



BAHIANA
ESCOLA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA

LARISSA MENEZES LESSA

**MUTAÇÕES GENÉTICAS RELACIONADAS AO ADENOCARCINOMA DE
PULMÃO EM MULHERES JOVENS NÃO-TABAGISTAS: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

SALVADOR, BA

2024

LARISSA MENEZES LESSA

**MUTAÇÕES GENÉTICAS RELACIONADAS AO ADENOCARCINOMA DE
PULMÃO EM MULHERES JOVENS NÃO-TABAGISTAS: UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Trabalho de Conclusão do Curso apresentado ao curso de graduação em Medicina na Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, como requisito parcial para aprovação parcial no 4º ano.

Orientadora: Profa. Dra. Cristina Salles

Co-orientadora: Dra. Aline Barros Pinheiros

SALVADOR, BA

2024

RESUMO

Introdução: O câncer de pulmão é a maior causa de morte no mundo, isto é, mais de 2 milhões de casos e responsável por mais de 1,7 milhões de mortes. A exposição ao tabaco ou a fumaça de outras substâncias tóxicas são o principal fator de risco para o desenvolvimento do câncer de pulmão. Contudo, a não exposição não é um fator determinístico de não desenvolvimento, ou seja, indivíduos sem histórico de tabagismo podem cursar com câncer de pulmão de forma distinta do ponto de vista epidemiológico e patológico ou genético. Logo, o cursar da neoplasia pulmonar em não fumantes tem predominância em mulheres jovens com tipo histológico mais comum: adenocarcinoma. **Objetivo:** Descrever as mutações genéticas relacionadas à oncogênese do adenocarcinoma de pulmão em mulheres não-tabagistas jovens. **Método:** Este trabalho trata-se de uma revisão sistemática guiada pelas orientações da Cochrane e Prisma, utilizando a base de dados MedLine/Pubmed. Foram incluídos estudos em inglês, português e espanhol, que mostraram mutações drivers de adenocarcinoma de pulmão. **Resultados:** Este artigo apresenta uma revisão de estudos sobre mutações genéticas relacionadas ao adenocarcinoma de pulmão em mulheres jovens não-tabagistas. Foram encontrados 11 estudos que utilizaram diferentes desenhos metodológicos, como coorte observacional, estudo transversal, estudo de caso e caso-controle. As mutações genéticas mais comuns encontradas foram EGFR, KRAS e ALK. A não exposição ao tabaco parece influenciar no desenvolvimento do câncer de pulmão em pacientes jovens, que apresentam características epidemiológicas e patológicas distintas dos pacientes mais velhos e tabagistas. A qualidade metodológica dos estudos incluídos variou de alta a limitada qualidade. Juntamente a prevalência das mutações já citadas é possível evidenciar maior encontro de pacientes em estágio III ou IV da doença, além disso 3.265 deles apresentavam metástase e desses 3.265 apresentavam metástases. **Conclusão:** A presente revisão sistemática destaca a relevância das mutações genéticas no adenocarcinoma de pulmão em mulheres jovens não-tabagistas, enfatizando sua influência no planejamento terapêutico e prognóstico. A análise molecular é fundamental para identificar mutações específicas e direcionar tratamentos personalizados. Portanto, ressalta-se a importância de considerar a heterogeneidade molecular para melhorar o manejo clínico e incentivar avanços na abordagem terapêutica do adenocarcinoma de pulmão em mulheres jovens não-tabagistas.

Palavras-chave: Adenocarcinoma. Pulmão. Jovens mulheres. Não-tabagistas. Mutações genéticas.

ABSTRACT

Introduction: Lung cancer is the leading cause of death in the world, that is, more than 2 million cases and responsible for more than 1.7 million deaths. Exposure to tobacco or smoke from other toxic substances is the main risk factor for developing lung cancer. However, non-exposure is not a deterministic factor for non-development, that is, individuals without a history of smoking may develop lung cancer in different ways from an epidemiological, pathological or genetic point of view. Therefore, the course of lung cancer in non-smokers is predominant in young women with the most common histological type: adenocarcinoma. **Objective:** To observe which genetic mutations and their prevalence in young non-smoking women with lung adenocarcinoma. **Method:** This work is a systematic review guided by Cochrane and Prisma guidelines, using the MedLine/Pubmed database. Studies in English, Portuguese and Spanish that showed driver mutations of lung adenocarcinoma were included. **Results:** This article presents a review of studies on genetic mutations related to lung adenocarcinoma in young non-smoking women. 11 studies were found that used different methodological designs, such as observational cohort, cross-sectional study, case study and case-control. The most common genetic mutations found were EGFR, KRAS and ALK. Non-exposure to tobacco appears to influence the development of lung cancer in young patients, who present different epidemiological and pathological characteristics from older patients and smokers. The methodological quality of the included studies ranged from high to limited quality. Together with the prevalence of the mutations already mentioned, it is possible to highlight a greater number of patients in stage III or IV of the disease, in addition, 3,265 of them had metastases and of these, 3,265 had metastases. **Conclusion:** This systematic review highlights the relevance of genetic mutations in lung adenocarcinoma in young non-smoking women, emphasizing their influence on therapeutic planning and prognosis. Molecular analysis is essential for identifying specific mutations and directing personalized treatments. Therefore, the importance of considering molecular heterogeneity to improve clinical management and encourage advances in the therapeutic approach to lung adenocarcinoma in young non-smoking women is highlighted.

Keywords: Adenocarcinoma. Lung. Young women. Non-smokers. Genetic mutations.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	6
2. OBJETIVOS.....	8
3. RACIONAL TEÓRICO.....	9
4. METODOLOGIA.....	13
4.1 Estratégias de busca e desenho de estudo.....	13
4.2 Critérios de Inclusão e Exclusão.....	14
4.3 Identificação e seleção dos estudos.....	14
4.4 Extração dos dados.....	14
4.5 Avaliação da qualidade metodológica.....	14
5. RESULTADOS.....	15
6. DISCUSSÃO.....	25
7. CONCLUSÃO.....	30
REFERÊNCIAS.....	31
APÊNDICE A – Protocolo PRISMA.....	35
APÊNDICE B – Newcastle-Ottawa Quality Assessment Form for Cohort Studies	36
APÊNDICE C – Formulário da seleção de artigos.....	37
APÊNDICE D – Variáveis analisadas no estudo.....	38

1. INTRODUÇÃO

O câncer de pulmão, especialmente o adenocarcinoma de pulmão, contempla ao longo dos anos o tipo de câncer com maior número de mortalidade¹, todavia, com o avançar das terapias e descobertas genéticas, o aumento da sobrevida a longo prazo é mais palpável. Sendo assim, no Brasil, dados publicados pelo Instituto Nacional do Câncer (INCA) apontam que o câncer de pulmão é o quarto tipo mais comum de câncer em mulheres (12.440 casos novos/ano), ocupando assim o terceiro lugar de maior incidência e o segundo lugar na classificação de mortalidade (2,12 milhões de casos novos em 2020), havendo inclusive uma maior susceptibilidade genética relacionada às mulheres mais jovens, contudo, o subtipo adenocarcinoma é mais prevalente e estudos mostram no qual esteja mais relacionado às mulheres jovens não-tabagistas, a despeito do tabagismo ainda se configurar como um grande fator de risco devido à exposição às toxinas carcinogênicas, seja de forma ativa ou passiva.

Além dos fatores de risco sabidamente conhecidos para o câncer de pulmão como tabagismo e exposição à poluição, diversos estudos mostram que mutações genéticas possam estar relacionadas ao surgimento de câncer de pulmão em diversas populações, especialmente naquelas consideradas atípicas como mulheres jovens não tabagistas. A avaliação dessas mutações, obtida através de um exame de alta tecnologia de sequenciamento genético de DNA chamado *Next Generation Sequencing* (NGS), permite o tratamento com terapias personalizadas para vias de sinalização tumoral específicas, com ganhos expressivos no controle de doença.^{2,3}

Em suma, quando pensamos nas possíveis alterações genéticas encontradas no câncer de pulmão e seus diversos subtipos, podemos citar: KRAS, EGFR, HER2, ALK, TP53 as quais são variáveis/mutações que possuem predisposição diante de sexo, idade, exposição, diferenciação do tumor, presença de metástase linfonodal, fatores de risco⁴. Logo, essa gama de variações podem ser preditoras de prognósticos e apresentações cancerígenas pulmonares. Dessa forma, ter maior conhecimento acerca dos avanços tecnológicos, especialmente em Oncologia, tem expandido as possibilidades de prevenção, diagnóstico e tratamento do câncer. Diferentes ferramentas como avaliação de mutações genéticas relacionadas ao câncer, têm sido desenvolvidas através de pesquisa clínicas, possibilitando o acesso a novas terapias

com repercussão na melhoria a qualidade de vida e aumento de sobrevida dos pacientes.

2. OBJETIVOS

Descrever as mutações genéticas relacionadas à oncogênese do adenocarcinoma de pulmão em mulheres não-tabagistas jovens.

3. RACIONAL TEÓRICO

O câncer é ocasionado por uma disfunção celular a qual altera o curso natural do desenvolvimento microscópico das células através da proliferação descontrolada e acelerada delas, favorecendo o surgimento de um tumor.

O câncer pulmonar, por sua vez, desregula a condução do oxigênio e CO₂, ou seja, dificulta a troca gasosa alveolar. Devido à sua gravidade, é responsável por inúmeras mortes no mundo, especialmente quando diagnosticada em estágios mais tardios, com menor potencial de cura e pior prognóstico.⁵

Por conseguinte, trata-se de uma neoplasia responsável por muitas mortes no mundo, uma vez que se refere a uma neoplasia de início tardio, ou seja, normalmente possui apresentação de sinais e sintomas em estágios tardios o que restringe o tratamento e prediz em direção a um pior prognóstico. Histologicamente, o câncer pulmonar é subdividido em dois grandes grupos: “não pequenas células” e de “pequenas células”. Os “não pequenas células” é o tipo mais comum caracterizando mais de 80% dos casos, sendo o subtipo adenocarcinoma o mais prevalente dentro do grupo. Os subtipos espinocelular e “grandes células” também compõem esse grupo.⁶

O principal fator de risco relacionado ao câncer de pulmão é o tabagismo, responsável por quase 90% dos casos, seja de forma passiva ou ativa.⁷ A associação entre o surgimento da doença e o tabagismo está diretamente relacionada à carga tabágica, uma vez que os hidrocarbonetos, aminas e nitrosaminas presentes no cigarro promovem agressão direta ao DNA das células do epitélio pulmonar, resultando em múltiplas mutações e promovendo o surgimento do câncer. Contudo, importante salientar que mesmo tabagistas muitos pacientes nunca desenvolverão câncer e que não fumantes também podem apresentar a doença ao longo de suas vidas, uma vez que o câncer é uma doença multicausal.

O adenocarcinoma de pulmão, é o tumor epitelial maligno mais comum que pode acometer alvéolos, bronquíolos e brônquios e está presente em casos com epidemiologia pouco usual para esse tipo de câncer como jovens não tabagistas. Esse tipo histológico é altamente heterogêneo, ou seja, possui um perfil genético vasto com presença de mutações somáticas que provocam alterações na sequência de DNA de formas distintas, ou seja, por meio de rearranjos, inserções ou deleções. Tais

mutações atuam, assim, diretamente em vias de sinalização celular associadas ao crescimento e multiplicação do material genético tumoral. Tais mutações genéticas direcionadoras, também denominadas “mutações drivers” estão amplamente descritas na literatura como fatores determinantes para o desenvolvimento do câncer de pulmão, especialmente na população feminina não tabagista em idade jovem, caracterizando tumores mais agressivos e ressaltando a importância do conhecimento de tais alterações para determinação de melhores condutas terapêuticas e preventivas.

Outrossim, esse subtipo histológico é o mais comum em não tabagistas e diversos estudos têm demonstrado o aumento significativo da sua prevalência em mulheres jovens⁸. Logo, vem sendo possível observar maior incidência de fusões mutacionais específicas nesse grupo mais jovem do que em pacientes mais velhos com NSCLC, são elas: ALK, ROS1 e RET³, além das mais conhecidas (TP53, EGFR) que estão mais associadas com um início precoce e tumores mais agressivos, ressaltando a necessidade de estudos para diagnósticos mutacionais através de estudos genéticos, possibilitando o descobrimento não tardio e o desenvolvimento ou eficácia de terapias direcionadas.

Entretanto, a predisposição genética podem ser focos de mutações germinativas abrigando um padrão único, isto é, uma mutação em espermatozoide ou óvulo pode ser transmitida aos descendentes favorecendo desse processo cancerígeno que estaria ligado a idade de início precoce, risco de desenvolvimento de outros tipos de cânceres³, mesmo não havendo exposição a fatores de risco.

Ademais, apesar de mais prevalentes na população não tabagista, as mutações genéticas do adenocarcinoma de pulmão podem estar presentes em até 84,1%² dos casos em pacientes fumantes. Tais alterações são importantes para direcionamento terapêutico personalizado e funcionam também como fatores prognósticos, ou seja, parâmetros possíveis de serem mensurados no momento do diagnóstico e que servem como preditor da sobrevida do paciente. Outros fatores prognósticos do câncer de pulmão são idade do diagnóstico, estadiamento, estado clínico do paciente, presença de comorbidades, ocorrência de síndromes paraneoplásicas, presença de metástases e subtipo histológico.¹

Por conseguinte, existem alterações mais comuns e mais bem descritas, são elas: mutação do receptor do fator de crescimento endotelial (EGFR) o qual possui uma prevalência de até 20% em adenocarcinomas de pulmão em pacientes não tabagistas ou com baixa carga tabágica⁹. Um estudo publicado por Xu et al. (2015) avaliou 493 pacientes e desses 45,9% apresentavam mutação do EGFR com deleções ativadoras em éxon 19 e 21 (essa última em menor incidência)^{2,10}. Logo, pacientes portadores de EGFR mutados possuem melhor prognóstico e alta sensibilidade a terapia com inibidores de tirosina quinase (TKIs) o que favorece uma evolução positiva nesse grupo.¹¹

Outra alteração oncogenética associada ao adenocarcinoma de pulmão é a mutação do p53, também conhecido como TP53. Trata-se de uma proteína com ação intracelular que ocasiona diversas alterações no ciclo e divisão celulares, reparo do DNA e mecanismos de indução à apoptose¹². Essa mutação é mais comum em fumantes, com prevalência de cerca de 30-40%, especialmente naqueles pacientes com ampla história familiar para neoplasias ou com presença de casos oncológicos em parentes com idade jovem, demonstrando a influência de fatores hereditários nesse contexto.¹² Dados da literatura ainda demonstram que 70% dos pacientes portadores das mutações do TP53 possuíam também associação com outras mutações como a ARID1A o que ocasiona maior instabilidade genômica, especialmente daqueles mais jovens e fumantes.

A alteração do gene RAS também é descrita na literatura como oncogene relacionada ao adenocarcinoma de pulmão em até 10% dos casos, podendo estar relacionado ao tabagismo em até 30% dos pacientes, contudo, também relacionados à pacientes que nunca fumaram.¹³

A alteração do gene ALK, uma mutação pouco prevalente em pacientes com adenocarcinoma de pulmão (cerca de 5% dos casos), também está amplamente descrita na literatura como uma alteração genética associada ao surgimento da doença, especialmente em mulheres jovens não tabagistas¹⁴. Contudo, ele não apresentou relação clínica com critérios como: estágio da doença, fatores M, invasão pleural visceral, metástase seja cerebral, óssea, pulmonar ou hepática e subtipos histológicos.²

Concluindo então que o impacto do estudo sobre as mutações drivers favorece o descobrimento precoce do câncer de pulmão e a caracterização do perfil acometido conforme a prevalência. Além disso, é possível estimar a crescente possibilidade de um avanço no prognóstico e surgimento de terapias direcionadas com papel direto sobre o gene o qual sofreu ação oncogênica. Em síntese, a análise molecular dos genes anterior ao desenvolvimento de sintomas ou comprometimento significativo na clínica do paciente é considerada uma estratégia provedora de uma eficácia maior no tratamento direcionado precoce dos pacientes. ^{1-5,7-11,13-18}

4. METODOLOGIA

4.1 Estratégias de busca e desenho de estudo

Trata-se de uma revisão sistemática da literatura realizada através de busca de artigos nas seguintes bases de dados eletrônicas: PubMed/ MEDLINE (*Medical Literature Analysis and Retrieval System*) The Cochrane Library. Para conduzir esta coleta, foram utilizados dicionários de descritores em saúde apropriada para cada plataforma de busca de dados, portanto foi utilizado o MeSH (*Medical Subject Heading*). Os termos escolhidos nos dicionários de descritores em saúde, demonstrados na tabela 1, orientaram a busca literária, sendo associados ao uso dos operadores booleanos “AND” e “OR”.

Tabela 1: Estratégia de busca dos artigos

Plataforma	Dicionário	Estratégia de Busca
PUBMED SCIELO	MESH	((("mutation"[MeSH Terms] OR "mutation"[All Fields] OR ("genetic"[All Fields] AND "mutations"[All Fields]) OR "genetic mutations"[All Fields]) AND ("adenocarcinoma of lung"[MeSH Terms] OR ("adenocarcinoma"[All Fields] AND "lung"[All Fields]) OR "adenocarcinoma of lung"[All Fields] OR ("lung"[All Fields] AND "adenocarcinoma"[All Fields]) OR "lung adenocarcinoma"[All Fields]) AND "young"[All Fields] AND non-smoking[All Fields] AND ("women"[MeSH Terms] OR "women"[All Fields])).

As buscas tiveram início em 01 de julho de 2023 e foram encerradas 01 agosto de 2023 por meio da estratégia de busca, previamente citada, sendo selecionados 42 artigos.

Ademais, em nova estratégia de busca que teve início 01 de agosto de 2023 até o dia 11 de agosto de 2023, por meio da estratégia de busca ((lung adenocarcinoma) AND (genetic mutations) AND (young women)) AND (genetics) AND (non smokers), foram encontrados 12 artigos.

A presente revisão sistemática incluirá artigos em inglês, português e espanhol e foi utilizado o protocolo PRISMA 2020 como guia para a revisão sistemática.

Experts no assunto e autores também foram contactados para esclarecimentos de eventuais dúvidas.

As buscas serão realizadas a partir de julho de 2023.

4.2 Critérios de Inclusão e Exclusão

Os critérios de inclusão desta revisão foram estudos publicados nas línguas portuguesa, inglesa e espanhola com desenho de estudo retrospectivo, caso-controle e estudo transversal os quais contemplassem avaliação de pacientes do sexo feminino, com idade entre 19-64 anos, com diagnóstico de adenocarcinoma pulmonar estágios clínicos I a IV e não tabagistas publicados em um período de 7 anos (2015-2022).

Os critérios de exclusão foram artigos publicados na literatura fora do período avaliado (2015-2022), que a neoplasia maligna não fosse primária pulmonar, subtipos histológicos diferentes do adenocarcinoma, que não avaliassem mulheres, que avaliassem apenas pacientes idosos (> 65 anos) ou exclusivamente tabagistas.

4.3 Identificação e seleção dos estudos

O autor e o orientador fizeram a leitura dos títulos e resumos de cada trabalho pré-selecionado. Foram avaliados somente os estudos que preenchiam corretamente os critérios de inclusão. Foi feita então a leitura dos textos completos, assegurando os critérios da revisão sistemática.

A avaliação do risco de viés dos estudos escolhidos foi feita utilizando a ferramenta Newcastle-ottawa.

4.4 Extração dos dados

Os dados foram extraídos e sintetizados em formulário de coleta pré-definido de autoria própria desenvolvido utilizando o *Google Forms*, encontrados no anexo deste documento. As características extraídas dos estudos incluíram: data de publicação, origem geográfica título, tipo do estudo, duração do estudo e número de participantes. Por fim, foram coletados dados, como: idade, gênero, fumar, complicações, estágio patológico, presença de metástase, linfonodos acometidos e tumor primário.

4.5 Avaliação da qualidade metodológica

Foi utilizado para a avaliação da qualidade metodológica, o Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE). Os artigos incluídos na revisão sistemática foram analisados em consenso pelos autores, atribuindo-se uma classificação em relação a cada item do STROBE: item integralmente atendido, parcialmente atendido ou não ficou claro o cumprimento do item (Figura 3).

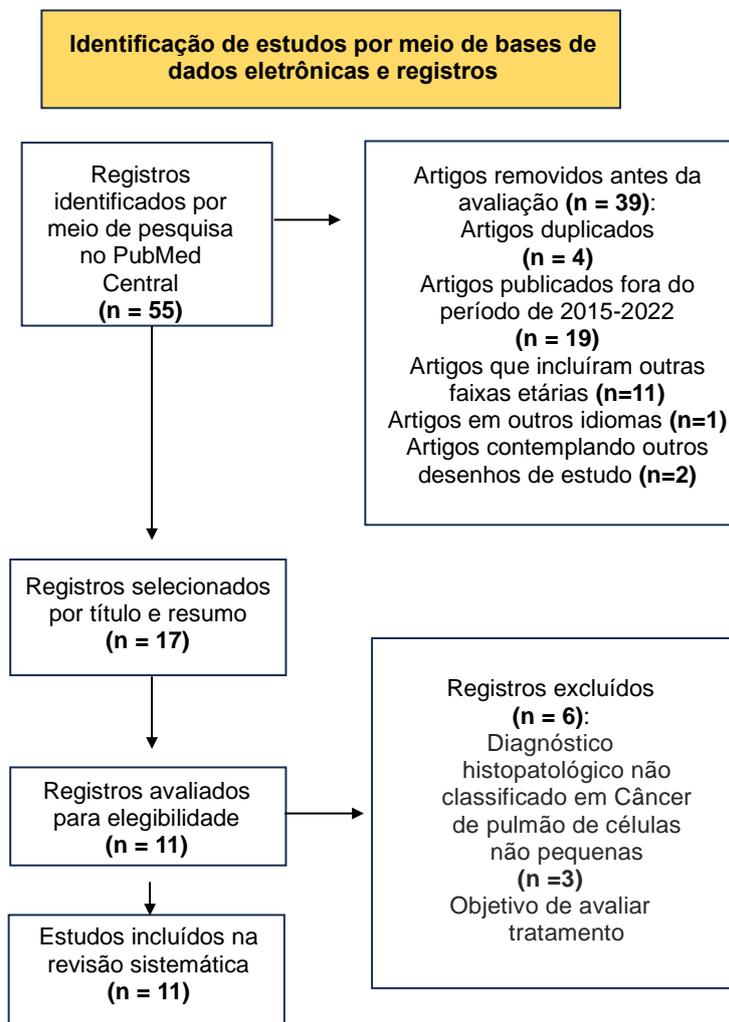
5. RESULTADOS

Diante da estratégia metodológica de busca, 55 referências foram reunidas, selecionados 17 textos completos para leitura, conforme demonstrada na figura 1.

Destes, 6 estudos foram excluídos por contemplarem os critérios de exclusão contidos na metodologia.

Na leitura do texto completo dos artigos, seis artigos foram excluídos devido a uma população e desfecho incompatíveis, isto é, três abordavam outros diagnósticos histopatológicos, dois tinham objetivo de avaliar a atuação do método terapêutico ofertado e um foi realizado em pacientes tabagistas. Dessa forma, restando 11 artigos selecionados os quais possuíam como desenho de estudo, coorte observacional, transversal, estudo de caso e caso-controle.

Figura 1: Fluxograma com a síntese de busca e seleção dos artigos



Fonte: Autoral

Quanto à qualidade dos estudos selecionados (n=11), foi possível observar três estudos os quais mais pontuaram os itens integralmente esclarecidos, são eles: Jurisic e col.¹⁹, Singal e col.⁷ e Vavalá e col.²⁰, isto é, obtiveram melhores desempenhos, cumprindo todos os itens propostos pelo STROBE: dezenove itens

Análises													
Discussão													
Resultados principais	18	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Limitações	19	●	●	○	○	●	●	●	○	●	●	●	●
Interpretação	20	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Generalização	21	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Outras Informações													
Financiamento	22	●	●	●	○	●	○	○	○	●	●	●	●

- Item integralmente atendido pelo artigo
- Item parcialmente atendido pelo artigo
- Não ficou claro o cumprimento do item pelo artigo

Singal e col⁷ reconhecem como limitações a qualidade e integridade dos dados fornecidos uma vez que são dados recolhidos da prática clínica, dessa forma, podendo interferir na análise de sobrevivência global. Além disso, o estudo reconhece como limitação os critérios de inclusão do diante do método para obtenção do perfil genômico, isto é, favorecendo o surgimento de viés de sobrevivência de maneira a focar nos indivíduos que tiveram sucesso no processo impactando na análise. Por fim, esclareceram a resistência nas conclusões retiradas das análises uma vez que são exploratórias e parte da demonstração de viabilidade da capacidade do Software escolhido.

Donner e col.²¹ Não especificaram as limitações que encontraram na construção do estudo, contudo, é possível mensurar pela construção e qualidade do estudo, sito é, tamanho da amostra uma vez que o projeto contou apenas com análise de 21 pacientes sendo eles todos mulheres favorecendo então a generalização dos resultados e potenciais vieses na análise de dados.

Hung e col²² identificaram que a limitação do estudo estaria atrelada a única fonte de recolhimento de dados, isto é, foram recolhidos dados de uma única instituição favorecendo viés de seleção, então, apontando que há evidências de desbalanço entre os grupos do estudo e atrelado a isso, a método de avaliação do tecido (painel de sequenciamento) possuía alterações somáticas direcionadas limitando a avaliação confiável das demais variantes uma vez que a variável do estudo se trata de um ponto

susceptível a artefatos e desalinhamento. Além disso, foi percebida demais limitações enfrentadas acerca das análises e meios de análise, como: heterogeneidade tumoral fator que estaria ligado a característica do tumor de perda expressão a qual sofre mecanismos que não foram avaliados pelo estudo.

Xu e col.²³ identificaram limitações diante da metodologia: o local e amostra no estudo, ou seja, o estudo foi realizado em uma única unidade incluindo apenas pacientes com CPNPC os quais estariam em acompanhamento naquele local. Logo, sendo evidente a necessidade de um estudo mais abrangente.

Mraihi e col.²⁴ formularam que houve dificuldade para obtenção dos resultados para posterior análise uma vez que o método (análise molecular) possui alto custo e baixa sensibilidade fator de suma importância para fidelidade dos achados, isto é, baixa sensibilidade favorece uma má qualidade do DNA recolhido em tecidos principalmente em materiais partidos de pequenas biópsias fator também mencionado como colaborador para limitação do estudo.

Gervas e col.²⁵ Apontaram como limitações do estudo a avaliação de éxons específicos, isto é, anulando éxons 21 e 18 os quais, em outros estudos, mostraram comprovação significativa no tratamento com inibidores de tirosina quinase (TKI) os quais são utilizados no tratamento de câncer de pulmão não pequenas células avançado ou com presença de metástase, essencialmente em pacientes com mutação EGFR. Além disso, Gervas e col apontaram que foram excluídos dos estudos pacientes sem histórico de tabagismo o que possibilita viés nos resultados juntamente com o fator honestidade e clareza nas respostas entre os gêneros, ou seja, mulheres tendiam a relatar o fumo e consumo de bebidas alcoólicas. Logo, são limitações que podem favorecer a generalização dos resultados.

Vavalà e col.²⁰ Reconheceram que as limitações do estudo estariam na sua metodologia, isto é, número restrito de pacientes (55 indivíduos) e o desenho de estudo (estudo retrospectivo) viabilizando o comprometimento do poder das análises.

Calles e col.²⁶ Afirmaram que a limitação enfrentada no estudo estaria ligada a ausência de ferramentas que pudessem avaliar a perda de LKB1 proteína que atua como supressora tumoral e reguladora de crescimento e metabolismo. Assim, devido

a complexidade desse processo uma vez que pode ser ocasionado por diversos mecanismos genômicos ou não genômicos.

Por fim, Jurisic e col , Damyanov1 e col. E Li e col. ^{19,27,28} Não pontuaram limitações enfrentadas na produção do estudo, isto é, não esclarecendo dificuldade que pudessem contribuir para análise dos resultados encontrados.

Uma nova etapa de averiguação da qualidade dos estudos foi realizada através do Newcastle-ottawa a fim de avaliação a seleção, comparabilidade e desfecho dos 11 artigos selecionados, vide figura 1.

Tabela 3: Avaliação da qualidade dos estudos Newcastle-ottawa

Referência	Desenho	Seleção	Comparabilidade	Desfecho	Total (0-9)
Singal e col.	Coorte retrospectiva	4	1	3	8
Donner e col.	Caso controle	1	1	2	4
Mraih e col.	Estudo retrospectivo	4	1	3	8
Li e col.	Estudo retrospectivo	3	1	1	5
Jurisic e col.	Coorte retrospectivo	3	1	3	5
Gervas e col.	Estudo retrospectivo	1	1	2	4
Damyanov1 e col.	Estudo transversal	1	1	3	5
Vavalà e col.	Coorte retrospectivo	3	1	1	5
Hung e col.	Coorte retrospectiva	1	1	3	5
Xu e col.	Estudo retrospectivo	2	1	1	4
Calles e col.	Estudo retrospectivo	3	1	3	7

A qualidade metodológica geral dos estudos incluídos nesta revisão obteve duas vertentes, uma vez que reuniram alta e limitada qualidade (Figura 1). Os escores da

escala Newcastle-Ottawa para os estudos variaram de 4 a 8, indicando evidências fortes e moderadas, isto é, de alta qualidade ou limitada qualidade.

Sendo assim, os artigos selecionados buscaram o perfil de mutações em mulheres jovens não-tabagistas diagnosticadas com Adenocarcinoma de pulmão em comparação com a prevalência de outros perfis, ou seja, levando em consideração características, como: idade, sexo, perfil histopatológico, tabagismo e metástase com objetivo de nortear o desenvolvimento de terapias direcionadas a fim de colaborar com a sobrevida e eficácia terapêutica nesse cenário. Por conseguinte, as principais mutações encontradas acometendo o perfil de estudo foram: EGFR, KRAS, BRAF, ALK, ROS1, ERBB2, BRACA1, BRCA2, TP53, HER2, PIK3CA as quais nos diferentes estudos foram encontrados em números consideráveis em pacientes diagnosticados com CPNPC.

As amostras dos estudos selecionados variam de 21 pacientes à 4.064 sendo coletadas para estudos ou análise de banco de dados, totalizando 12.111 indivíduos incluídos em 11 estudo entre o ano de 2015 a 2020. A média de duração dos estudos variou de 5 há 8 anos. Logo, é observado que a idade de acometimento do adenocarcinoma possui tendencia a idades mais avançadas, isto é, variando entre >45 anos há 66 anos. Três estudos avaliaram exclusivamente mulheres jovens não-tabagistas portadoras de Câncer de pulmão de não pequenas células, os demais avaliaram a comparação do aparecimento das mutações em ambos os sexos em busca de prevalência, todavia, foi perceptível a predominância do diagnóstico de adenocarcinoma com presença mutacional em mulheres, contudo, apenas um estudo relatou aumento da prevalência em homens, porém, existia viés uma vez que o estudo era composto por um número maior de homens em comparação a participação de mulheres(48 homens e apenas 2 mulheres). Dessa forma, percebido essa prevalência, os estudos avaliaram quais mutações eram maiores expressas em mulheres jovens com Adenocarcinoma de pulmão, logo, foi encontrado maior expressão do Inibidor do receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), KRAS, ALK e BRAF, em conjunto a isso, é possível concluir que o aparecimento dessas alterações estaria associado ao histórico negativo de tabagismo, idades mais jovens, brancos e estágio III ou IV.

Dos 11 artigos selecionados, oito tiveram como metodologia estudo observacional e retrospectivo, somando um número amostral de 7.464 indivíduos, ou seja, Singal e col. (2019)⁷ apresentaram um tamanho amostral de 4064 indivíduos, em contrapartida Li e col. (2020) com tamanho amostral 884 indivíduos e Jurisc e col. (2017)¹⁹ com 721 pessoas participantes. Da seleção possui um estudo de caso controle (Donner e col., 2018) o qual reúne tamanho amostral de 21 indivíduos e apenas um estudo de caso (Li e col., 2017) reunindo 4 participantes. Sendo assim, ambos artigos reuniram indivíduos entre as faixas etárias 37-73 anos, logo, Vavála e col. (2017)²⁰ recolheu indivíduos com ambos os extremos de idade reconhecidos pelos estudos e Donner e col. (2018) registrou uma média de idade de 39 anos, todavia, os demais estudos tiveram seu tamanho amostral demonstrando uma média de idade de 60 anos, como: Singal e col. (2019)⁷, Li e col. (2020)²⁸, Calles e col. (2015)²⁹ Jurisc e col. (2017)¹⁹, Hung e col. (2020)²².

Tabela 4: Características dos estudos selecionados (n=13)

Autores	Ano	Tamanho da amostra	Média de idade (anos)	Gênero Feminino	Tipo de estudo	Tabagismo
Singal e col.	2019	4064	66	2109	Coorte retrospectiva	3183
Donner e col.	2018	21	39	21	Estudo de caso controle	0
Mraihi e col.	2018	50	59	2	Estudo retrospectivo	47
Li e col.	2020	884	60	486	Estudo retrospectivo	266
Jurisc e col.	2017	721	60	304	Coorte retrospectiva	444
Gervas e col.	2015	147	59	65	Estudo retrospectivo	78
Damyantov1 e col.	2015	773	59	22	Estudo transversal	20
Vavála e col.	2017	55	37-73	15	Estudo retrospectivo	40
Hung e col.	2020	2440	67	1442	Coorte retrospectiva	0
Xu e col.	2015	763	55	84	Estudo retrospectivo	41
Calles e col.	2015	154	64	86	Estudo retrospectivo	123

É possível observar que o histórico de tabagismo entre os registros dos estudos, infere que a crescente de idade, isto é, os registros de idades maiores de 60 anos, espelham um número maior de tabagistas ou indivíduos com histórico passado de tabagismo. Singal e col. (2019)³⁰ registra 3.183 indivíduos tabagistas, Donner e col. (2018)³⁰ registra número de 0 indivíduos, todavia, os estudos não esclareceram a quem esse número de tabagistas estaria se referindo, ou seja, entre homens ou mulheres.

Desses pacientes incluídos nos estudos, todos possuíam câncer de pulmão não pequenas células, contudo, é possível evidenciar maior prevalência entre o achado histológico de adenocarcinoma. Sendo assim, Singal e col. (2019) calcula número de 3.153 pacientes com Adenocarcinoma, enquanto os demais estudos reúnem número de 5.588 indivíduos com mesmo diagnóstico histológico, entre eles evidenciado uma prevalência de mulheres, todavia, Jurisc e col. (2017) possui prevalência do gênero masculino (398) e 304 mulheres, igualmente Gervas e col. (2015)²⁵ com 357 homens e 65 mulheres, Damyanov e col. (2015)²⁷ registrando 88 indivíduos do sexo masculino, enquanto registrou 22 mulheres.

Os onze artigos revisados informavam mutação EGFR encontrada com maior afinco, contudo, Donner e col. (2018) compartilha que as mutações mais frequentes são TP53 e BRCA1 e Calles e col. (2015) afirma maior encontro de mutações KRAS e LKB1 (Tabela 2).

Tabela 5 – Adenocarcinoma

Autores	Ano	Tamanho da amostra	Adenocarcinoma	Mutações prevalentes	Estágio III e IV	Metástase
Singal e col.	2019	4064	3153	EGFR, ALK	2304	3522
Donner e col.	2018	21	21	TP53, BRCA1	0	0
Mraihi e col.	2018	50	50	EGFR	50	14
Li e col.	2020	884	814	EGFR, KRAS	484	131
Jurisc e col.	2017	721	618	EGFR	444	484
Gervas e col.	2015	147	147	EGFR	79	47
Damyanov1 e col.	2015	773	42	EGFR	691	446
Vavalà e col.	2017	55	25	TP53, EGFR	50	44
Hung e col.	2020	2440	1946	KRAS, EGFR	0	782
Xu e col.	2015	763	497	ALK, EGFR	669	106
Calles e col.	2015	154	10	KRAS, LKB1	126	126

Tabela 6- Mutações Prevalentes

Autores	Ano	Tamanho da amostra	Mulheres não-tabagista	Mutações prevalentes	Estágio III e IV	Metástase
Singal e col.	2019	4064	435	EGFR, ALK	1.727	2304
Donner e col.	2018	21	21	TP53, BRCA1	0	0
Mraihi e col.	2018	50	2	EGFR EGFR	50	14
Li e col.	2020	884	418	KRAS	240	131
Juriscic e col.	2017	721	287	EGFR EGFR	444	253
Gervas e col.	2015	147	26		15	15
Damyantov1 e col.	2015	773	9	EGFR	30	24
Vavalà e col.	2017	55	15	TP53, EGFR	31	16
Hung e col.	2020	2440	0	EGFR, TP53	0	111
Xu e col.	2015	763	277	ALK, EGFR	669	144
Calles e col.	2015	154	23	KRAS, LKB1	59	50

Mutação EGFR encontrada em média em 2.336 indivíduos recolhidos dos 11 artigos nos quais ela aparece como mutação prevalente. Contudo, Calles e col.²⁶ evidenciaram mutações como KRAS e LKB1 em prevalência diante dos seus 154 pacientes, sendo 126 deles em estágio III ou IV e cursando com presença de metástase (82,0%). Arelado a isso, diante dos 12 artigos nos quais EGFR predomina existe números relevantes de pacientes em estágio III e IV, logo, com presença de metástase como ficou evidenciado por Singal e col. os quais encontraram 2.304 indivíduos em estágio III ou IV, demonstrando acometimento de mais da metade do seu tamanho amostral (56,7%).

6. DISCUSSÃO

Através desta revisão sistemática foi possível delinear as mutações genéticas de maior prevalência associadas à oncogênese do adenocarcinoma de pulmão em mulheres não-tabagistas jovens, indicando uma estreita associação entre o adenocarcinoma de pulmão e a expressão das alterações genéticas, demonstrando que o fator ambiental não exerce um papel determinante nesse cenário.

Destaca-se entre as mutações mais comumente identificadas: EGFR, KRAS, BRAF, ALK, ROS1, ERBB2, BRCA1, BRCA2, TP53, HER2 e PIK3CA. Essas alterações genéticas manifestam-se de maneira proeminente em mulheres diagnosticadas com adenocarcinoma, especialmente aquelas sem histórico de tabagismo. No entanto, cada mutação apresenta características clínico-patológicas distintas.

As investigações conduzidas por Li et al.³¹ e Jurisic et al.¹⁹ apontaram que a mutação EGFR está mais frequentemente associada a pacientes do sexo feminino e não fumantes. Comparativamente, quando confrontadas com mulheres fumantes, observa-se um aumento duas vezes maior na expressão de EGFR. Além disso, tais pacientes apresentam características mais frequentes, tais como ausência de metástase linfonodal ou presença de doença em estágio inicial, com uma incidência ampliada nos éxons 19 e 21. No entanto, o éxon 19, entre os não fumantes, demonstrou uma associação crescente com o aumento da idade.

Em contrapartida, pacientes com mutações em KRAS são predominantemente do sexo masculino, fumantes, idosos e frequentemente manifestam a doença em estágios mais avançados, refletindo um prognóstico desfavorável, em paralelo aos observados em indivíduos com alterações em ALK. Essas descobertas ressaltam a complexidade das implicações clínicas e prognósticas associadas a diferentes mutações genéticas no contexto do adenocarcinoma pulmonar, especialmente em subgrupos específicos de pacientes.

Singal et al.⁷ e Damyanov1 et al.²⁷, ao investigarem o genoma tumoral e as características clínicas de 275 pacientes em um consultório oncológico nos Estados Unidos, corroboraram resultados recorrentes em mulheres jovens não tabagistas. Mesmo com a observação de uma carga mutacional tumoral mais significativa em fumantes e menos expressiva em pacientes com mutações drivers, ressalta-se que

tal constatação não exclui a relevância da alteração genética no desenvolvimento oncogênico. A análise da mutação EGFR, preeminente nesse contexto, possibilitou a identificação de características clínicas e epidemiológicas proeminentes. Destacam-se entre essas características mulheres asiáticas, não fumantes, que, quando submetidas a terapias direcionadas após a descoberta genômica da mutação, apresentaram maior sobrevida, mesmo diante de diagnósticos avançados de adenocarcinoma. Além disso, a análise genômica de ALK, uma das mutações frequentes assim como a EGFR, permitiu inferir concordância com um perfil mais afetado, ou seja, mulheres jovens não tabagistas. Por outro lado, observou-se que mutações como TP53 e KRAS²³ estão correlacionadas a uma menor sobrevida nesse subconjunto de pacientes, sugerindo uma possível falta de associação com a sobrevida global. Estes resultados contribuem substancialmente para uma compreensão mais abrangente da heterogeneidade molecular do adenocarcinoma de pulmão em mulheres jovens não tabagistas, destacando a importância crítica da caracterização genômica na otimização de estratégias terapêuticas personalizadas e na obtenção de prognósticos mais precisos. Além disso, Calles et al.²⁶ aprofunda esse conhecimento acerca do gene KRAS, esclarecendo a razão pela qual sua associação está relacionada a uma menor sobrevida. Em particular, o gene KRAS, que está envolvido na via de sinalização celular, quando sofre alterações, favorece o não controle e a aceleração do processo cancerígeno. Logo, a presença de mutações em KRAS está vinculada a um prognóstico mais desfavorável. Quando associado à perda adicional da proteína LKB1, que regula o crescimento celular em resposta a estresses celulares, observa-se uma acentuação na redução da sobrevida do paciente, possivelmente devido à promoção do aparecimento de metástases. Assim, mutações no oncogene KRAS, isoladamente ou em conjunto com a perda da proteína LKB1, mostram uma associação significativa em indivíduos fumantes. Por outro lado, Dogan S et al.³⁴ e colaboradores obtiveram em seu estudo evidências de maior número de fumantes acometidos por mutação KRAS em estágios mais tardios, contudo, com predominância em homens.

Donner et al.²¹, à semelhança de Singal et al.⁷, ratificam que a presença de TP53 está associada a uma maior agressividade e, conseqüentemente, a um prognóstico desfavorável, mesmo quando manifestada em pacientes jovens, particularmente em mulheres. Ademais, embora o gênero feminino seja mais propenso a desenvolver

cânceres de mama e ovário, epidemiologicamente associados a mutações como BRCA1 e BRCA2, foi evidenciado que essa predisposição não atua como um preditor absoluto. A presença genômica dessas alterações, embora possa favorecer o surgimento precoce do processo cancerígeno pulmonar em casos específicos, não revela de forma inequívoca a arquitetura genética da susceptibilidade nos pacientes portadores dessas mutações. A complexidade dessas interações genéticas ressalta a necessidade de uma investigação mais aprofundada para compreender plenamente os mecanismos subjacentes ao desenvolvimento do câncer de pulmão em contextos específicos.

Xu et al. conduziram uma investigação centrada em análise de genes mutados, EGFR e ALK, validando a coexistência dessas mutações no mesmo perfil de pacientes, conforme anteriormente confirmado por Donner et al.²¹ e Singal et al.⁷. No entanto, a alteração genética no EGFR foi predominantemente identificada em pacientes jovens do sexo feminino, não fumantes, e portadores de adenocarcinoma bem diferenciado. Este último é caracterizado por uma apresentação maligna que exhibe características celulares próximas às normais. Vale ressaltar que, embora a presença de EGFR não demonstre uma associação acentuada com o estágio da doença ou a idade do paciente, é mais frequentemente observada em pacientes mais idosos em estágios mais avançados da patologia.

Em um estudo conduzido por Mraihi et al.²⁴, com o objetivo de analisar as modificações no EGFR em pacientes com câncer de pulmão não pequenas células, foi possível inferir um maior número de ocorrências de EGFR em homens fumantes e apenas uma mulher não fumante. No entanto, é essencial destacar que a população estudada consistiu em 48 homens fumantes e apenas 2 mulheres não fumantes. Isso evidencia que a modificação genômica não é restrita ao grupo feminino não tabagista, especialmente quando encontrada nos éxons 19 e 21, que compreendem partes do DNA que codificam informações genéticas para a subsequente produção de proteínas. Em outras palavras, mutações nos éxons 19 e 21 conferem anormalidades à ativação do receptor EGFR, resultando no desenvolvimento do câncer. Em consonância com essa evidência, Xu et al.²³ afirmam que tais alterações não estão intrinsecamente relacionadas ao sexo feminino ou ao status de não fumante.

Por outro lado, a presença de ALK, embora não intimamente relacionada ao adenocarcinoma, revelou-se associada a um perfil distinto. Quando presente, este tipo de mutação está associado a um adenocarcinoma pouco diferenciado, indicando uma forma mais invasiva da doença, especialmente em mulheres jovens não fumantes. Curiosamente, ambas as mutações podem coexistir em pacientes ALK positivos no estágio IV, embora essa ocorrência seja um evento raro. Essas observações reforçam a complexidade da heterogeneidade molecular no contexto do adenocarcinoma de pulmão e a necessidade contínua de investigação para melhor compreensão e gestão clínica dessas variações genéticas.

Xu et al.²³ ao estudarem mulheres jovens não tabagistas encontraram resultados semelhantes, como a presença de mutação EGFR emergiu como a alteração genética mais prevalente no perfil dos pacientes submetidos à análise nesta revisão. Este perfil caracteriza-se por mulheres em diversos estágios da doença, com ênfase nos estágios iniciais, e apresentando câncer de pulmão não pequenas células, especificamente do tipo histológico Adenocarcinoma. Em contrapartida, a alteração gênica ALK, quando comparada à EGFR, delinea um perfil associado a mulheres jovens não tabagistas em estágios mais avançados da doença. Além disso, estas pacientes apresentam maior propensão à presença de metástases cerebrais, enquanto aquelas com a mutação EGFR, quando metastatizadas, tendem a desenvolver metástases em linfonodos distantes. Portanto, observa-se um prognóstico mais favorável para pacientes com a presença de EGFR em comparação com outras mutações como TP53 e KRAS²⁴. Pacientes que apresentavam alterações em TP53 demonstraram dificuldade em realizar uma parada efetiva no ciclo celular. Entretanto, a expressão clínica do tumor pode manifestar-se após o início da mutação, uma ocorrência observada em aproximadamente 20% dos pacientes diagnosticados com câncer de pulmão. Em contraste, a mutação KRAS, identificada em uma faixa de 24% a 50% dos adenocarcinomas, exibe disparidade em relação ao estágio em que ocorre, podendo surgir em momentos mais tardios da doença ou anteceder a expressão clínica. Mesmo sendo possível inferir que a presença de KRAS está associada a uma maior agressividade do tumor, resultando em uma menor sobrevida para os pacientes.^{24,32}, existem estudos que confirmam³³ que pacientes que cursavam com mutações em TP53 observaram menor sobrevida em comparação a EGFR, ALK OU ROS1, especialmente quando não tratados com terapias

direcionadas, ou seja, não específicas como quimioterapia tradicional, radioterapia e imunoterapia.

A epidemiologia do adenocarcinoma de pulmão em mulheres não-tabagistas jovens revela uma preocupante incidência, exigindo uma análise abrangente. Dados epidemiológicos destacam a prevalência desse subgrupo, ressaltando a necessidade de investigação específica para compreender as características demográficas associadas. A análise demográfica inclui a idade das pacientes, histórico familiar e exposição a fatores ambientais, delineando o perfil dessas mulheres. Estudos sobre diferenças genéticas em não-tabagistas que desenvolvem adenocarcinoma de pulmão são cruciais para entender se existe uma predisposição genética ou se mutações específicas estão associadas a esse fenótipo e seguir com terapias eficazes e direcionadas. A descrição das mutações conhecidas em genes como EGFR, KRAS, ALK, TP53, ROS1 destaca a complexidade genética desse câncer. A interação entre fatores ambientais e predisposição genética é explorada para compreender como esses elementos contribuem para o desenvolvimento do câncer de pulmão nesse grupo específico levando em consideração a prevalência de não tabagistas e maior índice de mutações a depender a idade, gênero, estágio de doença. A abordagem do diagnóstico precoce enfatiza a importância de estratégias eficazes, considerando tratamentos mais específicos. A terapia personalizada, baseada na compreensão das mutações genéticas, incluindo o uso de terapias-alvo e imunoterapia, destaca avanços promissores no tratamento.

O presente estudo apresentou como limitações a dificuldade na obtenção de resultados para análise o que decorre do elevado custo e da baixa sensibilidade do método de análise molecular. A heterogeneidade tumoral não avaliada representa uma limitação adicional, influenciando a perda de expressão e os mecanismos de estudo.

7. CONCLUSÃO

A presente revisão sistemática destaca a relevância das mutações genéticas no adenocarcinoma de pulmão em mulheres jovens não-tabagistas, enfatizando sua influência no planejamento terapêutico e prognóstico. A análise molecular é fundamental para identificar mutações específicas e direcionar tratamentos personalizados. Portanto, ressalta-se a importância de considerar a heterogeneidade molecular para melhorar o manejo clínico e incentivar avanços na abordagem terapêutica do adenocarcinoma de pulmão em mulheres jovens não-tabagistas.

REFERÊNCIAS

Vasudevan S, Krishna V, Mehta A. Lung Cancer in Non-Smokers: Clinicopathological and Survival Differences from Smokers. *Cureus*. 2022;

Zhang W, Han W, Yu B, Zhao X, Lu G, Wu W, et al. Clinical features and prognosis according to genomic mutations in primary and metastatic lesions of non-small-cell lung cancer. *Thorac Cancer*. 2022;13:1642–50.

Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:7–33.

Testa U, Castelli G, Pelosi E. Lung cancers: Molecular characterization, clonal heterogeneity and evolution, and cancer stem cells. Vol. 10, *Cancers*. MDPI AG; 2018.

Zamboni M. Epidemiologia do câncer do pulmão *. Vol. 28, *J Pneumol*.

Inagaki M, Ichimura H, Usui S, Iguchi K, Ishibashi O, Nakamura R, et al. A population-based study of outcomes in patients with surgically resected non-small cell lung cancer with anaplastic lymphoma kinase-rearranged mutations: A matched-pair study. *Mol Clin Oncol*. 2021;14:1–7.

Singal G, Miller PG, Agarwala V, Li G, Kaushik G, Backenroth D, et al. Association of Patient Characteristics and Tumor Genomics With Clinical Outcomes Among Patients With Non-Small Cell Lung Cancer Using a Clinicogenomic Database. *JAMA*. 2019;321:1391–9.

Muller DC, Larose TL, Hodge A, Guida F, Langhammer A, Grankvist K, et al. Circulating high sensitivity C reactive protein concentrations and risk of lung cancer: Nested case-control study within Lung Cancer Cohort Consortium. *BMJ (Online)*. 2019;364.

Hamard C, Ruppert AM, Lavole A, Rozensztajn N, Antoine M, Cadranel J, et al. Actualités sur les thérapies ciblées dans les cancers bronchiques non à petites cellules, hors immunothérapie. Vol. 36, *Annales de Pathologie*. Elsevier Masson SAS; 2016. p. 63–72.

Sodre De Araujo M, Quadros AM, Duarte Da Silva IA, Paulo P, Fialho S, Lucena Da Silva M. Brazilian Journal of Development Terapia hormonal na Pós-Menopausa e o aparecimento de neoplasias: revisão sistemática de literatura Hormonal therapy in the Post-Menopause and the appearance of neoplasms: a systematic literature review. *Brazilian Journal of Development*. 2021;53134–46.

Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: Results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *The Lancet*. 2016;387:1415–26.

Zhao J, Li L, Wang Q, Han H, Zhan Q, Xu M. CircRNA Expression Profile in Early-Stage Lung Adenocarcinoma Patients. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2018;44:2138–46.

Hirsch FR, Sequist L V., Gore I, Mooradian M, Simon G, Croft EF, et al. Long-term safety and survival with gefitinib in select patients with advanced non-small cell lung cancer: Results from the US IRESSA Clinical Access Program (ICAP). *Cancer*. 2018;124:2407–14.

Hsieh RK, Lim KH, Kuo HT, Tzen CY, Huang MJ. Female sex and bronchioloalveolar pathologic subtype predict EGFR mutations in non-small cell lung cancer. *Chest*. 2005;128:317–21.

Chang IS, Jiang SS, Yang JCH, Su WC, Chien LH, Hsiao CF, et al. Genetic modifiers of progression-free survival in never-smoking lung adenocarcinoma patients treated with first-line tyrosine kinase inhibitors. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195:663–73.

Gasperino J, Rom WN. Gender and lung cancer. Vol. 5, *Clinical Lung Cancer*. Cancer Information Group, LP; 2004. p. 353–9.

Luo W, Tian P, Wang Y, Xu H, Chen L, Tang C, et al. Characteristics of genomic alterations of lung adenocarcinoma in young never-smokers. *Int J Cancer*. 2018;143:1696–705.

Matschinski G, Mittelmann T, Zanini D. Câncer de pulmão e sistema purinérgico. In: *Sinalização purinérgica: implicações fisiopatológicas*. Editora UFFS; 2021. p. 172–89.

Juriscic V, Kit OI, Vodolazhsky DI, Timoshkina NN, Vladimirova Y, Turkin IN, et al. EGFR mutations and tumor metastases in patients with non-small cell lung cancer in the South of Russia. *JBUON*. 2017;22:1410–5.

Vavalà T, Monica V, Lo Iacono M, Mele T, Busso S, Righi L, et al. Precision medicine in age-specific non-small-cell-lung-cancer patients: Integrating biomolecular results into clinical practice—A new approach to improve personalized translational research. *Lung Cancer*. 2017;107:84–90.

Donner I, Katainen R, Sipilä LJ, Aavikko M, Pukkala E, Aaltonen LA. Germline mutations in young non-smoking women with lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*. 2018;122:76–82.

Hung YP, Redig A, Hornick JL, Sholl LM. ARID1A mutations and expression loss in non-small cell lung carcinomas: clinicopathologic and molecular analysis. *Modern Pathology*. 2020;33:2256–68.

Xu L, Lei J, Wang QZ, Li J, Wu L. Clinical characteristics of patients with non-small cell lung cancers harboring anaplastic lymphoma kinase rearrangements and primary lung adenocarcinoma harboring epidermal growth factor receptor mutations. *Genetics and Molecular Research*. 2015;14:12973–83.

Mraihi Z, Ben Amar J, Bouacha H, Rammeh S, Hila L. EGFR mutation status in Tunisian non-small-cell lung cancer patients evaluated by mutation-specific immunohistochemistry. *BMC Pulm Med*. 2018;18.

Gervas P, Ivanova A, Vasiliev N, Ananina O, Zharkova O, Rogovieva O, et al. Frequency of EGFR mutations in non-small cell lung cancer patients: Screening data from West Siberia. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015;16:689–92.

Calles A, Sholl LM, Rodig SJ, Pelton AK, Hornick JL, Butaney M, et al. Immunohistochemical Loss of LKB1 Is a biomarker for more aggressive biology in KRAS-mutant lung Adenocarcinoma. In: *Clinical Cancer Research*. American Association for Cancer Research Inc.; 2015. p. 2851–60.

Damyantov1 D, Koynov2 K, Naseva3 E, Bichev4 S. EGFR mutations in patients with non small-cell lung cancer in Bulgaria and treatment with gefitinib [Internet]. Available from: www.jbuon.com

Li D, Ding L, Ran W, Huang Y, Li G, Wang C, et al. Status of 10 targeted genes of non-small cell lung cancer in eastern China: A study of 884 patients based on NGS in a single institution. *Thorac Cancer*. 2020;11:2580–9.

Calles A, Sholl LM, Rodig SJ, Pelton AK, Hornick JL, Butaney M, et al. Immunohistochemical Loss of LKB1 Is a biomarker for more aggressive biology in KRAS-mutant lung Adenocarcinoma. In: *Clinical Cancer Research*. American Association for Cancer Research Inc.; 2015. p. 2851–60.

Donner I, Katainen R, Sipilä LJ, Aavikko M, Pukkala E, Aaltonen LA. Germline mutations in young non-smoking women with lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*. 2018;122:76–82.

Li D, Ding L, Ran W, Huang Y, Li G, Wang C, et al. Status of 10 targeted genes of non-small cell lung cancer in eastern China: A study of 884 patients based on NGS in a single institution. *Thorac Cancer*. 2020;11:2580–9.

Hung YP, Redig A, Hornick JL, Sholl LM. ARID1A mutations and expression loss in non-small cell lung carcinomas: clinicopathologic and molecular analysis. *Modern Pathology*. 2020;33:2256–68.

Aisner DL, Sholl LM, Berry LD, Rossi MR, Chen H, Fujimoto J, et al. The impact of smoking and tp53 mutations in lung adenocarcinoma patients with targetable mutations—the lung cancer mutation consortium (LCMC2). *Clinical Cancer Research*. 2018;24:1038–47.

Dogan S, Shen R, Ang DC, Johnson ML, D'Angelo SP, Paik PK, et al. Molecular epidemiology of EGFR and KRAS mutations in 3,026 lung adenocarcinomas: Higher susceptibility of women to smoking-related KRAS-mutant cancers. *Clinical Cancer Research*. 2012;18:6169–77.

APÊNDICE A – Protocolo PRISMA

Tabela 1 – Itens da lista de checagem PRISMA 2020

Seção e tópico	Item	Item da lista de checagem	Localização do item relatado
Título	1	Identifique a publicação como uma revisão sistemática.	
Resumo	2	Veja a lista de checagem PRISMA 2020 para resumos.	
Introdução	3	Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido.	
Objetivos	4	Apresente uma afirmação explícita dos objetivos ou questões abordadas pela revisão.	
Métodos	5	Especifique critérios de inclusão e exclusão da revisão e como os estudos foram agrupados nas sumarizações.	
Fontes de informação	6	Especifique todas as bases de dados, repositórios de registros, sites, organizações, listas de referências e outras fontes pesquisadas ou consultadas para identificar estudos.	
Estratégia de busca	7	Especifique a data em que cada fonte foi pesquisada ou consultada pela última vez. Apresente as estratégias de busca completas para todas as bases de dados, repositórios de registros e sites, incluindo filtros ou limites usados.	
Processo de seleção	8	Especifique os métodos usados para decidir se um estudo atendia aos critérios de inclusão da revisão, incluindo quantos revisores selecionaram cada registro e publicação recuperados, se trabalharam de forma independente e se aplicaram detalhes de ferramentas de automação utilizadas no processo.	
Processo de coleta de dados	9	Especifique os métodos usados para coletar dados das publicações, incluindo quantos revisores coletaram dados de cada publicação, se vieses trabalharam de forma independente, quaisquer processos para obter ou confirmar dados com os autores do estudo e, se aplicável, detalhes de ferramentas de automação utilizadas no processo.	
Lista de dados	10A	Liste e defina todos os desfechos cujos dados foram coletados. Especifique se foram coletados de cada estudo todos os resultados comparáveis com cada domínio de desfecho (ex. para todos os métodos, pontos de tempo, análises) e, se não, quais os métodos usados para decidir quais resultados coletar.	
	10B	Liste e defina todas as outras variáveis cujos dados foram coletados (ex. características dos participantes e da intervenção, fontes de financiamento).	
	10C	Descreva pressupostos adotados para casos de informações faltantes ou pouco claras.	

Continua

Tabela 1 – Itens da lista de checagem PRISMA 2020

Seção e tópico	Item	Item da lista de checagem	Localização do item relatado
Resultados de estudos individuais	19	Para todos os desfechos, apresente para cada estudo (a) estimativa somada para cada grupo (quando apropriado) e (b) estimativa de efeito e sua precisão (ex. intervalo de confiança/credibilidade), idealmente utilizando tabelas estruturadas ou gráficos.	
	20A	Para cada síntese, resuma brevemente as características e o risco de vieses entre os estudos contribuintes.	
	20B	Apresente os resultados de todas as sumarizações estatísticas realizadas.	
Resultados das sínteses	20C	Se meta-análises foram feitas, apresente para cada uma a estimativa somada e sua precisão (por exemplo, intervalo de confiança/credibilidade) e medidas de heterogeneidade estatística. Se estiver comparando grupos, descreva a direção do efeito.	
	20D	Apresente os resultados de todas as investigações das possíveis causas de heterogeneidade entre os resultados do estudo.	
	20E	Apresente os resultados de todas as análises de sensibilidade conduzidas para avaliar a robustez dos resultados sumarizados.	
Vieses de publicação	21	Apresente avaliações de risco de vieses devido a resultados faltantes (decorrentes de vieses de publicação) para cada sumarização analisada.	
Carteira de evidência	22	Apresente avaliações da carteira (ou confiança) no corpo de evidências para cada desfecho avaliado.	
Discussão	23A	Forneça uma interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências.	
	23B	Discuta limitações das evidências incluídas na revisão.	
	23C	Discuta limitações dos processos empregados na revisão.	
	23D	Discuta as implicações dos resultados para a prática, política e pesquisas futuras.	
Otras informações	24	Forneça informações de registro da revisão, incluindo o nome do repositório e o número de registro, ou declare que a revisão não foi registrada.	
Registro e protocolo	24B	Indique onde o protocolo de revisão pode ser acessado ou indique se o protocolo não foi preparado.	
	24C	Descreva e explique quaisquer alterações nas informações fornecidas no registro ou no protocolo.	
Apoio	25	Descreva as fontes de apoio financeiro ou não financeiro para a revisão e o papel dos financiadores ou patrocinadores na revisão.	

Continua

Tabela 1 – Itens da lista de checagem PRISMA 2020

Seção e tópico	Item	Item da lista de checagem	Localização do item relatado
Avaliação do risco de vieses dos estudos	11	Especifique os métodos usados para avaliar o risco de vieses nos estudos incluídos, incluindo detalhes das ferramentas usadas; quantos revisores avaliaram cada estudo e se trabalharam de forma independente e, se aplicável, detalhes de ferramentas de automação usadas no processo.	
Métodos de efeito	12	Especifique para cada desfecho (ou medida) de efeito (ex. risco relativo, diferença de médias) usadas na sumarização ou apresentação dos resultados.	
	12A	Descreva os processos usados para decidir quais estudos foram elegíveis para cada síntese (ex. tabulação das características da intervenção do estudo e comparação com os grupos planejados para cada sumarização (item 3)).	
	12B	Descreva métodos demandados para preparar os dados para apresentação ao síntese, como manejo de dados faltantes nas estatísticas de sumarização ou conversões de dados.	
	12C	Descreva métodos usados para tabular ou extrair visualmente os resultados de estudos individuais e sínteses.	
Métodos de síntese	13	Descreva métodos usados para sumarizar os resultados e apresentá-los (justifique para não estatísticos) ou uma meta-análise (se realizada, descreva o(s) modelo(s) metodológico(s) para identificar a presença e estimar a heterogeneidade estatística e o(s) parâmetro(s) de software utilizado(s)).	
	13A	Descreva métodos usados para explorar as possíveis causas de heterogeneidade entre os resultados dos estudos (ex. análise de subgrupos, meta-regressão).	
	13B	Descreva análises de sensibilidade conduzidas para avaliar a robustez dos resultados sumarizados.	
Avaliação de vieses de publicação	14	Descreva métodos usados para avaliar o risco de vieses devido a resultados faltantes em uma sumarização (decorrente de vieses de publicação).	
Avaliação da certeza	15	Descreva métodos usados para avaliar a certeza (ou confiança) no corpo de evidências de um desfecho.	
Resultados	16	Descreva os resultados do processo de busca e seleção, desde o número de registros identificados na busca até o número de estudos incluídos na revisão, idealmente por meio de um fluxograma.	
Seleção dos estudos	16A	Cite estudos que parecem cumprir os critérios de inclusão, mas que foram excluídos e explique por que foram excluídos.	
	16B	Características dos estudos.	
	17	Cite cada estudo incluído e apresente suas características.	
Risco de vieses nos estudos	18	Apresente as avaliações do risco de vieses de cada estudo incluído.	

Continua

Tabela 1 – Itens da lista de checagem PRISMA 2020

Seção e tópico	Item	Item da lista de checagem	Localização do item relatado
Conflito de interesses	26	Declare qualquer conflito de interesse dos autores da revisão.	
Disponibilidade de dados, código e outros materiais	27	Relate quais dos itens a seguir estão disponíveis publicamente e onde podem ser encontrados: modelos de formulários para coleta de dados, dados extraídos dos estudos incluídos, dados usados para todas as análises, comando analítico, outros materiais usados na revisão.	

APÉNDICE B – Newcastle-Ottawa Quality Assessment Form for Cohort Studies

Newcastle-Ottawa Quality Assessment Form for Cohort Studies

Note: A study can be given a maximum of one star for each numbered item within the Selection and Outcome categories. A maximum of two stars can be given for Comparability.

Selection

- 1) Representativeness of the exposed cohort
 - a) Truly representative (*one star*)
 - b) Somewhat representative (*one star*)
 - c) Selected group
 - d) No description of the derivation of the cohort
- 2) Selection of the non-exposed cohort
 - a) Drawn from the same community as the exposed cohort (*one star*)
 - b) Drawn from a different source
 - c) No description of the derivation of the non-exposed cohort
- 3) Ascertainment of exposure
 - a) Secure record (e.g., surgical record) (*one star*)
 - b) Structured interview (*one star*)
 - c) Written self report
 - d) No description
 - e) Other
- 4) Demonstration that outcome of interest was not present at start of study
 - a) Yes (*one star*)
 - b) No

Comparability

- 1) Comparability of cohorts on the basis of the design or analysis controlled for confounders
 - a) The study controls for age, sex and marital status (*one star*)
 - b) Study controls for other factors (list) _____ (*one star*)
 - c) Cohorts are not comparable on the basis of the design or analysis controlled for confounders

Outcome

- 1) Assessment of outcome
 - a) Independent blind assessment (*one star*)
 - b) Record linkage (*one star*)
 - c) Self report
 - d) No description
 - e) Other
 - 2) Was follow-up long enough for outcomes to occur
 - a) Yes (*one star*)
 - b) No
- Indicate the median duration of follow-up and a brief rationale for the assessment above: _____
- 3) Adequacy of follow-up of cohorts
 - a) Complete follow-up- all subject accounted for (*one star*)
 - b) Subjects lost to follow up unlikely to introduce bias- number lost less than or equal to 20% or description of those lost suggested no different from those followed. (*one star*)
 - c) Follow up rate less than 80% and no description of those lost
 - d) No statement

Thresholds for converting the Newcastle-Ottawa scales to AHRQ standards (good, fair, and poor):

Good quality: 3 or 4 stars in selection domain AND 1 or 2 stars in comparability domain AND 2 or 3 stars in outcome/exposure domain

Fair quality: 2 stars in selection domain AND 1 or 2 stars in comparability domain AND 2 or 3 stars in outcome/exposure domain

Poor quality: 0 or 1 star in selection domain OR 0 stars in comparability domain OR 0 or 1 stars in outcome/exposure domain

APÊNDICE C – Formulário da seleção de artigos

Formulário sem título - Formulário

docs.google.com/forms/d/1K4A8CC7dWtF42893DwWk20T5m7Yy9f99Kcc0dt

Formulário sem título

Todas as alterações foram salvas no Google Drive

Perguntas Respostas Configurações

Seção 1 de 2

Seleção de Artigos - Revisão Sistemática

Seleção de Artigos - Revisão Sistemática

E-mail *

E-mail válido

Este formulário está conectado e-mail. [Alterar configurações](#)

Número *

Texto de resposta curta

Incluído?

Sim

Não

Após a seção 1. [Continuar para a próxima seção](#)

Formulário sem título - Formulário

docs.google.com/forms/d/1K4A8CC7dWtF42893DwWk20T5m7Yy9f99Kcc0dt

Formulário sem título

Todas as alterações foram salvas no Google Drive

Perguntas Respostas Configurações

Após a seção 1. [Continuar para a próxima seção](#)

Seção 2 de 2

Artigos Excluídos

Descrição (opcional)

Motivos da exclusão

Diagnóstico histopatológico não foi NSCLC

Paciente com outras doenças malignas

Paciente profilado não era tabagista não-tabagista

Período de 10 anos (2002-2012)

Analisarem apenas idosos (>65 anos)

Outros...

