Revista do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão

VOL. VI, N.º 1; 2009

EDITORIAL

As vertentes do cancro do pulmão na mulher
Bárbara Parente

ARTIGOS ORIGINAIS

A mulher e o cancro do pulmão
Teresa Campos Ferreira

Epidemiologia do cancro do pulmão na mulher – olhando o futuro
Diva Ferreira

Alimentação, Estado Nutricional e Cancro do Pulmão na Mulher
Sónia Xará, Luís Silva

Diferenças sexuais nos subtipos histológicos do Cancro do Pulmão: Estudo epidemiológico comparativo dos anos 2001-2003 e 2006-2008 no CHVNGaia / Espinho, EPE
Rosete Nogueira, Ana Antunes

Implicações terapêuticas
Ana Barroso

ACTIVIDADES DO GECP

ISSN 1645-9466

GRUPO de ESTUDOS do CANCRO do PULMÃO

Revista do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão

Director

Prof. Dr. Venceslau Hespanhol

Corpo Redactorial

Dr. Fernando Barata
Dr.ª Bárbara Parente
Dr.ª Cármen Calçada
Prof. Dr. Venceslau Hespanhol
Dr. António Araújo

Conselho Científico

Prof. Dr. Henrique Queiroga
Pneumologista / H.S.João, Porto
Dr. Hernâni Lencastre
Cirurgião Torácico / CHVNGaia / Espinho
Dr.ª Maria José Melo
Pneumologista / Hospital Pulido Valente, Lisboa
Dr. Paulo Costa
Radioterapeuta / Instituto CUF, Porto
Dr.ª Rosete Nogueira
Anatomopatologista / CHVNGaia / Espinho
Dr. José Dinis
Oncologista / IPOFG, Porto
Dr.ª Teresa Almodôvar
Pneumologista / IPOFG, Lisboa

Direcção do GECP

Dr. Fernando Barata
Presidente
Dr.ª Bárbara Parente
Secretária
Dr.ª Cármen Calçada
Tesoureira
Prof. Dr. Venceslau Hespanhol
Vogal
Dr. António Araújo
Vogal

GRUPO de ESTUDOS do CANCRO do PULMÃO

Índice

Revista do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão
Volume 6. Número 1, 2009

Página da Direcção 5

Editorial
As vertentes do cancro do pulmão na mulher 7
Bárbara Parente

Artigos Originais
A mulher e o cancro do pulmão 9
Teresa Campos Ferreira

Epidemiologia do cancro do pulmão na mulher
– olhando o futuro 13
Diva Ferreira

Alimentação, Estado Nutricional e Cancro do Pulmão
na Mulher 21
Sónia Xará, Luís Silva

Diferenças sexuais nos subtipos histológicos
do Cancro do Pulmão: Estudo epidemiológico
comparativo dos anos 2001-2003 e 2006-2008
no CHVNGaia / Espinho, EPE 27
Rosete Nogueira, Ana Antunes

Implicações terapêuticas 39
Ana Barroso

Reflexões Finais 51

Propriedade: Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão **Administração, Redacção e Secretariado:** Serviço de Pneumologia – Centro Hospitalar de Coimbra – Quinta dos Vales – 3040 Coimbra, Portugal **Telefone:** 351 239 800 140 **Fax:** 351 239 812 503 **Design, Pré-impressão e impressão:** Publicações Ciência e Vida, Lda. – Apartado 44 - 2676-901 Odivelas **Telefone:** 214 787 850 **Fax:** 214 787 859 **E-mail:** pub@cienciaevida.pt **Assinatura anual:** 20 € **Número avulso:** 10 € **Distribuição gratuita** aos Sócios do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão, Sociedades Científicas afins, Entidades Oficiais e Privadas de âmbito médico **Tiragem:** 500 exemplares impressos em *Acid Free Paper* **Periodicidade:** semestral **ISSN** 1645-9466 **Depósito legal:** 208 344/04

GRUPO de ESTUDOS do CANCRO do PULMÃO

Página da Direcção

Nos últimos anos, particular atenção tem sido dada aos cuidados de saúde da Mulher relacionados com o cancro da mama e ginecológico. Contudo, sabe-se hoje que existem diferenças entre homem e mulher, no desenvolvimento e prognóstico de outros tumores comuns ao homem e à mulher, como o melanoma, cancro colo-rectal ou ***cancro do pulmão****, pressupondo a necessidade de investigação dirigida ao sexo, bem assim como optimização das opções terapêuticas, para o Homem e para a Mulher.*

Estas diferenças na etiologia do tumor, podem ser influenciadas por factores fisiológicos, tais como o papel das hormonas sexuais, ou por comportamentos uma vez que o desenvolvimento tumoral é baseado numa complexa interacção entre factores genéticos, hormonais e de comportamento.

O cancro do pulmão é uma importante causa de morte na mulher. Calcula-se que nos Estados Unidos em 2005, o cancro do pulmão, corresponda a 27 % das mortes por cancro na mulher, comparado a 15 % por cancro da mama e 6 % do cancro do ovário.

As evidências sugerem que o risco relativo para o cancro do pulmão, a relação entre tabaco e cancro do pulmão e a resposta à terapêutica, podem ser diferentes no homem e na mulher.

Dados recentes dos aspectos epidemiológicos, comportamento biológico e factores de risco, justificam uma publicação, dedicada inteiramente ao cancro do pulmão na mulher nas suas várias vertentes e observadas nas várias ópticas, indo desde os aspectos comportamentais e psicológicos, de nutrição, diferenças na histologia até às atitudes especiais na atenção do tratamento.

Deste modo, a Direcção do GECP, prosseguindo a sua linha de orientação, vem dar continuidade ao trabalho já efectuado em edições anteriores da Revista, com a publicação de monografias sobre temas candentes no cancro do pulmão.

Agradeço a todos os profissionais das várias Especialidades científicas do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho, EPE, em particular à Psicologia, Nutrição, Anatomia Patológica e Pneumologia Oncológica, que deram o seu contributo para que este número da Revista fosse uma realidade.

Bem haja a todos.

Bárbara Parente
Direcção do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão

GRUPO de ESTUDOS do CANCRO do PULMÃO

Editorial

AS VERTENTES DO CANCRO DO PULMÃO NA MULHER

Em 2005, a American Cancer Society estimou que mais de 79 000 mulheres nos Estados Unidos (EU) morreram de cancro do pulmão, número que é superior ao total das mulheres que morreram de cancro da mama, ovário e útero.

O fumo do tabaco é a primeira causa de cancro do pulmão e aproximadamente 22 milhões de mulheres fumam nos Estados Unidos. Entre 1930 e 1997, o número de mortes por cancro do pulmão na mulher nos EU aumentou 600 %. A maior causa das mortes foi atribuída ao aumento do fumo do tabaco na mulher.

FACTORES DE RISCO PARA MULHERES QUE NÃO FUMAM

De 1990 a 2003, o número de novos casos de cancro de pulmão na mulher nos EU aumentou 60 %, enquanto o número de novos casos no homem permaneceu o mesmo. Embora o tabaco seja a primeira causa deste aumento, alguns casos de cancro do pulmão foram diagnosticados em mulheres que nunca fumaram. As razões para este aumento não são bem compreendidas, mas os investigadores apontam para que os seguintes factores possam contribuir para o desenvolvimento do cancro do pulmão na mulher que nunca fumou:

- *Factores genéticos*
- *Factores do meio ambiente*
- *Factores hormonais*

MULHER E TABACO

Apesar de ser bem conhecido o risco do cancro do pulmão nos fumadores, a mulher, particularmente a mulher jovem, continua a fumar. Algumas das razões para que o uso do tabaco neste grupo de mulheres possa ser actractivo, inclui a ideia de que o tabaco ajuda a controlar o peso!

Alguns estudos sugerem que a mulher tem um maior risco de desenvolver cancro do pulmão, enquanto outros estudos recentes concluem que não há diferenças. O fumo do tabaco é adictivo e algumas evidências sugerem que a mulher pode ter mais dificuldade em parar de fumar do que o homem.

CANCRO DO PULMÃO NA MULHER *VERSUS* CANCRO DO PULMÃO NO HOMEM

O cancro do pulmão na mulher é biologicamente diferente do cancro do pulmão no homem.

A mulher tem diferenças genéticas e biológicas que afectam o desenvolvimento do cancro do pulmão:

- *Genes que a tornam mais vulnerável ao fumo do tabaco.*
- *Diferenças de metabolização dos químicos do tabaco.*
- *Alterações dos genes que controlam o crescimento celular o que pode condicionar o desenvolvimento do cancro.*
- *Hormonas, como os estrogénios, que podem directa ou indirectamente afectar o crescimento tumoral.*
- *Capacidade diminuída do organismo para reparar o ADN lesado que pode facilitar o desenvolvimento do cancro.*

TRATAMENTO E DIFERENÇAS DE SOBREVIDA

A mulher com cancro do pulmão vive mais do que o homem por razões que ainda não são bem compreendidas. Por exemplo, a taxa de sobrevida aos 5 anos é mais elevada na mulher: 16 % comparada com 12 % no homem. Mulheres, em estadios precoces que efectuam cirurgia, vivem mais do que os homens após a remoção do tumor, bem assim as mulheres com doenças em estadio avançado.

Alguns estudos mostram que as mulheres respondem melhor a determinadas terapêuticas do que os homens. Por exemplo, as mulheres responderão melhor a terapêuticas baseadas nos derivados do platinum. Também recentemente, foi demonstrado que mulheres não fumadoras, com adenocarcinoma respondem melhor a novas terapêuticas, nomedamente os inibidores da tirosinacinase do EGFR como o erlotinib e o gefitinib. A decorrer ensaios clínicos pretendendo mostrar se estas terapêuticas são mais eficazes em mulheres não fumadoras do que em mulheres ex- fumadoras.

NO HORIZONTE...

... Investigadores começam justamente a compreender as diferenças do cancro do pulmão na mulher e a forma como esta diferença afecta o tratamento e a sobrevida. Estudos adicionais são necessários para melhor compreensão acerca da prevenção, diagnóstico e tratamento do cancro do pulmão na mulher.

Bárbara Parente

A mulher e o cancro do pulmão

Teresa Campos Ferreira

teresacamposferreira@yahoo.com
Serviço de Psicologia. Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho, EPE.

RESUMO

A neoplasia do pulmão é a mais frequentemente diagnosticada no mundo com uma incidência crescente entre as mulheres.
A preocupação com o futuro dos filhos e a possibilidade de abandono forçado do papel de mãe; a inversão de papéis no seio familiar; as dificuldades conjugais e sexuais; a perda de autonomia e consequente sobrecarga da família, incluindo a financeira; as consequências exteriores dos tratamentos, podem facilmente levar a mulher a quadros de depressão e ansiedade e torná-la menos colaborante e menos crente, comprometendo a eficácia dos tratamentos.

Palavras-chave: neoplasia do pulmão, mulher, consequências psicológicas.

ABSTRACT

Lung cancer is the most frequently diagnosed cancer in the world and its impact is growing among women.
Concerns with children's future and possible unwilling desertion of their role as mothers; interchange of roles within the family environment; sexual and conjugal implications; lost of autonomy and resulting family burdens, including financially; the possible external consequences of treatments, may easily lead women to stats of depression and anxiety, turning women less cooperative and turning less optimistic, thereby compromising the efficiency of treatment.

Key-words: Lung cancer, woman, psychological consequences.

A neoplasia do pulmão é responsável por um grande número de mortes tanto no sexo feminino como no masculino, sendo que é uma das mais frequentes em Portugal e a mais frequentemente diagnosticada no mundo com uma incidência crescente principalmente entre as mulheres[1].

Um grande número de mortes por cancro do pulmão tem como causa o consumo de tabaco. Este hábito esteve durante muitos anos associado aos homens e na segunda metade do século XX, fumar era sinónimo de masculinidade e virilidade. O tabaco era considerado um redutor da ansiedade, relaxando e contribuindo como um facilitador do sono. Tinha ainda um efeito diplomático, promovendo e facilitando a integração grupal e social.

Nas mulheres verifica-se um aumento do consumo do tabaco devido às mudanças do seu papel social e estatuto, sendo visto como sinal de sofisticação e sedução. Apoiado no mito de que o tabaco inibia o apetite e ajudava a manter o peso, numa sociedade cada vez mais orientada para o culto do corpo, depressa as mulheres se iniciaram neste hábito e viram aumentada a probabilidade de cancro do pulmão.

Em Portugal estima-se uma incidência bruta de cancro do pulmão (2000 / 2004) de 34 / 100 000 sendo 28 / 100 000 novos casos para o homem e 6 / 100 000 para a mulher[2].

O cancro continua a ser uma das doenças mais temidas, rodeada de preconceitos que envolvem um elevado grau de incerteza quanto à sua etiologia, diagnóstico, tratamento e prognóstico estando ainda muito associado à sentença de morte, sofrimento e dor. A depressão ocorre em cerca de 5 a 15 % dos doentes com cancro avançado e 10 a 15 % dos doentes desenvolve sintomas depressivos, como forma de adaptação à doença[3].

Após o diagnóstico de cancro, o choque e a descrença são os comportamentos mais característicos. Nega-se a situação, sem que haja uma integração de informação crítica[4].

Apesar de o diagnóstico de cancro ter diferentes expressões emocionais nos indivíduos[5], uma doença é sempre fonte de sofrimento, levando a um desgaste dos recursos físicos e sociais. Este sofrimento transforma-se num estado de desconforto grave porque constitui uma ameaça actual ou percebida como eminente à vida e à integridade ou ainda à continuidade da existência como um todo[6].

A percepção da doença está relacionada com a forma como esta é interpretada, influenciando o seu ajustamento emocional[7]. Assim, são notórias as consequências cognitivas que, se não forem bem geridas, são preditivas de um ajustamento negativo à doença e ao tratamento[8].

A mulher com cancro do pulmão sente-se revoltada e magoada, confusa, triste e cansada e com uma sensação de falta de controlo. Muitas vezes é assolada pela culpa, assumindo responsabilidade pelo desenvolvimento da doença.
Sentir a doença como uma ameaça à própria vida, numa antecipação da morte, o desconhecimento da sua evolução e as alterações que poderão advir do tratamento podem fragilizar psicologicamente a mulher.

São inúmeras as consequências psicológicas do cancro de pulmão na mulher, não se restringindo apenas ao doente mas afectando também os seus familiares[9].

A ansiedade relacionada com a incerteza, o medo do futuro e com a ameaça de separação dos seus familiares vai afectar a dinâmica familiar, uma vez que existe um conflito entre o desejo de confiar e receber apoio emocional e prático, e o desejo de protecção daqueles[10].

Ao longo da doença, a percepção de bem-estar familiar está sujeita a alterações, nomeadamente a atitude e o papel desempenhado dentro deste sistema. As preocupações com a

educação futura dos filhos e possibilidade de abandono forçado do papel de mãe, podem facilmente levar a mulher a uma miscelânea de sentimentos tais como inutilidade e impotência ou ainda desvalorização, que conduzem a atitudes cognitivas de pessimismo e sintomas afectivos de angústia existencial.

As despesas familiares deixaram de ser atribuídas exclusivamente ao homem assim, o orçamento do agregado é também da responsabilidade da mulher e as repercussões financeiras provocadas pelo possível abandono profissional são fonte de ansiedade, provocando sentimentos de incompetência e culpa, agravados pela sobrecarga nas despesas de saúde que poderão advir dos tratamentos.

A incerteza quanto à capacidade para cuidar de si própria e a possível limitação física remete a mulher para questões relacionadas com a qualidade de vida e perda de autonomia. Instala-se o medo de sobrecarregar a família na antecipação de uma fase em que os tratamentos poderão incapacitá-la e torná-la dependente do seu núcleo familiar. A mulher é invadida por sentimentos de desespero e pensamentos recorrentes de morte ou suicídio, observando-se com frequência quadros de depressão e ansiedade devido à inversão de papéis no seio familiar, numa sociedade que ainda associa a mulher ao casamento, ao lar e à maternidade.

As mudanças corporais decorrentes dos efeitos dos tratamentos podem levar a uma destruição da imagem corporal e diminuição da auto-estima e auto-conceito. A alopecia, a anorexia e as restrições psicomotoras podem levar à concepção de conceitos pessoais negativos relativos à sua aparência física. Poderá observar-se um isolamento social provocado pelo constrangimento e vergonha do seu corpo, e consequente medo de rejeição. A interacção social é comprometida verificando-se alterações no relacionamento com os amigos e inibição na procura de novos contactos sociais.

No decurso da doença poderão também surgir dificuldades ao nível da intimidade e relacionamento sexual do casal, levando a mulher a um afastamento do seu companheiro. Os efeitos exteriores, ao diminuírem a sua auto-estima, ampliam o medo de se ter tornado menos atraente para o companheiro. As eventuais alterações hormonais decorrentes dos tratamentos podem interferir com a sexualidade da mulher, diminuindo o desejo sexual e a líbido. Estes aspectos vão reflectir-se na crença de que o seu desempenho sexual não irá satisfazer o seu companheiro, repercutindo-se na qualidade do relacionamento sexual e conjugal.

As consequências psicológicas do diagnóstico, tratamento e prognóstico do cancro do pulmão, para além de fragilizarem a mulher e os vários elementos que a constituem poderão torná-la menos colaborante e menos crente, comprometendo a eficácia dos tratamentos[11].

É extremamente importante atentar aos sintomas psicológicos da mulher com cancro, no sentido de a ajudar a adaptar-se da melhor forma possível ao seu diagnóstico, respeitando o seu *background* familiar, cultural e religioso.

A adopção de uma postura de escuta activa com o doente irá permitir o estabelecimento de um clima de confiança favorecendo e facilitando a ventilação dos medos e preocupações daquele, possibilitando a exploração das suas crenças acerca da doença, tratamento e seu prognóstico[10]. A utilização de apoios sociais e familiares, bem como a adopção de medidas farmacológicas e psicológicas irá reflectir-se na diminuição dos níveis de ansiedade facilitando o controlo sintomático e a adesão ao tratamento. Estas estratégias permitirão oferecer ao doente uma melhor qualidade de vida durante o seu processo de doença[10].

BIBLIOGRAFIA

1. Chapple A, Ziebland S, McPherson A. Stigma, Shame and Blame experienced by patients with lung cancer: qualitative study. *Br Med J* 2004; 328: 1470-?
2. Parente B, Queiroga H, Teixeira E, *et al*. Estudo epidemiológico do cancro do pulmão em Portugal. *Rev Port Pneumol* 2007; Vol.13(2): 255-65.
3. Twycross R, Wilcock A. Symptom management in advanced cancer. 3rd ed. Oxford: Radcliffe Medical Press, 2003: 181-8.
4. Šprah L, Šoštarič M. Psychosocial coping strategies in cancer patients. *Radiol Oncol* 2004; 38(1): 35-42.
5. Rowlan JH. Interpersonal resources: coping. In Holland JC, Rowlan JH, eds. *Handbook of psychoncology: psychological care of patient with cancer*. New York: Oxford University Press, 1989: pp 44-57.
6. Cassel EJ. Diagnosing suffering: a perspective. *Ann Intern Med* 1999; 131: 531-4.
7. Weinman J, Petrie K, Moss-Morris, Horne R. The illness perception questionnaire: a new method for assessing the cognitive representation of illness. *Psychology and Health* 1990; 11: 431-45.
8. Fallowfiel L. Psychosocial adjustment after treatment for early breast cancer. *Oncology* 1990; 4: 89-96.
9. Schulz U, Schwarzer R. Long-term effects of spousal support on coping with cancer after surgery. *Social Support* 2003:1-20.
10. Twycross, Robert. *Cuidados Paliativos*. 1.ª ed. Lisboa: Climepsi Editores, 2001. Aspectos psicológicos dos cuidados, pg 37-74.
11. Woods N, Lewis F, Ellison E. Living with cancer: Family experiences. *Cancer Nursing* 1989; 12 (1): 28-33.

Epidemiologia do cancro do pulmão na mulher – olhando o futuro

Diva Ferreira

divaferreira@iol.pt
Unidade de Pneumologia Oncológica. Serviço de Pneumologia. CHVNGaia / Espinho, EPE.

1. INTRODUÇÃO

O cancro do pulmão (CP) é, actualmente, a mais comum causa de cancro no mundo e de morte por cancro, com 1,18 milhões de mortes (muito próximo da incidência). No caso da mulher, é a segunda neoplasia mais frequente, depois do cancro da mama, mas é a maior causa de morte por neoplasia. Nos últimos 75 anos tornou-se uma epidemia mundial, sendo a maior novidade o aumento significativo da sua frequência nas mulheres. Isto tem-se verificado há vários anos nos EUA, e mais recentemente na Europa. Este aumento na mulher tem-se constatado nos últimos 30 anos e está previsto que não estabilize antes de 2010.[1]

Devido à alta incidência deste tumor, há um grande esforço universal para tentar alterar a história da doença. A sobrevida aos 5 anos é de cerca de 15 %, sem grandes previsões de mudança nos próximos anos. Mesmo os mais precoces casos cirúrgicos revelam por vezes taxas de sobrevida que ficam aquém do esperado.

Cerca de 1 300 000 novos casos foram diagnosticados em todo o Mundo em 2004. O CP aumentou significativamente em todo o mundo nas últimas quatro décadas, na dependência de novos hábitos sociais e estilo de vida.

Desde 1990 nos EUA assiste-se à diminuição da incidência do CP nos homens, enquanto que nas mulheres continua a aumentar, por hábitos tabágicos mais recentes.[2]

Sem dúvida, o tabaco constitui a principal causa de CP, tornando o CP uma doença altamente preventiva.

A forma (lenta) de reduzir esta doença é a educação acerca dos riscos do tabaco. A duração do hábito e não apenas a quantidade de cigarros fumados parece ser o mais importante factor.

Recentemente houve uma ligeira redução do cancro no homem nalguns países desenvolvidos. Contudo o aumento de cancro na mulher nesses mesmos países exige vigilância apertada.

2. INCIDÊNCIA E MORTALIDADE DO CANCRO DO PULMÃO NA MULHER NO MUNDO

A incidência de CP no mundo é de 35 / 100 000 para o homem, sendo 11 / 100 000 para a mulher. De 1930 a 1997 o cancro do pulmão aumentou 600 %. As taxas mais altas no homem verificam-se na Europa Ocidental e do Norte e América do Norte, enquanto que na mulher surgem no Nordeste da Europa, América do Norte e Micronésia / Polinésia (Tabela I).

Tabela I. Incidência e mortalidade por cancro do pulmão em 2004

	Novos casos / 100 000		Mortes / 100 000	
	Homem	Mulher	Homem	Mulher
Mundo	34,92	11,05	31,43	9,53
Países desenvolvidos	55,62	15,62	50,15	13,14
Países subdesenvolvidos	24,79	8,44	22,02	7,40

Modificado de American Cancer Society, Facts and Figures, 2004.

Na actualidade, a incidência do CP no homem tem vindo a apresentar uma tendência decrescente, enquanto que na mulher tem vindo a aumentar rapidamente. Em mulheres com idade igual ou superior a 65 anos, a incidência aumentou cerca de 220 % entre 1973 e 1994.[3]

A mortalidade por CP em 2004 foi responsável por 32 % das mortes por neoplasia no homem e 25 % das mortes por neoplasia na mulher. A taxa de mortalidade por CP na mulher aumentou cerca de 600 % entre 1990 e 1997.[4]

As diferenças geográficas estão presentes e seguem os hábitos tabágicos nas diferentes áreas.

O risco de CP tende a ser maior em regiões urbanas do que nas áreas rurais. Isto deve-se à maior prevalência de tabagismo nas zonas urbanas, mas a poluição ambiental é também um importante factor etiológico.

2.1. EUA

O CP nos EUA mostra variações regionais que podem ajudar a compreender a etiologia da doença.

Tem um predomínio urbano, pressupondo que a poluição do ar é causa major do cancro do pulmão.

As taxas de incidência e mortalidade standardizadas em 2000 nos EUA foram respectivamente 58,6 e 53,2 nos homens e 34,0 e 27,2 em mulheres com uma relação H / M de 1,7.[5,6]

Na Figura 1, estão assinaladas as estimativas de mortes por vários tipos de cancro na mulher nos EUA em 2004.

2.2. Europa

É o cancro mais comum na Europa. Cerca de 25 % de novos casos são diagnosticados no homen, sendo 6 % de todos os casos de cancro na mulher.

As maiores taxas de incidência e mortalidade em 2000 foram observadas na Bélgica (respectivamente 76,43 / 100 000 e 70,85 / 100 000) e Holanda (62,04 e 59,71 /100 000), enquanto que as taxas mais baixas foram registadas na Suécia (22,64 e 21,41 /100 000).

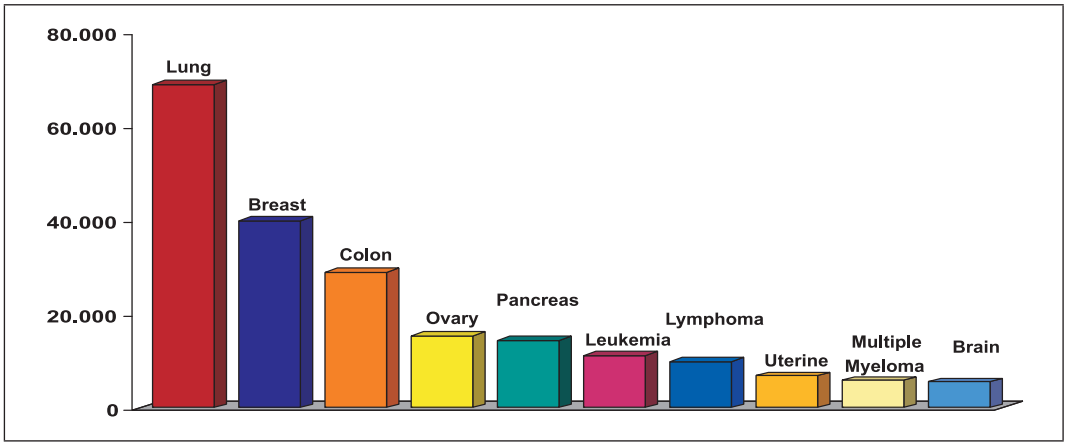
As taxas por sexo variaram de acordo com os países reflectindo as diferenças nos hábitos tabágicos. A razão entre as taxas de incidência, em ambos os sexos (H / M), foi mais baixa na Dinamarca (1,7) e mais elevada (13,4) em Espanha.[5,6]

3. Factores de risco

3.1. Tabaco

O principal factor de risco de mortalidade é, em 87 % dos casos, o tabaco. Fumar, particular-

Figura 1. EUA – estimativa de mortes por cancro na mulher em 2004



American Cancer Society, Facts and Figures, 2004.

mente cigarros, é de longe a mais frequente causa de cancro do pulmão.

A incidência de CP está altamente relacionada com o tabaco, sendo importante a idade de iniciação do consumo de tabaco. O período de latência do CP, em relação a este factor de risco, é de 20 ou mais anos. Fumadores que iniciam o hábito muito cedo, correm maior risco de se tornarem grandes fumadores e de continuarem a fumar.

O tempo de exposição (número de anos) e a quantidade de cigarros fumados aumentam as possibidades de ocorrência desta neoplasia. A probabilidade cumulativa da população em geral para indivíduos com 74 anos para contrair o CP é de 10-15 % para quem fuma um ou mais maços de cigarros / dia. Com a suspensão do hábito, as possibilidades rapidamente diminuem, à medida que as lesões pulmonares são reparadas.[7]

Cerca de 80 % dos tumores resultam de mais de 200 carcinogéneos conhecidos na composição do tabaco.

A prevenção nos jovens é determinante para evitar o início do hábito, tal como a cessação do hábito é vital na redução do CP. Em cerca de 10 a 15 anos após suspender o tabagismo, o risco reduz-se para metade relativamente aos que continuam a fumar. No entanto, 40 anos após cessação do consumo, os ex-fumadores ainda apresentam um risco acrescido relativamente aos não fumadores.

O tabagismo passivo (inalação de fumo de outro fumador) foi recentemente identificado como uma importante causa de morte em não fumadores. Uma mulher não fumadora tem um risco acrescido em 24 % de CP se viver com um fumador. É, no entanto, um assunto ainda polémico.

Tem-se vindo a assistir a um aumento dos hábitos tabágicos na mulher. No período entre 1994 e 1998, a taxa de tabagismo entre mulheres igualou a dos homens.[8] Actualmente, as raparigas com idades compreendidas entre os 15-16 anos fumam mais (26 %) do que as mulheres adultas (22 %). Para as raparigas entre os 16-17 anos esta prevalência de tabagismo eleva-se para um valor ainda mais assustador de 28 %. Cerca de 90 % das novas fumadoras iniciaram o hábito na adolescência; um terço destas novas fumadoras

vão morrer por doenças relacionadas com o tabaco. As mulheres fumadoras com idade igual ou superior a 35 anos estão 12 vezes mais predispostas a morrer prematuramente por CP e 10,5 vezes mais predispostas a morrer por doença pulmonar obstrutiva crónica, relativamente a não fumadoras. Na actualidade mais de 22 milhões de mulheres adultas e, pelo menos, 1,5 milhão de raparigas adolescentes fumam.[9]

Estima-se duma forma geral que 10-15 % dos casos de CP aconteça em pessoas que nunca fumaram. No caso da mulher o panorama não parece ser exactamente assim – mulheres que nunca fumaram têm mais frequentemente cancro do pulmão do que homens que nunca fumaram.[10,11,12]

Isto justifica-se pelos seguintes factos:

– As mulheres parecem ter uma maior susceptilidade genética do que os homens.
– Começam a fumar em idades muito precoces.
– Têm mais dificuldade na desabituação tabágica (controlo do peso!).
– Maior susceptibilidade aos carcinogéneos, tendo um risco de CP 1,5 vezes superior que o homem com os mesmos hábitos tabágicos.[13,14,15]

3.2. Dieta

A relação entre consumo alto de frutos e vegetais / nutrientes anti-oxidantes e redução de risco de desenvolver cancro do pulmão, tem levado a muito investimento nos factores da dieta.

Estudos de caso – controlo mostram que a redução do cancro está ligada ao aumento do consumo de vegetais. Um estudo de *follow-up* durante 10 anos em homens e outro estudo de *follow-up* de 12 anos demonstraram o diagnóstico de CP em 275 dos 46 924 homens e em 519 das 77 283 mulheres. O risco de CP foi significativamente menor naqueles que consumiram uma variedade de carotenos durante um período máximo entre 4 e 8 anos, mesmo ajustando ao consumo tabágico (Risco Relativo = 68 %; 49 % para o maior consumo de carotenos e 94 % para o menor consumo). A associação foi maior em mulheres do que nos homens. Entre mulheres não fumadoras, um significativo menor risco de 63 % foi observado. No entanto, a hipótese de existir ou não alguma diferença no nível de protecção entre homem e mulher é controversa.[17,18]

3.3. Estilos de vida

Desde 1950 o cancro do pulmão aumentou dez vezes no homem e oito vezes na mulher no Japão. Em várias populações asiáticas, como a China, muitas mulheres não fumadoras apresentam altas taxas de cancro do pulmão, associadas ao trabalho na cozinha e vapores de óleos e outros poluentes do ambiente.

Compostos orgânicos voláteis e formaldeído foram detectados nos fumos libertados pelos óleos de cozinha, com altos níveis nos óleos não refinados e baixos nos óleos de soja e de amendoim. Alguns estudos demonstraram um aumento de risco de CP com a utilização de óleo de colza em comparação com a utilização de óleo de soja. Segundo um estudo efectuado em mulheres chinesas, a mulher que faz fritos frequentemente, sobretudo com óleo de colza, tem um risco aumentado de CP e este risco aumenta com o número de anos a cozinhar. A exposição aos fumos de óleo de linhaça também parece aumentar este risco.[20]

3.4. Hormonas

Em adição a factores de risco partilhados com o homem, existem factores de risco de CP únicos

para a mulher, concretamente as hormonas. Estudos realizados têm revelado que, quer os estrogénios exógenos, quer endógenos, têm um papel do desenvolvimento de CP na mulher, particularmente o tipo adenocarcinoma. Os dados obtidos mostram os seguintes factos:

– a menopausa em idade precoce (por volta dos 40 anos ou antes) está associada a um menor risco de adenocarcinoma pulmonar-*odds ratio* (OR) = 0,3.
– o uso da terapia hormonal de substituição (estrogénios) pós-menopausa na mulher está associado a um elevado risco de adenocarcinoma do pulmão (OR = 1,7).
– existe uma interacção positiva entre a terapia hormonal de substituição, tabagismo e adenocarcinoma pulmonar (OR = 32,4).[11,12]

Tem sido discutido que os estrogénios representam um factor relevante na fase de promoção da carcinogénese. Estes dados são consistentes com o facto de os estrogénios serem um conhecido factor de risco para a génese de adenocarcinoma da mama, endométrio e ovário.[13]

3.5. Outros factores de risco

Asbestos: é o primeiro carcinogéneo ocupacional a nível mundial. Verifica-se um aumento de risco de dez vezes para desenvolver CP e mesotelioma em indivíduos que trabalham com asbestos. Paralelamente, há um sinergismo entre tabaco e asbestos na formação desta neoplasia.[16]

Radioactividade: O Radão (^{86}Rn) é um gás sem cheiro nem cor formado a partir da degradação do Rádio (^{88}Ra). A exposição a radão é considerada a segunda causa major do cancro do pulmão com uma carga 1,3 vezes superior aos 30 anos.[16]

Vírus: Os vírus também suspeitos de causar cancro em humanos, conforme já foi provado em animais.

A susceptibilidade genética e infecção vírica não são da maior importância no desenvolvimento de cancro do pulmão, mas podem influenciar a patogénese.

Álcool: Num estudo efectuado em 399 767 participantes, 3137 doentes com CP revelaram um ligeiro aumento de risco relativo para CP em homens e mulheres consumindo 30 gramas ou mais de álcool por dia relativamente aos que não consumiam. O risco relativo foi de 1,21 para homens e 1,16 para mulheres.[19]

4. GENÉTICA

Uma história familiar de CP constitui um factor de risco por si só para desenvolver CP e aumenta ainda mais significativamente este risco em fumadores. Isto revela que a genética e também factores ambientais partilhados podem estar presentes nesta população.

A biologia do cancro do pulmão é diferente no homem e na mulher. Alguns autores concluíram que as mulheres têm uma maior sensibilidade aos carcinogéneos do fumo do tabaco que os homens. Vários factores podem explicar esta elevada sensibilidade: aumento da expressão de CYP1A1, redução da capacidade da reparação do DNA e aumento da incidência da mutação do gene K-ras em mulheres fumadoras.

Alguns factores de crescimento têm sido reconhecidos como estimulantes do crescimento de ambas as células normais e neoplásicas do pulmão. Um gene mais activo na mulher (gastrin–releasing peptide receptor – GRPR) do que no homem pode explicar que mulheres fumadoras tenham duas vezes mais possibilidades de

contrair o cancro do pulmão do que os homens fumadores. 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. As mulheres têm duas cópias do gene GRPR(Xp22), enquanto que os homens têm uma cópia (Y homólogo).

Para além disso, é mais favorável na mulher a resposta ao tratamento e a sobrevida depois do diagnóstico, independentemente do estádio e histologia.[9,10,11]

5. TIPO HISTOLÓGICO E ESTÁDIO NA INCIDÊNCIA DE APRESENTAÇÃO EM PORTUGAL E NO MUNDO

Existe uma diferença na distribuição dos tipos histológicos do CP entre o homem e a mulher que não é totalmente explicada pelas diferenças nos padrões de tabagismo (Tabela II).

Tabela II. Incidência de cancro do pulmão por tipos histológicos e sexo

	Mulheres (%)		Homens (%)	
	< 45 anos	> 45 anos	< 45 anos	> 45 anos
Adenocarcinoma	38,5	28,4	23,0	22,0
C. Bronquíolo-alveolar	6,3	50,0	2,0	1,6
C. Epidermóide	14,6	17,5	22,5	33,9
C. Pequenas Células	14,6	22,8	13,0	18,8
C. Grandes Células	15,6	14,4	22,0	14,7
Carcinóides	9,4	2,6	5,0	0,7
Outros	1,0	10,6	12,5	8,4

O cancro do pulmão de não pequenas células representa 80 % de todos os cancros do pulmão na mulher, sendo o adenocarcinoma o mais comum, ao contrário do homem, predominando neste o carcinoma epidermóide. No entanto, as mulheres que fumam apresentam um maior risco de desenvolver cancro do pulmão de pequenas células do que carcinoma epidermóide do pulmão, sendo que os homens fumadores têm um risco similar para ambos os tipos histológicos. Para além disto, as mulheres fumadoras são mais susceptíveis de desenvolver adenocarcinoma do pulmão, e os estrogénios podem ter um factor de causalidade neste fenómeno.[1,2]

Cerca de 70 % dos casos de CP na mulher apresentam-se com estádio localmente avançado ou metastizado.[5,6]

6. DOENÇAS COEXISTENTES QUE PREDISPÕEM AO CANCRO DO PULMÃO

6.1. Cancro associado com doenças não malignas

A existência de patologia pulmonar prévia está associada a um risco de desenvolver CP de 1,2 para o homem e 1,56 para a mulher.

A doença pulmonar obstrutiva crónica é a doença com maior probabilidade de desenvolver tumor. Concretamente, o risco é maior para desenvolver Adenocarcinoma (particularmente no doente enfisematoso) – até quatro vezes mais.

A tuberculose acarreta um risco aumentado no local da infecção primária – cancro de cicatriz.

Nas doenças restritivas, a fibrose pulmonar tem um risco aumentado de CP. A Silicose, está classificada como provável “carcinogéneo pulmonar” (International Agency for Research on Cancer – IARC).[1,2]

2.2. Cancro associado a vírus

A infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV) é reconhecida na patogénese do cancro do colo do útero.

Os vírus HPV mais frequentes são os tipos 6 e 11, associados a neoplasia intra-epitelial, e os tipos 16 e 18, associados ao carcinoma do colo do útero invasivo. Alguns estudos demonstraram a presença de ADN do HPV no tumor de 49 % de mulheres com CP que também tinham história de neoplasia do colo do útero de alto grau. Curiosamente, a infecção por HPV parece estar mais associada ao carcinoma epidermóide do pulmão.

Está reconhecido universalmente que o HPV é um agente etiológico no CP. É também possível que uma associação entre o HPV e o CP seja o reflexo da coexistência do elevado e precoce consumo tabágico e contactos sexuais mais frequentes.[20]

BIBLIOGRAFIA

1. Parkin M, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(2): 74-108.
2. Parkin M, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan. *Int J Cancer* 2001; 94(2): 153-6.
3. Borras M, Fernandez E, Gonzalez J, *et al*. Lung cancer mortality in European regions (1955-1997). *Ann Oncol* 2003; 14(1): 159-61.
4. Patel D, Bach P, Kris M. Lung cancer in US women: a contemporary epidemic. *JAMA* 2004; 291(14): 1763-8.
5. 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(7): 1087-93.
6. Visbal L, Williams B, Nichols F, *et al*. Gender differences in non-small-cell lung cancer survival: an analysis of 4,618 patients diagnosed between 1997 and 2002. *Ann Thorac Surg* 2004; 78(1): 209-15.
7. Wei Q, Cheng L, Amos C, *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.
8. Kreuzer M, Boffetta P, Whitley E, *et al*. Gender differences in lung cancer risk by smoking: a multicentre case-control study in Germany and Italy. *Br J Cancer* 2000; 82(1): 227-33.
9. Dressler C, Fratelli C, Babb J, *et al*. Gender differences in genetic susceptibility for lung cancer. *Lung Cancer* 2000; 30: 153-60.
10. Shriver P, Bourdeau H, Gubish C, *et al*. Sex-specific expression of gastrin-releasing peptide receptor: relationship to smoking history and risk of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(1): 24-33.
11. Cavalieri E, Frenkel K, Liehr J, Rogan E, Roy D. Estrogens as endogenous genotoxic agents–DNA adducts and mutations. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2000; 27: 75-93.
12. Kreuzer M, Gerken M, Heinrich J, Kreienbrock L, Wichmann H. Hormonal factors and risk of lung cancer among women? *Int J Epidemiol* 2003; 32(2): 263-71.
13. Siegfried M. Women and lung cancer: does oestrogen play a role? *Lancet Oncol* 2001; 2(8): 506-13.
14. Kreuzer M, Gerken M, Heinrich J, Kreienbrock L, Wichmann H. Hormonal factors and risk of lung cancer among women? *Int J Epidemiol* 2003; 32(2): 263-71.
15. Siegfried M. Women and lung cancer: does oestrogen play a role? *Lancet Oncol* 2009; 2(8):506-13.
16. Tricker R. Environmental tobacco smoke, genetic susceptibility, and risk of lung cancer in never-smoking women. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92(9): 760-1.
17. Michaud DS, Feskanich D, Rimm EB, *et al*. Intake of specific carotenoids and risk of lung cancer in 2 prospective US Cohorts. *Am J Clin Nutr* 2000; 72: 990-7.
18. Seow A, Poh WT, Teh M, *et al*. Diet, reproductive factors and lung cancer risk among Chinese women in Singapore: evidence for a protective effect of soy in non-smokers. *Int J Cancer* 2002; 97: 365-71.
19. Adami, *et al*. *European Journal of Epidemiology* 2005; 20: 565-74.
20. Cheng Y-W, Chiou H-L, Sheu G-T, *et al*. The association of human papillomavirus 16/18 infection with lung cancer among non-smoking Taiwanese women. *Cancer Res* 2001; 61: 2799-803.

GRUPO de ESTUDOS do CANCRO do PULMÃO

Alimentação, Estado Nutricional e Cancro do Pulmão na Mulher

Sónia Xará[1], Luís Silva[2]

soniaxara@chvng.min-saude.pt
[1] Nutricionista. Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho, EPE.
[2] Estagiário do 4.º ano da Licenciatura em Ciências da Nutrição. Faculdade de Ciências da Nutrição e Alimentação da Universidade do Porto.

RESUMO

O cancro do pulmão é uma das neoplasias malignas com maior incidência em todo o Mundo, tendo esta uma tendência a aumentar, principalmente nas mulheres. Esta patologia, constitui a principal causa de morte por cancro em ambos os sexos. No sexo feminino, micronutrientes como a luteína e o alfa-caroteno e um maior perímetro da cintura, encontram-se associados ao risco de desenvolvimento de cancro do pulmão. O ângulo de fase, determinado por bioimpedância, é um importante indicador da sobrevivência em doentes com cancro do pulmão. A desnutrição é frequente e apresenta consequências várias, muitas vezes associadas a quadros debilitantes com impacto significativo na qualidade de vida do doente.

Palavras-chave: cancro do pulmão, mulher, desnutrição, composição corporal.

1. INTRODUÇÃO

O Cancro do Pulmão (CP) tem atingido níveis preocupantes em todo o mundo. Em 2002 apresentava, em ambos os sexos, uma incidência de 1,35 milhões de novos casos por ano e 1,18 milhões de mortes.[1]

Na Europa, em 2006, o CP apresentou uma incidência de 386 300 casos diagnosticados, sendo o segundo tipo de cancro mais frequente no sexo masculino (292 200 casos). No sexo feminino, constituiu o quarto tipo de cancro mais frequente (94 100 casos), verificando-se um aumento progressivo da doença nesta população[2,3]. Esta patologia constituiu a principal causa de morte por neoplasia, com um registo de 334 800 mortes (253 300 no sexo masculino e 81 500 no sexo feminino)[2].

Em Portugal, o CP constitui o terceiro tipo de cancro com maior incidência (34/100 000), sendo 28/100 000 novos casos do sexo masculino e 6/100 000 do sexo feminino, constituindo assim a principal causa de morte por neoplasia.

Um dos principais problemas é o diagnóstico tardio, que leva a que a sobrevivência global ao fim de 5 anos seja de apenas 15 %. Cerca de 85 % do total de casos de CP referem-se a Cancro do Pulmão Não Pequenas Células (CPNPC)[4].

De acordo com o *US Department of Health and Human Services* (EUA, 2001), desde 1950 que a mortalidade por CP aumentou 600 % no sexo feminino e 200 % no sexo masculino[5].

Chang *et al* (2007), numa amostra constituída por 5320 mulheres e 5441 homens com CPNPC em estadio I, verificou uma sobrevivência aos 5 anos de 63 % no sexo feminino e 52,8 % no sexo masculino[6].

Uma vez que o CP assume um comportamento diferente relativamente a incidência e mortalidade de acordo com o sexo do doente, é pertinente analisar se a alimentação e/ou o estado nutricional destes doentes diferem também de acordo com o sexo.

2. ALIMENTAÇÃO – FACTOR DE RISCO PARA O DESENVOLVIMENTO DE CANCRO DO PULMÃO?

Os hábitos tabágicos constituem o principal factor de risco para o desenvolvimento do CP[7]. No entanto, além deste, é importante considerar outros factores de risco para o desenvolvimento desta patologia.

A alimentação como factor de risco no desenvolvimento de CP tem sido objecto de diversos estudos.

Admite-se que antioxidantes, como os carotenóides ou as vitaminas C e E, possam ter um importante papel na prevenção da carcinogénese[3].

Uma revisão sistemática que incluiu artigos existentes em base de dados electrónica até Setembro de 2007, analisou a associação entre os carotenóides e o CP, concluindo que não existe associação entre a suplementação de beta-caroteno e a diminuição do risco de desenvolvimento desta patologia[8].

Ito *et al* (2005), num estudo realizado em 211 doentes com CP, demonstrou uma associação inversa (apesar de não apresentar diferenças com significado estatístico) entre os níveis séricos de luteína e alfa-caroteno e o risco de CP, no sexo feminino. Não foram encontradas associações entre os níveis séricos de beta-caroteno e retinol e o risco de CP[9].

Estudos epidemiológicos com o objectivo de relacionar a ingestão de chá e cancro são frequentes. Em geral, os estudos sobre chá, flavonóides e CP, indicam uma reduzida associação benéfica, principalmente em não-fumadores[10].

A relação entre a ingestão de fruta e vegetais e a incidência de CP é controversa. Vários estudos observacionais indicam um papel protector destes alimentos no desenvolvimento de CP. No entanto, um estudo realizado por Dosil-Díaz *et al* (2008), cujo objectivo foi analisar o efeito da ingestão de fruta e vegetais no risco de CP, demonstrou que os vegetais de folha verde, ao contrário da fruta, podem ter um efeito protector no desenvolvimento da doença[11].

A alimentação como factor de risco para o desenvolvimento de CP em geral e especificamente na mulher, permanece apenas como uma possibilidade, sendo necessários mais estudos que reforcem os resultados apresentados anteriormente.

3. DESNUTRIÇÃO E CANCRO DO PULMÃO

A avaliação do estado nutricional é essencial nos doentes oncológicos, uma vez que a desnutrição é um problema comum nestes doen-

tes, não constituindo os doentes com CP excepção. A frequência da desnutrição varia de acordo com a localização do tumor, com o estadio da doença e com a opção terapêutica instituída. Cerca de 46 % dos doentes com CP encontram-se desnutridos[12]. Num estudo realizado em 56 doentes com CPNPC (14 do sexo feminino e 42 do sexo masculino) e após estratificação por estadio da doença (Grupo 1: estadio I, II e IIIa *vs* Grupo 2: estadio IIIb e IV), verificou-se que, segundo o *Patient Generated – Subjective Global Assessment* (PG-SGA), apenas um doente do Grupo 1 se apresentava moderadamente desnutrido (7,1 %), enquanto 35,7 % dos doentes do Grupo 2 apresentavam desnutrição moderada e 9,5 % desnutrição grave[13]. Em casos graves, a desnutrição pode evoluir para caquexia, que é uma síndrome multifactorial que se caracteriza pela perda de massa livre de gordura, *wasting* muscular, e comprometimento das funções imunitárias, físicas e psicológicas[14,15].

Todos os doentes com cancro, independentemente do sexo, devem ser sujeitos a rastreio nutricional desde a altura do diagnóstico e, posteriormente, de acordo com a necessidade clínica, devendo este procedimento ser incorporado na rotina de todas as unidades de saúde. O rastreio nutricional permite que os doentes em risco de desnutrição possam ser devidamente identificados, avaliados e tratados, retardando tanto quanto possível a sua desnutrição, com consequente perda de qualidade de vida[16-18]. Existem diversos instrumentos de avaliação nutricional. O PG-SGA é um instrumento de avaliação nutricional, desenvolvido especificamente para doentes oncológicos e reconhecido pelo *Oncology Nutrition Dietetic Group* da *American Dietetic Association* como método de avaliação nutricional de referência para este tipo de doentes[19]. Este instrumento, permite a identificação dos doentes desnutridos e indica o tipo de intervenção nutricional mais adequada[19-21]. Uma intervenção nutricional atempada, é determinante para a melhoria do estado nutricional do doente e no controlo de complicações associadas à diminuição da ingestão alimentar e aos efeitos secundários dos tratamentos, sendo de extrema importância no prognóstico e na qualidade de vida dos doentes[22]. No entanto, as estratégias nutricionais não são muitas vezes suficientes para a prevenção e tratamento da caquexia[23].

Em doentes com CP a idade por si só não é considerado o factor *major* para a sobrevivência, mas sim o estado geral definido pelo *performance status* e o sexo, estando o sexo feminino associado a maior sobrevivência[24].

Vários estudos têm analisado o efeito do ácido eicosapentanóico (EPA) no tratamento da desnutrição em doentes com CP, contudo os resultados obtidos permanecem controversos.

Marian *et al* (2005), refere resultados benéficos com a inclusão de EPA no tratamento de doentes oncológicos desnutridos (melhoria da função imunitária, diminuição do crescimento tumoral e aumento da sobrevivência)[25].

Bauer *et al* (2005), num estudo realizado em doentes caquéticos com CPNPC e cancro pancreático, em que os doentes receberam aconselhamento nutricional semanal e foram aconselhados a ingerir um suplemento nutricional energético e proteico enriquecido com EPA por um período de 8 semanas, observaram um aumento da ingestão nutricional, melhoria do estado nutricional, segundo o PG-SGA, e de qualidade de vida[26]. No entanto, um estudo posterior, conclui não existir benefício significativo na inclusão de EPA no tratamento da caquexia no doente oncológico[27].

4. ANTROPOMETRIA E COMPOSIÇÃO CORPORAL

A avaliação antropométrica e a determinação da composição corporal, são importantes na avaliação do estado nutricional e na monitorização de doentes oncológicos. No entanto, são insuficientes os estudos que analisam estes parâmetros em doentes com CP, especialmente em doentes com CP de Pequenas Células.

Garth *et al* (2000), demonstrou uma relação positiva entre o Índice de Massa Corporal e o risco de CP, em não fumadores e ex – fumadores. Tal relação é modificada pela idade, nos homens, mas não nas mulheres[28].

A associação positiva entre o perímetro da cintura e o risco de CP no sexo feminino, foi descrita num estudo efectuado por Olson *et al* (2002). Este demonstrou que, mulheres com perímetro da cintura superior a 99,00 cm têm um risco de desenvolver CP 1,8 vezes maior, comparativamente com as que apresentam um perímetro da cintura inferior ou igual a 75,56 cm[29].

Ferrigno (2001), num estudo realizado em 336 homens e 52 mulheres com CPNPC, demonstrou que, valores superiores a 28 cm de perímetro do braço e superiores a 10 mm de prega cutânea tricipital, estão fortemente relacionados com um aumento da sobrevivência em 44 e 46 semanas respectivamente[30].

Harvie *et al* (2003), num estudo com uma amostra de 15 homens e 6 mulheres com este mesmo tipo histológico, avaliados antes e um mês após quimioterapia, verificou que havia no sexo masculino um aumento de massa gorda, perda de massa magra e diminuição do gasto energético em repouso, ao contrário do sexo feminino. Uma possível explicação para esta alteração é o facto do sexo feminino apresentar reservas energéticas (gordura) superiores às do sexo masculino[31].

A Bioimpedância é um método não invasivo frequentemente usado na análise da composição corporal. Esta permite a determinação de parâmetros bioeléctricos como a resistência e a reactância. A resistência define-se como a oposição oferecida pelo organismo à passagem de uma corrente eléctrica alternada e encontra-se inversamente relacionada com o teor de água e conteúdo electrolítico dos tecidos. A reactância está relacionada com a capacitância das membranas das células, podendo variar de acordo com a sua integridade, a sua função e composição[32,33]. A resistência e a reactância permitem a determinação do ângulo de fase, que constitui um bom indicador do prognóstico de doentes em diversas situações crónicas, uma vez que é sensível a alterações nas propriedades eléctricas dos tecidos. Assim, um baixo ângulo de fase, é indicador de menor sobrevivência em patologias como cancro do pâncreas, colo-rectal e inclusivamente em doentes com CP[34-37].

Um estudo realizado em 63 homens com CPNPC, estadios IIIb e IV, verificou que a sobrevivência destes doentes estava mais relacionada com um ângulo de fase inferior ou igual a 4,5° do que com a perda de peso[37].

Gupta *et al* (2009), num estudo realizado em 93 doentes do sexo masculino e 72 do sexo feminino com diagnóstico de CPNPC, verificou que existem diferenças significativas no ângulo de fase após estratificação por sexos (5,6.º no masculino e 4,9.º no feminino). Em relação à sobrevivência, doentes com um ângulo de fase igual ou inferior a 5,3.º têm uma sobrevivência média de 7,6 meses, enquanto que doentes com valores superiores a 5,3.º apresentam uma sobrevivência média de 12,4 meses[38]. O ângulo de fase apresenta-se então como um promissor indicador

na previsão do resultado clínico, no entanto, são necessários estudos, de modo a estabelecer a sua importância na monitorização de doentes com CP.

5. CONCLUSÕES

Apesar de determinados parâmetros nutricionais apresentarem comportamentos diferentes de acordo com o sexo, são necessários mais estudos de modo a estabelecer relações e recomendações destes parâmetros. Independentemente do sexo do doente, todos devem ser sujeitos a rastreio nutricional de modo a que os doentes desnutridos sejam correctamente identificados, avaliados e tratados.

BIBLIOGRAFIA

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55(2): 74--108.
2. Ferlay J, Autier P, Boniol M, *et al*. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18(3): 581-92.
3. Waitzberg DL. *Dieta, Nutrição e Câncer*. São Paulo: Editora Atheneu, 2006. Câncer de Pulmão: pp. 218-24.
4. Parente B, Queiroga H, Teixeira E, Sotto-Mayor R, *et al*. Estudo epidemiológico do cancro do pulmão em Portugal nos anos de 2000/2002. *Rev Port Pneumol* 2007; 13(2): 255-65.
5. Sotto-Mayor R. [Lung cancer in women: a different entity?]. *Rev Port Pneumol* 2006; 12(5): 545-61.
6. Chang MY, Mentzer SJ, Colson YL, Linden PA, *et al*. Factors predicting poor survival after resection of stage IA non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134(4): 850-6.
7. Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, Keegan TH, *et al*. Lung cancer incidence in never smokers. *J Clin Oncol* 2007; 25(5): 472-8.
8. Gallicchio L, Boyd K, Matanoski G, Tao XG, *et al*. Carotenoids and the risk of developing lung cancer: a systematic review. *Am J Clin Nutr* 2008; 88(2): 372-83.
9. Ito Y, Wakai K, Suzuki K, Ozasa K, *et al*. Lung cancer mortality and serum levels of carotenoids, retinol, tocopherols, and folic acid in men and women: a case-control study nested in the JACC Study. *J Epidemiol* 2005; 15 (Suppl 2): S140-9.
10. Arts IC. A review of the epidemiological evidence on tea, flavonoids, and lung cancer. *J Nutr* 2008; 138(8): 1561S-66S.
11. Dosil-Diaz O, Ruano-Ravina A, Gestal-Otero JJ, Barros-Dios JM. Consumption of fruit and vegetables and risk of lung cancer: a case-control study in Galicia, Spain. *Nutrition* 2008; 24(5): 407-13.
12. Stratton RJ GC, Elia M. Prevalence of Disease--related malnutrition. In *Disease-Related Malnutrition: an evidence-based approach to treatment*. CABI Publishing; 2003. Chapter 2. pp. 35-92.
13. Xará S, Parente B, Amaral TF. Risco nutricional e desnutrição em doentes com cancro do pulmão de não pequenas células. *Rev Port Pneumol* 2008; 14(4): S218.
14. Argiles JM. Cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs* 2005; 9 (Suppl 2): S39-50.
15. Fearon KC. Cancer cachexia: developing multimodal therapy for a multidimensional problem. *Eur J Cancer* 2008; 44(8): 1124-32.
16. Davies M. Nutritional screening and assessment in cancer-associated malnutrition. *Eur J Oncol Nurs* 2005; 9 (Suppl 2): S64-73.
17. Elia M, Zellipour L, Stratton RJ. To screen or not to screen for adult malnutrition? *Clin Nutr* 2005; 24(6): 867-84.
18. Huhmann MB, Cunningham RS. Importance of nutritional screening in treatment of cancer-related weight loss. *Lancet Oncol* 2005; 6(5): 334-43.
19. Bauer J, Capra S, Ferguson M. Use of the scored Patient-Generated Subjective Global Assessment (PG-SGA) as a nutrition assessment tool in patients with cancer. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56(8): 779-85.
20. Isenring E, Bauer J, Capra S. The scored Patient--generated Subjective Global Assessment (PG--SGA) and its association with quality of life in ambulatory patients receiving radiotherapy. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57(2): 305-9.

21. McVallum PD PC. Patient-Generated Subjective Global Assessment. In *The Clinical Guide to Oncology Nutrition*. Chicago, Illinois: The American Dietetic Association, 2000. Chapter 2. pp. 11-23.
22. Gudny Geirsdottir O, Thorsdottir I. Nutritional status of cancer patients in chemotherapy; dietary intake, nitrogen balance and screening. *Food Nutr Res* 2008; 52
23. Argiles JM, Meijsing SH, Pallares-Trujillo J, Guirao X, Lopez-Soriano FJ. Cancer cachexia: a therapeutic approach. *Med Res Rev* 2001; 21(1): 83-101.
24. Deppermann KM. Influence of age and comorbidities on the chemotherapeutic management of lung cancer. *Lung Cancer* 2001; 33 (Suppl 1): S115-20.
25. van Bokhorst-de van der Schueren MA. Nutritional support strategies for malnourished cancer patients. *Eur J Oncol Nurs* 2005; 9 (Suppl 2): S74-83.
26. Bauer JD, Capra S. Nutrition intervention improves outcomes in patients with cancer cachexia receiving chemotherapy–a pilot study. *Support Care Cancer* 2005; 13(4): 270-4.
27. Fearon KC, Barber MD, Moses AG, Ahmedzai SH, *et al*. Double-blind, placebo-controlled, randomized study of eicosapentaenoic acid diester in patients with cancer cachexia. *J Clin Oncol* 2006; 24(21): 3401-7.
28. Rauscher GH, Mayne ST, Janerich DT. Relation between body mass index and lung cancer risk in men and women never and former smokers. *Am J Epidemiol* 2000; 152(6): 506-13.
29. Olson JE, Yang P, Schmitz K, Vierkant RA, *et al*. Differential association of body mass index and fat distribution with three major histologic types of lung cancer: evidence from a cohort of older women. *Am J Epidemiol* 2002; 156(7): 606-15.
30. Ferrigno D, Buccheri G. Anthropometric measurements in non-small-cell lung cancer. *Support Care Cancer* 2001; 9(7): 522-7.
31. Harvie MN, Campbell IT, Thatcher N, Baildam A. Changes in body composition in men and women with advanced nonsmall cell lung cancer (NSCLC) undergoing chemotherapy. *J Hum Nutr Diet* 2003; 16(5): 323-6.
32. Lukaski HC, Bolonchuk WW, Hall CB, Siders WA. Validation of tetrapolar bioelectrical impedance method to assess human body composition. *J Appl Physiol* 1986; 60(4): 1327-32.
33. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, *et al*. Bioelectrical impedance analysis – part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 2004; 23(5): 1226-43.
34. Gupta D, Lammersfeld CA, Burrows JL, Dahlk SL, *et al*. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in advanced colorectal cancer. *Am J Clin Nutr* 2004; 80(6): 1634-8.
35. Gupta D, Lis CG, Dahlk SL, Vashi PG, *et al*. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in advanced pancreatic cancer. *Br J Nutr* 2004; 92(6): 957-62.
36. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, *et al*. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58(2): 71--96.
37. Toso S, Piccoli A, Gusella M, Menon D, *et al*. Altered tissue electric properties in lung cancer patients as detected by bioelectric impedance vector analysis. *Nutrition* 2000; 16(2): 120-4.
38. Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, King J, *et al*. Bioelectrical impedance phase angle in clinical practice: implications for prognosis in stage IIIB and IV non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2009; 9:37.

Diferenças sexuais nos subtipos histológicos do Cancro do Pulmão: Estudo epidemiológico comparativo dos anos 2001-2003 e 2006-2008 no CHVNGaia / Espinho, EPE

Rosete Nogueira[1] e Ana Antunes[2]

rosetenogueira@gmail.com
[1] Assistente Hospitalar Graduada de Anatomia Patológica.
[2] Interna do Internato Complementar de Pneumologia. Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia / Espinho, EPE.

RESUMO

Introdução: O cancro do pulmão ocorre em vários subtipos histológicos, e nas últimas décadas tem-se assistido a alterações na sua distribuição quer em termos geográficos, quer temporais. Esta distribuição é também diferente em homens e mulheres.
Objectivo: Estudo epidemiológico comparativo dos subtipos histológicos do cancro do pulmão, tendo em conta o género sexual, nos períodos 2001-2003 e 2006-2008, no CHVNGaia / Espinho.
Material e Métodos: A incidência do cancro do pulmão foi obtida através do registo de tumores do grupo oncológico de pulmão, assim como a sua distribuição sexual, e os diferentes subtipos: Adenocarcinoma (AC), Carcinoma bronquíolo-alveolar (CBA), Carcinoma epidermóide/escamoso (CE), Carcinoma pulmonar de células pequenas (CPCP), Carcinoma pulmonar não células pequenas (CPNCP), Carcinoma de células grandes (CCG), Tumores neuroendócrinos bem diferenciados: carcinóide típico e atípico (TNBD), Linfoma Não Hodgkin (LNH), Metástases (MT), Mesotelioma (MM).
Resultados: Os 4 tipos mais frequentes nos períodos estudados foram o AC, CE, CPCP, CPNCP, perfazendo os outros subtipos 10 % e 8,8 % dos tumores no período 2001-2003 e 2006-2008, respectivamente.
No período 2001-2003 houve um total de 422 casos de cancro do pulmão sendo o subtipo mais frequente o AC, com 35,1 % casos, 18,2 % deles ocorrendo no género feminino e 81,8 % no masculino. O CE foi diagnosticado em 25,8 % casos, sendo 7,3 % no género feminino e 92,7 % no masculino. No subgrupo CPCP foram registados 9,5 % casos, todos no género masculino. O CPNCP foi diagnosticado em 16,4 % casos, 15,9 % em mulheres e 84,1 % em homens.
No período 2006-2008 houve um total de 319 casos de cancro do pulmão sendo o subtipo mais frequente o AC, com 36,9 % casos, 23,7 % em mulheres e 76,3 % em homens. O CE foi diagnosticado em 19,1 % casos, 6,6 %

casos no género feminino e 93,4 % no masculino. Houve 12,2 % casos com diagnóstico de CPCP, 17,9 % no grupo das mulheres e 82,1 % no dos homens. O CPNCP foi diagnosticado em 22,3 % dos casos, 18,3 % em mulheres e 81,7 % em homens.
Discussão: Houve variações temporais, na incidência dos subtipos histológicos major nos dois períodos estudados. O AC, englobando o AC e o CBA, foi o mais frequente em ambos os sexos e a sua incidência manteve-se estável tanto no género masculino como no feminino. O CE diminuiu a sua incidência em ambos os sexos: 28 *vs* 22 % nos homens e 13 *vs* 6 % nas mulheres. O CPCP foi mais frequente no sexo masculino e não se registou variação relevante nas suas percentagens. O CPNCP ocorreu em 16,4 % dos casos do período 2001-2003 e em 22 % no período 2006-2008, registando-se aumento da sua incidência em ambos os sexos.
Conclusões: A identificação de variações temporais na incidência dos subtipos histológicos do cancro do pulmão e a sua distribuição tendo em conta o género sexual, conforme foi documentado neste estudo, poderá contribuir para o conhecimento dos mecanismos patológicos e etiológicos envolvidos na carcinogénese do cancro do pulmão.

Palavras-chave: histologia, género sexual, incidência, cancro do pulmão, CHVNGaia / Espinho.

1. INTRODUÇÃO

O cancro do pulmão ocorre em vários subtipos histológicos. Nas últimas décadas tem-se assistido a alterações na sua distribuição quer em termos geográficos, quer temporais, e o conhecimento destas modificações pode ajudar no reconhecimento dos mecanismos patológicos e etiológicos do cancro do pulmão. Factores geográficos e temporais são também diferentes em homens e mulheres.

Um aparente aumento de casos de Adenocarcinoma (AC) em mulheres foi observado, nomeadamente na Europa, podendo indicar a existência de alguns factores de risco ambiental local e alterações dos hábitos tabágicos[1]. O AC pulmonar tem vindo a aumentar na Europa[3], na América do Norte[4], e na Ásia, podendo este aumento ser artefactual ou real[3]. Factores geográficos e temporais são diferentes em homens e mulheres havendo estudos que referem que ambos são igualmente susceptíveis ao desenvolvimento do cancro do pulmão a partir de determinados níveis de exposição ao tabaco, sendo esta uma hipótese mais reforçada que a maior susceptibilidade individual do género feminino[4].

Apesar dos estudos de investigação, os mecanismos envolvidos na histogénese dos diferentes subtipos permanece desconhecido, e nas últimas décadas tem-se assistido a alterações na distribuição dos subtipos histológicos do cancro do pulmão quer em termos geográficos, quer temporais[1,2], podendo o conhecimento destas modificações ajudar no reconhecimento dos mecanismos patológicos e etiológicos envolvidos na carcinogénese do cancro do pulmão[5].

2. OBJECTIVO

Estudo epidemiológico comparativo dos subtipos histológicos do cancro do pulmão, tendo em conta o género sexual, nos doentes do grupo oncológico do pulmão nos períodos 2001-2003 e 2006-2008, do Centro Hospitalar de VNGaia / Espinho, EPE.

3. MATERIAL E MÉTODOS

A incidência do cancro do pulmão nos doentes do CHVNGaia / Espinho, foi obtida através do registo de tumores do grupo oncológico de pulmão, incluindo a sua distribuição sexual, e os subtipos mais frequentes com a classificação: Adenocarcinoma – AC – (Figura 1 e 1a), Carcinoma bronquíolo-alveolar – CBA – (Figuras 2 e 2a), Carcinoma epidermóide/escamoso – CE – (Figura 3), Carcinoma pulmonar de células pequenas – CPCP – (Figuras 4, 4a, 4b), Carcinoma pulmonar não células pequenas – CPNCP – (Figura 5), Carcinoma de células grandes – CCG – (Figura 6), Tumores neuroendócrinos bem diferenciados – TNBD: carcinóide típico (Figuras 7 e 7a) e atípico (Figuras 8 e 8a), Linfoma Não Hodgkin (LNH), Metástases (MT), Mesotelioma (MM).

4. RESULTADOS

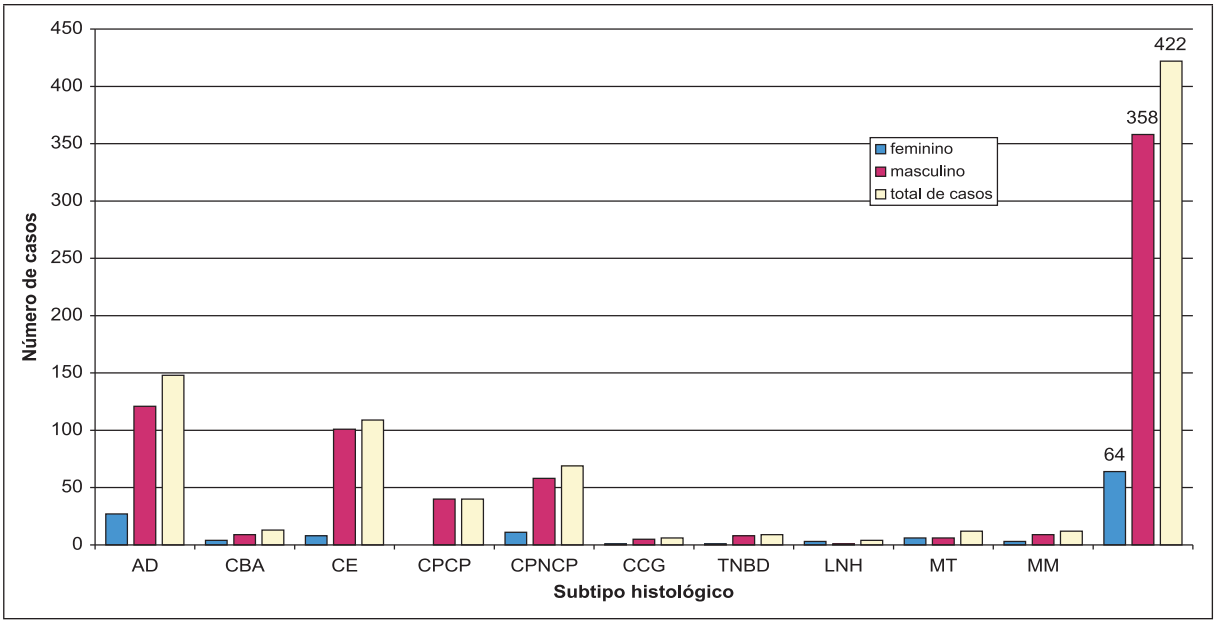
No período 2001-2003 (Gráfico 1) houve um total de 422 casos de cancro do pulmão – 358 H, 64 (15 %) M – sendo o subtipo mais frequente o AC, com 148 (35,1 %) casos, 27 (18,2 %) ocorrendo no género feminino e 121 (81,8 %) no masculino. Considerando o subtipo CBA isolado, houve 13 (3,1 %) casos, 4 (30,8 %) ocorrendo no género feminino e 9 (69,2 %) no masculino.

O CE foi diagnosticado em 109 (25,8 %) casos, 8 (7,3 %) em mulheres e 101 (92,7 %) em homens.

No subgrupo CPCP foram diagnosticados 40 (9,5 %) casos, todos no género masculino.

O CPNCP foi diagnosticado em 69 (16,4 %) casos, 11 (15,9 %) em mulheres e 58 (84,1 %) em homens.

Gráfico 1. Distribuição dos subtipos histológicos no período 2001-2003



O CCG teve uma incidência inferior quando comparado com os subtipos anteriores, 6 (1,4 %) casos, 1 (16,7 %) no grupo das mulheres e 5 (83,3 %) no grupo dos homens. Os TNBD foram diagnosticados em 9 (2,1 %) casos; 5 (55,6 %) com critérios de carcinóide típico (1 no género feminino e 4 no masculino), e 4 (44,4 %) com critérios de carcinóide atípico e ocorrendo todos no género masculino.

Houve 4 (0,9 %) casos com diagnóstico de LNH, 3 (75 %) em mulheres e 1 (25 %) em homens.

A MT de outras neoplasias primárias ocorreu em 12 (2,8 %) casos, com distribuição igual pelos dois sexos, sendo a localização primária mais frequente o tubo digestivo. Houve 12 (2,8 %) casos de MM, 9 (75 %) em homens e 3 (25 %) em mulheres.

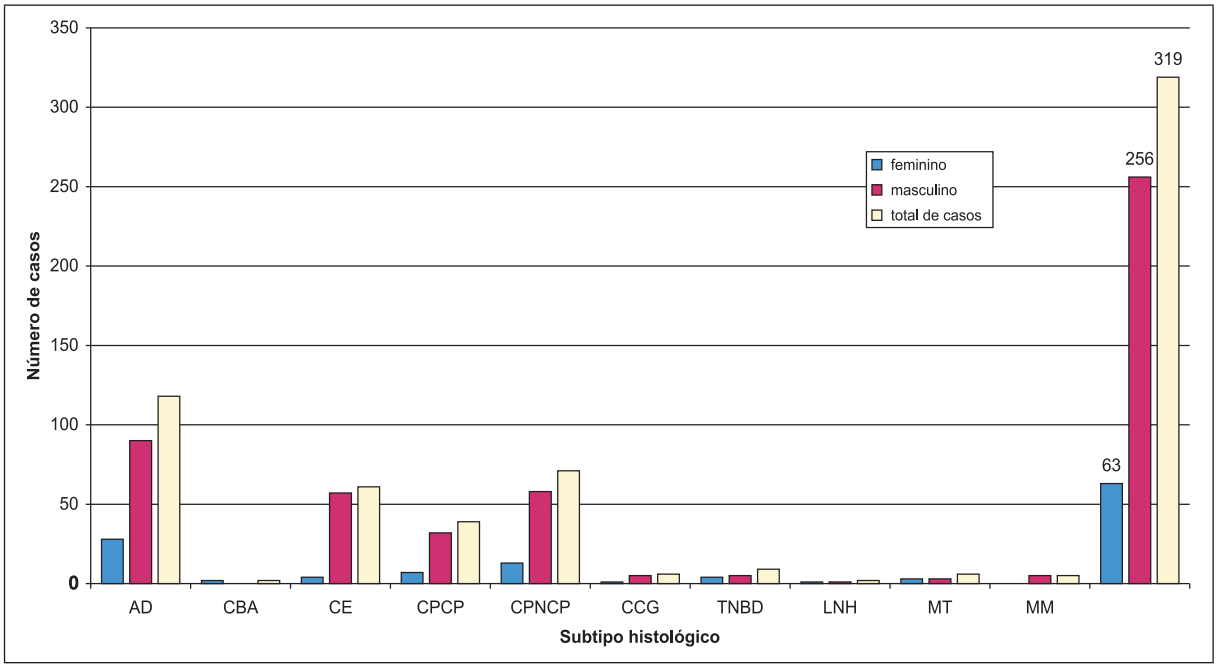
No período 2006-2008 (Gráfico 2) houve um total de 319 de cancro do pulmão – 256 H; 63 (20 %) M – sendo o subtipo mais frequente o AC, com 118 casos (36,9 %), 28 (23,7 %) em mulheres e 90 (76,3 %) em homens. Considerando o subtipo CBA isolado houve apenas 2 (0,6 %) casos e ocorreram no grupo das mulheres.

O CE foi diagnosticado em 61 (19,1 %) casos, sendo 4 (6,6 %) no género feminino e 57 (93,4 %) no masculino.

Houve 39 (12,2 %) casos com diagnóstico de CPCP, 7 (17,9 %) no grupo das mulheres e 32 (82,1 %) no grupo dos homens.

O CPNPC foi diagnosticado em 71 (22,3 %) casos, 13 (18,3 %) em mulheres e 58 (81,7 %) em homens.

Gráfico 2. Distribuição dos subtipos histológicos no período 2006-2008



O CCG teve uma incidência inferior aos subtipos anteriores: 6 (1,9 %) casos, 1 (16,7 %) em mulheres e 5 (83,3 %) em homens.

O subtipo TNBD foi diagnosticado em 9 (2,8 %) casos, 5 (55,6 %) com critérios de carcinóide típico (3 no género feminino e 1 no masculino) e 4 (44,4 %) com critérios de carcinóide atípico e destes 1 (25 %) no género feminino e 3 (75 %) no masculino.

Houve 2 (0,6 %) casos com diagnóstico de LNH, 1 em mulheres e 1 em homens.

A MT de outras neoplasias primárias ocorreu em 6 (1,9 %) casos, com distribuição igual pelos dois sexos, sendo a localização primária mais frequente o tubo digestivo no homem e a mama na mulher.

Houve 5 (1,6 %) casos de MM, todos eles em homens.

5. DISCUSSÃO

Tendo em conta o objectivo primário deste estudo, houve algumas variações temporais, na incidência dos subtipos histológicos major nos dois períodos estudados. (Tabela I).

No sexo feminino (Gráfico 3.1), que teve um número quase igual de doentes nos dois períodos em estudo, correspondentes a 15 e 20 % do total de doentes do primeiro e do segundo períodos, verificou-se um predomínio do AC (englobando o CBA), com cerca de 48 % dos diagnósticos. Documentou-se alguma variação na distribuição dos diferentes subtipos, com aumento do CPCP (0 *vs* 11 %; 0 *vs* 7 casos) e do CPNCP (17 *vs* 21 %) e redução do CE (13 *vs* 6 %; 8 *vs* 4 casos). No entanto, dado que o número total de doentes do sexo feminino é muito pequeno, é difícil tirar conclusões desta comparação.

Tabela I. Comparação da distribuição dos subtipos histológicos entre os dois períodos estudados

	2001-2003		***2006-2008***	
	n	**%**	***n***	***%***
AD + CBA	161	38,2	*120*	*37,6*
CE	109	25,8	*61*	*19,1*
CPCP	40	9,5	*39*	*12,3*
CPNCP	69	16,4	*71*	*22,3*
CCG	6	1,4	*6*	*1,9*
TNBD	9	2,1	*9*	*2,8*
LNH	4	1,0	*2*	*0,6*
MT	12	2,8	*6*	*1,9*
MM	12	2,8	*5*	*1,6*
TOTAL	422		*319*	

No que respeita ao sexo masculino, verificaram-se variações com maior relevo (Gráfico 3.2), atendendo à dimensão da amostra.

Considerando o subtipo adenocarcinoma, (englobando o CBA), ele foi o mais frequente no sexo masculino com cerca de 35 % dos diagnósticos em ambos os períodos temporais. Pelo contrário, o CE, que foi o segundo subtipo mais frequente, registou uma redução de 28 para 22 % entre 2001-2003 e 2006-2008.

O subtipo CPCP manteve-se estável – 11 *vs* 12,5 %.

O CPNCP, um subtipo histológico em que, apesar das técnicas histoquímicas e imunohistoquimicas, não é possível a classificação precisa quanto à diferenciação celular (citoplasmática, uma vez que o citoplasma reflecte o papel funcional da célula), e cujas características nucleares o afastam do CPCP, ocorreu em 16 % dos casos do período 2001-2003 e em 23 % no período 2006-2008.

As variações temporais destes dois subtipos no sexo masculino, reflectiram-se na população global, já que os homens representam mais de 80 % dos doentes estudados.

Gráfico 3.1. Distribuição dos subtipos histológicos no género feminino nos dois períodos de tempo

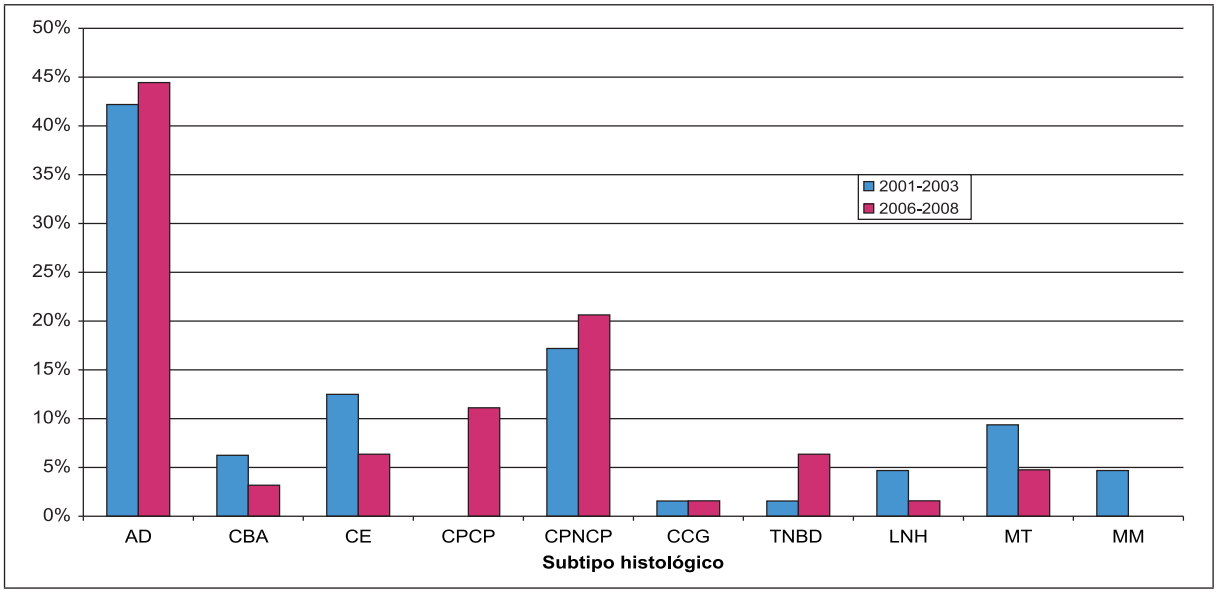


Gráfico 3.2. Distribuição dos subtipos histológicos no género masculino nos dois períodos de tempo

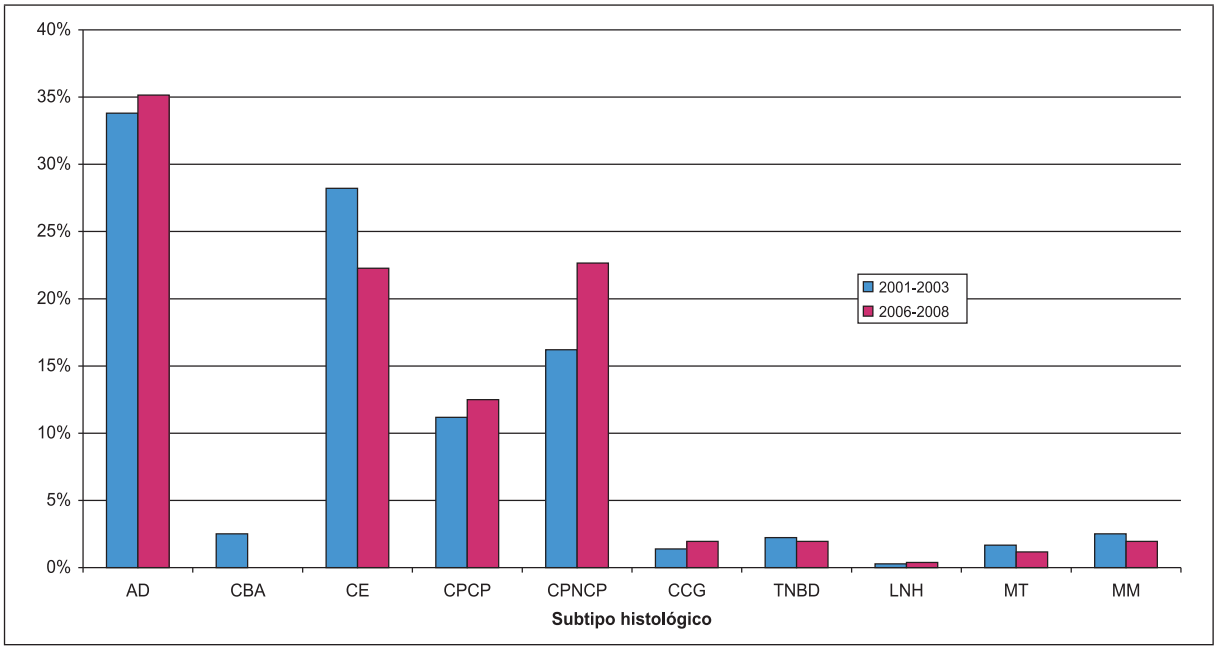
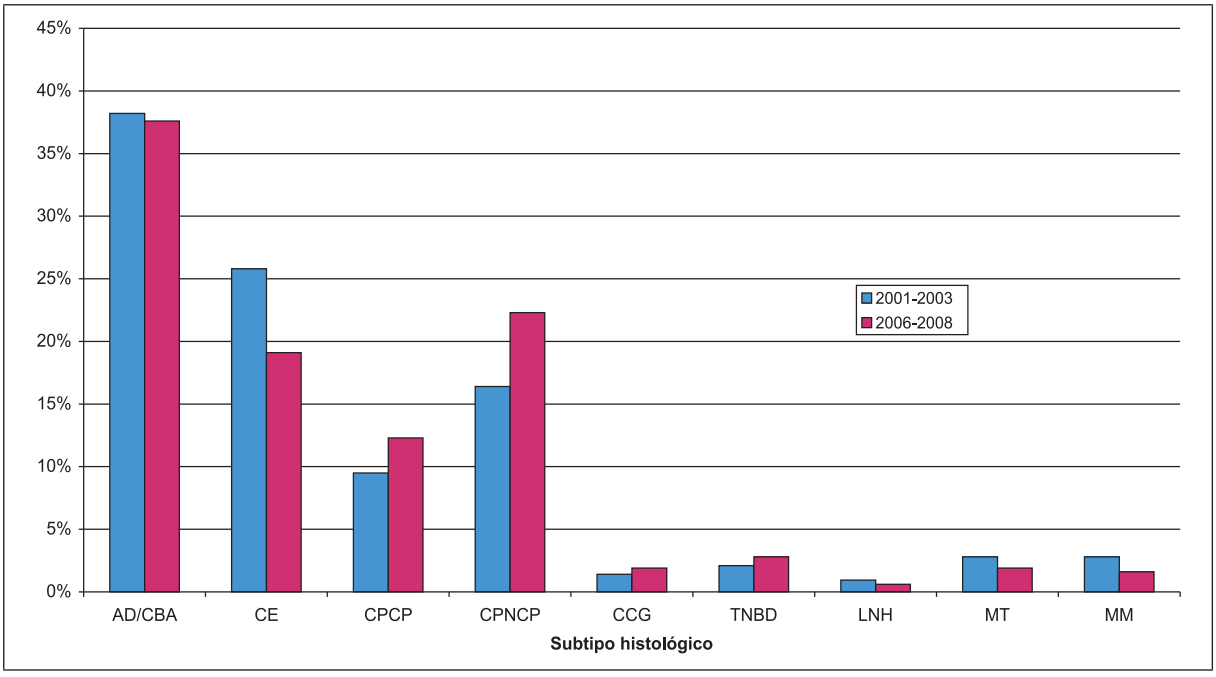


Gráfico 3.3. Distribuição dos subtipos histológicos nos dois períodos de tempo



Na Tabela I e no Gráfico 3.3, podemos verificar essas diferenças para o total dos doentes nos dois períodos em análise. Merecem destaque, a estabilidade da incidência do AC (cerca de 38 %) e do CPCP (9,5 *vs* 12,3 %), a redução da percentagem do CE de 26 para 19 e o aumento da taxa de CPNCP de 17 para 21 %.

O CCG teve uma incidência semelhante em ambos os períodos temporais.

Os TNBD são tumores com morfologia endócrina, com características nucleares e citoplasmáticas peculiares e um padrão variável, característico[5]. Na classificação dos subtipos típico e atípico, está implícita a aplicação de critérios morfológicos bem definidos como o pleomorfismo celular, a necrose, e o índice mitótico sendo os 2 últimos os critérios mais importantes. Relativamente ao índice mitótico, está estabelecido o seguinte: < 2 mitoses / mm^2 – carcinóide típico, entre 2-10 mitoses / mm^2 – carcinóide atípico, > 11 mitoses / mm^2- carcinoma de células pequenas (Figuras 7, 7a, 8, 8a). Considera -se o diagnóstico de carcinoma neuroendócrino de células grandes na presença de nucléolo proeminente e no tamanho nuclear (núcleo habitualmente com três vezes o tamanho do linfócito pequeno).

Na nossa série, os TNBD representaram 2,1 % dos casos no período 2001-2003 e 2,8 % no período 2006-2008.

O LNH representou 0,9 % e 0,6 % das neoplasias e foi mais frequente nas mulheres.

A MT ocorreu em 12 (2,8 %) e 6 casos (1,9 %), no período 2001-2003 e 2006-2008, respectivamente, tendo igual distribuição em ambos os

sexos. A origem primária no tubo digestivo foi a mais frequente no homem, enquanto que a mamária foi a mais frequente na mulher.

O MM foi identificado em 2,8 % e 1,6 % dos casos em cada um dos períodos. Do total de 17 casos, 14 ocorreram no sexo masculino. No período 2001 – 2003, 25 % dos casos eram mulheres e 75 % homens; quando considerado o período 2006 – 2008, todos os casos (5/5) ocorreram no grupo dos homens.

6. CONCLUSÕES

O AC foi o subtipo mais frequente em ambos os sexos e nos nos dois períodos. Verificou-se estabilidade da sua incidência quer em cada um dos géneros, quer na população total estudada.

A aplicação dos critérios morfológicos agora bem definidos, para o CBA poderá justificar a ligeira diminuição da incidência deste subtipo[5] (13 *vs* 2 casos).

O CE é mais prevalente nos homens do que nas mulheres tendo-se alterado a incidência nos dois períodos tanto no género feminino (13 *vs* 6 %) como no masculino, em que se verificou uma diminuição de 26 para 19 %. Esta redução reflecte-se na população total por ser o sexo masculino o dominante nesta amostra, com cerca de 80 % dos doentes. Tal redução poderá estar relacionado com a mudança de hábitos tabágicos[1,3].

O CPCP foi dominante no sexo masculino, com uma percentagem muito inferior em mulheres, e com ligeira variação nos dois períodos 9,5 *vs* 12,3 %, respectivamente, podendo estar envolvidos na histogénese deste subtipo, para além de factores ambientais tão bem conhecidos como o tabaco, outros factores intrínsecos individuais. Tendo em conta a variabilidade sexual encontrada, pode ser pertinente considerar a questão da susceptibilidade individual para alguns subtipos histológicos[6-8].

O CPNCP é um diagnóstico considerado mais vezes nas biopsias diagnósticas que nas amostras terapêuticas, e a sua incidência aumentou de 16,4 para 22,3 % reflectindo mais a variabilidade interindividual dos patologistas.

O MM foi um tipo tumoral predominante no grupo dos homens, tendo sido mais frequente no período 2001-2003 com 2,8 % comparando com 1,6 % no período 2006-2008, e reflectindo muito provavelmente o período de latência à exposição de asbestos na maioria das vezes implicada na histogénese deste tipo de tumor.

Apesar de alguns estudos apontarem igual susceptibilidade ao desenvolvimento do cancro do pulmão quando considerados o género feminino e masculino é pertinente a hipótese da existência de factores intrínsecos individuais e de factores geográficos e temporais diferentes em homens e mulheres traduzida nas diferentes prevalências e desigual distribuição de alguns subtipos histológicos[6,7].

REFERÊNCIAS

1. Kabir Z, Connoly G, Clancy L. Sex-differences in lung cancer cell-types? An epidemiologic study in Ireland. *Ulster Med J* 2008; 77(1): 31-35.
2. Levi F, Franceschi S, La Vecchia C, Randimbison L, Te VC. Lung carcinoma trends by histologic type in Vaud and Neuchatatel, Switzerland, 1974-1994. *Cancer* 1997; 79(5): 906-14.
3. Charloux A, Quoix E, Wolkove N, Small D, Pauli G, Kreisman H. The increasing incidence of lung adenocarcinoma: reality or artefact? A review of the epidemiology of lung adenocarcinoma. *Int J Epidemiol* 1997; 26(1): 14-23.

4. Jemal A, Travis WD, Tarone RE, Travis L, Devesa SS. 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(1): 101-7.
5. Travis WD, Brambilla E, Muller-Hermelink HK, Harris CC. *Pathology & Genetics Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. World Health Organization Classification of Tumours, IARC, Lyon, 2004.
6. HaugenA. Women who smoke: are women more susceptible to tobacco-induced lung cancer? *Carcinogenesis* 2002; 23(2): 227-9.
7. Mollerup S, Ryberg D, Hewwer A, Phollips DH, Haugen A. Sex differences in lung CYP1A1 expression and DNA adduct levels among lung cancer patients. *Cancer Res* 1999; 59(14): 3317-20.
8. Pauk N, Nubik A, Zatloukal P, Krepela E. Lung cancer in women. *Lung Cancer* 2005; 48(1): 1-9.

Figura 1. Adenocarcinoma HE 40x

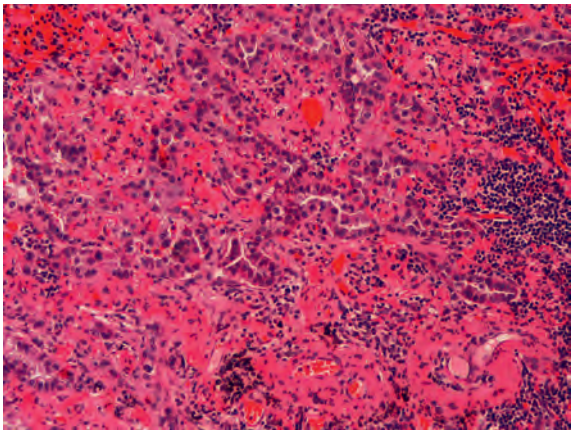


Figura 1a. Adenocarcinoma – aspectos citológicos HE 100x

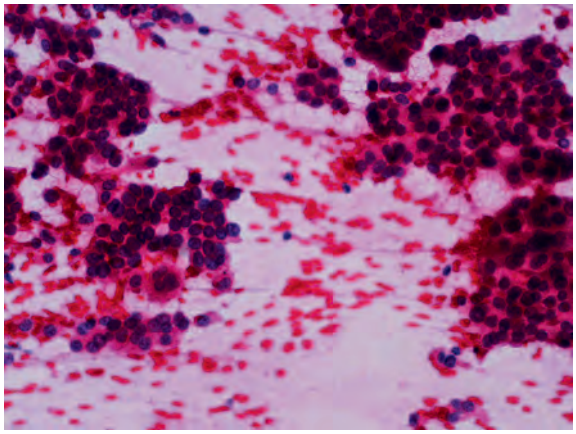


Figura 2. Carcinoma bronquíolo-alveolar HE 200x

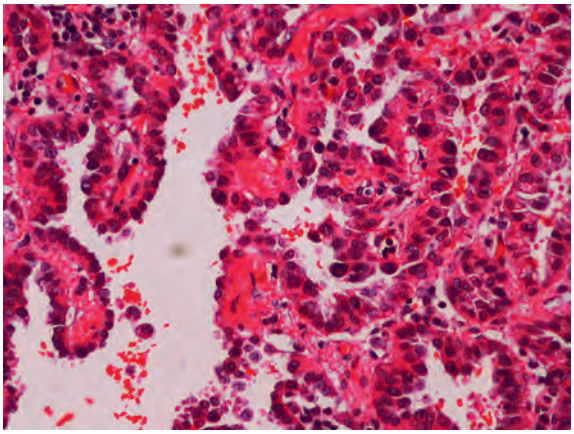


Figura 2a. Carcinoma bronquíolo-alveolar – aspectos citológicos HE 200x

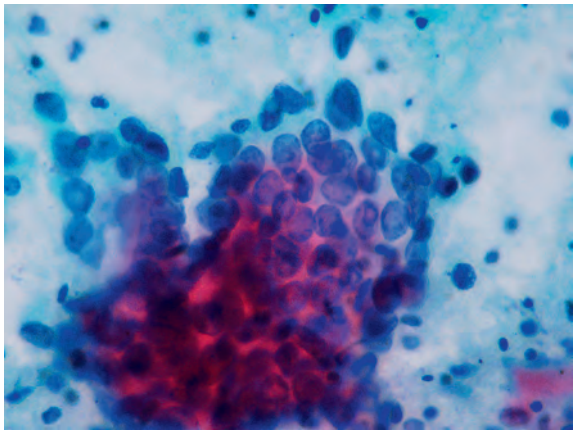


Figura 3. Carcinoma epidermóide HE 100x

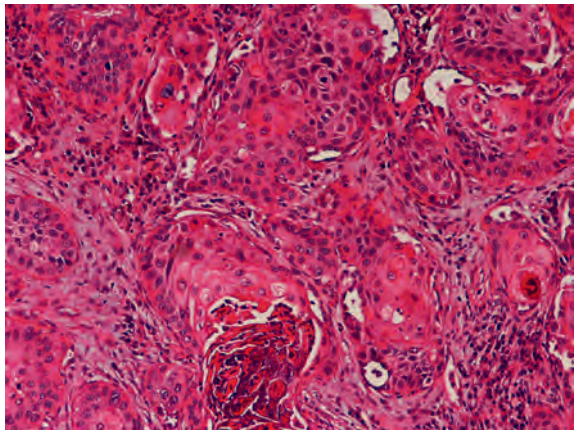


Figura 4. Carcinoma de células pequenas. HE 100x

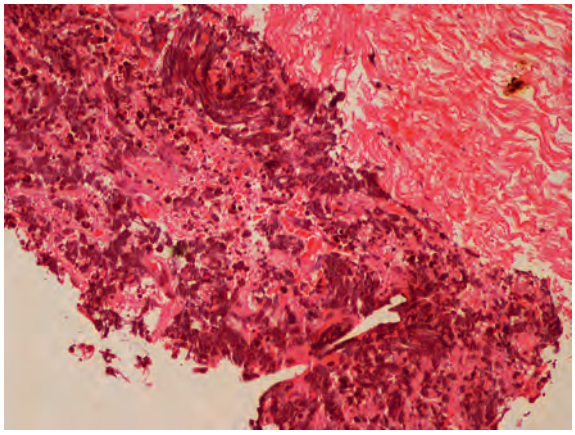


Figura 4a. Carcinoma de células pequenas. Cromogranina

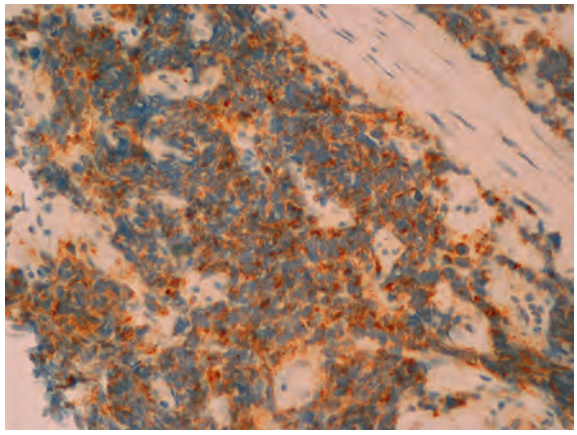


Figura 4b. Carcinoma de células pequenas. CAM5.2

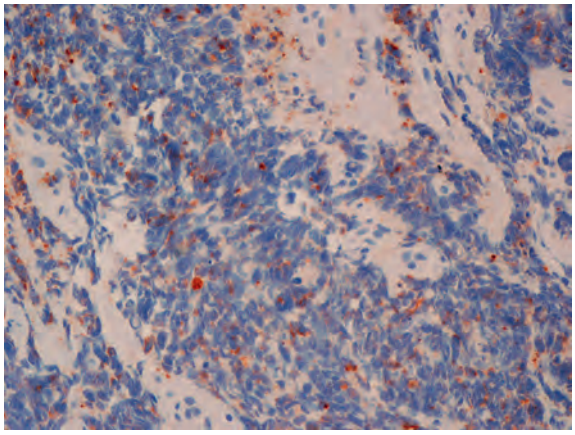


Figura 5. Carcinoma não células pequenas. HE 100x

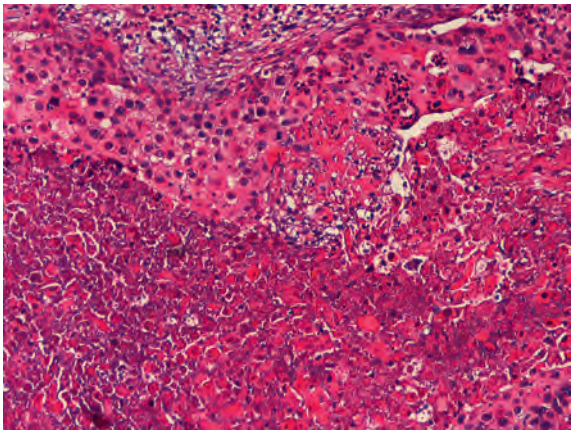


Figura 6. Carcinoma de células grandes – aspecto citológico HE400x

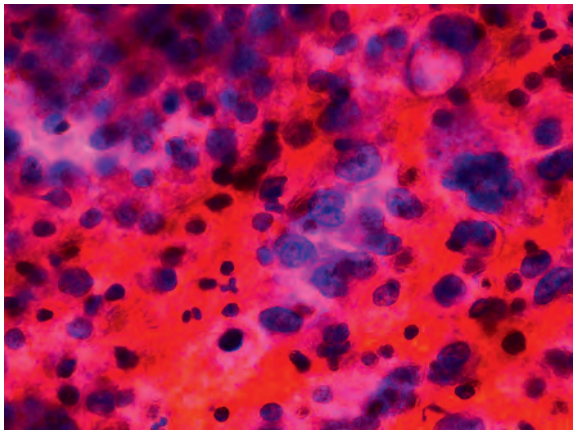


Figura 7. Carcinóide CD56 Positivo

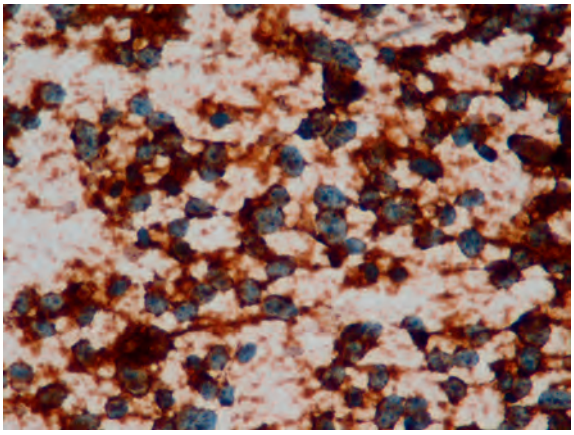


Figura 7a. Carcinóide. Cromogranina positiva

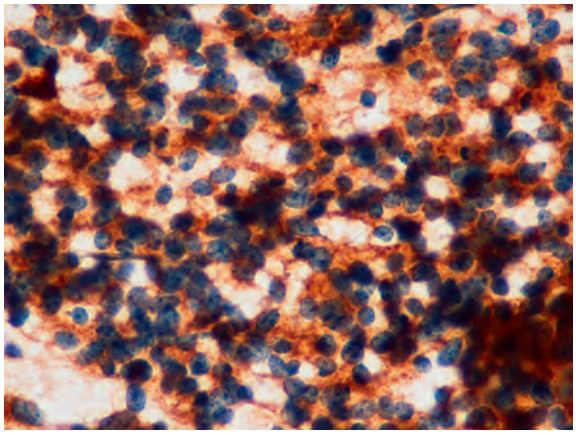


Figura 8. Carcinóide atípico HE 40x

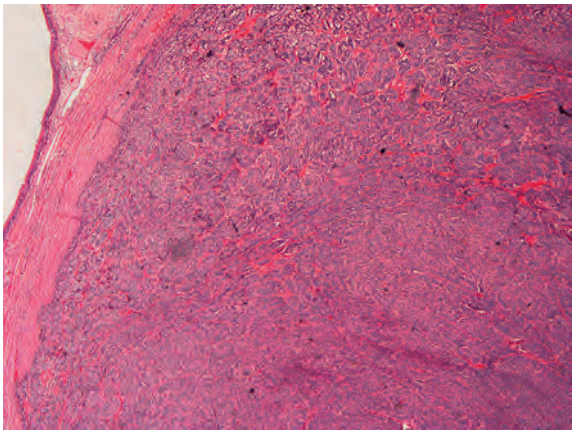
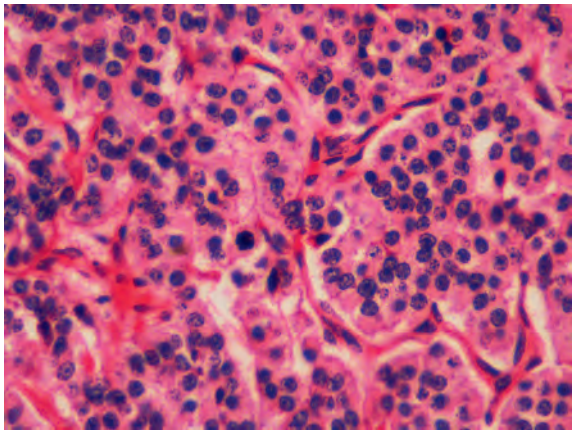


Figura 8a. Carcinóide atípico. Mitoses. HE 400x



Implicações terapêuticas

Ana Barroso

abarros@vodafone.pt
Assistente Hospitalar de Pneumologia. Serviço de Pneumologia. Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia / Espinho, EPE.

RESUMO

O cancro do pulmão (CP) é a principal causa de morte por cancro em homens e mulheres. As evidências mostram que há diferenças na patogénese e possivelmente uma maior susceptibilidade para desenvolver CP na mulher.
Múltiplos estudos têm revelado pequenas mas importantes diferenças, que favorecem a mulher, no que respeita à resposta terapêutica, e à sobrevida a longo prazo após o diagnóstico de CP, independentemente do estádio ou da histologia. As questões que se prendem com a terapêutica específica da mulher com CP estão ainda pouco esclarecidas. A utilização dos inibidores da tirosinacinase do EGFR, em segunda e terceira linha de QT, com melhores respostas nas mulheres, parece ser o facto mais concreto.
Ficam em aberto, a utilização da terapêutica hormonal de substituição como causadora ou facilitadora do CP, assim como a utilização de anti-estrogénios, como complemento da terapêutica do CP, aguardando-se estudos nestes campos. Também se espera a validação de estudos ainda em curso, relativos à possível avaliação da resposta aos citotóxicos derivados da platina, através do doseamento de *adducts* do ADN, e da avaliação da sobrexpressão de ERCC1.
A contracepção, a fertilidade e o apoio sintomático na mulher com cancro do pulmão, nomeadamente o problema da alopecia e da depressão, não podem deixar de ser tomados em conta ao tratar uma mulher com cancro do pulmão.

1. INTRODUÇÃO

Raro no início do século XX, o cancro do pulmão (CP) apresenta neste momento características de epidemia, sendo a principal causa de morte por cancro em homens e mulheres. Nas últimas décadas constatou-se um declínio na incidência do CP no homem, ao contrário da incidência na mulher, que tem vindo a aumentar progressivamente. Nos últimos 30 anos a incidência de CP na mulher quadruplicou nos Estados Unidos da América

(EUA), só se esperando uma estabilização a partir de 2010[1].

Estima-se que em 2008 nos EUA, tenham morrido duas vezes mais mulheres por CP do que por cancro da mama (71 000 *vs* 40 500)[2].

Os carcinogéneos ambientais, particularmente os do fumo do tabaco, têm um papel crucial no desenvolvimento do CP. Apenas 10 a 15 % dos doentes diagnosticados não são fumadores. Os fumadores têm um risco de morrer por CP 22 vezes superior, quando comparados com não fumadores[3].

A prevalência do tabagismo na mulher mantém valores preocupantes, nomeadamente nas classes etárias mais jovens, que são alvos preferenciais das grandes campanhas publicitárias da indústria tabaqueira.

Adicionalmente, a mulher tem globalmente uma esperança de vida maior que a do homem, significando que num futuro próximo a população de fumadores e ex-fumadores será desproporcionalmente a favor das mulheres.

O desenvolvimento do CP é modulado por interacções complexas entre factores genéticos, hormonais, comportamentais e ambientais.

Nos últimos anos, inúmeros artigos têm demonstrado diferenças específicas entre os sexos no que se refere à patogénese, susceptibilidade, resposta à terapêutica e ao prognóstico do CP.

A distribuição histológica do CP também difere entre os dois sexos. As mulheres fumadoras têm maior probabilidade de desenvolver adenocarcinoma do que carcinoma epidermóide, que por sua vez é mais frequente no homem[4].

Os não fumadores com CP têm de uma forma geral mais adenocarcinomas, e são aproximadamente 2,5 vezes mais mulheres do que homens[5]. O carcinoma bronquíolo-alveolar (BAC), que é um subtipo de adenocarcinoma com características muito especificas, é 2 a 4 vezes mais frequente em mulheres com CP, particularmente em mulheres não fumadoras[6,7]. A diferenciação glandular, mais frequente na mulher, poderá ser explicada por factores genéticos, biológicos e hormonais[8].

Existe neste momento grande controvérsia, relativamente ao risco relativo de desenvolver CP, quando se comparam mulheres e homens com igual carga tabágica. Alguns artigos defendem não existir correlação entre o sexo e o risco de desenvolver CP [9,10] e múltiplos artigos defendem o maior risco[11,12] na mulher.

2. TERAPÊUTICA

Falar da terapêutica do cancro do pulmão na mulher poderá ter um âmbito muito lato.

Além das discutíveis diferenças, na resposta à cirurgia, radioterapia, terapêuticas combinadas e quimioterapia, a que acresce a melhor resposta aos inibidores da tirosina cinase, há um sem número de detalhes inerentes à terapêutica hormonal, à fertilidade, ao perfil psicológico, e à imagem física que não poderão deixar de ser valorizados e ponderados na hora da prescrição.

As mulheres têm globalmente melhor resposta à terapêutica, independentemente do estádio, modalidade terapêutica ou histologia, sendo o sexo feminino um factor prognóstico favorável[13].

2.1. Diferenças de sobrevida mulher / homem com as terapêuticas habituais

De acordo com Ries *et al*, a taxa de sobrevida global aos 5 anos para as mulheres com CP é 15,6 %, e para os homens 12,4 % [14].

Uma análise do SEER[15] (*Surveillance, Epidemiology and End Results*) que incluiu perto de 19 000 doentes, com mais de 65 anos e estádios I

e II de carcinoma pulmonar não pequenas células (CPNPC), mostrou, em análise multivariada, que a sobrevida específica do CP, e a sobrevida global, foram significativamente melhores na mulher. A sobrevida aos 5 anos foi de 46 % na mulher e 38 % no homem. Um estudo[16]prospectivo com 1085 doentes com CPNPC nos estádios I, II e III revelou uma melhoria da sobrevida no sexo feminino relativamente ao homem em todos os estádios – 69 *vs* 64, 60 *vs* 50 e 46 *vs* 37, respectivamente nos estádios I, II, III.

2.1.1. Cirurgia no CPNPC

O tratamento preferencial para os doentes com CP em estádios precoces é a cirurgia, sendo a radioterapia (RT) radical, a opção em doentes que apresentam co-morbilidades impeditivas da cirurgia nomeadamente nos indivíduos com má reserva pulmonar.

Vários estudos mostraram que, a opção terapêutica para os estádios precoces do CP difere significativamente entre homens e mulheres, com maior proporção de mulheres operadas e maior proporção de homens submetidos a RT[17,18,6].

Nos estádios precoces do CPNPC as mulheres têm melhor sobrevida com a cirurgia ou a RT como modalidades isoladas[17,18,6].

Um estudo Japonês de doentes com CPNPC operados, mostrou uma sobrevida significativamente superior para as mulheres (p = 0,0036), embora na análise multivariada o significado estatístico se tenha revelado apenas no estádio III (p = 0,0234)[19]. Noutro estudo, a ressecção completa foi conseguida em maior número de homens, contudo, as mulheres que foram submetidas a ressecção completa tiveram sobrevida superior[20]. Neste mesmo estudo as mulheres com > 60 anos, tiveram sobrevida significativamente maior do que a dos homens.

Num estudo randomizado do ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) com quimioterapia (QT) adjuvante da cirurgia concluíu-se que as mulheres tiveram melhor sobrevida do que os homens, tendo a análise multivariada mostrado que nas mulheres com CPNPC não escamoso, a sobrevida era significativamente superior (p < 0,01)[21].

2.1.2. Radioterapia no CPNPC

A RT, associada ou não a QT, revelou na revisão de Werner-Wasik *et al,* que as mulheres tiveram melhor sobrevida do que os homens (11,4 *vs* 9,9 meses).

Noutro estudo[22], em que se associaram QT e RT de forma concomitante, seguidas de cirurgia, para estádios IIIA e IIIB de CPNPC, também o sexo feminino mostrou ser um factor prognóstico positivo independente, com sobrevida de 21 meses para as mulheres e 12 meses para os homens (p = 0,08).

2.1.3. Quimioterapia no CPNPC

Relativamente aos estádios avançados de CPNPC tratados com quimioterapia, verifica-se o mesmo padrão de resposta, com sobrevida mais elevada no sexo feminino como se pode verificar da revisão de 13 estudos do SWOG (*Southwest Oncology Group*) [23]. A taxa de sobrevida média foi de 5,7 e 4,8 meses e a sobrevida ao fim de um ano de 19 e 14 % em mulheres e homens, respectivamente.

Resultados semelhantes foram encontrados pelo ELCWP (*European Lung Cancer Working Party*), tendo os autores efectuado revisão de 1052 doentes tratados com esquema de QT incluindo sais de platina, concluiram que o sexo feminino é factor de prognóstico positivo para CPNPC.

Um trabalho Japonês publicado em 2008[24], com 227 doentes, teve como objectivo avaliar as diferenças entre os dois sexos submetidos a um mesmo esquema de QT com carboplatinum e paclitaxel. Os resultados obtidos mostraram um tempo livre de doença de 4,4 meses para os homens e 5,3 meses para as mulheres (p = 0,0081). Após a progressão foi administrado gefitinib, com sobrevida média de 11,9 meses nos homens e 22,2 meses nas mulheres. As taxas de resposta foram semelhantes nos dois sexos; as mulheres tiveram mais complicações hematológicas.

2.1.4. Carcinoma pulmonar de pequenas células (CPPC)

Nos doentes com CPPC, mantém-se o padrão de melhor sobrevida para o sexo feminino[25]. Num estudo do SWOG[26] que inclui 2580 doentes (doença limitada e doença extensa) os resultados revelaram que na doença limitada a sobrevida foi melhor para o sexo feminino (24,4 *vs* 17,7 meses), sendo considerados factores preditivos positivos independentes: *performance status* 0/1; idade < 70 anos, nível normal de DHL e pertencer ao sexo feminino.

2.2. Particularidades da resposta aos compostos de platina

As diferentes capacidades de reparar o ADN, parecem ter influência quer na patogénese (susceptibilidade), quer na resposta ao tratamento do CP[27]. A capacidade de reparar o ADN é determinada geneticamente, existindo um grupo complexo de proteínas que remove os segmentos danificados, ou que repara os mutados ou trocados. As deficiências deste processo levam à mutagénese e à carcinogénese.

A literatura revelou[28,29] que indivíduos com menos de 60 anos, aqueles com história familiar de CP e as mulheres, têm uma menor capacidade de reparação do ADN.

Paradoxalmente, esta menor capacidade de reparação do ADN, leva a que as mulheres tenham melhor resposta e melhor sobrevida quando tratadas com sais de platina, uma vez que este grupo de fármacos actua pela indução da formação de *adducts* estáveis do ADN, resultando na interrupção do ciclo celular e apoptose.

A reparação destes *adducts* do ADN é, como é óbvio, um mecanismo de resistência ao derivados da platina. A menor capacidade de reparação do ADN relaciona-se com o valor de ERCC1, uma enzima que repara o ADN[30].

A sobrexpressão do ERCC1 mARN tem sido relacionada com baixa resposta, e pior sobrevida nos doentes com CPNPC tratados com platina.

O doseamento dos *adducts do ADN* (por exemplo nas células da mucosa oral), caso venha a ser validado em estudos de grande escala, poderá permitir futuramente uma avaliação preditiva de resposta aos citotóxicos contendo platina e à RT[27].

2.3. Terapêuticas alvo – inibidores da tirosinacinase do receptor do factor de crescimento epidérmico (EGFR)

O EGFR faz parte da família ErbB dos receptores da membrana celular, expressando-se normalmente em vários tecidos humanos, com a função de controlar o crescimento, a diferenciação e a proliferação celular.

Em várias neoplasias, nomeadamente nos tumores sólidos em que se inclui o CP, há desregulação ou sobrexpressão do EGFR o que provoca um descontrolo do crescimento e da proliferação celular, da angiogénese e da metastização tumoral.

O mecanismo de inibição do EGFR, representa uma das mais promissoras e actuais áreas de

desenvolvimento da terapêutica do cancro com moléculas alvo.

O EGFR pode ser inibido de duas formas, através de um anticorpo monoclonal dirigido ao domínio extracelular do receptor, ou através de pequenas moléculas que inibem o domínio intracelular da tirosinacinase.

Duas pequenas moléculas (gefitinib e erlotinib) previnem a activação da via do EGFR ligando-se ao domínio tirosinacinase do EGFR, bloqueando a auto-fosforilação intracelular.

De acordo com estudos retrospectivos [31, 32] são preditores de melhor resposta aos inibidores do EGFR: os doentes com adenocarcinoma (particularmente BAC), o sexo feminino e os não fumadores. Nestes subgrupos é mais frequente encontrar mutações do EGFR [33,34, 35].

De uma forma global a taxa de resposta de cada molécula (gefitinib e erlotinib) isoladamente é de 10 %.

Nos subgrupos referidos como preditivos de melhor resposta, esta poderá dever-se pelo menos em parte, à maior percentagem de mutações do EGFR. No caso do sexo, as mutações surgem em 20 % das mulheres e 9 % dos homens[34,35].

Em termos de sobrevida o gefitinib não mostrou melhoria na sobrevida quer quando isolado em doentes previamente tratados, quer em associação com esquemas tradicionais de QT em primeira linha.

Dois grandes estudos de fase II avaliaram o gefitinib (Iressa®), a primeira molécula alvo aprovada pela FDA, em monoterapia em doentes previamente tratados: IDEAL 1[36] e 2[29] (*Iressa Dose Evaluation in Advanced Lung Cancer*).

No IDEAL 2, metade das mulheres tiveram melhoria sintomática *vs* 31 % dos homens; apresentaram regressão radiológica, 19 % das mulheres *vs* 3 % dos homens (p = 0,001)

O estudo ISEL[37] (*Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer*) comparou gefitinib contra placebo, tendo concluído que o gefitinib não prolongava a sobrevida de uma forma geral, contudo, beneficiava o grupo dos não fumadores e doentes de raça asiática.

O erlotinib[38] (Tarceva®) mostrou melhoria de sobrevida quando usado em monoterapia em doentes com CPNPC previamente tratados. A terapêutica com erlotinib mostrou vantagem em todos os subgrupos analisados: tipo histológico (adenocarcinoma), sexo (mulher) e raça (asiática), contudo, apenas no grupo dos não fumadores a diferença foi significativa.

A associação em primeira linha de QT, do erlotinib com cisplatina e gemcitabina (estudo TALENT)[39], e do erlotinib com carboplatina e paclitaxel (estudo TRIBUTE)[40], não mostrou benefícios na sobrevida quando comparada com os esquemas de QT referidos isoladamente.

Aguardam-se resultados, que comprovem o benefício da utilização do erlotinib em monoterapia, como terapêutica de primeira linha em grupos de doentes seleccionados, onde entre outras características poderá pesar o doente ser do sexo feminino.

2.4. Paclitaxel poliglumex – PPX

O paclitaxel poliglumex (PPX) é uma droga macromolecular conjugada, que liga o paclitaxel com ácido poli-L-glutâmico.

O PPX foi estudado em monoterapia ou em combinação com carboplatina em dois estudos fase III[41,42], em 800 doentes com CPNPC doença avançada e com PS 2. Os doentes com PPX tiveram globalmente uma sobrevida semelhante à dos doentes do braço controlo, contudo, nas mulheres tratadas com PPX, constatou-se uma melhoria na sobrevida relativamente ao braço

controlo (nos homens não houve diferença entre os 2 braços). Este facto poderá ser devido à modulação da eficácia do PPX pelos estrogénios, através do aumento da actividade da catepsina B. Alternativamente os estrogénios podem aumentar a distribuição do PPX nos tecidos, como o pulmão, que expressam receptores dos estrogénios.

Estas constatações, levaram ao desenho do primeiro estudo que tem em conta as diferenças biológicas ligadas ao sexo no CP: Um estudo de fase III[43], inclui apenas mulheres (pela primeira vez) e compara a eficácia do PPX com paclitaxel em primeira linha de doentes com CPNPC doença avançada (PIONEER) [43].

2.5. Terapêutica hormonal de substituição (THS)

Os factores endócrinos poderão contribuir para as diferenças de sobrevida, acelerando a transição das lesões pré-neoplásicas para neoplasias, ou promovendo o crescimento tumoral depois do tumor estar instalado, contudo esta informação necessita de confirmações futuras.

Os estrogénios são importantes na normal fisiologia pulmonar e também na biologia do CPNPC. Estudos *in vitro* confirmam que as células de CPNPC respondem aos estrogénios e anti-estrogénios alterando a expressão endógena do gene. Os estrogénios podem activar vias de sinalização de factores de crescimento, em particular do EGF, contribuindo para a carcinogénese pulmonar.

Pensa-se que os estrogénios (endógenos e exógenos) terão também um papel primordial no prognóstico do CP na mulher. Num estudo com dados do SEER, Moore *et al*[44] constataram que as mulheres em idade pré-menopausa, se apresentavam à data do diagnóstico, mais frequentemente com estádio mais avançado da doença, histologia menos favorável (adenocarcinoma) e tumores menos diferenciados, quando comparadas com mulheres em pós-menopausa, sugerindo que os estrogénios podem contribuir para a carcinogénese pulmonar[44].

Ganti *et al*[45], num estudo retrospectivo com 498 mulheres concluíram que as mulheres com CP que usavam THS, eram mais novas do que as mulheres que nunca tinham usado THS. Concluíram ainda, que a sobrevida global era significativamente superior nas doentes que nunca tinham feito THS. Os piores resultados nas doentes com THS, eram mais pronunciados nas mulheres com história tabágica, o que corrobora a hipótese de que os estrogénios podem alterar a activação metabólica dos carcinogéneos do tabaco, podendo o gene CYP1A1 ser induzido pelos estrogénios[46].

Embora estes dados necessitem de confirmação, nas mulheres com diagnóstico de CP, deverá ser ponderada a descontinuação da terapêutica de substituição hormonal[47].

Estudos recentes, mostraram que há produção pulmonar de estrogénios a partir de androgénios, através da acção da enzima aromatase. A expressão da enzima aromatase, pode assim revelar-se um importante biomarcador preditivo do prognóstico no CPNPC.

Níveis baixos de aromatase, associam-se a uma maior probabilidade de sobrevida a longo prazo, em mulheres idosas com estádios precoces de CPNPC.

A terapêutica com anti-estrogénios, sobretudo se associada com os esquemas terapêuticos habituais, poderá contribuir para melhorar o tratamento dos doentes com CPNPC, pelo que se aguardam estudos clínicos em curso nesta área.

2.6. Apoio sintomático e outras particularidades da mulher com CP

2.6.1. Sintomatologia em geral e efeitos laterais da medicação

Conforme a literatura tem mostrado ao longo dos tempos, a sintomatologia manifestada pela mulher com CP, parece ser diferente da referida pelo homem com CP.

De Perrot *et al*, comparam os sintomas mais frequentes apresentados por ambos os sexos em doentes com CPNPC, e concluiu que 32 % mulheres *vs* 20 % homens (p = 0,006) se encontravam assintomáticos na data do diagnóstico[48].

As mulheres apresentavam menos vezes hemoptises (17 *vs* 32 %, p < 0,01), menos intercorrências infecciosas broncopulmonares recorrentes (19 *vs* 28 %, p = 0,007); menos dor torácica (17 *vs* 31 % p = 0,02) e menos emagrecimento (23 *vs* 31 %, p = 0,02). Pelo contrário, o sexo feminino apresentava mais tosse do que o masculino (15 *vs* 11 %). As mulheres têm uma sensibilidade acrescida para o reflexo da tosse em comparação com os homens[46].

De acordo com Hopwood *et al* [49], a depressão reactiva, é também mais frequente na mulher, quando se avaliam todas as histologias conjuntamente: 41 % mulheres *vs* 29 % homens têm depressão reactiva (p = 0,0004). Ao avaliar os doentes com CPNPC a diferença manteve-se (31 *vs* 19 %, p = 0,007), contudo no CPPC a diferença não foi significativa (46 *vs* 41 %, p = 0,26) [49]. Assim na prática clínica diária, não deveremos deixar de indagar o estado psicológico do doente, especialmente na mulher. É importante depois acompanhar a evolução das emoções ao longo da doença, e medicar com antidepressivos, quando indicado. Nos casos mais complexos é obrigatório referenciar para consulta de Psicologia/Psiquiatria

Relativamente ao emagrecimento, outro estudo [50] mostrou também, que no CPNPC as mulheres perdem menos peso entre o diagnóstico e o último contacto do médico com o doente (p = 0,006), além disso os homens perdem peso de uma forma mais rápida ao longo do tempo.

Além da diferença de sintomatologia entre os sexos à data do diagnóstico, parece também haver alguma diferença no que se refere à toxicidade ao tratamento.

De uma forma geral, parece que as mulheres são mais sensíveis às complicações da QT.

Numa revisão de Mennecier B *et al* [51], em doentes com CPPC, as mulheres tiveram mais necessidade de internamento (p = 0,003) do que os homens, e tiveram também mais tempo de hospitalização (p = 0,057). Num estudo CALGB de doentes com CPPC [52], o sexo feminino aparece por regressão logística, como factor preditivo de uma toxicidade hematológica grave (p < 0,001).

Quanto à RT radical do mediastino e tumor [53], as mulheres têm, em análise multivariada, maior risco relativamente aos homens de desenvolver formas de pneumonite rádica grave.

2.6.2. Alopecia

Apesar de o impacto negativo da alopecia ser grande em ambos os sexos, a mulher sujeita a alopecia, apresenta maior sofrimento, necessitando de apoio desde que toma conhecimento da proposta terapêutica.

A perda de cabelo é uma experiencia extremamente traumática uma vez que, é um precursor simbólico da perda do autoconceito e auto-estima, conduzindo ao terror psicológico de que "o eu" conhecido até então não exista mais.

A quantidade de cabelo que poderá cair, depende da droga ou combinação de drogas, da dose, e da resposta individual do organismo do doente.

A perda de cabelo inicia-se habitualmente 2 a 4 semanas após o princípio da QT[54].

Os fármacos de QT que mais frequentemente induzem alopecia no CP são: taxanos (paclitaxel e docetaxel), etoposídeo, topotecano e irinotecano.

No momento em que é discutida a terapêutica mais adequada à doente, é fundamental avaliar o impacto da alopecia naquela doente, e ponderar o risco/benefício dos fármacos.

Obviamente que na situação do CPPC, não teremos hipótese de escolha, e seremos obrigados a usar citotóxicos que induzem alopecia. Nesta situação, é importante apoiar a doente, ouvir os seus receios e reforçar que na maioria das situações, após a QT o cabelo voltará a crescer, apresentando uma implantação normal, cerca de 3 a 6 meses após o término da QT[54].

Deverão ser sugeridas alternativas, como perucas (se programadas atempadamente poderão simular o cabelo da doente), e adereços como lenços e chapéus.

É fundamental providenciar suporte emocional para a doente, e auxiliar na adaptação à modificação na aparência e na auto-estima.

De momento, não há opções terapêuticas que ajudem a aliviar o sofrimento emocional, nem que resolvam o problema físico da alopecia. Há múltiplos tratamentos, em diferentes fases de investigação, que poderão vir a ser usados de forma protocolar, no tratamento da alopecia induzida pela QT (*eg,*arrefecimento do couro cabeludo durante a administração da QT) mas aguardam-se resultados.

Nas doentes com CPNPC, é mais fácil evitar a alopecia, pois a panóplia de fármacos ao nosso dispor, permite na maior parte das situações escolher fármacos que raramente induzem queda de cabelo.

2.6.3. Fertilidade

Cerca de 90 % dos citostáticos que utilizamos provocam uma inibição funcional hipofisária, ou mais frequentemente ovárica, podendo interferir sobre a reprodução, de forma temporária ou permanente.

No cancro do pulmão, a maior parte das doentes é diagnosticada com mais de 50 anos, numa fase já não reprodutiva. A percentagem de mulheres com CP, que se encontra em idade reprodutiva é baixa. Destas, a maioria terá mau prognóstico, pois apresentará estádios avançados da doença à data do diagnóstico com sobrevida esperada de 1 a 2 anos, sendo de desaconselhar a gravidez.

Nas mulheres em idade reprodutiva, antes do início da QT, deverão ser discutidas as eventuais consequências do tratamento, disponibilizando informação sobre o assunto, nomeadamente quanto às técnicas de armazenamento de óvulos, com vista a uma gravidez futura.

2.6.4. Contracepção e menopausa durante o tratamento do CP

Atendendo aos riscos de teratogénese, nas mulheres (e homens) com CP, em idade fértil, é importante assegurar uma contracepção eficaz durante o período da QT ou RT.

O método anticoncepcional escolhido não deverá ser hormonal, pois o ciclo ovárico com grande probabilidade estará alterado.

A contracepção deverá manter-se idealmente, durante um ano após o fim do tratamento.

Nas mulheres com CP e com menopausa instalada, e naquelas em que a QT induziu menopausa precocemente, seria uma ajuda recorrer a THS, para atenuar a sintomatologia e prevenir complicações como a osteoporose e a patologia

cardiovascular. Contudo, uma vez que o CP parece ser influenciado pelos níveis hormonais, deverá ser ponderado o uso de THS.

Nas situações de menopausa com alterações na densitometria óssea, será melhor usar bifosfonatos com vitamina D e suplementação com cálcio.

2.7. Desabituação tabágica na mulher

Atendendo a que o tabaco é a principal causa de CP, torna-se demasiado óbvio que a sua abolição da vida humana resolveria dentro de 20 a 30 anos todos os problemas de saúde que lhe são inerentes, poupando milhares de vidas. Contudo este ovo de Colombo, não parece ter solução, pois o CP é uma doença em que o factor etiológico é uma indústria, e factores económicos e políticos de grande escala, mandam mais do que muitos milhares de vidas…

Assim, nesta luta desigual com quem tem poder político e económico, há que não desistir, e investir em campanhas apelativas de prevenção primária, dirigidas fundamentalmente aos jovens e nomeadamente às adolescentes. Simultaneamente deverão ser trabalhadas campanhas de incentivo à desabituação tabágica.

O papel crucial caberá ao Estado, que além de campanhas publicitárias antitabaco, poderá subir o preço do tabaco (abolir o tabaco?), comparticipar os fármacos de apoio à cessação tabágica e proibir (fazendo cumprir) definitivamente o fumo em locais fechados.

O papel do médico é também fundamental. O médico de família tem o privilégio, de contactar com a população em geral podendo intervir na prevenção primária e secundária. A intervenção breve, de todos conhecida, deverá ser realizada por todas as especialidades médicas em cada consulta. O apoio em consulta de desabituação tabágica, deverá ser distribuído por Centros de Saúde e consultas hospitalares, de acordo com a complexidade dos casos.

O pneumologista oncológico/oncologista que assiste o doente com CP, fumador na data do diagnóstico, deverá estar apto a dar apoio na cessão tabágica do seu doente[55,56].

Os fumadores com CP (ambos os sexos) são de uma forma geral mais dependentes da nicotina[55]. De acordo com alguns autores[57-61], a mulher parece ter taxas mais altas de iniciação do hábito tabágico, e maior dificuldade em conseguir deixar de fumar. Bohadana *et al*[62], mostraram que os factores comportamentais têm um peso importante relativamente à dependência nicotínica isolada, na desabituação tabágica no sexo feminino (no sexo masculino predomina a dependência nicotínica). Assim, os programas de desabituação tabágica na mulher com CP, deverão contemplar: consultas de acompanhamento mais frequentes; apoio telefónico regular; combinação de esquemas farmacológicos, que poderão ser mais prolongados que na restante população (as recaídas nos doentes com CP são mais frequentes após o 1.º mês e até aos 6 meses) e apoio comportamental.

O papel da terapêutica de substituição da nicotina, mantém-se controverso, atendendo aos inúmeros trabalhos que têm sido publicados implicando a nicotina na carcinogénese e na sua aparente interferência com as terapêuticas dirigidas ao CP.

3. FUTURO: PREVENÇÃO, DETECÇÃO PRECOCE E TRATAMENTO

O cancro do pulmão na mulher, à semelhança do CP do não fumador, parece ser um mundo ainda por descobrir, do qual apenas ainda levantámos o véu.

Ficam muitas dúvidas quanto às diferenças do impacto do tabaco no risco de desenvolver a doença nos dois sexos, assim como fica por esclarecer o verdadeiro papel dos factores endócrinos na carcinogénese pulmonar e na evolução natural da doença.

Em termos de intervenção terapêutica no CP do pulmão na mulher, há três componentes importantes[63]: prevenção, detecção precoce e melhores métodos de tratamento.

A intervenção principal deverá passar pela restrição do hábito tabágico (prevenção).

O rastreio do CP, não é ainda uma realidade, aguardando-se com ansiedade os resultados de vários estudos que decorrem neste momento e que incluem mulheres.

Quanto ao tratamento, parece confirmar-se a melhor resposta aos inibidores da tirosina cinase. A resposta aos sais de platina, através do doseamento dos *adducts* do ADN, aguarda validação em estudos alargados.

O papel, ainda por esclarecer, da THS no desenvolver do CP, a sua interacção com o tabaco e a influência na sobrevida das doentes com CP, tornam pouco segura a utilização destes fármacos, por exemplo para atenuar a sintomatologia da menopausa precoce induzida por vezes pela QT.

Problemas como a depressão reactiva, a alopecia, a contracepção e a fertilidade são vividos de formas diferentes por homens e mulheres.

Na prática clínica diária, não deveremos nunca deixar de ter em conta o sexo do doente quando decidimos a melhor opção terapêutica.

Finalmente, as melhorias futuras no tratamento do CP na mulher, passam pela inclusão de forma representativa do sexo feminino, nos ensaios clínicos mais relevantes, ao contrário do que foi feito no passado, em que a mulher era muitas vezes excluída, pelo receio dos efeitos da medicação na fertilidade e dos efeitos teratogénicos dos fármacos[46,64].

BIBLIOGRAFIA

1. Thomas L, Doyle L, Edeman M. Lung cancer in women. *Chest* 2005; 128: 370-81.
2. Jemal A, Siegel R, Ward E, *et al*. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin* 2008; 58: 71-96.
3. United States Surgeon General. *Reducing the health consequences: 25 years of progress.* Washington DC: US Government Printing Office, 1989.
4. Thun M, Lally C, Flannery J, *et al*. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 1580-6.
5. Keohavong P, DeMichele M, Melacrinos A, *et al*. Detection of K-ras mutations in lung carcinomas: relationship to prognosis. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 411-8.
6. Radzikowska P, Glaz P, Roskowski 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.
7. Barsky S, Cameron R, Osann K, *et al*. Rising incidence of bronchioloalveolar lung carcinoma and its unique clinicopathologic features. *Cancer* 1994; 73: 1163-70.
8. Patel J. Lung cancer in women. *J Clin Oncol* 2005; 23: 3212-8.
9. Bain C, Feskanich D, Speizer F, *et al*. Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 826-34.
10. Bach P, Kattan M, Thornquist M, *et al*. Variations in lung cancer risk among smokers. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 470-8.
11. Zang E, Wynder E. Differences in lung cancer risk between men and women: examination of the evidence. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:183-92.
12. Henschk C, Miettinen O. Women's susceptibility to tobacco carcinogens. *Lung Cancer* 2004; 43: 1-5.
13. Thomas L, Doyle L, Edeman M. Lung cancer in women. *Chest* 2005; 128: 370-81.
14. Ries LAG, Hankey BF, Miller BA, *et al*. *Cancer Statistics Review, 1973-88*. Bethesda, MD. National Cancer Institute; 1991. NHI publication 91-2789.
15 –Wisnivesky JP, Halm E. Sex differences in lung cancer survival: do tumors behave differently in elderly women? *J Clin Oncol* 2007; 25: 1705-12.
16. Cerfolio R, Bryant A, Scott E, *et al*. Women with pathologic stage I, II and III non-small cell lung cancer have better survival than men. *Chest* 2006; 130: 1796-802.

17. Fu J, Kan Y, Severson R, Kalemkerian G. Lung cancer in women. *Chest* 2005; 127: 768-77.
18. Moore R, Doherty D, Chamberlain R, Khuri F. Sex differences in survival non-small cell lung cancer 1974-1998. *Acta Oncol* 2004; 43: 57-64.
19. Mitsudomi T, Tahlishi T, Oka T, *et al.* Longer survival after resection of non-small cell lung cancer in Japanese women. *Ann Thorac Surg* 1989: 48: 639-42.
20. Minami H, Y oshimma M, Miyamoto Y, *et al*. Lung cancer in women. *Chest* 2000; 118: 1603-9.
21. Keller S, Vaugel M, Aelak S. The influence of gender on survival and tumor recurrence following adjuvant therapy of completely resected stages II and IIIa non--small cell lung cancer. *Lung Cancer* 2002; 37: 300-9.
22. Albain KS, Rusch V, Rici T, *et al.* Concurrent cisplatin/etoposide plus chest radiotherapy followed by surgery for stages IIIA (N2) and IIIB non-small--cell lung cancer: mature results of Southwest Oncology Group phase II study 8805. *J Clin Oncol* 1995; 13: 1880-92.
23. Albain K, Crowley J, LeBlanc M, Livingston R. Survival determinants in extensive-stage non-small-cell ling cancer. The Southwest Oncology Group experience. *Am J Clin Oncol* 1991; 9: 1618-26.
24. Yamamoto H, Sekine I, Yamada K, *et al*. Gender differences in treatment outcomes among patients with non--small cell lung cancer given a combination of carboplatin and paclitaxel. *Oncology* 2008; 75(3-4):169-74.
25. Johnson BE, Steinberg S, Phelps R. Female patients with small cell lung cancer live longer than male patients. *Am J Med* 1988; 85: 194-6.
26. Albain K, Crowley J, LeBlanc M*, et al*. Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: an analysis of the 2,580-patient Southwest Oncology Group database. *Am J Clin Oncol* 1990; 8: 1563-74.
27. Rosell R, Taron M, Barnadas A, *et al*. Nucleotide excision repair pathways involved in cisplatin resistance in non-small cell lung cancer. *Cancer Control* 2003; 10(4): 297-303.
28. Wei Q, Cheng L, Amos C, *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.
29. Spitz M, Wei Q, Dong Q, *et al*. Genetic susceptibility to lung cancer: the role of DNA damage and repair. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12: 689-98.
30. Lord R, Brabender J, Gandara D, *et al*. Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non--small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8: 2286-91.
31. Kris MG, Natale R, Herbst R, *et al*. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer. *JAMA* 2003; 290: 2149-58.
32. Herbst RS, Giaconne G, Sciller J, *et al*. Gefitinib in combination with paclitaxel and carboplatin in advanced non-small-cell lung cancer: a phase III trial. INTACT2. *J Clin Oncol* 2004; 22: 785-94.
33. Janne PA, Engelman J, Johnson P. 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.
34. Lynch TJ, Bell D, 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.
35. Paez J, Jannel P, Lee J, *et al.* EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1497-500.
36. Fukuoka M, Yano S, Giaconne G, *et al*. Multi--institutional randomized phase III trial of gefitinib in previously treated patients with advanced non-small--cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2237-46.
37. http://www.iress-us.com/dr.pdf; AstraZeneca.
38. Sheperd FA, Pereira J, Ciuleanu T, *et al*. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123-132.
39. Gatzmeir U, Pluzanska A, Szazesna A, *et al*. Results of phase III trial of erlotinib (051-774) combined with cisplatin and gemcitabine chemotherapy in advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22(145):617 (abstract 7010).
40. Herbst RS, Prager D, Hermann R, *et al*. TRIBUTE: a phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(25): 5892-9.
41. O`Byrne K. *Eur J Cancer* 2005; 3(Suppl.): 324.
42. Langer CJ. *J Clin Oncol* 2005 ASCO Annual Meeting Proceedings. Vol 23, No. 16S, Part I of II (June 1 Supplement), 2005: 7011

43. Albain KS, Belani CP, Bonomi P, *et al*. PIONEER: a phase III trial of paclitaxel poliglumex versus paclitaxel in chemotherapy-naïve women with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2006; 7(6): 417-9.
44. Moore KA, Mercy C, Jaklitsch M. Menopause effect on presentation, treatment and survival of women with non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1789-95.
45. Ganti AK, Sahmoun A, Ranwalker A, *et al*. Hormone replacement therapy is associated with decreased survival in women with lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 59-63.
46. Quoix E, Menecier B. Lung cancer in women. *Rev Mal Respir* 2005; 22: 8S55-62.
47. Siegfried JM. Hormone replacement therapy and decreased lung cancer survival. *J Clin Oncol* 2006; 24: 9-10.
48. De Perrot M, Licker M, Bouchardy C, *et al*. Sex differences in presentation, management, and prognosis of patients with non-small cell lung carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 21-6.
49. Hopwood P, Stephens R. Depression in patients with lung cancer: prevalence and risk factors derived from quality-of-life data. *J Clin Oncol* 2000; 18: 893-903.
50. Palomares MR, Sayre J, Shekan K, *et al*. Gender influence on weight loss pattern and survival of non-small cell lung carcinoma patients. *Cancer* 1996; 78: 2119-26.
51. Mennecier B, Lebitasy M, 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.
52. 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.
53. Robnett TJ, Machtay M, Vicres E, *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.
54. Karakunnel J, Berger A. section 8; i2688-92, in De Vita, Hellman and Rosenberg´s: *Cancer principles and practice of oncology.*
55. Schnoll R, Rothman R, Newman H, *et al*. Characteristics of cancer patients entering a smoking cessation program and correlates of quit motivation: implications of the development of tobacco control programs for cancer patients. *Psychooncology* 2004; 13: 346-58.
56. Klesges R, Winders S, Meyers A, *et al*. How much weight gain occurs following smoking cessation? A comparison of weight gain using both continuous and point prevalence abstinence. *J Consult Psychol* 1997; 65: 286-91.
57. Sorenson G, Pechacek T. Attitudes towards smoking cessation among men and women. *J Behav Med* 1987; 10: 129-37.
58. Westmaas J, Wild T, Ferrence R. Effects of gender in social control of smoking cessation. *Health Psychol* 2002; 21: 368-76.
59. Husten C, Shelton D, Chrismon, *et al*. Cigarette smoking and smoking cessation among older adults; United States 1965-94. *Tob Control* 1997; 6: 175-80.
60. Fielding JE. Smoking and women: tragedy of the majority. *N Engl J Med* 1987; 317: 1343-5.
61. Fiore MC. Trends in cigarette smoking in the United States. The epidemiology of tobacco use. *Med Clin North Am* 1992; 76: 289-303.
62. Bohadana A, Nilsson F, Rasmussen T, Martinet Y. Gender differences in quit rates following smoking cessaion with combination nicotine therapy: influence of baseline smoking behaviour. *Nicotine Tob Res* 2003; 5: 111-6.
63. Baldini E. Women and lung cancer. *www.uptodate.com*.
64. Sotto-Mayor R. *Rev Port Pneumol* 2006; Vol. XII(5): 545-61.

Reflexões finais

O resumo final dos dados desta revisão epidemiológica e do comportamento biológico do cancro do pulmão, mostra o impacto do sexo como uma variável a ter em consideração em vários aspectos da doença:

1. Sexo feminino e susceptibilidade genética estão entre os factores de risco associados com o desenvolvimento de cancro do pulmão, em fumadores e não fumadores.
2. O cancro do pulmão e a histologia varia com a exposição ao tabaco e com o sexo.
3. Variações na biologia do tumor podem afectar a terapêutica; algumas terapêuticas podem ser mais efectivas na mulher do que no homem.
4. Para futura melhoria da sobrevida no cancro do pulmão deve ter-se em linha de conta:

   – Maior atenção, do público em geral e do investigadores em particular, na forma de reduzir os riscos de cancro do pulmão e consequentes taxas de incidência.
   – Melhoria do diagnóstico e implementação de opções terapêuticas, através de projectos de investigação, nesta área particular do cancro do pulmão na mulher.
   – Os cuidados de saúde exigem educação para reduzir nihlismo, pessimismo e estigmas no tratamento do pulmão.

O cancro do pulmão é a causa principal de cancro relacionado com morte na mulher.

É possível que a mulher seja naturalmente mais susceptível do que o homem para contrair o cancro do pulmão, contudo esta afirmação ainda carece de confirmação.

Existem, sem dúvida, claras diferenças na biologia, na história natural e na resposta à terapêutica entre homens e mulheres. Os estudos actuais apresentam uma base biológica para essas diferenças, mas exigem ainda muita compreensão, já que a maior parte dos artigos sobre o cancro do pulmão na mulher, são rectrospectivos e sujeitos portanto a variados *"bias"*.

Avaliações prospectivas dessas diferenças, particularmente na sua aplicação à prática clínica, são necessárias. Futuramente as avaliações das novas intervenções terapêuticas para comparação da resposta baseada no sexo, devem ser prospectivas e consideradas em ensaios clínicos. Dado o melhor prógnostico para a mulher, na maior parte dos ensaios clínicos, os futuros estudos deverão estratificar a variável sexo.

Na prática clínica corrente, só há uma área bem definida, para a qual o sexo entra na equação do manuseamento do doente: o valor dos inibidores da tirosinacinase do EGFR (*epidermal growth factor receptor*), gefitinib e erlotinib, que são claramente mais evidentes nas mulheres e nestas nas não fumadoras. O seu nível de actividade, pode garantir o uso destes agentes, neste grupo, como oposto à terapêutica *standard*. Contudo mesmo nesta situação, esta aproximação irá requerer confirmação, com estudos clínicos prospectivos.

Dramaticamente, quer para o homem quer para a mulher, trata-se de uma doença com uma alta possibilidade de prevenção através da cessação tabágica e, como ficou claro nos artigos que fazem parte desta monografia, é esta sem dúvida uma das principais vias de redução drástica deste flagelo dos tempos actuais.

Bárbara Parente

GRUPO de ESTUDOS do CANCRO do PULMÃO

Actividades do GECP

Destaques

Reunião da Primavera do GECP
Westin CampoReal Golf Resort & Spa
Torres Vedras
22 e 23 de Maio de 2009

Assembleia Geral do GECP
23 de Maio de 2009

GRUPO de ESTUDOS do CANCRO do PULMÃO

Reunião da Primavera do GECP

Torres Vedras, Westin CampoReal Golf Resort & Spa
22 e 23 de Maio de 2009

PROGRAMA

Dia 22 de Maio de 2009

20h00
Recepção e Jantar

Dia 23 de Maio de 2009

09h30
Casos Clínicos

11h00
Intervalo Para Café

11h30
Casos Clínicos

13h00
Almoço de Trabalho

15h00
Assembleia Geral do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão

16h00
Fim dos Trabalhos

Assembleia Geral do GECP

CONVOCATÓRIA

De acordo com o número dois do Artigo 15.º dos Estatutos do Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão convoco todos os Associados para a Assembleia Geral Ordinária que se realizará no dia 23 de Maio de 2009 pelas 15 horas em Torres Vedras no Hotel Westin Campo Real, com a seguinte Ordem de Trabalhos:

1. Informações
2. Ensaios clínicos (Actuais e futuros)
3. Revista e Site do GECP
4. Actividades do GECP no triénio
5. Apresentação e Aprovação do Relatório e Contas do exercício do ano de 2008
6. Eleição dos corpos sociais para o próximo triénio

A Assembleia reunirá em primeira convocatória às 15.00h. Se não estiver presente ou representada mais de metade dos associados, reunirá em segunda convocatória ás 15.30h com qualquer número de associados.

Lisboa, 20 de Abril de 2009

A Presidente da Assembleia Geral

Encarnação Teixeira

CRITÉRIOS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA DO GRUPO DE ESTUDOS DO CANCRO DO PULMÃO

A **Revista do GECP** considera para publicação trabalhos (artigos originais, de revisão, de actualização, casos clínicos, cartas ao editor, resumos críticos a livros, etc.) relacionados directa ou indirectamente com tumores torácicos. As opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos autores. **Os artigos publicados ficarão propriedade da Revista, não podendo ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem autorização do editor**. A aceitação dos originais enviados para publicação é condicionada à avaliação pelo Conselho Científico da Revista. Nesta avaliação os artigos poderão ser:

a) aceites sem alterações;
h) aceites após as modificações propostas e aceites pelos autores;
c) recusados.

Apresentação dos trabalhos – Os textos devem ser escritos em português, dactilografados, com margens largas (25 mm) a dois espaços, numa só face do papel e em três exemplares com as páginas numeradas no canto superior direito. Deverão ainda ser acompanhados pela disquete e indicação do programa de computador em que foram executados.

Poder-se-ão considerar para publicação artigos redigidos em inglês, francês ou espanhol. Nestes casos, deve incluir-se o resumo, o título e as palavras-chave também em português e em inglês.

Deverão ser referenciados pelos próprios autores como artigos originais, de revisão, cartas ao editor, ou outros.

Estrutura – Sempre que possível, será adoptado o esquema convencional em que se iniciará cada parte do trabalho numa nova página pela seguinte ordem:

a) Na primeira página:
   – título do trabalho em português e inglês
b) Na segunda página:
   – nome dos Autores com os respectivos títulos académicos e/ou profissionais;
   – local de trabalho ou da Instituição onde foi realizado o trabalho.
c) Na(s) página(s) seguinte(s):
   – o resumo em português que não deverá ultrapassar 250 palavras para os trabalhos originais e de 150 para os casos clínicos;
   – os resumos em inglês com características idênticas ao do inicial em português;
   – as palavras-chave, em português e inglês (3 a 10), que servirão de base à indexação do artigo, de acordo com a terminologia do *Index Medicus* «*Medica Subject Headings*».
d) O texto que, no caso dos artigos originais, terá em geral:
   Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusões
e) Agradecimentos
f) Bibliografia
g) Quadros e Figuras.

Bibliografia – As referências bibliográficas devem ser numeradas por ordem consecutiva da sua primeira citação no texto. Devem ser identificadas no texto com números árabes. As referências devem conter no caso das revistas o nome do primeiro autor (apelido e nome),seguido dos restantes, do título do artigo, do nome da publicação e da sua identificação (ano, volume e páginas).

Quadros e figuras – Os quadros e figuras devem ser apresentados em páginas separadas, em fáceis condições de reprodução. Devem ser acompanhados da respectiva legenda em página à parte, mencionando no verso a lápis o número de ordem. Todos os gráficos deverão ser apresentados através de fotografia do respectivo original.

Modificações e revisões – No caso de a aceitação do artigo ser condicionada a modificações, estas devem ser realizadas pelos autores no prazo máximo de vinte dias.

As provas tipográficas serão realizadas pela Redacção, caso os autores não indiquem o contrário. Neste caso,elas deverão ser feitas no prazo determinado pela Redacção em função das necessidades editoriais da Revista.

Separatas – Podem ser fornecidas separatas, a expensas dos autores, quando requisitadas antes da impressão.

Cartas ao editor – Devem constituir um comentário crítico a um artigo da Revista ou uma pequena nota sobre um tema ou caso clínico. Não devem exceder as 500 palavras, nem conter mais de um quadro ou figura e um máximo de 6 referências bibliográficas. As respostas do(s) autor(es) devem obedecer às mesmas características.

Pedido de publicação – Os trabalhos deverão ser enviados à Redacção, dirigidos ao Director da Revista, para a seguinte morada: Publicações Ciência e Vida, Lda. – Apartado 44 – 2676-901 Odivelas, acompanhados de uma carta com pedido de publicação, subscrito por todos os autores, indicação da cedência do copyright e que não foram publicados ou enviados para publicação em outra revista nacional ou estrangeira. Não serão aceites trabalhos já publicados ou enviados simultaneamente a outras revistas.

Nota final – Para um mais completo esclarecimento sobre este assunto, aconselha-se a leitura dos requisitos do International Commitee of Medical Journal Editors, publicados no N Engl J Med 1991; 324: 424-428.

Em 2008, o Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão teve o apoio de:

Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão – GECP

PROPOSTA DE ADESÃO

(A informação constante neste formulário será guardada na base de dados do grupo, tendo como objectivo facilitar a identificação e contacto dos seus membros.)

O Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão é uma associação científica, sem fins lucrativos, tendo como objectivos principais o incentivo, o desenvolvimento e a coordenação de projectos de investigação clínica sobre o cancro do pulmão através de acções conjuntas e articuladas envolvendo os vários especialistas e instituições que se dedicam ao assunto.

Nome completo _____

Nome clínico _____

Data de nascimento __ __/__ __/__ __

Morada _____

Código postal _____

Telefones: Casa _____ Telemóvel _____

E-mail: _____

Local de Trabalho _____

Departamento/Serviço _____ Especialidade _____

Telefone _____ Fax _____

E-mail _____

Declaro ter intenção de pertencer ao Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão

Data __ __/__ __/__ __ *Assinatura* _____

Membro proponente _____

Assinatura _____

Membro proponente _____

Assinatura _____

(fotocopie e envie-nos por Correio ou fax)

Enviar para: Dr. Fernando Barata
Grupo de Estudos do Cancro do Pulmão
Serviço de Pneumologia
Centro Hospitalar de Coimbra
Quinta dos Vales – 3040 Coimbra – Portugal
Tel.: 351 239 800 140 Fax: 351 239 812 503

Quota anual: 5 €

GRUPO de ESTUDOS do CANCRO do PULMÃO

Por cada porta aberta pode uma descoberta ser feita.

Lilly Oncologia

Não há dois doentes oncológicos iguais. Esta é a razão, pela qual a Lilly Oncologia está empenhada em desenvolver abordagens de tratamento, tão individuais quanto as pessoas que deles precisam. Fizemos diversas contribuições no sentido de melhorar os resultados dos doentes e - por cada porta que abrimos - é um passo que damos em frente. Mas não chega ajudar, apenas, os doentes oncológicos de hoje. Mesmo com mais de 40 novos fármacos alvo em desenvolvimento, o nosso esforço para o ajudar a administrar tratamentos individualizados, ainda agora começou.

Investigação para pessoas.

311 LALI09/2008

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda.
Rua Cesário Verde, N.º 5 - 4º Piso • Linda-a-Pastora • QUEIJAS
Tel.: 21 412 66 00 • Fax: 21 410 99 44
Cont. n.º 500 165 602 • Capital Social € 4.489.181,07 • Registo Comercial de Cascais sob o n.º 500 165 602

Lilly
Respostas que Contam.