

ARTIGO ORIGINAL

# Câncer de pulmão em mulheres: perfil epidemiológico das pacientes no HSL-PUCRS.

Bianca Corrêa Tabajara CRM 30853

Sheila Calleari CRM: 30776

Ana Caroline Zimmer Gelatti CRM: 29511

Cláudia Schöffel Schavinski CRM: 29862

Fernanda Bronzon Damian CRM: 30995

Maria Helena Sostruznik CRM 17377

Faculdade de Medicina PUCRS  
Serviço de Oncologia do Hospital São Lucas da PUCRS  
Porto Alegre/RS

## ■ RESUMO

**Introdução:** No Brasil o câncer de pulmão é, atualmente, a primeira causa de morte por neoplasia em homens e a segunda entre as mulheres. Estas desenvolvem câncer de pulmão mais precocemente (menos de 50 anos), têm maior susceptibilidade ao câncer e apresentam melhor sobrevida quando comparadas aos homens. Fatores genéticos e metabólicos estão envolvidos no benefício de sobrevida reportado em mulheres com câncer de pulmão. **Material e Métodos:** Estudo descritivo, com análise retrospectiva de pacientes do sexo feminino com diagnóstico de câncer de pulmão do Serviço de Oncologia do Hospital São Lucas da PUCRS no período entre janeiro de 2007 a abril de 2010. **Resultados:** Um total de 53 pacientes foram selecionadas, com uma variação de idade entre 33 a 89 anos. O hábito tabágico estava presente em 67,9% das pacientes. Os tipos histológicos mais frequentes foram: Adenocarcinoma (43,4%), Carcinoma Epidermóide (22,6%), Carcinoma Adenoescamoso (1,88%) e 32% dos pacientes não tiveram sua histologia definida. Na avaliação inicial, a maioria das pacientes encontravam-se em estágio avançado e com “performance status” entre 0 -1. O tempo médio de progressão da doença foi de 5,6 meses. **Discussão:** O risco de desenvolvimento do câncer de pulmão é 1,7 a 3 vezes maior em mulheres do que em homens, independente do número de cigarros fumados. Outro dado importante é que as mulheres podem apresentar comportamento diferente no câncer de pulmão devido às diferenças hormonais. Dois subtipos de receptores de estrogênio (RE) são bem descritos: RE e RE, os quais possuem alta afinidade com estradiol. Nosso objetivo inicial foi traçar o perfil epidemiológico das mulheres com neoplasia de pulmão não-pequenas-células da nossa instituição.

## ■ INTRODUÇÃO

No Brasil o câncer de pulmão é, atualmente, a primeira causa de morte por neoplasia em homens e a segunda entre as mulheres segundo dados registrados pelo ministério da saúde. Tendo em vista o aumento da incidência e da mortalidade ocasionadas pelo câncer de pulmão, esta patologia torna-se um grande problema de saúde pública. Em 2009 a estimativa de casos novos nos Estados Unidos foi de 219.440, sendo

que destes, 47% eram mulheres. A estimativa de morte neste mesmo ano foi de 159.390 neste país, onde 44,2% eram do sexo feminino. Desta forma, essa enfermidade é responsável por 26,12% de mortes por câncer em mulheres <sup>1</sup>.

Os fumantes apresentam probabilidade vinte e duas vezes maior de morrer por neoplasia de pulmão do que os não fumantes <sup>2</sup>. Estudos recentes demonstram que a taxa de cessação do tabagismo é menor entre as mulheres (61,7%

vesus 46%)<sup>3</sup>, podendo ser este um fator causal para o aumento da incidência nesta população.

As mulheres desenvolvem câncer de pulmão mais precocemente (menos de 50 anos), têm maior susceptibilidade ao câncer e apresentam melhor sobrevida<sup>4,5</sup>. Fatores genéticos e metabólicos estão envolvidos no benefício de sobrevida reportado em mulheres com câncer de pulmão<sup>6,7</sup>.

A diferença entre os sexos é observada na incidência de subtipos histológicos, no estágio ao diagnóstico e na taxa de sobrevida<sup>4,8</sup>. Possíveis causas incluem fatores biológicos, hormonais e moleculares. Sabe-se que, nas mulheres, o metabolismo da nicotina é diferente em relação aos homens<sup>9</sup>, há maior incidência de mutação no gene p53 e K-ras<sup>10,11</sup> e são mais suscetíveis ao efeito do tabaco. Adicionalmente, a infecção por HPV está associada com neoplasia de pulmão do tipo não pequenas células<sup>12,13</sup>.

#### ■ MATERIAIS E MÉTODOS

Estudo descritivo, com análise retrospectiva de pacientes do sexo feminino com diagnóstico de câncer de pulmão do Serviço de Oncologia do Hospital São Lucas da PUCRS. O estudo selecionou pacientes diagnosticadas com neoplasia pulmonar não pequenas células no período entre janeiro de 2007 a abril de 2010. A seleção foi realizada a partir de uma lista contendo todos os indivíduos com este diagnóstico que realizaram quimioterapia e de uma outra lista contendo os registros dos pacientes de primeira consulta com diagnóstico de neoplasia de pulmão.

Todos os pacientes do estudo realizaram acompanhamento e tratamento oncológico no Serviço de Oncologia do Hospital São Lucas da PUCRS.

#### ■ RESULTADOS

Neste estudo foram incluídas todas as pacientes do sexo feminino com diagnóstico de neoplasia pulmonar do Hospital São Lucas da PUC de Porto Alegre, entre os anos de 2007 a 2010.

Um total de 53 pacientes foram selecionadas, com uma variação de idade entre 33 a 89 anos (idade média ao diagnóstico de 57,8 anos). O hábito tabágico estava presente em 67,9% das pacientes, sendo que em oito não se encontrou registro sobre o tabagismo.

Os tipos histológicos mais frequentes foram: Adenocarcinoma (43,4%), Carcinoma Epidermóide (22,6%), Carcinoma Adenoescamoso (1,88%) e 32% dos pacientes não tiveram sua histologia definida.

Na avaliação inicial, a maioria das pacientes encontravam-se em estágio avançado (gráfico 1) sendo que 49% já

apresentavam metástases ao diagnóstico com focos predominantemente visceral (pulmão, fígado, adrenal, SNC). O ECOG "performance status" (PS) era 0-1 em 30 pacientes, 2 em seis, 3 em seis, 4 em duas, e em 9 pacientes não se encontrou registro quanto ao "performance" (PS) inicial na primeira consulta (gráfico 2).

O tratamento de primeira linha foi empregado em 34 pacientes, sendo que o esquema quimioterápico mais utilizado foi Carboplatina + Paclitaxel e Cisplatina + Etoposídeo (38,2% e 17,6% respectivamente). Dessas pacientes, 25 progrediram numa média de tempo de 5,6 meses, 8 perderam acompanhamento e 1 paciente até o momento não apresentou progressão clínica ou radiológica.

Duas pacientes realizaram tratamento neoadjuvante, posteriormente cirurgia e progrediram em uma média de 6,5 meses após o diagnóstico. Quinze pacientes receberam inicialmente tratamento cirúrgico e a terapia adjuvante foi empregada em nove destas; a associação de drogas mais utilizada foi Cisplatina e Navelbine (66,6%). Até a presente data, seis pacientes não apresentaram progressão. Radioterapia pulmonar foi empregada em 34% da amostra estudada.

Até maio de 2010, 25 pacientes já haviam evoluído a óbito, 21 perderam acompanhamento, e sete ainda estavam vivos, numa média de seguimento de 17,4 meses.

Gráfico 1

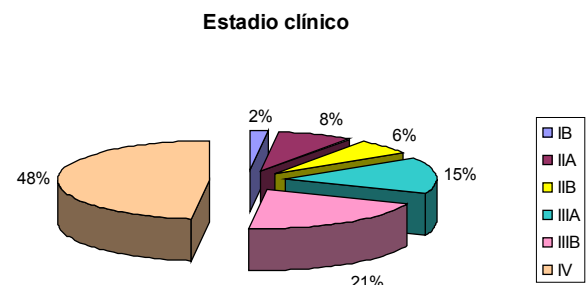


Gráfico 2

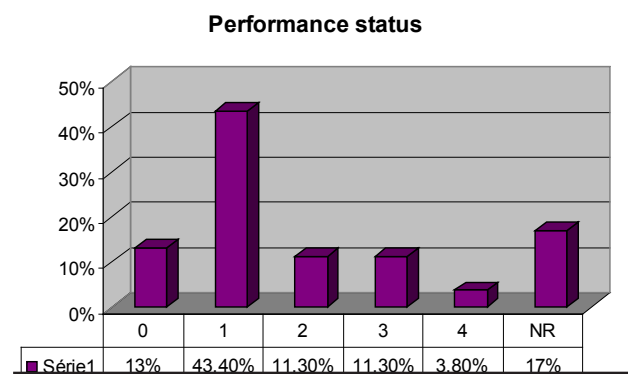


Tabela 1. Características das pacientes

Características	
Idade (anos)	variação 33-89, média: 57,8
Tabagismo	67,90%
História familiar	24,50%
Histologia:	
adenocarcinoma	43,40%
epidermoide	22,60%
adenoescamoso	1,66%
NR	32%

Abreviação: NR, não registrado

#### ■ Discussão

O risco de desenvolvimento do câncer de pulmão é 1,7 a 3 vezes maior em mulheres do que em homens, independente do número de cigarros fumados<sup>14,15</sup>. Em nossa amostra, de um total de 200 pacientes, 53 eram mulheres (26,5%). Estudos prospectivos reportam que, entre os fumantes, são elas que apresentam maior risco para desenvolver câncer de pulmão. A razão de chance (odds ratio) para dose-resposta da exposição cumulativa ao cigarro é de 1,2 a 1,7 vezes maiores no sexo feminino, para todos os tipos histológicos<sup>16</sup>. Risch et al compararam pacientes com histórico de carga tabágica de 40 anos/maço com pacientes que nunca fumaram. O odds ratio para mulher é três vezes maior (27,9 versus 9,6) sendo, esta informação, consistente para todos os subtipos histológicos de câncer de pulmão. Concluiu-se, assim, que o efeito carcinogênico do tabaco é maior no gênero feminino<sup>17</sup>. Em nosso estudo 67,9% das pacientes selecionadas eram tabagistas. Zang and Wynder estimam que mulheres têm 1,5 vezes maior risco relativo de câncer de pulmão do que homens, mesmo levando em consideração que a maior probabilidade de elas nunca terem fumado é maior, e que homens começam a fumar mais cedo, inalam com maior profundidade e fumam mais cigarros por dia<sup>16</sup>. Harris et al<sup>18</sup> estudaram o risco do tabagismo levando em consideração a diferença racial. Concluíram que a exposição cumulativa ao tabaco de 5-8 gramas aumenta o risco de câncer de pulmão em um fator de 20 para homem branco, 24 para homem negro, 35 para mulher branca e 84 para mulher negra.

O adenocarcinoma é mais comum em pacientes que nunca fumaram, fumaram pouco ou em ex-tabagistas. Em contrapartida, carcinoma de células escamosas e outros tipos histológicos são mais comuns em fumantes ativos com alta carga tabágica<sup>19,20,21</sup>. O subtipo bronquiolo-alveolar é 2 a

4 vezes mais comum em mulheres, particularmente nas não expostas ao tabaco<sup>22,23</sup>. Em nossa amostra não obtivemos nenhuma paciente com diagnóstico de bronquiolo-alveolar. Verificamos, em nosso estudo, que o tabagismo foi de 69,5% dos pacientes com adenocarcinoma, e 83,3% naqueles com carcinoma epidermoide. Esses dados fortalecem os achados anteriores que demonstraram maior associação do tabagismo com o carcinoma epidermoide.

O câncer de pulmão é uma doença que se manifesta devido a alterações na expressão de genes críticos. As enzimas CYP são as primeiras responsáveis pelo metabolismo de aproximadamente 60 agentes carcinogênicos conhecidos no cigarro. A expressão de genes polimórficos produz enzimas com atividades diferentes resultando em grande diferença na detoxificação celular<sup>24,25,26</sup>. Observou-se que o número de alterações no DNA em pacientes com neoplasia é mais elevado em mulheres do que em homens. O polimorfismo genético no citocromo P450 1A1 (CYP1A1) ou M1 Glutathione S Transferase (GSTM1), duas enzimas envolvidas no metabolismo carcinogênico do tabaco, foi fator independente entre os sexos. Isso sugere que a mulher é mais susceptível aos danos do DNA<sup>27</sup>.

Genericamente, o cigarro é o fator de risco mais importante para o desenvolvimento de câncer de pulmão; no entanto, há um grupo de pacientes que desenvolvem a doença sem história de tabagismo. É importante lembrarmos deste contexto que pode influenciar no tratamento, na taxa de resposta e na sobrevida. Um estudo randomizado que comparou o inibidor da EGFR quinase gefitinibe versus placebo em pacientes com doença avançada e que nunca fumaram, demonstrou um "hazard ratio" de 0,67 (p=0,12) para redução no risco de morte usando o gefitinibe<sup>28</sup>.

Pesquisadores encontraram uma alta frequência de mutação no gene p53 e elevados níveis de lesão do DNA nos tumores de pulmão em homens e mulheres, porém foi observado que as mulheres tinham uma exposição tabágica sensivelmente menor. Além disso, concluíram que mulheres fumantes demonstraram significativo aumento das mutações quando comparadas às mulheres não fumantes e aos homens fumantes<sup>29,30</sup>.

O oncogene K-ras codifica uma proteína oncogênica quando mutado ou superexpresso. Estudando-se a mutação desse gene, observou-se que o mesmo encontrava-se mutado predominantemente nos adenocarcinomas de pacientes fumantes e em mulheres<sup>31</sup>.

As mulheres podem apresentar comportamento diferente no câncer de pulmão devido às diferenças hormonais. Dois subtipos de receptores de estrogênio (RE) são bem descritos: RE $\alpha$  e RE $\beta$ , os quais possuem alta afinidade com estradiol. O RE $\alpha$  situa-se no citoplasma<sup>32</sup> e é um fator de transcrição ativado por um ligante que está associado ao desenvolvimento dos tumores dependente de estrogênio como o

de mama e do endométrio<sup>33</sup>. O RE $\beta$  situa-se no núcleo celular, está presente em pulmão normal e é abundante em tecido pulmonar tumoral. Stabile et al<sup>34</sup> demonstraram que o estrógeno estimula a transcrição em 1,5 a 2 vezes nas células de pulmão neoplásicas, expressando RE $\alpha$  e RE $\beta$ .

O estrógeno e os seus receptores são importantes reguladores do crescimento e da diferenciação de vários tecidos. RE $\alpha$  na presença de estrógeno ativa a transcrição do AP-1, enquanto RE $\beta$  resulta na inibição da transcrição. Na neoplasia de pulmão-não-pequenas células o estradiol promove a associação entre RE $\beta$  e GRIP1/TIF2 que são coativadores para modificação gênica e estimuladores do crescimento celular<sup>35,36</sup>.

Um estudo mostrou a expressão de RE $\alpha$  em 85% de mulheres com câncer de pulmão comparado com 31% de mulheres com tecido pulmonar sadio, e em 15% e 0% em homens, respectivamente<sup>37</sup>. Outro, japonês, mostrou-se que mulheres com mais de 60 anos apresentam melhor sobrevida global do que homens, enquanto que em pacientes com menos de 60 anos essa diferença não é contemplada. Mulheres mais jovens apresentam atividade hormonal mais exacerbada<sup>38</sup>, podendo esse fator estar relacionado com a diferença na sobrevida.

Taioli and Wynder<sup>39</sup> estudaram 180 mulheres com adenocarcinoma e as compararam com 303 controles que não tinham doença relacionada ao tabaco. Observaram que mulheres fumantes e em terapia de reposição hormonal exibem risco relativo dobrado para adenocarcinoma em relação às fumantes que não usam estrogênio. No entanto, mulheres que usaram estrogênio e nunca fumaram não tiveram risco significativo para esta enfermidade (OR 1.0).

Papiloma vírus humano (HPV) identificado por PCR ou hibridização *in situ* foi detectado em 49% das mulheres acometidas por câncer de pulmão e com história de neoplasia intra-epitelial de alto grau<sup>40</sup>. Os tipos de HPV mais associados são o 16 e o 18 que parecem estar mais presentes no carcinoma epidermóide do que no adenocarcinoma.

Yoshino et al<sup>43</sup>, em um estudo retrospectivo de neoplasia de pulmão-não pequenas-células, demonstrou que mulheres com adenocarcinoma apresentaram melhor prognóstico, confirmando, em análise multivariada, que o sexo feminino é um fator independente para prognóstico favorável.

Nosso objetivo inicial foi traçar o perfil epidemiológico das mulheres com neoplasia de pulmão não-pequenas-células da nossa instituição. Estudos clínicos prospectivos e a determinação de marcadores tumorais são necessários para avaliar o prognóstico e considerar possível mudança terapêutica neste subgrupo de pacientes.

#### ■ REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ahmedjian J, Rebecca S, Elizabeth W, Yongping H, Jiaquan X, Michael JT. CA Câncer J Clin 2009; 59; 225-249
- United States Surgeon General. Reducing the health consequences: 25 years of progress. Washington, DC: US Government Printing Office, 1989.
- Bohadana A, Nilsson F, Rasmussen T, ET al. gender differences in quit rates following smoking cessation with combination nicotine therapy: influence of baseline smoking behavior. Nicotine Tob Res 2003; 5:111-116.
- Ferguson MF, Skosey C, Hoffman PC, et al. Sex-associated differences in presentation and survival in patients with lung cancer. J Clin Oncol 1990; 8: 1402-1407.
- McDuffie H, Klaassen D, Dosman J, et al. Female-male differences in patients with primary lung cancer. Cancer 1987; 59: 1825-1830.
- McLemore TL, Adelberg S, Liu MC, et al: Expression of CYP1A1 gene in patients with lung cancer: Evidence for cigarette smoke-induced gene expression in normal lung tissue and for altered gene regulation primary pulmonary carcinomas. J Natl Cancer Inst 82: 1333-1339, 1990.
- Patel JD, Bach PB, Kris MG: Lung cancer in US women: A contemporary epidemic. JAMA 291: 1763-1768, 2004.
- Cerfolio RJ, Bryant AS, Buddhwardan O, et al. Improving the inaccuracies of clinical staging of patients with NSCLC: a prospective trial. Ann Thorac Surg 2005; 80: 1207-1214.
- Ryberg D, Hewe A, Phillips DH, et al. Different susceptibility to smoking-induced DNA damage among male and female lung cancer patients. Cancer Res 1994; 54: 5801-5803.
- Kure EH, Ryberg D, Hewer A, et al. p53 mutation in lung tumours: relationship to gender and lung DNA adduct levels. Carcinogenesis 1996; 17: 2201-2205.
- Ahrendt SA, Decker PA, Alawi EA, et al. Cigarette smoking in strongly associated with mutation of K-ras gene in patients with primary adenocarcinoma of the lung. Cancer 2001; 92: 1525-1530.
- Hirayasu T, Iwamasa T, Kamada Y, et al. Human papilloma virus DNA in squamous cell carcinoma of the lung. J Clin Pathol 1996; 49: 810-817.
- Yousem SA, Ohori, Sonmez-Alpan E. Occurrences of human papillomavirus DNA in primary lung neoplasms. Cancer 1992; 69: 693-697.
- Pope M, Ashley M, Ferrence R. The carcinogenic and toxic effects of tobacco smoke: are women particularly susceptible? J Gender Spec Med 1992; 2: 45-51.
- Doll R, Gray R, Hafner B, et al. Mortality in relation smoking: 22 years of observation observations on female british doctors. BMJ 1980; 1:967-971.
- Zang E, Wynder E. Differences in lung cancer risk between men and women: examination of evidence. J Natl cancer Inst 1996; 88: 183-192.
- Risch HA, Howe GR, Jain M, et al. Are female smokers at higher risk for lung cancer than male smokers? A case-control analysis of histology type. Am J Epidemiol 1993; 138: 281-293.
- Harris R, Zang E, Anderson J, et al. Race and sex differences in lung cancer risk associated with cigarette smoking. Int Epidemiol 1993 22: 592-599.
- Dutu T, Michiels S, Fouret P, et al: Differential expression of biomarkers in lung adenocarcinoma. A comparative study between smokers and never-smokers. Ann Oncol 16: 1906-1914, 2005.
- Sridhar KS, Raub WA Jr: Present and past smoking history and other predisposing factors in 100 lung cancer patients. Chest 101: 19-25, 1992.
- Brownson RC, Loy TS, Ingram E, et al: Lung cancer in nonsmoking women: Histology and asurvival patterns. Cancer 75: 29-33, 1995.
- Radzikowska E, Glaz P, Roszkowski K: Lung cancer in women: Age, smoking, histology, performance status, stage, initial treatment and survival. Population based study of 20561 cases. Ann Oncol 13: 1087-1093, 2002.
- Barsky S, Cameron R, Osann K, et al: Rising incidence of bronchioloalveolar lung carcinoma and its unique clinicopathologic

- features. *Cancer* 73: 1163-1170, 1994.
24. Gonzalez F. The role of carcinogen-metabolizing enzyme polymorphisms in cancer susceptibility. *Reprod Toxicol* 1997; 10: 397-412.
  25. Alexandrov K, Cascorbi I, Rojas M, et al. CYP1A1 and GSTM1 genotypes after benzo(a)pyrene DNA adducts in smoker's lung: comparison with aromatic/hydrophobic adduct formation. *Carcinogenesis* 2002; 23: 1969-1977.
  26. Ketterer B, Harris JM, Talaska G, et al. The human glutathione S-transferase super-gene family, its polymorphism, and its effects on susceptibility to lung cancer.
  27. Hanna I, Dawling S, Roodi N, et al. Cytochrome P 1B1 (CYP1B1) pharmacogenetics: Associations of polymorphisms with functional differences in estrogen hydroxylation activity. *Cancer Res* 2000; 60: 3440-3444.
  28. Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al: Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: Results from randomized, placebo-controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 366: 1527-1537, 2005.
  29. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al: Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 353: 123-132, 2005.
  30. Iyoti DP: Lung cancer in women. *JCO* 23: 3212-3218, 2005.
  31. Edith AZ, Ernst LW: Differences in lung cancer risk between men and women: examination of the evidence. *J Nat Cancer Inst* 88: 183-192, 1996.
  32. Nelson HH, Christiani DC, Mark EJ, et al: Implications and prognostic value of K-ras mutation for early-stage lung cancer in women. *J Nat Cancer Inst* 91: 2032-2038, 1999.
  33. Stabile LP, Davis AL, Gubish CT, et al: Human non-small cell lung tumors and cells derived from normal lung express both estrogen receptor alpha and beta and show biological responses to estrogen. *Cancer Res* 62: 2141-2150, 2002.
  34. Enmark E, Pelto-Huikko M, Grandien K, et al: Human estrogen receptor and expression pattern. *J Clin Endocrinol Metab* 82: 4258-4265, 1997.
  35. Hershberg PA, Vasquez AC, Kanterewicz B, et al: Regulation of endogenous gene expression in human non-small cell lung cancer cells by estrogen receptor ligands. *Cancer Res* 65: 1598-1605, 2005.
  36. Siegfried JM: Women and lung cancer: Does oestrogen play a role? *Lancet Oncol* 2: 506-513, 2001.
  37. Frasco M, Hurteau G, Spivack S. Gender-dependent expression of alpha and beta estrogen receptors in human nontumor and tumor lung tissue. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 188: 125-140.
  38. Minami H, Yoshimura M, Tsubota N, et al. Lung cancer in women: sex-associated differences in survival of patients undergoing resection for lung cancer. *Chest* 2000; 118: 1603-1609.
  39. Taoli E, Wynder EL. Re: endocrine factor and adenocarcinoma of the lung in women. *J Natl Cancer Inst* 1994; 83: 869-970.
  40. Henning EM, Suo Z, Karlsen F, et al. HPV positive bronchopulmonary carcinomas in women with previous high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN III). *Acta Oncol* 1999; 38: 693-647.
  41. Spiegelman D, Maurer LH, Ware JH, et al: Prognostic factors in small-cell carcinoma of the lung: an analysis of 1521 patients. *J Clin Oncol* 1998; 7: 344-354.
  42. Osterlind K, PK Andersen. Prognostic factors in small cell lung cancer: multivariate model based on 78 patients treated with chemotherapy with or without irradiation. *Cancer res* 1986; 46: 4189-4194.
  43. Yoshino I, Baba H, Suemitsu R, et al. A time trend of profile and surgical results in 1123 patients with non-small-cell lung cancer. *Surgery* 2002; 131: S242-S248.