

Associação entre o consumo de tabaco e a progressão do câncer superficial da bexiga

Amount of tobacco consumption is associated with superficial bladder cancer progression

Fernando Korkes¹, César Augusto Braz Juliano², Maria Alice Peluso Bunduky³, Ana Carolina Duarte Martins Costa⁴, Marília Germanos de Castro⁵

RESUMO

Objetivo: Avaliar a relação entre os hábitos tabágicos e a evolução de pacientes com carcinoma urotelial de bexiga superficial. **Métodos:** Foi realizado um estudo retrospectivo com 99 pacientes (67,0 ± 13,2 anos, variando de 31,4-93,4 anos, 72,7% homens e 27,3% mulheres) tratados de carcinoma urotelial de bexiga não-invasivo entre 1994 e 2000, com seguimento médio de 49,3 meses (4,0-177,9 meses). Os pacientes foram divididos em tabagistas e não-tabagistas, e os tabagistas foram substratificados entre ex-tabagistas, interruptores precoces, interruptores tardios e tabagistas persistentes. O principal desfecho avaliado foi a progressão para doença invasiva. **Resultados:** O tabagismo foi mais comum entre os homens ($p = 0,03$), sendo que 62,6% do total de pacientes avaliados eram tabagistas. O diagnóstico do câncer ocorreu em uma idade mais precoce entre os tabagistas (70,8 *versus* 64,8 anos, $p = 0,03$). Observou-se uma progressão significativamente maior para doença invasiva entre os pacientes com carga tabágica acima de 60 maços/ano (52,9 *versus* 26,2%, $p = 0,037$). Estes pacientes tiveram um tempo de progressão de 59,3 *versus* 131,8 meses para aqueles com menor carga tabágica. **Conclusões:** Há associação direta entre a carga tabágica e progressão do carcinoma urotelial de bexiga para doença músculo-invasiva em um curto intervalo de tempo. Estudos prospectivos e com maior número de pacientes são necessários para entender como a interrupção do tabagismo afeta a progressão do carcinoma superficial de bexiga.

Descritores: Bexiga urinária; Carcinoma de células de transição; Análise de sobrevivência; Tabagismo; Abandono do hábito de fumar; Recidiva local de neoplasia

ABSTRACT

Objective: To evaluate the association between smoking habits

and outcome of patients with superficial bladder cancer. **Methods:** A retrospective study was performed evaluating 99 patients (67.0 ± 13.2 years, ranging from 31.4-93.4 years, 72.7% males and 27.3% females) treated at our institution with non muscle-invasive bladder cancer, between 1994 and 2000, with a mean follow-up of 49.3 months (range 4.0-177.9 months). Patients were divided according to smoking status, and the main measured outcome was progression to invasive disease. Additional cohort analysis was performed dividing patients according to previous tobacco exposure: smokers and non-smokers. Smokers were stratified into former smokers, early-quitters, late quitters and continued smokers. **Results:** Smoking habit was significantly more common in males ($p = 0.03$). Cancer also occurred at an earlier age among smokers (70.8 *versus* 64.8 years, $p = 0.030$). Tobacco consumption was present in 62.7% of the patients with bladder cancer. There was a significant higher progression rate to muscle-invasive disease in patients that had more than 60 pack-years of exposure (52.9 *versus* 26.2%, $p = 0.037$). These patients had a mean progression time of 59.3 months, whereas patients who had smoked less than 60 pack-years progressed after a mean time of 131.8 months. **Conclusions:** A direct association between the amount of tobacco consumed and disease progression is observed in patients with bladder cancer, as suggested by the present study. Tobacco consumption has a direct association with progression of superficial bladder cancer to invasive disease and also shortens the period of time for muscle invasion. Larger and prospective studies are still necessary to bring further definitive conclusions about reproducibility of our data and to better understand how smoking cessation affects progression of superficial bladder cancer.

Keywords: Urinary bladder; Carcinoma, transitional cell; Survival analysis; Smoking; Smoking cessation; Neoplasm recurrence, local

Trabalho realizado na Disciplina de Urologia e Departamento de Patologia da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo – FCMSCSP, São Paulo (SP), Brasil.

¹ Professor Assistente da Disciplina de Urologia da Faculdade de Medicina do ABC – FMABC, Santo André (SP), Brasil.

² Médico Residente em Urologia da Faculdade de Medicina do ABC – FMABC, Santo André (SP), Brasil.

³ Médica Residente em Ginecologista e Obstetra da Santa Casa de SP - São Paulo (SP), Brasil.

⁴ Médica Preceptora da Divisão de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – USP, São Paulo (SP), Brasil.

⁵ Professora Assistente do Departamento de Patologia da Santa Casa de SP - São Paulo (SP), Brasil.

Autor correspondente: Fernando Korkes – Rua Pirapora, 167 – Ibirapuera – CEP 04008-060 – São Paulo (SP), Brasil – Tel.: 11 3884-2233 – e-mail: fkorkes@terra.com.br

Data de submissão: 5/1/2010 – Data de aceite: 11/10/2010

INTRODUÇÃO

O carcinoma urotelial é a nono tipo de câncer mais frequente no mundo e, em geral, é diagnosticado como uma doença superficial⁽¹⁾. Entretanto, o tumor superficial de bexiga apresenta grande tendência de recidiva e progride em um subgrupo significativo de pacientes⁽¹⁾. Alguns fatores prognósticos bem conhecidos estão relacionados à progressão da doença e à sobrevida específica do câncer. Diversos fatores de risco estão envolvidos, sendo que o tabagismo é o mais importante⁽²⁻⁵⁾. A interrupção do consumo de tabaco após o diagnóstico de câncer vesical é uma recomendação amplamente aceita. Entretanto, uma revisão sistemática demonstrou que pouco se sabe se interromper o tabagismo diminui o risco de recorrência ou progressão da doença⁽⁶⁾. Poucos estudos avaliaram esta questão e não chegaram a resultados conclusivos, ainda que cessar o tabagismo pareça estar relacionado a melhores desfechos⁽⁶⁻¹¹⁾.

OBJETIVO

Avaliar a associação entre hábito de fumar e desfecho de pacientes com câncer superficial de bexiga.

MÉTODOS

Realizou-se um estudo caso-controle, retrospectivo, para avaliar 99 pacientes (67,0 ± 13,2 anos, variação de 31,4 a 93,4 anos) tratados em nossa instituição com câncer de bexiga não músculo-invasivo, entre 1994 e 2000, com seguimento médio de 49,3 meses (variação de 4,0 a 177,9 meses). Todos os pacientes sem registro completo foram excluídos do estudo. Outras alterações vesicais descritas foram: infecção recorrente do trato urinário (20%) e uso crônico de sonda vesical de demora (6%).

O seguimento oncológico foi realizado conforme protocolo institucional para câncer superficial de bexiga: após ressecção transuretral do tumor, foi realizada nova ressecção um mês depois para tumores de alto grau; cistoscopia, citologia, radiografia de tórax e ultrassonografia abdominal foram realizadas a cada três meses no primeiro ano, e a cada seis meses nos primeiros três anos, e depois anualmente caso não apresentasse recidiva.

Foram realizados tratamentos adjuvantes, quando indicados: BCG intravesical (80 mcg/semana por seis semanas como indução e, após esse período, 80mcg/semana durante três semanas a cada seis meses como manutenção). Mitomicina C intravesical foi aplicada após a primeira recidiva após um curso de BCG, ou quando havia contraindicação ao uso de BCG.

Os pacientes foram divididos de acordo com progressão da doença (progressão *versus* não-progressão

para doença invasiva muscular) e tabagismo. Análise adicional de coorte foi feita ao dividir os pacientes conforme exposição anterior ao tabaco: tabagistas e não-tabagistas. Os tabagistas foram ainda classificados como ex-tabagistas, interruptores precoces, interruptores tardios e tabagistas persistentes. Foram considerados ex-tabagistas todos os pacientes que pararam de fumar pelo menos um ano antes do diagnóstico de câncer. Os interruptores precoces eram pacientes que pararam de fumar no primeiro ano após o diagnóstico de câncer, e os interruptores tardios cessaram o hábito mais de um ano após o diagnóstico inicial. Os desfechos medidos incluíam sobrevida livre de recidiva, progressão para doença muscular invasiva e mortalidade específica para câncer.

Foram realizadas análises estatísticas com o programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS for Mac OS X, SPSS, Inc., Chicago, Illinois). Os grupos foram comparados através do teste do χ^2 de Pearson e teste *t* de Student. A plotagem de sobrevida específica da doença e progressão para doença muscular invasiva foi feita pelo método de Kaplan-Meier. As taxas de sobrevida foram analisadas para significância com o teste “log rank”. A significância estatística foi determinada como $p < 0,05$.

RESULTADOS

Do total de 99 pacientes, 72,7% eram do sexo masculino e 27,3% do feminino. Tabagismo foi relatado por 62,7% dos pacientes com câncer de bexiga, e foi muito mais frequente entre homens do que mulheres ($p = 0,03$, Tabela 1). O câncer ocorreu em uma idade mais precoce para os tabagistas (70,8 *versus* 64,8 anos, $p = 0,03$, Tabela 1). O tempo médio de tabagismo foi 37,5 ± 13,3 anos (Tabela 2). Dos 62 tabagistas, 16 foram classificados como ex-fumantes, 19 como interruptores precoces, 7 como interruptores tardios e 20 como tabagistas persistentes. Quando os pacientes foram divididos de acordo com a progressão para a camada muscular, não houve diferenças estatisticamente significativas entre tabagistas e não-tabagistas ou entre os subgrupos de tabagistas. Dos 20 pacientes tabagistas persistentes, 40,0% evoluíram para doença músculo-invasiva, em comparação com 28,6% dos ex-fumantes e interruptores precoces ($p = 0,160$, Figura 1). Quando distribuídos conforme a exposição ao tabaco, houve uma taxa de progressão significativamente maior do que a da doença muscular invasiva em pacientes com mais de 60 maços/ano de exposição (52,9 *versus* 26,2%, $p = 0,037$, Tabela 3). Tais pacientes tiveram um tempo médio de progressão de 59,3 ± 16,4 meses, ao passo que os pacientes que fumaram menos de 60 maços/ano progrediram após um tempo médio de 131,8 ± 14,2 meses ($p = 0,041$, Figura 2).

Tabela 1. Dados demográficos de pacientes e comparação entre não-tabagistas e tabagistas no diagnóstico inicial de câncer

Dados demográficos dos pacientes	Não tabagistas (n = 37)	Tabagistas (n = 62)	Valor p
	Mean ± SD	Mean ± SD	
Idade (anos)	70,8 ± 14,5	64,8 ± 12,2	0,030*
Seguimento (meses)	43,3 ± 14,2	52,1 ± 48,1	0,473
Tamanho do tumor (cm)	1,8 ± 1,8	2,6 ± 1,5	0,622
Número de tumores	1,6 ± 1,0	1,6 ± 1,1	0,817
Homens/mulheres	48,6%/51,4%	90,3%/9,7%	0,001*
	% (n)	% (n)	
Alto grau	54,1 (20)	56,5 (35)	0,184
Invasão da lamina propria	24,3 (9)	38,7 (24)	0,061
Invasão da muscularis mucosa	18,9 (7)	32,3 (20)	0,068
Tratamento adjuvante	29,7 (11)	41,9 (26)	0,083

*p < 0,05.

Tabela 2. História de tabagismo

História de tabagismo	Média ± DP	Variação
Tempo de tabagismo (anos)	37,5 ± 13,3	(10 – 61)
Maços/dia	1,0 ± 0,5	(0,1 – 3,0)
Maços/ano	39,7 ± 25,5	(4,0 – 100,0)

Tabela 3. Distribuição de pacientes por exposição anterior ao tabaco

Dados	<60 maços/ano	>60 maços/ano	Valor p
	% (n)	% (n)	
Número de pacientes	(42)	(17)	
Invasão muscular	26,2 (11)	52,9 (9)	0,037*
Cistectomia	23,8 (10)	41,2 (7)	0,103
Óbito relacionado ao câncer	9,5 (4)	17,6 (3)	0,223

*p < 0,05.

DISCUSSÃO

O tabagismo é um dos principais fatores de risco para câncer de bexiga, e diversos aspectos deste hábito foram caracterizados de modo analítico^(9,11). Após o diagnóstico de câncer de bexiga, parece lógico que a interrupção do tabagismo possa trazer benefícios. No entanto, até o momento não há estudos conclusivos que avaliem esta questão⁽⁶⁾. Este estudo tem alguns achados importantes.

Fatores prognósticos ao diagnóstico: um estudo recente observou piores fatores prognósticos ao diagnóstico inicial de câncer de bexiga entre tabagistas, mas os padrões de recidiva são semelhantes ao comparar com não-fumantes⁽¹²⁾. Este achado difere de nossa observação. Neste estudo, houve fatores prognósticos semelhantes após a ressecção transuretral inicial, ao comparar tabagistas e não-tabagistas, como já observado por outros autores⁽⁷⁾. Talvez a amostra relativamente pequena possa explicar estes resultados, já que não pudemos reproduzir nossos achados. Contudo, após um tempo médio de 37,5 ± 13,3 anos de tabagismo, nossos pacientes tiveram diagnóstico de câncer em idade precoce. Como o diagnóstico de câncer de bexiga inicial tem sido mais frequente com *check-up* de rotina, os pacientes diagnosticados tardiamente podem apresentar

Progressão em estágios

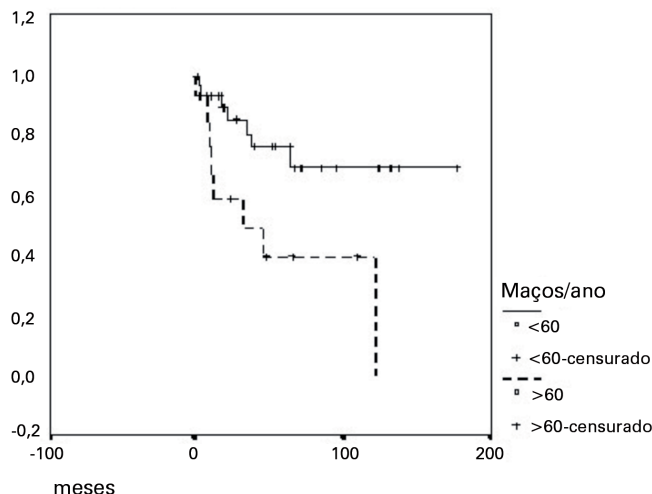


Figura 1. Análise de Kaplan-Meier conforme quantidade de cigarros relacionada à progressão para invasão muscular

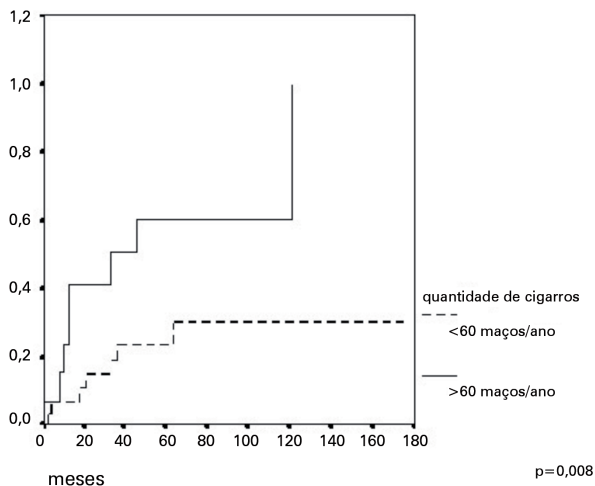


Figura 2. Análise de Kaplan-Meier conforme quantidade de cigarros relacionada à progressão para invasão muscular

piores fatores prognósticos. Além disso, a cistectomia foi progressivamente mais necessária para tabagistas persistentes do que interruptores ou não-tabagistas.

Condição de tabagista: o papel do tabagismo sobre o prognóstico após um diagnóstico inicial de câncer de bexiga ainda não está bem esclarecido. Um estudo recente sugeriu que a interrupção do tabagismo parece ser um fator de risco independente para progressão da doença⁽⁷⁾. Outros estudos não conseguiram provar essa relação⁽¹²⁾. Em uma revisão sistemática, Aveyard et al. encontraram apenas um estudo de alta qualidade que avaliava esta questão, e concluíram que a evidência ainda é fraca, pois muitos estudos não eram estatisticamente significativos⁽⁶⁾. Apesar de observarmos uma tendência a maiores taxas de progressão entre os tabagistas persistentes, nossa investigação não demonstrou uma diferença estatisticamente significativa em padrões de recidiva ao compararmos ex-

fumantes, interruptores e tabagistas persistentes. Verificou-se uma idade mais precoce para início do câncer ao analisar tabagistas e não-tabagistas, semelhante ao que já havia sido descrito⁽¹⁰⁾. Vale a pena mencionar que nossa amostra relativamente pequena torna-se ainda menor ao estratificar estes subgrupos de pacientes. Mas a quantidade de consumo de cigarros estava associada à taxa maior e mais precoce de progressão. Investigações anteriores já haviam enfatizado a associação entre quantidade de cigarros e diagnóstico de câncer⁽¹³⁾. Embora tais estudos tenham demonstrado uma associação direta entre quantidade de cigarros consumidos e maior risco de desenvolver câncer de bexiga⁽⁹⁾, a associação com progressão da doença ainda não havia sido descrita.

Neste estudo, uma taxa de progressão significativamente maior foi observada em pacientes expostos a mais de 60 maços/ano. Esse grupo de pacientes também apresentou progressão mais rápida para doença muscular invasiva.

Acreditamos que nosso estudo possa trazer informações bastante úteis para pacientes com câncer de bexiga e seus clínicos. Pode ser animador para os pacientes com diagnóstico de um câncer altamente recidivante saber que há algo que possa ser feito para reduzir o risco de progressão da doença. Os pacientes devem ser encorajados a diminuir o número de cigarros e/ou a parar de fumar. Outras medidas que podem diminuir a exposição do urotélio da bexiga aos carcinogênicos devem também ser estimuladas. Em um estudo com quase 8 mil homens, os pesquisadores verificaram que aqueles que bebiam grandes quantidades de água tinham uma incidência significativamente menor de câncer de bexiga. E homens que bebiam mais de cinco xícaras de café por dia também tinham um risco aumentado de desenvolver câncer de bexiga⁽¹⁴⁾. Como sugerido pelos autores, o câncer de bexiga pode ser parcialmente causado por contato com carcinogênicos excretados na urina. Portanto, os pacientes com diagnóstico prévio de câncer de bexiga devem ser estimulados não apenas a cessarem o fumo, mas também a não tomarem café e a beberem grandes quantidades de água. Um seguimento próximo desses pacientes é também essencial para permitir um diagnóstico precoce e evitar metástases. O presente estudo tem muitas limitações. Outros fatores parecem estar associados ao câncer de bexiga relacionado a tabaco, como o tipo de tabaco consumido⁽¹¹⁾ ou ingestão concomitante de café⁽¹⁵⁾, e estes fatores não foram avaliados neste estudo. O tamanho da amostra é relativamente pequeno, o que limita o poder de análise estatística. Mas o estudo atual contribui com vários “insights” relevantes para clínicos e pacientes.

CONCLUSÕES

Observou-se uma associação direta entre a quantidade de cigarros consumidos e progressão da doença em pa-

cientes com câncer de bexiga neste estudo. O tabagismo tem associação direta com progressão de câncer superficial de bexiga para doença invasiva, além de diminuir o tempo para afetar a camada muscular. Esta informação pode ajudar os clínicos a convencerem seus pacientes com câncer de bexiga de que interromper o tabagismo pode melhorar o prognóstico. São necessários maiores estudos prospectivos para chegar a conclusões mais definitivas sobre a reprodução de nossos dados e para melhor compreender como cessar o fumo interfere na progressão do câncer superficial de bexiga.

REFERÊNCIAS

- O'Donnell MA. Advances in the management of superficial bladder cancer. *Semin Oncol*. 2007;34(2):85-97.
- Murta-Nascimento C, Schmitz-Drager BJ, Zeegers MP, Steineck G, Kogevinas M, Real FX, et al. Epidemiology of urinary bladder cancer: from tumor development to patients death. *World J Urol*. 2007;25(3):285-95.
- Altwein JE. [Primary prevention of bladder cancer. What's new?]. *Urologe A*. 2007;46(6):616-21.
- Korkes F, Silveira TS, Castro MG, Cuck G, Fernandes RC, Perez MD. Carcinoma of the renal pelvis and ureter. *Int Braz J Urol*. 2006;32(6):648-53; discussion 653-5.
- Takashi M, Wakai K, Hattori T, Furuhashi K, Ono Y, Ohshima S, et al. Multivariate evaluation of factors affecting recurrence, progression, and survival in patients with superficial bladder cancer treated with intravesical bacillus Calmette-Guerin (Tokyo 172 strain) therapy: significance of concomitant carcinoma in situ. *Int Urol Nephrol*. 2002;33(1):41-7.
- Aveyard P, Adab P, Cheng KK, Wallace DM, Hey K, Murphy MF. Does smoking status influence the prognosis of bladder cancer? A systematic review. *BJU Int*. 2002;90(3):228-39.
- Chen CH, Shun CT, Huang KH, Huang CY, Tsai YC, Yu HJ, et al. Stopping smoking might reduce tumour recurrence in nonmuscle-invasive bladder cancer. *BJU Int*. 2007;100(2):281-6; discussion 286.
- Kontani K, Kawakami M, Nakajima T, Katsuyama T. Tobacco use and occupational exposure to carcinogens, but not N-acetyltransferase 2 genotypes are major risk factors for bladder cancer in the Japanese. *Urol Res*. 2001;29(3):199-204.
- Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, et al. Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer*. 2000;86(2):289-94.
- Fleshner N, Garland J, Moadel A, Herr H, Ostroff J, Trambert R, et al. Influence of smoking status on the disease-related outcomes of patients with tobacco-associated superficial transitional cell carcinoma of the bladder. *Cancer*. 1999;86(11):2337-45.
- Vineis P, Esteve J, Hartge P, Hoover R, Silverman DT, Terracini B. Effects of timing and type of tobacco in cigarette-induced bladder cancer. *Cancer Res*. 1988;48(13):3849-52.
- García Mediero JM, Angulo Cuesta J, Lujan Galan M, Rodríguez García N, Berenguer Sánchez A. [Smoking habit and superficial bladder tumours natural history]. *Actas Urol Esp*. 2007;31(4):349-54.
- Caicoya M, Miron JA. [Lung cancer and smoking in Asturias, Spain. A case-control study]. *Gac Sanit*. 2003;17(3):226-30.
- Villanueva CM, Cantor KP, King WD, Jaakkola JJ, Cordier S, Lynch CF, et al. Total and specific fluid consumption as determinants of bladder cancer risk. *Int J Cancer*. 2006;118(8):2040-7.
- Lopez-Abente G, Escolar A. Tobacco consumption and bladder cancer in non-coffee drinkers. *J Epidemiol Community Health*. 2001;55(1):68-70.