



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE  
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

MARIA JOÃO MARTINS ALVES

## **Particularidades do cancro do pulmão na mulher**

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

PROFESSOR DOUTOR CARLOS MANUEL SILVA ROBALO CORDEIRO

DR<sup>a</sup> ANA FILIPA CRUZ E COSTA

ABRIL/2022

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

## **Particularidades do cancro do pulmão na mulher**

MARIA JOÃO MARTINS ALVES<sup>1</sup>

DR<sup>a</sup> ANA FILIPA CRUZ E COSTA<sup>1,2</sup>

PROFESSOR DOUTOR CARLOS MANUEL SILVA ROBALO CORDEIRO<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal

<sup>2</sup> Serviço de Pneumologia, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal

### **Morada institucional:**

Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Polo III

Azinhaga de Santa Comba, Celas

3000-548 Coimbra

### **Email:**

[mariajmartinsalves@gmail.com](mailto:mariajmartinsalves@gmail.com)

Coimbra, abril 2022

## Sumário

SUMÁRIO	3
LISTA DE ABREVIATURAS	4
RESUMO	6
ABSTRACT	7
1. INTRODUÇÃO	8
2. MATERIAIS E MÉTODOS	9
3. SUBTIPOS HISTOLÓGICOS	11
4. EPIDEMIOLOGIA	14
6. DIAGNÓSTICO	31
7. TRATAMENTO	38
8. PROGNÓSTICO	42
9. RASTREIO	46
10. CONCLUSÃO	48
11. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51

## Lista de abreviaturas

**CPPC** – Cancro do pulmão de pequenas células

**CPNPC** – Cancro do pulmão de não pequenas células

**ADC** – Adenocarcinoma

**ADN** – Ácido desoxirribonucleico

**RT** – Radioterapia

**QT** – Quimioterapia

**GLOBOCAN** – *Global Cancer Observatory*

**CEC** – Carcinoma espinhocelular

**EGFR** – *Epidermal growth factor receptor*

**ALK** – *Anaplastic lymphoma kinase*

**OMS** – Organização Mundial de Saúde

**HPV** – Papiloma Vírus Humano

**FEV1** – Volume expiratório forçado no primeiro segundo

**UMA** – Unidades maço-ano

**DPOC** – Doença pulmonar obstrutiva crónica

**GOLD** – *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*

**ROS** – Espécies reativas de oxigénio

**TC** – Tomografia computadorizada

**GTSM1** – Glutathione-S-transferase M1

**GRPR** – *Gastrin-releasing peptide receptor*

**KTIs** – *Tirosin-kinase inhibitors*

**THS** – Terapêutica hormonal de substituição

**ER-alfa** – Recetores de estrogénios alfa

**ER-beta** – Recetores de estrogénios beta

**RP** – Recetores de progesterona

**American NIH** – *American Association of Retired Persons*

**WHI** – *Women's Health Initiative*

**IMC** – Índice de massa corporal

**RxT** – Radiografia do tórax

**RMN** – Ressonância magnética nuclear

**PET** – Tomografia por emissão de positrões

**VATS** – Cirurgia torácica vídeo-assistida

**PS** – *Performance status*

**SEER Database** – *Surveillance, Epidemiology and End Results Database*

**QRT** – Quimiorradioterapia

**QoL**– Qualidade de vida

**LDCT** – Tomografia computadorizada de baixa dose

**NLST** – *National Lung Screening Trial*

## Resumo

A neoplasia do pulmão é um problema de saúde *major* atual, constituindo a principal causa de morte por cancro a nível mundial. A sua prevalência tem vindo a aumentar na mulher e a sua incidência atingiu um *plateau* nos últimos anos da década de 90, ao contrário do sexo masculino em que a incidência e a prevalência têm vindo a diminuir.

O aumento tardio da prevalência da neoplasia do pulmão na mulher pode ser explicado pelo aumento do número de mulheres fumadoras, que se tornou mais evidente a partir da década de sessenta. Concomitantemente, a emancipação da mulher na Segunda Guerra Mundial e o seu maior relevo do ponto de vista profissional, fizeram com que o sexo feminino tivesse uma maior exposição a múltiplos carcinogêneos. A evidência atual foi capaz de cimentar que também existem vários fatores de risco intrínsecos que tornam a mulher mais suscetível de desenvolver a neoplasia, dos quais têm principal importância: níveis aumentados de adutos de ADN, mutações a nível de genes críticos e a sua reduzida capacidade de reparação do ADN. Todos estes fatores têm um papel determinante na evolução da neoplasia, que também apresenta divergências entre sexos. Apesar de não existirem diferenças nos métodos utilizados para estabelecer o diagnóstico, sabe-se que as mulheres são diagnosticadas em idades mais precoces e que existem diferenças entre a sua sintomatologia e a do homem. Contudo, ainda não se encontra bem estabelecido se as mulheres são ou não diagnosticadas em estadios de doença menos avançados. Porém, sabe-se que a resposta à terapêutica, o prognóstico e a sobrevida são superiores no sexo feminino.

Os objetivos deste artigo de revisão consistem em aprofundar os variados componentes do cancro do pulmão, analisar onde existem divergências entre sexos e, assim, compreender quais são as particularidades do cancro do pulmão na mulher.

**PALAVRAS-CHAVE:** Cancro do pulmão, mulher, fatores de risco, manifestações clínicas, tratamento, prognóstico

## Abstract

Lung cancer is a modern and major health problem, being the leading cause of cancer-related death worldwide. Its prevalence has been increasing in women and its incidence reached a plateau in the late 1990s, while both its incidence and prevalence have been decreasing in men.

The late increase in prevalence of lung cancer in women can be explained by the rising number of female smokers that has become more evident since the 1960s. Simultaneously, since the emancipation of women around World War II and their remarkable professional role, women have been more exposed to multiple carcinogens. The current evidence demonstrates that there are also multiple intrinsic risk factors that make women more susceptible to the development of lung cancer, being the most important the higher levels of DNA adducts, mutations in critical driver genes and their lower DNA repair capacity. These factors have a determinant role in the development of this type of tumour, which has also some divergencies among both genders. Although there aren't differences on the methods used in diagnosis, it is already known that women are diagnosed at an earlier age and that their clinical manifestations diverge from men's. However, it is yet to be clarified if women are in fact diagnosed at earlier stages of disease than men. Nevertheless, it has been proven that women have a greater response to treatment, a better prognosis and a higher survival than men.

The goal of this study is to analyse the multiple components of lung cancer, to determine its differences between genders and, hence, understand the particularities of lung cancer in women.

**KEY-WORDS:** *Lung cancer, women, risk factors, clinical manifestations, treatment, prognosis*

## 1. Introdução

O cancro do pulmão é uma das neoplasias malignas mais frequentes a nível mundial e a principal causa de morte por cancro, em homens e mulheres. Dentro dos variados subtipos histológicos que constituem os dois grandes grupos histológicos – o cancro do pulmão de pequenas células (CPPC) e o cancro do pulmão de não pequenas células (CPNPC) - o adenocarcinoma (ADC) é o mais frequente (1).

Apesar da prevalência da neoplasia do pulmão estar a diminuir no sexo masculino, o oposto tem-se verificado na mulher, ultrapassando no sexo feminino as taxas de mortalidade por cancro da mama, ovário e útero (2). Desta forma, e interpretando de uma forma objetiva a epidemiologia desta patologia, a evidência atual permite concluir que a neoplasia do pulmão se trata de um problema de saúde *major* e uma epidemia moderna (2, 3).

Está provado que o desenvolvimento da neoplasia do pulmão se relaciona com múltiplos fatores de risco, entre os quais a exposição ocupacional e ambiental, as doenças pulmonares crónicas e a suscetibilidade genética (2). No entanto, os hábitos tabágicos continuam a ser o principal fator de risco e a prevalência de mulheres fumadoras tem vindo a aumentar significativamente desde a década de oitenta (2). A evidência científica atual sugere que mulheres fumadoras apresentam um risco três vezes superior de virem a desenvolver cancro do pulmão, quando comparado com o sexo oposto (4).

Apesar de ainda não haver evidência a suportar que as mulheres tenham uma maior suscetibilidade aos efeitos carcinogénicos do crescente consumo tabágico, sabe-se que existem diferenças biológicas da neoplasia do pulmão, entre sexos (3). Estas diferenças incluem alterações moleculares, influências endócrinas e hormonais, capacidade de reparação do ácido desoxirribonucleico (ADN), entre outros, e que têm um papel fundamental na evolução desta patologia (3).

As manifestações clínicas mais frequentemente observadas na neoplasia do pulmão são a tosse, dispneia, dor, hemoptises, astenia, perda ponderal e anorexia (5, 6). Contudo, estudos mostraram que é mais frequente a evolução latente da doença nas mulheres do que nos homens e que o intervalo de tempo desde o aparecimento de sintomatologia até à procura de aconselhamento médico é também superior no sexo feminino (7). Por estas razões existe um recurso mais tardio aos cuidados de saúde nas mulheres (7).

No que concerne ao tratamento da neoplasia do pulmão, são várias as modalidades terapêuticas existentes, desde a cirurgia, radioterapia (RT), quimioterapia (QT) e a imunoterapia (8). A escolha do tratamento mais indicado a cada doente segue recomendações terapêuticas que dependem de múltiplos fatores, que incluem o estadiamento e o tipo histológico do tumor (8). Porém, a evidencia tem vindo a suportar que o sexo feminino apresenta uma melhor resposta à terapêutica, independentemente da modalidade terapêutica, do estadio ou do tipo de tumor (5).

No entanto, apesar do progresso que se tem vindo a observar a nível das técnicas diagnósticas e da terapêutica, os doentes com cancro do pulmão continuam a ter mau prognóstico (8).

Para além das diferenças previamente descritas que estão presentes no cancro do pulmão na mulher, também a sua abordagem, tratamento e prognóstico são distintos.

Nesta revisão, pretende-se aprofundar os mais diversificados componentes do cancro do pulmão na mulher, desde a epidemiologia, diagnóstico, manifestações clínicas, tratamento e prognóstico, analisando e compreendendo onde existem divergências entre o sexo masculino e o sexo feminino.

## 2. Materiais e métodos

Para a escrita deste artigo de revisão foram utilizados artigos retirados da *Pubmed*, numa pesquisa realizada entre agosto e novembro de 2021, na qual foram incluídos artigos publicados em inglês e português, dos últimos quinze anos, tendo sido posteriormente atualizada com artigos de interesse até fevereiro de 2022.

A pesquisa desta revisão narrativa foi feita de uma forma parcelada e diferenciada a cada um dos temas abordados, o que possibilitou uma redação mais objetiva do trabalho a que o autor se propõe.

Na equação da pesquisa, foram utilizadas várias combinações das seguintes palavras-chave: “Lung cancer”, “NSCLC”, “SCLC”, “Gender”, “Epidemiology”, “Clinical manifestations”, “Diagnosis”, “Screening”, “Treatment”, “Prognosis”.

Posteriormente, foram cuidadosamente selecionados os artigos baseados nas particularidades do cancro do pulmão na mulher que seriam mais relevantes para a

compreensão do tema. De seguida, a partir dos títulos e resumos dos artigos, foram excluídos aqueles que não se adequavam ao tema.

Excecionalmente, foram utilizados artigos derivados de outras pesquisas, nomeadamente do Repositório científico da Universidade de Coimbra, por se terem demonstrado pertinentes para o tema.

Além disso, foram ainda recolhidos dados do *Globo Cancer Observatory* (GLOBOCAN), de forma a obterem-se os dados mais atualizados relativos à neoplasia do pulmão.

De todos os artigos selecionados, foram incluídas 44 referências na elaboração deste trabalho.

### 3. Subtipos histológicos

O cancro do pulmão divide-se em dois grandes tipos histológicos: em CPNPC, que corresponde aproximadamente a 85% dos casos de neoplasia do pulmão, e em CPPC, que compreende cerca de 15% dos casos (1).

O CPNPC divide-se em 2 subtipos histológicos: escamoso (CEC) e não escamoso (9). O tipo não-escamoso inclui o subtipo carcinoma de grandes células e o ADC (9). Adicionalmente, o carcinoma de grandes células inclui o carcinoma neuroendócrino de grandes células, ao passo que o ADC inclui os subtipos misto, lipídico (mucinoso ou não-mucinoso), acinar, papilar, micropapilar e sólido (9).

Existem diferenças na frequência dos tipos histológicos, entre sexos, sendo o ADC mais frequente no sexo feminino, ao contrário do CEC, mais frequente no sexo masculino (10). Contudo, nos últimos anos tem-se verificado que a taxa de CEC na mulher tem vindo a aumentar (11). Esta diferença nas incidências dos vários tipos histológicos pode ser explicada pelas diferenças dos hábitos tabágicos entre sexos (11). O CEC é um tumor de localização mais central e fortemente associado com o consumo tabágico, ao passo que o ADC tem preferência pelas zonas mais periféricas do pulmão e é mais frequente em não fumadores (12).

O mecanismo por detrás deste aparente risco aumentado de ADC nas mulheres permanece desconhecido, apesar de já terem sido levantadas diversas hipóteses (13).

Ao contrário do que acontece no CPPC, o CPNPC está fortemente associado a mutações somáticas (14). A identificação de mutações que funcionam como *drivers* oncogénicos num grande conjunto de tumores foi fundamental para se perceber as diferenças existentes no cancro do pulmão (9). Estas mutações genéticas, adquiridas a nível das cinases, resultam numa sinalização constitutiva e, em células mais suscetíveis, pode levar a uma transformação oncogénica que é independente de outras alterações (9).

As anomalias que mais frequentemente estão presentes no ADC são as mutações nos genes K-RAS, *epidermal growth factor receptor* (EGFR) e translocações no gene da *anaplastic lymphoma kinase* (ALK), que sofrem variações conforme os hábitos tabágicos, sendo mais frequentes em não-fumadores (9). Estas variações também se

estendem a regiões geográficas, sendo que a prevalência é menor em pessoas caucasianas de descendência europeia e maior em descendentes asiáticos (9, 14). Por sua vez, o CEC parece estar essencialmente associado a mutações nos genes TP53, PTE e CDKN2A (14).

O CPPC é um cancro agressivo de origem neuroendócrina, que ocorre tipicamente nas vias áreas centrais (1). À semelhança do CPNPC, o CPPC também pode ser dividido em dois subtipos histológicos: carcinoma de células grandes e carcinoma de pequenas células combinado (1). Este último é definido como um carcinoma de células pequenas com componentes de não pequenas células, tais como o CEC ou o ADC (1).

O CPPC tem maior incidência no sexo masculino, mas nas últimas três décadas as taxas de incidências têm-se revelado cada vez mais aproximadas entre sexos (1). Mulheres fumadoras são mais suscetíveis de desenvolver CPPC quando comparadas com os pares do sexo masculino, devido a causas ainda não explicadas na literatura científica (15). Também a população caucasiana apresenta uma maior incidência de CPPC do que Afro-Americanos (1).

Este tipo de cancro está fortemente associado com o tabaco, sendo que 95% dos doentes apresentam hábitos tabágicos significativos (9, 15, 16). Esta forte associação é ainda corroborada pelo decréscimo da incidência de CPPC ao longo das últimas quatro décadas, coincidente com a diminuição das taxas de consumo tabágico, alterações dos hábitos tabágicos e do próprio tabaco, com a introdução dos cigarros com filtro, assim como uma menor exposição ocupacional (1, 15, 16). Esta redução de novos casos de CPPC poderá também relacionar-se com as alterações feitas na classificação de tumores do pulmão da Organização Mundial de Saúde (OMS), que tornou o diagnóstico deste tipo de neoplasia mais restrito (15, 16).

Apesar do CPPC não apresentar nenhuma associação com mutações somáticas, este tipo histológico é caracterizado por apresentar uma grande variedade de alterações genómicas complexas (14). Um estudo realizado em 2015 por George et al. mostrou que 28% dos doentes com CPPC apresentam transversões C:G>A:T, características de doentes que apresentam fortes hábitos tabágicos (14). Adicionalmente, mostrou ainda que a grande maioria de doentes com CPPC parecem apresentar uma inativação

bialélica do genes TP53 e do RB1, assim como alterações genómicas a nível do gene supressor tumoral TP73 (14).

## 4. Epidemiologia

O cancro do pulmão é um dos tipos de cancro mais frequentes tanto em homens como mulheres e corresponde à principal causa de morte por cancro.

Segundo os dados disponibilizados pelo GLOBOCAN, no ano de 2020 foram diagnosticados, mundialmente, 2 206 771 novos casos de cancro do pulmão, com uma incidência de 14.6% na mulher e de 31.5% no homem. Enquanto a incidência da neoplasia do pulmão nas mulheres atingiu um *plateau* nos últimos anos da década de 90, cerca de uma década mais tarde do que os homens, no sexo oposto tem-se vindo a observar um declínio (17, 18).

Segundo os registos do GLOBOCAN relativamente ao ano de 2020, a prevalência mundial aos cinco anos do cancro do pulmão foi de 2 604 791 casos. Apesar de não se tratar de uma patologia específica de sexo, também a prevalência da neoplasia do pulmão está a diminuir no sexo masculino, enquanto o oposto se tem verificado na mulher (2).

Em 2020, a taxa de mortalidade por neoplasia do pulmão foi de 18% - a maior a nível mundial. Por sua vez, a mortalidade no sexo feminino estabilizou pela primeira vez em 2003, cerca de duas décadas mais tarde que a população masculina, e ainda não começou a diminuir (17).

Também a nível europeu o cancro do pulmão tem um peso significativo, tendo em consideração que em 2020, 477 534 (10.9%) dos diagnósticos corresponderam a cidadãos deste continente.

Na Europa, a neoplasia do pulmão constitui o terceiro tipo de cancro mais frequente em ambos os sexos. No sexo feminino, a sua incidência foi de 7.9%, encontrando-se imediatamente atrás do cancro da mama e colorretal, enquanto o sexo masculino deteve o segundo lugar em frequência com uma incidência de 13.5%, sucedendo-se à incidência do cancro da próstata (20.2%).

No que concerne à realidade da Europa, no ano de 2020 foi registada uma prevalência aos cinco anos de 582 924 casos - 225 818 no sexo feminino e 357 106 no sexo masculino.

Adicionalmente, a neoplasia do pulmão foi responsável por uma mortalidade de 22.6% no continente europeu.

Portugal não foge àquilo que é a realidade europeia e mundial, uma vez que o cancro do pulmão ocupa o terceiro lugar dos cancros mais frequentes, com uma taxa de incidência de 21.9%, sendo antecedido pelo cancro da mama, próstata e colorretal. No ano de 2020, a sua incidência no sexo feminino foi de 10.8%, enquanto no sexo oposto foi de 35.4.%

Por sua vez, a prevalência nacional, aos cinco anos, correspondeu a um total de 6 213 casos – 4301 no homem e 1912 na mulher.

Em 2020, a taxa de mortalidade por neoplasia do pulmão, em Portugal, foi de 18.5%, com uma taxa de mortalidade de 31.4% no homem e 8% na mulher. No sexo feminino, esta neoplasia ultrapassa as taxas de mortalidade por cancro da mama, ovário e útero (7, 17, 19).

## 5. Fatores de risco

O desenvolvimento da neoplasia do pulmão está relacionado com múltiplos fatores de risco que apresentam várias diferenças entre sexos e que, desta forma, vão ter múltiplas implicações clínicas, desde a prevenção da doença e otimização das técnicas terapêuticas ao desenvolvimento de métodos de rastreio específicos para o sexo feminino (7, 17).

Os hábitos tabágicos continuam a ser o principal fator de risco no que concerne ao cancro do pulmão. Falando particularmente na mulher, este facto ganha ainda mais relevância, uma vez que a prevalência de mulheres fumadoras tem vindo a aumentar nas últimas décadas.

Outros fatores de risco igualmente relevantes são a exposição ambiental e ocupacional, antecedentes pessoais de doenças pulmonares crónicas, a suscetibilidade genética, os antecedentes familiares, a reparação do ADN, a exposição hormonal, o papiloma vírus humano (HPV), fatores psicológicos e o volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1).

### 5.1. Tabaco

A prevalência da neoplasia do pulmão no sexo feminino tem vindo a aumentar, sendo que uma das principais razões para este aumento se deve aos hábitos tabágicos, que se tornaram mais evidentes a partir da década de sessenta (7, 17).

Segundo a OMS, o género feminino constitui 20% do 1 bilião de fumadores a nível mundial (20). Das mulheres fumadoras mundialmente, 250 milhões são fumadoras diárias, dos quais 22% correspondem a fumadoras nos países desenvolvidos e 9% são atribuídos a países em desenvolvimento (20). Apesar de se ter vindo a observar um declínio dos hábitos tabágicos no sexo feminino em vários países desenvolvidos como Austrália, Canadá, Reino Unido e Estados Unidos da América, o oposto tem-se verificado na Europa Central, do Sul e do Leste (20). Por outro lado, na Europa Ocidental e nos países nórdicos, a diferença entre a taxa de fumadores do sexo feminino e masculino é praticamente inexistente (20). A OMS estima ainda que em 2025 as mulheres irão representar 2.5 a 3.5 mil milhões dos fumadores mundiais (20).

Existe uma forte relação entre determinados fatores psicológicos e os hábitos tabágicos, sendo que se acredita que os motivos para o consumo de tabaco na mulher sejam diferentes dos do homem.

Um dos principais motivos é o facto de a maioria das mulheres ter uma preocupação acrescida com o ganho de peso comparativamente com os homens e o tabaco ajuda-as a ter um melhor controlo sobre esse mesmo fator e a aumentar a sua autoestima (17). Em contrapartida, a tendência para o ganho ponderal após cessação tabágica é também superior no sexo feminino (17).

Além disso, o tabaco permite à mulher lidar de uma melhor forma com sensações negativas e com as exigências que o trabalho doméstico lhe traz, enquanto o homem opta por fumar pela sensação de prazer que a nicotina lhe confere (17).

O pulmão é um órgão bastante complexo, apesar de frágil, composto por variados tipos celulares que apresentam discretas funções que suportam e permitem as trocas gasosas (9). Esta complexa comunidade de células pode sofrer uma acumulação de adaptações celulares e do microambiente, que vai ser responsável por alterar o equilíbrio entre a divisão celular e a apoptose (9). Este desequilíbrio do ciclo celular, em associação com a capacidade destas células em evitarem o reconhecimento pelo sistema imunitário, constitui o mecanismo por detrás do desenvolvimento de neoplasia (9).

Um importante fator responsável pela acumulação destas alterações a nível da regulação celular, e que posteriormente culminará em cancro, é a exposição prolongada ao fumo do tabaco (9). O fumo do tabaco é composto por uma variedade de carcinogéneos, como os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, N-nitro aminas e aminas aromáticas, que têm a capacidade de formar adutos de ADN no tecido pulmonar (21). No pulmão, estes carcinogéneos são metabolizados e neutralizados em dois processos e por duas classes de enzimas diferentes: enzimas de fase I e de fase II (21). As enzimas de fase I produzem intermediários reativos, ao passo que as enzimas de fase II são responsáveis por neutralizar esses intermediários em conjugados solúveis em água, de forma a serem mais facilmente excretados (21). Quando os intermediários reativos não são neutralizados, podem unir-se ao ADN e formar os adutos de ADN (21). Alguns estudos sugerem que as mulheres apresentam níveis aumentados destes adutos de ADN estáveis e que estes serão os responsáveis por dar início à carcinogénese (17, 21).

Apesar de ainda não haver evidência a suportar que as mulheres têm uma maior suscetibilidade aos efeitos carcinogênicos do crescente consumo tabágico, existe uma teoria que defende esse mesmo pressuposto. Essa teoria apoia-se num estudo epidemiológico que mostrou que as mulheres com uma carga tabágica de 40 unidades maço-ano (UMA) têm uma maior probabilidade de desenvolver neoplasia do pulmão, quando comparadas com homens que apresentam a mesma carga tabágica (17). Alguns estudos tentaram explicar esta maior suscetibilidade ao mostrarem que o sexo feminino possui, a nível do tecido pulmonar, uma maior expressão de adutos de ADN e do gene CYP1A1, responsável por codificar uma das principais enzimas de fase I (17, 21). Esta expressão acrescida poderá ainda ser explicada por uma indução hormonal, nomeadamente por estrogénios (17, 21).

Contudo, o sexo feminino apresenta, além de níveis aumentados de adutos de ADN e de uma maior expressão de CYP1A1, uma reduzida capacidade de reparação do ADN, uma maior incidência de mutações no gene K-RAS e alterações genéticas a nível de outros genes, que irão ser abordados mais à frente (21).

Segundo a evidência, o sexo feminino apresenta uma maior tendência a desenvolver ADC do que o homem (7, 17). Esta incidência dos tipos histológicos está relacionada com vários fatores, tais como: a redução dos hábitos tabágicos no sexo masculino, alterações no fabrico do tabaco e o início mais tardio de consumo de cigarros com filtro pelo sexo feminino (17). A introdução de filtros nos cigarros constitui um fator importante na incidência dos tipos histológicos, permitindo que partículas mais pequenas atinjam zonas mais distais dos pulmões, onde é especialmente diagnosticado ADC (17). Em contrapartida, o CEC é diagnosticado numa localização mais proximal dos pulmões (17). Este cenário poderá fazer acreditar que serão diagnosticados mais casos de ADC (17).

Outra teoria baseia-se nas diferenças existentes na redução do risco de desenvolver neoplasia, entre os variados tipos histológicos, após a cessação tabágica (17). Estudos mostraram que o risco de desenvolvimento de CEC após cessação tabágica reduz cerca de 17%-19% por ano e apenas em 8%-12% o risco de desenvolver ADC (17, 21). Ao fim de mais de 10 anos após a cessação tabágica, o risco para o CEC reduz-se em 65% e o ADC em 47% (21). Isto poderá ser mais um fator que pode ajudar a explicar a crescente incidência de ADC na população feminina (17).

Um outro fator de risco de extrema importância é o fumo passivo do tabaco a que as mulheres podem estar expostas no domicílio e que aumenta o risco de desenvolvimento de neoplasia do pulmão em cerca de 20-25% (17, 18, 21). Já existe evidência a suportar que o sexo feminino é maioritariamente afetado por este fator, inclusive nas suas próprias habitações, pela falta de capacidade de terem um espaço livre de fumo do tabaco (17). Este pressuposto pode ser corroborado pelo facto de já ter sido demonstrada a presença de metabolitos de determinados carcinogéneos específicos do tabaco em não fumadores que são expostos ao fumo passivo do tabaco (18, 21).

Apesar de o tabaco ser conhecido como o principal fator de risco para neoplasia do pulmão, também se tem vindo a verificar um aumento do número de casos de neoplasia do pulmão em mulheres não fumadoras (17, 19). Um estudo revelou que mais de 50% dos diagnósticos de neoplasia do pulmão em mulheres foi feito em não fumadoras, ao contrário daquilo que seria expectável e que se tem verificado historicamente (17).

Adicionalmente, um outro estudo realizado com o objetivo de perceber as diferenças existentes nas taxas de mortalidade entre pessoas fumadoras e não fumadoras, com neoplasia do pulmão, mostrou que a maior taxa de mortalidade (15%) foi observada em mulheres não fumadoras, em contraste com a taxa de mortalidade de 2% observada nos homens não fumadores (7, 17). Em todo o caso, verificou-se que a taxa de mortalidade em mulheres não fumadoras continua a ser inferior à das fumadoras ou ex-fumadoras (17).

## 5.2. Fatores ocupacionais e ambientais

As exposições ambientais e ocupacionais constituem o segundo fator de risco mais importante para o desenvolvimento de neoplasia do pulmão. Os carcinogéneos relacionados com este tipo de exposições incluem asbestos, arsénio, radão, hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, cádmio, níquel, poeiras de metal e cloreto de vinilo (18, 21).

Também no que concerne à exposição profissional existem diferenças entre sexos. Sabe-se que o homem está mais sujeito a profissões de risco relacionadas com a atividade metalúrgica, mineira e de construção, que são importantes fontes de carcinogêneos pulmonares (17).

Desde a emancipação da mulher durante a Segunda Guerra Mundial, o papel da mulher no mundo profissional foi-se tornando cada vez maior e, sucessivamente, também a sua exposição a fatores de risco para o cancro do pulmão foi crescendo (17, 18). Cabeleireiras, esteticistas em salões de manicure, domésticas, cozinheiras, profissionais de serviços de lavandarias e de catering estão mais expostas a carcinogêneos pulmonares e, consecutivamente, apresentam maior risco de desenvolvimento da neoplasia do pulmão (17, 18).

Além da exposição ambiental resultante da ocupação profissional, o sexo feminino passa mais tempo no domicílio, em comparação com os seus pares do sexo masculino (17, 18). Isto torna as mulheres expostas a uma poluição ambiental adicional, nomeadamente aos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos, que derivam da combustão de óleos de cozinha, e a outros combustíveis de biomassa em áreas pouco ventiladas, que estão associados com a neoplasia pulmonar (17, 18).

### 5.3. Antecedentes pessoais de doença pulmonar

A evidência científica recente tem vindo a sugerir que alguns processos inflamatórios das vias aéreas podem desempenhar um papel central na carcinogénese pulmonar (13, 22, 23).

Doenças pulmonares prévias tais como a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), pneumonia e tuberculose são processos *major* de inflamação no tecido pulmonar (22). Estas patologias podem atuar como intermediários ou catalisadores para o desenvolvimento de neoplasia do pulmão através de três processos diferentes, que incluem o aumento das mutações genéticas, da sinalização anti-apoptótica e angiogénese, e exposições comuns (22, 23).

Segundo a *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases (GOLD)*, a DPOC está relacionada com uma resposta inflamatória anormal dos pulmões que é acompanhada por uma obstrução irreversível da via aérea (24). Pensa-se que esta

inflamação crónica aumenta o risco de cancro do pulmão devido ao dano tecidual constante presente, à estimulação, proliferação e crescimento celulares e à exposição a substâncias com potencial mutagénico como, por exemplo, as espécies reativas de oxigénio (ROS) (23-25).

Um estudo que avaliou a prevalência de DPOC nas mulheres no momento do diagnóstico de cancro do pulmão, constatou que as mulheres apresentavam uma menor evidência de obstrução da via aérea, comparativamente com os homens (11). Associadamente, um outro estudo mostrou que doentes do sexo feminino com DPOC apresentavam um risco acrescido de desenvolvimento de cancro do pulmão (24). Isto sugere-nos que a prevalência de DPOC em doentes com cancro de pulmão poderá variar entre sexos (11).

Além disso, também no que concerne aos tipos histológicos parece haver diferenças na relação com a DPOC, na medida em que indivíduos com DPOC apresentam uma maior taxa de CEC e de CPPC, enquanto indivíduos sem DPOC têm uma maior probabilidade de desenvolver ADC do pulmão (11).

Para além disso, a DPOC e o cancro do pulmão possuem um fator de risco importante em comum - o tabaco (24).

A exposição ao fumo do tabaco resulta num dano estrutural que se manifesta como DPOC e enfisema, e que pode conduzir a uma série de alterações morfológicas no epitélio brônquico, desde a hiperplasia a metaplasia das células basais, displasia severa a carcinoma *in situ* e, por fim, a carcinoma propriamente dito (9).

A DPOC afeta essencialmente fumadores e ex-fumadores, sendo que o risco de desenvolvimento de DPOC aumenta com a carga tabágica (25). Associadamente, já foi demonstrado que a prevalência de cancro do pulmão é significativamente superior em doentes com DPOC do que na população não fumadora, o que traduz o impacto dos hábitos tabágicos nestas duas doenças (25).

Vários estudos têm vindo a reportar que a DPOC é mais prevalente no sexo masculino e que essa prevalência acrescida poderá ser atribuída ao maior consumo tabágico por parte do homem (24). No entanto, atualmente tem-se vindo a observar um aumento do número de mulheres fumadoras, assim como de mulheres com DPOC (24).

Foi realizado um estudo que tinha como objetivo avaliar a gravidade do enfisema (11, 26). Esta condição pulmonar advém de uma destruição celular e tem como

consequência uma obstrução da via aérea (11, 26). Com recurso à tomografia computadorizada (TC) para medição da atenuação pulmonar, os resultados demonstraram que ambos os sexos apresentam a mesma percentagem de enfisema, no caso da DPOC (11, 26). Assim, embora as mulheres tivessem uma menor carga tabágica, o sexo feminino parece apresentar uma maior suscetibilidade de desenvolver enfisema comparativamente com o sexo masculino, cujos hábitos tabágicos são mais marcados (11, 26). Este pressuposto poderá ser corroborado pelo facto de as mulheres com DPOC terem tendência a apresentar uma carga tabágica substancialmente menor do que os homens, associadamente a uma maior redução do FEV1, medida que está inversamente relacionada com o risco de desenvolvimento de cancro do pulmão (11, 24).

Deste modo, as mulheres com DPOC representam um grupo suscetível de desenvolver cancro do pulmão e beneficiam de um follow-up mais intensivo, que inclua a adoção de medidas de cessação tabágica e o rastreio da neoplasia do pulmão (11).

A asma também é uma doença pulmonar obstrutiva *major* associada à inflamação das vias aéreas (23, 24). Apesar de já ter sido constatado em alguns estudos que doentes com asma apresentam um risco superior de desenvolver cancro do pulmão, esta relação ainda se encontra por esclarecer (23, 24).

No que concerne a biologia do cancro do pulmão, a neoplasia do pulmão apresenta diferenças entre sexos, que incluem alterações moleculares, capacidade de reparação do ADN, influências endócrinas e hormonais, entre outras, que têm um papel fundamental na evolução desta patologia.

#### 5.4. Fatores genéticos

Já estão descritos vários genes associados a um aumento da ocorrência de neoplasia do pulmão. Adicionalmente, também já existe evidência a suportar a diferença entre sexos no que concerne aos fatores genéticos (17, 21).

Existe um defeito genético, presente em 5-60% da população geral, que resulta da deleção de um gene e que parece conduzir a um risco acrescido de desenvolvimento de neoplasia em fumadores (21). Esse defeito genético ocorre a nível das enzimas de fase II, nomeadamente a nível da glutatona-S-transferase M1 (GTSM1).

Estudos mostraram que doentes do sexo feminino com neoplasia do pulmão tinham uma maior probabilidade de apresentar uma mutação no CYP1A1 associada à não-expressão de GTSM1 do que a população de controlo (21). Isto parece sugerir que existe um risco acrescido de desenvolvimento de neoplasia do pulmão aquando da presença simultânea de níveis aumentados de CYP1A1 e a não expressão de GTSM1 (21). Contudo, esta relação entre a não-expressão de GTSM1 e um risco acrescido para desenvolver cancro do pulmão ainda não se encontra totalmente esclarecida.

Alguns estudos têm relatado uma maior frequência de genes críticos no sexo feminino, tais como o TP53 e o K-RAS, o que explica a maior predisposição da mulher para mutações moleculares como consequência dos efeitos dos carcinogéneos do fumo do tabaco (17).

Algumas mutações a nível do P53, que perpetuam o dano do ADN, parecem ser induzidas pela expressão modificada dupla de níveis aumentados de CYP1A1 associada à não-expressão de GTSM1 (21). Além disso, dentro de uma população de não fumadores com cancro do pulmão, já foram descobertas diferentes mutações, entre géneros, no P53 (21).

Por sua vez, o gene K-RAS é responsável por codificar uma proteína que se torna oncogénica quando está mutada ou sobre-expressa e que vai atuar como um agente sinalizador de crescimento dentro da célula, participando na sinalização hormonal e funcionando como um potenciador de crescimento de outros fatores (21). Vários estudos sugerem que estas mutações K-RAS são induzidas primariamente pelos carcinogéneos do fumo do tabaco, ocorrendo essencialmente em células expostas aos carcinogéneos durante a replicação incorreta de um aduto de ADN volumoso formado entre um carcinogéneo, tal como os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos encontrados no fumo do tabaco, e as bases guanídicas encontradas na sequência genética (21). Além disso, algumas destas mutações K-RAS são muito específicas para o ADC e para doentes com história de hábitos tabágicos, sendo que alguns estudos já mostraram que uma transversão G-T no K-RAS estava presente exclusivamente em doentes fumadores com ADC do pulmão em comparação com os doentes não-fumadores (21).

Adicionalmente, alguns estudos já demonstraram o papel fundamental dos adutos de ADN nas mutações do gene K-RAS e que estas são mais prevalentes nas mulheres e estão essencialmente associadas ao ADC (21). No entanto, o efeito prognóstico das mutações K-RAS no cancro do pulmão ainda permanece controverso (21).

Outra diferença molecular da neoplasia do pulmão, existente entre sexos, é a expressão do recetor de fator de crescimento.

O *Gastrin-releasing peptide receptor* (GRPR) é um peptídeo que desempenha um papel no normal crescimento e desenvolvimento dos tecidos dos brônquios e apresenta uma maior expressão do seu mRNA nas mulheres não fumadoras relativamente aos homens não fumadores (17, 21). No entanto, como resposta à exposição ao tabaco, parece ocorrer uma ativação precoce do gene GRPR, o que explica o maior risco de desenvolvimento da neoplasia a que as mulheres estão sujeitas (17, 21).

Existem certos genes, denominados de *drivers*, que estão relacionados com a ativação de proto-oncogenes que, por sua vez, estão mais associados com o desenvolvimento de ADC (17). Entre estes, o EGFR é um peptídeo com uma forte capacidade de promover a proliferação e diferenciação celular, cuja sobre-expressão pode levar a uma ativação anormal dos seus mecanismos (27). Numerosos estudos têm mostrado que existe uma estrita relação entre a formação de tumores e a alta expressão e taxa de mutação a nível do EGFR (27).

Mulheres com ADC e doentes não fumadores são geralmente mais afetados por mutações genéticas somáticas no EGFR, assim como de outros *drivers* (17). Certas mutações no EGFR estão também associadas a uma resposta aumentada aos inibidores da tirosina-cinase (KTIs). Algumas mutações, nomeadamente a nível do exão 18, foram associadas a polimorfismos relacionados com a biossíntese e metabolismo de estrogénios em mulheres não fumadoras com ADC, enquanto as mutações presentes no exão 20 parecem ocorrer particularmente em mulheres jovens que nunca fumaram (17).

Adicionalmente, estas mutações a nível do EGFR são marcadamente mais frequentes em mulheres oriundas da Ásia de Leste (21). Além disso, existe evidência a cimentar de que há uma maior resposta e, simultaneamente, uma maior toxicidade ao

tratamento com inibidores de EGFR em mulheres com mutações no EGFR, em comparação com os seus pares do sexo masculino (21).

## 5.5. Fatores hereditários

A história familiar constitui um fator de risco para o desenvolvimento de neoplasia do pulmão, sendo que a herança genética do cancro do pulmão poderá envolver oncogenes de baixa penetração ou genes supressores tumorais (21).

Doentes com cancro do pulmão têm uma maior história familiar de neoplasia do que pessoas sem qualquer tipo de antecedente familiar para tumores (21). Para estes indivíduos com antecedentes familiares de neoplasia, o risco de desenvolvimento de cancro do pulmão é cerca de duas vezes superior (21). As mulheres, em particular, apresentam um risco superior comparativamente com os homens, o que indica que os fatores hereditários também possuem um papel importante na progressão da neoplasia (18).

Além disso, as mulheres apresentam uma maior probabilidade de serem portadoras de mutações genéticas que se refletem em diferentes suscetibilidades para desenvolver cancro do pulmão e numa melhor resposta ao tratamento (21).

## 5.6. Reparação do ADN

Uma redução da capacidade de reparação do ADN está diretamente relacionada com um risco acrescido para o desenvolvimento de cancro do pulmão (17). Sendo essa redução superior nas mulheres, a suscetibilidade para o aparecimento de neoplasia é também maior (17).

Existem fatores genéticos que são potencialmente responsáveis pela variabilidade nos mecanismos de reparação do ADN e que diminuem a recuperação do dano (21). Este fator irá ter repercussões a nível da gestão de doente, nomeadamente a nível da terapêutica, uma vez que as alterações nos mecanismos de reparação do ADN interferem, por exemplo, com a sensibilidade e a resposta à QT (21).

Estudos recentes sugerem que a capacidade de reparação do ADN é menor em doentes do sexo feminino, com idades mais jovens e com antecedentes familiares de cancro do pulmão (21). Esta condição poderá ser responsável pela melhor resposta à QT à base de platina, cujo mecanismo se baseia na interrupção da proliferação celular e apoptose, o que culmina em melhores resultados terapêuticos (21).

### 5.7. Fatores hormonais

Atualmente, já existe muita evidência científica a sugerir que a neoplasia do pulmão pode ser influenciada por fatores hormonais (21).

Na avaliação do risco de desenvolvimento da neoplasia pulmonar na mulher devem ser tidos em conta diversos fatores, tais como a idade da menarca, a duração do ciclo menstrual, níveis de estrogénios e a utilização de terapêutica hormonal de substituição (THS) (21).

No sexo feminino são vários os tipos de recetores hormonais, tais como os recetores de estrogénios alfa (ER-alfa), recetores de estrogénios beta (ER-beta) e os recetores de progesterona (RP) (21).

O papel dos estrogénios a nível da carcinogénese é bastante diversificado. Estes podem atuar como ligandos dos recetores de estrogénios, ativando diversos mecanismos de proliferação celular, assim como podem sofrer uma ativação metabólica de forma a reativar determinados intermediários (21). Por sua vez, podem conduzir à formação de adutos de ADN ou provocar dano oxidativo (21).

A evidência atual é escassa no que diz respeito ao esclarecimento do papel dos níveis de estrogénios no desenvolvimento de cancro de pulmão e no seu prognóstico no sexo feminino, assim como ainda não consegue comprovar que as expressões destes recetores hormonais estejam significativamente associadas a uma maior sobrevida em doentes com ADC (17, 21).

Os recetores de estrogénios, em particular os ER-beta, são responsáveis pela regulação do desenvolvimento pulmonar, nomeadamente com a formação alveolar e a homeostasia do surfactante (21). Atualmente, já existe evidência de que uma maior

estimulação destes recetores está associada a uma sobre-expressão do gene CYP1A1, correlacionado com a expressão de enzimas de fase I do metabolismo de carcinogéneos (13, 21). Na neoplasia do pulmão, esta sobre-expressão dos ER-B é mais frequentemente observada em não fumadores, nomeadamente em mulheres, do que em fumadores (21).

Apesar de já existir evidência, mas ainda não ter sido clarificada a causalidade, a *American NIH – American Association of Retired Persons*, realizou um estudo *cohort* que sugeriu que uma menarca tardia constitui um fator protetor para o desenvolvimento de cancro do pulmão enquanto, por outro lado, a menopausa precoce é um fator de risco (17).

Contudo, e no que concerne especificamente ao ADC do pulmão, um estudo em particular mostrou que, ao contrário do que seria expectável, a menopausa precoce estava associada a uma diminuição do risco (21). Isto parece basear-se no facto de que níveis aumentados de estrogénios na mulher, em comparação com o homem e associada à sua baixa capacidade de reparação do ADN, torna as mulheres mais suscetíveis aos efeitos dos carcinogéneos, por exemplo, do fumo do tabaco (21). No entanto, outros estudos refutaram este pressuposto (21).

Um outro estudo avaliou a influência da menopausa no prognóstico do cancro do pulmão (21). Os resultados indicaram que mulheres pré-menopausicas apresentam uma maior extensão da doença e uma maior incidência de ADC, comparativamente com mulheres em idades pós-menopausicas, assim como um maior recurso a procedimentos cirúrgicos mais extensos (pneumonectomias vs. lobectomias) em todos os estadios da doença e uma maior probabilidade de necessidade de RT (21).

Além disso, enquanto homens jovens e mulheres pré-menopausicas apresentaram mortalidade semelhante, mulheres pós-menopausicas apresentaram uma taxa de mortalidade menor quando comparadas com homens mais velhos (21).

A presença de recetores de estrogénios nas células do cancro do pulmão pode fazer-nos questionar acerca da influência de estrogénios exógenos no desenvolvimento da neoplasia pulmonar (21).

Atualmente, ainda não existe evidência suficiente que demonstre um risco superior ou inferior para cancro do pulmão em mulheres que realizaram ou realizam THS (21).

Uma análise mostrou que existe uma associação entre o uso de hormonoterapia e a incidência de cancro do pulmão, dependente da duração do tratamento (17). Nesta análise concluiu-se que tratamentos com duração superior a dez anos apresentaram um risco aumentado de cerca de 50% de desenvolver neoplasia do pulmão (17).

Um outro estudo realizado numa população de mulheres com neoplasia do pulmão revelou que doentes que fizeram THS em algum momento da sua vida eram mais jovens do que mulheres que não receberam THS (63 vs. 68 anos) e apresentaram uma pior sobrevida (79 meses vs. 309 meses) (28).

Dados de um estudo da *Women's Health Initiative (WHI)* relevaram que as mulheres com cancro do pulmão que estariam a realizar THS tinham uma maior probabilidade de serem diagnosticadas com um CPNPC pouco diferenciado, um cancro metastizado e de apresentarem um risco superior de mortalidade, em comparação com mulheres que não realizaram THS (28). Em contrapartida, outros autores têm defendido que a THS está associada a uma diminuição do risco de desenvolvimento de cancro do pulmão e que poderá até oferecer um efeito protetor (29).

Contrariamente ao que acontece com a THS, um estudo realizado pela OMS demonstrou que o uso de estrogénio isolado não está associado a uma maior incidência e mortalidade por cancro do pulmão (28).

Segundo um estudo de Paulus JK., et al., a multiparidade está associada a um risco diminuído de desenvolvimento de cancro do pulmão nas mulheres, cujo efeito protetor parece ser superior em idades superiores a 50 anos, no momento do diagnóstico, e em não-fumadoras (30).

Um estudo observacional prospetivo evidenciou que mulheres não fumadoras com cancro do pulmão apresentavam certos fatores reprodutivos que foram associados com determinadas mutações específicas da neoplasia do pulmão (17). Uma mutação particularmente relacionada com uma menarca tardia e a idade na primeira gestação era a mutação do EGFR, mencionada anteriormente (17). Mutações no ALK foram também associadas com a multiparidade e o número de gestações (17).

## 5.8. HPV

O HPV está relacionado com vários tipos de cancro e coloca-se a possibilidade de este também apresentar um papel no desenvolvimento de cancro do pulmão (21).

Foram já propostos dois mecanismos para explicar a presença do HPV no tecido pulmonar. A primeira teoria defende que a infeção a nível do colo uterino favorece a circulação do vírus, o que justifica a presença de HPV no soro e conduz a uma disseminação sistémica, incluindo para o tecido pulmonar (18). O segundo mecanismo baseia-se no facto de que comportamentos sexuais oro-genitais de alto risco desencadeiam infeções por HPV nas junções escamocolunares orais, o que provoca uma infeção nas células escamosas pulmonares (18).

Enquanto a evidência científica relativa à patogénese do HPV no CEC é bastante sólida devido ao conhecimento acumulado no cancro do colo do útero, o papel na patogénese do ADC permanece desconhecido (18).

Estudos realizados na Ásia Ocidental mostraram que as mulheres apresentam uma maior expressão de haplótipos de HPV de alto-grau em células escamosas pulmonares e, subsequentemente, um maior risco de virem a desenvolver a neoplasia (18). Este facto foi corroborado por um outro estudo que mostrou a presença de ADN do HPV em 49% de mulheres com neoplasia do pulmão que também apresentavam antecedentes de CIN-III (21).

Adicionalmente, num estudo realizado em Taiwan, o HPV foi encontrado em cerca de 43-49% dos ADC e em 24-29% dos CEC (18). Além disso, foi também constatada uma alta prevalência de HPV 16/18 em mulheres não fumadoras, o que sugere a existência de uma eventual relação entre o HPV e a neoplasia pulmonar (21).

## 5.9. FEV1

Já há muito que se constatou a existência de uma correlação entre o FEV1 e o CPNPC. No entanto, parecem existir diferenças, dependentes do tipo de sexo, entre o FEV1 e os subtipos histológicos de CPNPC (13).

No sexo feminino, o risco de ADC não parece variar em função do FEV1 (13). Num estudo realizado, o ADC predominou para todos os níveis de FEV1, representando 70% de todos os CPNPC na população feminina (13). Adicionalmente, também em mulheres submetidas a resseção pulmonar por cancro, o ADC foi predominante para todos os níveis de FEV1 (13).

Em contrapartida, foi possível observar uma diferença relevante no risco de desenvolver ADC e CEC dependente do FEV1 no sexo masculino (13). Para valores de FEV1 mais baixos, é mais provável o sexo masculino desenvolver um CEC do que um ADC, e o oposto também ocorre para valores de FEV1 normais ou próximos da normalidade (13).

Deste modo, este estudo sugere que existem diferenças na biologia das vias aéreas entre ambos os géneros que são responsáveis por tornar a mulher fumadora mais suscetível para ADC (13).

Por fim, existem outros fatores relacionados com o risco de desenvolvimento da neoplasia do pulmão.

A alimentação à base de cenouras e vegetais parece ter um efeito protetor para o desenvolvimento de cancro do pulmão nos dois sexos, essencialmente em não fumadores, em contraste com o consumo de leite e de outros laticínios que é mais deletério, especialmente em homens fumadores (31).

Segundo um estudo caso-controlo, existe uma associação inversa entre o índice de massa corporal (IMC) e o cancro do pulmão no sexo masculino, após feitos ajustes à idade e ao consumo tabágico (31). Em contrapartida, não foi evidenciada nenhuma relação no sexo oposto (31).

Alguns estudos pré-clínicos têm ainda constatado que a composição do microbioma pulmonar, após ter sido exposto a um estímulo externo, difere entre sexos (31). Além disso, estudos já mostraram que certos microrganismos respiratórios e a disbiose microbiota estão correlacionados com o desenvolvimento da neoplasia do pulmão (31). No entanto, ainda não foi totalmente clarificada a diferença entre o sexo feminino e masculino (31).

## 6. Diagnóstico

O diagnóstico da neoplasia do pulmão acontece numa idade mais precoce da vida da mulher, com uma grande percentagem de mulheres a serem diagnosticadas antes dos 50 anos, enquanto os homens são geralmente diagnosticados em idades mais avançadas (7). Contudo, tem-se verificado que é mais frequente a evolução latente da doença nas mulheres do que nos homens e que o intervalo de tempo desde o aparecimento da sintomatologia até à procura de aconselhamento médico é também superior no sexo feminino (7). Por estas razões, existe um recurso mais tardio aos cuidados de saúde nas mulheres e, conseqüentemente, a própria abordagem e prognóstico será distinta entre sexos (7).

Segundo um estudo de Ruano-Ravira, et al., o diagnóstico de cancro do pulmão é feito cerca de quatro anos mais cedo no sexo feminino em comparação com o sexo masculino (64 anos vs. 69 anos) (10). Contudo, isto parece aplicar-se apenas em doentes fumadores e ex-fumadores, uma vez que em doentes não fumadores o diagnóstico de cancro de pulmão foi estabelecido mais cedo em homens do que em mulheres (10).

Nesse mesmo estudo foi ainda observado que a idade no momento do diagnóstico pode ser influenciada pelos hábitos tabágicos, sendo que quanto maior a carga tabágica, mais precoce é a idade do doente ao diagnóstico (10). Em doentes ex-fumadores, a idade média de diagnóstico é de 71 anos nos homens e 68 anos na mulher, enquanto nos doentes fumadores a idade média é de 69 anos no homem e 64 anos na mulher (10).

### 6.1. Manifestações clínicas

Estes doentes sofrem de numerosos sintomas, tais como tosse, dispneia, dor e fadiga, com conseqüente impacto negativo na qualidade de vida dos mesmos (5, 6).

Um enorme leque de evidência científica existente tem vindo a dedicar-se a analisar as diferenças nas manifestações clínicas, entre sexos, em doentes oncológicos com cancro do pulmão.

Relativamente às manifestações clínicas do CPNPC, estudos prévios sugeriram que os sintomas estão sobretudo relacionados com a localização do tumor, tais como a dispneia, tosse, hemoptises e dor (5). No entanto, a evidência atual sugere a astenia como sendo o sintoma mais importante, mas que, no entanto, não é tão valorizada (5). Esta astenia pode ocorrer em qualquer momento, desde o diagnóstico, durante o tratamento ou após a terapêutica, estando também muito associada a um aumento da mortalidade (5).

Um estudo constatou que, para doentes diagnosticados como estadio I, o sintoma mais frequente em indivíduos de ambos os sexos foi a tosse e a principal diferença constatada foi a presença de dor, essencialmente presente no sexo masculino (10).

Para o estadio II, a perda de peso, anorexia e astenia foram predominantes no sexo feminino, enquanto no sexo masculino a tosse manteve-se como sintoma principal (28.3% vs. 18.5%) (10). No entanto, é importante realçar que, neste estudo, o número de mulheres diagnosticadas com estadio I e II de CPNPC foi bastante baixo (341 vs. 227) (10).

A tosse manteve-se como sintoma mais frequente, em ambos os sexos, no estadio III, sendo importante referir que a gravidade da tosse foi menor na mulher do que no homem (5, 10). No estadio IV, predominaram novamente a perda de peso, anorexia e astenia na mulher e a tosse no homem (10). Uma das grandes diferenças observadas no estadio IV foi o facto de a maioria de doentes diagnosticados pertencerem ao sexo feminino (50.8% vs. 43.6%) (10).

Associadamente, um outro artigo evidenciou que a presença de tosse e de um maior número de sintomas respiratórios está associada a um risco superior de desenvolver cancro do pulmão, essencialmente CPNPC (23). Além disso, constatou ainda a presença predominante de sintomas asma-like na mulher e de dispneia ao caminhar em plano inclinado, no homem (23).

Adicionalmente, um outro estudo constatou ainda a presença de sintomas gastrointestinais como diarreia, náuseas e vômitos, como sendo mais prevalentes na mulher (5).

Deste modo, podemos concluir que existem algumas diferenças, entre sexos, no que concerne a apresentação de sintomas. É importante enfatizar que, quando comparada com o homem, a mulher apresentou como sintomas predominantes, nos estadios II e IV do CPNPC, a perda de peso, astenia e anorexia, que não foram observados no homem em nenhum estadio.

Também a sintomatologia do CPPC no momento do diagnóstico é bastante similar em comparação com o CPNPC (10).

Para este tipo histológico, em doentes do sexo feminino com doença localizada, os sintomas mais frequentes são a perda ponderal, anorexia e astenia, ao passo que no homem a presença de tosse é significativamente superior (37% vs. 21.8%) (10).

No caso de doença avançada, o sintoma predominante na mulher foi a dispneia, enquanto no homem foram a perda ponderal, anorexia e astenia (10).

Além disso, outra grande diferença relatada, em comparação com o CPNPC, foi a presença de dor em ambos os sexos (33.1% nos homens vs. 26.1% nas mulheres) (10).

No que respeita aos doentes com cancro do pulmão inoperável (estadio IIIb e IV), um outro estudo que se dedicou a investigar as semelhanças e diferenças de sintomas, entre sexos, reportou que os doentes apresentam muitos e variados sintomas, como já tinha sido constatado (32).

Este estudo mostrou que os sintomas funcionais mais prevalentes nos dois sexos, em todos os estadios, estavam associados com a astenia (32). Outros sintomas funcionais comuns estariam associados com a capacidade funcional e emocional, a dispneia, a capacidade de desempenho de atividades, a tosse, dor e a capacidade social (32).

Na mulher, e para todos os estadios, o sintoma reportado como sendo o mais predominante foi a anorexia, presente ao longo de toda a doença, ao contrário do homem que se viu essencialmente afetado pela insónia (32).

Uma maior percentagem de mulheres reportou, no momento do diagnóstico, sentir-se mais tensa, preocupada, depressiva e limitada nas atividades profissionais e de vida diária, comparativamente com o homem (32). Significativamente também mais mulheres reportaram que os tratamentos limitaram a sua condição física e as suas atividades sociais (32).

Um mês após o diagnóstico, um maior número de doentes do sexo feminino apresentou uma necessidade acrescida de ficar no leito ou sentado durante a maioria do dia (32). Também nesta fase reportaram alopecia significativa, dor retroesternal e no braço/ombro, em comparação com o sexo masculino (32).

Em contrapartida, aos três meses após o diagnóstico, doentes do sexo feminino reportaram uma menor dor retroesternal, assim como menos problemas de memória (32). Ao longo dos três meses foram observadas melhorias na capacidade emocional, na dispneia, insónia, tosse e dor no braço/ombro (32). Em oposição, o cansaço, obstipação, disfagia, neuropatia periférica e a alopecia foram-se agravando, tornando a deterioração mais exuberante (32).

Ao longo do tempo, a dispneia melhorou no sexo masculino, enquanto no sexo feminino se observou uma melhoria no primeiro mês após o diagnóstico, com deterioração subsequente passados três meses (32). Será importante notar também que a dispneia terá sido de maior intensidade em doentes com CPPC, em analogia com os doentes com CPNPC (32).

A tosse variou entre géneros e idades, na medida em que melhorou para idades iguais ou superiores a 74 anos, nos dois sexos, ao passo que para idades entre os 65-74 anos, esta melhorou no sexo masculino, enquanto se observou uma deterioração no sexo oposto (32). Já para idades inferiores a 65 anos, nos dois sexos, foram observadas melhorias no primeiro mês após o diagnóstico seguidas de uma deterioração nos três meses seguintes (32).

Além disso, a capacidade emocional terá sido pior no momento do diagnóstico, o que poderá ter resultado de uma reação à receção da notícia, o que interfere na vida social e na insónia (32).

No entanto, será importante referir que as diferenças observadas foram ligeiras, o que levanta a possibilidade de que diferenças *major* poderão não existir neste estadió de doença (32).

As diferenças presentes entre sexos podem nem sempre estar relacionadas com as diferenças biológicas, mas poderão estar relacionadas com outros componentes da vida dos doentes, tais como a idade, a educação, o estado civil e o tipo histológico de cancro do pulmão (32).

Adicionalmente, será preciso ter em conta o facto de os resultados inconsistentes prévios, acerca das diferenças de sintomas entre sexos, poderem estar relacionados com a forma como os estudos foram desenhados, em que amostras foram aplicados e como os dados foram colhidos e tratados (32).

### **6.1.1. O impacto do tabaco na sintomatologia e as diferenças observadas entre sexos**

Os hábitos tabágicos aumentam o risco de desenvolvimento de cancro do pulmão de todos os tipos histológicos, apesar do risco parecer superior no CPPC e CEC do que no CPNPC e ADC (23).

Num estudo realizado com o objetivo de avaliar as diferenças no tipo de sintomas no momento de diagnóstico de CPNPC, dependentes dos hábitos tabágicos e do sexo, não foram descritas diferenças relevantes (10).

Para não fumadores, o sintoma predominante nos homens foi a tosse enquanto nas mulheres foi a perda ponderal/anorexia/astenia (10). No caso dos ex-fumadores, a tosse manteve-se o sintoma predominante nos homens, enquanto nas mulheres foi mais predominante a dor (10). Por sua vez, nos fumadores foram predominantemente observadas perda ponderal/anorexia/astenia nos dois sexos (10).

Outro resultado importante deste estudo foi o facto do número de sintomas não ser dependente da carga tabágica, ao contrário do que seria expectável, e também aqui não foram notadas diferenças entre sexos (10). A presença de tosse, por exemplo, diminui com o aumento da carga tabágica (22.8% fumadores vs. 29.2% não fumadores) (10). No entanto, isto poderá ser justificado pela falta de perceção de tosse como sintoma de cancro de pulmão em fumadores que podem simplesmente atribuir esse sintoma ao tabaco (10).

Contudo, é importante realçar o facto de a tosse ser comum nas mulheres em todas as categorias de não fumador, fumador e ex-fumador, mas ser menos frequente nos homens fumadores em comparação com os não fumadores (10).

### **6.1.2. Sintomas relacionados com o tratamento**

Os sintomas relacionados com o tratamento, essencialmente com a QT e a RT, mais frequentemente reportados pelos doentes com cancro do pulmão foram fadiga, tosse, dispneia, anorexia, dor e insónia, assim como náusea, alopecia, disfagia e odinofagia (33).

## 6.2. Exames complementares de diagnóstico

Uma maior percentagem de doentes com cancro do pulmão, nomeadamente CPNPC, tem vindo a ser diagnosticada em estadios mais iniciais de doença (estadio Ia, Ib, IIa e IIb) e, associadamente, tem-se observado uma redução na percentagem de doentes diagnosticados com doença avançada (6).

Adicionalmente, também a percentagem de doentes assintomáticos diagnosticados com cancro do pulmão tem vindo a ser crescente (6). Este aumento poderá dever-se ao maior acesso a exames de imagem, o que resulta num maior número de diagnósticos acidentais, e a um follow-up dos doentes oncológicos com recurso a técnicas de imagem (6). A diminuição do número de diagnósticos em estadios localmente avançados poderá ser também o reflexo de uma melhoria no estadiamento mediastínico do cancro do pulmão (6).

Atualmente, são múltiplos os meios complementares não invasivos (radiografia do tórax (RxT), TC, ressonância magnética nuclear (RMN) ou tomografia por emissão de positrões (PET)) e as técnicas de diagnóstico invasivas (broncofibroscopia, cirurgia torácica vídeo-assistida (VATS), biópsia líquida, testes genéticos, entre muitos outros) que estão à disponibilidade do médico e que permitem que os doentes sejam diagnosticados mais precocemente e em estadios mais iniciais de doença. No entanto, e após uma revisão exaustiva da literatura, ainda não existe evidência científica que defenda a existência de diferenças no estabelecimento do diagnóstico ou a preferência, dependente do sexo, na seleção dos exames complementares a realizar.

## 6.3. Estadiamento

No que concerne as diferenças de estadiamento entre géneros, existe uma perceção geral de que o diagnóstico de cancro do pulmão nas mulheres é conseguido ainda em estadios iniciais, pelo facto do sexo feminino geralmente ter uma sobrevida ligeiramente superior (10).

Além disso, alguns autores têm também vindo a descrever que os homens são frequentemente diagnosticados em estadios mais avançados (10). No entanto, em oposição, outros estudos sugerem que as mulheres apresentam mais e diferentes

sintomas e são diagnosticadas em estadios de doença mais avançados em idades mais jovens do que nos homens (5, 32).

Contudo, as mulheres pré-menopausicas representam uma exceção (29). Alguma evidência científica já tem vindo a mostrar que as mulheres pré-menopausicas são frequentemente diagnosticadas em estadios avançados, com tumores menos diferenciados e mais agressivos e com maior número de metástases (29). Consequentemente, estão associadas a um pior prognóstico e a uma menor sobrevida quando comparadas com as mulheres pós-menopausicas e o sexo oposto, o que suporta o papel das hormonas sexuais nesta patologia (29).

## 7. Tratamento

Dada a grande heterogeneidade do CPNPC, o tratamento da neoplasia do pulmão deve ser personalizado de acordo com o tipo histológico, o perfil molecular, o estadio da doença e a performance *status* (PS) do doente (34).

As mulheres apresentam uma melhor resposta à terapêutica do cancro do pulmão independentemente do estadio, da modalidade terapêutica ou do tipo histológico da neoplasia, com benefícios relevantes na sobrevida (5, 28).

Como tratamento inicial, as mulheres diagnosticadas com cancro do pulmão de estadio inicial são mais frequentemente submetidas a cirurgia do que os homens (28). Em contrapartida, num estudo realizado com base nos dados do *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) Database, foi notado que as mulheres foram 25% menos propensas a receber resseção pulmonar cirúrgica atempada em comparação com os homens (35). Adicionalmente, as mulheres são mais propensas de receber uma resseção cirúrgica mais limitada, nomeadamente a resseção sublobar limitada, enquanto nos homens parece ser preferível a realização de uma lobectomia (35, 36). O facto de existir uma diferença no tipo de resseção cirúrgica em função do sexo é notória (35).

Uma variedade de estudos constatou que mulheres com CPNPC de estadios iniciais (estadio I-II) apresentam uma maior sobrevida do que os homens, após resseção cirúrgica (28, 37). No entanto, a sobrevida parece ser significativamente superior só para mulheres com idade superior a 60 anos (28).

Segundo um estudo japonês, realizado numa amostra de 12 509 doentes, as mulheres apresentam uma melhoria na sua sobrevida após serem submetidas a resseção pulmonar cirúrgica, com uma taxa de sobrevida aos 5 anos de 75.6%, comparativamente com os 57.95% no homem (5).

Um outro estudo também mostrou que as mulheres submetidas a cirurgia em CPNPC no estadio inicial apresentaram uma sobrevida média superior à dos homens (41.8 meses vs. 26.9 meses) (28). Neste estudo, o diagnóstico foi estabelecido em idades mais precoces na mulher, com uma maior incidência de ADC e em estadios mais iniciais de doença (28). A taxa de sobrevida aos cinco anos também foi mais favorável na mulher (60% vs. 50%), assim como a taxa de sobrevida aos cinco anos específica de cada estadio – estadio I: 69% vs. 64%; estadio II: 60% vs. 50%; estadio III 46% vs. 37% (28).

Adicionalmente, as mulheres apresentam taxas significativamente inferiores de complicações pós-operatórias cardiovasculares e pulmonares, de hospitalização pós-operatória, de mortalidade aos trinta dias, assim como uma maior sobrevida pós-operatória global (35).

Em contrapartida, já existem múltiplos autores a defender a ausência de diferenças na sobrevida entre sexos, em doentes com CPNPC submetidos a terapêutica adjuvante após resseção cirúrgica (37).

No que concerne ao tratamento com RT, o sexo feminino está associado a uma maior sobrevida (28). No entanto, apesar dos bons resultados que a RT apresenta no aumento da sobrevida das mulheres, parece existir uma maior proporção de mulheres a ser sujeita a cirurgia como parte do plano terapêutico, enquanto o sexo masculino é mais frequentemente sujeito a tratamentos de RT curativa (38).

Em 2013, Rivera MP., et al., constatou que o fator mais determinante e significativo no aumento da sobrevida em doentes com CPNPC não operável foi ser do sexo feminino (28). Conclui-se ainda que as mulheres apresentaram uma taxa de mortalidade 1.23 vezes inferior à dos homens (28).

Em doentes com CPNPC avançado submetidos a RT para tratamento da metastização cerebral, também o sexo feminino foi o melhor indicador para uma melhor sobrevida (28).

Em contraste com os *outcomes* favoráveis encontrados em mulheres com cancro do pulmão que são submetidas a cirurgia em estadios iniciais, ou a QT/RT em estadios mais avançados, um estudo mostrou que doentes com CPNPC de estadio III, irressecável, que foram submetidos a quimio-radioterapia (QRT), não apresentaram diferenças na toxicidade e sobrevida entre homens e mulheres (28).

Relativamente ao CPNPC de estadio avançado, o sexo feminino também possui benefícios na sobrevida após iniciar o tratamento da doença, apesar de já ter sido constatado de que as doentes respondem de forma diferente aos tratamentos (28, 29, 37).

Num estudo realizado com doentes com CPNPC de estadio avançado submetidos a QT, o sexo feminino associou-se a uma maior sobrevida, sobretudo com uma melhor

resposta aos regimes de QT à base de platina e à terapêutica à base de KTI, mas menos sensíveis à imunoterapia (19, 28, 29, 39). No entanto, as mulheres parecem apresentar uma maior toxicidade associada ao tratamento com QT, com uma maior incidência de náuseas, vômitos, alopecia, sintomas neurossensoriais e neuropsiquiátricos, enquanto os homens parecem experienciar uma maior toxicidade cardíaca (28, 37, 39). Tem sido postulado de que a menor capacidade de reparação de ADN das mulheres poderá ser responsável pela maior taxa de resposta e de toxicidade à terapêutica à base de platina (19, 37). Assim, o sexo deverá ser um dos fatores a ter em conta, de modo a ser oferecido um tratamento personalizado aos doentes com neoplasia do pulmão (19).

Contudo, alguma evidência científica defende que mulheres com doença avançada (estadio III/IV) parecem ter uma menor probabilidade de serem referenciadas para iniciarem tratamento dirigido (35).

Relativamente ao tratamento com outros agentes, tais como o pemetrexed e o bevacizumab, não parecem existir diferenças na sobrevida entre a mulher e o homem (19).

Na terapêutica de segunda linha, o sexo feminino também foi o melhor indicador para um melhor prognóstico (28). Em variados estudos, os KTI-EGFR, gefitinib e o erlotinib, também apresentaram maior eficácia na mulher (28).

Em dois grandes estudos realizados com gefitinib e erlotinib, fatores como doentes do sexo feminino, descendentes asiáticos, ADC e não fumadores, foram preditores de uma melhor resposta ao tratamento com gefitinib (28). A atividade do gefitinib em doentes selecionados é ilustrativa da natureza heterogênea do cancro do pulmão e da necessidade de definir opções terapêuticas com base nas características clínicas e na biologia do tumor (38). Associadamente, também a resposta ao erlotinib foi superior na mulher do que no homem (28).

A resposta aos KTI tem sido associada às mutações no gene EGFR (28). O melhor prognóstico observado nas mulheres pode ser secundário às diferenças na frequência das mutações ativas, presentes em 20% das mulheres vs. 9% nos homens, e que podem ser alvos para terapêuticas dirigidas (7, 28, 38). No estudo referido anteriormente, em doentes com CPNPC submetidos a tratamento com erlotinib, a sobrevida média foi de 29 meses na mulher e 18 meses no homem (28). Estes pressupostos parecem ser sugestivos de que os KTI aumentam a taxa de resposta

das mulheres ao tratamento e o tempo de sobrevida livre de doença em mulheres não fumadoras, assim como pode ainda justificar o aumento da sobrevida total na mulher (40).

No que concerne ao CPPC, a resseção cirúrgica, a RT e a QT providenciam à mulher uma melhor taxa de sobrevida comparativamente com o homem, tal como se observa no CPNPC (7). Também no tratamento de QT no CPPC, o sexo feminino apresenta maior toxicidade (7).

## 8. Prognóstico

A maior evidência atual existente relativamente ao prognóstico da neoplasia do pulmão provém dos registos SEER *Database* (40).

O estadiamento TNM tem sido sugerido como o fator prognóstico mais importante no CPNPC (36). Tem-se vindo a propor que o estadiamento TNM deveria ser específico de sexo, uma vez que se tem mostrado que os homens apresentam pior prognóstico do que as mulheres, em cada estadio (36).

De acordo com o SEER *Database*, um cancro do pulmão de estadio inicial, a terapêutica cirúrgica e o sexo feminino são fatores de prognóstico favoráveis (28).

Uma análise realizada pelo SEER *Database*, focada especialmente em idosos, constatou que as mulheres só apresentam uma maior sobrevida em idades superiores a 65 anos (37, 40). Um outro estudo realizado recentemente confirmou isso mesmo, mostrando que as mulheres só não apresentam uma melhor sobrevida do que homens em idades inferiores a 60 anos (36). Isto sugere-nos que a vantagem na sobrevida da mulher é evidente e a mesma é independente da idade acima dos 65 anos (36).

No entanto, o *cut-off* de idades para as quais se observa uma melhoria na taxa de sobrevida ainda não se encontra bem esclarecido. Um outro estudo realizado no Japão revelou que o género feminino, ADC, e uma idade inferior a 50 anos são fatores de prognóstico significativamente favoráveis na sobrevida no cancro do pulmão (28). Nesse mesmo estudo, as taxas de sobrevida aos cinco anos, no sexo feminino, foram de 74.5% vs. 55.5% no sexo masculino (28).

Segundo uma análise do SEER *Database*, as mulheres estão consistentemente associadas a um melhor prognóstico, com taxas de sobrevida aos dois e cinco anos superiores (aos cinco anos: 17.3% vs. 13.8%), assim como a sobrevida relativa em cada estadio (28, 36, 37, 40). De acordo com um estudo realizado na Polónia, o prognóstico de mulheres com cancro do pulmão é melhor do que os homens, independentemente da modalidade terapêutica (17, 28, 37).

No caso do CPNPC de estadio inicial (I-II), múltiplos estudos mostraram que a taxa de sobrevida aos cinco anos é significativamente superior na mulher do que no homem, com uma diferença na sobrevida absoluta aos cinco anos de aproximadamente 9%, para ambos os estadios (36, 40). Num outro estudo realizado, a diferença absoluta de

sobrevida também foi melhor na mulher, sendo de 11% em doentes com ADC, 7.3% em doentes com CEC, 8.6% em doentes com doença de estadio I e 9.1% em doentes com doença de estadio II (36).

Relativamente ao CPNPC de estadios avançados, a evidência existente também sugere uma sobrevida total superior na mulher (40). Em contrapartida, segundo os dados do SEER *Database*, a sobrevida aos cinco anos em doentes com estadio IV, segundo a classificação TNM, por exemplo, é apenas de 3.7% nas mulheres e 5.4% nos homens (10).

Tal como foi observado no CPNPC, mulheres com CPPC também parecem apresentar um melhor prognóstico após o tratamento do que os homens (28).

Num estudo realizado com doentes com CPPC localizado, as mulheres apresentaram um melhor prognóstico, com uma sobrevida média de 24.4 meses em comparação com 17.7 meses nos homens (28). Segundo o SEER *Database*, a taxa de sobrevida aos dois anos para mulheres com CPPC é também significativamente superior (6% vs. 4%) (39).

Contudo, relativamente à doença avançada do CPPC, ainda não foi observada uma sobrevida significativamente superior na mulher (28).

Um estudo realizado em Portugal, entre 2009 e 2016, com o objetivo de caracterizar a sobrevida dos doentes com neoplasia do pulmão no nosso país, com base no sexo, idade, histologia tumoral e estadio no momento do diagnóstico, mostrou os mesmos resultados relatados em epígrafe (41).

Nesse mesmo estudo, o estadio no momento do diagnóstico foi o que apresentou maior impacto na sobrevida, variando desde 66.6% no estadio I até 2.4% no estadio IV (41). A sobrevida aos cinco anos, em ambos os sexos, no estadio I foi aproximadamente de 35% (80.1% na mulher vs. 59.2% no homem) e no estadio IV foi de 4.3% vs. 1.8% (41).

Este estudo permitiu ainda observar a mortalidade do cancro do pulmão, com apenas 42.8% dos doentes a sobreviver ao fim do primeiro ano de diagnóstico (41). Os homens apresentaram consistentemente uma pior sobrevida desde o primeiro ano de *follow-up* (41).

Também as disparidades socioeconómicas parecem influenciar a sobrevida de doentes com cancro do pulmão (35). Segundo um estudo, mulheres com um nível educacional mais alto foram associadas a um melhor prognóstico (36). Em contrapartida, as mulheres com um salário mais baixo e que mais frequentemente viviam sozinhas apresentavam uma sobrevida mais baixa (36).

O estatuto socioeconómico dos doentes também foi associado a hábitos do estilo de vida, como pressupõe o consumo de álcool (36). Num estudo realizado entre 2006 e 2018, foi constatado que a prevalência de um consumo excessivo de álcool era superior no homem (20%) comparativamente à mulher (13%), tendo em consideração a idade, o grau educacional, a região e o país de nascimento (36). O consumo moderado de álcool tem sido associado a um decréscimo no risco de desenvolver cancro do pulmão, enquanto um elevado consumo é associado a um risco acrescido, especialmente de ADC (36). Assim, devem ser feitos esforços de forma a reduzir o consumo de álcool e a prevenir a dependência, uma vez que isso poderá ser crucial na diminuição da morbilidade em doentes com cancro do pulmão, especialmente nos homens (36). A dependência de álcool também tem sido associada a um maior risco de complicações pós-operatórias em doentes submetidos a cirurgia por cancro do pulmão (36). No entanto, os resultados relativos ao efeito que esta dependência etílica tem na mortalidade ainda são inconclusivos (36).

Já foram observadas diferenças entre sexos relativamente ao impacto físico da própria neoplasia, na qualidade de vida (QoL), nos tipos de *coping* e na forma como o companheiro lida com a doença (19).

A evidência científica atual sugere que existe uma maior facilidade no sexo feminino em aceitar e se ajustar à doença, em grande parte devido aos seus maiores sistemas de suporte (19). Porém, a mulher encara a doença como um desafio complexo, o que se traduz consequentemente em perturbações de humor, níveis de ansiedade mais elevados e numa maior afeção do bem-estar social e psicológico (19). As mulheres mais jovens e de baixo nível socioeconómico sentem a sua QoL mais afetada dadas as maiores limitações a que são sujeitas, tais como dificuldade na realização das tarefas domésticas, cuidar dos filhos ou quaisquer outros trabalhos associados com o seu papel (19).

Adicionalmente, quando a PS é favorável, denota-se uma maior incidência de depressão no sexo feminino (19). Contudo, observa-se o mesmo no sexo masculino quando a PS é pobre, o que reduz a diferença entre sexos (19).

A maioria dos estudos que tentaram apurar os efeitos na QoL em doentes com neoplasia do pulmão, mostrou que não existem alterações significativas entre sexos (42). Apesar do sexo por si só não influenciar diretamente a QoL dos doentes, poderá ajudar a explicar algumas diferenças existentes entre ambos os sexos (42).

## 9. Rastreio

Durante muitos anos, a RxT, com ou sem citologia da expetoração, era o único método de rastreio aceite, mas acabou por cair em desuso uma vez que não permitiu obter-se uma melhoria na mortalidade (43). Atualmente, o método eleito para a realização do rastreio da neoplasia do pulmão é a tomografia computadorizada de baixa dose (LDCT) (43). A evidência parece sugerir que esta metodologia tem um impacto significativo na diminuição da mortalidade (43).

O objetivo do rastreio do cancro do pulmão é permitir uma deteção precoce da neoplasia, em estadios cujo tratamento com intuito curativo ainda seja uma realidade, permitindo assim aumentar a taxa de sobrevivência e diminuir a taxa de mortalidade (43, 44).

Questionavelmente, o sexo feminino parece estar em desvantagem relativamente ao sexo masculino, no que concerne aos critérios de seleção para ser incluída ou excluída dos programas de rastreio (44). Embora os hábitos tabágicos sejam cada vez mais uma realidade na vida da mulher, a população de fumadores continua a ser predominantemente do sexo masculino (44).

No maior estudo randomizado controlado realizado até ao momento, o *National Lung Screening Trial* (NLST), um dos critérios de inclusão para o rastreio era uma carga tabágica superior a 30UMA (44). Este indicador permite-nos concluir que a amostra deste ensaio clínico teve uma percentagem maior de homens do que de mulheres (44).

Além disso, é importante referir que a neoplasia do pulmão não é uma doença exclusiva da população fumadora (44). Não fumadores, na sua grande maioria mulheres, também são suscetíveis de desenvolver cancro do pulmão (44). Contudo, o fator “não fumador” era um critério de exclusão do programa e aqui, mais uma vez, as mulheres estiveram em desvantagem (44). Este indicador leva-nos a ponderar sobre a abrangência dos critérios de seleção para a realização do rastreio, como suporta o estudo seguinte.

No estudo NELSON, os critérios para inclusão nos programas de rastreio foram: idade entre 50-75 anos, fumadores com carga tabágica superior a 15UMA ou ex-fumadores há menos de dez anos. (44) Neste estudo, 16.5% dos participantes eram do sexo feminino e destas, 17% foram diagnosticadas com neoplasia do pulmão, através da LDCT (44). Além disso, as mulheres deste estudo eram mais jovens, com hábitos

tabágicos menores e apresentavam, ao diagnóstico, estadios mais iniciais, comparativamente com os homens (44).

O estudo NELSON permite evidenciar a necessidade de modificar os programas de rastreio, com a expansão dos critérios de inclusão, de forma que seja possível incluir mulheres que apresentam menores hábitos tabágicos ou eventualmente incluir não fumadores expostos a fumo do tabaco passivo e, assim, permitir a deteção precoce destes possíveis diagnósticos e o seu tratamento curativo (44).

Adicionalmente, é importante lembrar que o ADC é o tipo histológico mais prevalente no sexo feminino, essencialmente em não fumadores (44). Além disso, é muitas vezes assintomático e pode apresentar-se sob diversas formas de gravidade (44). Contudo, mulheres não fumadoras não são incluídas nos programas de rastreio. (44)

## 10. Conclusão

O cancro do pulmão é uma das neoplasias malignas mais frequentes a nível mundial e a principal causa de morte por cancro nos dois sexos.

Dentro de todo o seu conjunto de tipos histológicos, o sexo feminino apresenta uma maior tendência de desenvolver ADC do que o homem.

O tabaco é o principal fator de risco para o desenvolvimento de neoplasia do pulmão e a sua incidência e prevalência na mulher têm vindo a aumentar ao longo dos anos. Porém, a literatura científica ainda não permite concluir se as mulheres apresentam uma maior suscetibilidade aos efeitos dos carcinogêneos do tabaco.

Para além dos hábitos tabágicos, a evidência já cimentou que as mulheres apresentam uma maior probabilidade de serem portadoras de mutações genéticas que se refletem em diferentes suscetibilidades de desenvolver esta neoplasia e de terem melhores respostas ao tratamento. Nestes múltiplos fatores que aumentam o risco de a mulher desenvolver cancro do pulmão, estão incluídos: 1) os níveis aumentados de adutos de ADN; 2) mutações a nível de genes críticos – uma maior expressão do CYP1A1 associada à não-expressão do GSTM1 que, conseqüentemente, induzem mutações a nível do TP53; 3) uma reduzida capacidade de reparação do ADN; 4) uma maior incidência de mutações no gene K-RAS. Nas mulheres não fumadoras, os genes GRPR e EGFR estão sobre-expressos, o que aumenta significativamente o risco de desenvolvimento de cancro do pulmão. Em contrapartida, apesar do EGFR aumentar o risco de a mulher desenvolver cancro do pulmão, especialmente ADC, também lhe confere uma melhor resposta ao tratamento à base de KTI.

As mulheres são maioritariamente diagnosticadas em idades mais precoces, geralmente antes dos 50 anos, ao passo que os homens são geralmente diagnosticados em idades mais avançadas. Existe também uma perceção geral de que as mulheres são geralmente diagnosticadas em estadios iniciais, o que leva este sexo a ter uma sobrevida superior. O sexo masculino é frequentemente diagnosticado em estadios mais avançados, o que faz com que a sobrevida seja inferior neste caso. No entanto, alguns estudos também sugerem que as mulheres apresentam mais e diferentes sintomas e são diagnosticadas em estadios de doença mais avançados do que os homens. Alguma evidência científica tem vindo a sugerir que estas diferenças poderão também ser dependentes de fatores hormonais. No caso das mulheres pré-

menopáusicas, estas são frequentemente diagnosticadas em estadios avançados, com tumores menos diferenciados, mais agressivos e com uma maior metastização. Consequentemente, estão associadas a um pior prognóstico e a uma menor sobrevida em comparação com as mulheres pós-menopáusicas e o sexo oposto. No entanto, o *cut-off* de idades para as quais se observa uma melhoria na taxa de sobrevida ainda não se encontra bem estabelecido.

No que concerne à apresentação de sintomas, existem algumas diferenças que foram observáveis entre sexos. Quando comparada com o homem, a mulher apresentou como sintomas predominantes a perda ponderal, astenia e anorexia, que não foram observados no homem em nenhum estadio. Adicionalmente, a mulher teve presentes sintomas gastrointestinais como diarreia, náuseas e vômitos e do foro respiratório apresentou sintomas asma-*like*. Em contrapartida, o homem viu-se essencialmente afetado pela insónia e dor, sintomas não tão reportados pela mulher.

No entanto, não parecem existir diferenças relevantes no tipo de sintomas no momento de diagnóstico de CPNPC, dependentes dos hábitos tabágicos e do sexo.

Contudo, apesar de existirem diferenças evidentes, entre sexos, no que concerne as manifestações clínicas, a evidência científica atual reporta que não existem diferenças na seleção de exames complementares a realizar.

Apesar de já ter sido constatado de que os doentes respondem de forma diferente aos tratamentos, as mulheres apresentam uma melhor resposta à terapêutica do cancro do pulmão independentemente do estadio, da modalidade terapêutica ou do tipo histológico da neoplasia, com benefícios relevantes na sobrevida. No entanto, é notório o facto de existirem diferenças no tipo de tratamento administrado em função do sexo. Geralmente as mulheres são propostas para uma resseção cirúrgica curativa mais limitada e menos atempada, quando comparadas com os homens. Porém, continuam a apresentar uma melhor sobrevida e menos complicações pós-operatórias do que os seus pares do sexo oposto.

Adicionalmente, parece existir uma maior proporção de mulheres a ser sujeita a cirurgia como parte do plano terapêutico, enquanto o sexo masculino é mais

frequentemente sujeito a tratamentos de RT curativa. No entanto, também nesta modalidade terapêutica o sexo feminino tem apresentado maiores taxas de sobrevida.

Associadamente, doentes do sexo feminino com CPNPC de estadió avançado submetidos a QT apresentam uma melhor resposta aos regimes de QT à base de platina e à terapêutica à base de KTIs. Consequentemente, este fator está associado a uma maior sobrevida.

Em contraste com os *outcomes* favoráveis mencionados previamente, não foram evidenciadas diferenças na toxicidade e na sobrevida entre homens e mulheres submetidos a QRT em CPNPC irressecáveis de estadió III.

As mulheres estão consistentemente associadas a um melhor prognóstico, com taxas de sobrevida global superiores assim como a sobrevida relativa em cada estadió, ao passo que os homens apresentam consistentemente um pior prognóstico do que as mulheres, independentemente do estadió. Contudo, parece existir uma maior taxa de mortalidade de mulheres não fumadoras do que homens não fumadores.

Por outro lado, no que concerne especificamente a doença avançada do CPPC, ainda não foi observada uma sobrevida significativamente superior na mulher.

Por fim, sabe-se que é de extrema importância modificar os programas de rastreio com a expansão dos critérios de inclusão, nomeadamente incluir mulheres com menores hábitos tabágicos e não fumadores expostos a fumo do tabaco passivo, o que permitirá a deteção precoce destes diagnósticos e o seu tratamento curativo.

## 11. Referências bibliográficas

1. Basumallik N, Agarwal M. Small Cell Lung Cancer. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2021, StatPearls Publishing LLC.; 2021.
2. Rivera MP. Lung cancer in women: the differences in epidemiology, biology and treatment outcomes. *Expert Rev Respir Med.* 2009;3(6):627-34.
3. MacRosty CR, Rivera MP. Lung Cancer in Women: A Modern Epidemic. *Clin Chest Med.* 2020;41(1):53-65.
4. Gasperino J. Gender is a risk factor for lung cancer. *Med Hypotheses.* 2011;76(3):328-31.
5. Koch M, Hjermstad MJ, Tomaszewski K, Tomaszewska I, Hornslien K, Harle A, et al. Gender effects on quality of life and symptom burden in patients with lung cancer: results from a prospective, cross-cultural, multi-center study. *J Thorac Dis.* 2020;12(8):4253-61.
6. Leiro-Fernández V, Mouronte-Roibás C, Ramos-Hernández C, Botana-Rial M, González-Piñeiro A, García-Rodríguez E, et al. Changes in clinical presentation and staging of lung cancer over two decades. *Arch Bronconeumol.* 2014;50(10):417-21.
7. Kocurek EG, Hemnes AR. Women's Health and Lung Development and Disease. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2016;43(2):307-23.
8. Lemjabbar-Alaoui H, Hassan OU, Yang YW, Buchanan P. Lung cancer: Biology and treatment options. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1856(2):189-210.
9. Gridelli C, Rossi A, Carbone DP, Guarize J, Karachaliou N, Mok T, et al. Non-small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2015;1:15009.
10. Ruano-Ravina A, Provencio M, Calvo de Juan V, Carcereny E, Estival A, Rodríguez-Abreu D, et al. Are there differences by sex in lung cancer characteristics at diagnosis? -a nationwide study. *Transl Lung Cancer Res.* 2021;10(10):3902-11.
11. Nagasaka M, Lehman A, Chlebowski R, Haynes BM, Ho G, Patel M, et al. COPD and lung cancer incidence in the Women's Health Initiative Observational Study: A brief report. *Lung Cancer.* 2020;141:78-81.
12. Prabhakar B, Shende P, Augustine S. Current trends and emerging diagnostic techniques for lung cancer. *Biomed Pharmacother.* 2018;106:1586-99.
13. Malhotra S, Lam S, Man SF, Gan WQ, Sin DD. The relationship between stage 1 and 2 non-small cell lung cancer and lung function in men and women. *BMC Pulm Med.* 2006;6:2.

14. Inamura K. Lung Cancer: Understanding Its Molecular Pathology and the 2015 WHO Classification. *Front Oncol.* 2017;7:193.
15. Bernhardt EB, Jalal SI. Small Cell Lung Cancer. *Cancer Treat Res.* 2016;170:301-22.
16. van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruyscher DK. Small-cell lung cancer. *Lancet.* 2011;378(9804):1741-55.
17. Mederos N, Friedlaender A, Peters S, Addeo A. Gender-specific aspects of epidemiology, molecular genetics and outcome: lung cancer. *ESMO Open.* 2020;5(Suppl 4):e000796.
18. North CM, Christiani DC. Women and lung cancer: what is new? *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;25(2):87-94.
19. Isla D, Majem M, Viñolas N, Artal A, Blasco A, Felip E, et al. A consensus statement on the gender perspective in lung cancer. *Clin Transl Oncol.* 2017;19(5):527-35.
20. Kaleta D, Usidame B, Polańska K. Tobacco advertisements targeted on women: creating an awareness among women. *Cent Eur J Public Health.* 2011;19(2):73-8.
21. Novello S, Vavalà T. Lung cancer and women. *Future Oncol.* 2008;4(5):705-16.
22. Brenner DR, McLaughlin JR, Hung RJ. Previous lung diseases and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2011;6(3):e17479.
23. Frostad A, Søyseth V, Haldorsen T, Andersen A, Gulsvik A. Impact of respiratory symptoms on lung cancer: 30-year follow-up of an urban population. *Lung Cancer.* 2008;60(1):22-30.
24. Schneider C, Jick SS, Bothner U, Meier CR. Cancer risk in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Pragmat Obs Res.* 2010;1:15-23.
25. Sandelin M, Mindus S, Thuresson M, Lisspers K, Stållberg B, Johansson G, et al. Factors associated with lung cancer in COPD patients. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2018;13:1833-9.
26. Kinsey CM, San José Estépar R, Wei Y, Washko GR, Christiani DC. Regional Emphysema of a Non-Small Cell Tumor Is Associated with Larger Tumors and Decreased Survival Rates. *Ann Am Thorac Soc.* 2015;12(8):1197-205.
27. Liu C, Xu X, Zhou Y. Association between EGFR polymorphisms and the risk of lung cancer. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(11):15245-9.
28. Rivera MP. Lung cancer in women: differences in epidemiology, biology, histology, and treatment outcomes. *Semin Respir Crit Care Med.* 2013;34(6):792-801.

29. Rodriguez-Lara V, Avila-Costa MR. An Overview of Lung Cancer in Women and the Impact of Estrogen in Lung Carcinogenesis and Lung Cancer Treatment. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:600121.
30. Paulus JK, Asomaning K, Kraft P, Johnson BE, Lin X, Christiani DC. Parity and risk of lung cancer in women. *Am J Epidemiol*. 2010;171(5):557-63.
31. Frega S, Dal Maso A, Ferro A, Bonanno L, Conte P, Pasello G. Heterogeneous tumor features and treatment outcome between males and females with lung cancer (LC): Do gender and sex matter? *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;138:87-103.
32. Lövgren M, Tishelman C, Sprangers M, Koyi H, Hamberg K. Symptoms and problems with functioning among women and men with inoperable lung cancer--a longitudinal study. *Lung Cancer*. 2008;60(1):113-24.
33. Brown JK, Cooley ME, Chernecky C, Sarna L. A symptom cluster and sentinel symptom experienced by women with lung cancer. *Oncol Nurs Forum*. 2011;38(6):E425-35.
34. Collins LG, Haines C, Perkel R, Enck RE. Lung cancer: diagnosis and management. *Am Fam Physician*. 2007;75(1):56-63.
35. Baiu I, Titan AL, Martin LW, Wolf A, Backhus L. The role of gender in non-small cell lung cancer: a narrative review. *J Thorac Dis*. 2021;13(6):3816-26.
36. Sachs E, Sartipy U, Jackson V. Sex and Survival After Surgery for Lung Cancer: A Swedish Nationwide Cohort. *Chest*. 2021;159(5):2029-39.
37. Donington JS, Colson YL. Sex and gender differences in non-small cell lung cancer. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;23(2):137-45.
38. Belani CP, Marts S, Schiller J, Socinski MA. Women and lung cancer: epidemiology, tumor biology, and emerging trends in clinical research. *Lung Cancer*. 2007;55(1):15-23.
39. Harichand-Herdt S, Ramalingam SS. Gender-associated differences in lung cancer: clinical characteristics and treatment outcomes in women. *Semin Oncol*. 2009;36(6):572-80.
40. Graham PD, Thigpen SC, Geraci SA. Lung cancer in women. *South Med J*. 2013;106(10):582-7.
41. Guerreiro T, Forjaz G, Antunes L, Bastos J, Mayer A, Aguiar P, et al. Lung cancer survival and sex-specific patterns in Portugal: A population-based analysis. *Pulmonology*. 2021.
42. Banik A, Schwarzer R, Pawlowska I, Boberska M, Cieslak R, Luszczynska A. Women with family cancer history are at risk for poorer physical quality of life and lower self-efficacy: a longitudinal study among men and women with non-small cell lung cancer. *Health Qual Life Outcomes*. 2017;15(1):62.

43. Costa ALD. Rastreio do cancro do pulmão [dissertação académica]. Coimbra: Universidade de Coimbra, Faculdade de Medicina; 2016. [Acedido em Janeiro 2022] Disponível em: <https://estudogeral.uc.pt/handle/10316/33267>
44. Domagala-Kulawik J, Trojnar A. Lung cancer in women in 21th century. J Thorac Dis. 2020;12(8):4398-410.