



ARTÍCULO ORIGINAL

Cáncer pulmonar en mujeres mexicanas

Lung cancer in Mexican women

Alejandro Hernández-Solís,¹ Melissa Onofre-Borja,¹ Arturo Reding-Bernal,² Cyntia García-Hernández,¹ Humberto Cruz-Ortiz,^{3,4} Raúl Cicero-Sabido⁴

Resumen

Introducción: A nivel mundial 25% de los casos de cáncer de pulmón (CaP) ocurren en no fumadores, principalmente mujeres.

Objetivo: Investigar la frecuencia y factores de riesgo para CaP en mujeres mexicanas atendidas en el Hospital General de México de 1999 a 2009.

Métodos: Se realizó un estudio de casos y controles en 216 mujeres pareadas por edad, con diagnóstico histológico confirmado de CaP. Se empleó un modelo de regresión logística condicionado para identificar factores de riesgo para CaP, y dos modelos de regresión logística en fumadoras y no fumadoras.

Resultados: Se encontraron 479 casos de CaP: 216 mujeres (45%) de las cuales 147 nunca fumaron, y 263 (65%) hombres de los cuales 47 eran no fumadores. En mujeres el factor de riesgo más evidente fue la historia familiar de cáncer (razón de momios $RM=5.7$; IC95%:3.3-9.9).

Conclusiones: El fumar es un factor interactivo en las fumadoras ($RM=16.4$; IC95%:3.5-76.8) y en las no fumadoras ($RM=5.9$; IC95%:3.4-10.2). En este estudio, 68% de las mujeres con CaP eran no fumadoras.

Palabras clave: Cáncer pulmonar, mujeres fumadoras y no fumadoras, México.

Abstract

Introduction: Worldwide, 25% of lung cancer (LCA) cases correspond to nonsmokers, mainly women

Objective: To investigate the frequency and risk factors of LCA in Mexican females attending the Hospital General de Mexico from 1999 to 2009.

Methods: An age-and gender-matched case/control study was carried out in 216 females with histological confirmed diagnosis of lung cancer. Conditional logistic regression model was used to identify risk factors for LCA and two models of logistic regression in smokers and nonsmokers.

1 Unidad de Neumología y Cirugía de Tórax, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, México D.F., México

2 Dirección de Investigación, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, México D.F., México

3 Unidad de Anatomía Patológica, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, México D.F., México

4 Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México D.F., México

Correspondencia: Dr. Alejandro Hernández Solís. Servicio de Neumología y Cirugía de Tórax, Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”. Dr. Balmis N° 148, Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06726, México D.F., México. Correo electrónico: drhernandezsolis@yahoo.com.mx

Results: Four-hundred seventy nine cases of LCA were found: 216 females (45%) of whom 147 were nonsmokers, and 263 (65%) males of whom 47 were nonsmokers. In women the most evident risk factor was history of familiar cancer (OR=5.7; 95%CI:3.3-9.9).

Conclusions: Smoking is an interactive factor in female smokers OR was 16.0, in nonsmoking females OR was 5.8. In this study, 68% of the females were nonsmokers.

Keywords: Lung cancer, women smokers and nonsmokers, Mexico.

» Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS), considera al cáncer de pulmón (CaP) un problema de impacto mundial,¹ calificándolo como la más letal de las neoplasias con más de 1 300 000 muertes anuales.² En México durante el 2008, los tumores de tráquea, bronquios y pulmón estuvieron en el treceavo lugar de mortalidad general, con 6 697 defunciones. En mujeres, el CaP ocupó el lugar décimo sexto con 2 255 defunciones correspondiendo al 33% del total de todos los CaP,³ lo que coincide con otros autores que señalan que en México la tercera parte de todos los casos de CaP ocurre en mujeres.⁴⁻⁶

El CaP ocurre mayormente en fumadores de tabaco;⁷ se presenta también en sujetos no fumadores, principalmente mujeres.⁸⁻¹⁰ Estadísticas globales señalan que el CaP en mujeres, muestra una tendencia a aumentar.¹¹ Se ha planteado la hipótesis de que las mujeres son más susceptibles a los componentes del tabaco,¹² sin embargo el *International Early Lung Cancer Action Project* (IELCAP) concluyó que las mujeres podrían tener una mayor susceptibilidad para los carcinógenos del tabaco, pero un mejor pronóstico general,¹³ pero que el efecto carcinógeno del tabaco es semejante en ambos sexos¹⁴ con diferencias que dependen de factores genéticos, epigenéticos, estilo de vida, hormonas sexuales y raciales.¹⁵⁻¹⁷ En las mujeres que nunca han fumado cuando tienen el antecedente de familiares con tumores malignos, el riesgo para CaP es mayor¹⁸⁻²⁰ con una predominancia de adenocarcinoma.²¹

Se ha sugerido que los estrógenos influyen en el desarrollo del CaP, en mujeres se han demostrado más altos niveles de estrógenos en el tejido tumoral que en el tejido pulmonar normal adyacente.^{15,22,23} La variación genética entre hombres y mujeres está presente

en algunos genes que codifican enzimas, las cuales metabolizan carcinógenos. La pérdida de la capacidad para reparar DNA está asociada al riesgo de CaP, en mujeres se ha señalado que la baja capacidad de reparación del ADN en comparación con los hombres es mayor; en mujeres hay más cantidad de mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico-tirosin-quinasa (EGFR-TK),^{24,25} principalmente en las que presentan adenocarcinoma,²⁶⁻²⁹ además puede haber varias regiones del genoma presentes en el cáncer de no fumadoras (*GWA-Genome-Wide Association*) y predisposición genética.³⁰

La exposición al humo de tabaco es un factor de riesgo para CaP, las esposas de fumadores japoneses tienen un mayor riesgo para CaP,³¹ otro estudio multicéntrico de casos y controles descubrió igualmente que las esposas de fumadores tienen 30% más riesgo para CaP, pero el efecto carcinógeno de este factor es débil y no tiene un impacto epidemiológico importante.³²

El propósito del presente estudio es conocer la frecuencia de CaP en mujeres mexicanas atendidas en el Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” de 1999 a 2009, en relación con su consumo de tabaco y analizar los factores de riesgo para desarrollar CaP.

» Métodos

Sólo se analizan las mujeres con CaP que acudieron al Servicio de Neumología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, en un estudio de casos y controles. La clasificación histológica se basó en la considerada por la OMS,³³ la etapa clínica se anotó conforme a la clasificación TNM del *American Joint Committee on Cancer*.³⁴

Cada caso fue valorado a partir de la revisión de la historia clínica y el expediente. Las variables utilizadas

en el análisis como posibles factores de riesgo para el CaP fueron: consumo de tabaco, historia familiar de neoplasias, exposición al humo de leña, desnutrición y exposición a neumotóxicos (tales como petróleo y gas doméstico butano). Cada mujer con CaP fue pareada con otras dos mujeres de edad similar (± 5 años), 216 mujeres con CaP y 432 sin cáncer con diagnósticos de enfermedad respiratoria no maligna: bronquitis aguda 171 (40%), asma bronquial 93 (21%), neumonía 71 (16%), diabetes mellitus con infección respiratoria 32 (7%), bronquitis crónica 21 (4.7%), hipertensión arterial y bronquitis crónica 19 (4%), fibrosis pulmonar 15 (3%), insuficiencia cardíaca 10 (2.0%) y diversos nueve (2.0%).

Se utilizó un modelo multivariado de regresión logística condicionada, para identificar factores de riesgo de CaP en mujeres a través de razones de momios (RM). Además, debido al mayor número de mujeres no fumadoras con CaP se decidió analizar modelos de regresión logística, estratificando por la variable tabaquismo, entre fumadoras y no fumadoras, al realizar estos modelos se rompió el pareamiento que se utilizó en el modelo de regresión logística condicionada. Los cálculos se hicieron con el software estadístico STATA.

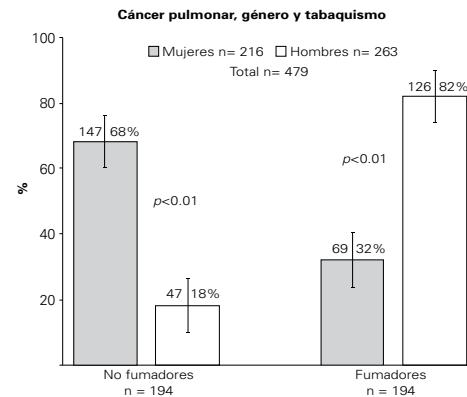
Resultados

De enero de 1989 a diciembre de 2009 hubo 479 casos de CaP comprobados histológicamente, 216 (45%) mujeres, con edad media de 58.9 años y desviación estándar (DE) ± 13.3 ; y 263 hombres, 55 (65%) con edad media de 62.4 años y DE ± 16 . De las mujeres, 147 (68%) nunca fumaron y 69 (32%) sí, de los hombres 47 (18%) no fumaba y 216 (82%) sí, con diferencias significativas ($p<0.01$) para cada género. Considerando el total de 194 casos de no fumadoras de ambos sexos, 145 (75%) fueron mujeres y de todos los 479 casos de CaP, el 30% fue de mujeres no fumadoras (**Figura 1**). En ningún caso se mencionaron antecedentes de humo de tabaco ambiental.

En un estudio⁴ sobre CaP realizado en 1995 en el mismo hospital, las mujeres constituían 34% del total, los hombres 66%, en tanto que en esta serie la proporción de mujeres con CaP ascendió a 45% y la proporción de hombres bajó a 55%, con diferencias significativas para cada sexo $p\leq 0.01$, y $p<0.05$ con un aumento de mujeres no fumadoras y una disminución de los hombres no fumadores.

La mayor proporción de CaP en mujeres se observó entre 60 y 69 años de edad (25.9%), seguida

» **Figura 1.** Total de casos con CaP=479. Se observa que la mayoría de las mujeres con CaP nunca han fumado, en contraste con los hombres que mantienen un alto índice de tabaquismo. Límites de confianza para la distribución binomial.



por las de 50 a 59 años (21.8%) y las de 70 a 79 años (21.3%), esta distribución del CaP fue semejante entre las fumadoras y las no fumadoras

Las estirpes histológicas más frecuentes fueron adenocarcinoma 58.8%, epidermoide 22.2%, de células pequeñas 3.7% y adenoescamoso 2.3%, y no clasificados con células malignas 13.0%, en los cuales no fue posible obtener un diagnóstico histopatológico preciso.

El mayor grado de diferenciación histológica tumoral (40%) estuvo en relación con tabaquismo, 25.5% fueron moderadamente diferenciados, 12% poco diferenciadas y 22.7% indiferenciadas; 65.2% de las fumadoras tenía neoplasias bien diferenciadas y las no fumadoras 27.9%. Las neoplasias poco diferenciadas se observaron en 1.4% de fumadoras y 17% en no fumadoras, los tumores moderadamente diferenciados se presentaron en los dos grupos con igual porcentaje (26%), los indiferenciados en 7.2% de fumadoras y 29.9% en no fumadoras.

El estadio TNM más frecuente al momento del diagnóstico fue IV con 54.6% del total de mujeres con CaP, seguido de los estadios IIIB y IIIA con 29.2% y 11.6% respectivamente, el IA fue el menos frecuente; al acudir en etapas avanzadas de la enfermedad el pronóstico fue grave. El derrame pleural neoplásico comprobado citopatológicamente estuvo presente en el 56%. No se localizaron datos de metástasis extratorácicas en el resto de los casos.

La sintomatología más común de las pacientes con CaP fue tos 91.2%, disnea 86.6%, pérdida de peso 80.6%, astenia o adinamia 75.9%, dolor torácico 75% y hemoptisis 18.1%.

Al analizar los 216 casos de mujeres con CaP conjuntamente con los 432 controles mediante un modelo de regresión logística condicionada, se encontró que las cinco variables incluidas resultaron ser factores de riesgo para CaP con un nivel de confianza del 95%. Las RM fueron de 3.6, 5.7, 3.1, 2.8 y 3.1 para las variables tabaquismo, antecedente familiar de cáncer, exposición al humo de leña, desnutrición y exposición a neumotóxicos, respectivamente (**Tabla 1**).

Considerando la frecuencia de las variables, se observó que 31.3% de las mujeres con CaP no fumadoras tenían el antecedente familiar de cáncer y que 37.7% de las fumadoras también lo presentaban.

Debido a la considerable proporción de mujeres con CaP (68%), se decidió completar un análisis realizando modelos de regresión logística, estratificando por fumadoras y no fumadoras y se encontró que el fumar es un factor de interacción con la variable antecedentes de cáncer familiar, ya que en no fumadoras la RM para antecedentes de neoplasias fue 5.8, mientras que en fumadoras en esta misma variable fue 16.3. Puede decirse que la variable antecedente familiar de cáncer es un importante factor de riesgo para CaP, que se potencializa aún más si la mujer fuma (**Tablas 2 y 3**). En la **Tabla 4** se señala el porcentaje de fumadoras y no fumadoras en relación con los factores de riesgo analizados, se observa que el 19.4% no presentaron ningún antecedente de los estudiados (**Tabla 4**).

» Discusión

En este estudio de CaP se observó que de 216 mujeres, 147 (68%) nunca habían fumado, una investigación previa de CaP de 1971 a 1990, hecha en el mismo hospital⁴ reveló que de todos los casos (33%) fueron mujeres y que el adenocarcinoma registró

mayor número de casos en mujeres no fumadoras, lo que sugiere que el desarrollo de CaP podría estar asociado a factores distintos al tabaquismo, tales como factores genéticos,³⁰ ambientales, enfermedades pulmonares no malignas preexistentes³⁵⁻³⁷ y nutricionales,⁷ entre otros.

Hay relación directa entre el consumo de tabaco y el CaP. Datos de la *American Cancer Society's Cancer Prevention Study*^{17,38,39} mostraron que la incidencia para CaP fue dos veces más en hombres fumadores respecto a los no fumadores, y cuatro veces más en mujeres fumadoras respecto a las no fumadoras. Se estimó que 78% de las mujeres y 90% de los hombres que presentaron CaP durante 1991, tuvieron el antecedente de consumo de tabaco,⁴⁰ y que de las mujeres con CaP 32% también lo tuvieron. Los índices de CaP en los hombres superan a los de las mujeres, reflejando además las diferencias históricas en los patrones de prevalencia del consumo tabáquico entre ambos sexos,⁷ sin embargo se registra un aumento en mujeres^{18,24} y una declinación en hombres.^{29,40}

En la literatura consultada, se menciona que la historia de CaP en un familiar de primer grado está asociada con un mayor riesgo para CaP.^{40,41} Se ha encontrado que la historia familiar de cualquier tipo de cáncer o específicamente CaP, permitiría hacer un pronóstico del riesgo para cáncer,⁴¹ la historia de CaP en un familiar en primer grado estuvo asociada con un incremento significativo de CaP, casi tres veces más fuerte en mujeres que en hombres,^{19,42} el antecedente familiar señaló más riesgo que en aquellos sin este antecedente,²⁶ las fumadoras tienen un riesgo mucho mayor de tener cáncer cuando existe una historia familiar de neoplasias,²⁴ conjuntamente con las que han tenido asma, bronquitis o enfisema.^{43,44} Otros autores señalan que la agregación familiar para CaP es rara porque las mutaciones de p53 no contribuyen a la

» **Tabla 1.** Modelo de regresión logística condicionada para cáncer pulmonar en mujeres (n=648).

Variable	Odds Ratio	Error estándar	z	p> z	Intervalo de confianza 95%
Tabaquismo	3.677211	0.9756868	4.91	0.000	2.186082 6.185442
Antecedente de cáncer	5.713234	1.601537	6.22	0.000	3.298167 9.896721
Exposición al humo de leña	3.151598	0.9437679	3.83	0.000	1.752397 5.667989
Desnutrición	2.848508	1.053476	2.83	0.005	1.379793 5.880591
Exposición a neumotóxicos	3.509292	1.251086	3.52	0.000	1.744859 7.057948

Número de observaciones n=648 (casos y controles). Pseudo R²=0.3073.

Log likelihood = -164.37774; LR_j cuadrada (5) = 145.85; Prob > ji cuadrada = 0.0000.

» **Tabla 2.** Modelo de regresión logística para cáncer pulmonar en mujeres fumadoras (n=117).

Variable	Odds Ratio	Error estándar	z	p> z	Intervalo de confianza 95%
Antecedente de cáncer	16.3785	12.91608	3.55	0.000	3.491538 76.83011
Exposición al humo de leña	0.782767	0.3623813	-0.53	0.597	0.3159145 1.939526
Desnutrición	4.613937	2.481839	2.84	0.004	1.607719 13.24138
Exposición a neumotóxicos	2.611858	1.494609	1.68	0.093	0.8508603 8.017535

Número de observaciones n=117 (casos y controles). Pseudo R²=0.2120.

Log likelihood = -62.414969; LR_{ji} cuadrada (4) = 33.58; Prob > ji cuadrada = 0.0000.

presencia de cáncer,⁴² además se ha mencionado que los familiares de sujetos no fumadores tienen un menor riesgo para CaP,⁴³ encontrándose cambios en los cromosomas 5p15.33, 5q.25.1 y 6p21.33 considerándolos posiblemente asociados a CaP en no fumadores.⁴⁴

Algunas sustancias derivadas de la combustión de leña, carbón y otros combustibles de biomasa de uso doméstico como los hidrocarburos policíclicos aromáticos se han asociado en modelos experimentales con propiedades carcinógenas, principalmente para CaP.^{27,45}

Se ha sugerido que la patogenia del CaP está asociada con mutaciones en los genes *K-ras* y *p53*, las cuales son inducidas por componentes derivados del humo de biomasa, modificando la respuesta celular al estrés oxidativo y la reparación del ADN. La mayor frecuencia del cáncer en no fumadores y la mayor incidencia de adenocarcinoma ocurrió en sujetos que estuvieron expuestos de manera prolongada al humo de diversos materiales.⁴⁶ En el presente estudio las mujeres con exposición al humo de leña tienen 3.2 veces más riesgo de padecer CaP, que las no expuestas, y las que están expuestas a otros neumotóxicos, la mayoría humo de carbón o petróleo, tienen 3.5 veces más riesgo para la enfermedad. El 31% de no fumadoras tuvo este antecedente.

De acuerdo con los resultados de esta investigación la prevalencia de CaP en mujeres que nunca fumaron correspondió al 30%; en otro estudio realizado de 1983 a 1989 se encontró una incidencia en no fumadores de 32%, de los cuales el 66% eran mujeres,⁴⁷ cifras cercanas a lo encontrado en este trabajo; de 1983 a 1986, la incidencia en no fumadores fue del 28%.^{6,48} En esta investigación del total de 216 mujeres con CaP, 147 (68%) fueron no fumadoras, en España se encontró 14.7% de CaP en sujetos que nunca habían fumado sin diferencias entre hombres y mujeres.⁴⁹ De 1950 a 1980 la estirpe histológica más frecuente fue el carcinoma epidermoide, de 1980 a 1990 la proporción de adenocarcinoma se incrementó,^{46,47} y fue más frecuente en mujeres no fumadoras.^{46,47} En este estudio, 58.8% (127/216 casos) fueron adenocarcinoma, siendo la estirpe predominante el epidermoide en mujeres fumadoras 26.1% y en no fumadoras 20.4%. Se encontró que las fumadoras tuvieron tumores bien diferenciados, en comparación con las no fumadoras con mayor porcentaje de tumores indiferenciados,⁵⁰ este dato se correlaciona también con el estadio TNM. El 54.6% de las mujeres con cáncer acudieron a consulta en estadio IV, de las cuales 72% fueron no fumadoras en estadio IIIB.

Las diferencias observadas entre el CaP de células no pequeñas y el de células pequeñas sostienen

» **Tabla 3.** Modelo de regresión logística para cáncer pulmonar en mujeres no fumadoras (n=531).

Variable	Odds Ratio	Error estándar	z	p> z	Intervalo de confianza 95%
Antecedente de cáncer	5.851642	1.653534	6.25	0.000	3.363168 10.18139
Exposición al humo de leña	2.319131	0.5117161	3.81	0.000	1.504901 3.573904
Desnutrición	1.210984	0.3052668	0.76	0.448	0.7388665 1.984772
Exposición a neumotóxicos	3.194727	1.166572	3.18	0.001	1.561755 6.535136

Número de observaciones n=531 (casos y controles). Pseudo R²=0.1216.

Log likelihood = -275.17602; LR_{ji} cuadrada (4) = 76.16; Prob > ji cuadrada = 0.0000.

» **Tabla 4.** Distribución de mujeres con cáncer pulmonar según condición tabáquica, cuando el factor de riesgo está presente (n=216)*.

Variable	Fumadoras (n=69)	No fumadoras (n=147)
Antecedentes de cáncer	26 (37.7%)	46 (31.3%)
Exposición al humo de leña	27 (39.1%)	66 (44.9%)
Desnutrición	27 (39.1%)	38 (25.9%)
Exposición a neumotóxicos	17 (24.6%)	22 (15.0%)

*De las mujeres con cáncer 174 (80.6%) presentaron al menos uno de estos factores de riesgo incluido el de fumar tabaco, mientras que 42 (19.4%) no presentaron ninguna de estas variables.

fuertemente la idea de que el primero constituye una entidad diferente del relacionado con el tabaco. El riesgo potencial de que ocurra CaP en mujeres que nunca han fumado, parece estar ligado tanto a factores diferentes de los carcinógenos del humo del tabaco, como factores genéticos no asociados al consumo de tabaco³⁰, raza principalmente asiática,^{20,31,50} agregación familiar para cáncer,^{20,43} mutaciones de los receptores del EGFR-TK,^{24,25} disminución de la capacidad de reparación del ADN,^{26,32} exposición al humo ambiental, radón, carbón, combustibles de gas y de biomasa, asbesto,⁴⁵ factores hormonales, aumento de los receptores estrogénicos y del estradiol,^{22,23} e infección por papiloma-virus humano,⁵¹ entre otros antecedentes.^{52,53}

» Conclusiones

En la serie estudiada, el 45% del CaP ocurrió en mujeres, con claro aumento de las no fumadoras, el antecedente familiar de neoplasias fue el factor de riesgo más importante para CaP, potencializándose este efecto en las mujeres fumadoras. El adenocarcinoma poco diferenciado ocupó el primer lugar, siendo más frecuente en las mujeres que nunca fumaron. Se sugiere la investigación de factores de riesgo asociados al CaP en mujeres mexicanas, con la finalidad de encontrar factores de riesgo diferentes a los del tabaco para detectar y tratar la enfermedad en etapas precoces.

» Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

» Financiamiento

No se recibió ningún patrocinio para realizar este artículo.

» Agradecimiento

A Marco Gudiño (técnico), del Departamento de Medicina Experimental de la Facultad de Medicina UNAM, por su ayuda en la preparación del manuscrito en computación.

Referencias

1. Cicero R, Casillas C. Cáncer de pulmón. En: Pérez Tamayo R (Compilador). El cáncer en México. México: El Colegio Nacional; 2003. p. 583-606.
2. Consultado el 16 de noviembre de 2012. <http://globocan.iarc.fr/gactsheets/cancers/lung.asp>
3. Consultado el 27 de diciembre de 2012. <http://www.inegi.org.mx/inegi/contenidos/espanol/prensa/Contenidos/estadisticas/2008/cancer08.doc>
4. Ramírez-C E, Cicero R, Zúñiga-C G, et al. El cáncer broncogénico en el Hospital General de México. Estudio de dos décadas. Salud Pública Méx 1995;37:155-161.
5. Tovar GV, López AF, Rodríguez SN. Tendencias de la mortalidad por cáncer pulmonar en México, 1980-2000. Rev Panam Salud Pública 2005;17:254-262.
6. Medina MF, Salazar FM. Frecuencia y patrón cambiante del cáncer pulmonar en México. Salud Pública Mex 2000;42:333-336.
7. Alberg AJ, Brock MV, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: Looking to the future. J Clin Oncol 2005;23:3175-3185.
8. Giovino GA. Epidemiology of tobacco use in the United States. Oncogene 2002;21:7326-7340.
9. Patel JD. Lung cancer in women. J Clinic Oncol 2005;23:3212-3218.
10. Eggleston BL, Meireles SI, Flieder DB, et al. Population-based trends in lung cancer incidence in women. Semin Oncol 2009;36:506-515.
11. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics. Ca Cancer J Clin 2002;55:74-108.
12. Henschke CI, Miettinen OS. Women's susceptibility to tobacco carcinogens. Lung Cancer 2004;43:1-5.
13. Henschke CI, Yip R, Miettinen OS. International Early Lung Cancer Action Program Investigation. Women's susceptibility to tobacco carcinogens and survival after diagnosis of lung cancer. JAMA 2006;296:180-184.
14. Freedman ND, Leitzmann MF, Hollenbeck AR, et al. Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer in men and women: analysis of a prospective cohort study. Lancet Oncology 2008;9:649-656.
15. Paggi MG, Vona R, Maforini W. Gender-related disparities in non-small cell lung cancer. Cancer Lett 2010;298:1-8.
16. Subramaniam J, Govindam R. Lung cancer in never smokers: a review. J Clin Oncol 2007;25:469-471.
17. Kligerman S, White C. Epidemiology of lung cancer in women: risk factors, survival, and screening. AJR Am J Roentgenol 2011;196:287-295.
18. Lissowska J, Foterova I, Dabek J, et al. Family history and lung cancer risk: International multicenter case-control study in Eastern and Central Europe and meta-analysis. Cancer Causes Control 2010;21:1091-1104.
19. Gorlova OY, Zhang Y, Schabath MB, et al. Never smokers and lung cancer risk: a case-control study of epidemiological factors. Int J Cancer 2006;118:1798-1804.
20. Tomizawa Y, Adachi J, Kohno T, et al. Identification and characterization of families with aggregation of lung cancer. Jap J Clin Oncol 1998;28:192-195.
21. Nitadori J, Inoue M, Iwasaki M, et al. S. Association between lung cancer data from a large-scale population-based cohort study, the JPHC study. Chest 2006;130:968-975.
22. Kreuzer M, Gerken M, Heinrich J, et al. Hormonal Factors and risk of lung cancer among women? Internat Epidemiol 2003;32:263-271.
23. Mollerup S, Jorgensen K, Berge G, et al. Expression of alpha and beta estrogen receptors in human lung tissue and cell lines. Lung Cancer 2002;15:153-159.
24. Rudin CM, Avila-Tang E, Harris CC, et al. Lung cancer in never smokers: molecular profiles and therapeutics implications. Clin Cancer Res 2009;15:5646-5661.
25. Scagliotti GV, Longo M, Novello S. Non small cell lung cancer in never smokers. Curr Opin Oncol 2009;21:99-104.
26. Vaisiere T, Hung R, Zaridze D, et al. Quantitative analysis of DNA methylation profiles in lung cancer identifies aberrant DNA methylation of specific genes and its association with gender and cancer risk factors. Cancer Res 2009;69:243-252.

27. Gazdar A, Franklin WA, Brambilla E, et al. Genetic and molecular alterations. In: Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, et al (Eds.) *Pathology & Genetics - Tumours of the lung, pleura, thymus and heart*. WHO. Lyon: IARC Press; 2004. p. 21-25.
28. Yokota J, Shiraishi K, Kohno T. Genetic basis for susceptibility to lung cancer recent progress and future directions. *Adv Cancer Res* 2010;109:51-72.
29. Harichand-Herdt S, Ramalingam SS. Gender-associated differences in lung cancer: clinical characteristics and treatment outcomes in woman. *Semin Oncol* 2009;36:572-580.
30. LiY, SheuCh-Ch, Ye Y, et al. Genetic variants and risk of lung cancer in never smokers; a genome-wide association study. *Lancet-Oncol* 2010;11:321-330.
31. Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: A study from Japan. *Br Med J* 1981;282:183-185.
32. Fontham ET, Correa P, Reynolds P, et al. Environmental tobacco smoke and lung cancer in nonsmoking women. A multicenter study. *JAMA* 1994;271:1752-1759.
33. Travis WD, Brambilla E, Müller-Hermelink HK, et al. *Pathology & Genetics- Tumours of the lung, pleura, thymus and heart*. WHO. Lyon: IARC Press; 2004. p. 9.
34. Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest* 1997;111:1710-1717.
35. Mayne ST, Buenconsejo J, Janerich DT. Previous lung disease among men and women non-smokers. *Am J Epidemiol* 1999;149:13-20.
36. Osan KE. Lung cancer in women: the importance of smoking, family history of cancer, and medical history of respiratory disease. *Cancer Res* 1991;4093-4897.
37. Gao Y, Goldstein AM, Consonni D, et al. Family history of cancer and non malignant lung disease as risk factors for lung cancer. *Int J Cancer* 2009;125:146-152.
38. Davila DG, Williams DE. The etiology of lung cancer. *Mayo Clin Proc* 1993;68:170-182.
39. US Department of Health and Human Services. Women and smoking: a report of the surgeon general. Washington. D.C.: Public Health Service. Office of the Surgeon General; 2000.
40. Shopland DR, Eyr HJ, Pechacek TF. Smoking-attributable cancer mortality in 1991: is lung cancer now the leading cause of death among smokers in the United States? *J Natl Cancer Inst* 1991;83:1142-1148.
41. Spitz MR, Hong WK, Amos CI, et al. A risk model for prediction of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:715-726.
42. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer* 2005;93:825-833.
43. Etzel CJ, Amos CL, Spitz MR. Risk of smoking-related cancer among relatives of lung cancer patients. *Cancer Res* 2003;63:8531-8585.
44. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers - a different disease. *Nature Rev Cancer* 2007;7:778-790.
45. Torres-Duque C, Maldonado D, Pérez-Padilla R, et al. On behalf of the Forum of International Respiratory Societies (FIRS) Task Force on Health Effects of Biomass Exposure, Biomass Fuels and Respiratory Diseases: A Review of the Evidence, *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:577-590.
46. Delgado J, Martínez LM, Sánchez TT, et al. Lung cancer pathogenesis associated with wood smoke exposure. *Chest* 2005;128:124-131.
47. Viramontes MJL, Espinoza PE, Cicero SR. Cáncer broncogénico en pacientes no fumadores. *Rev Inst Nal Enfer Resp Mex* 1993;6:135-139.
48. Medina-Morales F, Salazar FM, García-Sancho, et al. Epidemiología descriptiva del cáncer pulmonar en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. México, 1997-2000. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2002;15:149-152.
49. Parente-Lamelas I, Abal-Arca J, García-García MJ, et al. Cáncer de pulmón en mujeres, comparativo con hombres: análisis de los casos diagnosticados en el Complejo Hospitalario de Ourense entre 1999 y 2006. *Arch Bronconeumol* 2011;47:61-65.
50. Zhang Y, ShuXq, Gao YT, et al. Family history of cancer and risk of lung cancer among nonsmoking in Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:2432-2435.
51. Kleine E, Amin Kotb, Petersen I. Incidence of papiloma virus in lung cancer. *Lung Cancer* 2009;65:13-18.
52. Yano T, Miura N, Takenaka T, et al. Never smoking nonsmall cell lung carcinoma as a separate entity. Clinicopathologic features and survival. *Cancer* 2008;113:1012-1018.
53. Subramanian A, Govindam R. Lung cancer in "never smokers": a unique entity. *Oncology* 2010;24. Review article.