

#### Resumo

Nos países desenvolvidos, o cancro do pulmão tem vindo a tornar-se uma verdadeira epidemia e uma das principais causas de morte por neoplasias malignas na mulher.

Embora controverso, é provável que a mulher apresente maior susceptibilidade para o cancro do pulmão do que o homem, estando a decorrer estudos de epidemiologia molecular e genética para a comprovar.

Apontam-se especificidades no que se refere à biologia, à história natural, à histopatologia, à resposta à terapêutica e ao prognóstico do cancro do pulmão na mulher, factos ainda não completamente esclarecidos e, em alguns aspectos, não consensuais, havendo necessidade de se implementarem estudos prospectivos alargados para comparação dessas diferenças entre os dois sexos.

Até à data, na prática clínica, só existe uma área em que o determinante sexo poderá ser um factor a con-

#### Abstract

Lung cancer is becoming a real epidemic in developed countries and one of the main causes of cancer death in women.

Although it is controversial to state, it is probable that women are more susceptible to lung cancer than men. Molecular and genetic epidemiology studies are underway to prove this statement.

Several biological factors, such as family history, histopathology, response to treatment and the prognosis for lung cancer in women have a bearing on the case. While these are not completely clear or consensual, there is a need for wide-ranging prospective studies which compare the differences between males and females.

Until now, there has only been one area in which gender could impact on the therapeutic management of lung cancer: the role of gefitinib and erlotinib in inhibiting the epidermal growth factor receptors, since

<sup>1</sup> Texto apresentado em parte no "39.º Curso de Pneumologia para Pós-Graduados" (Universidade Católica, Lisboa, Março de 2006), na sessão "Cancro do pulmão na mulher".

<sup>2</sup> Chefe de Serviço de Pneumologia. Coordenador do Serviço de Pneumologia do Hospital de Santa Maria, Lisboa. Assistente Convidado da Faculdade de Medicina de Lisboa. Portugal.

siderar no manejo terapêutico do cancro do pulmão, que diz respeito ao valor do gefitinib e do erlotinib na inibição dos receptores dos factores de crescimento epidermóide, em que estes produtos são claramente mais benéficos em mulheres não fumadoras.

Dado o melhor prognóstico do cancro do pulmão nas mulheres, é recomendado que os futuros protocolos de investigação terapêutica incluam uma estratificação em função do sexo.

Na mulher, tal como no homem, a prevenção do cancro do pulmão é uma medida de saúde pública prioritária, tendo como objectivo obrigatório a luta contra o tabaco, o seu factor etiológico *major*.

**Rev Port Pneumol 2006; XII (5): 545-561**

**Palavras-chave:** Cancro do pulmão, epidemiologia, biologia molecular, mulher.

these products are clearly of more benefit to female non-smokers.

Given that women have a better lung cancer prognosis, it is recommended that future research protocols include stratification on gender.

Prevention of lung cancer in both women and men is a priority public health concern. A mandatory aim of this is the fight against smoking, the largest aetiological factor of lung cancer

**Rev Port Pneumol 2006; XII (5): 545-561**

**Key-words:** Lung cancer, epidemiology, molecular biology, women.

**Existe um paralelismo muito estreito entre as curvas que traduzem as variações, ao longo das décadas, do consumo de tabaco e da incidência do cancro do pulmão**

## Introdução

Praticamente desconhecido no final do século XIX, o cancro do pulmão tem alcançado proporções alarmantes em todo o mundo, estimando-se que, na actualidade, a mortalidade global por esta neoplasia maligna atinja, anualmente, 1 000 000 de indivíduos, o que se atribui, em grande parte, à crescente prevalência do hábito tabágico a que se assistiu ao longo do século passado, com alguma passividade das autoridades de saúde pública<sup>2,47,57,58</sup>.

Existe um paralelismo muito estreito entre as curvas que traduzem as variações, ao longo das décadas, do consumo de tabaco e da incidência do cancro do pulmão, com um intervalo de cerca de duas décadas, pelo que

qualquer medida de redução desse hábito nefasto levará algum tempo a repercutir-se no número de novos casos diagnosticados desses tumores malignos.

Num estudo realizado sobre os padrões de mortalidade por cancro do pulmão em 23 países, nos quais se incluiu Portugal<sup>25</sup>, num período compreendido entre 1971 e 1995, constatou-se que, no nosso país, no sexo masculino, a taxa de mortalidade padronizada pela idade (‰) atingiu, nesse período, um aumento de 86,57%, revelando o maior aumento dos países estudados (1.º lugar), enquanto no sexo feminino essa subida foi de 39,97% (17.º lugar). Nos EUA, ela foi de 5,13% no sexo masculino (13.º lugar) e de 126,46% no sexo feminino (5.º lugar).

Em Portugal<sup>25</sup>, encontrou-se uma relação média dessa taxa entre o sexo masculino e o sexo feminino de 5,77% ( $\pm$  1,63%), enquanto nos EUA foi de 3,01% ( $\pm$  2,35%), país onde o aumento preocupante da incidência e da mortalidade do cancro do pulmão na mulher – como está a acontecer noutros países desenvolvidos – é considerado uma “epidemia contemporânea”<sup>35</sup>.

De facto, desde 1950, segundo o *US Department of Health and Human Services* (EUA, 2001)<sup>56</sup>, a mortalidade por cancro do pulmão, no sexo feminino, aumentou 600% e, no sexo masculino, 200%.

Uma das explicações possíveis para os factos apontados<sup>25</sup> tem a ver com as diferenças de prevalência dos hábitos tabágicos em ambos os sexos nesses países, apresentando Portugal, nos adultos com idade igual ou superior a 15 anos (1995-96), segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), uma relação sexo masculino/sexo feminino dessa taxa de 4,3 e os EUA (1998) de 1,3.

Outra fonte (INCP, 2002)<sup>22</sup> mostra-nos que a evolução da prevalência de fumadores diários de tabaco, com idade igual ou superior a 15 anos, no período compreendido entre 1987 e 1999, no sexo masculino reduziu 3%, enquanto no sexo feminino aumentou 2,9%, com aquela relação a decrescer sucessivamente no período indicado (Quadro I).

**Quadro I** – Prevalência de fumadores actuais (fumam diariamente), com idade igual ou superior a 15 anos, em Portugal

Sexo/ano	1987	1996	1999
Masculino (M)	33,3	29,2	29,3
Feminino (F)	5,0	6,5	7,9
Relação M/F	6,7	4,5	3,7

Fonte: Instituto Nacional de Cardiologia Preventiva (INCP), 2002<sup>22</sup> (adaptado).

Por outro lado, sabe-se que a mulher, uma vez tendo iniciado o hábito de fumar, tem maior dificuldade em o abandonar do que o homem, tendo sido demonstrado diferenças de 62% (homem) *versus* 46% (mulher), o que terá a ver mais com factores comportamentais do que com a dependência à nicotina, facto que nos sugere que, só por si, a intervenção farmacológica num programa de cessação tabágica dirigido a dependentes do sexo feminino, provavelmente, não será suficiente<sup>6</sup>.

Dado que em muitos países – como no nosso – o pico da prevalência do hábito de fumar na mulher ainda não foi atingido, e atendendo ao facto de, como já afirmámos, existir uma diferença temporal de cerca de 20 anos entre ele e o máximo da incidência desta neoplasia, espera-se que a respectiva taxa – e a da mortalidade – ainda vá subindo nos próximos anos<sup>7</sup>.

Adicionalmente, dado que a mulher tem actualmente uma esperança de vida mais elevada do que o homem, estima-se que o número de mulheres que fumaram no passado – e que têm maior risco para o cancro do pulmão – venha a crescer em relação aos homens nestas condições, o que fará pender ainda mais para elas o *peso* da incidência do cancro do pulmão.

Em Portugal, no período compreendido entre 1996 e 1998, as taxas de incidência padronizadas pela idade por “localização topográfica” do tumor indicavam que, no sexo masculino, os mais frequentes eram os do cólon e recto, enquanto no sexo feminino eram os da mama, situando-se o cancro do pulmão, respectivamente, nos 3.º e 7.º lugares (Quadro II – IARC, 2002<sup>21</sup>).

Para o ano de 2000, em Portugal, foram estimados 3122 novos casos de cancro do pul-

**Desde 1950 a mortalidade por cancro do pulmão, no sexo feminino, aumentou 600% e, no sexo masculino, 200%**

**Quadro II** – Tumores malignos. Taxas de incidência padronizadas pela idade, por “localização topográfica” do tumor (Portugal, 1996-1998): tumores sólidos mais frequentes<sup>21</sup>

Localização topográfica	Taxa de incidência (% 000)	
	H (*)	M (*)
Cólon e recto	60,1 (1 <sup>ª</sup> )	35,6 (2 <sup>ª</sup> )
Próstata	53,0 (2 <sup>ª</sup> )	- -
Pulmão	50,4 (3 <sup>ª</sup> )	7,5 (7 <sup>ª</sup> )
Estômago	41,8 (4 <sup>ª</sup> )	20,6 (3 <sup>ª</sup> )
Bexiga	25,7 (5 <sup>ª</sup> )	7,1 (9 <sup>ª</sup> )
Mama	- -	73,0 (1 <sup>ª</sup> )
Corpo útero	- -	17,6 (4 <sup>ª</sup> )
Colo útero	- -	17,0 (5 <sup>ª</sup> )

H – Homem; M – Mulher; (\*) – posição;

Fonte: Cancro em Portugal, IARC Technical Publication N.º 38, Lyon, 2002<sup>21</sup> (adaptado).

primeira causa de morte (20,8%), à frente das doenças cérebro-vasculares; dos tumores malignos predominaram os broncopulmonares como causa de morte (3,3%), tendo ultrapassado em 1998 os do estômago (2,3%).

No nosso país, desde a década de 50 do século XX que se constata um aumento marcado de mortalidade por cancro do pulmão no sexo masculino e, menos consistentemente, no sexo feminino, estimando-se que, em qualquer grupo etário, e em qualquer sexo, essas taxas continuem a crescer ao longo da primeira década do novo milénio (Quadro IV – DGS, 2004<sup>8</sup>).

O aumento da taxa de mortalidade por cancro do pulmão na mulher, constatável, em maior ou menor grau, nos países desenvolvidos, acompanhado por uma diminuição no sexo masculino em alguns desses países, alterou significativamente a relação da taxa de mortalidade por esta doença entre os dois sexos<sup>2,7</sup>.

**No nosso país, desde a década de 50 do século XX que se constata um aumento marcado de mortalidade por cancro do pulmão no sexo masculino e, menos consistentemente, no sexo feminino**

mão em ambos os sexos, o que coloca esta neoplasia em 4.º lugar na tabela dos tumores mais frequentes no nosso país (Quadro III – IARC, 2002<sup>21</sup>).

Em Portugal, em 2003 (Direcção-Geral da Saúde, 2005<sup>9</sup>), os tumores malignos foram a

**Quadro III** – Número de casos estimados, segundo a localização e o tipo de tumor sólido, por grupo etário, Portugal 2000<sup>21</sup>

Grupos etários (anos)	Localização topográfica				
	Cólon/recto	Mama	Estômago	Pulmão	Próstata
0-14	6	1	1	5	-
15-34	36	105	63	24	-
35-39	61	219	81	37	-
40-44	95	356	105	69	4
45-49	197	471	164	147	14
50-54	339	542	207	243	42
55-59	480	434	265	310	89
60-64	645	448	355	420	249
65-69	834	493	514	549	415
70-74	1021	490	593	562	560
≥ 75	2000	799	352	756	1600
<b>Total</b>	<b>5714</b>	<b>4358</b>	<b>3700</b>	<b>3122</b>	<b>2973</b>

Fonte: Cancro em Portugal, IARC Technical Publication N.º 38, Lyon, 2002<sup>21</sup> (adaptado).

## CANCRO DO PULMÃO NA MULHER: UMA ENTIDADE DIFERENTE?

Renato Sotto-Mayor

**Quadro IV** – Cancro do pulmão: Taxa de mortalidade por grupos etários por 100 000 habitantes (Portugal)<sup>8</sup>

Grupos etários (anos)	Ano 2002			Projecção para 2010		
	H	M	Total	H	M	Total
25-44	4,8	1,2	3,0	5,2	1,4	3,3
45-64	66,5	9,1	36,5	68,2	10,2	39,3
≥ 65	210,0	36,9	109,5	212,5	38,5	112,0

H – Homem; M – Mulher.

Fonte: Plano Nacional de Saúde 2004-2010, Volume II – Orientações Estratégicas, Lisboa, DGS, 2004, p 206-210.

Enquanto grande parte destas alterações epidemiológicas poderá ser atribuída a modificações nos padrões dos hábitos tabágicos, tem-se tornado aparente que outros factores poderão ser responsabilizados por algumas diferenças constatáveis entre os dois sexos<sup>12,34,44,54</sup>, como na susceptibilidade para o cancro do pulmão, nas variáveis patobiológicas e moleculares, na resposta à terapêutica e no prognóstico (Quadro V).

### Factores de risco

É sabido que o tabagismo é o factor etiológico *major* do cancro do pulmão, sendo responsável por 85-90% dos casos, mas só 20% dos fumadores desenvolve cancro do pulmão, o que sugere que a sua causa será multifactorial<sup>64</sup>. Para

além do hábito de fumar, são reconhecidos como factores de risco para esta neoplasia maligna o tabagismo passivo – exposição ambiental ao fumo do tabaco –, a exposição ocupacional a agentes carcinogénicos, como os asbestos, a predisposição genética, factores ligados ao sexo, factores dietéticos, doenças pulmonares crónicas e antecedentes de cancro relacionado com o tabaco<sup>64</sup>.

Os fumadores apresentam um risco 22 vezes superior de morrerem por cancro do pulmão do que os não fumadores e, embora se possa relacionar com todos os grupos histológicos, a associação é mais forte com os carcinomas pulmonares de pequenas células, os carcinomas epidermóides e os carcinomas de grandes células, do que com os adenocarcinomas<sup>64</sup>.

**O tabagismo é o factor etiológico major do cancro do pulmão, sendo responsável por 85-90% dos casos**

**Quadro V** – Cancro do pulmão: Diferenças segundo os sexos<sup>\*</sup>

Características	Diferenças
<b>Risco</b>	A mulher poderá ter maior risco para o cancro do pulmão; possível associação a infecção pelo papiloma-vírus humano
<b>Variáveis moleculares</b>	Diferente metabolismo dos carcinogénicos do fumo do tabaco; menor capacidade de reparação do ADN na mulher; frequência de K-ras.
<b>Resposta à terapêutica</b>	Quando comparada com o homem, a mulher tem maiores taxas de resposta a esquemas de Qt à base de sais de platina.
<b>Evolução da doença</b>	Evolução mais favorável do que no homem, para igual estágio da doença.

Qt – quimioterapia.

<sup>\*</sup> Adaptado de Thomas, Doyle e Edelman, 2005<sup>64</sup>.

Existe alguma controvérsia sobre se a mulher terá maior risco relativo para o cancro do pulmão do que o homem, para um determinado nível de carga tabágica, sabendo-se que, actualmente, em todo o mundo, cerca de 12% das mulheres são fumadoras<sup>12,63</sup>.

Um estudo<sup>65</sup> demonstrou que a mulher terá um risco 1,2 a 1,7 vezes maior do que o homem para o cancro do pulmão, para um determinado nível de carga tabágica. Outro<sup>39</sup> revelou que, com uma carga tabágica de 40 UMA, as mulheres apresentavam um *odds ratio* de desenvolver cancro do pulmão de 27,9 *versus* 9,6 no homem, mas alguns trabalhos europeus questionaram esses resultados<sup>36</sup>.

Em rastreios com TC em populações de risco com uma carga tabágica superior a 10 UMA, demonstrou-se um aumento de risco (2,7 maior) de cancro do pulmão na mulher<sup>18</sup>, o que não foi demonstrado por outros, que apontaram alguns enviesamentos naqueles estudos, mantendo-se a controvérsia neste ponto, havendo, contudo, a evidência de que a biologia da doença difere nos dois sexos<sup>36,40</sup>. De facto, alguns trabalhos recentes têm negado diferenças de susceptibilidade para o cancro do pulmão entre fumadores de ambos os sexos com iguais hábitos tabágicos<sup>4</sup>, o que também é sugerido pela constatação de que a taxa de mortalidade de jovens americanos (EUA) do sexo masculino e do sexo feminino é sobreponível, numa era em que a prevalência tabágica é semelhante entre eles<sup>13,24</sup>.

Um dos primeiros estudos que ligou o tabagismo passivo ao cancro do pulmão foi realizado em 1981, no Japão, por Hirayama<sup>19</sup>, em esposas de fumadores, o que foi comprovado posteriormente por vários outros autores, calculando-se que mulheres não fumadoras, esposas de fumadores, têm um risco de 30% maior de cancro do pulmão, es-

pecialmente se expostas a níveis elevados de fumo de tabaco<sup>52</sup>.

A história familiar de cancro do pulmão também tem sido relacionada com um maior risco para essa neoplasia, tendo-se demonstrado, igualmente em não fumadores, que esse risco aumentava especialmente nas mulheres em que o grupo histológico predominante foi o adenocarcinoma<sup>42</sup>.

Os hábitos dietéticos<sup>62</sup> têm sido relacionados com diferenças epidemiológicas do cancro do pulmão nas mulheres, tendo-se demonstrado<sup>28</sup> que os  $\beta$ -carotenos naturais, como os existentes nas cenouras cruas, protegem mais as mulheres não fumadoras do que os homens. Outros estudos revelaram um efeito protector da fruta, da soja e do chá verde, em mulheres chinesas<sup>66</sup>.

A infecção pelo papiloma-vírus humano, que é um conhecido evento do cancro cervical uterino, tem sido relacionado com o carcinoma epidermóide do pulmão nas mulheres, especialmente se existe história prévia daquele tumor<sup>17</sup>, mas tal relação etiológica não tem aceitação universal<sup>60</sup>, não devendo esquecer-se a responsabilidade do tabaco nas duas neoplasias<sup>10,58,64</sup>.

## Patobiologia

A apresentação clínica e radiológica do cancro do pulmão é o culminar da inter-relação de um conjunto de factores, que vão desde a exposição ao agente carcinogénico, a condicionantes metabólicas, genéticas, moleculares e hormonais, processo multifaseado que pode arrastar-se mais de 12 anos, e mesmo após a cessação tabágica<sup>45</sup>.

Alguns desses factores poderão explicar diferenças na distribuição histológica entre os dois sexos, em que a diferenciação glandular é mais frequentemente encontrada no sexo feminino<sup>46</sup>.

**A apresentação  
clínica e radiológica  
do cancro do pulmão  
é o culminar da  
inter-relação de um  
conjunto de factores**



De facto, sabe-se que as mulheres desenvolvem mais vezes adenocarcinomas do que carcinomas epidermóides, o grupo histológico que costuma predominar nos homens<sup>46</sup>. Os não fumadores apresentam, em geral, aquele grupo histológico, havendo 2,5 vezes mais mulheres não fumadoras com cancro do pulmão do que homens. Por outro lado, os carcinomas bronquiolo-alveolares, um subgrupo dos adenocarcinomas<sup>55</sup>, são duas a quatro vezes mais frequentes nas mulheres com cancro do pulmão do que nos homens, especialmente em não fumadoras. Demonstrou-se também que as mulheres fumadoras têm um maior *odds ratio* para desenvolve-

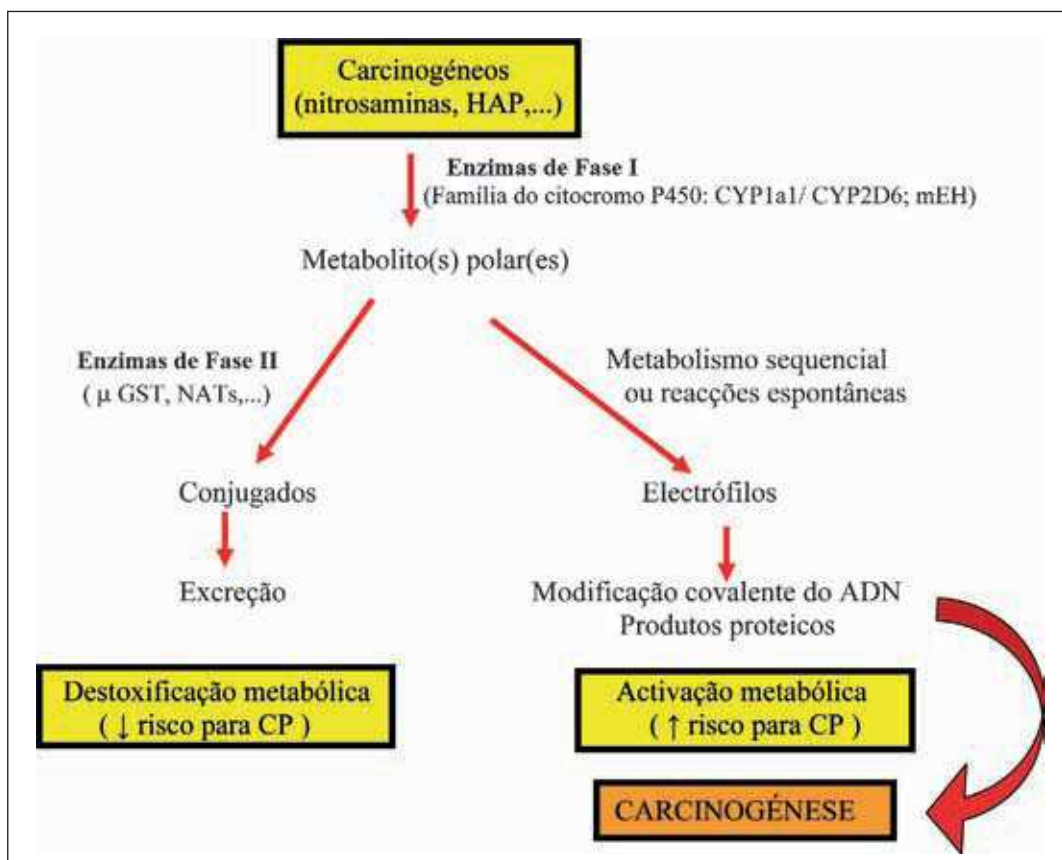
rem carcinomas pulmonares de pequenas células do que carcinomas epidermóides<sup>36</sup>.

Como já afirmámos, o fumo do tabaco, que apresenta na sua composição mais de 4000 substâncias químicas, das quais cerca de 100 são comprovados mutagénicos e carcinogénicos – como as nitrosaminas ou os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP) – é, reconhecidamente, o principal factor etiológico do cancro do pulmão<sup>64</sup>.

A maior parte dos carcinogénicos do fumo do tabaco, para exercer os seus efeitos, necessitam de submeter-se a uma activação metabólica (Quadro VI) que corresponde a

**As mulheres desenvolvem mais vezes adenocarcinomas do que carcinomas epidermóides**

Quadro VI – Activação e destoxificação metabólica dos carcinogénicos do fumo do tabaco (modelo simplificado)<sup>48</sup>



uma parte da resposta do organismo à exposição a compostos estranhos, que inclui, também, a destoxificação metabólica, que leva à sua eliminação e excreção<sup>48</sup>.

Esquemáticamente, a activação é processada pelas enzimas de fase I e consiste predominantemente em reacções de oxidação catalisadas por isoenzimas do citocromo P450 (CYP1A1/CYP2D6) ou pela epóxide-hidroxilase microsómica (mEH). A destoxificação dá-se pela acção das enzimas de fase II, que favorecem a eliminação de intermediários reactivos ao conjugá-los com moléculas endógenas.

É atraente postular-se que os fumadores que apresentam um aumento da via relacionada com a activação metabólica e/ou uma diminuição da que se refere à destoxificação se acompanham de um maior risco para o cancro do pulmão (Quadro VI).

Neste campo, tem-se dado especial atenção ao polimorfismo genético das enzimas de fase I, P450 CYP1A1 e CYP2D6, que alguns autores têm relacionado com um aumento da susceptibilidade para o cancro do pulmão naqueles que determinam um metabolismo mais rápido dos carcinogéneos do fumo do tabaco<sup>48</sup>.

Os polimorfismos alteram a actividade metabólica das enzimas de destoxificação (enzimas de fase II), sabendo-se que os metabolitos que não são destoxificados vão ligar-se ao ADN, formando *adducts* de ADN com envolvimento na carcinogénese brônquica<sup>16</sup> (Quadro VII). A maior quantidade de *adducts* de ADN relaciona-se com a expressão do gene do citocromo P450 1A1 (CYP1A1), uma enzima AHH (aril-hidrocarbono-hidroxilase)<sup>16,48</sup>.

Foi demonstrado que os fumadores de ambos os sexos apresentam níveis mais eleva-

dos desses *adducts*, que são mais marcados no sexo feminino, o que tem relação com os níveis de CYP1A1; o aumento da expressão de CYP1A1 foi paralelo a um maior risco de cancro do pulmão nas mulheres<sup>11</sup>.

Por outro lado, a diminuição de expressão de glutathione S-transferase M<sub>1</sub> (GST M<sub>1</sub>), que tem a propriedade de inactivar metabolitos carcinogéneos<sup>48</sup>, poderá levar a um maior risco de cancro do pulmão nos fumadores, tendo-se constatado que a ausência desse fenotipo (fenotipo nulo) por si só não aumenta o risco de cancro do pulmão, mas que um fenotipo nulo com um aumento de expressão de CYP1A1 aumenta o risco de cancro do pulmão na mulher, contrariamente ao que acontece no homem, mesmo quando em presença na mulher de uma menor carga tabágica<sup>36</sup>.

Um fenotipo GST M<sub>1</sub> nulo também foi associado a um aumento do risco de cancro do pulmão na mulher não fumadora quando exposta a tabagismo passivo, sendo maior quando a exposição passiva ao fumo do tabaco era mais *pesada*<sup>5</sup>.

### **Anomalias genéticas e moleculares**

No cancro do pulmão, têm sido descritas múltiplas alterações genéticas e epigenéticas, sendo a mutação do gene p53 e a do proto-oncogene *K-ras* umas das mais estudadas (Quadro VIII).

A mutação p53 tem como principal consequência a perpetuação da lesão do ADN e a inibição do normal mecanismo de apoptose, sendo determinada pelo fumo do tabaco, que leva à formação de *adducts* de ADN, e indicando-se que a mulher terá maiores níveis destes do que o homem, face à mesma carga tabágica<sup>30</sup>.

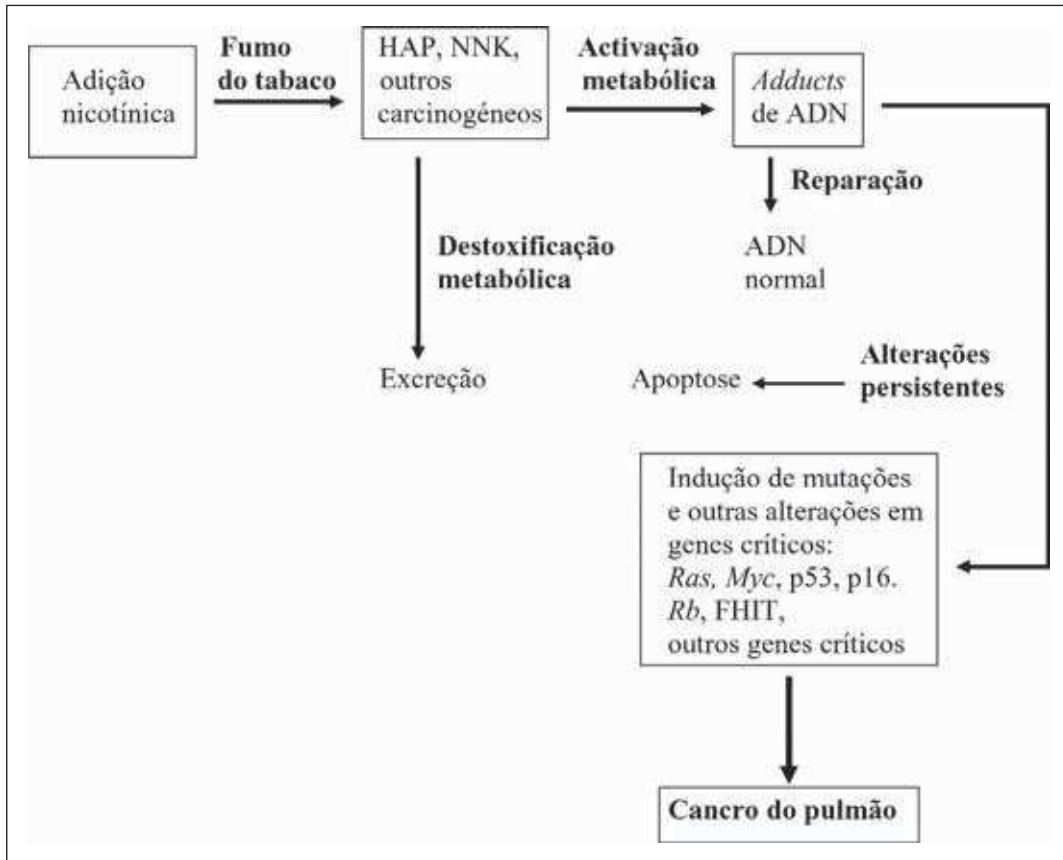
**No cancro do pulmão, têm sido descritas múltiplas alterações genéticas e epigenéticas**



## CANCRO DO PULMÃO NA MULHER: UMA ENTIDADE DIFERENTE?

Renato Sotto-Mayor

**Quadro VII** – Carcinogénese brônquica pelo fumo do tabaco: Esquema geral



**HAP** – Hidrocarbonetos aromáticos policíclicos; **NNK** – 4-(metil-nitrosamino)-1(3-piridil)-1-butanona  
Adaptado de Hecht<sup>16</sup>

**Quadro VIII** – Carcinogénese brônquica: Cronologia das principais lesões genéticas e moleculares

Normal	Hiperplasia	Metaplasia	Displasia	Carcinoma <i>in situ</i>	Carcinoma
3p(-)					
9p(-)					
17p(-)					
	aneuploidia				
		mutação p53			
			mutação <i>ras</i>		
				telomerase(+) FHIT (-)	
					Rb(-)

(-): inactivação; (+): activação  
Adaptado de Hirsch *et al*<sup>20</sup>.

Outros estudos mostraram que esses *adducts* são mais frequentemente encontrados no pulmão das mulheres do que no dos homens, independentemente da carga tabágica<sup>36</sup>.

Também em relação ao proto-oncogene *K-ras*, a formação de *adducts* de ADN, secundária à agressão tabágica, joga um papel essencial nesse contexto, constatando-se no sexo feminino uma maior probabilidade do que no sexo masculino de se encontrarem mutações *K-ras*, o que se relaciona mais frequentemente com o grupo histológico dos adenocarcinomas<sup>31</sup>.

As mutações *K-ras* são mais frequentes nas mulheres fumadoras do que nos homens fumadores (*odds ratio* de 3,3), tendo sido descritas também em mulheres não fumadoras, mas não em homens não fumadores, e, apesar de existirem trabalhos que apontam para uma maior agressividade dos tumores que expressam essas mutações, não é ainda consensual que a sua presença seja um factor de mau prognóstico<sup>36</sup>. No que diz respeito aos factores de crescimento, demonstrou-se que, nas mulheres não fumadoras, quando se comparam com os homens, é identificada uma maior quantidade de genes dos receptores do péptido libertador da gastrina (gene GRPr), um factor de crescimento autócrino frequentemente encontrado nos carcinomas pulmonares não de pequenas células (CPNPC) e nos carcinomas pulmonares de pequenas células (CPPC), que é activado precocemente como resposta à exposição tabágica<sup>36</sup>.

Na ausência de tabagismo, estes receptores estão expressos espontaneamente em 55% das mulheres *versus* 0% dos homens, e para uma carga tabágica inferior a 25 UMA estão presentes em 75% das mulheres e em 20% dos homens<sup>36</sup>.

Sabe-se que a taxa desses receptores é máxima a nível das células epiteliais e dos fibro-

blastos, o que lhes confere uma grande afinidade para a nicotina. Nas mulheres, a hiperexpressão destes receptores, cujo gene é transportado pelo cromossoma X, numa região que escapa à inactivação, poderá explicar a hipersensibilidade feminina aos carcinogénios do tabaco<sup>36</sup>.

O *Her-2/neu*, um dos receptores tipo tirosina-cinase que medeiam o crescimento celular e a sua sobrevivência, exprime-se de modo variável nos CPNPC, encontrando-se mais elevado nos adenocarcinomas, o tipo histológico mais frequente no sexo feminino<sup>36</sup>.

Em relação à capacidade de reparação do ADN lesado pela agressão dos carcinogénios do fumo do tabaco, que formam *adducts* de ADN, constatou-se<sup>59</sup> que os doentes mais jovens (< 60 anos), aqueles com história familiar de cancro do pulmão, e os do sexo feminino, apresentavam uma menor capacidade de reparação do ADN e um maior risco para aquela neoplasia.

Nos doentes com CPNPC em estágio IV, submetidos a quimioterapia à base de sais de platina, que levam à paragem do ciclo celular e à apoptose pela formação de *adducts* de ADN, essa diminuída capacidade de reparação do ADN acompanha-se de uma melhor resposta à terapêutica, o que poderá explicar o facto de as mulheres apresentarem melhores respostas e maiores sobrevidas quando submetidas a esses esquemas terapêuticos<sup>36</sup>. Com o aumento da taxa de incidência do cancro do pulmão na mulher e a sua aparente maior susceptibilidade aos efeitos nocivos do fumo do tabaco, quando comparada com a do homem, aventou-se a hipótese de os estrogénios poderem ter algum papel na carcinogénese brônquica, já que é a nível hormonal que se constata as diferenças biológicas mais óbvias entre os dois sexos<sup>36,40</sup>.

Sabe-se que no tecido pulmonar normal, assim como nas linhas celulares dos tumores pulmonares malignos, existem receptores para os estrogénios ( $\alpha$  e  $\beta$ ), com uma expressão mais frequente no sexo feminino<sup>36,40</sup>. Os estrogénios poderão desempenhar o papel de promotores tumorais através de um mecanismo mediado pelos receptores. De facto, eles são capazes de induzir alterações cromossómicas e mutações genéticas e de levar ao desenvolvimento de adenocarcinomas<sup>36,40</sup>. Foi demonstrado<sup>51</sup> que o receptor estrogénio (ER) mais comum no cancro do pulmão é a variante ER $\beta$ , localizada no cromossoma 14 e que tem importância na diferenciação dos tecidos estrogénio-sensíveis; a sua expressão foi encontrada em maiores quantidades nos adenocarcinomas do que nos carcinomas epidermóides, sabendo-se que o  $\beta$ -estradiol pode provocar proliferação de células de CPNPC, o que é inibido por anti-estrogénios.

Aquela expressão relaciona-se com a de certas enzimas de fase I e de fase II, metabolizadores dos carcinogénios do fumo do tabaco, podendo alterar a sua activação. Assim, o gene CYP1A1 poderá ser induzido pelos estrogénios, o que faz pressupor diferenças na susceptibilidade que poderão estar relacionadas com as características individuais ligadas ao sexo<sup>36,40</sup>.

O exacto papel dos estrogénios na carcinogénese brônquica ainda não está esclarecido, mas eles poderão actuar *directamente* como agentes carcinogénicos na formação de *adducts* de ADN após a sua activação em catecol-estrogénios<sup>16,36,40</sup>.

Os genes CYP1A1 (e CYP1B1) estão envolvidos no metabolismo estrogénio e encontram-se presentes no pulmão. As mulheres poderão apresentar uma actividade aumen-

tada de citocromos específicos, localizados no parênquima pulmonar, que metabolizam quer os estrogénios, quer os carcinogénios do fumo do tabaco. Esta activação aumentada de citocromos, como os CYP1A1, pode levar à formação de *adducts* de ADN a partir do metabolismo alterado dos estrogénios.

De forma *indirecta*, poderão activar vários genes de factores de crescimento<sup>36,40</sup>.

Os altos níveis circulantes de estrogénios nas mulheres, quando comparados com os dos homens, associados à sua baixa capacidade de reparação do ADN, levam a que a mulher seja particularmente susceptível à influência dos carcinogénios do fumo do tabaco<sup>36,40</sup>.

Curiosamente, os fitoestrogénios da soja parecem competir com o estradiol endógeno a nível dos ER e, deste modo, poderão ter um efeito protector para o cancro do pulmão<sup>36,40</sup>.

Foi demonstrado que os estrogénios endógenos ou exógenos, por alguma dessas vias, poderão desempenhar um papel no desenvolvimento dos adenocarcinomas na mulher, com base em algumas constatações<sup>53</sup>:

- As mulheres com menopausas precoces (< 40 anos), acompanham-se de menor risco para o cancro do pulmão (*odds ratio*=0,3);
- As mulheres pré-menopáusicas (*versus* pós-menopáusicas) apresentam tendencialmente tumores mais extensos que, com maior frequência, são adenocarcinomas. Quando submetidas a cirurgia, as intervenções costumam ser mais alargadas;
- As mulheres pré-menopáusicas apresentam mortalidade semelhante à dos homens jovens, e as pós-menopáusicas costumam morrer menos frequentemente por complicações do seu cancro do pulmão do que os homens mais velhos;

---

**O exacto papel dos estrogénios na carcinogénese brônquica ainda não está esclarecido**

- O uso de terapêuticas estrogénicas de substituição associa-se a um maior risco de desenvolvimento de adenocarcinomas do pulmão e a uma menor sobrevida dos doentes com cancro do pulmão<sup>15</sup>;
- Existe uma inter-relação forte entre a terapêutica estrogénica substitutiva, o tabagismo e o desenvolvimento de adenocarcinomas do pulmão. Num estudo, em comparação com mulheres não fumadoras sem hormonoterapia, o *odds ratio* para os adenocarcinomas foi de 13,1 em caso só de tabagismo e de 32,4 em caso de tabagismo associado à hormonoterapia substitutiva<sup>15,53</sup>.
- A depressão reaccional é mais frequente na mulher do que no homem, nos CPNPC, mas não nos CPPC;
- Nas mulheres, encontram-se menos comorbilidades (cardiovasculares, diabetes, neoplasias síncronas);
- No sexo feminino encontra-se mais vezes hipocratismo digital do que no homem e, como é clássico, mais nos CPNPC do que nos CPPC;
- Encontram-se mais casos de estádios IV (formas metastáticas) do que no homem;
- Num estudo, em mulheres com CPNPC, foram realizadas mais TC crânio-encefálicas, um maior número de PATT e de ressecções cirúrgicas sem diagnóstico histológico prévio;
- No que se refere aos CPPC, a única diferença encontrada referiu-se à realização de biópsias da medula óssea, que foram mais frequentes nos homens.

Pelo contrário, outros trabalhos mostraram um certo efeito protector dos estrogénios, mas, paralelamente, existem factores confundidores, pois tudo leva a crer que as diferenças apontadas têm justificação à luz do comportamento biológico próprio de cada sexo<sup>15,36,53</sup>.

### Aspectos clínicos

Os dados respeitantes à apresentação clínica do cancro do pulmão, nos diferentes sexos, não são concordantes na literatura.

Enquanto uns defendem não existirem diferenças significativas, outros<sup>36</sup> têm apontado algumas, a saber:

- Idade média de diagnóstico inferior na mulher;
- Num maior número de casos, nas mulheres, não existem sintomas relacionados com a doença neoplásica, apresentando menos vezes hemoptises, infecções respiratórias de repetição, toracalgia ou perda de peso;
- A tosse é mais frequente no sexo feminino, por uma maior sensibilidade da mulher ao reflexo tussígeno;

### Implicações terapêuticas

Desde longa data que se tem demonstrado que as mulheres apresentam melhores respostas à terapêutica, independentemente do estágio da doença, da modalidade terapêutica instituída ou da histologia do tumor<sup>54</sup>.

Nos EUA, a sobrevida global dos doentes com cancro do pulmão é de 14% aos cinco anos<sup>43</sup>.

Também, neste país, a taxa de sobrevida global aos cinco anos, nas mulheres com cancro do pulmão, é de 15,6%, e no homem é de 12,4%<sup>14,38</sup>, defendendo-se que essa vantagem na taxa de sobrevida global é independente do grupo histológico do tumor<sup>37</sup>.

Nos CPNPC em estádios precoces (I, II), alguns estudos mostraram que a mulher apresentava melhor sobrevida após a cirurgia ou a radioterapia torácica radical; uns revelaram que

**As mulheres apresentam melhores respostas à terapêutica, independentemente do estágio da doença, da modalidade terapêutica instituída ou da histologia do tumor**

essa diferença não era tanto nos estádios precoces operados mas no estágio III cirúrgico, enquanto outros referiram que tal só ocorria em mulheres com mais de 60 anos<sup>29</sup>.

Em estádios com invasão loco-regional, a radioterapia ( $\pm$  quimioterapia com esquemas à base de sais de platina) também se acompanhou de melhores sobrevidas no sexo feminino<sup>61</sup>, o mesmo acontecendo nos doentes tratados com quimio-radioterapia e cirurgia em estádios IIIA/IIIB.

Igualmente, na doença metastática (estádio IV) tratada com esquemas de quimioterapia à base de sais de platina, o sexo feminino revelou-se um factor de prognóstico favorável para a sobrevida<sup>36</sup>.

Esta vantagem também foi observada em doentes submetidos a quimioterapia adjuvante à cirurgia<sup>36</sup>.

Nesta era dos novos marcadores moleculares encontram-se igualmente factores de prognóstico<sup>49,50</sup> relacionados com ambos os sexos: altos níveis de ERCC1, Her1 e RXR $\beta$  acompanharam uma melhor sobrevida em casos de CPNPC ressecados curativamente nas mulheres; no homem (mas não na mulher), essa relação prognóstica favorável dá-se com uma baixa expressão de ciclo-oxigenase ou de uma alta expressão de ornitina-descarboxilase<sup>36</sup>.

Nos CPPC, os estudos mostraram que as mulheres também apresentavam melhores sobrevidas do que os homens, sendo especialmente evidentes nos longos sobreviventes ( $> 2,5$  anos), o que aponta para o facto de elas terem maior probabilidade de cura do que os homens<sup>36,50</sup>.

Neste grupo histológico, as taxas de respostas objectivas à terapêutica foram maiores nas mulheres e, num estudo alargado (SWOG), demonstrou-se que, na doença limitada, a so-

brevida foi maior nas mulheres, não sendo significativa a diferença na doença extensa<sup>1</sup>. Outra particularidade interessante ocorre com os carcinomas bronquíolo-alveolares, um subgrupo dos adenocarcinomas que é hoje aceite como uma entidade clínico-patológica distinta, que tem alguma predilecção pelas mulheres jovens não fumadoras<sup>40,46,55</sup>. Com uma evolução mais lenta do que os restantes CPNPC, têm-se revelado menos sensíveis à quimioterapia convencional com sais de platina<sup>36</sup>.

Curiosamente, têm-se mostrado como o subgrupo de CPNPC com maior sensibilidade ao gefitinib e ao erlotinib, dois inibidores tirosina-cinase do sinal dos receptores do factor de crescimento epidermóide (EGFR). Em relação a estes dois produtos, o sexo feminino, os adenocarcinomas e, em especial, os carcinomas bronquíolo-alveolares, a ausência de tabagismo e a origem asiática foram os factores preditivos de resposta à terapêutica apontados como tendo maior importância, por se encontrarem com maior frequência, nesses grupos de doentes, mutações de EGFR<sup>23,26,33</sup>.

De facto, as taxas de resposta aos inibidores dos receptores de crescimento epidermóide têm sido associadas a mutações detectadas no domínio tirosina-cinase daqueles receptores, pelo que o melhor prognóstico observado nas mulheres poder-se-á dever, pelo menos em parte<sup>3</sup>, à maior frequência com que elas as apresentam: 20% nas mulheres *versus* 9% nos homens<sup>26,33</sup>.

As mulheres serão mais sensíveis à iatrogenia dos agentes citostáticos, apresentando maior número de hospitalizações por toxicidade grave da quimioterapia<sup>27</sup>.

Também em relação à radioterapia torácica foi descrita nas mulheres uma maior probabilidade de aparecimento de pneumonite rádica<sup>41</sup>.

---

**Nos CPPC as mulheres também apresentavam melhores sobrevidas do que os homens**

Outra constatação interessante a realçar prende-se com o facto de as mulheres, até há alguns anos, participarem menos frequentemente em ensaios clínicos, em parte pelo receio da acção teratogénica dos fármacos citostáticos quando prescritos em idades férteis, o que se deveria à memória do que ocorrera com a talidomida<sup>36</sup>.

Mais recentemente, como resultado de mudanças de mentalidade ou da própria evolução epidemiológica da doença na mulher, em que a taxa de incidência tem vindo a crescer sucessivamente, constata-se a inclusão de um maior número de doentes do sexo feminino em protocolos terapêuticos<sup>36</sup>.

Por exemplo, no estudo CALGB, consagrado aos CPPC entre 1972 e 1986, a taxa de inclusão de doentes do sexo feminino com doença limitada passou de 24% para 37% e, com doença extensa, de 18% para 37%<sup>50</sup>.

### Considerações finais

O cancro do pulmão tem vindo a tornar-se uma verdadeira epidemia e uma das principais causas de morte por neoplasias malignas na mulher.

Embora controverso, é provável que a mulher apresente maior susceptibilidade para o desenvolvimento do cancro do pulmão do que o homem, estando a decorrer estudos de epidemiologia molecular e genética para comprovar esse facto.

Apontam-se particularidades no que se refere à biologia, à história natural, à histopatologia, à resposta à terapêutica e ao prognóstico do cancro do pulmão na mulher, factos ainda não completamente esclarecidos e, em alguns aspectos, não consensuais.

Existe a necessidade de se implementarem estudos prospectivos alargados, para comparação dessas especificidades entre os dois se-

xos, pois a maior parte dos factos referenciados basearam-se em estudos retrospectivos.

Dado o aparente melhor prognóstico relativo das mulheres com cancro do pulmão, é recomendado que os futuros protocolos de investigação terapêutica incluam uma estratificação em função do sexo.

Até à data, na prática clínica, só existe uma área em que o determinante sexo poderá ser um factor a considerar no manejo terapêutico do cancro do pulmão, que diz respeito ao valor do gefitinib e do erlotinib na inibição dos receptores dos factores de crescimento epidérmico, em que esses produtos são claramente mais benéficos em mulheres não fumadoras, podendo vir a estar indicados como alternativa à terapêutica de primeira linha clássica nesse grupo de doentes<sup>32</sup>.

Contudo, na mulher – tal como no homem –, a prevenção do cancro do pulmão é uma medida de saúde pública prioritária, tendo como objectivo obrigatório a luta contra o tabaco, o seu factor etiológico *major*.

### Bibliografia

1. Albain KS, Crowley JL, LeBlanc M, *et al.* Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: an analysis of the 2 580-patients Southwest Oncology Group database. *Am J Clin Oncol* 1990; 8:1563-74.
2. Alberg AJ, Brock MV, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: looking to the future. *J Clin Oncol* 2005; 23:3175-85.
3. Argiris A, Hensing T, Yeldandi A, *et al.* Combined analysis of molecular and clinical predictors of gefitinib activity in advanced non-small cell lung cancer: epidermal growth factor receptor mutations do not tell the whole story. *J Thorac Oncol* 2006; 1:52-60.
4. Bain C, Feskanich D, Speizer FE, *et al.* Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96:826-34.
5. Bennett WP, Alavanja MCR, Blomeke B, *et al.* Environmental tobacco smoke, genetic susceptibility and

**É provável que a mulher apresente maior susceptibilidade para o desenvolvimento do cancro do pulmão do que o homem**



- risk of lung cancer in non-smoking women. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91:2009-14.
6. Bohadana A, Nilsson F, Rasmussen T. Gender differences in quit rates following smoking cessation with combination nicotine therapy: influence of baseline smoking behavior. *Nicotine Tob Res* 2003; 5:111-6.
  7. Bosetti C, Levi F, Lucchini F, *et al.* Lung cancer mortality in European women: recent trends and perspectives. *Ann Oncol* 2005; 16:1597-604.
  8. Direcção Geral da Saúde. Plano Nacional de Saúde 2004-2010, Volume II – Orientações Estratégicas, Lisboa, DGS, 2004.
  9. Direcção-Geral da Saúde. Elementos Estatísticos: Informação Geral. Saúde/2003. Lisboa, DGS, 2005.
  10. Doll R. Cancers weakly related to smoking. *In* Doll R, Crofton J (eds). *Tobacco and Health*. British Medical Bulletin 1996; 52(1):35-49.
  11. Dresler CM, Fratelli C, Babb J, *et al.* Gender differences in genetic susceptibility for lung cancer. *Lung Cancer* 2000; 30:156-60.
  12. Dresler CM, Gritz ER. Women and lung cancer: potential mechanisms of greater susceptibility to tobacco smoke. *Eur Respir Mon* 2003; 25:146-51.
  13. Etter J-F, Perneger TV, Ronchi A. Distributions of smokers by stage: international comparison and association with smoking prevalence. *Prev Med* 1997; 26:580-5.
  14. Fu JB, Kau Y, Severson RK, Kalemkerian GP. Lung cancer in women. Analysis of the National Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Chest* 2005; 127:768-77.
  15. Ganti AK, Sahmoun AE, Panwalker AW, *et al.* Hormone replacement therapy is associated with decreased survival in women with lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24:59-63.
  16. Hecht SS. Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91(14):1194-210.
  17. Henning EM, Suo Z, Karlsen F, *et al.* HPV positive bronchopulmonary carcinomas in women with previous high-grade cervical intraepithelial neoplasia. *Acta Oncol* 1999; 38:639-47.
  18. Henschke CI, Miettinen OS. Women's susceptibility to tobacco carcinogens. *Lung Cancer* 2004; 43:1-5.
  19. Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. *Br Med J* 1981; 282:183-5.
  20. Hirsch FR, Merrick DT, Franklin WA. Role of biomarkers for early detection of lung cancer and chemoprevention. *Eur Respir J* 2002; 19:1151-8.
  21. IARC Technical Publications N.º 38, Lyon 2002.
  22. INCP. A situação da saúde em Portugal em relação a outros países europeus. Actualização e estudo comparativo no âmbito do CINDI-Portugal. Instituto Nacional de Cardiologia Preventiva, 2002, p. 46.
  23. Jänne PA, Engelman JA, Johnson BE. Epidermal growth factor receptor mutations in non-small-cell lung cancer: implications for treatment and tumor biology. *J Clin Oncol* 2005; 23(14):3227-34.
  24. Jemal A, Travis WD, Tarone RE, *et al.* Lung cancer rates convergence in young men and women in the United States: analysis by birth cohort and histologic type. *Int J Cancer* 2003; 105:101-7.
  25. Liaw Y-P, Huang Y-C, Lien G-W. Patterns of lung cancer mortality in 23 countries: applications of the aged-period-cohort model. *BMC Public Health* 2005; 5: 22. (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>).
  26. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, *et al.* Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350:2129-39.
  27. Mennecier B, Lebitasy MP, Moreau L, *et al.* Women and small cell lung cancer: social characteristics, medical history, management and survival. A retrospective study of all the male and female cases diagnosed in Bas-Rhin (Eastern France) between 1981 and 1994. *Lung Cancer* 2003; 42:141-52.
  28. Michaud DS, Feskanich D, Rimm ED, *et al.* Intake of specific carotenoids and risk of lung cancer in two prospective US cohorts. *Am J Clin Nutr* 2000; 72:990-7.
  29. Minami H, Yoshimura M, Miyamoto Y, *et al.* Lung cancer in women. Sex-associated differences in survival of patients undergoing resection for lung cancer. *Chest* 2000; 118:1603-9.
  30. Mollerup S, Ryberg D, Høwer A. Sex differences in lung CYP1A1 expression and DNA adducts levels among lung cancer patients. *Cancer Res* 1999; 59:3317-20.
  31. Nelson HH, Christiani DC, Mark EJ, *et al.* Implications and prognostic value of K-ras mutations for early-stage lung cancer in women. *J Natl Cancer Inst* (Bethesda) 1999; 91:2032-8.

32. Niho S, Kubota K, Goto K, *et al.* First-line single agent treatment with gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer: a phase II study. *J Clin Oncol* 2006; 24:64-9.
33. Paez JG, Janne PA, Lee JC, *et al.* EGFR mutations in lung cancer: correlations with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304:1497-500.
34. Patel JD. Lung cancer in women. *J Clin Oncol* 2005; 23:3212-8.
35. Patel JD, Bach PB, Kris MG. Lung cancer in women: a contemporary epidemic. *JAMA* 2004; 291:1763-8.
36. Quoix E, Menecier B. Le cancer bronchique chez la femme. *Rev Mal Respir* 2005; 22:855-62.
37. Radzikowska E, Glaz P, Roszkowski K. Lung cancer in women: age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population-based study of 20 561 cases. *Ann Oncol* 2002; 13:1087-93.
38. Ries LAG, Kosary CL, Hankey BF, *et al.* SEER Cancer Statistics Review, 1973-1993: Tables and Graphics. Bethesda (MD): NCI, 1996.
39. Risch HA, Howe GR, Jain M, *et al.* Are female smokers at higher risk for lung cancer than male smokers? A case-control analysis by histologic type. *Am J Epidemiol* 1993; 138:281-93.
40. Rivera MP, Stover DE. Gender and lung cancer. *Clin Chest Med* 2004; 25:391-400.
41. Robnett TJ, Machtay M, Vines EF, *et al.* Factors predicting severe radiation pneumonitis in patients receiving definitive chemoradiation for lung cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 48:89-94.
42. Schwartz AG, Yang P, Swanson GM. Familial risk of lung cancer among nonsmokers and their relatives. *Am J Epidemiol* 1996; 14:554-62.
43. SEER. SEER incidence and mortality age-adjusted rates for lung cancer. [*on line database*], Bethesda, MD, National Cancer Institute (<http://canque.seer.cancer.gov/cgi-bin/>, 2003).
44. Sherman NL, Albain KS. Sex differences in lung cancer outcome. *ASCO 2005 Educational Book*, pp. 622-7.
45. Shields PG, Harris CC. Molecular epidemiology and the genetics of environmental cancer. *JAMA* 1991; 266:681-7.
46. Skuladottir H, Olsen JH. Epidemiology of lung cancer. *In* Spiro SG (ed). *Lung Cancer*. *Eur Respir Mon* 2001; 17:1-12.
47. Sotto-Mayor R. Dados Históricos para o Estudo do Cancro do Pulmão. *In* Sotto-Mayor R, Teixeira E, Maçanita J (eds). *Oncologia Pneumológica: Temas de Atualização*. Lisboa, Permanyer Portugal, 1999, pp. 3-12.
48. Sotto-Mayor R. Tabaco e genética. *Rev Port Pneumol* 2004; X (1, supl 1):S67-S78.
49. Sotto-Mayor R. Factores de prognóstico no cancro do pulmão: algumas notas. *Rev Port Pneumol* 2005; XI (3, supl 1):S99-S103.
50. Spiegelman D; Maurer LH, Ware JH, *et al.* Prognostic factors in small-cell carcinoma of the lung: an analysis of 1 521 patients. *J Clin Oncol* 1989; 7:344-54.
51. Stabile LP, Davis G, Gubish CT, *et al.* Human non-small cell lung tumors and cells derived from normal lung express both estrogen receptor  $\alpha$  and  $\beta$  and show biological responses to estrogen. *Cancer Res* 2002; 62:2141-50.
52. Stockwell HG, Goldman AL, Lyman GH. Environmental tobacco smoke and lung cancer risk in nonsmoking women. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84:1417-22.
53. Taioli E, Wynder EL. Re: Endocrine factors and adenocarcinoma of lung in women. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:869-70.
54. Thomas L, Doyle LA, Edelman MJ. Lung cancer in women. Emerging differences in epidemiology, biology, and therapy. *Chest* 2005; 128:370-81.
55. Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y, Brambilla E. In collaboration with L.H. Sobin and Pathologists of 14 Countries. *Histological Typing of Lung and Pleural tumours*. World Health Organization. *International Histological Classification of Tumours*. Third Edition, Berlin, Springer-Verlag, 1999.
56. US Department of Health and Human Services. *Women and smoking: a report of the Surgeon General*. Washington, DC, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, 2001.
57. US Department of Health and Human Services. *The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General*. Washington, DC, US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, 2004.
58. Wald NJ, Hackshaw AK. Cigarette smoking: an epidemiological overview. *In* Doll R, Crofton J (eds).

## CANCRO DO PULMÃO NA MULHER: UMA ENTIDADE DIFERENTE?

Renato Sotto-Mayor

- Tobacco and health. British Medical Bulletin 1996; 52(1):3-11.
59. Weis Q, Cheng L, Amos CI, et al. Repair of tobacco carcinogen-induced DNA adducts and lung cancer risk: a molecular epidemiological study. J Natl Cancer Inst (Bethesda) 2000; 92:1764-72.
60. Welt A, Hummel M, Niedobitek G, et al. Human papilloma-virus infection is not associated with bronchial carcinoma: evaluation by *in situ* hybridization and the polymerase chain reaction. J Pathol 1997; 181:276-80.
61. Werner-Wasik M, Scott C, Cox JD, et al. Recursive partitioning analysis of 1999 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) patients with locally-advanced non-small cell lung cancer (LA-NSCLC); Identification of five groups with different survival. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2000, 48:1475-82.
62. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research: Food, Nutrition and the Prevention of Cancer. A Global Perspective. Washington (DC): American Institute for Cancer Research, 1997; 37.
63. World Health Organization. Gender in lung cancer and smoking research. WHO, Department of Gender, Women and Health (GWH), Geneva, 2004.
64. van Zandwijk N. Aetiology and prevention of lung cancer. In Spiro SG (ed). Lung Cancer. Eur Respir Mon 2001; 17:13-33.
65. Zang EA, Wynder EL. Differences in lung cancer risk between men and women: Examination of the evidence. J Natl Cancer Inst 1996; 88:183-92.
66. Zhong L, Goldberg MS, Gao YT, et al. Based case-control study of lung cancer and green tea consumption among women living in Shanghai China. Epidemiology 2001; 12:695-700.