

Cancro de pulmão no adulto jovem

Lung cancer in young adults

Helder Novais e Bastos^{1,2,3}, Maria Inês Costa⁴

¹Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar São João, Porto

²Instituto de Investigação em Ciências da Vida e da Saúde (ICVS), Escola de Medicina, Universidade do Minho, Braga

³Laboratório Associado ICVS/3B's, Universidade do Minho, Braga/Guimarães

⁴Serviço de Pneumologia do Centro Hospitalar do Porto.

hnovaisbastos@gmail.com

RESUMO

O cancro de pulmão representa a principal causa de morte por doença oncológica e, apesar de habitualmente se relacionar com idades mais avançadas, 1 a 10% dos casos ocorrem no adulto jovem (<40 anos).

Nesta faixa etária, o cancro de pulmão tem características distintas na proporção dos tipos histológicos e frequência das alterações moleculares. Em contraste com as idades avançadas, nos adultos jovens o adenocarcinoma é variante histológica mais comum, geralmente associado a uma mutação identificável no estudo molecular. Aparece ter menor associação com os carcinogénios ambientais e geralmente não existe um reconhecível padrão de predisposição hereditária. Porém, foram identificadas mutações germinativas no gene *EGFR* e existem frequentemente fenómenos instabilidade de microssatélites nos casos de carcinoma de células não pequenas em doentes jovens. Identificaram-se diferenças também no que respeita ao género, com estudos a apontarem a decrescente incidência e mortalidade do cancro de pulmão no género masculino, e um aumento relativo na população feminina nestas idades. Esta situação poderá relacionar-se com a crescente prevalência do tabagismo neste grupo, reforçando a importância da implementação de medidas anti-tabágicas. Adicionalmente, existem dados sugerindo a maior susceptibilidade de mulheres aos efeitos carcinogénicos do tabaco, no contexto de fatores genéticos e hormonais.

Apesar dos avanços no campo do diagnóstico e tratamento, não se verificaram melhorias significativas no prognóstico do cancro de pulmão. O baixo índice de suspeição de doença oncológica em indivíduos jovens pode conduzir a atrasos no diagnóstico e, com frequência, estes doentes apresentam neoplasias mais agressivas, com elevadas taxas de doença metastática. Ao analisar as características clínicas e os marcadores moleculares do cancro de pulmão nesta população, é possível que emergam indícios para futuros protocolos experimentais na definição de estratégias de prevenção, diagnóstico e tratamento individualizados que beneficiem doentes de todas as faixas etárias.

Palavras chave: Cancro do pulmão; variantes histológicas; alterações moleculares, agentes carcinogénicos; adultos jovens

ABSTRACT

Lung cancer is the leading cause of cancer death, and although it is usually associated with more advanced age, up to 10% of the cases occur in young adults (<40 years old).

Within this age group, lung cancer differs on the histological type proportions and frequency of molecular abnormalities. In contrast to the older populations, adenocarcinoma is the most common histological variant in young adults, usually associated with an identifiable mutation. It appears to be less associated with environmental carcinogens and generally there is no recognizable pattern of hereditary predisposition. However, germline mutations have been identified in the *EGFR* gene and there are often microsatellite instability phenomena in cases of non-small cell carcinoma in young patients. Differences were also identified regarding to gender, with studies pointing to a decreasing incidence and mortality of lung cancer in males, and a relative increase in the female population at these younger ages. This situation may be related to the increasing prevalence of smoking in this group, reinforcing the importance of anti-smoking measures. In addition, there are data suggesting that women are more susceptible to the carcinogenic effects of tobacco. Despite the advances on diagnosis and treatment, there have been no significant improvements in the prognosis of lung cancer. The low rate of suspicion of oncological disease in young individuals can lead to diagnostic delays and, frequently, these patients show more aggressive neoplasms with higher rates of metastatic disease. Analysing the clinical characteristics and molecular markers of lung cancer in this population, may lead to future experimental protocols in prevention, diagnosis and individualized treatment strategies that can benefit patients of all age groups.

Key words: Lung cancer; histological variants; molecular abnormalities; carcinogens; young adults

INTRODUÇÃO

O cancro de pulmão é a principal causa de morte por doença oncológica em todo o mundo, com uma estimativa de 1.6 milhões de mortes por ano¹. Apesar dos avanços técnicos no diagnóstico e tratamento, o prognóstico da generalidade dos casos de cancro de pulmão continua pobre e a sobrevida aos 5 anos, para os doentes com doença metastática, ronda os 5%². É uma doença habitualmente associada às idades mais avançadas, com mediana de idade ao diagnóstico em torno dos 70 anos³. O tabagismo continua a ser o principal fator de risco, com 85-90% dos doentes a referirem história de consumo de tabaco em algum período da sua vida⁴, e estimando-se um aumento entre 15 a 30 vezes da probabilidade para desenvolver cancro de pulmão entre os fumadores⁵. Também a exposição passiva ao fumo do tabaco foi consistentemente associada ao risco de cancro pulmonar⁶. Contudo, 1 a 10% dos diagnósticos ocorre em indivíduos com idades inferiores a 40 anos^{3,7-12}, que não chegam a acumular cargas tabágicas significativas. Esta população apresenta especificidades próprias, quer clínicas, quer em

termos da biologia do próprio cancro¹³. Reconhecendo estas particularidades, Richard Doll, o epidemiologista que para sempre ficou ligado ao estabelecimento da associação entre o consumo do tabaco e o cancro do pulmão¹⁴, destacou que o estudo da incidência de cancro nos adultos jovens será crucial para identificar as transformações na etiopatogenia do cancro decorrente das mudanças dos carcinogénios mais importantes¹⁵. De facto, existem dados que sugerem que a proporção de doentes não fumadores com cancro de pulmão deverá crescer no futuro^{16,17}. Portanto, rever as características do cancro de pulmão nos adultos jovens, implica analisar todas as vertentes do cancro pulmonar num âmbito mais global, desde a epidemiologia, à carcinogénese, apresentação clínica e ao prognóstico.

Existem também questões a respeito da tolerância e eficácia do tratamento¹⁸. Este facto é ainda agravado pela falta de adesão ao tratamento oncológico, que se estima ocorrer em 27 a 60% dos jovens, sobretudo à medida que aumenta disponibilidade de terapêuticas orais¹⁹. À parte das questões sócio-demográficas únicas destes indivíduos, trata-se também de um grupo distinto na sua antropometria, composição corporal e estado hormonal,

factos que podem afetar diretamente a distribuição, biodisponibilidade e metabolização/depuração de um fármaco citotóxico²⁰. Infelizmente, este grupo tem beneficiado pouco da investigação científica, sendo baixa a representatividade de espécimes tumorais de jovens adultos em bancos de amostras biológicas, e reduzidas as taxas de inclusão em ensaios clínicos²¹.

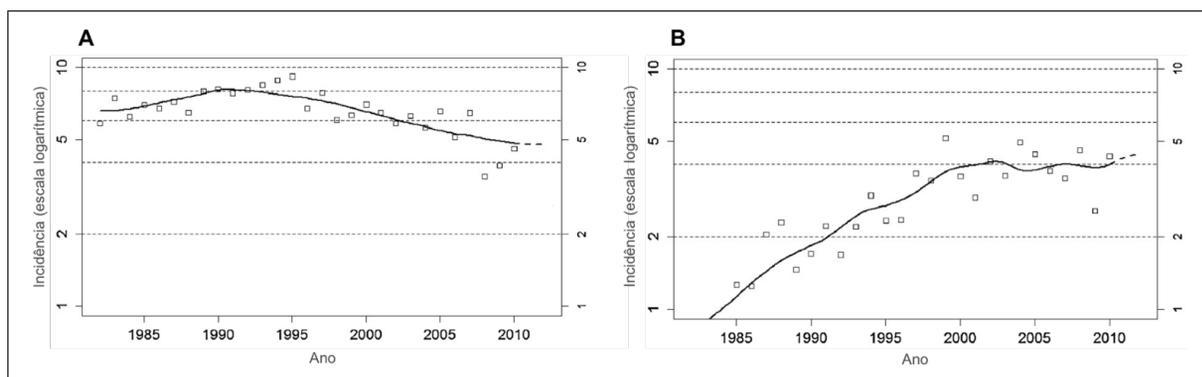
Importa elucidar sobre as diferenças na apresentação e marcadores moleculares de cancro de pulmão nos doentes mais jovens, atendendo ao seu potencial impacto no desenho de protocolos experimentais para a prevenção, diagnóstico e tratamento individualizados. Neste artigo serão revistas as principais marcas distintivas do cancro de pulmão em indivíduos jovens, discutindo as plausíveis causas da ocorrência da doença nesta população e analisando distribuição dos tipos histológicos, estádios clínicos e prognóstico.

TENDÊNCIAS EPIDEMIOLÓGICAS

A doença oncológica é relativamente rara no adulto jovem, com apenas 5.2% de todos os novos cancros diagnosticados em idades compreendidas entre os 15

e 39 anos²². Nesta faixa etária, o cancro de pulmão é ainda mais raro, com uma representação de apenas 1.1% em Portugal, discretamente acima da média da região Europeia e dos Estados Unidos da América, com 0.8% e 0.5%, respetivamente²². Quando consideradas todas as idades, o cancro de pulmão é, logo após ao cancro colorrectal, o segundo mais frequente em Portugal. Quando nos focamos no adulto jovem (<40 anos), este ocupa apenas a sétima posição, após as doenças linfoproliferativas (linfomas, leucemias), melanoma cutâneo, tumores do sistema nervoso central, cancro colorrectal, cancro oral e cancro gástrico²². Apesar disso, representa o 4.º cancro com maior número de mortes nesta idade²².

Um estudo retrospectivo de uma coorte Australiana demonstrou uma decrescente incidência e mortalidade no cancro de pulmão do adulto jovem no sexo masculino, uma tendência que não é acompanhada no sexo feminino²³. Num estudo semelhante em França verificou-se mesmo que haveria um aumento muito significativo do número de casos nas mulheres jovens durante as duas últimas décadas do século XX, igualando a incidência do sexo masculino²⁴ (Fig. 1). Bosetti *et al.*²⁵, numa análise que incluiu dados de 33 países Europeus dife-



Adaptado de Gilhodes *et al.* Cancer Epidemiology 2015.

Figura 1. Evolução da incidência de cancro de pulmão em adultos jovens. A – Dados de doentes do sexo masculino de 20 a 44 anos. B – Dados de doentes do sexo feminino de 20 a 44 anos.

rentes, verificou que a mortalidade por cancro de pulmão subiu constantemente, década após década, nas mulheres desde 1970, embora com desaceleração ao entrar no século XXI (Fig. 2). O consumo de tabaco determina em grande medida os padrões geográficos e temporais da incidência do cancro de pulmão e este aumento de casos nas mulheres é consistente com as transformações sociais no último quartil do século XX, que conduziram a uma maior prevalência do tabagismo no sexo feminino²⁶. Nessa medida, Bosetti *et al.* demonstrou que a implementação de medidas anti-tabágicas terão sido importantes no declínio da mortalidade verificado no conjunto de países da União Europeia (UE) especifica-

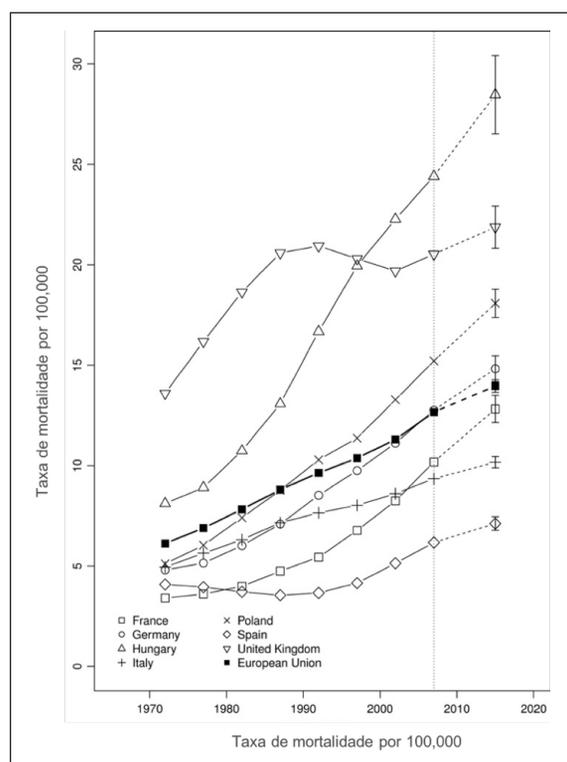
mente no grupo de mulheres com <44 anos durante a primeira década do século XXI²⁵.

DIFERENÇAS DE GÉNERO

O cancro de pulmão é o segundo mais frequente no género masculino no global dos 28 países da UE, sendo ultrapassado em incidência apenas pelo cancro de próstata, mas é de longe o mais mortal²². Ao longo das últimas décadas tem-se verificado um decréscimo nas taxas de mortalidade por cancro de pulmão em homens com idades compreendidas entre 35 e 54 anos na maioria dos países da União Europeia, incluindo nos novos Estados membros da Europa central e de leste²⁷. Este dado é significativo, pois reflete a diminuição da exposição ao fumo do tabaco na juventude masculina desde há pelo menos 30 anos, quando as campanhas de prevenção antitabágica se acentuaram. No entanto, por razões ainda não completamente exploradas, Portugal, a par com outros 3 países do sul do continente, Grécia, Espanha e França, não acompanhou a mesma tendência positiva²⁷.

Por seu lado, no género feminino, o cancro de pulmão ocupa a terceira posição em incidência, após cancro de mama e colorrectal, e a segunda posição em termos de mortalidade²². Na maioria dos países da UE, a mortalidade por cancro de pulmão nas mulheres está ainda em fase ascendente, exceptuando no Reino Unido, Irlanda e Dinamarca²⁷. Em Portugal, a mortalidade em mulheres com idades entre 35 e 74 anos aumentou de forma constante 1.6%/ano (IC 95%: 1.40-1.77) de 1955 a 2005²⁸.

O tabagismo é o principal fator de risco para o cancro de pulmão em ambos os géneros. No passado, a proporção de mulheres fumadoras na Europa era muito inferior à dos homens, e as que fumavam geralmente iniciavam-se em idade mais tardia, fumavam menos cigarros por dia e inalavam o fumo menos profundamente que os indivíduos do sexo oposto²⁹. Só



Adaptado de Bosetti *et al.* Lung Cancer 2012.

Figura 2. Evolução da taxa de mortalidade por cancro do pulmão em mulheres de diferentes países europeus.

em anos mais recentes houve uma convergência nos padrões de consumo tabágico entre sexos, particularmente notório em indivíduos mais jovens^{26,28}. No final da década de 1980, os países escandinavos já registavam taxas de mortalidades semelhantes entre homens e mulheres em idade jovem (20-44 anos)³⁰. Dada a elevada letalidade do cancro de pulmão²⁸, a evolução da mortalidade traduz grosseiramente as variações da incidência desta doença. Uma transformação epidemiológica semelhante foi observada nos Estados Unidos da América (EUA), como constataam duas análises retrospectivas realizadas sucessivamente em dois centros oncológicos distintos da costa leste. Numa casuística do Roswell Park Memorial Institute (Nova Iorque, EUA), dos 89 doentes com <40 anos que foram tratados por cancro de pulmão entre 1973 e 1983, 34 (38.2%) eram mulheres³¹. Um segundo estudo, realizado no Dana-Farber Cancer Institute (Boston, EUA) entre 1983 e 1993, mostrou um aumento significativo da proporção do género feminino, com 48 (52.7%) mulheres entre os 91 doentes com <40 anos diagnosticados com cancro de pulmão naquele período³². Num estudo de maior escala, realizado em Taiwan com 6,048 casos de cancro de pulmão de células não pequenas (CPCNP) diagnosticados entre 1987 e 1996, 52.5% dos 127 casos com <40 anos eram mulheres, contrastando com os 17.9% e 13% verificados nos grupos 40-80 anos e >80 anos, respetivamente ($P<0.001$)³³.

As causas para esta mudança de perfil, em particular neste grupo etário, não estão perfeitamente esclarecidas. Um estudo caso-controlo multicêntrico, incluindo 3 instituições Alemãs e outras 3 Italianas, procurou analisar as diferenças de género na susceptibilidade aos carcinogénios do tabaco. Neste trabalho foram incluídos 3,723 casos do sexo masculino, 900 casos femininos, e uma amostra de controlos de tamanho correspondente. A análise demonstrou risco semelhante entre ambos os sexos para um nível de exposição tabágica semelhante²⁹. Conclusões seme-

lhantes foram obtidas de uma coorte Australiana com mais de 85,000 indivíduos fumadores e ex-fumadores, onde a incidência de cancro de pulmão foi idêntica entre sexos³⁴.

Contrariando estes resultados, existem dados moleculares sugerindo uma maior susceptibilidade das mulheres aos efeitos nocivos do fumo do tabaco. Uma das diferenças envolve o gene *CYP1A1*, que codifica uma enzima responsável pela metabolização dos hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAC) no fumo do tabaco^{35,36}, um dos seus principais componentes carcinogénicos. Uma variante genética em *CYP1A1*, levando ao aumento da sua expressão, ocorre com maior frequência em mulheres, potenciando a formação de espécies altamente reativas, os diol-epóxidos. Com efeito, foi demonstrado que em mulheres expostas ao fumo do tabaco existe uma formação aumentada de aductos aromáticos/hidrofóbicos com a molécula de DNA^{37,38}. Estudos prévios indicam que os níveis de aductos de DNA se associam com o desenvolvimento do cancro de pulmão³⁹⁻⁴¹ e à apresentação precoce da doença, em idades com menor carga tabágica acumulada³⁸. Enquanto o *CYP1A1* está envolvido na ativação de pré-carcinogénios, outro gene igualmente polimórfico e muito relevante está envolvido na desintoxicação de carcinogénios do tabaco, o *GSTM1*, que codifica para a enzima glutatíon S-transferase M1. Certas variantes alélicas, como o polimorfismo "null", associado a uma mutação de deleção, provocando perda de atividade enzimática⁴², levam igualmente ao acumular de aductos de HAC com a molécula de DNA⁴³. Mais importante é que este genótipo tem uma prevalência de aproximadamente 50% nas populações caucasiana e asiática⁴⁴. Tal como no caso dos polimorfismos em *CYP1A1*, as variantes de *GSTM1* parecem ter um papel mais relevante na predisposição ao cancro pulmonar em indivíduos com reduzida exposição a agentes carcinogénicos^{44,45}. Em especial, o alelo variante I462V de *CYP1A1* está associado à carcinogénese pulmonar em mulheres não fumadores, possi-

velmente em combinação com o genótipo “null” de *GSTM1*^{42,43,45,46}.

Estima-se que 20% dos doentes com cancro de pulmão sejam mulheres não fumadoras, realçando a importância de outras exposições ambientais ou até mesmo de determinadas infecções na sua patogénese⁴⁷. Por exemplo, a incidência de cancro de pulmão na China é notoriamente elevada em mulheres não fumadoras⁴⁸, o que parece estar relacionado com antecedentes de tuberculose pulmonar e com a exposição a fumos de óleos cozinhados a elevadas temperaturas nos tradicionais *woks*, bem como à poluição doméstica derivada da combustão de carvão em ambientes mal ventilados⁴⁸⁻⁵⁰. Outras infecções mais caracteristicamente femininas foram relacionadas com a carcinogénese pulmonar. A infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV) tem elevada incidência em casos de cancro do pulmão, variando entre os 15% na Europa e os 80% em certas regiões Asiáticas⁵¹. Num estudo realizado em Tawain, as mulheres não fumadoras tinham maior probabilidade de ter DNA de HPV de alto risco, tipos 16 ou 18, localizado nas células tumorais pulmonares⁵², quando comparado com homens não fumadores e mulheres saudáveis não fumadoras.

Os fatores hormonais também têm sido analisados, embora não exista consenso a este respeito. Um estudo de grande escala, que incluiu 71,314 mulheres não fumadoras na China, atribuiu menor risco de cancro de pulmão àquelas com maior exposição a estrogénios, nomeadamente em que a menopausa ocorreu mais tardiamente, que tiveram período reprodutivo mais longo, maior número de gestações e utilizaram dispositivo intra-uterino⁵³. Noutra análise, a utilização de terapia hormonal de substituição também foi associada à diminuição do risco para desenvolver cancro de pulmão⁵⁴. Por outro lado, o receptor de estrogénios alfa (ER α), que normalmente não está presente no tecido pulmonar, pode ter expressão aumentada em células de adenocarcinoma pulmonar de mulheres, enquanto o ER β está presente e normalmente funcio-

nante nas células pulmonares saudáveis⁵⁵. Neste contexto, existe evidência que o estrogénio pode estimular diretamente a transcrição de determinados genes e transativar vias de sinalização de fatores de crescimento, nomeadamente do EGFR (epidermal growth factor receptor)^{55,56}. Também relevante é o facto que, no caso de células tumorais, o ER β tem níveis de expressão superiores em adenocarcinomas, do que em carcinomas epidermóides⁵⁶. Esta pode ser uma via fisiopatológica por explorar, em especial em mulheres jovens não fumadoras ou com cargas tabágicas reduzidas, em que ocorre mais frequentemente o desenvolvimento de adenocarcinomas. Apesar da expressão de ER β ser semelhante em ambos os géneros, o estímulo proliferativo do estrogénio parece ser exclusivo em linhagens celulares de adenocarcinoma de doentes do sexo feminino⁵⁷. Um estudo piloto com administração de gefinitib e fulvestrant, um antagonista dos ERs, demonstrou sobrevida global maior em doentes com tumores expressando níveis superiores de ER β ⁵⁸. Em modelo animal, o tratamento com fulvestrant inibiu a progressão do cancro de pulmão⁵⁹. Estes resultados estimulam a investigação sobre o potencial terapêutico dos inibidores da sinalização do ERs no cancro de pulmão, particularmente em mulheres jovens. Podem também explicar os raros, mas dramáticos casos de mulheres que apresentam diagnóstico de cancro de pulmão durante a gravidez, em que os níveis de estrogénio são extremamente elevados, e que habitualmente são diagnosticados em fase avançada e com evolução fulminante⁶⁰⁻⁶².

CARACTERÍSTICAS HISTOLÓGICAS

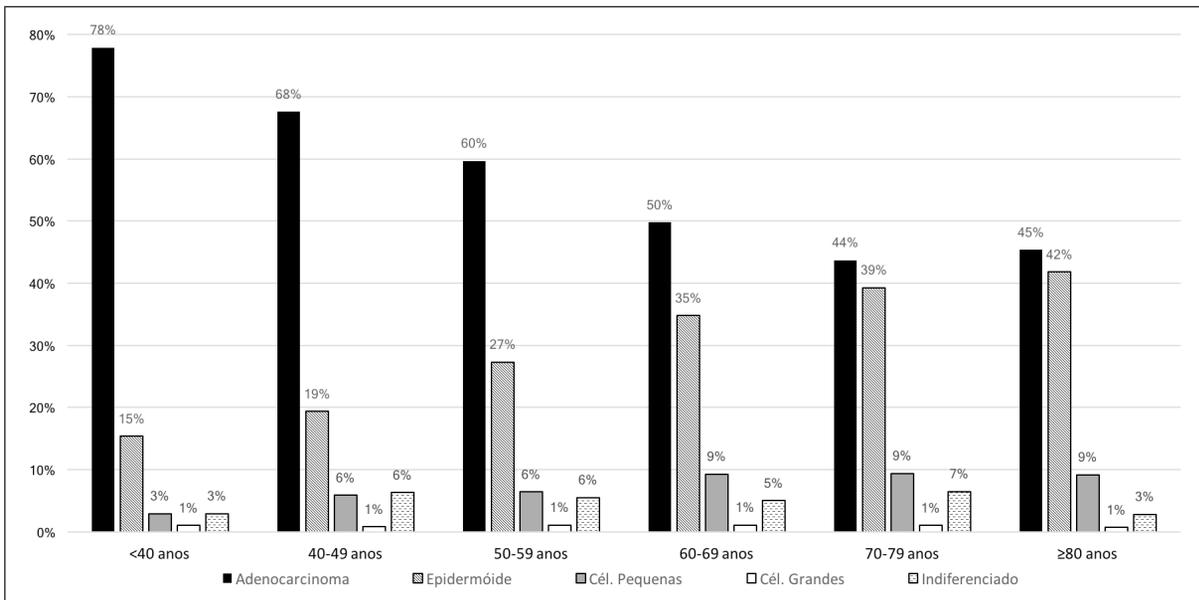
O cancro de pulmão divide-se classicamente em cancro de pulmão de células pequenas (CPCP) e de células não pequenas. Praticamente todos os doentes (>95%) com CPCP são ou foram fumadores⁶³. O CPCNP representa cerca de 85% de todos os casos

de cancro de pulmão, agrupando diferentes tipos histológicos, sendo os principais o adenocarcinoma, carcinoma epidermoide e carcinoma de células grandes⁸. A frequência das variantes histológicas mais comuns varia de acordo com a localização geográfica, a ascendência étnica, o género e a idade^{8,64}.

Os dados mais completos a respeito das características dos casos de CPCNP no adulto jovem derivam de uma análise populacional do registo de vigilância epidemiológico metropolitano de Detroit (EUA), publicado em 1998⁹. Esta análise foi posteriormente alargada a outros registos oncológicos para incluir um impressionante número de 239,088 doentes com CPCNP diagnosticados entre 1988 e 2003, dos quais 2,775 doentes tinham ≤ 40 anos³. Nesta coorte, a histologia mais comum era o adenocarcinoma pulmonar, contudo era significativamente mais frequente no grupo de doentes de ≤ 40 anos (57.5% versus 45.2%; P

<0.0001), enquanto o carcinoma epidermoide era mais prevalente no grupo com >40 anos (12.5% versus 26.4%; $P <0.0001$)³.

Numa população asiática de Taiwan, verificou-se uma tendência linear de diminuição dos casos de adenocarcinoma e de aumento de carcinoma epidermoide, à medida que a idade avança⁶⁵ (Fig. 3). O grupo com <40 anos foi aquele com a maior proporção de doentes com adenocarcinoma, enquanto que o carcinoma epidermoide afetou predominantemente os indivíduos com ≥ 80 anos de idade. O carcinoma de células pequenas foi menos prevalente em doentes com <40 anos e mais frequente naqueles com ≥ 60 anos. Estes números associaram-se a um aumento da taxa de tabagismo com o avançar da idade em ambos os sexos, sendo mais baixa nos indivíduos com <40 anos (64.4% nos homens e 5.7% nas mulheres) e mais elevada entre os 70-79 anos (88.3% nos homens e 25.1% nas mu-



Baseado em Chen *et al.* Cancer 2005.

Figura 3. Variantes histológicas de cancro do pulmão, na população de Taiwan, conforme a faixa etária. Visível a diminuição do número de adenocarcinomas com o avançar da idade e o simultâneo aumento dos casos de carcinoma epidermoide.

lheres)⁶⁵. À semelhança de outros estudos efetuados na população Taiwanesa, os doentes jovens são maioritariamente do sexo feminino (51.4-52.6%)^{33,65,66}, confirmando-se o domínio da histologia de adenocarcinoma no grupo etário mais jovem, em não fumadores e em mulheres^{64,67}. Contudo, noutras populações continuam a predominar os doentes do sexo masculino no grupo mais jovem, apesar de a percentagem de mulheres (36.1-48.7%) ser maior do que em faixas etárias mais avançadas^{3,68,69}. Estas diferenças realçam a importância dos determinantes genéticos em certos contextos étnicos e da diversidade das exposições ambientais. Pelo contrário, o carcinoma epidermóide encontra-se mais fortemente associado a fumadores com história mais longa de consumos tabágicos, particularmente do sexo masculino, enquanto que a sua prevalência se mantém relativamente constante nas mulheres mais velhas^{64,66}.

SUSCEPTIBILIDADE GENÉTICA

A incidência de cancro de pulmão aumenta significativamente após a 5.^a década de vida²², resultando do culminar da acumulação de anomalias genéticas ao longo de vários anos. Estas alterações adquiridas no código genético ou na expressão de determinados genes corrompem diversos processos celulares ao nível da capacidade de reparação do DNA, no controlo do ciclo e morte celular, na evasão imunológica e no metabolismo celular⁷⁰. Em resultado da desregulação destes mecanismos, a célula adquire capacidade replicativa descontrolada, formando lesões tumorais com capacidade de induzir a neoangiogénese, que sustenta o próprio crescimento tumoral⁷¹, adquirindo posteriormente capacidade de invasão tecidual e de metastização^{70,72}.

Dado que é necessário um conjunto de alterações genéticas numa célula para sua transformação neoplásica, o processo da carcinogénese é normalmente longo. Assim, é natural atribuir um papel eminente à

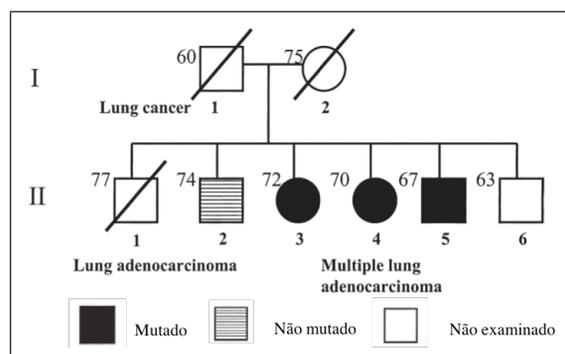
predisposição genética nos casos de cancro diagnosticados em jovens. Por exemplo, se um indivíduo herdar de um dos seus progenitores uma mutação num gene envolvido na reparação do DNA, o desenvolvimento de cancro tende a ocorrer em idades muito precoces. É o que geralmente se sucede nos síndromes de cancro hereditário. Estas mutações designam-se por “germinativas”, assim denominadas por provirem de um dos gâmetas (espermatozóide ou óvulo). Do zigoto resultante, desenvolve-se um organismo no qual todas as células contêm a mesma mutação de susceptibilidade. A degeneração maligna é posteriormente desencadeada quando mutações adicionais, designadas por “somáticas”, ocorrem numa célula de determinado tecido (por exemplo, no epitélio brônquico), conduzindo à formação da lesão tumoral. No cancro de pulmão existe evidência para o início precoce da carcinogénese por diminuição da capacidade de reparação de erros de emparelhamento do DNA (“mismatch repair”), e consequente instabilidade dos microssatélites⁷³. Contudo, não é claro que tal se deva à transmissão de mutações germinativas, como ocorre no síndrome de Lynch (cancro colorrectal hereditário não polipóide)⁷⁴. Os microssatélites são sequências curtas repetitivas de DNA dispersas pelo genoma compostas, por exemplo, por repetições de dinucleóticos ((CA)_n) ou trinucleótidos ((CCA)_n), que durante a replicação da molécula de DNA estão mais sujeitas a deslizamento da DNA polimerase (“slippage”), causando mutações de deleção/inserção⁷⁴. Em situações normais, estes erros de replicação são atempadamente detetados e corrigidos pelo sistema de reparação. Se esta via de reparação (envolvendo os produtos de genes como *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, ou *PMS2*) se encontra disfuncional, é mais provável que se acumulem mutações nos microssatélites de oncogenes e genes supressores tumorais, promovendo a carcinogénese. Isto é o que se passa em 15% dos cancros colorrectais e em 25% dos cancros do endométrio^{75,76}. Os números sobre a prevalência de instabilidade dos microssatéli-

tes nos casos de CPCNP são variáveis, dependendo da metodologia utilizada, mas deverão rondar os 0-3%^{74,77,78}. Porém, alguns estudos apontaram para uma maior prevalência nos doentes mais jovens, até perto dos 40%^{73,79}.

Entretanto, foram descritas famílias com transmissão de mutações germinativas no oncogene *EGFR*⁸⁰⁻⁸⁵, o que é extremamente relevante numa época em que a análise molecular ocupa um lugar de destaque na decisão terapêutica dos doentes com cancro de pulmão. As mutações do *EGFR* são as mais frequentes e as mais bem caracterizadas no CPCNP. O *EGFR* está mutado em aproximadamente 10% dos adenocarcinomas, podendo ascender aos 35% em países asiáticos⁸⁶⁻⁸⁸. As mutações clássicas são as deleções no exão 19 e a mutação pontual não-sinónima c.2573T>G no exão 21 do *EGFR*, que resulta na substituição do aminoácido leucina por arginina na posição 858 da proteína (L858R)⁸⁹. A presença destas mutações associa-se à sensibilidade aos inibidores de tirosina cinase (TKI) – gefitinib, erlotinib e afatinib^{88,90}. Considerando a sua elevada prevalência e a elevada taxa de resposta aos TKI, é provável que a ocorrência de mutações somáticas no *EGFR* sejam eventos precursores na transformação e manutenção do fenótipo maligno^{91,92}. Em 2005, Bell *et al.* identificou uma mutação germinativa T790M numa família de descendência Europeia em que vários membros tinham desenvolvido adenocarcinomas pulmonares⁸¹. Trata-se de uma mutação pontual (c.2369C>T) no exão 20, que resulta na substituição do aminoácido treonina por uma metionina na posição 790, e que é responsável por cerca de metade destes casos de resistência aos EGFR-TKI⁸⁹. Contudo, mutações T790M são detetadas também em amostras tumorais de doentes que nunca receberam tratamento com inibidores do EGFR^{93,94}. A frequência desta mutação na população geral não é bem conhecida, mas estudos prévios determinaram que aproximadamente 1% dos casos mutados ao diagnóstico são portadores da mutação T790M^{83,95}. Numa população

selecionada de 369 doentes não fumadores com adenocarcinoma pulmonar, foram identificados 2 casos (0.5%) com mutação germinativa T790M⁸⁰. Posteriormente ao trabalho de Bell *et al.*, foram descritas outras famílias com recorrência de adenocarcinoma pulmonar associado à transmissão hereditária de uma mutação T790M⁸²⁻⁸⁴. Quase sempre estes casos apresentam simultaneamente uma mutação clássica secundária, sobretudo a L858R, que geralmente surge no mesmo alelo portador da mutação T790M^{81,82,95}. Assim, a T790M parece comportar-se como uma pré-mutação, capaz de induzir alterações subtis na sinalização do EGFR⁹⁶ e de potenciar o efeito de outras mutações ativadoras na mesma molécula⁸¹. Suportando o seu papel pré-maligno, foi descrita a presença de mutação somática T790M em epitélio brônquico normal adjacente à lesão tumoral de um doente com adenocarcinoma pulmonar⁸³, que é um tipo histológico que parece ser particularmente sensível às alterações da sinalização do EGFR⁹⁷. Além disso, uma análise *in vitro* demonstrou que células epiteliais brônquicas sobreexpressando a mutação T790M apresentam vantagem proliferativa sobre as outras células⁹⁶, indicando que esta mutação pode, de facto, representar um evento precursor na patogénese do adenocarcinoma.

Uma segunda mutação germinativa no *EGFR*, V843I, foi descrita mais tarde em famílias Japonesas com recorrência de adenocarcinomas pulmonares multifocais e de lesões precursoras de hiperplasia adenomatosa atípica (HAA)^{85,98}. Num primeiro relato, os autores apresentaram um caso de uma mulher de 70 anos, com história familiar de cancro de pulmão, estômago e próstata (Fig. 4), que se apresenta com múltiplos nódulos pulmonares⁸⁵. Foi efetuada bilobectomia direita (lobo superior e médio), seguida de ressecção atípica à esquerda, cuja análise histopatológica revelou 3 adenocarcinomas invasores, 4 adenocarcinomas *in situ* (AIS) e 3 lesões de HAA. Além da mutação germinativa V843I, detetaram-se, nas amostras tumorais, mutações secundárias L861Q e L858R^{85,98}.



Adaptado de Ikeda et al. The Annals of thoracic surgery 2008.

Figura 4. Mutação germinativa V843I no EGFR. Caso de família japonesa com recorrência de adenocarcinomas pulmonares multifocais. Genograma do doente (II-4). Quadrados e círculos representam indivíduos do sexo masculino e feminino, respetivamente; os números acima à esquerda indicam a idade à data da morte ou aquando identificação da mutação.

Finalmente, foi detetada uma mutação germinativa rara na Europa, *EGFR* R776H, que se associou a cancro de pulmão em idades compreendidas entre os 36 e 57 anos, com ambas diferenciações histológicas

não-escamosa⁹⁹ e escamosa¹⁰⁰, e combinada respetivamente com mutações somáticas L858R e mutações no codão 719 (G719S e G719A).

A tabela 1 resume as principais diferenças dos casos de cancro associados mutações esporádicas e germinativas do *EGFR*. Dado que já se conhecem pelo menos três variantes de mutações germinativas neste gene, é muito provável que existam outras variantes germinativas por identificar que aumentem o risco de desenvolvimento de cancro de pulmão em não fumadores. Mais recentemente, foi também identificada uma mutação germinativa noutra gene análogo *HER2* (human epidermal growth factor receptor 2), que tal como o *EGFR* é membro da família de receptores ErbB¹⁰¹. À semelhança do que se sucede nos síndromes clássicas de cancro hereditário de outros órgãos, como a mama e o cólon, o cancro de pulmão familiar associado a mutações germinativas do *EGFR* transmite-se com um padrão de hereditariedade autossómico dominante e apresenta-se com lesões multifocais e bilaterais^{81,82,85}. Contudo, estas mutações parecem ter potencial carcinogénico atenuado, com longo tempo de latência, manifestando-se fre-

Tabela 1. Tabela comparativa das características dos cancros de pulmão com mutação esporádica ou germinativa do EGFR.

Comparação entre cancros do pulmão com mutações esporádicas e germinativas do EGFR		
Característica	Esporádicas	Germinativas
Frequência	Relativamente comuns	Extremamente raras (<1/7500)
Tipo histológico	Maioritariamente adenocarcinoma	Maioritariamente adenocarcinoma
Preferência Étnica	Este asiático	Caucasianos
Preferência de Género	Feminino	Feminino
Tabagismo	Mais frequente em indivíduos sem história de tabagismo	Mais frequente em indivíduos sem história de tabagismo
Presença da mutação T790M	Rara ao diagnóstico	Presente ao diagnóstico (por definição)
Presença de segunda mutação ativadora do EGFR	Rara ao diagnóstico	Frequente ao diagnóstico
Hereditariedade	Não aplicável	Dominante
Penetrância	Não aplicável	Variável conforme a exposição tabágica
Resposta a inibidores tirosina cinase	Frequente resposta inicial	Previsivelmente resistentes

Adaptado de Adí Gazdar et al. J Thorac Oncol. 2014

quentemente em idade avançada, com o diagnóstico de adenocarcinoma pulmonar associado a mutações secundárias do *EGFR*^{81-83,85}. Assim, a transmissão das mutações germinativas deste gene não pode explicar todos os casos de cancro de pulmão em adultos jovens. Não obstante a raridade, doentes portadores da mutação T790M do *EGFR* na altura do diagnóstico devem ser estudados prospetivamente para compreender melhor a prevalência das mutações germinativas, da penetrância familiar (proporção de casos afetados entre os portadores da mutação) e a probabilidade de desenvolver cancro de pulmão para os seus portadores. Desse modo, talvez se possam definir estratégias de rastreio e de aconselhamento nesta população de risco. Foi neste âmbito que o Dana-Farber Cancer Institute iniciou o "INHERIT EGFR study: Investigating the hereditary risk from T790M" (<http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01754025>), cujos resultados deverão ser publicados em 2018. Dado que a genotipagem do *EGFR* é atualmente prática corrente na avaliação de doentes com CPCNP avançado, tornar-se-á possível identificar rotineiramente, ao diagnóstico, os doentes portadores de T790M, e considerar a sua referência para análise mutacional da linhagem germinativa e eventual aconselhamento genético familiar.

CARACTERÍSTICAS MOLECULARES

Os parágrafos anteriores assinalaram as singularidades da apresentação clínica e patológica do cancro de pulmão nos adultos jovens. Estas características subjazem a diferenças na etiopatogenia, em que não bastará o início precoce do tabagismo para explicar o desenvolvimento do cancro de pulmão nos adultos jovens^{8,38,48}. Existe evidência para um papel preponderante de outras exposições ambientais, quer a nível doméstico⁴⁷⁻⁵⁰, quer ocupacional¹⁰². Também já foram discutidos os aspetos genéticos, com (i) casos de recorrência familiar de adenocarcinoma pulmonar, associado a mutações germina-

tivas do *EGFR*^{80-85,99,100} e *HER2*¹⁰¹; (ii) instabilidade de microssatélites mais comum nos doentes jovens⁷³; e (iii) polimorfismos de susceptibilidade nos genes *CYP1A1* e *GSTM1*^{35,36,42-46}, ligados à transformação dos carcinógenos do fumo do tabaco. Em suma, as diferenças nos fatores de risco ambientais do doente, bem como ao nível das suas variantes genéticas, têm impacto na biologia da carcinogénese e traduzem-se num perfil de alterações moleculares distinto¹⁰³⁻¹⁰⁵.

Já foi descrito acima que as mutações ativadoras do *EGFR* são mais comuns em doentes não fumadores, mulheres e Asiáticos, e se associam mais à histologia de adenocarcinoma¹⁰⁴. Os estudos na população da Europa, EUA e Austrália têm apresentado frequências de mutação no *EGFR* entre os 2% e 20%, mas esta ascende aos 27-48% (32-66% se adenocarcinoma) em certas regiões Asiáticas¹⁰⁴. Em indivíduos jovens na Ásia não parece haver um aumento significativo de mutações do *EGFR*, que ronda os 33-50% nos CPCNP em estádios avançados^{66,105}. Num estudo realizado no Japão, reunindo 1,746 doentes com adenocarcinoma pulmonar de todos os estádios¹⁰⁶, 30% dos casos com ≤ 40 anos tinha *EGFR* mutado (geralmente mutação no exão 19), enquanto que a frequência aumentava para 45% nos com >40 anos (geralmente com a mutação L858R)¹⁰⁶. Contudo, foi notório o aumento da prevalência de translocação do *ALK* no grupo mais jovem, de 41%, comparativamente com os 4% observado no grupo mais velho¹⁰⁶ que, aliás, é idêntica à prevalência geral em populações Asiáticas¹⁰⁴. Observações semelhantes foram obtidas num trabalho Italiano, onde se registou uma frequência de 30.4% de rearranjos do *ALK* nos doentes com <40 anos (67% se <30 anos) e 47.8% se considerados em conjunto as translocações de *ALK* e *ROS1*¹⁰⁷. Em ambos os estudos, estes rearranjos associavam-se a casos de adenocarcinoma em estágio IV^{106,107}.

Os dados também demonstraram que a obtenção de um estudo molecular positivo é bem mais provável no grupo de doentes com ≤ 40 anos, decrescendo pro-

gressivamente com o avançar da idade. Além do *ALK* e do *ROS1*, a frequência de mutações no *HER2* e translocações no *RET* são muito mais comuns nos doentes mais jovens¹⁰⁶. Por seu lado, as mutações do *KRAS* e *BRAF* são menos frequentes no grupo mais jovem. Para os restantes indivíduos jovens com estudo mutacional negativo, é provável que se venham a identificar novos marcadores biológicos à medida que as técnicas de diagnóstico molecular avançam. Por exemplo, foram descritas novas translocações envolvendo o *EGFR*, gerando genes de fusão *EGFR-RAD51* e *EGFR-PURB*, em casos de adenocarcinoma metastático de indivíduos jovens¹⁰⁸. Por outro lado, além do envolvimento dos oncogenes, são também frequentemente detetadas mutações de genes supressores tumorais no cancro de pulmão. Nomeadamente, as mutações no *TP53* podem ter uma frequência 3 vezes superior nos adenocarcinomas de doentes jovens¹⁰⁹. Este dado é muito relevante, atendendo ao papel central que este gene exerce na regulação do ciclo celular, e a falência da sua função pode estar relacionada com a elevada agressividade dos tumores nos indivíduos jovens.

PROGNÓSTICO

É uma constatação antiga que os doentes mais jovens apresentam frequentemente tumores pulmonares com elevada agressividade biológica^{7,31,110,111}. Em Taiwan, 41.7-46.5% dos doentes com <40 anos têm doença metastática (estádio IV), mais do que em todos os outros grupos etários^{33,65}. Esta proporção agrava-se ainda mais noutras geografias, em contexto multiétnico, onde o grupo mais jovem apresenta, ao diagnóstico, metástases à distância em mais de metade dos casos (57.4-68%)^{3,8}. Porém, as diferenças de prognóstico entre os doentes mais jovens e os mais velhos permanece controversa^{7,110-113}.

No trabalho de Subramanian *et al*³, na maior casuística publicada até à data com doentes jovens, apenas

11.7% dos casos com <40 anos tinham doença no estágio I, significativamente menos que os 20.9% no grupo mais velho. Contudo, não havia diferenças na proporção de doentes com cancro de pulmão que foram submetidos a cirurgia, aproximadamente 33% em ambos os grupos, e houve até um maior número de doentes sujeitos a radioterapia na faixa etária mais jovem (60% versus 45.9%; $P < 0.00001$). De facto, enquanto à maioria dos doentes jovens será proposto algum tipo de tratamento oncológico, em até 2/3 dos indivíduos com >80 anos assume-se apenas a estratégia de melhor tratamento de suporte^{33,65}. Os doentes mais velhos, em especial os octogenários, apresentam geralmente comorbilidades que limitam a realização de modalidades de tratamento mais agressivas³³. Provavelmente por essa razão, no estudo de Thomas *et al*, os doentes mais jovens apresentaram melhor sobrevida global, quando comparados com os mais velhos, mais notoriamente nos casos com doença locorregional, mas também significativamente melhor nos indivíduos com doença metastática (9 versus 5 meses, $P < 0.001$)⁸. Nesse trabalho, a sobrevida aos 5 anos para o grupo etário <40 anos versus ≥ 40 anos foi de: 91.2 vs 55.9% na doença localizada; 50.7 vs 26.7% na doença regional; 9.7 vs 4.2% na doença metastática⁸. Curiosamente, na faixa etária mais jovem, o sexo masculino associava-se a pior prognóstico (11 vs 15 meses, $P < 0.001$)⁸. Resultados semelhantes foram obtidos por Ramalingam *et al*⁹, e Nugent *et al*¹², em que indivíduos jovens tinham mais frequentemente doença avançada, apresentando, contudo, uma sobrevida mediana significativamente mais longa do que no grupo dos mais velhos. É também significativo que entre 50 a 75% dos doentes jovens apresentam estudo molecular positivo e poderão beneficiar de terapêutica-alvo com EGFR/ALK-TKIs¹⁰⁵⁻¹⁰⁷. Por outro lado, Tanaka *et al*¹⁰⁶ verificou que a análise molecular negativa num doente jovem com adenocarcinoma metastático é um indicador de mau prognóstico (≤ 40 vs > 40 anos: sobrevida global 8.9 vs 18.4 meses; $P < 0.001$), associando-se a maior agressividade tumoral e recorrência mais precoce¹⁰⁶.

Contudo, estes resultados carecem de mais ampla validação. Existem dados contraditórios, que se parecem relacionar sobretudo com diferenças no desenho do estudo, embora não seja de excluir variações interpopulacionais. Por exemplo, alguns estudos dividiram a população em dois grupos, com o ponto de corte nos 40^{3,8}, 45¹¹, ou 50 anos⁹, outros comparam apenas os extremos de idade (<40 ou <45 anos vs >80 anos)^{12,33}. Certos autores optaram ainda por estratificar mais detalhadamente a amostra de doentes. Analisando por cada década de vida, Chen *et al.*⁶⁵ verificou que a sobrevida mediana foi maior para os doentes com 40-49 anos (15 meses), verificando-se depois uma progressiva diminuição com o avançar da idade. Neste trabalho, os doentes com <40 anos tiveram sobrevida mais modesta, de 11 meses, que suplantou apenas o grupo com 70-79 anos e ≥80 anos, com 9 e 7 meses, respetivamente.

Além das eventuais diferenças biológicas dos tumores nos doentes mais jovens, vários outros fatores podem concorrer para o mau prognóstico do cancro de pulmão nesta faixa etária, nomeadamente o atraso no diagnóstico, pelo baixo índice de suspeita da doença oncológica¹¹⁴. Por outro lado, apenas uma franja muito estreita de indivíduos com menos de 40 anos são incluídos em ensaios clínicos¹¹⁵, conduzindo a alguma inconsistência nas estratégias terapêuticas adoptadas. Nomeadamente, estes doentes recebem esquemas de quimioterapia especialmente testados em doentes mais velhos, com doses determinadas em função do risco de efeitos adversos nessa população, quando poderiam tolerar intensidades de tratamento superiores, de modo similar ao que se sucede em doentes em idade pediátrica¹¹⁴.

CONCLUSÃO

A escassez de dados sobre o cancro de pulmão em adultos jovens dificulta a análise inequívoca das características clínico-patológicas deste grupo de doentes. Para começar, a definição pouco uniforme da idade do

adulto jovem compromete em certa medida a análise comparativa dos estudos. A definição mais consensual é aquela indicada pelo National Cancer Institute Progress Review Group em 2006, definindo o adulto jovem entre os 15 e 39 anos¹¹⁶. Antecipando que a proporção de doentes com cancro de pulmão irá aumentar nesta faixa etária, importa conhecer as suas formas de apresentação e caracterizar a sua biologia molecular, de modo a promover o desenvolvimento de protocolos experimentais no âmbito da prevenção, diagnóstico e tratamento.

O consumo de tabaco é a principal causa de cancro do pulmão, também em adultos jovens, realçando o papel das medidas antitabágicas neste grupo. Estima-se que serão necessárias três a quatro décadas para que as variações no consumo tabágico se reflitam em variações na mortalidade¹¹⁷. Contudo, identifica-se já uma alteração da distribuição dos tipos histológicos de cancro de pulmão, que no jovem é predominantemente o adenocarcinoma, a histologia com menor associação ao tabagismo. Este dado, aliado ao facto de existir um aumento relativo dos casos do sexo feminino nesta faixa etária, relança a discussão sobre a importância de outras exposições ambientais e marcadores de susceptibilidade genética. Numa época em que o estudo molecular se tornou prática comum na oncologia, nomeadamente com o advento das novas ferramentas de sequenciação genética, será possível identificar “drivers” oncogénicos numa grande franja de doentes jovens. Uma vez que muitos destes doentes são diagnosticados em estádios avançados, esta análise molecular tem óbvias implicações prognósticas.

Comparado com doentes mais velhos, a sobrevida em adultos jovens com cancro de pulmão é geralmente superior, em particular nos estádios I e II, em virtude da sua melhor condição física e comorbilidades menos frequentes, tomando-os melhores candidatos a terapêuticas mais agressivas. Contudo, será necessária investigação adicional para compreender os fatores específicos do tumor e do tratamento que podem afetar a sobrevivência nos doentes com cancro de pulmão em idade jovem.

REFERÊNCIAS

1. Global Burden of Disease Cancer Collaboration. The Global Burden of Cancer 2013. *JAMA Oncol.* 2015;1(4):505-27.
2. Bustamante Alvarez JG, González-Cao M, Karachaliou N, Santarpia M, Viteri S, Teixidó C, et al. Advances in immunotherapy for treatment of lung cancer. *Cancer Biol Med.* 2015;12(3):209-22.
3. Subramanian J, Morgensztern D, Goodgame B, Baggstrom MQ, Gao F, Piccirillo J, et al. Distinctive characteristics of non-small cell lung cancer (NSCLC) in the young: a surveillance, epidemiology, and end results (SEER) analysis. *J Thorac Oncol.* 2010;5(1):23-8.
4. Patel JD, Bach PB, Kris MG. Lung cancer in US women: a contemporary epidemic. *JAMA.* 2004;291(14):1763-8.
5. Sasco AJ, Secretan MB, Straif K. Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence. *Lung Cancer.* 2004;45(Suppl 2):S3-9.
6. Thun MJ, Henley SJ, Calle EE. Tobacco use and cancer: an epidemiologic perspective for geneticists. *Oncogene.* 2002;21(48):7307-25.
7. DeCaro L, Benfield JR. Lung cancer in young persons. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982;83(3):372-6.
8. Thomas A, Chen Y, Yu T2, Jakopovic M, Giaccone G. Trends and Characteristics of Young Non-Small Cell Lung Cancer Patients in the United States. *Front Oncol.* 2015;5:113.
9. Ramalingam S, Pawlish K, Gadgeel S, Demers R, Kalemkerian GP. Lung cancer in young patients: analysis of a Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *J Clin Oncol.* 1998;16(2):651-7.
10. Jubelirer SJ, Wilson RA. Cancer. Lung cancer in patients younger than 40 years of age. 1991;67(5):1436-8.
11. Rocha MP, Fraire AE, Guntupalli KK, Greenberg SD. Lung cancer in the young. *Cancer Detect Prev.* 1994;18(5):349-55.
12. Nugent WC, Edney MT, Hammerness PG, Dain BJ, Maurer LH, Rigas JR. Non-small cell lung cancer at the extremes of age: impact on diagnosis and treatment. *Ann Thorac Surg.* 1997;63(1):193-7.
13. Bleyer A, Barr R, Hayes-Lattin B, Thomas D, Ellis C, Anderson B; Biology and Clinical Trials Subgroups of the US National Cancer Institute Progress Review Group in Adolescent and Young Adult Oncology. The distinctive biology of cancer in adolescents and young adults. *Nat Rev Cancer.* 2008;8(4):288-98.
14. Doll R, Hill AB. Smoking and carcinoma of the lung; preliminary report. *Br Med J.* 1950;2(4682):739-48.
15. Doll R. Progress against cancer: an epidemiologic assessment. The 1991 John C. Cassel Memorial Lecture. *Am J Epidemiol.* 1991;134:675-88.
16. Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, Keegan TH, Feskanich D, Clarke CA, et al. Lung cancer incidence in never smokers. *J Clin Oncol.* 2007;25(5):472-8.
17. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers—a different disease. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(10):778-90.
18. Thomas DM, Albritton KH, Ferrari A. Adolescent and young adult oncology: an emerging field. *J Clin Oncol.* 2010;28(32):4781-2.
19. Butow P, Palmer S, Pai A, Goodenough B, Lockett T, King M. Review of adherence-related issues in adolescents and young adults with cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28(32):4800-9.
20. Veal GJ, Hartford CM, Stewart CF. Clinical pharmacology in the adolescent oncology patient. *J Clin Oncol.* 2010;28(32):4790-9.
21. Burke ME, Albritton K, Marina N. Challenges in the recruitment of adolescents and young adults to cancer clinical trials. *Cancer.* 2007;110(11):2385-93.
22. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013 [10/07/2017]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/>.
23. Hagggar FA, Preen DB, Pereira G, Holman CD, Einarsdottir K. Cancer incidence and mortality trends in Australian adolescents and young adults, 1982–2007. *BMC Cancer.* 2012;12:151.
24. Gilhodes J, Belot A, Bouvier AM, Remontet L, Delafosse P, Ligier K, et al. Incidence of major smoking-related cancers: trends among adults aged 20-44 in France from 1982 to 2012. *Cancer Epidemiol.* 2015;39(5):707-13.

25. Bosetti C, Malvezzi M, Rosso T, Bertuccio P, Galus S, Chatenoud L, et al. Lung cancer mortality in European women: trends and predictions. *Lung Cancer*. 2012;78(3):171-8.
26. Jemal A, Thun MJ, Ries LA, Howe HL, Weir HK, Center MM, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100(23):1672-94.
27. Didkowska J, Manczuk M, McNeill A, Powles J, Zatonski W. Lung cancer mortality at ages 35-54 in the European Union: ecological study of evolving tobacco epidemics. *BMJ*. 2005;331(7510):189-91.
28. Alves L, Bastos J, Lunet N. Evolução da mortalidade por cancro do pulmão em Portugal (1955-2005). *Rev Port Pneumol*. 2009;15:575-87.
29. Kreuzer M, Boffetta P, Whitley E, Ahrens W, Gaborieau V, Heinrich J, 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.
30. Franceschi S, Levi F, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C. Trends in cancer mortality in young adults in Europe, 1955-1989. *Eur J Cancer*. 1994;30A(14):2096-118.
31. Antkowiak JG, Regal AM, Takita H. Bronchogenic carcinoma in patients under age 40. *Ann Thorac Surg*. 1989;47(3):391-3.
32. Skarin AT, Herbst RS, Leong TL, Bailey A, Sugarbaker D. Lung cancer in patients under age 40. *Lung Cancer*. 2001;32(3):255-64.
33. Kuo CW, Chen YM, Chao JY, Tsai CM, Perng RP. Non-small cell lung cancer in very young and very old patients. *Chest*. 2000;117(2):354-7.
34. Bain C, Feskanich D, Speizer FE, Thun M, Hertzmark E, Rosner BA, et al. Lung cancer rates in men and women with comparable histories of smoking. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(11):826-34.
35. Kirsch-Volders M, Bonassi S, Herceg Z, Hirvonen A, Möller L, Phillips DH. Gender-related differences in response to mutagens and carcinogens. *Mutagenesis*. 2010;25:213-21.
36. Patel JD. Lung cancer in women. *J Clin Oncol*. 2005;23:3212-8.
37. Mollerup S, Ryberg D, Hewer A, Phillips DH, Haugen A. Sex Differences in Lung CYP1A1 Expression and DNA Adduct Levels among Lung Cancer Patients. *Cancer Res*. 1999;59(14):3317-20.
38. Ryberg D, Hewer A, Phillips DH, Haugen A. Different susceptibility to smoking-induced DNA damage among male and female lung cancer patients. *Cancer Res*. 1994;54(22):5801-3.
39. Phillips DH, Hewer A, Martin CN, Garner RC, King MM. Correlation of DNA adduct levels in human lung with cigarette smoking. *Nature*. 1988;336(6201):790-2.
40. Schoket B, Phillips DH, Kostic S, Vincze I. Smoking-associated bulky DNA adducts in bronchial tissue related to CYP1A1 MspI and GSTM1 genotypes in lung patients. *Carcinogenesis*. 1998;19(5):841-6.
41. Tang D, Santella RM, Blackwood AM, Young TL, Mayer J, Jaretzki A, et al. A molecular epidemiological case-control study of lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1995;4(4):341-6.
42. Yang H, Yang S, Liu J, Shao F, Wang H, Wang Y. The association of GSTM1 deletion polymorphism with lung cancer risk in Chinese population: evidence from an updated meta-analysis. *Sci Rep*. 2015;5:9392.
43. Yang XR, Wacholder S, Xu Z, Dean M, Clark V, Gold B, et al. CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms in relation to lung cancer risk in Chinese women. *Cancer Lett*. 2004;214(2):197-204.
44. Sreeja L, Syamala V, Hariharan S, Madhavan J, Devan SC, Ankathil R. Possible risk modification by CYP1A1, GSTM1 and GSTT1 gene polymorphisms in lung cancer susceptibility in a South Indian population. *J Hum Genet*. 2005;50(12):618-27.
45. Shi X, Zhou S, Wang Z, Zhou Z, Wang Z. CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms and lung cancer risk in Chinese populations: a meta-analysis. *Lung Cancer*. 2008;59(2):155-63.
46. Ng DP, Tan KW, Zhao B, Seow A. CYP1A1 polymorphisms and risk of lung cancer in non-smoking Chinese women: influence of environmental tobacco smoke exposure and GSTM1/T1 genetic variation. *Cancer Causes Control*. 2005;16(4):399-405.
47. Kligerman S, White C. Epidemiology of lung cancer in women: risk factors, survival, and screening. *AJR Am J Roentgenol*. 2011;196(2):287-95.

48. Gao YT, Blot WJ, Zheng W, Ershow AG, Hsu CW, Levin LI, et al. Lung cancer among Chinese women. *Int J Cancer*. 1987;40(5):604-9.
49. Xu ZY, Blot WJ, Xiao HP, Wu A, Feng YP, Stone BJ, et al. Smoking, air pollution, and the high rates of lung cancer in Shenyang, China. *J Natl Cancer Inst*. 1989;81(23):1800-6.
50. Lan Q, Chapman RS, Schreinemachers DM, Tian L, He X. Household stove improvement and risk of lung cancer in Xuanwei, China. *J Natl Cancer Inst*. 2002;91(11):826-35.
51. Klein F, Amin Kotb WF, Petersen I. Incidence of human papilloma virus in lung cancer. *Lung Cancer*. 2009;65(1):13-8.
52. Cheng YW, Chiou HL, Sheu GT, Hsieh LL, Chen JT, Chen CY, et al. The association of human papillomavirus 16/18 infection with lung cancer among nonsmoking Taiwanese women. *Cancer Res*. 2001;61(7):2799-803.
53. Weiss JM, Lacey JV Jr, Shu XO, Ji BT, Hou L, Yang G, et al. Menstrual and reproductive factors in association with lung cancer in female lifetime nonsmokers. *Am J Epidemiol*. 2008;168(11):1319-25.
54. Schabath MB, Wu X, Vassilopoulou-Sellin R, Vaporciyan AA, Spitz MR. Hormone replacement therapy and lung cancer risk: a case-control analysis. *Clin Cancer Res*. 2004;10(1 Pt 1):113-23.
55. Stabile LP, Siegfried JM. Estrogen receptor pathways in lung cancer. *Curr Oncol Rep*. 2004;6(4):259-67.
56. Omoto Y, Kobayashi Y, Nishida K, Tsuchiya E, Eguchi H, Nakagawa K, et al. Expression, function, and clinical implications of the estrogen receptor beta in human lung cancers. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;285(2):340-7.
57. Dougherty SM, Mazhawidza W, Bohn AR, Robinson KA, Mattingly KA, Blankenship KA, et al. Gender difference in the activity but not expression of estrogen receptors alpha and beta in human lung adenocarcinoma cells. *Endocr Relat Cancer*. 2006;13(1):113-34.
58. Traynor AM, Schiller JH, Stabile LP, Kolesar JM, Eickhoff JC, Dacic S, et al. Pilot study of gefitinib and fulvestrant in the treatment of post-menopausal women with advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2009;64(1):51-9.
59. Tang H, Liao Y, Zhang C, Chen G, Xu L, Liu Z, et al. Fulvestrant-mediated inhibition of estrogen receptor signaling slows lung cancer progression. *Oncol Res*. 2014;22(1):13-20.
60. Hayama M, Chida M, Tamura M, Kobayashi S, Oyaizu T, Honma K. Unexpected rapid growth of estrogen receptor positive lung cancer during pregnancy. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;20(4):325-8.
61. Boussios S, Han SN, Fruscio R, Halaska MJ, Ottevanger PB, Peccatori FA, et al. Lung cancer in pregnancy: report of nine cases from an international collaborative study. *Lung Cancer*. 2013;82(3):499-505.
62. Neves I, Mota PC, Hespanhol VP. Lung cancer during pregnancy: an unusual case. *Rev Port Pneumol*. 2014;20(1):46-9.
63. Jackman DM, Johnson BE. Small-cell lung cancer. *Lancet*. 2005;366(9494):1385-96.
64. Youlden DR, Cramb SM, Baade PD. The International Epidemiology of Lung Cancer: geographical distribution and secular trends. *J Thorac Oncol*. 2008;3(8):819-31.
65. Chen KY, Chang CH, Yu CJ, Kuo SH, Yang PC. Distribution according to histologic type and outcome by gender and age group in Taiwanese patients with lung carcinoma. *Cancer*. 2005;103(12):2566-74.
66. Hsu CL, Chen KY, Shih JY, Ho CC, Yang CH, Yu CJ, et al. Advanced non-small cell lung cancer in patients aged 45 years or younger: outcomes and prognostic factors. *BMC Cancer*. 2012;12:241.
67. Yang P, Cerhan JR, Vierkant RA, Olson JE, Vachon CM, Limburg PJ, et al. Adenocarcinoma of the lung is strongly associated with cigarette smoking: further evidence from a prospective study of women. *Am J Epidemiol*. 2002;156(12):1114-22.
68. Zhang J, Chen SF, Zhen Y, Xiang J, Wu C, Bao P, et al. Multicenter analysis of lung cancer patients younger than 45 years in Shanghai. *Cancer*. 2010;116(15):3656-62.
69. Liam CK, Lim KH, Wong CM. Lung cancer in patients younger than 40 years in a multiracial Asian country. *Respirology*. 2000;5(4):355-61.
70. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell*. 2011;144(5):646-74.
71. Baeriswyl V, Christofori G. The angiogenic switch in carcinogenesis. *Semin Cancer Biol*. 2009;19(5):329-37.

72. Mathot L, Steninger J. Behavior of seeds and soil in the mechanism of metastasis: a deeper understanding. *Cancer Sci.* 2012;103(4):626-31.
73. Sekine I, Yokose T, Ogura T, Suzuki K, Nagai K, Kodama T, et al. Microsatellite instability in lung cancer patients 40 years of age or younger. *Jpn J Cancer Res.* 1997;88(6):559-63.
74. Warth A, Körner S, Penzel R, Muley T, Dienemann H, Schirmacher P, et al. Microsatellite instability in pulmonary adenocarcinomas: a comprehensive study of 480 cases. *Virchows Arch.* 2016;468(3):313-9.
75. Boland CR, Goel A. Clearing the air on smoking and colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(14):996-7.
76. Goodfellow PJ, Buttin BM, Herzog TJ, Rader JS, Gibb RK, Swisher E, et al. Prevalence of defective DNA mismatch repair and MSH6 mutation in an unselected series of endometrial cancers. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2003;100(10):5908-13.
77. Arai H, Okudela K, Oshiro H, Komitsu N, Mitsui H, Nishii T, et al. Elevated microsatellite alterations at selected tetra-nucleotide (EMAST) in non-small cell lung cancers—a potential determinant of susceptibility to multiple malignancies. *Int J Clin Exp Pathol.* 2013;6(3):395-410.
78. Seng TJ, Currey N, Cooper WA, Lee CS, Chan C, Horvath L, et al. DLEC1 and MLH1 promoter methylation are associated with poor prognosis in non-small cell lung carcinoma. *Br J Cancer.* 2008;99(2):375-82.
79. Ryberg D, Lindstedt BA, Zienolddiny S, Haugen A. A hereditary genetic marker closely associated with microsatellite instability in lung cancer. *Cancer Res.* 1995;55(18):3996-9.
80. Girard N, Lou E, Azzoli CG, Reddy R, Robson M, Harlan M, et al. Analysis of genetic variants in never-smokers with lung cancer facilitated by an Internet-based blood collection protocol: a preliminary report. *Clin Cancer Res.* 2010;16(2):755-63.
81. Bell DW, Gore I, Okimoto RA, Godin-Heymann N, Sordella R, Mulloy R, et al. Inherited susceptibility to lung cancer may be associated with the T790M drug resistance mutation in EGFR. *Nat Genet.* 2005;37(12):1315-6.
82. Oxnard GR, Miller VA, Robson ME, Azzoli CG, Pao W, Ladanyi M, et al. Screening for germline EGFR T790M mutations through lung cancer genotyping. *J Thorac Oncol.* 2012;7(6):1049-52.
83. Prudkin L, Tang X, Wistuba II. Germ-line and somatic presentations of the EGFR T790M mutation in lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2009;4(1):139-41.
84. Tibaldi C, Giovannetti E, Vasile E, Boldrini L, Gallegos-Ruiz MI, Bernardini I, et al. Inherited germline T790M mutation and somatic epidermal growth factor receptor mutations in non-small cell lung cancer patients. *J Thorac Oncol.* 2011;6(2):395-6.
85. Ikeda K, Nomori H, Mori T, Sasaki J, Kobayashi T. Novel germline mutation: EGFR V843I in patient with multiple lung adenocarcinomas and family members with lung cancer. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(4):1430-2.
86. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, 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(21):2129-39.
87. Paez JG, Jänne PA, Lee JC, Tracy S, Greulich H, Gabriel S, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science.* 2004;304(5676):1497-500.
88. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from “never smokers” and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004;101(36):13306-11.
89. Gazdar AF. Activating and resistance mutations of EGFR in non-small-cell lung cancer: role in clinical response to EGFR tyrosine kinase inhibitors. *Oncogene.* 2009;28(Suppl 1):S24-31.
90. Liao BC, Lin CC, Lee JH, Yang JC. Optimal management of EGFR-mutant non-small cell lung cancer with disease progression on first-line tyrosine kinase inhibitor therapy. *Lung Cancer.* 2017;110:7-13.
91. Politi K, Zakowski MF, Fan PD, Schonfeld EA, Pao W, Varmus HE. Lung adenocarcinomas induced in mice by mutant EGF receptors found in human lung cancers respond to a tyrosine kinase inhibitor or to down-regulation of the receptors. *Genes Dev.* 2006;20(11):1496-510.
92. Gazdar AF, Minna JD. Deregulated EGFR signaling during lung cancer progression: mutations,

- amplicons, and autocrine loops. *Cancer Prev Res.* 2008;1(3):156-60.
93. Maheswaran S, Sequist LV, Nagrath S, Ulkus L, Brannigan B, Collura CV, et al. Detection of mutations in EGFR in circulating lung-cancer cells. *N Engl J Med.* 2008;359(4):366-77.
 94. Inukai M, Toyooka S, Ito S, Asano H, Ichihara S, Soh J, et al. Presence of epidermal growth factor receptor gene T790M mutation as a minor clone in non-small cell lung cancer. *Cancer Res.* 2006;66(16):7854-8.
 95. Wu JY, Yu CJ, Chang YC, Yang CH, Shih JY, Yang PC. Effectiveness of tyrosine kinase inhibitors on "uncommon" epidermal growth factor receptor mutations of unknown clinical significance in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2011;17(11):3812-21.
 96. Vikis H, Sato M, James M, Wang D, Wang Y, Wang M, et al. EGFR-T790M is a rare lung cancer susceptibility allele with enhanced kinase activity. *Cancer Res.* 2007;67(10):4665-70.
 97. Blons H, Côté JF, Le Corre D, Riquet M, Fabre-Guillevin E, Laurent-Puig P, et al. Epidermal growth factor receptor mutation in lung cancer is linked to bronchioloalveolar differentiation. *Am J Surg Pathol.* 2006;30(10):1309-15.
 98. Ohtsuka K, Ohnishi H, Kurai D, Matsushima S, Morishita Y, Shinonaga M, et al. Familial lung adenocarcinoma caused by the EGFR V843I germline mutation. *J Clin Oncol.* 2011;29(8):e191-2.
 99. Centeno I, Blay P, Santamaría I, Astudillo A, Pitiot AS, Osorio FG, et al. Germ-line mutations in epidermal growth factor receptor (EGFR) are rare but may contribute to oncogenesis: a novel germline mutation in EGFR detected in a patient with lung adenocarcinoma. *BMC Cancer.* 2011;11:172.
 100. van Noesel J, van der Ven WH, van Os TA, Kunst PW, Weegenaar J, Reinten RJ, et al. Activating germline R776H mutation in the epidermal growth factor receptor associated with lung cancer with squamous differentiation. *J Clin Oncol.* 2013;31(10):e161-4.
 101. Yamamoto H, Higasa K, Sakaguchi M, Shien K, Soh J, Ichimura K, et al. Novel germline mutation in the transmembrane domain of HER2 in familial lung adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst.* 2014;106(1):djt338.
 102. Kreuzer M, Pohlabein H, Ahrens W, Kreienbrock L, Brüske-Hohlfeld I, Jöckel KH, et al. Occupational risk factors for lung cancer among young men. *Scand J Work Environ Health.* 1999;25(5):422-9.
 103. Inamura K, Takeuchi K, Togashi Y, Hatano S, Ninomiya H, Motoi N, et al. EML4-ALK lung cancers are characterized by rare other mutations, a TTF-1 cell lineage, an acinar histology, and young onset. *Mod Pathol.* 2009;22(4):508-15.
 104. VandenBussche CJ, Illei PB, Lin MT, Ettinger DS, Maleki Z. Molecular alterations in non-small cell lung carcinomas of the young. *Hum Pathol.* 2014;45(12):2379-87.
 105. Nagashima O, Ohashi R, Yoshioka Y, Inagaki A, Tajima M, Koinuma Y, et al. High prevalence of gene abnormalities in young patients with lung cancer. *J Thorac Dis.* 2013;5(1):27-30.
 106. Tanaka K, Hida T, Oya Y, Yoshida T, Shimizu J, Mizuno T, et al. Unique prevalence of oncogenic genetic alterations in young patients with lung adenocarcinoma. *Cancer.* 2017;123(10):1731-40.
 107. Scarpino S, Rampioni Vinciguerra GL, Di Napoli A, Fochetti F, Uccini S, Iacono D, et al. High prevalence of ALK+/ROS1+ cases in pulmonary adenocarcinoma of adolescents and young adults. *Lung Cancer.* 2016;97:95-8.
 108. Konduri K, Gallant JN, Chae YK, Giles FJ, Gitlitz BJ, Gowen K, et al. EGFR Fusions as Novel Therapeutic Targets in Lung Cancer. *Cancer Discov.* 2016;6(6):601-11.
 109. Ye T, Pan Y, Wang R, Hu H, Zhang Y, Li H, et al. Analysis of the molecular and clinicopathologic features of surgically resected lung adenocarcinoma in patients under 40 years old. *J Thorac Dis.* 2014;6(10):1396-402.
 110. Green LS, Fortoul TI, Ponciano G, Robles C, Rivero O. Bronchogenic cancer in patients under 40 years old. The experience of a Latin American country. *Chest.* 1993;104(5):1477-81.
 111. Bourke W, Milstein D, Giura R, Donghi M, Luisetti M, Rubin AH, et al. Lung cancer in young adults. *Chest.* 1992;102(6):1723-9.
 112. Sugio K, Ishida T, Kaneko S, Yokoyama H, Sugimachi K. Surgically resected lung cancer in young adults. *Ann Thorac Surg.* 1992;53(1):127-31.
 113. Shimono T, Hayashi T, Kimura M, Yada I, Namikawa S, Yuasa H, et al. Surgical treatment of prima-

- ry lung cancer in patients less than 40 years of age. *J Clin Oncol.* 1994;12(5):981-5.
114. Bleyer A. Young adult oncology: the patients and their survival challenges. *CA Cancer J Clin.* 2007;57(4):242-55.
 115. Bleyer A, Budd T, Montello M. Adolescents and young adults with cancer: the scope of the problem and criticality of clinical trials. *Cancer.* 2006;107(7 Suppl):1645-55.
 116. Smith AW, Seibel NL, Lewis DR, Albritton KH, Blair DF, Blanke CD, et al. Next steps for adolescent and young adult oncology workshop: An update on progress and recommendations for the future. *Cancer.* 2016;122(7):988-99.
 117. Lopez AD, Collishaw NE, Piha T. A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries. *Tob Control.* 1994;3:242-7.