados da análise univariada e multivariada de regressão de Cox, incluindo as variáveis idade, sexo, IMC, 25(OH)D, albumina, IRN de Buzby, performance status de ECOG e mutação em EGFR. A análise de regressão multivariada de Cox indicou que, nos pacientes tabagistas, o índice de risco nutricional foi fator preditor independente e significativo associado ao tempo de sobrevida. Nos pacientes não tabagistas, a idade foi preditor independente e significativo associado ao tempo de sobrevida.

Tabela 2. Regressão multivariada de Cox para sobrevida como preditores independente significativos para sobrevida dos pacientes com adenocarcinoma de pulmão avançado tabagistas e não tabagistas.

Características	n (%)	Não Tabagista	Tabagista	Univariada			Multivariada		
				OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor
Pacientes	73 (100%)	40 (54,8%)	33 (45,2%)						
Sexo									
Feminino	37 (50,7%)	23 (31,5%)	14 (19,2%)	1,83	0,72-4,66	0,20			
Masculino	36 (49,3%)	17 (23,3%)	19 (26%)						
Idade									
< 60 anos	15 (20,5%)	12 (16,4%)	3 (4,1%)	4,28	1,09-16,79	0,02	1,08	1,00-1,11	0,02
≥ 60 anos	58 (79,5%)	28 (38,4%)	30 (41,1%)						
Escolaridade									
Ensino básico	16 (21,9%)	11 (15,1%)	5 (6,8%)	0,47	0,14-1,52	0,38			
Ensino superior	57 (78,1%)	29 (39,7%)	28 (38,4%)						
IMC									
Desnutrido	23 (31,5%)	10 (13,7%)	13 (17,8%)	1,95	0,71-5,30	0,18			
EU + SO + OB	50 (68,5%)	30 (41,1%)	20 (27,4%)						
IRN de Buzby									
Eutrofia (≥100)	32 (43,8%)	15 (20,5%)	17 (23,3%)	1,77	0,69-4,51	0,35			
DN (<100)	41 (56,2%)	25 (34,2%)	16 (22%)						
IRN de Buzby**	99,77 (95,45-103,8)	98,53 (95,2-103,1)	101,26 (97,2-104,1)			0,12	0,88	0,81-0,96	<0,001
Albumina									
<3,5	4 (5,48%)	2 (2,74%)	2 (2,74%)	0,81	0,10-6,12	0,84			
≥ 3,5	69 (94,52%)	38 (52,05%)	31 (42,47%)						
Perda de Peso									
0-5%	48 (65,8%)	27 (37%)	21 (28,8%)	1,18	0,45-3,13	0,72			
>5%	25 (34,2%)	13 (17,8%)	12 (16,4%)						
25(OH)D									
>30ng/dL	25 (34,2%)	16 (21,9%)	9 (12,3%)	1,77	0,65-4,80	0,18			

Características	n (%)	Não Tabagista	Tabagista	Univariada			Multivariada		
				OR	IC 95%	p valor	OR	IC 95%	p valor
≤30 ng/dL	48 (65,8%)	24 (32,9%)	24 (32,9%)						
Exposição Solar									
<5 min	26 (35,6%)	15 (20,5%)	11 (15,1%)			0,90			
5-30 min	35 (48%)	19 (26%)	16 (22%)						
>30 min	12 (16,4%)	6 (8,2%)	6 (8,2%)						
PS EGOG									
0	19 (26%)	14 (19,2%)	5 (6,8%)	3,01	0,95-9,5	0,05			
1	54 (74%)	26 (35,6%)	28 (38,4%)						
Metástase Óssea									
Sim	25 (34,2%)	12 (16,4%)	13 (17,8%)	1,51	0,57-4,0	0,40			
Não	48 (65,8%)	28 (38,4%)	20 (27,4%)						
Gene EGFR									
Mutado	30 (41,1%)	25 (34,25%)	5 (6,85%)	0,10	0,03-0,33	0,00			
Selvagem	43 (58,9%)	15 (20,5%)	28 (38,4%)						
Gene ALK									
Mutado	5 (6,8%)	3 (4,1%)	2 (2,7%)	0,79	0,12-5,06	0,80			
Selvagem	68 (93,2%)	37 (50,7%)	31 (42,5%)						
Óbitos									
Não	55 (75,3%)	32 (43,8%)	23 (31,5%)	1,73	0,4-1,26	0,30			
Sim	18 (24,7%)	8 (11%)	10 (13,7%)						

OR: Odds ratio; IC 95%: intervalo de confiança de 95% para OR. * Diferenças significativas foram obtidas usando o teste qui-quadrado. **IQR: Intervalo Interquartilico
Diferença significativa entre os grupos foi considerada em p<0,05.

ECOG: *Eastern Cooperative Oncology Group*; EGFR: *Epidermal Growth Factor Receptor*; ALK: *Anaplastic Lymphoma Kinase*; DN: desnutrição; 25(OH)D: 25 hidroxivitamina D; IMC: Índice de Massa Corporal; INR de Buzby: Índice de Risco Nutricional de Buzby; EU: eutrófico; SO: sobrepeso; OB: obeso.

DISCUSSÃO

O propósito do presente estudo foi obter informações preliminares com relação ao potencial preditivo de variáveis sociodemográficas, clínicas e nutricionais em pacientes tabagistas e não tabagistas, com adenocarcinoma de pulmão avançado. Neste estudo a nossa amostra foi composta por pacientes exclusivamente com adenocarcinoma de pulmão em estágio avançado, caracterizando um grupo homogêneo e com maior proporção de indivíduos não tabagistas (54,8%). O principal resultado foi que o índice de Risco Nutricional e a idade demonstraram significância prognóstica na sobrevida em pacientes tabagistas e não tabagistas, respectivamente. Tal achado, merece atenção ao fato de uma variável modificável e relacionada ao estado nutricional estar associada a sobrevida no grupo tabagista.

Com relação a idade ao diagnóstico, os indivíduos não tabagistas foram mais propensos a apresentarem idade inferior a 60 anos, conforme estudos anteriores (11,31). No entanto, nossos resultados são similares aos dos países orientais onde a idade de diagnóstico é mais precoce entre os não tabagistas, pois o início do tabagismo é mais tardio do que nas regiões ocidentais, e por isso entre os não tabagistas o diagnóstico tende a ser em idade mais precoce (11).

Na análise da PS, os resultados do presente estudo demonstraram uma maior proporção dos indivíduos tabagistas com pior desempenho quando comparado a população não tabagista, resultado encontrado também por Toh e colaboradores (31). O tabagismo contribui para piora da função pulmonar e consequentemente, pior condição física (32). Pacientes com desempenho ruim tendem a não se beneficiar de tratamento agressivos ou combinados e são mais propensos a terem uma sobrevivência significativamente mais curta quando comparada a pacientes com bom desempenho. A PS é uma medida do estado funcional, prediz o impacto do tumor, sintomas, função diária, necessidade de autocuidado e no CPNPC avançado parece estar claro seu papel como fator prognóstico (33,34).

Em estudos realizados previamente, observou-se que a frequência do sexo feminino e de mutação em EGFR eram mais frequentes nos pacientes não tabagistas (9,35,36), tais achados estão de acordo com os encontrados no presente estudo. O fator hormonal tem sido postulado como potencial oncogênese para ocorrência do CP em mulheres que nunca fumaram, como por exemplo, há maior ocorrência de expressão de receptores estrogênicos

em mulheres do que homens que nunca fumaram e que o estrogênio estimule a proliferação celular através da transcrição de genes responsivos no núcleo de células pulmonares (37).

No presente estudo, não houve diferença na avaliação da sobrevida global entre tabagistas e não tabagistas. Corroborando com nossos resultados, estudos prévios (30,38) não encontraram diferença na sobrevida global em uma análise retrospectiva com 317 pacientes tabagista e não tabagistas, diagnosticados com CPNPC sendo a maioria com adenocarcinoma e predomínio de estágios clínico avançado (IIIB e IV), e em uma coorte cirúrgica de 3232 pacientes tabagista e não tabagista com CPNPC predominantemente com adenocarcinoma. Em contraste com nossos achados, estudos anteriores realizados na Coreia e no Japão (11,10) em pacientes com CPNPC em estágios iniciais, com tempo de seguimento semelhante ao presente estudo (14,8 meses), demonstraram que indivíduos que nunca fumaram apresentaram maior sobrevida quando comparado com aqueles que já fumaram. Tal achado pode estar associado ao fato do diagnóstico do CPNPC em países asiáticos tende a ser em estágios iniciais e provavelmente pelo tamanho amostral (11).

A desnutrição é um fator prognóstico independente no CPNPC avançado (39). De nosso conhecimento, não encontramos na literatura estudo avaliando o IRN de Buzby em CP, além de poucas pesquisas incluírem variáveis nutricionais no CP em população tabagistas e não tabagistas. Bo e colaboradores (2015) avaliaram a sobrevida de pacientes submetidos a cirurgia de fígado e o IRN foi preditor independente de sobrevida (40). No presente estudo, o IRN foi significativamente associado a sobrevida em pacientes tabagistas, porém isto não ocorreu na população não tabagista. Este índice relaciona albumina e perda de peso, que se constituem em duas variáveis prognósticas importantes no câncer, já que a PP tem sido documentada por ter importante valor prognóstico negativo na sobrevida em pacientes com CPNPC avançado (13,15) e a albumina, representando resposta de fase aguda, pode estar associado ao quadro inflamatório no câncer (41). Em nossos achados, indivíduos tabagistas apresentaram concentrações inferiores de albumina quando comparado a população não tabagista. Concentrações inferiores de albumina correlacionam-se com piores desfechos, e pode estar associada ao estado inflamatório por ser regulada por citocinas pró-inflamatórias como interleucina (IL)-6 e IL 1 em população tabagista (42). Ikeda e colaboradores (2017) encontraram maior sobrevida e tolerância a quimioterapia entre pacientes com CPNPC com maiores concentrações de albumina (43). Em nossos resultados

não encontramos diferença na PP, avaliada de maneira isolada, entre os grupos tabagistas e não tabagistas, similar ao encontrado em estudo anterior (31).

Entretanto, na população não tabagista, não houve associações com INR na sobrevida global e esses resultados podem ser entendidos também pelo fato de a doença estar relacionada a fatores hormonais, como por exemplo maior expressão de receptores estrogênicos, e genes envolvidos na síndrome metabólica e conseqüentemente menor probabilidade de perda de peso. A obesidade abdominal e estilo de vida mais sedentário estão associados a pior desfecho entre estes pacientes além da doença possuir envolvimento hormonal, sugerindo o porquê destas variáveis não estarem envolvidas na sobrevida da população não tabagista (37,44,45).

No presente estudo observou-se que a maior parte da amostra apresentou deficiência de VD, segundo critérios para população de risco (28). Este achado merece atenção, pois pacientes com câncer nem sempre são avaliados quanto ao estado nutricional de VD, são recomendados a evitar exposição ao sol durante o tratamento, o que pode ser preditivo para baixas concentrações da vitamina (46). A hipovitaminose D pode contribuir com piora de sintomas incluindo dor, fadiga, efeitos citotóxicos da quimioterapia, disfunção muscular e imunidade (46,47). Adicionalmente, baixas concentrações de VD tem sido relacionada a progressão de vários tipos de tumores entre eles o CP, pelo fato de a VD estar envolvida na transcrição de genes com efeitos antiproliferativo, antimetastático e antiangiogênico (48,49). Em estudo prévio, a concentração de VD não foi associada a sobrevivência no CP em homens fumantes, no entanto em análises específicas para histologia, os autores sugerem que maiores concentrações parecem aumentar a sobrevivência no adenocarcinoma, e propõem mais pesquisas que incluíssem mulheres e indivíduos com maiores concentrações de VD (50). No entanto, nossos resultados não confirmaram esta associação, uma vez que o presente estudo incluiu mulheres e indivíduos com maiores concentrações de VD e não tabagistas. Sugerimos que a VD possa ser mais explorada em amostras maiores e homogêneas do ponto de vista histológico e molecular considerando o tabagismo.

Em relação a exposição solar prévia ao diagnóstico, os pacientes apresentaram baixo comportamento de exibição ao sol, e nenhuma diferença foi encontrada entre as populações no questionário aplicado. Para nosso conhecimento não encontramos estudos para efeito comparativo com relação ao questionário de exposição solar no CP. O Brasil é um país com

latitude que possui exposição solar durante todo o ano (51), o que pode justificar nenhuma diferença entre as amostras.

Os pontos fortes deste trabalho incluem amostra homogênea, tanto pela histologia, como pela classificação por estágio da doença. Para nosso conhecimento foi o primeiro estudo a avaliar INR de Buzby em população com CP e ainda são poucos os trabalhos que examinaram variáveis nutricionais na sobrevida em pacientes exclusivamente com adenocarcinoma de pulmão em estágio avançado tabagista e não tabagistas. Estes resultados contribuem para manejo do estado nutricional e conseqüentemente pode favorecer melhoria na sobrevida dos indivíduos com adenocarcinoma de pulmão avançado. As limitações foram o pequeno tamanho amostral.

CONCLUSÃO

Nos indivíduos não tabagistas observou-se maior frequência do sexo feminino e de mutação em gene EGFR, sendo a maior idade o fator prognóstico independente para sobrevida. Nos indivíduos tabagistas o melhor estado nutricional, avaliado pelo INR, demonstrou ser um fator prognóstico significativo e independente em indivíduos com adenocarcinoma de pulmão avançado. O estado nutricional é uma variável modificável e tal achado, demonstra a necessidade de aplicações de métodos simples de avaliação nutricional na rotina clínica desses pacientes, a fim de permitir intervenções nutricionais precoces na população com adenocarcinoma de pulmão avançado.

REFERÊNCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394-424.
2. Lovly, C.; Iyengar, P.; Gainor, J. Managing Resistance to EFGR- an ALK – Targeted Therapies. American Society of Clinical Oncology educational book / ASCO American Society of Clinical Oncology Meeting. 2017
3. Mao Y, Yang D, He J, Krasna MJ. Epidemiology of Lung Cancer. *Surgical Oncology Clinics of North America.* 2016 Jul;25(3):439-45.

4. De Groot PM, Wu CC, Carter BW, Munden RF. The epidemiology of lung cancer. *Translational Lung Cancer Research*. 2018;7(3):220–233;
5. Lu T, Yang X, Huang Y. Trends in the incidence, treatment, and survival of patients with lung cancer in the last four decades. *Cancer Management Research*. 2019; 11:943–953.
6. Thu KL, Vucic EA, Chari R, Zhang W, Lockwood WW, English JC. Lung adenocarcinoma of never smokers and smokers harbor differential regions of genetic alteration and exhibit different levels of genomic instability. *PloS One* 2012;7:e33003.
7. Pelosof L, Ahn C, Gao A, Horn L, Madrigales A, Cox J. Proportion of never-smoker non-small cell lung cancer patients at three diverse institutions. *Journal of the National Cancer Institute* 2017;109:djw295
8. Alidousty C, Baar T, Heydt C, Wagener-Ryczerk, Kron A. Advance of theragnosis biomarkers in lung cancer: from clinical to molecular pathology and biology. *Journal Thoracic Disease*. v.11, Suppl 1, pS3-S8, 2019.
9. Casal-Mouriño A, Valdés L, Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A. Lung cancer survival among never smokers. *Cancer Lett*. 2019 Jun 1; 451:142-149.
10. Yano T, Miura N, Takenaka T, Haro A, Okazaki H, Ohba T. Never-smoking nonsmall cell lung cancer as a separate entity: clinicopathologic features and survival. *Cancer*. 2008; 113:1012–1018.
11. Cho J, Choi SM, Lee J. Proportion and clinical features of never-smokers with non-small cell lung cancer. *Chinese Journal of Cancer Research*. 2017;36(1):20.
12. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. *Clinics in Chest Medicine*. 2011;32(4):605–644.
13. Ross PJ, Ashley S, Norton A. Do patients with weight loss have a worse outcome when undergoing chemotherapy for lung cancers?. *British Journal of Cancer*. 2004;90(10):1905–1911.
14. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition*, 2017.
15. Watte G, Nunes CHA, Sidney-Filho LA. Proportional weight loss in six months as a risk factor for mortality in stage IV non-small cell lung cancer. *Journal Bras Pneumol*. 2018;44(6):505–509.

16. Yang Y, Gao P, Song Y, Sun J, Chen X, et al.: The prognostic nutritional index is a predictive indicator of prognosis and postoperative complications in gastric cancer: A meta-analysis. *European Journal of Surgical Oncology* 2016, 42, 1176–1182.
17. Mori S, Usami N, Fukumoto K, Mizuno T, Kuroda H. The significance of the prognostic nutritional index in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *PLoS One* 10, e0136897, 2015.
18. Okada S, Shimada J, Kato D, Tsunetzuka H, Teramukai S. Clinical significance of prognostic nutritional index after surgical treatment in lung cancer. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2017, 104, 296–302.
19. Seo Y, Eo W, Kim S, Shim B, Lee S. Can Nutritional Status Predict Overall Survival in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer? *Nutrition and Cancer*. 2019 Apr 22:1-10.
20. WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO report on the global tobacco epidemic, 2017: monitoring tobacco use and prevention policies. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2017. Disponível: https://www.who.int/tobacco/global_report/2017/en/ em Acesso em: 02 junho de 2018.
21. Zubrod, C.G.; Sheiderman, M.A.; Frei, E. Appraisal of methods for the study of chemotherapy in man: comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramidate. *Journal of Chronic Diseases*. v.11, p.7-33, 1960.
22. Gupta D, Lis CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: a systematic review of the epidemiological literature. *Nutrition Journal* 2010; 9:69.
23. World Health Organization. *Physical Status: the use and interpretation of anthropometry*. Genève: World Health Organization 1998; 6-29.
24. Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS). XXXVI Reunión del Comitê Asesor de Investigaciones en Salud – Encuesta Multicêntrica – Salud Beinestar y Envejecimeiento (SABE) en América Latina e el Caribe. Informe preliminar, 2001. Disponível em: <http://www.opas.org/program/sabe.htm>.
25. Blackburn GL, Bistran BR, Maini BS. Nutritional and metabolic assessment to the hospitalized patient. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*. 1977, 1:11-32.
26. Buzby GP. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. *The American Journal Surgery*. v. 139, p.160-167, 1980..

27. Biesalski. Antioxidant vitamins in prevention. *Clinical Nutrition*. v.16, n.3, p.151-155, 1997.
28. Maeda S, Borba VZ, Camargo MB. Recommendations of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM) for the diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. *Arquivos Brasileiros Endocrinologia e Metabologia*. São Paulo , 2014, 58(5):411-433.
29. Hanwell HE, Vieth R, Cole DE, Scillitani A, Modoni S, Frusciante V et al. Sun exposure questionnaire predicts circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations in Caucasian hospital workers in Southern Italy. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2010;121;334-337.
30. Stiles BM, Rahouma M, Hussein MK, Nasar A, Nguyen AB, Harrison S et al. Never smokers with resected lung cancer: diferente demographics, similar survival. *European Journal of Cardiothorac Surgery* 2017;
31. Toh CK, et al. Never-smokers with lung cancer: epidemiologic evidence of a distinct disease entity. *Journal of Clinical Oncology*. 2006 May 20;24(15):2245-51.
32. Nordquist LT, Simon GR, Cantor A, Alberts WM, Bepler G. Improved survival in never-smokers vs current smokers with primary adenocarcinoma of the lung. *Chest* 2004; 126:347-351.
33. Gridelli, C.; Ardizzoni, A.; LE Chevalier, T.. Treatment of advanced nonsmall-cell lung cancer patients with ECOG performance status 2: results of an European Experts Panel. *Annals of Oncology* 2004; 15:419-426.
34. Devlin JG, Langer CJ. The 800-lb gorilla we all ignore: treatment of NSCLC in elderly and PS 2 patients. *Clinical Advances in Hematology Oncology*. 2007; 5:216–33
35. Chapman, Aaron M. Lung cancer mutation profile of EGFR, ALK, and KRAS: Meta-analysis and comparison of never and ever smokers. *Lung Cancer* v.102, p.122-134, 2016.
36. Viñolas N, et al. Lung Cancer in Never-Smoking Women: A Sub-Analysis of the Spanish Female-Specific Database WORLD07. *Cancer Investigation* 2017.
37. Mazieres J., Rouquette I., Lepage B., Milia J., Brouchet L., Guibert N., Beau-Faller M., Validire P., Hofman P., Fouret P. Specificities of lung adenocarcinoma in women who have never smoked. *Journal Thoracic Oncology*. 2013; 8:923–929.
38. Toh, CK, Wong, EH, Lim, WT, et al. The impact of smoking status on the behavior and survival outcome of patients with advanced non-small cell lung cancer. A retrospective study. *Chest*. 2004;126: 1750– 1756.

39. Sánchez-Lara K, Turcott JG, Juárez E, Guevara P, Núñez-Valencia C, Oñate-Ocaña LF, Flores D, Arrieta O. Association of nutrition parameters including bioelectrical impedance and systemic inflammatory response with quality of life and prognosis in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a prospective study. *Nutrition and Cancer*. 2012;64(4):526-34.
40. Bo Y Yao M, Zhang L, Bekalo W, Lu W, Lu Q. Preoperative Nutritional Risk Index to predict postoperative survival time in primary liver cancer patients. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 2015;24(4):591-7.
41. McMillan DC, Elahi MM, Sattar N. Measurement of the systemic inflammatory response predicts cancer-specific and non-cancer survival in patients with cancer. *Nutrition and Cancer*. 2001; 41:64–9.
42. Zhou T, Zhao Y, Zhao S. Comparison of the Prognostic Value of Systemic Inflammation Response Markers in Small Cell Lung Cancer Patients. *J Cancer*. 2019;10(7):1685–1692.
43. Ikeda S, Yoshioka H, Ikeo S. Serum albumin level as a potential marker for deciding chemotherapy or best supportive care in elderly, advanced non-small cell lung cancer patients with poor performance status. *BMC Cancer*. 2017;17(1):797.
44. Yang P, Cerhan JR, Vierkant RA, Olson JE, Vachon CM, Limburg PJ, Parker AS, Anderson KE and Sellers TA: Adenocarcinoma of the lung is strongly associated with cigarette smoking: Further evidence from a prospective study of women. *American Journal of Epidemiology*. 2002; 156: 1114-1122.
45. Okazaki I, Ishikawa S, Ando W. Lung Adenocarcinoma in Never Smokers: Problems of Primary Prevention from Aspects of Susceptible Genes and Carcinogens. *Anticancer Research* 2016; 36:6207-24.
46. Isenring EA, Teleni L, Woodman RJ, Kimlin MG, E Walpole, CS Karapetis et al. Serum vitamin D decreases during chemotherapy: an Australian prospective cohort study. *Asia Pacific of Journal Clinical Nutrition* 2018;27(5):962-967.
47. Hoffer LJ, Robitaille L, Swinton N. Appropriate vitamin D loading regimen for patients with advanced lung cancer. *Nutrition Journal*. 2016;15(1):84
48. Vaughan-Shaw PG, O'Sullivan F, Farrington SM, et al. The impact of vitamin D pathway genetic variation and circulating 25-hydroxyvitamin D on cancer outcome: systematic review and meta-analysis. *British Journal of Cancer*. 2017.116(8):1092-1110.

49. Feldman d, Krishnan, Swami. The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. *Nature Reviews Cancer*. 2014.14(5):342-357.
50. Anic GM, Weinstein SJ, Mondul AM, Mannisto S, Albanes D. Serum vitamin D, vitamin D binding protein, and lung cancer survival. *Lung Cancer*. 2014; 86:297–303.
51. Hoseinzadeh, E., Taha, P., Wei, C., Godini, H., Ashraf, G.M., Taghavi, M., Miri, M., The impact of air pollutants, UV exposure and geographic location on vitamin D deficiency. *Food and Chemical Toxicology*. 2018. 113:241-254.

CONSIDERAÇÕES FINAIS DA DISSERTAÇÃO

- A frequência da amostra com adenocarcinoma de pulmão foi maior em não tabagista.
- Das variáveis preditoras independente na sobrevida global em indivíduo tabagistas o IRN de Buzby demonstrou ser uma ferramenta adequada associada a prognóstico.
- A identificação precoce de desnutrição é fator modificável através de intervenção nutricional individualizada de acordo com diagnóstico e hábitos de vida como por exemplo o tabagismo, e pode contribuir para melhorar a sobrevida desta população.
- O IRN de Buzby pode ser incluído na rotina do serviço de nutrição em centros de tratamento de tumores de tórax.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALIDOUSTY C, et al. Advance of theragnosis biomarkers in lung cancer: from clinical to molecular pathology and biology. **Journal Thoracic Disease**. v.11, Suppl 1, pS3-S8, 2019.
2. ANIC, G. M. et al. Serum vitamin D, vitamin D binding protein, and lung cancer survival. **Lung Cancer**. v.86, n.3, p.297-303, 2014.
3. APPERLY, F. L. The relation of solar radiation to cancer mortality in North America. **Cancer Research** v.1, p.191, 1941.
4. Barger-Lux MJ, et al. An investigation of sources of variation in calcium absorption efficiency. **The Journal of Clinical Endocrinology Metabolim**.v.80, p.406-411, 1995.
5. BEER TM, et al. Double-blinded randomized study of high-dose calcitriol plus docetaxel compared with placebo plus docetaxel in androgen-independent prostate cancer: a report from the ASCENT Investigators. **Journal Clinical Oncology**. v.25, n.6, p.669-674, 2007.
6. BIKLE, D. D. Vitamin D and bone. **Current Osteoporosis Reports**. v.10, n.2, p151-159, 2012.
7. BIKLE, D. D. Vitamin D Metabolism, Mechanism of Action, and Clinical Applications. **Chemistry & biology**. v.21, n.3, p.319-329, 2014.
8. BIESALSKI., et al. Antioxidant vitamins in prevention. **Clinical Nutrition**. v.16, n.3, p.151-155, 1997.
9. BRAY et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. **A Cancer Journal for Clinicians**. v. 68, n.6, p.394-424, 2018.
10. BRASIL. INSTITUTO NACIONAL DO CÂNCER (INCA). Estimativa 2018: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2017.
11. BRASIL. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. **Pesquisa Nacional de Saúde**. Rio de Janeiro: IBGE, 2014.
12. BROWN, T.; PLATT, S.; AMOS, A. Equity impact of interventions and policies to reduce smoking in youth: systematic review Tobacco Control Published Online First: 19 May 2014.
13. BUZBY GP, et al. Prognostic nutritional index in gastrointestinal surgery. **The American Journal Surgery**. v. 139, p.160-167, 1980..
14. CACCAMO, D. et al. Health Risks of Hypovitaminosis D: A Review of New Molecular Insights. **International Journal of Molecular Sciences**. v.19, n.3, p. 892, 2018.
15. CHAPMAN, Aaron M. et al. Lung cancer mutation profile of EGFR, ALK, and KRAS: Meta-analysis and comparison of never and ever smokers. **Lung Cancer** , v.102, p.122-134, 2016.
16. CHENG, T.Y. et al. Vitamin D intake and lung cancer risk in the Women’s Health Initiative. **The American Journal of Clinical Nutrition**. v.98, p.1002-1011, 2013.
17. CHOI, H.S. et al. 2011 Vitamin D insufficiency in Korea – a greater threat to younger generation: the Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) 2008. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. v. 96, p.643–651, 2008.

18. CURREN DC, AND LEBLANC TW: It is time to rethink weight loss in cancer. **Annals of Oncology**. 29, 1090–1091, 2018.
19. DAHLBERG SE, et al. Body mass index and its association with clinical outcomes for advanced non-small-cell lung cancer patients enrolled on Eastern Cooperative Oncology Group clinical trials. **Journal Thoracic Oncology**. V.8, n.9, p.1121-1127, 2013.
20. De GROOT PM, et al. The epidemiology of lung cancer. **Translational Lung Cancer Research**. v.7, n.3, p.220-233, 2018.
21. DELA CRUZ CS, TANOUE LT, MATTHAY RA. Lung cancer: epidemiology, etiology, and prevention. **Clinical Chest Medicine**. v.32, n.4, p.605-644, 2011.
22. DELUCA, H.F. Overview of general physiologic features and functions of vitamin D. **American Journal of Clinical Nutrition**. v.80, p.1689-1696, 2004.
23. DELUCA, H.F. History of the discovery of vitamin D and its active metabolites. **Bonekey Rep**. v.3, p.479, 2014.
24. DILWORTH, F. J. et al. The vitamin D analog, KH1060, is rapidly degraded both in vivo and in vitro via several pathways: principal metabolites generated retain significant biological activity. **Endocrinology** v.138, p.5485–5496, 1997.
25. DUARTE, A. C. G. Avaliação nutricional: aspectos clínicos e laboratoriais. São Paulo: Atheneu, 2007.
26. ETTINGER D.S et al. Non-small cell lung cancer. **Journal of the National Comprehensive Cancer Network**. n.10, p.1236–1271, 2012.
27. FELDMAN D et al . The role of vitamin D in reducing cancer risk and progression. **Nature Reviews Cancer**. n.14, p342-357, 2014.
28. FENG Q et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D and lung cancer risk and survival: A dose–response meta-analysis of prospective cohort studies. **Medicine**. v.96, n.45, p.8613, 2017.
29. FISHMAN, J.A. et al. State laws on tobacco control–United States, 1998. **MMWR CDC Surveill Summ**. v.48, n.3, p.21-40, 1999.
30. FUHRMAN, B.J. et al. Sunlight, polymorphisms of vitamin D-related genes and risk of breast cancer. **Anticancer Research**. v.33, n.2, p.543-551, 2013.
31. GARLAND, C. F. & GARLAND, F. C. Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? **International Journal of Epidemiology**. v.9, p.227–231, 1980.
32. GLERUP, H.; MIKKELSEN, K.; POULSEN, L. Hypovitaminosis D myopathy without biochemical signs of osteomalacic bone involvement. **Calcified Tissue International**. v.66, p.419-424, 2000.
33. GYAN E., et al. Malnutrition in patients with cancer. **Journal Parenteral Enteral Nutrition**. 2017;
34. GORHAM, E.D. et al. Vitamin D and prevention of colorectal cancer. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**. v.97, p.179-94, 2005.
35. GRANT, W. B. & MOHR, S. B. Ecological studies of ultraviolet B, vitamin D and cancer since 2000. **Ann. Epidemiology**. v.19, p.446-454, 2009.
36. GUPTA D, LIS CG. Pretreatment serum albumin as a predictor of cancer survival: A systematic review of the epidemiological literature. **Nutrition Journal**. v.9, n.69, 2010.
37. HALBERG, B; PALMER, R.H. The role of the ALK receptor in cancer biology. **Annals of Oncology**. v.27. n.3, 2016.

38. HALFON, Matthieu; OLIVIER, Phan; Daniel Teta. "Vitamin D: A Review on Its Effects on Muscle Strength, the Risk of Fall, and Frailty." **BioMed Research International**. v.11, p.2015, 2015.
39. HANCHETTE, C. L. & SCHWARTZ, G. G. Geographic patterns of prostate cancer mortality. Evidence for a protective effect of ultraviolet radiation. **Cancer**. v.70, p.2861–2869, 1992.
40. HANWELL HE, et al. Sun exposure questionnaire predicts circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations in Caucasian hospital workers in Southern Italy. **Journal Steroid Biochem Mol Biology**. 2010;121;334-337.
41. HANSDOTTIR, S. et al. Respiratory epithelial cells convert inactive vitamin D to its active form: potential effects on host defense. **Journal Immunology**. v.181, n.10, p.7090-7099, 2008.
42. HILL PG. The measurement of albumin in serum and plasma. **Annals Clinical Biochemistry** v.22, p.565-78, 1985.
43. HOLICK, M.F. Biologic effects of sunlight, ultraviolet radiation, visible light, infrared, and vitamin D for health. **Anticancer**. v.36, p.1345-1356, 2016.
44. HOLICK, M.F. et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: An Endocrine Society clinical practice guideline. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism** v.96, p.1911–1930, 2011.
45. HOLICK, M.F. The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention. **Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders** v.18, p.153, 2017.
46. HOSSEIN-NEZHAD, A.; HOLICK, M.F. Vitamin D for health: a global perspective. **Mayo Clin. Proc.** v.88, n.7, p.720–755, 2013
47. HOWLADER, N. et al. **SEER Cancer Statistics Review, 1975–2012**, National Cancer Institute: Bethesda, MD. 2015.
48. HUANG. et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D level and prognosis of lung cancer patients: A systematic review and meta-analysis. **Bull Cancer**. v.107, n.7-8, p.675-682, 2017.
49. IKEDA S, et al. Serum albumin level as a potential marker for deciding chemotherapy or best supportive care in elderly, advanced non-small cell lung cancer patients with poor performance status. **BMC Cancer**. v.17, n.1, p.797, 2017.
50. INSTITUTE OF MEDICINE. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
51. JENNINGS, L.; VAN DEERLIN, V.M.; GULLEY, M.L. Recommended principles and practices for validating clinical molecular pathology tests. **Archives of Pathology & Laboratory**.v.133, p.743-755, 2009.
52. JONES, C.M. et al. "Multimodality Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer: Where Are We with the Evidence?" **Current Surgery Reports**. v.6, n. 2, p.5, 2018.
53. LARSEN, J.E.; MINNA, J.D. Molecular biology of lung cancer: Clinical implications. **Clinics in Chest Medicine**. v.32, p.703–740, 2011.
54. LEIGHL, et al. Molecular testing for selection of patients with lung cancer for epidermal growth factor receptor and anaplastic lymphoma kinase tyrosine kinase inhibitors: American Society of Clinical Oncology endorsement of the College of American Pathologists/International Association for the study of lung

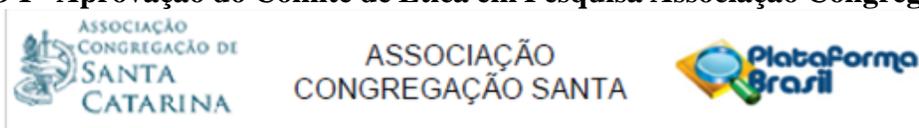
- cancer/association for molecular pathology guideline. **Journal of Clinical Oncology**. v.32, p.3673-79, 2014.
55. LEVEY, A. S. et al. CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A New Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate. **Annals Internal Medicine**. v.150, n.9, p.604-12, 2009.
 56. LEVY M.A.; LOVLY, C.M.; PAO, W. Translating genomic information into clinical medicine: Lung cancer as a paradigm. **Genome Research**. v.22, p.2101-8, 2012.
 57. LI, T. et al. Genotyping and Genomic Profiling of Non-Small-Cell Lung Cancer: Implications for Current and Future Therapies. **Journal of Clinical Oncology**. v.31, n.8, p.1039-1049, 2013.
 58. LI M, et al. Review: the impacts of circulating 25-hydroxyvitamin D levels on cancer patient outcomes: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism**. v.99, n.7, p.2327–2336, 2014.
 59. LOVLY, C.; IYENGAR, P.; GAINOR, J. Managing Resistance to EGFR- an ALK – Targeted Therapies. American Society of Clinical Oncology educational book / ASCO American Society of Clinical Oncology Meeting. 2017.
 60. LU T, et al. Trends in the incidence, treatment, and survival of patients with lung cancer in the last four decades. **Cancer Management and Research**. V.11, p.943-953, 2019.
 61. MA, K. et al. Vitamin D deficiency is associated with a poor prognosis in advanced non-small cell lung cancer patients treated with platinum-based first-line chemotherapy. **Cancer Biomarkers**. v.18, n.3, p.297-303, 2017.
 62. MAEDA, et al. Recommendations of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabology (SBEM) for the diagnosis and treatment of hypovitaminosis D. **Arquivos Brasileiros Endocrinologia e Metabologia**. São Paulo , v. 58, n. 5, p. 411-433, 2014
 63. MAO, Y. et al. Epidemiology of Lung Cancer. **Surgical Oncology Clinics of North America**. v.25, n.3, p.439-445, 2016.
 64. MARK, G. et al. Adjuvant Chemotherapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stages I-III A Resectable Non-Small Cell Lung Cancer. **Journal of Clinical Oncology**. 2017.
 65. MASTERS, G.A. et al. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. **Journal of Clinical Oncology**. v.33, n.30, p.3488-3515, 2015.
 66. MATSUOKA, L. Y. et al. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**. v.64, n.6, p.1165-1168, 1987.
 67. MENDELSON, J.; BASELGA, J. Status of Epidermal Growth Factor Receptor Antagonists in the Biology and Treatment of Cancer. **Journal of Clinical Oncology**. v.21, p.2787-2799, 2003.
 68. MORI S, et al.: The significance of the prognostic nutritional index in patients with completely resected non-small cell lung cancer. *PLoS One* 10, e0136897, 2015.
 69. MOUNTAIN, C.F. A new international staging system for lung cancer. **Chest** 1986; v.89, p225-231s, 1986.
 70. MULLER et al. No association between circulating concentrations of vitamin D and risk of lung cancer: An analysis in 20 prospective studies in the Lung Cancer Cohort Consortium (LC3).**Annals of Oncology**, 2018.

71. MUNNS CF, et al. Global Consensus Recommendations on Prevention and Management of Nutritional Rickets. **Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.** v.101, n. 2, p.394-415, 2016.
72. NANA-SINKAM, S.P.; POWELL, C.A. Molecular Biology of Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. **Chest.** v.143, n.5, p.30-39, 2013.
73. NOWSON et al. Vitamin D and health in adults in Australia and New Zealand: a position statement. **The Medical Journal of Australia** v. 196, n. 11, p. 686-687, 2012.
74. Okada S, et al.: Clinical significance of prognostic nutritional index after surgical treatment in lung cancer. *Ann Thorac Surg* 104, 296–302, 2017.
75. OKAZAKI I, et al. Lung Adenocarcinoma in Never Smokers: Problems of Primary Prevention from Aspects of Susceptible Genes and Carcinogens. **Anticancer Research.** V.36, p. 6207-24, 2016.
76. ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE (OPAS). XXXVI Reunión del Comitê Asesor de Investigaciones en Salud – Encuesta Multicêntrica – Salud Bienestar y Envejecimiento (SABE) en América Latina e el Caribe. Informe preliminar, 2001. Disponível em: <http://www.opas.org/program/sabe.htm>.
77. PARK, S.; PARK, S.; LEE, S.H. Nutritional status in the era of target therapy: poor nutrition is a prognostic factor in non-small cell lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutations. **Korean Journal of Internal Medicine.** v.31, n.6, p.1140-1149, 2016.
78. PETO, R. Influence of dose and duration of smoke in lung cancer rates. In: Zaridze D, Peto R, editors. Tobacco: a major international health hazard. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 1986.
79. PARKIN, D.M; F. Bray, J. Ferlay and P. Pisani, Global cancer 369 statistics, 2002, **CA Cancer Journal for Clinicians.** v.55, p.74-108, 2005.
80. PEDROSA, Márcia A. Carneiro; CASTRO, Marise Lazaretti. Papel da vitamina D na função neuro-muscular. **Arquivos Brasileiros Endocrinologia e Metabolismo.** São Paulo , v. 49, n. 4, p.495-502, 2005.
81. PHAM, D. et al. Use of cigarette-smoking history to estimate the likelihood of mutations in epidermal growth factor receptor gene exons 19 and 21 in lung adenocarcinomas. **Journal of Clinical Oncology** v.24, n.11. p.1700–1704, 2006.
82. POPPER, H.H. et al. Teste molecular em câncer de pulmão em a era da medicina de precisão. **Translational Lung Cancer Research.** v.3, n.5, p.291-300, 2014.
83. RAMNATH, N. et al. Epigenetic Regulation of Vitamin D Metabolism in Human Lung Adenocarcinoma. **Journal of Thoracic Oncology.** v.9, n.4, p. 473-82, 2014.
84. REICHERT, J. et al. Diretrizes para cessação do tabagismo-2008. **Jornal Brasileiro de Pneumologia.** v.34, n.10, p.845-880, 2008.
85. ROSS, A.C. et al. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington, DC: **National Academy of Sciences.** 2010.
86. SANG-MIN. J.; EUN-AES. Exploring vitamin D metabolism and function in cancer. **Experimental and Molecular Medicine.** v.50, n.4, 2018.
87. SASAKI T, RODIG SJ, CHIRIEAC LR, JÄNNE PA. The Biology and Treatment of EML4-ALK Non-Small Cell Lung Cancer. **European journal of cancer** v.46, n.10, p.1773-1780, 2010.

88. Seo Y, et al. Can Nutritional Status Predict Overall Survival in Patients with Advanced Non-Small Cell Lung Cancer? *Nutr Cancer*. v.22, p.1-10, 2019.
89. SCHRAMM, S. et al. Heinz Nixdorf Recall Study Group. Impact of the season and different vitamin D thresholds on the prevalence of vitamin D deficiency in epidemiological cohorts - A note of caution. **Endocrine**. v.56, n.658-666, 2017.
90. SHARMA, S.; KELLY, T.K.; JONES, P.A. Epigenetics in cancer. **Carcinogenesis**. v.31, p.27-36, 2010.
91. SHEA M, et al. Management of advanced non-small cell lung cancers with known mutations or rearrangements: latest evidence and treatment approaches. **Therapeutic Advances in Respiratory Disease**. v.10, n.2, p.113-129, 2016.
92. SMOLLE E, PICHLER M. Non-Smoking-Associated Lung Cancer: A distinct Entity in Terms of Tumor Biology, Patient Characteristics and Impact of Hereditary Cancer Predisposition. **Cancers**. v.11, n.2, p.204,2019.
93. SRINIVASAN, M. et al. Nuclear Vitamin D Receptor Expression is Associated with Improved Survival in Non-Small Cell Lung Cancer. **The Journal of steroid biochemistry and molecular biology**. v.123, p.30-36, 2011.
94. SHIGEMATSU, H. et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. **Journal of the National Cancer Institute**. v.97, p.339-346, 2005.
95. SHIN, D.Y. et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels correlate with EGFR mutational status in pulmonary adenocarcinoma. **Endocrine-Related Cancer**. v.21. p.715-721, 2014.
96. SODA, M. et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. **Nature**. v.448, p.561–566, 2007.
97. SZABO, E. et al. Chemoprevention of Lung Cancer: Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. **Chest**. v.143, n.5 p.40S-60S, 2013.
98. TOMMIE JL, PINNEY & LAURIE ASM, Nommsen-Rivers. Serum Vitamin D Status and Breast Cancer Risk by Receptor Status: A Systematic Review. **Nutrition and Cancer**. 2018; 21:1-17.
99. TSIAMBAS., et al. EGFR gene deregulation mechanisms in lung adenocarcinoma: A molecular review. **Pathology – Research and Practice**. v.212, n.8, p.672-677, 2016.
100. TRAVIS, W.D. et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances since the 2004 classification. **Journal Thoracic Oncology**. v.10, p.1243-60, 2015.
101. TRETLLI, S. et al. Serum levels of 25-hydroxyvitamin D and survival in Norwegian patients with cancer of breast, colon, lung, and lymphoma: a population-based study. **Cancer Causes & Control**. v.23, n.2, p.363-370, 2012.
102. VAN DER RHEE H, COEBERGH J, DE VRIES E. Sunlight, vitamin D and the prevention of cancer: a systematic review of epidemiological studies. **European Journal Cancer Prevention**. v.18, p.458-475, 2009.
103. VASHI, P.G. et al. The relationship between circulating 25-hydroxyvitamin D and survival in newly diagnosed advanced non-small-cell lung cancer. **BMC Cancer**. v.15, p.1012, 2015.

104. VAUGHAN-SHAW PG, et al. The impact of vitamin D pathway genetic variation and circulating 25-hydroxyvitamin D on cancer outcome: systematic review and meta-analysis. **British Journal of Cancer**.v.116, n.8, p.1092-1110, 2017.
105. VERONE-BOYLE, A.R. et al. Diet-derived 25-hydroxyvitamin D₃ activates vitamin D receptor target gene expression and suppresses EGFR mutant non-small cell lung cancer growth in vitro and in vivo. **Oncotarget**. v.7, n.1, p.995-1013, 2016.
106. WACKER, M.; HOLICK, M.F. Sunlight and vitamin D: a global perspective for health. **Dermato-Endocrinology**. v.5, n.1, p.51-108, 2013.
107. WEBB, A.R.; ENGELSEN, O. Calculated ultraviolet exposure levels for a healthy vitamin D status. **Photochemistry Photobiology**. v.82, p.1697-1703, 2006.
108. WEST, H.; OXNARD, G.R.; DOEBELE, R.C. Acquired Resistance to Targeted Therapies in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: New Strategies and New Agents. American Society of Clinical Oncology educational book / ASCO American Society of Clinical Oncology Meeting. 2013.
109. WESA et al. Serum 25-Hydroxy Vitamin D and Survival in Advanced Colorectal Cancer: A Retrospective Analysis. **Nutrition and Cancer**. v.65, n.3, 2015.
110. WHITE, J.H. Profiling 1,25-dihydroxyvitamin D₃-regulated gene expression by microarray analysis. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**. v.89-90, n.1-5, p.239-44, 2004.
111. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). International Agency for Research on Cancer. **IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans**. Vol 96. Alcohol consumption and ethyl carbamate. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol96/mono96.pdf>. Acesso em: 29 de maio de 2018.
112. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO report on the global tobacco epidemic, 2017: monitoring tobacco use and prevention policies**. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2017. Disponível: https://www.who.int/tobacco/global_report/2017/en/ Acesso em: 02 junho de 2018.
113. YANG P, et al. Adenocarcinoma of the lung is strongly associated with cigarette smoking: Further evidence from a prospective study of women. **American Journal of Epidemiology**. v.156, p.1114-1122, 2002.
114. ZUBROD, C.G.; SHEIDERMAN, M.A.; FREI, E.; et al. Appraisal of methods for the study of chemotherapy in man: comparative therapeutic trial of nitrogen mustard and triethylene thiophosphoramidate. **J Chron Dis**. v.11, p.7-33, 1960.
115. ZHANG, Q. et al. Differential response to 1 α , 25-dihydroxyvitamin D₃(1 α ,25(OH)₂D₃) in non-small cell lung cancer cells with distinct oncogene mutations. **The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology**, v.136, p.264–270, 2013.
116. ZHOU W, et al. Circulating 25-hydroxyvitamin D levels predict survival in early-stage nonsmall-cell lung cancer patients. **Journal Clinical of Oncology**2007;25:479-85.

ANEXO I - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Associação Congregação Santa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Elaborado pela Instituição Coparticipante

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: RELAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE VITAMINA D COM MUTAÇÃO EM EGFR E ALK E SOBREVIDA EM PACIENTES COM ADENOCARCINOMA DE PULMÃO

Pesquisador: IMANUELY BORCHARDT GONCALVES

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 76261317.3.3001.5664

Instituição Proponente: ONCOCLINICA - CENTRO DE TRATAMENTO ONCOLOGICO S.A.

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.195.564

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Outros	Resposta_as_pendencias.pdf	05/09/2018 09:07:51	Leandro Silva Camara	Aceito
Outros	Termo_de_anuencia.pdf	16/07/2018 14:12:20	IMANUELY BORCHARDT GONCALVES	Aceito
Outros	Emenda_1_de_16_07_18.pdf	16/07/2018 14:11:34	IMANUELY BORCHARDT GONCALVES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_emendado_versao_1_0_de_16_07_18.docx	16/07/2018 14:10:48	IMANUELY BORCHARDT GONCALVES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	Termo_dispensa_TCLE.pdf	11/09/2017 17:32:36	IMANUELY BORCHARDT GONCALVES	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projetocep.pdf	11/09/2017 17:30:37	IMANUELY BORCHARDT GONCALVES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	11/09/2017 17:26:00	IMANUELY BORCHARDT GONCALVES	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 13 de Março de 2019

Assinado por:
DENISE SCHOUT
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Cincinato Braga, 144- 7º andar

ANEXO II - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

Resolução nº466/ 2012 – Conselho Nacional de Saúde

O(a) Senhor (a) está sendo convidado (a) para participar da pesquisa “Relação da concentração de vitamina d com mutação em EGFR e ALK e sobrevida em pacientes com adenocarcinoma de pulmão”. A vitamina D tem sido relacionada à melhores resultados no tratamento oncológico em alguns tipos de cânceres, entretanto existem poucos dados sobre a relação da vitamina D no câncer de pulmão do tipo adenocarcinoma, especialmente no Brasil. Por isso, o **objetivo desta pesquisa** é estudar a concentração da vitamina D, e correlacionar ao diagnóstico de adenocarcinoma de pulmão. O estudo é observacional, ou seja, apenas utilizaremos informações que estejam no seu prontuário. A vitamina D já é um exame solicitado pelo seu médico, e não será necessário nenhum exame ou procedimento a mais para isto.

Sua participação é **voluntária**, isto é, a qualquer momento você pode recusar-se ou desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em relação ao seu tratamento com a pesquisadora ou com qualquer profissional que o acompanha na instituição.

Sua **participação** nesta pesquisa consistirá em autorizar inserir seus dados na pesquisa. O(a) Senhor (a) não terá nenhum **custo ou danos ou quaisquer compensações financeiras** por participar da pesquisa. **Não haverá riscos** relacionados à sua participação, pois seus resultados serão inseridos com códigos para ser analisados. O **benefício** relacionado à sua participação será de aumentar o conhecimento científico sobre o papel da vitamina D para a área da oncologia.

Seus dados serão tratados de forma anônima e confidencial e os dados coletados serão utilizados apenas nesta pesquisa e os resultados divulgados em universidade, eventos e/ou revistas científicas.

Caso o nível de vitamina D esteja abaixo do ideal no seu exame, o seu médico e/ou a nutricionista identificará, e fará a orientação e prescrição necessária.

O(a) Sr(a) receberá uma cópia deste termo onde consta o celular/e-mail da pesquisadora responsável, e o endereço do Comitê de Ética da Associação Congregação Santa(SP), que é composto por um grupo de profissionais de diferentes áreas que avaliam pesquisas que envolvem seres humanos com intuito de garantir todos os direitos das pessoas que se voluntariam à participar de estudos. Desta forma o(a) Sr(a) poderá tirar as suas dúvidas sobre o projeto e sua participação em qualquer aspecto que desejar, agora ou a qualquer momento com a pesquisadora responsável e também com este Comitê de Ética. Desde já agradecemos!

Pesquisadora: Imanuely Borchardt Gonçalves,

Cel: 21 99182 6727 e E-mail: manuborchardt@yahoo.com.br

Comitê de Ética em Pesquisa Associação Congregação Santa(SP) está situado à Rua Cincinato Braga, 144/7º Andar, Bela Vista, São Paulo(SP).

Declaro estar ciente do inteiro teor deste TERMO DE CONSENTIMENTO e estou de acordo em participar do estudo proposto, sabendo que dele poderei desistir a qualquer momento, sem sofrer qualquer punição ou constrangimento. Data: __/__/_____.

Assinatura do Participante: _____.

Assinatura da Pesquisadora: _____.

ANEXO III - Instrumento de coleta de dados

1 – IDENTIFICAÇÃO

Código: _____

Data: __/__/____

Telefone: _____

Data de nascimento: ____ / ____ / ____ Idade: ____ Sexo M () F ()

Profissão: _____ Escolaridade: _____

2 – DIAGNÓSTICO/data: _____ **PS:** _____

Metástase: Óssea () outros órgãos: _____

EGFR selvagem () EGFR Mutado () _____

ALK selvagem () ALK Mutado _____

2.2 – Fármaco - Vitamina D em uso:

() Não () Sim Qual/quantidade: _____

3 – ANAMNESE

3.1 – Tabagismo? () Não () Sim Carga Tabágica _____

4-AVALIAÇÃO BÍOQUÍMICA:

Exames	
Albumina sérica	
25 hidroxivitamina D	
Creatinina sérica	
EPI-CDK	

5-DADOS ANTROPOMÉTRICOS

Peso usual: _____ Kg Tempo: _____ Peso atual: _____ Kg %PP: _____

Altura: _____ cm IMC: _____ Kg/m² **Classificação:** _____

IRN (BUZBY) _____ **Classificação:** _____

6- Data do óbito ou censura _____ .

7- SOBREVIDA GLOBAL: _____ .

ANEXO IV – Protocolo de exposição solar de Hanwell e colaboradores (2010).

Dias	Tempo ao ar livre			Exposição ao sol				Total
	<5 min	5-30min	>30min	Mãos e rosto	Mãos e braços e rosto	Mãos, rosto e pernas	Banho de sol	
Segunda								
Terça								
Quarta								
Quinta								
Sexta								
Sábado								
Domingo								
Total								