

MESA-REDONDA/ROUND TABLE

## A mulher e o cancro do pulmão\*

### Lung cancer and women

E. TEIXEIRA, S. CONDE, P. ALVES, L. FERREIRA, A. FIGUEIREDO, B. PARENTE

#### RESUMO

A epidemiologia do cancro do pulmão mudou em vários países nos últimos anos.

No século XIX o cancro do pulmão era raro, mas a sua incidência aumentou drasticamente durante o século XX e é previsível que continue a aumentar no início do século XXI.

Actualmente, as taxas de incidência e mortalidade do cancro do pulmão são maiores nos países desenvolvidos, especialmente EUA e Europa, tendo-se verificado aumento de incidência na mulher. Estas diferenças geográficas e entre os sexos estão largamente relacionadas com os hábitos tabágicos.

#### ABSTRACT

The epidemiology of lung cancer has changed in the last years in several countries all over the world. In the 19<sup>th</sup> century, the lung cancer was rare but it incidence increase drastically during the 20<sup>th</sup> century, and the tendency is to continue in the 21<sup>st</sup> century. Actually the lung cancer's incidence and mortality are higher in the developed countries, especially in Europe and Unites States of America, with a increasing in the women incidence. These geographic differences and gender differences are related with smoking habits.

Women begin to smoke earlier and have more difficulty to stop, because of problems related with

\* Textos referentes à mesa-redonda com o mesmo título organizada pela Comissão de Trabalho de «Pneumologia Oncológica». Coimbra, 13 de Abril de 2002

As mulheres começam a fumar mais precocemente e têm mais dificuldade na desabitação tabágica, por problemas relacionados com o controlo de peso; apresentam uma susceptibilidade maior aos carcinógenos, tendo um risco de cancro do pulmão 1,5 vezes superior ao homem com os mesmos hábitos tabágicos. O adenocarcinoma é o tipo histológico mais frequente nos jovens, nas mulheres em todas as idades e nos não fumadores .

Vários factores desde tabaco, poluição doméstica e profissional, nutricional doenças associadas, até factores genéticos e hormonais, têm sido investigados no sentido de definir a sua influência no desenvolvimento de cancro do pulmão na mulher.

Quem trata este tipo de patologia vê-se ainda confrontado com inúmeras questões que se relacionam com a sua especificidade do sexo feminino. A literatura sobre este tema é no entanto vaga.

**REV PORT PNEUMOL 2003; IX (3): 225-247**

**Palavras-chave:** Cancro do pulmão; mulher; epidemiologia; tratamento

obesity; they have more sensibility to the carcinogens and the risk of lung cancer is 1,5 times higher than the men with the same habits.

Adenocarcinoma is the more frequent histological type in young people, in the total of the women and in non-smokers.

Many factors since tobacco, home and professional pollution, nutritional, associated diseases even genetic and hormonal factors have been investigated to define its influence in development in women lung cancer.

Its specificity in women with lung cancer is the common problem for the medical people to treat this disease (pathology). The literature about this problem is not clear, and is necessary to advance with many studies in this area with the objective to clarify this important question.

**REV PORT PNEUMOL 2003; IX (3): 225-247**

**Key-words:** Lung Cancer; women; epidemiology; treatment

## I. INTRODUÇÃO

### Encarnação Teixeira

Unidade de Pneumologia Oncológica/H. Sta Maria- Lisboa

O cancro do pulmão (CP) aumentou significativamente em todo o mundo nas últimas 4 décadas, em parte devido aos hábitos sociais e estilo de vida.

Desde 1990 que nos Estados Unidos da América há uma diminuição da incidência do CP nos homens, enquanto nas mulheres continua a aumentar, relacionando-se com os hábitos tabágicos

mais recentes. Segundo os dados de epidemiologia dos EUA, nas mulheres com idade  $\geq 65$  anos a incidência do cancro do pulmão aumentou 220,5 % de 1973 para 1994.

As mulheres começam a fumar em idades muito precoces e têm mais dificuldade na desabitação tabágica por problemas relacionados com o controlo do peso.

A mulher tem maior susceptibilidade aos **carcinógenos**, tendo um risco de cancro do pulmão 1,5 vezes superior ao homem com os mesmos hábitos tabágicos.

As fumadoras têm uma probabilidade 12 vezes superior de morrer prematuramente de cancro do

pulmão em relação às não fumadoras.

O tabaco é responsável por mais de 80 % dos casos de CP, no entanto outros factores etiológicos podem estar envolvidos, nomeadamente o tabaco passivo, e em algumas regiões da China, a poluição doméstica com inalação de fumos da combustão do carvão e vapores de óleo nas cozinhas.

O **adenocarcinoma** é o tipo histológico mais frequente nos jovens, nas mulheres em todas as idades e nos não fumadores.

Para muitos investigadores, o sexo feminino é um **factor de prognóstico positivo** adicional.

Há quem considere que as mulheres têm maior risco de toxicidade relacionada com a quimioterapia.

Particularidades relacionadas com **a mulher e o cancro do pulmão** no que se refere à epidemiologia, factores de risco, clínica/radiologia e tratamento, foram debatidas em reunião da Comissão de Pneumologia Oncológica.

Porque se trata de um excelente trabalho de revisão, consideramos útil a sua divulgação.

## II. EPIDEMIOLOGIA

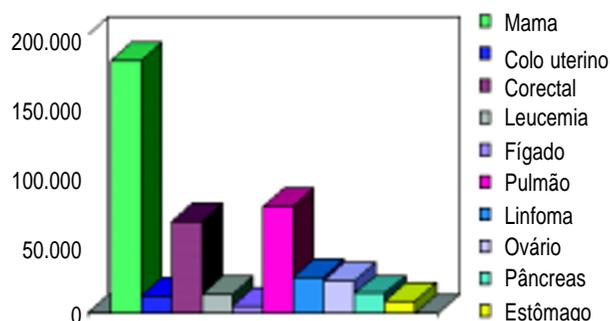
### Sara Conde

Unidade de Pneumologia Oncológica  
Departamento de Pneumologia CHVNGaia

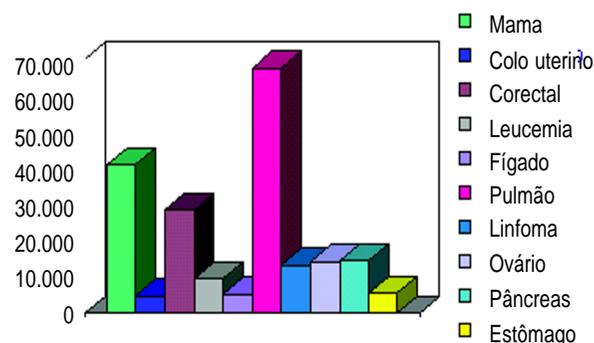
O cancro do pulmão é o cancro que mais mata a nível mundial, assumindo na mulher características epidemiológicas particulares, nomeadamente aumento das taxas de incidência atribuídas ao aumento das taxas de prevalência do hábito de fumar entre as mulheres verificadas desde a 2.ª Guerra Mundial.

Segundo alguns dados de «American Cancer Society» do ano 2000, na mulher o cancro do pulmão é o segundo mais frequente, precedido pelo da mama e seguido do colo rectal, sendo contudo o que mais mata mulheres com cancro.

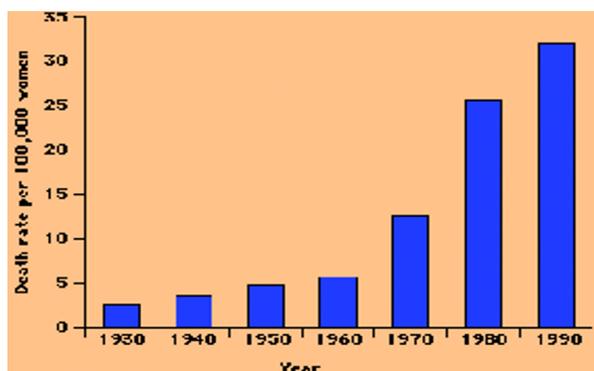
Incidência estimada de cancro na mulher



Mortes estimadas por cancro na mulher

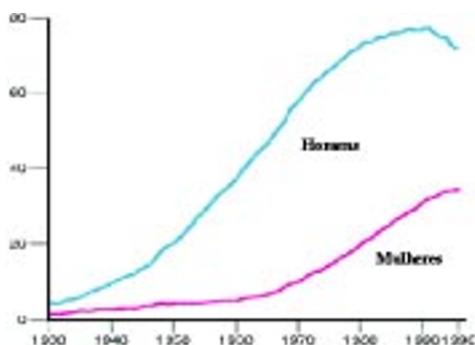


O número de mortes por cancro do pulmão na mulher tem vindo a aumentar desde os anos 30 aos 60, mas com rápido aumento desde os anos 70, ultrapassando a mortalidade do cancro da mama em 1987.



As taxas de mortalidade do cancro do pulmão na mulher ao longo dos anos apresentam tendência para a subida, em oposição a taxas de mortalidade dos homens que desde a década de 90 evidenciam alguma tendência para a diminuição.

Taxas de Mortalidade por Cancro do Pulmão: 1915-1996



O tabaco, tal como para o sexo masculino, apresenta-se como o principal factor etiológico, estando estimado que cerca de 79 % dos casos estão com ele relacionados.

Quanto ao tipo histológico, até ao início dos anos 90 verificava-se que o adenocarcinoma era mais frequente nas mulheres do que nos homens, explicando-se o facto por diferentes padrões de fumo entre os sexos e a influência dos estrogéneos nas alterações histológicas e moleculares. Desde meados dos anos noventa o adenocarcinoma apresenta-se como o tipo histológico mais frequente em ambos os sexos.

Relativamente ao prognóstico, os dados da literatura são controversos e contraditórios, apontando alguns autores para um melhor prognóstico na mulher, nomeadamente em doentes tratadas com cirurgia, radioterapia ou em esquemas combinados, e outros autores para um pior prognóstico, nomeadamente séries de cirurgias inglesas e americanas.

No entanto, em geral pensa-se que o sexo não será um factor de prognóstico significativo.

Em Portugal, segundo os elementos disponíveis (baseados em dados da Direcção-Geral de

Saúde), as taxas de mortalidade padronizadas pela idade têm vindo a aumentar lenta, mas progressivamente, de 6,2/100 000 habitantes em 1996 para 7,2/100 000 habitantes no ano de 1990.

De acordo com dados disponíveis, recolhidos por pneumologistas de hospitais da região norte do País (hospitais de Viana do Castelo, Guimarães, Braga, Famalicão, Vila Real, Bragança, Matosinhos, Joaquim Urbano, São João e Gaia) desde o ano de 1998 o cancro do pulmão apresenta na mulher uma incidência de 15,7 % (90 e 88 casos) no ano de 1998 e 1999, e de 17,6 % (105 casos) no ano 2000, dum total de 574, 561 e 595 novos casos diagnosticados nesses anos. A idade média variou entre 64,4+11,1, 62,9+13,2 e 66,6+12,8 anos (1998, 1999 e 2000 — respectivamente), sendo grande parte das mulheres não fumadoras (80,2 %). O tipo histológico mais frequente é o adenocarcinoma (60,4 %) e no estadiamento de doença predominam os estadios avançados (IIIB e IV), tal como no sexo masculino.

Segundo dados baseados num trabalho realizado no âmbito da Comissão de Trabalho de Pneumologia Oncológica da Sociedade Portuguesa de Pneumologia (triénio 2001/2003), num total de 1291 casos de cancro do pulmão diagnosticados por pneumologistas a nível nacional no ano 2000 (17 hospitais), 18,3 % (236) eram doentes do sexo feminino, com idade média de 66,4+12,5 anos, em que 76,3 % mulheres não fumadoras, sendo o tipo histológico mais frequente o adenocarcinoma em 59,7 % (141) dos casos, também em estadios avançados de doença (IIIB e IV).

O cancro do pulmão está a atingir na mulher e a nível mundial proporções epidemiológicas e com indicadores de aumento preocupantes, sendo já o cancro que mais mata a mulher.

O hábito tabágico apresenta-se como o factor etiológico mais importante, com previsões de aumento de taxas de prevalência nas mulheres neste milénio, com conseqüente aumento do cancro do pulmão.

### III. FACTORES DE RISCO PARA O CANCRO DO PULMÃO NA MULHER

**Paula Alves**

Unidade de Oncologia Pneumológica (Responsável: Dra. M.<sup>a</sup> José Melo)

Departamento de Pneumologia do Hospital de Pulido Valente, SA

Vários factores têm sido investigados no sentido de se definir a sua influência no desenvolvimento de cancro do pulmão de um modo geral e na mulher em particular. Os factores principais que serão aqui abordados são:

- Tabaco (activo e passivo)
- Poluição doméstica
- Poluição profissional
- Factores nutricionais/ exercício físico
- Doenças associadas/ predisponentes
- Factores genéticos e hormonais.

#### TABACO

É o maior factor de risco. Segundo um estudo europeu<sup>1</sup>, os hábitos tabágicos são responsáveis por aproximadamente 90 % dos casos de cancro do pulmão no homem e por cerca de 60 % dos casos na mulher.

O risco de cancro do pulmão aumenta directamente com o número de cigarros fumados por dia, com a duração dos hábitos tabágicos e também com a duração e a profundidade da inalação.<sup>2</sup> A duração dos hábitos tabágicos parece ser o determinante mais importante. Estudos recentes sugerem que a idade de início seja um factor muito importante no risco de cancro do pulmão, independentemente do número de cigarros fumados e da duração dos hábitos tabágicos, sendo que a idade precoce implica maior risco.<sup>3,4</sup> Os hábitos tabágicos têm vindo a aumentar nos jovens. Nos Estados Unidos da

América a prevalência de hábitos tabágicos em jovens (escola secundária) foi 32 % mais alta em 1997 do que em 1991 e todos os dias cerca de 3000 jovens (idade inferior a 18 anos) se tornam fumadores diários.<sup>5,6</sup> Segundo Stover (1998), a prevalência dos hábitos tabágicos aos 12 anos nas raparigas americanas é de 28%.<sup>7</sup> Um estudo<sup>8</sup> efectuado no Canadá (1994) mostrou entre as mulheres jovens (15-19 anos) que 26 % iniciaram o hábito antes dos 13 anos e 83 % antes dos 18 anos.

O período crítico para a adopção dos hábitos tabágicos é antes dos 15 anos, sobretudo entre os 13 e os 14 anos.<sup>9</sup>

Em Portugal, os dados existentes, fornecidos pelo Instituto Nacional de Estatística (INE), foram obtidos através de um estudo efectuado pelo Professor José Manso num distrito do interior norte de Portugal (Vila Real).<sup>10</sup> Este estudo foi realizado em 1812 jovens (907 do sexo feminino e 905 do sexo masculino) com idades compreendidas entre os 12 e os 16 anos, frequentadores de várias escolas secundárias e residentes em diferentes zonas: urbana, suburbana e rural.

Do grupo de jovens que alguma vez experimentou fumar, 98,5 % fê-lo antes dos 15 anos e destes cerca de 2/3 (66,3 %) antes dos 13 anos.

Os rapazes iniciaram os hábitos tabágicos em média aos 12,5 anos, aproximadamente meio ano mais cedo do que as raparigas. Contudo, cerca de 95 % das raparigas iniciaram os hábitos antes dos 14,3 anos, tal como 95 % dos rapazes o fizeram antes dos 14,2 anos.

Nesta população, a prevalência de jovens fumadores foi de 12,3 %, sendo inferior no sexo feminino (9,2 %) em relação ao sexo masculino (15,5 %).

Há determinados factores que parecem influenciar o início mais precoce dos hábitos tabágicos nos jovens. Este estudo mostrou uma relação positiva entre o início mais precoce do hábito e a existência de pais, amigos ou namo-

rado(a) fumadores, a residência em zona suburbana, a existência de estados depressivos e o facto de os pais viverem separados.

Nesta população, a percentagem de fumadores aumenta, em ambos os sexos, com o absentismo às aulas, o consumo de bebidas alcoólicas, o consumo de tabaco por parte dos amigos, namorado(a) ou ambos os pais, a existência de estados depressivos, o menor número de horas de sono (<8 horas) e nos jovens que não praticam uma religião. Nos rapazes há também uma associação positiva entre o consumo de tabaco e o insucesso escolar, o facto de ter namorada e ainda a vivência com os pais separados.

Na mulher, paralelamente ao aumento dos hábitos tabágicos, verifica-se um aumento da incidência de cancro do pulmão. O maior consumo de tabaco pela mulher, nos últimos anos, deve-se sobretudo à modificação do seu papel na sociedade e à publicidade abusiva ao tabaco, dirigida a grupos particulares, nomeadamente a mulheres jovens.

Estudos recentes<sup>11-18</sup> sugerem que para a mesma carga tabágica a mulher é mais sensível aos efeitos carcinogénicos do fumo do tabaco no pulmão, havendo uma maior incidência de cancro do pulmão na mulher do que seria de esperar, apesar do aumento dos hábitos tabágicos. No entanto, nem todos os estudos chegaram à mesma conclusão<sup>19-23</sup>, sendo necessário mais investigação.

Uma das explicações possíveis para este eventual aumento de susceptibilidade da mulher é a existência de um padrão comportamental do hábito tabágico diferente nesta. Segundo alguns, a mulher fuma de forma diferente do homem: inala mais vezes e mais profundamente o fumo do cigarro. A mulher fuma para «abafar» sentimentos negativos e o homem para exacerbar sentimentos positivos. A mulher que fuma sofre mais de depressão e fuma mais em situações emocionais e sociais do que o homem.<sup>24</sup>

O aparecimento de formas de tabaco *light* que têm menor conteúdo de nicotina leva também a

que se inale mais vezes e mais profundamente para tentar compensar o menor teor de nicotina. Segundo alguns autores, a mulher assume mais este comportamento de «fumador compensatório».<sup>16</sup>

Alguns estudos sugeriram que esta alteração no padrão do hábito tabágico e no tipo de cigarros fumados poderiam também justificar as taxas mais elevadas de adenocarcinoma no sexo feminino.<sup>16</sup> De facto, tem sido referido que o aumento de adenocarcinoma ao longo dos anos se deve à alteração da composição dos cigarros<sup>25</sup>, com um aumento de nitrosaminas específicas do tabaco que estão relacionadas com a ocorrência de adenocarcinoma em animais.<sup>26</sup>

Outros factores de que falarei mais tarde têm sido estudados para tentar explicar este eventual aumento da susceptibilidade aos carcinogénicos do tabaco na mulher.

Groover e colaboradores<sup>27</sup> estudaram os efeitos da cessação tabágica na esperança média de vida. Nas mulheres dos 30 aos 74 anos foi estimado que o parar de fumar poderia aumentar a esperança média de vida em 2,6 a 3,7 anos, sendo este aumento maior nos grupos mais jovens.

A tendência ao aumento do consumo do tabaco na mulher mantém-se. Se esta não se reverter implicará consequências muito graves a nível económico e sanitário.<sup>11</sup> Há que tomar consciência de que o cancro do pulmão é a principal causa de morte por cancro na mulher, o que justifica uma atitude agressiva para ajudar as mulheres a abandonar o hábito tabágico e a impedir que as crianças o iniciem.<sup>7,11</sup>

O tabagismo passivo ou ETS (*Environmental Tobacco Smoke*) é a inalação passiva por indivíduos não fumadores dos produtos de combustão do tabaco de fumadores activos.

Com a maior taxa de fumadores pertencendo ainda ao sexo masculino, foi sugerido que as mulheres não fumadoras pudessem ser fumadoras passivas devido ao hábito de fumar em casa por parte dos maridos. Vários estudos efectuados

encontraram um risco aumentado de cancro do pulmão em mulheres não fumadoras expostas de uma forma regular ao fumo do tabaco dos maridos<sup>28-32</sup> e um aumento do risco com o aumento dos níveis de exposição.<sup>31</sup>

A exposição ocupacional ao fumo do tabaco parece representar um maior risco do que a exposição doméstica, com uma provável relação dose resposta.<sup>28,30,33,34</sup> Neste aspecto os homens parecem estar mais expostos, embora cada vez mais mulheres trabalhem nestes ambientes.<sup>35</sup>

No acto de fumar os alcalóides da nicotina sofrem uma transformação azotada, formando compostos cancerígenos — as nitrosaminas específicas do tabaco. Há evidências de que as mulheres não fumadoras, expostas ao fumo do cigarro, apresentam na urina níveis significativamente elevados de metabolitos dos carcinogéneos pulmonares (nitrosaminas) em relação às mulheres não expostas. Estes são carcinogéneos pulmonares potentes em animais (produzindo adenocarcinoma) e provavelmente em humanos.<sup>(36)</sup> Vários estudos mostram que os biomarcadores da exposição passiva ao fumo do tabaco, como a nicotina e a cotinina urinárias, se encontram em níveis superiores nos indivíduos não fumadores expostos do que nos não fumadores não expostos, mas estes não são carcinogéneos.<sup>37,38</sup>

O consenso é de que a exposição ambiental ao fumo do cigarro é um carcinogéneo pulmonar humano conhecido do grupo A, classificado em 1993 pela «US Environmental Protection Agency»<sup>39</sup> e aumenta o risco de cancro do pulmão nos não fumadores.<sup>40,41</sup>

## POLUIÇÃO DOMÉSTICA

A poluição do ar ambiental doméstico tem sido largamente estudada, nomeadamente na China, zona em que as mulheres têm um alto índice de cancro do pulmão, sobretudo de adenocarcinoma,<sup>42,43</sup> o que não está de acordo com os níveis

relativamente baixos de fumadoras chinesas.<sup>44-46</sup> Na China, a grande percentagem de mulheres não fumadoras com cancro do pulmão, comparando com homens não fumadores, parece estar particularmente relacionada com as diferenças ocupacionais existentes entre os dois sexos.<sup>47</sup>

A poluição do ambiente doméstico por produtos resultantes da combustão do carvão, devido às lareiras em casas mal ventiladas ou à utilização do carvão na cozinha, como acontece muito na China, está significativamente associada ao risco de cancro do pulmão.<sup>48,49</sup> Muitos estudos epidemiológicos mostraram associações significativamente positivas entre os fumos da cozinha libertados na sequência do aquecimento de óleos vegetais a altas temperaturas e o cancro do pulmão na mulher.<sup>44-46,50-54</sup> Dado que a mulher cozinha mais frequentemente do que o homem, o risco é significativamente maior para ela.

Compostos orgânicos voláteis e formaldeído foram detetados nos fumos libertados pelos óleos de cozinha, com altos níveis nos óleos não refinados e baixos nos óleos de soja e de amendoim.<sup>55,56</sup> Alguns estudos demonstraram um aumento de risco de cancro do pulmão com a utilização de óleo de colza em comparação com a utilização de óleo de soja.<sup>44,54</sup> Segundo um estudo efectuado em mulheres chinesas, a mulher que faz fritos frequentemente, sobretudo com óleo de colza, tem um risco aumentado de cancro do pulmão, e este risco aumenta com o número de anos a cozinhar<sup>50</sup>. A exposição aos fumos de óleo de linhaça também parece aumentar este risco.<sup>50</sup>

O gás radão é um produto de degradação do urânio e do rádio 226, é inerte, radioactivo, sem cor e pode entrar nas habitações através de fendas ou a partir da captação de águas subterrâneas.<sup>57</sup> Este gás pode lesar o epitélio brônquico e está relacionado com o aumento do risco de cancro do pulmão. O risco parece aumentar com os níveis de exposição e de modo sinérgico com o fumo do cigarro.<sup>58</sup>

## POLUIÇÃO PROFISSIONAL

Poucos estudos investigaram a exposição ocupacional na mulher. Esta tem trabalhado menos frequentemente fora de casa ou tem tido cargos em que está menos exposta a carcinogéneos ambientais. Contudo, alguns estudos recentes mostraram um aumento significativo do risco na mulher para uma série de exposições, incluindo asbestos,<sup>59</sup> pesticidas,<sup>59</sup> fumos de cozinha,<sup>45,49</sup> produtos da combustão de carvão e fumo da combustão de óleos,<sup>45,60</sup> trabalhadoras em refinarias,<sup>61</sup> limpeza a seco,<sup>59</sup> fundição de metais,<sup>60</sup> construção civil,<sup>62,63</sup> atendimento em estações de serviço e mecânica.<sup>61</sup>

## FACTORES NUTRICIONAIS/EXERÍCIO FÍSICO

Tem sido sugerido que a existência de determinado tipo de alimentos na dieta pode aumentar o risco de cancro, nomeadamente de cancro do pulmão, enquanto a existência de outros poderá ter um efeito protector.

Alguns estudos sugerem que uma dieta com aumento global de gorduras, aumento de gorduras saturadas ou colesterol, está associada a um aumento do risco de cancro do pulmão.<sup>64-66</sup>

A dieta rica em carne vermelha, sobretudo se «bem passada», também tem sido associada a um aumento do risco de cancro do pulmão.<sup>67,68</sup> A comida cozinhada a altas temperaturas produz vários produtos de pirólise, como por exemplo aminas heterocíclicas. Isto acontece particularmente na carne frita ou grelhada;<sup>69-72</sup> contudo, a evidência de que estas aminas são carcinogénicas para o pulmão ainda não foi estabelecida.

O papel do consumo de álcool no cancro do pulmão também ainda não está esclarecido.

Alguns autores referem que o álcool está associado a um maior risco de cancro do pulmão, sugerindo alguns mecanismos possíveis para esse

facto. O álcool pode alterar a capacidade oxidativa dos enzimas hepáticos que metabolizam os carcinogéneos do tabaco ou alterar o metabolismo celular, resultando num aumento da activação metabólica dos procarcinogéneos.<sup>73</sup> Também foi sugerido que o metabolismo do álcool esteja associado a um aumento de radicais livres, os quais estão envolvidos na carcinogénese.<sup>74</sup>

Recentemente foi efectuado um estudo<sup>75</sup> na mulher polaca que refere o consumo de *vodka* como o segundo factor de risco para cancro do pulmão, com uma significativa relação dose/resposta e havendo um efeito sinérgico entre o consumo de *vodka* e os hábitos tabágicos.

Diferenças no metabolismo também podem ser responsáveis pela maior associação do álcool com o cancro do pulmão na mulher do que no homem. Sabe-se que o homem tem maior nível de desidrogenase alcoólica gástrica, para uma mesma quantidade de álcool consumida, do que a mulher, e os níveis de álcool no sangue tendem a ser maiores na mulher do que no homem.<sup>(74)</sup> Isto também sugere que o álcool possa funcionar como solvente dos carcinogéneos do fumo do cigarro, o que facilitaria a sua acção.<sup>73</sup>

Alguns autores defendem que uma dieta rica em vegetais e fruta tem um efeito protector de cancro do pulmão tanto nos fumadores como nos não fumadores.<sup>73,76,77</sup>

Um estudo recente, efectuado em 77 283 mulheres e 44 778 homens, apoia o facto de uma dieta rica em vegetais e fruta (nomeadamente vegetais crucíferos, citrinos e carotenóides) estar associada a um risco mais baixo de cancro do pulmão na mulher mas não no homem.<sup>78</sup>

A maioria dos estudos deu especial atenção ao carotenóide-provitamina A, nomeadamente ao  $\beta$ -caroteno, devido às suas propriedades antioxidantes e à importância da vitamina A na diferenciação celular.<sup>78</sup> No entanto, os ensaios clínicos efectuados com altas doses de  $\beta$ -caroteno suplementar não produziram as reduções esperadas no cancro do pulmão.<sup>79-81</sup> São necessários

mais estudos para saber o poder da associação, relação dose-resposta e o tempo de dieta necessário para o eventual efeito protector.<sup>78</sup>

Sugere-se que haja uma associação positiva entre a prática de exercício físico e o menor risco de cancro do pulmão. Um grande estudo norueguês, incluindo 81 516 indivíduos, mostrou que o exercício físico (pelo menos 4 horas por semana) estava inversamente relacionado com o cancro do pulmão no homem mas não na mulher.<sup>82</sup> Estes autores põem a hipótese de o aumento da relação ventilação/perfusão que ocorre com a actividade física, diminuir o tempo de interacção entre os agentes carcinogéneos e as vias aéreas.

### **DOENÇAS ASSOCIADAS/ /PREDISPONETES**

História anterior de pneumonia (especialmente em criança), tuberculose, asma ou DPOC/enfisema tem sido associada a um maior risco de cancro do pulmão em indivíduos não fumadores, principalmente em mulheres.<sup>83-85</sup>

### **FACTORES GENÉTICOS/HORMONAIIS**

Embora o fumo do tabaco seja o agente etiológico mais associado ao cancro do pulmão, apenas uma percentagem de fumadores (10-20 %) vêm a sofrer desta doença. Por outro lado, muitos estudos sugerem que a mulher possa ter uma maior predisposição do que o homem para o cancro do pulmão.

Isto sugere que outros factores genéticos e hormonais tenham um papel importante no desenvolvimento do tumor maligno do pulmão.

Aceita-se actualmente que existam determinantes genéticas que predisponham certos indivíduos à carcinogénese brônquica — marcadores de susceptibilidade.<sup>86</sup> A quantidade de carcinogéneos do fumo do tabaco a que o tecido pulmonar

é exposto é modulada pelo equipamento enzimático do sistema de activação (fase1) e destoxificação dos carcinogéneos (fase2).

Os carcinogéneos, como os hidrocarbonetos aromáticos policíclicos do fumo do cigarro, são activados metabolicamente pelos enzimas de fase1, incluindo os do citocromo P450, em intermediários altamente reactivos que são carcinogéneos e mutagéneos.<sup>87</sup> Pelo contrário, os enzimas de destoxificação da fase 2, como o glutatião-S-transferase (GSTM1), competem com os enzimas de fase1 para inibir a formação de electrólitos e catalisar a conversão de intermediários reactivos em conjugados inactivos mais solúveis em água e mais rapidamente excretados. É necessário um balanço adequado entre a actividade dos enzimas de fase1 e da fase2 para garantir uma protecção celular adequada.<sup>87</sup>

Metabolitos activos que não são destoxificados podem ligar-se ao ADN e formar complexos carcinogéneo-moleculares. Ryberg e colaboradores demonstraram que a mulher com cancro do pulmão tem um nível significativamente maior destes complexos do que o homem, mesmo para uma pequena carga tabágica.<sup>88</sup>

Determinados polimorfismos genéticos nos enzimas de fase1 ou 2 alteram a sua capacidade enzimática e estão implicados na diferente susceptibilidade para o cancro do pulmão.

A substituição de isoleucina por valina no exon 7 do gene que codifica o sistema aril-hidrocarbono hidroxilase do citocromo P450 (CYP1A1), conduz a um aumento da sua actividade e à activação do benzopireno, um hidrocarboneto aromático policíclico encontrado no fumo do cigarro. Há estudos sugerindo que esta mutação é mais frequente em doentes com cancro do pulmão.<sup>89,90</sup>

O polimorfismo mais comum entre os enzimas da fase 2 é o genótipo nulo do GSTM1, existente devido a uma deleção genética e presente em 40 a 60 % da população geral americana.<sup>91</sup> O GSTM1 tem a capacidade de inactivar epóxidos altamente reactivos, como o benzopireno do fumo

do tabaco, pelo que a existência de um genótipo nulo poderá estar associado a um maior risco de cancro do pulmão.<sup>91,92</sup>

O enzima Sulfotransferase 1A1 (SULF1A1) é um membro da família das sulfotransferases que alteram a actividade biológica de numerosos carcinogéneos através da sulfatação.<sup>93</sup> A substituição no gene de arginina por histidina leva a uma diminuição da sua estabilidade térmica e da sua actividade. Foi encontrada uma associação positiva entre a existência deste alelo variante e o cancro do pulmão.<sup>93</sup>

Segundo alguns autores, a mulher é mais susceptível do que o homem aos carcinogéneos do tabaco, para uma mesma exposição tabágica.<sup>16,94,95</sup> Várias teorias têm sido estudadas para tentar explicar esta hipótese:

### **1. Diferença na metabolização dos carcinogéneos**

Foi demonstrado em alguns estudos que há polimorfismos genéticos que aumentam o risco de cancro do pulmão na mulher, mas não no homem. São eles:

- O polimorfismo do enzima SULF1A1<sup>93</sup>
- O genótipo nulo do GSTM1<sup>96,97</sup>
- O polimorfismo combinado do mutante CYP1A1 e do genótipo nulo GST1M1.<sup>87</sup>

### **2. Mutações genéticas**

As mutações do gene supressor tumoral p53 foram referidas como uma das alterações mais frequentes no cancro do pulmão, provavelmente devido à lesão do ADN causada pelos constituintes do tabaco, nomeadamente o benzopireno. As mutações no gene supressor tumoral, como a transversão guanidina-timidina, são mais frequentes na mulher do que no homem com cancro do pulmão.<sup>98</sup>

A mutação K-ras também foi encontrada mais frequentemente em carcinomas pulmonares não pequenas células de mulheres fumadoras do que de homens fumadores.<sup>99</sup>

### **3. Maior expressão de determinados genes — gene do receptor do péptido libertador da gastrina (GRPR)**

A activação do GRPR nas vias aéreas humanas tem sido associada a uma resposta proliferativa das células brônquicas ao péptido libertador de gastrina e ao uso de tabaco a longo prazo. Este gene, localizado no cromossoma X, terá uma maior expressão na mulher do que no homem, sendo activado mais precocemente nesta, como resposta à exposição tabágica.<sup>100</sup>

Recentemente foi demonstrado um aumento da expressão do gene GRPR quando as células das vias aéreas humanas foram expostas ao estrógeno, sugerindo que este gene também possa ser regulado por esta hormona.<sup>101</sup>

### **4. Maior nível de auto-anticorpos**

A lesão oxidativa do DNA e a existência de autoanticorpos em resposta a essa lesão parecem estar implicados na génese do cancro do pulmão. Há um maior nível de auto-anticorpos na mulher fumadora, comparando com o homem fumador com a mesma carga tabágica e na mulher com menos de 50 anos, comparando com a de mais de 50 anos e com a mesma carga tabágica. Isto sugere uma possível interacção hormonal e poderá explicar maior risco de cancro do pulmão na mulher.<sup>100</sup>

Por outro lado, segundo um estudo recente, a capacidade de reparação do DNA lesado é substancialmente mais baixa na mulher do que no homem.<sup>102</sup>

## 5. Estrogéneos

Os estrogéneos são um factor de risco reconhecido de cancro do pulmão na mulher.

Taioli e Winder<sup>103</sup> demonstraram que os estrogéneos endógenos e exógenos podem estar envolvidos no desenvolvimento de cancro do pulmão, particularmente de adenocarcinoma na mulher.

Por outro lado, a idade precoce da menopausa (antes dos 40 anos ou menos) está associada a um risco reduzido de adenocarcinoma do pulmão. Para além da menopausa tardia e dos ciclos menstruais curtos, o uso de terapêutica de substituição estrogénica também parece estar associada a um maior índice de adenocarcinoma do pulmão e há uma interacção positiva entre a terapêutica de substituição estrogénica, o hábito de fumar e o desenvolvimento de adenocarcinoma do pulmão.<sup>101</sup>

Foi ainda sugerido por alguns um risco aumentado de cancro do pulmão nas mulheres com história familiar de cancro do aparelho reprodutor feminino.<sup>104</sup>

Os estrogéneos podem actuar como moduladores da actividade enzimática e como agentes de promoção tumoral:

### A- Moduladores da actividade enzimática

Os estrogéneos podem alterar a activação metabólica dos carcinogéneos do fumo do tabaco. Por exemplo, o gene CYP1A1 pode ser modulado pelos estrogéneos, aumentando a sua actividade e consequentemente levando a uma maior activação dos procarcinogéneos.<sup>105</sup> Os estrogéneos podem também modificar a actividade das sulfotransferases, diminuindo-a e levando a uma diminuição da destoxificação dos carcinogéneos.<sup>(93)</sup>

### B- Promoção tumoral

Os estrogéneos podem actuar como promotores do tumor do pulmão através de mecanismos

mediados por receptores. Foi demonstrada a existência de receptores de estrogéneos, receptores alfa (ER alfa) e receptores beta (ER beta), em cultura de células humanas de cancro do pulmão (CPNPC), de fibroblastos pulmonares e de células epiteliais brônquicas.<sup>106,107</sup> Foi demonstrado que os receptores de estrogéneos são funcionais e que o estradiol produz uma resposta proliferativa tanto *in vitro* como *in vivo*, em fibroblastos normais e nas células do CPNPC que é inibida pelos anti-estrogéneos.<sup>106</sup>

Estes resultados sugerem que o estrogéneo tem um papel biológico no epitélio e no mesênquima pulmonar e que pode promover o cancro do pulmão, quer através da acção directa em células neoplásicas quer através de uma acção indirecta nos fibroblastos pulmonares.

É possível que os antiestrogéneos possam ter um valor terapêutico no tratamento e prevenção do cancro do pulmão.

Foi também sugerido<sup>108</sup> que a expressão dos receptores alfa é maior no tecido pulmonar da mulher do que no homem, embora os receptores beta ocorram com a mesma frequência em ambos os sexos.

Há maior expressão de ambos os receptores nas células tumorais do que nas células normais, na mulher.

Pode pôr-se a hipótese de que a diferença na expressão dos receptores alfa e beta contribua para características fenotípicas únicas ao desenvolvimento do cancro do pulmão ou à sua progressão na mulher.<sup>101</sup>

## BIBLIOGRAFIA

1. SIMONATO L, AGUDO A, AHRENS W, BENHAMOU E, BENHAMOU S, BOFFETTA P, BRENNAN P, DARBY SC, FORASTIERE F, FORTES C, GABORIEAU V, GERKEN M, GONZALES CA, JOCKEL K, KREUZER M, MERLETTI F, NYBERG F, PERSHAGEN G, POHLABELN H, ROSCH F, WHITLEY E, WICHMANN

- H, ZAMBON P. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assesement of inter-contry heterogeneity. *Int. J. Cancer* 2001; 91: 876-887.
2. U.S. DEPT OF HEALTH AND HUMAN SERVICE. Reducing the health consequences of smoking: 25 years of progress: a report of the Surgeon general. Rockville, MD: Public Health Service, Office on Smoking and Health, 1989. DHHS publication (CDC) 89-8411.
  3. BENHAMOU S, BENHAMOU E. The effect of age at smoking initiation on lung cancer risk. *Epidemiology* 1994; 5: 560.
  4. HEGMANN KT, FRASER AM, KEANEY RP et al. The effect of age of smoking initiation on lung cancer risk. *Epidemiology* 1993; 4: 444-448.
  5. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Tobacco use among high school students- United States, 1997. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998; 47: 229-233.
  6. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Incidence of initiation of cigarette smoking: United States, 1965-1996. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1998, 47: 837-840.
  7. STOVER DE. Women, smoking and lung cancer. *Chest* 1998, January; 113(1).
  8. HEALTH CANADÁ. Survey on smoking in Canadá. Cycle: 1.5, Profile on Youth Aged 15-19. Ottawa, Canadá: Health Canadá; August 1994.
  9. STEPHENS T, MORIN M eds. Youth Smoking Survey, 1994: Technical Report. Ottawa, Canada: Minister of Supply and Services Canada, 1996. Catalogue no. H49-98/1-1994E.
  10. MANSO JRP. Factores explicativos do consumo de tabaco num distrito do interior de Portugal. Fonte: Instituto Nacional de Estatística, Portugal.
  11. POPE BM, ASHLEY MJ, FERRENCE R. The carcinogenic and toxic effects of tobacco smoke: are women particularly susceptible? *The Journal of Gender-Specific Medicine* 1999; 6(2): 45-51.
  12. 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, 38: 281-293.
  13. OSANN KE, ANTON-CULVER H, KUROSAKI T, TAYLOR T. Sex differences in lung-cancer risk associated with cigarette smoking. *Int J Cancer* 1993, 22: 592-599.
  14. COHN B, WINGARD DL, CIRILLO PM et al. Differences in lung cancer risk between men and women: examination of the evidence. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88: 1867-1868.
  15. KHUDER SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung cancer* 2001; 31: 139-148.
  16. ZANG LA, WINDER EL (1996). Differences in lung cancer risk between men and women: examination of the evidence. *Journal of National Institute*; 88(3-4): 183-192.
  17. BROWNSON RC, CHANG JC, DAVIS JR. Gender and histologic type variations in smoking-related risk of lung cancer. *Epidemiology* 1992; 3: 61-64.
  18. ZANG EA, WYNDER EL. Cumulative tar exposure: a new index for estimating lung cancer risk among cigarette smoking. *Cancer* 1992; 70: 69-76.
  19. PRESCOTT E, OSLER M, HEIN HO, BORCH-JOHNSON K, LANGE P, SCHNOHR P, VESTBO J AND THE COPENHAGEN CENTER FOR PROSPECTIVE POPULATION STUDIES. Gender and smoking-related risk of lung cancer. *Epidemiology* 1998; 9: 79-83.
  20. KREUZER M, BOFFETTA P, WHITLEY E, AHRENS W, GABORIEAU V, HEINRICH J, JOCKEL KH, KREIENBROCK L, MALLONE S, MERLETTI F, ROESCH F, ZAMBON P, SIMONATO L. Gender differences in lung cancer risk by smoking: a multicentre case-control study in Germany and Italy. *Br. J. Cancer* 2000; 82: 227-233.
  21. DOLL R, PETO R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66: 1191-1308.
  22. HUMBLE CG, SAMET JM, PATHAK DR, SKIPPER BJ. Cigarette smoking in lung cancer in «Hispanic» whites and other whites in New Mexico. *Am J Public Health* 1985; 75: 145-148.
  23. SCHOENBERG JB, WILCOX HB, MASONT J, BILL J, STEMHAGEN A. Variation in smoking-related lung cancer risk among New Jersey Women. *Am J Epidemiology* 1989; 130: 688-695.
  24. PAYNE S. «Smoke like a man, die like a man?»: A review of the relationship between gender, sex and lung cancer. *Social Science and Medicine* 2001; 53: 1067-1080.
  25. WYNDER EL, HOFFMAN D. Smoking and lung cancer: scientific challenges and opportunities. *Cancer Res* 1994; 54: 5284-95.
  26. HOFFMAN D, DJORDJEVIC MV, HOFFMAN I. The changing cigarette. *Prev Med* 1997, 26: 427-34.
  27. GROVER SA, GRAY-DONALD K, JOSEPH L et al. Life expectancy folloing dietary modification or smoking cessation. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1697-1704.
  28. JOHNSON KC, HU J, MAO Y AND THE CANADIAN CANCER REGISTRIES EPIDEMIOLOGY GROUP. Lifetime residential and workplace exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in never smoking women, Canada 1994-97. *Int J Cancer* 2001; 93: 902-906.
  29. HACKSHAW AK, LAW MR, WALD NJ. The accumu-

- lated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *Br Med J* 1997; 315: 980-8.
30. BOFFETA P, AGUDO A, AHRENS W et al. Multicenter case-control study of exposure to environmental tobacco smoke and lung cancer in Europe. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1440-50.
  31. ZHONG L, GOLDBERG M S, PARENT M, HANLEY JA. Exposure to environmental tobacco smoke and the risk of lung cancer: a meta analysis. *Lung cancer* 2000; 27: 3-18.
  32. US ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (EPA). Respiratory health effects of passive smoking: Lung cancer and other disorders. (EPA/6006-90/006F). Washington DC. US EPA, Office of Research and Development RD-689, 1992.
  33. CURTIN F, MORABIA A, BERNSTEIN M. Lifetime exposure to environmental tobacco smoke among urban women: differences by socioeconomic class. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 1040-7.
  34. HAMMOND SK, SORENSON G, YOUNGSTROM R et al. Occupational exposure to environmental tobacco smoke. *J Am Med Assoc* 1995; 274: 956-60.
  35. MUSCAT JP, STELLMAN SD, RICHIE JO, WYNDER EL. Lung cancer risk and workplace exposures in black men and women. *Environmental Research*, 1998.
  36. ANDERSON KE, CARMELLA SG, MING YE, BLISS RL, CHAP LE, MURPHY L, HECHT SS. Metabolites of a tobacco-specific lung carcinogen in nonsmoking women exposed to environmental tobacco smoke. *J Nat Cancer Inst* 2001, March 7; 93(5).
  37. OFFICE OF HEALTH AND ENVIRONMENTAL ASSESSMENT. Environmental Protection Agency (EPA). Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders. Washington(DC): EPA: 1992.
  38. LEE PN. Uses and abuses of cotinina as a marker of tobacco smoke exposure. In: Gorrod JW, Jacob P, editors. Analytical determination of nicotine and related compounds and their metabolites. Amsterdam (The Netherlands): Elsevier 1999: 669-719.
  39. US DEP. OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Respiratory Health Effects of Passive Smoking: Lung Cancer and Other Disorders (Smoking and Tobacco Control Monograph 4). Washington DC: DHHS (NIH Publication No. 93-3605), 1993.
  40. OFFICE OF ENVIRONMENTAL HEALTH HAZARD ASSESSMENT, CALIFORNIA ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY. Health effects of exposure to environmental tobacco smoke. Sacramento (CA): California Environmental Protection Agency: 1997.
  41. BLOT W J, MCLAUGHLIN JK. Passive smoking and lung cancer risk: what is the story now? (editorial). *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1416-7.
  42. INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER. Cancer Incidence in Five Continents. Lyon 1992.
  43. JIN F, DEVESA SS, ZHENG W, BLOT WJ, FRAUMENI JF, GAO YT. Cancer incidence in urban Shanghai, 1972-89. *Int J Cancer* 1993; 53: 764-70.
  44. GAO YT, BLOT WJ, ZHANG W, ERSHOW AG, HSU CW, LEVIN I, FRAUMENI JR JF. Lung cancer among Chinese Women. *Int J Cancer* 1987; 40: 604-9.
  45. WU-WILLIAMS AH, DAI XD, BLOT WJ et al. Lung cancer among women in North-east China. *Br J Cancer* 1990; 62: 982-7.
  46. SHEN XB, WANG GX, HUANG YZ, XIANG LS, WANG XH. Analysis and estimates of attributable risk factors for lung cancer in Nanjing, China. *Lung Cancer* 1996; 14: 107-12.
  47. KOO L, HO JHC. Worldwide epidemiological patterns of lung cancer in non smokers. *International Journal of Epidemiology* 1990; 19(3), (Suppl1), 14-23.
  48. FENG ZZ, WU XF, WU JM. An epidemiological study of risk factors for lung cancer in Guangzhou. China. *Lung cancer* 1996; 14(Suppl 1): 9-37.
  49. LIU ZY, HE XZ, CHAPMAN RS. Smoking and other risk factors for lung cancer in Xuanwei. China. *International Journal of Epidemiology* 1991; 20: 26-31.
  50. METAYER C, WANG Z, KLEINERMAN RA, WANG L, BRENNER AV, CUI H, CAO J, LUBIN JH. Cooking oil fumes and risk of lung cancer in women in rural Gansu, China. *Lung cancer* 2002; 35: 111-117.
  51. WANG GX. Multivariate analyses of casual factors included cooking oil fumes and others in matched case-control study of lung cancer. *Chin J Prev Med* 1992; 26: 89-91.
  52. WANG TJ, ZHOU BS, SHI JP. Lung cancer in nonsmoking Chinese Women: a case-control study. *Lung cancer* 1996; 14: 93-8.
  53. DAI XD, LIN CY, SUN XW, SHI YB, LIN YJ. The etiology of lung cancer in nonsmoking females in Harbin, China. *Lung cancer*, 1996; 14: 85-90.
  54. KO YC, CHENG LSC, LEE CH et al. Chinese food cooking and lung cancer in women nonsmokers. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 140-7.
  55. SHIELDS PG, XU GX, BLOT WJ et al. Mutagens from heated Chinese and US cooking oils. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 836-41.
  56. PELLIZARI ED, MICHAEL LC, THOMAS KW, SHIELDS PG, HARRIS C. Identification of 1,3 butadiene, benzene and other volatile organics from wok oil emission. *J Exp Anal Environ Epidemiol* 1995; 5: 77-87.
  57. MAÇANITA J. Epidemiologia e etiologia do cancro do pulmão. Carcinogénese brônquica. In Sotto Mayor R, Teixeira E, Maçanita J (eds.). *Oncologia Pneumológica*. Permanyer Portugal, Lisboa, 1999: 13-29.

58. PERSHAGEN et al. Residential radon exposure and lung cancer in Sweden. *N Eng J Med* 1994; 330: 159-64.
59. BROWNSON RC, ALAVANJA MCR, CHANG JC. Occupational risk factors for lung cancer among nonsmoking women: a case control study in Missouri (United States). *Cancer Causes Control* 1993; 4: 449-54.
60. WU-WILLIAMS AH, XU ZY, BLOT WJ, DAI XD, LOUIE R, XIAO HP et al. Occupation and lung cancer risk among women in Northern China. *Am J Ind Med* 1993; 24: 67-79.
61. ARONSON KJ, HOWE GR. Utility of a surveillance system to detect associations between work and cancer among women in Canada, 1965-1991. *J Occup Med* 1994; 36: 1174-9.
62. ROBINSON CF, BURNETT CA. Mortality patterns of US female construction workers by race, 1979-1990. *J Occup Med* 1994; 36: 1228-33.
63. ROBINSON CF, STERN F, HALPERIN W, VENABLE H, PETERSEN M, FRAZIER T et al. Assessment of mortality in the construction industry in the United States, 1984-1986. *Am J Ind Med* 1995; 28: 49-70.
64. WINDER EL, HERBERT JR, KABAT GC. Association of dietary fat and lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79: 631-7.
65. ALAVANJA MCR, BROWN CC, SWANSON C, BROWNSON RC. Saturated fat intake and lung cancer risk among nonsmoking women in Missouri. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1906-16.
66. JAIN M, FONTHAM ETH, CHEN V, CORRERA P, DENEOPELLEGRINI H, RONCO A. Dietary factors and the risk of lung cancer: results from a case-control study. Toronto, 1981-1985. *Int J Cancer* 1990; 45: 287-93.
67. BRESLOW RA, GRAUBARD BI, SINHA R, SUBAR AF. Diet and lung cancer mortality: a 1987 National Health Interview Survey cohort study. *Cancer Causes Control* 2000; 11: 419-31.
68. SINHA R, KULDORFF M, CURTAIN J, BROWN CC, ALAVANJA MCR, SWANSON CA. Fried, well-done red meat and risk of lung cancer in women (United States). *Cancer Causes Control* 1998; 9: 621-30.
69. LAYTON DW, BOGEN KT, KNIZE MG, HATCH PT, JOHNSON VM, FELTON JS. Cancer risk of heterocyclic amines in cooked foods: an analysis and implications for research. *Carcinogenesis* 1995; 16: 39-52.
70. SINHA R, ROTHMAN N, SALMON CP, KNIZE MG, BROWN ED. Heterocyclic amine content in beef cooked by different methods to varying degrees of doneness and gravy made from meat drippings. *Food Chem Toxicol* 1998; 36: 279-87.
71. SINHA R, KNIZE MG, SALMON CP et al. Heterocyclic amine content of pork products cooked by different methods and to varying degrees of doneness. *Food Chem Toxicol* 1998; 36: 289-97.
72. SINHA R, KULDORFF M, SWANSON CA, CURTAIN J, BROWNSON RC, ALAVANJA MCR. Dietary heterocyclic amines and the risk of lung cancer among Missouri women. *Cancer Research* 2000, July 15; 60: 3753-3756.
73. WORLD CANCER RESEARCH FOND. Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. American Institute for Cancer Research, 1997.
74. LONGNECKER MP, TSENG M. Alcohol and cancer. In: Heber D, Blackburn GL, Go VLW, editors. *Nutritional oncology*. San Diego: Academic Press 1999: 277-98.
75. RACHTAN J. Alcoholic beverages consumption and lung cancer cell types among women in Poland. *Lung Cancer* 2002; 35: 119-127.
76. ZIEGLER RG, MAYES ST, SWANSON CA. Nutrition and lung cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 157-77.
77. VOORRIPS LE, GOLDBOHM RA, VERHOEVEN DTH et al. Vegetable and fruit consumption and lung cancer risk in the Netherlands Cohort Study of Diet and Cancer. *Cancer Causes Control* 2000; 11: 101-15.
78. FESKANICH D, ZIEGLER RG, MICHAUD DS, GIOVANNUCCI EL, SPEIZER FE, WILLETT WC, COLDITZ GA. Prospective study of fruit and vegetable consumption and risk of lung cancer among men and women. *Journal of the National Cancer Institute* 2000; 192 (22) Nov15.
79. THE ALFA-TOCOPHEROL, BETA CAROTENE CANCER PREVENTION STUDY GROUP. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994; 330: 1029-35.
80. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook MR et al. Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 1145-9.
81. DORGAN JF, ZIEGLER RG, SCHOENBERG JB, HARTGE P, MCADAMS MJ, FALK RT et al. Race and sex differences in associations of vegetables, fruits and carotenoids with lung cancer risk in New Jersey (United States). *Cancer Causes Control* 1993; 4: 273-81.
82. THUNE I, LUND E. The influence of physical activity on lung cancer risk: a prospective study of 81516 men and women. *Int J Cancer* 1997; 70: 57-62.
83. ALAVANJA MCR, BROWNSON RC, BOICE JD, HOCK E. Preexisting lung disease and lung cancer among nonsmoking women. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 623-32.
84. ALAVANJA MCR, BROWNSON RC, BENICHOU J et al. Attributable risk of lung cancer in lifetime nonsmokers and long-term ex-smokers (Missouri, United States). *Cancer Causes Control* 1995; 6: 209-16.
85. MAYNE ST, BUENCONSEJO J, JANERICH Dt. Previ-

- ous lung disease and risk of lung cancer among men and women. *Am J Epidemiol* 1999; 149: 13-20.
86. HARRIS RE, ZANG E A, ANDERSON JI, WYNDER EL. Race and sex differences in lung cancer risk associated with cigarette smoking. *Int J Epidemiology* 1993; 22(4): 592-599.
  87. DRESLER CM, FRATELLI C, BABB J, EVERLY L, EVANS AA, CLAPPER ML. Gender differences in genetic susceptibility for lung cancer. *Lung Cancer* 2000; 30: 153-160.
  88. RYBERG D, HEWER A, PHILLIPS DH, HAUGEN A. Different susceptibility to smoking-induced DNA damage among male and female lung cancer patients. *Cancer Res* 1994; 54: 5801-3.
  89. CROFTS F, TAIOLI E, TRACHMAN J, COSMA GN, CURRIE D, TONIOLO P, GARTE SJ. Functional significance of different human CYP1A1 genotypes. *Carcinogenesis* 1994; 15: 2961-3.
  90. HAMADA GS, SUGIMURA H, SUSUKI I et al. The hemebinding region of CYP1A1, rather than the Rsa polymorphism of CYP1A1, is associated with lung cancer in Rio de Janeiro. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1995; 4: 63-7.
  91. SEIDGARD J, PERO RW, MILLER DJ, BEATTIE EJ. A glutathione transferase in human leukocytes as a marker for the susceptibility to lung cancer. *Carcinogenesis* 1986; 7: 751-3.
  92. SEIDGARD J, PERO RW, MARKOWITZ MM, ROUSH G, MILLER DG, BEATTIE EJ. ISOENZYME(S) OF GLUTATHIONE transferase (class Mu) as a marker for the susceptibility to lung cancer. *Carcinogenesis* 1990; 11: 33-6.
  93. WANG Y, SPITZ MR, TSOU AM, ZHANG K, MAKAN N, WU X. Sulfotransferase (SULT) 1A1 polymorphism as a predisposition factor for lung cancer: a case-control analysis. *Lung Cancer* 2002; 35: 137-142.
  94. ENGELAND A. Trends in the incidence of smoking associated cancers in Norway, 1954-93. *Int J Cancer* 1996; 61(1): 39-46.
  95. OSANN KE, LOWERY JT, SCHELL MJ. Small cell lung cancer in women: risk associated with smoking, prior respiratory disease and occupation. *Lung cancer* 2000; 28: 1-10.
  96. TANG DL, RUNDLE A, WARBURTON D, SANTELLA RM, TSAI WY, CHIAMPRASERT S, HSU YZ, PERERA FP. Associations between both genetic and environmental biomarkers and lung cancer in women smokers. *Carcinogenesis* 1998; 19(11): 1949-1953.
  97. ALEXANDRIE AK, SUNDBERG MI, SEIDGARD J, TORNLINGG, RANNUS A. Genetic susceptibility to lung cancer with special emphasis on CYP1A1 and GSTM1: a study on host factors in relation to age of onset, gender and histological cancer types. *Carcinogenesis* 1994; 15: 1785-1790.
  98. KURE EH, RYBERG D, HEWER A, PHILLIPS DH, SKAUG V, BAERA R, HAUGEN A. P53 mutations in lung tumours: relationship to gender and lung DNA adduct levels. *Carcinogenesis* 1996; 17: 2201-5.
  99. NELSON HH, CHRISTIANI DC, MARK EJ, et al. Implications and prognostic value of K-ras mutation for early-stage lung cancer in women. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 2032-38.
  100. SHRIVER SP, BOURDEAU HA, GUBISH CT, TIRPAK DL, DAVIS AL, LUKETICH JD, SIEGFRIED JM. Sex-specific expression of gastrin-releasing peptide receptor: relationship to smoking history and risk of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 24-33.
  101. SIEGFRIED JM. Women and lung cancer: does oestrogen play a role? *The Lancet Oncology* 2001; 2: 506-513.
  102. WEI Q, CHENG L, AMOS CL et al. Repair of tobacco carcinogen-induced DNA adducts and lung cancer risk: a molecular epidemiologic study. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1764-72.
  103. TAIOLI E, WYNDER EL. Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. *J Natl Cancer Inst* 1994; 84: 869-70.
  104. SELLERS TA, POTTER JD, FOLSOM AR. Association of incident lung cancer with family history of female reproductive cancers: the Iowa Women's Health Study. *Genet Epidemiol* 1991; 8:199-208.
  105. KATO R. Sex-related differences in drug metabolism. *Drug Metab Rev* 1974; 3: 1-32.
  106. STABILE LP, DAVIS AL, GUBISH CT, HOPKINS TM, LUKETICH JD, CHRISTIE N, FINKELSTEIN S, SIEGFRIED JM. 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.
  107. FASCO MJ, HURTEAU GJ, SPIVACK SD. Gender-dependent expression of alpha and beta estrogen receptors in human nontumor and tumor lung tissue. *Mol Cell Endocrinol* 2002;188:125-40.
  108. SIEGFRIED JM, GAITHER DAVIS AL, GUPTA C. Role of estrogens in non-small cell lung cancer. *Proc Am Assoc Cancer Res* 2000; 41:136.

#### **IV. VARIANTE CLÍNICO- -RADIOLÓGICA DO CANCRO DO PULMÃO NA MULHER**

**Lurdes Ferreira**

Unidade de Pneumologia Oncológica. Hospital de S. Marcos-Braga

A epidemiologia do Cancro do Pulmão (CP) mudou em muitos países do Mundo nos últimos anos. No século XIX, o CP era raro, mas a sua incidência aumentou drasticamente durante o século XX, e é previsível que continue a aumentar no início do século XXI.

Actualmente as taxas de incidência e mortalidade do CP são maiores nos países desenvolvidos, especialmente EUA e Europa, e tem-se verificado aumento da incidência na mulher. Estas diferenças geográficas e entre os sexos estão largamente relacionadas com os hábitos tabágicos<sup>1</sup>.

A apresentação clínica do CP depende do crescimento central ou periférico do tumor primitivo; disseminação regional do tumor para o mediastino; disseminação metastática; e presença de síndrome paraneoplásico. Estes factores são condicionados pelo tipo histológico da neoplasia, o qual vai determinar uma biologia tumoral e uma história natural própria, que poderá ser diferente no homem e na mulher.

Uma importante diferença entre os sexos e CP é a relativa ao tipo histológico do tumor. Estudos realizados têm demonstrado que o adenocarcinoma é o tipo histológico mais frequente na mulher,<sup>1,2,3,4</sup> bem como um aumento da incidência do carcinoma bronquioloalveolar no sexo feminino, e em idades mais novas<sup>4,5,6</sup>; enquanto o epidermóide predomina no homem<sup>1</sup>.

O risco de desenvolver todos os tipos histológicos está fortemente associado ao tabaco em ambos os sexos. Embora homens e mulheres fumadores tenham um risco relativo semelhante para o adenocarcinoma, o risco relativo para o

carcinoma de células pequenas (CCP) é duas a três vezes mais elevado na mulher fumadora<sup>1</sup>. Esta diferença na distribuição dos tipos histológicos parece estar relacionada com diferenças no consumo de tabaco entre os sexos, contudo também sugere outros factores que contribuem para diferenças na expressão do CP, nomeadamente factores endócrinos<sup>2</sup>.

Estudos realizados previamente têm mostrado relação entre o tipo histológico e a apresentação radiológica do tumor<sup>5</sup>, verificando-se que o carcinoma epidermóide e CCP são tumores de predomínio central que se localizam num brônquio principal, lobar ou segmentar. Em 1/3 dos casos têm origem mais periférica. O seu crescimento endobrônquico determina com frequência atelectasia, pneumonia obstrutiva e cavitação.

O adenocarcinoma é um tumor frequentemente de localização periférica, podendo revelar-se como achado radiológico num doente assintomático. Costuma envolver a pleura, pelo que o derrame pleural é uma forma frequente de apresentação e é mais frequente na mulher<sup>5</sup>, bem como o derrame pericárdico<sup>8</sup>.

Estudos de rastreio do CP<sup>4,5</sup> têm mostrado que este é detectado mais precocemente nas mulheres do que nos homens, devido ao predomínio na mulher do adenocarcinoma e de tumores de localização mais periférica, sendo por isso mais visíveis na radiografia em estadio precoce do que os tumores mais centrais, devido à sobreposição das estruturas mediastínicas que os «escondem».

O carcinoma bronquioloalveolar pode apresentar-se como nódulo único, múltiplos nódulos, ou com um padrão difuso com broncograma aéreo no interior, sendo mais frequente na mulher.

Há poucos estudos na literatura que tenham comparado a clínica/radiologia do CP na mulher e no homem, mas dado haver diferenças na histologia, idade e localização do tumor entre os sexos, também estas diferenças se poderão manifestar com variantes clínico-radiológicas entre os dois sexos.

Estudo realizado em 1037 doentes com cancro do pulmão não de pequenas células (CPNPC) submetidos a cirurgia pulmonar<sup>4</sup>, comparou sintomas clínicos, histologia e tratamento entre mulheres (n=198) e homens (n=839), tendo-se verificado que a perda de peso, hemoptise, dor torácica e infecção pulmonar são observados mais frequentemente nos homens (80 %). Em contraste, a proporção de assintomáticos e descobertos em rastreio são mais altos na mulher (32 % vs 20 % no homem, p=0,006)<sup>4</sup>. Na mulher o adenocarcinoma foi o tipo histológico mais frequente (54 %) e no homem o epidermóide (65 %). A broncoscopia contribuiu para o diagnóstico histológico em 69 % no homem vs 49 % na mulher, p<0,001.

Um outro estudo de 1242 doentes submetidos a cirurgia por CPNPC desde 1984 até 1998<sup>5</sup>, mostrou que as mulheres eram mais novas (62,5 vs 64,1 anos no homem), o adenocarcinoma foi o tipo histológico mais frequente (86 % vs 48,8 % no homem), as mulheres fumavam menos, os tumores eram mais pequenos (32,7 mm vs 38,3 mm), o tumor periférico era significativamente mais frequente na mulher (71,8 % vs 50,6 % no homem); a ressecção completa foi menos frequente na mulher (79,6 % vs 85,2 % no homem) por derrame pleural maligno associado com mais frequência<sup>5</sup>.

Morais e colaboradores estudaram retrospectivamente 247 mulheres com CP<sup>9</sup> e verificaram que a dispneia e a tosse foram os sintomas mais frequentes na altura de diagnóstico. A tosse parece ser um sintoma mais referido pela mulher, talvez porque o homem tem mais hábitos tabágicos e por isso, habitualmente, tem tosse, não valorizando um seu agravamento.

O hipocratismo digital pode estar presente nos doentes com CP<sup>10</sup>, sendo mais frequente em doentes com CPNPC e em mulheres (40 % vs 19 % no homem, p<0,01).

A presença de metástases à distância parece ser semelhante entre os sexos, tanto em relação à frequência com que aparece como aos locais atingidos<sup>11</sup>. As metástases ósseas são as mais fre-

quentes, seguidas de metástases cerebrais e fígado.

Em conclusão: após revisão bibliográfica poder-se-á concluir que as diferenças clínicas e radiológicas do CP na mulher estarão provavelmente interrelacionadas com o tipo histológico da neoplasia, factores endócrinos e história tabágica. Estes factores irão determinar uma biologia tumoral e uma história natural própria no homem e na mulher, mas mais dados são necessários no futuro para compreendermos as diferenças associadas ao sexo no CP.

## BIBLIOGRAFIA

1. KATHRYN SMITH BILELLO, SUSAN MURIN, et al. Epidemiology, Etiology and Prevention of Lung Cancer. Clin Chest Med, March 2002;1-25
2. SADIK KHUDER, ANAND MUTGI. Effect of smoking cessation on major histologic types of Lung Cancer. Chest 2001; 120 (5) :1577-83
3. ELIZABETH BALDINI, GARY STRAUSS. Women and Lung Cancer. Chest 1997; 112(4): 229s-234s
4. MARC DE PERROT, MARC LICKER, CHRISTINE BOUCHARDY, et al. Sex differences in presentation, management, and prognosis of patients with Non-Small-Cell Lung Carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg 2000; 119(1):21-6
5. HIROYA MINANI, MASAHIRO YOSHIMURA, et al. Lung Cancer in Women – Sex-Associated differences in survival patients undergoing resection for lung Cancer. Chest 2000; 118(6): 1603-9
6. CASTRO CY, COFFEY DM, et al. Prognostic significance of percentage of bronchioloalveolar pattern in adenocarcinomas of Lung. Ann. Diagn. Pathol 2001; 5(5): 274-84
7. JOHN BARKLEY, MARK GREEN. Bronchioloalveolar Carcinoma. J. Clin Oncol 1996; 14; (8): 2376-86
8. PETER ANG, et al. Primary Intrathoracic Malignant Effusion. Chest 2001; 120:50-54
9. ANTÓNIO MORAIS, et al. Cancro do Pulmão na Mulher. Rev Port Pneumol 2000, Vol.VI, nº1
10. KS SRIDHAR, CF LOBO, RD ALTMAN. Digital clubbing and lung cancer. Chest 1998, Vol. 114; 1535-37
11. MARK FERGUSON, et al. Sex – Associated Differences in Presentation and Survival in Patients With Lung Cancer. J. Clin Oncol 1990; 8 (8):1402 -1407

## V. COMO TRATAR A MULHER COM CANCRO DO PULMÃO?

**Ana Figueiredo**

Unidade de Pneumologia Oncológica.

Centro Hospitalar de Coimbra (Director: Dr. Rui Melo Pato)

Durante muitos anos, o hábito de fumar foi um «privilégio» quase exclusivamente masculino. Tal facto permitiu assumir o cancro do pulmão como uma doença notoriamente (essencialmente?) masculina, «tratando-se» os poucos casos femininos como se de homens se tratasse. Com a revolução industrial, a mulher emancipou-se e acedeu a um mundo que lhe era anteriormente vedado (profissional, social, político...), mundo do qual o tabaco faz parte. Como consequência, tem-se assistido desde então a um aumento contínuo do número de mulheres com cancro do pulmão.

Quem trata este tipo de patologia vê-se confrontado com inúmeras questões que se relacionam com a especificidade do sexo feminino. A literatura sobre este tema é, no entanto, parca, vaga, e não nos permite tirar conclusões.



### 1. Especificidades do sexo feminino para o tratamento da doença neoplásica

Num artigo recente de Sarah Payne, «Smoke like a man, die like a man?: a review of the relationship between gender, sex and lung cancer»<sup>1</sup>, esta considera que a especificidade inerente ao sexo feminino advém de factores ligados ao sexo (diferenças biológicas condicionadas pelas variações hormonais) e de factores ligados ao género, ou seja, padrões de comportamento condicionados pela sociedade e cultura envolventes.

Vários trabalhos mostram que em múltiplas patologias (neoplasia do pulmão, doença coronária,...) a mulher tem, aparentemente, uma predisposição, evolução e prognóstico diferentes do homem<sup>1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8</sup>. As causas para estas diferenças podem ser várias, mas não se encontram cabalmente esclarecidas. Pensa-se que o papel dos estrogéneos, funcionando como factores promotores da carcinogénese, é importante. Vários estudos ao longo dos anos mostraram uma grande expressividade dos receptores de estrogéneos nos carcinomas pulmonares das mulheres (ao contrário do dos homens), principalmente no adenocarcinoma.<sup>1, 3, 4, 9, 10, 11</sup>. Sabe-se também que o aparecimento de uma neoplasia brônquica num não fumador é mais frequente na mulher.<sup>4</sup> (Naturalmente que aqui se pode colocar a questão do fumador passivo, pois há mais mulheres não fumadoras a viver com homens fumadores do que o inverso.) Poderemos falar, como no carcinoma do endométrio, da mama e do ovário, em tumor hormono-dependente? Serão estes factores hormonais os responsáveis (se é que tal facto é verdadeiro) pela existência de taxas de resposta diferentes para os dois sexos face a iguais protocolos de quimioterapia?<sup>2, 7, 12</sup> Teremos no futuro que escolher a terapêutica de acordo com o sexo?

Relacionado ainda com o perfil hormonal, é necessário ter sempre em mente que a mulher na menopausa tem uma maior tendência para a osteoporose, o que pode vir a revelar-se desastroso

caso existam metástases ósseas. Actualmente, a terapêutica hormonal substitutiva na menopausa é o tratamento-padrão. Nas mulheres que não querem, ou não podem, fazer esta profilaxia (excepção que engloba a mulher com cancro do pulmão), deve idealmente ser feita uma densitometria óssea. Se for normal, não há necessidade de qualquer terapêutica. Caso existam alterações, podemos optar pelos bifosfonatos ou pela terapêutica mais clássica com vitamina D, cálcio e calcitonina. Talvez esta última opção seja a mais adequada, uma vez que a calcitonina também tem propriedades analgésicas.

Numerosos estudos tentaram detectar uma diferença na sobrevida homem / mulher com cancro do pulmão quando sujeitos a tratamento semelhante.<sup>2, 5, 7, 12</sup> Embora existam trabalhos com resultados antagónicos, os mais recentes e com maior casuística parecem apontar para que mulheres em igual estadió (particularmente aquelas nos estadios mais precoces) e sujeitas a igual tratamento têm uma sobrevida superior à dos homens<sup>2, 7, 12</sup>. Isto apesar de se valorizarem mais os sintomas dos homens, se diagnosticar mais cedo e depois se oferecer uma terapêutica mais agressiva<sup>2</sup>.

O conceito de área corporal foi introduzido na oncologia médica por forma a permitir determinar uma dose inicial «segura» para ensaios de Fase I com citostáticos, a partir de dados de toxicologia animal<sup>13</sup>. A fórmula em uso foi determinada por Dubois e Dubois, em 1916, com base nos dados de 9 pacientes (Arch Int Med 1916;17:863). Como passou posteriormente para a prática clínica não é absolutamente claro e, embora se tenham tentado determinar outras fórmulas, esta continua a ser a mais usada. A área corporal correlaciona-se bem com o débito cardíaco, mas em relação a outros parâmetros, como a função hepática e renal, relevantes para a metabolização e biodisponibilidade das drogas, a sua correlação é fraca ou mesmo inexistente. Vários estudos demonstram que a administração de doses equi-

valentes baseadas na área corporal se traduz numa grande variabilidade nas concentrações plasmáticas, o que poderá implicar uma grande diferença em termos de toxicidade e eficácia<sup>14</sup>. Os estudos efectuados com a epirrubicina, o etopósido e o carboplatino com o objectivo de tentar determinar se a dosagem com base na área corporal reduziria a variabilidade entre os doentes não revelaram qualquer relação significativa entre a farmacocinética e a área corporal<sup>13</sup>. Estudaram-se já várias formas para optimizar o cálculo da dose dos citostáticos, mas nenhuma delas se baseia nesta fórmula<sup>14</sup>. O melhor critério para ajuste de dose parece ser a concentração plasmática. Embora a relação entre concentração plasmática e eficácia possa não ser a ideal, uma vez que não leva em linha de conta a presença de células resistentes ou a vascularização tumoral (tal como a área corporal), a relação entre concentração plasmática e/ou área sob a curva (AUC) com a toxicidade tem sido utilizada nos estudos com os principais citostáticos, com o objectivo de melhorar a eficácia e diminuir a toxicidade<sup>15</sup>. A fórmula mais correcta actualmente utilizada em oncologia pneumológica corresponde à fórmula de Calvert (para uma determinada AUC), em que a dose de carboplatino é adaptada à idade, sexo, área corporal e função renal. Apesar de não ser uma especificidade feminina, mas tendo em conta que o sexo é sem dúvida um determinante fundamental (a mulher tem uma constituição — proporção de gordura, músculo — volume e função hepática diferentes do homem), poder-se-á colocar a questão de saber se, no futuro, se deverá ou não usar a área corporal para definição das doses de citostáticos.

## 2. O tratamento da mulher em idade fértil

O cancro do pulmão surge em idades cada vez mais precoces. Qualquer protocolo de investigação inclui como critério de exclusão a gravidez,

e como critério de inclusão na mulher em idade fértil esta estar a fazer contracepção adequada. Não nos diz é qual, nem se todas servem... Sabe-se que cerca de 90 % dos citostáticos que utilizamos nos diversos protocolos provocam uma inibição funcional hipofisária ou, mais frequentemente, ovárica, que pode ser definitiva ou não. Ou seja, a maior parte das mulheres tratadas com citostáticos ficam amenorreicas, e uma grande percentagem destas correm o risco de ficar estéreis. Também não sabemos se esta inibição funcional impede a maturação dos folículos ou só a ovulação, nem se os citostáticos têm efeitos teratogénicos.

Quanto ao método anticoncepcional a usar, e porque sabemos que o ciclo ovárico provavelmente estará alterado, deve excluir toda e qualquer terapêutica hormonal. O método ideal será a laqueação, e depois o dispositivo intra-uterino (DIU), de preferência associado ao preservativo masculino. Acrescento ainda, como nota, que embora os estudos sobre o tema sejam mais uma vez escassos, aparentemente não há alterações teratogénicas da espermatogénese, embora exista oligospermia ou mesmo azoospermia transitórias (até três, quatro anos) desta, decorrentes da quimioterapia. Mesmo assim, não deveria este, nesta situação, ser aconselhado a efectuar uma contracepção eficaz?

A questão de engravidar ou não após tratamento do cancro do pulmão é, obviamente, muito mais complexa. O prognóstico da paciente é um factor incontornável e que, no cancro do pulmão, nos levará na maior parte das vezes a desaconselhar uma gravidez. No entanto, os casos variam e, se o prognóstico for bom (ou menos mau...), o que fazer? Inevitavelmente orientar a paciente para o ginecologista/obstetra, para um exame completo e orientação. De uma forma muito geral, se a doente não tem ciclos regulares ou está amenorreica, deverá fazer doseamentos de estradiol, FSH, LH e progesterona ao 23.º dia do ciclo, para despistar uma possível esterilidade.

Se tem ciclos regulares e o exame é normal, deverá esperar cerca de um ano após o fim da quimioterapia antes de engravidar. Caso engravide, deve efectuar sempre o diagnóstico pré-natal precoce.

### 3. A mulher grávida com cancro do pulmão

De acordo com a literatura, a incidência de doença neoplásica durante a gravidez é de 0,1%, estando descritos em todo o mundo menos de 20 casos de mulheres grávidas com cancro do pulmão. No entanto, com o aumento do número de mulheres fumadoras e com o aumento da percentagem de mulheres que engravidam após os 35 anos, certamente aparecerão num futuro próximo mais casos.<sup>16, 17</sup>

Com base nos casos descritos, parece existir uma maior agressividade do cancro do pulmão na mulher grávida, não porque o seu curso seja alterado, mas por o diagnóstico e o tratamento serem adiados. A atribuição das queixas à gravidez (toracalgia, dispneia, dores articulares....) e a relutância em efectuar exames complementares imagiológicos parecem ser as principais causas desse atraso.<sup>18</sup>

Após o diagnóstico feito (bem como todo o estadiamento possível), põe-se-nos a difícil decisão quanto à atitude a tomar. Esta habitualmente terá que se basear em quatro factores: a idade gestacional do feto, o estadio clínico ou a operabilidade da doença, a decisão da equipa médica (obstetra, pneumologista, cirurgião, oncologista, radioterapeuta) e, sempre como última palavra, a decisão da mãe (e do pai). Pesa também na decisão o conhecimento (muito deficiente e pouco significativo, dado o pequeno número de casos descritos) de que nestes casos existe uma elevada percentagem de metastização para a placenta (cerca de 60 %), mas só um caso descrito de metastização para o feto, detectado aos dois meses de idade.<sup>19, 20</sup>

A experiência de grávidas com neoplasia da mama, linfoma de Hodgkin e leucemia parece

apontar para o facto de que a quimioterapia efectuada a partir do segundo trimestre da gravidez, em que a organogénese já está completa e o risco de abortamento é menor, não provoca alterações nos fetos<sup>21</sup>. Os riscos conhecidos são o atraso de crescimento ou o parto prematuro por malnutrição, perda de peso ou *stress* emocional da mãe. Há que referir, no entanto, que a experiência com platinos na gravidez é escassa, e que só existe um caso relatado de quimioterapia numa grávida com neoplasia do pulmão, tratada com cisplatino e vinorelbina<sup>22</sup>.

Vários estudos, nomeadamente em grávidas com D. Hodgkin, apontam para que, desde que exista protecção abdominal, é possível realizar radioterapia (torácica, cerebral ou óssea) sem prejuízo para o feto, havendo mesmo vários trabalhos publicados com métodos alternativos ou modificados de radioterapia que permitem uma maior protecção fetal<sup>23, 24, 25, 26</sup>.

No que concerne a terapêutica cirúrgica, com os avanços recentes em monitorização fetal, neo e perinatologia e anestesiologia, a cirurgia em grávidas não está à partida contra-indicada.

Com base nestes pressupostos, a única proposta formal de terapêutica na mulher grávida com cancro do pulmão foi publicada em 1995, a propósito de um caso clínico, pelo Dr JT Van Winter e colaboradores, da Clínica Mayo<sup>16</sup>. Segundo estes autores, se estivermos face a um carcinoma de células não pequenas, e se o diagnóstico for efectuado no primeiro trimestre de gravidez, deve adiar-se a terapêutica até ao segundo trimestre. Se a gravidez já ultrapassou o primeiro trimestre, a decisão terapêutica deverá ser baseada no estadio da doença, e não será muito diferente do tratamento habitual desta patologia: o Estadio I é cirúrgico; os Estádios II e IIIA deverão ser sujeitos a cirurgia e radioterapia adjuvante. Caso as doentes nos estádios anteriores recusem a cirurgia, e também nos estádios IIIA ou IIIB não operáveis, dever-se-á optar pela radioterapia, associada ou não a quimioterapia.

Nas grávidas com carcinoma de células não pequenas em estádios avançados ou metastizados, a terapêutica deverá ser meramente paliativa (terapêutica de suporte, radioterapia ou quimioterapia profiláticas). Já no caso do carcinoma pulmonar de células pequenas, dado o seu prognóstico e a sua rádio e químio-sensibilidade, o tratamento não deve nunca ser adiado, mesmo que a doente se encontre no primeiro trimestre da gravidez. Durante todos estes procedimentos deverá ser sempre efectuada uma monitorização apertada do feto, propondo os autores a utilização, a partir das 24 semanas de gestação, de corticóides intra-musculares ou de tiroxina intra-amniótica para acelerar a maturação do feto, e a partir das 34-35 semanas amniocenteses semanais para determinar a maturação pulmonar e a possibilidade de realizar o parto (!!!).

Como foi dito anteriormente, ao aplicar esta ou qualquer outra atitude terapêutica, deve ter-se sempre em conta não só o estadio da doença e a idade gestacional do feto, mas também o facto de este diagnóstico envolver duas vidas. A mãe deve estar a par do estadiamento e prognóstico da sua doença, da orientação terapêutica ideal para o seu caso e dos riscos para o feto inerentes da evolução da doença e do seu tratamento. A legislação portuguesa permite a interrupção médica da gravidez até aos 500 gramas do feto, ou caso o peso não possa ser determinado até às 22 semanas de gestação, ou, caso esteja em causa a vida da mãe, em qualquer idade gestacional. Daqui se infere que muitas vezes a decisão de realizar ou não o abortamento pertence à mãe.

## BIBLIOGRAFIA

1. SARAH PAYNE. «Smoke like a man, die like a man»? A review of the relationship between gender, sex and lung cancer. *Social Science & Medicine* 2001; 53: 1067-80
2. OUELLETTE D, DESBIENS G, EMOND C, BEAUCHAMP G: Lung cancer in women compared with men:

- stage, treatment and survival. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 1140-4
3. ELIZABETH HEALEY BALDINI, GARY M. STRAUSS: Women and lung cancer. Waiting to exhale. *Chest* Oct 1997; 112: 229S-234S
  4. QUOIX E: Les particularités féminines du cancer bronchique. *Rev Pneumol Clin* 1999; 55 – 5: 290-5
  5. BIGNALL JR, MARTIN M: Survival experience of women with bronchial carcinoma. *The Lancet* 1972; July 8: 60-2
  6. TANG DL, RUNDLE A, et al: Associations between both genetic and environmental biomarkers and lung cancer: evidence of a greater risk of lung cancer in women smokers. *Carcinogenesis* 1998 Nov; 19(11): 1949-53
  7. ALEXIOU C, ONYEAKA CV, et al: Do women live longer following lung resection for carcinoma? *Eur J Cardiothoracic Surg* 2002 Feb; 21(2): 319-25
  8. LAWLOR DA, EBRAHIM S, DAVEY SMITH G: Sex matters: secular and geographical trends in sex differences in coronary heart disease mortality. *BMJ* 2001 Sep; 8,323(7312):541-5
  9. VARGAS SO, LESLIE KO, et al: Estrogen-receptor-related protein p29 in primary NSCLC: pathologic and prognostic correlations. *Cancer* 1998 Apr 15; 82(8): 1495-500
  10. FASCO MJ, HURTEAU GJ, SPIVACK SD: Gender-dependent expression of alpha and beta estrogen receptors in human nontumor and tumor lung tissue. *Mol Cell Endocrinol* 2002 Feb 25; 188(1-2): 125-40
  11. DABBS DJ, LANDRENEAU RJ, et al: Detection of estrogen receptor by immunohistochemistry in pulmonary adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 2002 Feb; 73(2): 403-5
  12. PALOMARES MR, SAYRE JW, et al: Gender influence on weight-loss pattern and survival of nonsmall cell lung carcinoma patients. *Cancer* 1996 Nov 15; 78(10): 2119-26
  13. SAWYER M, RATAIN MJ: Body surface area as a determinant of pharmacokinetics and drug dosing. *Invest New Drugs* 2001 May; 19(2): 171-7
  14. CANAL P, CHATELUT E, GUICHARD S. Practical treatment guide for dose individualisation in cancer chemotherapy. *Drugs* 1998 Dec; 56(6): 1019-38
  15. DESOIZE D, ROBERT J. Individual dose adaptation of anticancer drugs. *Eur J Cancer* 1994; 30A(6): 844-51
  16. WINTER JO, WILKOWSKE MA, SHAW EG, OGBURN PL, PRITCHARD DJ. Lung cancer complicating pregnancy: case report and review of literature. *Mayo Clin Proc* 1995 Apr; 70(4): 384-7
  17. MUJAIBEL K, BENJAMÍN A, DELISLE MF, WILLIAMS K. Lung cancer in pregnancy: case reports and review of the literature. *J Matern Fetal Med* 2001 Dec; 10(6): 426-32
  18. CHEN KY, WANG HC, SHIH JY, YANG PC. Lung cancer in pregnancy: report of two cases. *J Formos Med Assoc* 1998 Aug; 97(8): 573-6
  19. HARPOLD TL, WANG MY et al. Maternal lung adenocarcinoma metastatic to the scalp of a fetus. Case report. *Pediatr Neurosurg* 2001 Jul; 35(1): 39-42
  20. KOCHMAN AT, RAB CZYNSKI JK, et al. Metastases to the products of conception from a maternal bronchial carcinoma. A case report and review of literature. *Pol J Pathol* 2001; 52(3): 137-40
  21. BLATT J, MULVIHILL JJ et al. Pregnancy outcome following cancer chemotherapy. *Am J Med* 1980 Dec; 69(6): 828-32
  22. JANNE PA, RODRIGUEZ-THOMPSON D, et al. Chemotherapy for a patient with advanced non-small-cell lung cancer during pregnancy: a case report and a review of chemotherapy treatment during pregnancy. *Oncology* 2001; 61(3): 175-83
  23. REDMAN JR, BAJORUNAS DR, LACHER MJ. Hodgkin's disease: pregnancy and progeny. In: Lacher MJ, Redman JR, editors. *Hodgkin's disease: the consequences of survival*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1990: 244-266
  24. FRIEDMAN E, JONES GW. Fetal outcome after maternal radiation treatment of supradiaphragmatic Hodgkin's disease. *Can Med Assoc J* 1993; 149: 1281-83
  25. ANTOLAK JA, STROME EA. Fetal dose estimates for electron-beam treatment to the chest wall of a pregnant patient. *Med Phys* 1998 Dec; 25(12): 2388-91
  26. MAGNÉ M, MARCIÉ S, PIGNOL JP, CASAGRANDE F, LAGRANGE JL. Radiotherapy for a solitary brain metastasis during pregnancy: a method for reducing fetal dose. *The British Journal of Radiology* 2001 Jul; 74: 638-41

## VI. COMENTÁRIO FINAL

### Bárbara Parente

Coordenadora da Comissão de Trabalho de Pneumologia Oncológica

É com grande satisfação que peço a publicação deste trabalho na revista da Sociedade Portuguesa de Pneumologia, trabalho que se deveu ao esforço desenvolvido pelas colegas que fizeram parte da mesa-redonda «**A Mulher e o Cancro do Pulmão**», realizada em Abril de 2002 no âmbito das Atualizações Científicas da Comissão de Trabalho de Pneumologia Oncológica da SPP.

Os motivos que se prendem com esta publicação devem-se por um lado ao rigor e à preo-

cupação de actualização deste tema postos pelas «jovens colegas de Pneumologia Oncológica» referenciadas a hospitais de várias zonas do País que participaram nesta mesa-redonda, e por outro lado à especificidade do tema que até à presente data não se tem encontrado com esta dimensão amplamente desenvolvido na literatura, que vai desde a epidemiologia até à forma de tratar a mulher com cancro do pulmão, bem assim como pela sensibilidade manifestada na pesquisa de situações particulares da mulher com cancro do pulmão.

Não faz sentido tecer aqui quaisquer considerações científicas sobre estes assunto, já que este foi devidamente desenvolvido pelas várias colegas envolvidas nesta «mesa», acrescentando

ainda que a Dra. Encarnação Teixeira nos brindou também com uma excelente introdução ao assunto, no âmbito da participação que teve comigo na moderação desta mesa-redonda.

Resta-me assim em nome da Comissão de Trabalho de Pneumologia Oncológica agradecer a todos as participantes e esperar que este trabalho possa contribuir, não só para um mais precoce estadiamento do cancro do pulmão na mulher, na procura de um cada vez maior esclarecimento (maior possibilidade de prevenção das causas desencadeantes do cancro do pulmão na mulher), mas também que uma melhor elucidação das causas e suas especificidades possa levar a uma maior diferenciação no seu tratamento.