



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE ENFERMEDADES RESPIRATORIAS
ISMAEL COSÍO VILLEGAS

DIFERENCIAS DEL PERFIL CLÍNICO Y MOLECULAR ENTRE MUJERES Y
HOMBRES MEXICANOS CON CÁNCER DE PULMÓN. ESTUDIO DE COHORTE.

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:
NEUMOLOGÍA

PRESENTA:
SANDRA PAULINA GUINTO RAMÍREZ

TUTOR DE TESIS:
DRA. ALEJANDRA RENATA BAEZ SALDAÑA



CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, 2022.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE

1. Introducción
2. Planteamiento del problema
3. Pregunta de Investigación
4. Marco Teórico
 - a. Epidemiología y Factores de riesgo
 - b. Manifestaciones clínicas
 - c. Tipos histológicos
5. Justificación
6. Objetivo
7. General
8. Material y Métodos
 - a. Diseño
 - b. Población de estudio, lugar y período de estudio
 - c. Análisis estadístico
9. Resultados
10. Discusión
11. Conclusiones
12. Bibliografía

Introducción

Durante los últimos años, en nuestro país, la incidencia del cáncer de pulmón ha ido incrementando, en ambos sexos con un notorio incremento en el sexo femenino presentándose en segundo lugar, después del cáncer de mama (1). De igual forma, el cáncer de pulmón continúa teniendo una elevada tasa de mortalidad, sobrepasando al cáncer de mama en el caso del sexo femenino y al cáncer de próstata en el sexo masculino (1,2), se estima que con el paso de los años las tasas de incidencia y mortalidad se mantengan o aumenten.

De acuerdo a la última estimación realizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2019, el cáncer de pulmón ocupa el lugar número cuatro en las principales causas de muerte, por debajo de la cardiopatía isquémica (primer lugar), eventos cerebrales vasculares (segundo lugar) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (tercer lugar), esto siendo en los países de ingresos medios-altos, donde, de acuerdo a las estimaciones realizadas por The World Bank, México se encuentra en ese grupo (1).

Los factores de riesgo conocidos para el cáncer de pulmón son de tipo conductual, genéticos y ambiental, donde todos tienen un papel tanto en el desarrollo del tumor como en su respuesta a tratamiento. Esto teniendo un impacto relevante en ambos sexos, como se observa en el GLOBOCAN, ha habido un incremento en la incidencia del cáncer de pulmón en mujeres, de acuerdo al GLOBOCAN en Estados Unidos en 1975 la tasa de incidencia fue de 23.8 casos por 100 mil habitantes comparado con el año 2015 que fue de 28.7 casos por 100 mil habitantes (2), comparado con el llamativo decremento en hombres, donde la tasa de incidencia en 1975 fue de 66.5 casos por 100 mil habitantes y en el 2015 52.4 casos por 100 mil habitantes. Así vez esto se ve reflejado en el aumento de la tasa de mortalidad, teniendo una tasa de mortalidad de 15.6 en 1975, comparado con 40.9 en el 2017 y por el contrario, en los hombres se observó una disminución en la tasa de mortalidad, en 1990 fue de 73.7 y en el 2017 la tasa fue de 49 por 100 mil habitantes. (2).

Planteamiento del problema

En los últimos 20 años se ha incrementado la atención sobre las diferencias de sexo en la salud y la enfermedad. Los estudios iniciales sobre cáncer de pulmón involucran principalmente a hombres, debido a que la incidencia de cáncer de pulmón en mujeres ha sido muy baja. Debido al cambio en patrones sociales de comportamiento en las mujeres a partir de la segunda guerra mundial, éstas comenzaron a fumar más y la epidemiología del cáncer de pulmón también empezó a cambiar. Las diferencias sobre la incidencia en tabaquismo de acuerdo al sexo afectan las tasas de cáncer de pulmón, las cuales van en incremento en el mundo y varían considerablemente entre las diferentes regiones y países

del mundo. El elevado porcentaje de cáncer de pulmón en mujeres nunca fumadoras, comparado con el de los hombres nunca fumadores, sugiere que el cáncer de pulmón en las mujeres tiene un comportamiento distinto. La investigación de las relaciones entre sexo y género y cáncer de pulmón sugiere un impacto sobre la incidencia, susceptibilidad y la historia natural del cáncer de pulmón. Estudios previos al respecto indican que hay diferencias en los factores de riesgo, la histología, fisiopatología, respuesta al tratamiento y pronóstico comparado con los hombres, pero la información es limitada sobre todo en algunas regiones como México.

Pregunta de investigación

¿Cuáles son las diferencias de las características clínico-epidemiológicas, histopatológicas y de supervivencia entre mujeres y hombres mexicanos con cáncer de pulmón?

Marco teórico

Epidemiología y Factores de riesgo. El cáncer es un problema de salud pública a nivel mundial, las últimas estimaciones realizadas en México en el 2020, previo a la pandemia por COVID-19, mediante la herramienta creada por la OMS, GLOBOCAN fue de 195 499 nuevos casos de los cuales 7588 fueron cáncer de pulmón (en ambos sexos) con una tasa estandarizada de 3.9%, de los cuales 4503 corresponde al sexo masculino y 3085 al sexo femenino. Con respecto a la mortalidad, en el 2020 obtuvo el séptimo lugar de neoplasias en México y siendo el cuarto lugar en mortalidad por cáncer (7100 casos, 7.9%) (30), comparándolo con la tasa de mortalidad que había en México en el 2000 de 10.8 (1), se puede observar una disminución importante de la misma. A pesar de esta tendencia en declive, se ha observado un aumento en la incidencia y mortalidad en las mujeres a nivel mundial, esto se debe principalmente al aumento de la exposición al humo de tabaco en este grupo, aunque el resto de los factores se desconoce.

Dentro de los factores de riesgo, el tabaquismo es el más importante en la mayoría de los países industrializados, con una asociación >80% de los casos (5), En las décadas previas, los hábitos del tabaquismo predominaban en el sexo masculino, conforme el tiempo fue avanzando esta balanza se fue equilibrando, existiendo un notorio aumento en el hábito tabáquico en el sexo femenino, estas diferencias se correlacionan con los cambios epidemiológicos previamente mencionados. El riesgo de cáncer de pulmón es directamente proporcional al número de cigarrillos fumados por día así como los años fumando (5, 22). De igual modo se debe de tomar en consideración la edad de inicio del hábito tabaquico, grado de inhalación, el contenido de alquitrán ó nicotina, y el uso de cigarrillos sin filtro (23). Otro importante es el tabaquismo pasivo, donde actualmente no existe forma de medición estandarizada para

estimar el riesgo pero se ha visto que esta exposición puede iniciar desde etapas tempranas de la vida, por lo tanto la exposición ocurre por mayor tiempo, también se ha visto que el tabaquismo pasivo esta presente principalmente en mujeres (26).

Los cigarrillos electrónicos han sido una nueva modalidad utilizada por la población suplantando al cigarrillo convencional pero su relación ó la incidencia de cáncer de pulmón en esta población aún no ha sido establecida.

Otros factores que se han asociado son: exposición a radón, exposición a asbesto; específicamente a los trabajadores expuestos o casas habitacionales con fibras del grupo anfíboles con un OR 1.85 (24), exposición a biomasa u otros combustibles (ej. Humo de leña, carbón); en donde se ha relacionado que esta exposición por más de 50 años aumenta el riesgo de principalmente de adenocarcinoma en mujeres no fumadoras, con un OR 1.9 (25), exposición de tipo ocupacional, contaminación ambiental, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infección crónica de la vía aérea, susceptibilidad genética (5), los cuales se ha visto que en ocasiones pueden ser cumulativas o ser hacer sinergia con la exposición al humo del cigarro o ser factores independientes (26).

Manifestaciones clínicas. La mayoría de los pacientes tienen enfermedad avanzada al momento del diagnóstico, esto es debido a la ausencia de síntomas en etapas tempranas de enfermedad. Los síntomas suelen ser ocasionados por efecto local del tumor, metástasis a otros órganos o por los síndromes paraneoplásicos asociados. De acuerdo a lo reportado en el estudio austriaco de 2293 pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas, los síntomas son: tos, disnea dolor torácico, pérdida de peso, hemoptisis, síndrome de vena cava superior (en orden de frecuencia) (27). Los sitios donde más frecuentemente metastatiza el cáncer de pulmón son: hígado, de metástasis más comunes son: hígado, cerebro, glándulas suprarrenales y hueso (27).

Clasificación histológica. Esta esta basada en el estudio patológico del tejido epitelial, dando así los diferentes subtipos histológicos por sus marcadores de inmunohistoquímicas (CK7, TTF1, Napsina A para adenocarcinoma y p63, p40 y CK 5/6 para el carcinoma escamoso) y así dirigiendo los pacientes que se benefician de estudio molecular, lo cual es importante para el pronóstico del paciente y los diferentes tratamientos dirigidos que existen actualmente (28). Históricamente el cáncer de pulmón se ha dividido en dos grandes grupos: carcinoma pulmonar de células pequeñas (CPCP) y carcinoma pulmonar de células no pequeñas (CPCNP) y este último a su vez se divide en tres grupos: adenocarcinoma (más frecuente), carcinoma epidermoide/escamoso, carcinoma de células grandes. En el 2021, la OMS realizó una actualización de los tumores pulmonares, donde los divide en 10 grupos más dos lesiones precursoras (28) (cuadro 1).

Cuadro 1. Clasificación de los tumores epiteliales pulmonares. Organización Mundial de la salud 2021.

| | |
|--|---|
| <p>Adenocarcinoma</p> | <p>Carcinoma Sarcomatoide</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> ● Mínimamente invasivo <ul style="list-style-type: none"> ○ Mucinoso y no mucinoso ● Invasivo no mucinoso <ul style="list-style-type: none"> ○ Lepídico, Acinar, Papilar, Micropapilar, Sólido ● Invasivo mucinoso <ul style="list-style-type: none"> ○ Mixto mucinoso y no mucinoso ● Coloide ● Fetal ● Entérico | <ul style="list-style-type: none"> ● Pleomórfico <ul style="list-style-type: none"> ○ Células gigantes ○ Células fusiformes ● Blastoma pulmonar ● Carcinosarcoma |
| <p>Carcinoma de células escamosas / Epidermoide</p> | <p>Tumores de tipo glándula salival-like</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> ○ Queratinizante ○ No queratinizante ○ Basaloide ● Carcinoma Linfoepitelial | <ul style="list-style-type: none"> ● Carcinoma Adenoideo quístico ● Carcinoma epitelial-mioepitelial ● Carcinoma Mucoepidermoide ● Carcinoma de células claras ● Carcinoma Mioepitelial |
| <p>Células grandes</p> | <p>Carcinomas inclasificables y otros</p> |
| <p>Tumores neuroendocrinos</p> | <ul style="list-style-type: none"> ● Carcinoma NUT ● Tumor Torácico indiferenciado deficiente de SMARCA4 |
| <p>Tumores neuroendocrinos</p> | <p>Lesiones precursoras</p> |
| <ul style="list-style-type: none"> ● Tumor Carcinoide <ul style="list-style-type: none"> ○ Típico (Grado 1) ○ Atípico (Grado 2) | <ul style="list-style-type: none"> ● Glandulares <ul style="list-style-type: none"> ○ Hiperplasia adenomatosa atípica ○ Adenocarcinoma insitu <ul style="list-style-type: none"> ■ No mucinoso ■ Mucinoso ● Escamosas <ul style="list-style-type: none"> ○ Carcinoma escamoso insitu ○ Displasia escamosa <ul style="list-style-type: none"> ■ Leve, moderada y grave ● Neuroendocrinas <ul style="list-style-type: none"> ○ Hiperplasia difusa idiopática |
| <p>Carcinomas Neuroendocrinos</p> | |
| <ul style="list-style-type: none"> ● Carcinoma de Células pequeñas <ul style="list-style-type: none"> ○ Combinado ● Carcinoma de células grandes neuroendocrino <ul style="list-style-type: none"> ○ Combinado | |
| <p>Carcinoma Adenoescamoso</p> | |

Justificación

Para mejorar la calidad y efectividad del cuidado de la salud de acuerdo al sexo, se necesita realizar comparaciones entre mujeres y hombres y proponer ideas de los mecanismos involucrados en la producción de éstas diferencias. La exploración de ésta area del conocimiento tiene relevancia a nivel de salud pública y médica. La integración de aspectos relacionados al sexo y género es crucial para el estudio de la morbilidad y mortalidad de enfermedades respiratorias que se estima se incrementen en el mundo.

Objetivo General

Analizar las diferencias de las características clínico-epidemiológicas, histopatológicas y de supervivencia entre mujeres y hombres mexicanos con cáncer de pulmón.

Material y métodos

Diseño: Estudio de cohorte de 2013 a 2019 de pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón confirmado histológicamente.

Población de estudio, lugar y período de estudio: El estudio se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias (INER) de la ciudad de México, hospital de referencia de tercer nivel de atención médica para enfermedades respiratorias. Se incluyeron casos incidentes con diagnóstico de cáncer de pulmón y su inclusión para formar parte del estudio garantiza que son parte de la misma cohorte y que la entrada al estudio depende del diagnóstico, independientemente de la fecha del mismo.

Se definió como cáncer de pulmón aquel cáncer primario de cualquier tipo histológico derivado de pulmón, tráquea o bronquios. El abordaje diagnóstico de los casos se inició mediante estudio radiológico de tórax que consistió en radiografía frontal y tomografía computada de tórax y abdomen alto. El diagnóstico se basó en la confirmación histológica e inmunohistoquímica realizada por patólogos con más de 15 años de experiencia en patología pulmonar. Cuando hubo disponibilidad se evaluó la mutación al EGFR en las muestras de tejido histopatológico. Los procedimientos para la toma de biopsias que se realizaron para llegar al diagnóstico histopatológico fueron variables de acuerdo al más apropiado al caso individual. Entre los procedimientos más frecuentes fueron la fibrobroncoscopia, biopsia pleural cerrada y biopsia guiada por imagen ya sea tomografía computada de tórax o ultrasonido. Para la evaluación de metástasis a distancia se realizó de forma rutinaria tomografía de cabeza y gammagrama óseo.

Todos los pacientes recibieron tratamiento oncológico y neumológico acorde a la etapa clínica y al tipo histológico.

Mediante un formato estandarizado se recogieron las variables clínicas (sexo, edad al momento del diagnóstico, antecedentes de cáncer de pulmón en la familia, tabaquismo, exposición a humo de leña, comorbilidades, síntomas, estudios de laboratorio clínico (biometría hemática y química clínica), histopatología, estado funcional de acuerdo a la escala de la Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) y Karnofsky, etapa clínica de la

enfermedad de acuerdo a la 7ª clasificación TNM para el cáncer de pulmón, y a partir de 2018 se utilizó la 8ª clasificación, tratamiento antineoplásico inicial, y estado vital.

Análisis estadístico: Para el análisis estadístico se utilizó el paquete estadístico Stata versión 17. Se analizó de forma descriptiva las variables socio demográficas, clínicas, de laboratorio y variable desenlace muerte de la población de estudio. La estadística descriptiva para variables numéricas fue mediante estadística no paramétrica. Las variables categóricas se resumieron con frecuencias y porcentajes. Las comparaciones entre los grupos (mujeres vs hombres) se realizó mediante estadística no paramétrica con la prueba U-Mann-Whitney. Para la comparación de frecuencias se utilizó la prueba de Ji².

Se compararon los frecuencias y porcentajes entre el tipo histológico del cáncer de pulmón y mutación al EGFR en mujeres y hombres de acuerdo al estatus de fumador y de exposición al humo de leña.

Se realizó análisis de supervivencia mediante el uso de curvas de Kaplan Meier de acuerdo al sexo.

Resultados

Se incluyeron un total de 531 pacientes, con una mediana de edad de 64 años (55-73), 244 (46%) fueron mujeres y 287 (54%) fueron hombres. En cuanto a los antecedentes, 188 (35.4%) tenían antecedente familiar de cáncer y 37 (7.3%) de cáncer de pulmón. Además, 266 (50.1%) tuvo antecedente de tabaquismo en su vida, con una mediana de índice de tabáquico de 20 (4.8-45) paquetes/año; y 231 (43.5%) tuvo antecedente de exposición a humo de leña, con un índice de humo de leña de 100 horas/años (35-200). Por otro lado, 129 (24.3%) vivieron en techo de lámina de asbesto.

El 18.5% de los pacientes padecía diabetes tipo 2, 30.9% con hipertensión arterial, 7.9% con EPOC, 4.7% con alguna cardiopatía, 14.7% con obesidad y 23.4% con sobrepeso (cuadro 1).

Tras realizar un análisis comparativo de las características clínicas generales de los pacientes del estudio por género, encontramos que los hombres tenían un mayor antecedente de tabaquismo (69.4% vs. 27.5%, $P<0.001$) y mayor índice tabáquico (21.5 vs. 15 paquetes/año, $P=0.008$), mientras que los mujeres tuvieron un índice de humo de leña mayor (125 vs. 60, $P<0.001$). Además, la prevalencia de hipertensión arterial era ligeramente mayor en mujeres que en hombres (37.7% vs. 25.1%, $P=0.002$). No se encontraron diferencias significativas en el resto de las variables (cuadro 1).

La mediana de tiempo de evolución de los pacientes fue de 120 días (60-237). Los signos y síntomas identificados fueron tos en 466 casos (87.8%), disnea en 403 casos (75.9%), hemoptisis en 118 casos (22.2%), dolor torácico en 268 casos (50.5%), fatiga en 112 casos (21.1%), pérdida de peso en 369 casos (69.5%), desaturación en 181 casos (34.1%), leucocitosis en 127 casos (23.9%), linfopenia en 104 casos (19.6%), hipoalbuminemia en 199 casos (37.5%), derrame pleural en 238 casos (44.8%) y derrame pleural masivo en 127 casos (53.4%).

Cuadro 1. Características clínicas generales de los casos.

| Variables | Población total n=531 | Mujer (n=244) n= (%) | Hombre (n=287) n=(%) | Valor de p |
|---|--------------------------|-------------------------|-------------------------|------------|
| Edad* | 64 (55-73) | 64 (54-71) | 65 (56-74) | 0.2278 |
| Antecedentes familiares de cáncer | 188 (35.4%) | 93 (38.1%) | 95 (33.1%) | 0.229 |
| Antecedentes familiares de cáncer de pulmón | 37 (7.3%) | 93 (20.8%) | 17 (6%) | 0.224 |
| Tabaquismo | 266 (50.1%) | 37 (27.5%) | 199 (69.3%) | <0.001 |
| Índice tabáquico* | 20 (4.8-45) | 15 (2.1-40) | 21.5 (6-50) | 0.008 |
| Humo de leña | 231 (43.5%) | 116 (47.5%) | 115 (40.1%) | 0.084 |
| Índice de humo de leña* | 100 (35-200) | 125 (55.5-300) | 60 (24-160) | <0.001 |
| Techo de lámina de asbesto en el domicilio | 129 (24.3%) | 55 (22.5%) | 74 (25.8%) | 0.385 |
| Diabetes | 98 (18.5%) | 43 (17.6%) | 55 (19.2%) | 0.648 |
| Hipertensión arterial | 164 (30.9%) | 92 (37.7%) | 72 (25.1%) | 0.002 |
| EPOC | 42 (7.9%) | 16 (6.6%) | 26 (9.1%) | 0.287 |
| Cardiopatía | 25 (4.7%) | 7 (2.9%) | 18 (6.3%) | 0.065 |
| Obesidad | 78 (14.7%) | 43 (17.6%) | 35 (12.2%) | 0.078 |
| Sobrepeso | 124 (23.4%) | 61 (25%) | 63 (22%) | 0.408 |

*Mediana (intervalo intercuartil)

Las variables están en frecuencia y porcentaje a menos que se especifique otra forma de medida de resumen.

Cuadro 2. Signos, síntomas y estado funcional.

| Signos y Síntomas | Población total n=531 | Mujer 244 (46%) n=(%) | Hombre 287 (54%) n=(%) | Valor de p |
|--|--------------------------|-----------------------------|------------------------------|------------|
| Tiempo del padecimiento actual (días)* | 120 (60-237) | 124 (60-240) | 120 (60-210) | 0.074 |
| Tos | 466 (87.8%) | 218 (89.3%) | 248 (86.4%) | 0.304 |
| Disnea | 403 (75.9%) | 190 (77.9%) | 213 (74.2%) | 0.327 |
| Hemoptisis | 118 (22.2%) | 46 (18.9%) | 72 (25.1%) | 0.085 |
| Dolor torácico | 268 (50.5%) | 127 (52.1%) | 141 (49.1%) | 0.502 |
| Fatiga | 112 (21.1%) | 60 (24.6%) | 52 (18.1%) | 0.068 |
| Pérdida de peso | 369 (69.5%) | 160 (65.6%) | 209 (72.3%) | 0.071 |
| Desaturación | 181 (34.1%) | 75 (30.7%) | 106 (36.9%) | 0.133 |
| Leucocitos > 12000 cels/mm ³ | 127 (23.9%) | 41 (16.8%) | 86 (30%) | <0.001 |
| Linfocitos < 1000 céls/mm ³ | 104 (19.6%) | 53 (21.7%) | 51 (17.8%) | 0.253 |
| Relación neutrófilos/linfocitos* | 4.75 (3.09-7.43) | 4.4 (3-6.9) | 5.23 (3.3-7.7) | 0.044 |
| Relación plaquetas/linfocitos* | 203 (137-308) | 217 (156-315) | 195 (129-306) | 0.043 |
| Albúmina < 3 gr/dL | 199 (37.5%) | 77 (31.6%) | 12(42.5%) | 0.009 |
| Derrame pleural | 238 (44.8%) | 119 (48.8%) | 119 (41.5%) | 0.092 |
| Derrame más de la mitad del hemitórax o masivo | 127 (53.4%) | 71 (59.7%) | 56 (47.1%) | 0.051 |
| ECOG (n=383) | | | | |
| 0-2 | 287 (74.9%) | 138 (75%) | 149 (74.9%) | 0.977 |
| 3-4 | 96 (25.1%) | 46 (25%) | 50 (25.1%) | |
| Karnofsky (n =380) | | | | |
| 100-80 | 245 (64.5%) | 114 (63%) | 131 (65.8%) | |
| 80-70 | 113 (29.7%) | 56 (30.9%) | 57 (28.6%) | 0.845 |
| 60-20 | 22 (5.8%) | 11 (6.1%) | 11 (5.5%) | |
| Tiempo de seguimiento en días* | 116 (28-301) | 150 (32-335) | 84 (26-260) | 0.014 |
| Defunciones | 109 (20.5%) | 53 (21.7%) | 56 (19.5%) | 0.53 |

Las variables están en frecuencia y porcentaje a menos que se especifique otra forma de medida de resumen. Mediana (intervalo intercuartil)

La leucocitosis fue más frecuente en hombres (30% vs 16.8%, $P < 0.001$), la mediana de relación neutrófilos/linfocitos fue mayor en hombres (5.23 vs 4.4, $P = 0.044$) y la mediana de relación plaquetas/linfocitos fue mayor en mujeres (217 vs 195, $P = 0.043$). La hipoalbuminemia fue mayor en hombres (42.5% vs 31.6%, $P = 0.009$).

La mayoría de los pacientes presentaron un Karnofsky entre 100 y 80 puntos (64.5%) y un ECOG entre 0 y 2 (74.9%), sin ser significativamente diferente por género. La mediana de seguimiento fue mayor en las mujeres (150 vs 84 días, $P = 0.014$). La mortalidad global fue de 20.5%, durante el seguimiento; no hubo diferencias en la mortalidad por género (21.7% vs. 19.5%, $P = 0.53$) (cuadro 2).

El adenocarcinoma fue el tipo histológico más frecuente en 75.3%, seguido del epidermoide en 11.3% y el de células pequeñas 9.6%. El adenocarcinoma fue más frecuente en mujeres (83.6% vs 68.3%), mientras que el epidermoide fue más frecuente en varones (16.4% vs 5.3%) ($P = 0.001$). En ambos géneros, el tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma, mientras que el segundo más frecuente en mujeres fue el de células pequeñas y en hombres fue el epidermoide (cuadro 3).

Cuadro 3. Frecuencia y tipos histológicos de cáncer de pulmón.

| Tipos histológicos | Población total n= 531 | Mujer 244 (46%) n = (%) | Hombre 287 (54%) n= (%) | Valor de P |
|------------------------------|---------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------|
| Adenocarcinoma | 400 (75.3%) | 204 (83.6%) | 196 (68.3%) | 0.001 |
| Epidermoide | 60 (11.3%) | 13 (5.3%) | 47 (16.4%) | |
| Células pequeñas | 51 (9.6%) | 20 (8.2%) | 31 (10.8%) | |
| Poco diferenciado | 11 (2.1%) | 4 (1.6%) | 7 (2.4%) | |
| Células grandes | 5 (0.9%) | 2 (0.8%) | 3 (1.05%) | |
| Mixto | 4 (0.8%) | 1 (0.4%) | 3 (1.1%) | |
| Mutación a EGFR* (n= 262) | 113/262 (43.1%) | 62/142 (43.7%) | 51/120 (42.5%) | 0.850 |

*El estudio de la mutación al EGFR solo se realizó en algunos casos con histología de adenocarcinoma.

La mutación en el gen EGFR estuvo presente en 113 de 262 (43.1%). No hubo diferencias entre género de los pacientes que se realizó la evaluación de la mutación ($P = 0.85$).

La mayoría de los pacientes fueron identificados en estadio IV (79%), siendo estadio IVA en 41.8% y estadio IVB en 37.2%. Estos hallazgos fueron iguales tanto en hombres como en mujeres, siendo este último también mayormente identificados en estadios IV (cuadro 4).

Cuadro 4. Etapa del cáncer de pulmón.

| Etapa | Población total n = 531 | Mujer 244 (46%) n = (%) | Hombre 287 (54%) n = (%) |
|--------------|------------------------------------|--|---|
| I A | 2 (0.4%) | 2 (0.8%) | - |
| I B | 2 (0.4%) | 1 (0.4%) | 1 (0.3%) |
| II A | 2 (0.4%) | 1 (0.4%) | 1 (0.3%) |
| II B | 8 (1.5%) | 3 (1.2%) | 5 (1.8%) |
| III A | 15 (2.8%) | 7 (2.9%) | 8 (2.8%) |
| III B | 20 (3.8%) | 8 (3.3%) | 12 (4.2%) |
| III C | 62 (11.7%) | 22 (9%) | 40 (13.9%) |
| IV A | 221 (41.8%) | 100 (41%) | 123 (42.9%) |
| IV B | 197 (37.2%) | 100 (41%) | 97 (33.8%) |

En pacientes fumadores, el tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma tanto en mujeres como en hombres (65.7% y 60.8%, respectivamente). El segundo tipo histológico más frecuente en mujeres fumadoras fue el de células pequeñas (17.9%), mientras que en los hombres fue el epidermoide (20.1%). En no fumadores, el tipo histológico más frecuente tanto en mujeres como en hombres fue adenocarcinoma, en 90.4% y 85.2%, respectivamente. De los pacientes que se busco la mutación de EGFR, esta fue más alta en mujeres fumadoras comparado con hombres fumadores (50% vs 27.9%), y en hombres no fumadores fue de 61.5% comparado con las mujeres no fumadoras 41.9%. (cuadro 5).

Cuadro 5. Tipo histológico del cáncer de pulmón y mutación al EGFR en mujeres y hombres de acuerdo al estatus de fumador.

| Tipo histológico | Fumadores | | No fumadores | |
|--------------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | Mujer N= 67 | Hombre N=199 | Mujer N= 177 | Hombre N= 88 |
| Adenocarcinoma | 44 (65.7%) | 121 (60.8%) | 160 (90.4%) | 75 (85.2%) |
| Epidermoide | 8 (11.9%) | 40 (20.1%) | 5 (2.8%) | 7 (8%) |
| Células pequeñas | 12 (17.9%) | 27 (13.6%) | 8 (4.5%) | 4 (4.6%) |
| Poco diferenciado | 2 (3%) | 5 (2.5%) | 2 (1.1%) | 2 (2.3%) |
| Células grandes | 1 (1.5%) | 3 (1.5%) | 1 (0.6%) | - |
| Mixto | - | 3 (1.5%) | 1 (0.6%) | - |
| Mutación al EGFR (n= 262) | 15/30 (50%) | 19/68 (27.9%) | 47/112 (41.9%) | 32/52 (61.5%) |

En pacientes con exposición a humo de leña, el tipo histológico más predominante fue adenocarcinoma en 92.2% en mujeres y 69.6% en hombres. Similar a lo anteriormente visto, el segundo tipo histológico en esta población, en mujeres, fue de células pequeñas (5.2%), mientras que en los hombres con exposición al humo de leña, el epidermoide fue en 14.8% y el de células pequeñas en 11.3%. En pacientes sin exposición, el tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma, en el grupo de las mujeres fue de 75.8% y en el grupo de los hombres fue de 67.4%. El carcinoma de células pequeñas fue el segundo más frecuente en un 10.9%, y el epidermoide en 9.4%. En hombres, la frecuencia de los tipos histológicos epidermoide y de células pequeñas fue de 17.4% y 10.5%, respectivamente (cuadro 6).

Cuadro 6. Tipo histológico del cáncer de pulmón y mutación al EGFR en mujeres y hombres de acuerdo al estatus de exposición a humo de leña.

| Tipo histológico | Exposición a humo de leña | | Sin exposición a humo de leña | |
|--------------------------|---------------------------|-----------------|-------------------------------|------------------|
| | Mujer N= 116 | Hombre N=115 | Mujer N= 128 | Hombre N= 172 |
| Adenocarcinoma | 107 (92.2%) | 80 (69.6%) | 97 (75.8%) | 116 (67.4%) |
| Epidermoide | 1 (0.86%) | 17 (14.8%) | 12 (9.4%) | 30 (17.4%) |
| Células pequeñas | 6 (5.2%) | 13 (11.3%) | 14 (10.9%) | 18 (10.5%) |
| Poco diferenciado | - | 3 (2.6%) | 4 (3.1%) | 4 (2.3%) |
| Células grandes | 1 (0.86%) | 1 (0.87%) | 1 (0.78%) | 2 (1.2%) |
| Mixto | - | 1 (0.87%) | - | 2 (1.2%) |
| Mutación al EGFR | 30 (40.5%) | 26 (45.6%) | 32 (47.1%) | 25 (39.7%) |

Fue más frecuente encontrar mujeres con solo exposición a humo de leña (73.5% vs 26.5%), mientras que el 70.2% de los pacientes con exposición aislada a tabaco fue del 70.2% vs 29.8% en mujeres, y la exposición a ambos fue más frecuente en hombres (83.2% vs. 16.8%) ($P < 0.001$) (cuadro 7).

Cuadro 7. Exposición al humo de leña y tabaquismo en la población total y de acuerdo al sexo.

| | Población total n=531 | Mujer 244 (46%) n = (%) | Hombre 287 (54%) n= (%) | Valor de P |
|----------------------------------|--------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------|
| Ninguna exposición | 129 (24.3%) | 77/129 (59.7%) | 52/129 (40.3%) | |
| Solo humo de leña | 136 (25.6%) | 100/136 (73.5%) | 36/136 (26.5%) | <0.001 |
| Solo tabaquismo | 171 (32.2%) | 51/171 (29.8%) | 120/171 (70.2%) | |
| Tabaquismo y humo de leña | 95 (17.9%) | 16/95 (16.8%) | 79/95 (83.2%) | |

En la figura 1 se reporta una curva de Kaplan-Meier que compara la supervivencia global de los hombres y mujeres con cáncer de pulmón. No encontramos diferencia en la mediana de supervivencia entre ambos grupos ($P=0.6504$).

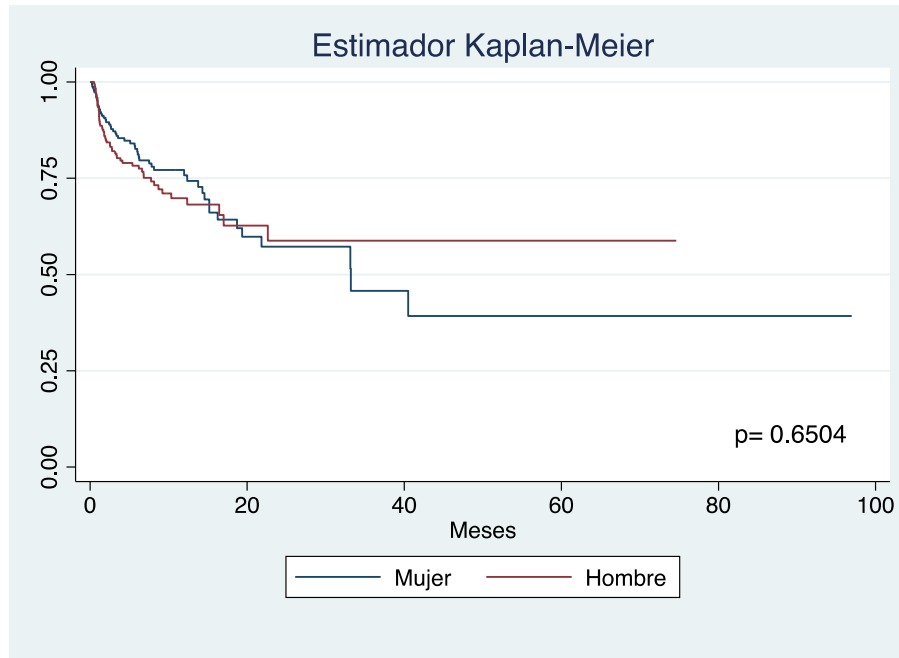


Figura 1. Estimador Kaplan-Meier de supervivencia en mujeres y hombres.

Discusión

Antes de convertirse en la causa más común de muerte por cáncer en todo el mundo, el cáncer de pulmón era una enfermedad rara a principios del siglo XX. El hecho de que el cáncer de pulmón alguna vez fuera tan raro en ambos sexos demuestra el hecho de que casi toda la carga actual de cáncer de pulmón es causada por exposiciones ambientales. Se ha logrado un progreso en la caracterización de los factores de riesgo del cáncer de pulmón, con un solo agente etiológico, el tabaquismo, que es la causa predominante y representa aproximadamente el 80-90 % de los casos de cáncer de pulmón en países donde el tabaquismo es común (3).

En ambos sexos, existe un amplio cuerpo de evidencia que han demostrado consistentemente fuertes asociaciones entre el tabaquismo y el cáncer de pulmón extremo que siguen claros gradientes de dosis-respuesta de acuerdo con la cantidad de años fumados, la cantidad de cigarrillos fumados por día y las edades en que comenzaron y dejaron de fumar (4). En comparación con el tabaquismo persistente, el riesgo de cáncer de pulmón se reduce después de dejar de fumar (4).

El tabaquismo es una causa tan poderosa de cáncer de pulmón en ambos sexos que se puede rastrear en toda la población, ya que las tendencias espaciales y temporales en la aparición de cáncer de pulmón reflejan de manera estrecha las tendencias en la prevalencia del tabaquismo, con tasas de aparición rezagadas respecto a las tasas de tabaquismo por unos 20 años (5).

En Estados Unidos, debido a las tendencias históricas en la prevalencia del tabaquismo, que alcanzó su punto máximo aproximadamente 2 décadas antes en los hombres que en las mujeres, la epidemia de cáncer de pulmón comenzó más tarde en las mujeres que en los hombres. Muchos más hombres que mujeres todavía mueren de cáncer de pulmón cada año, pero la brecha de género en la mortalidad por cáncer de pulmón se está reduciendo constantemente. Por lo tanto, desde una perspectiva de salud pública, se puede establecer que las intervenciones eficaces para el control del tabaco son la estrategia central para prevenir el cáncer de pulmón tanto en hombres como en mujeres (6).

Por ese motivo, este estudio tuvo como objetivo analizar las diferencias de las características clínico-epidemiológicas, histopatológicas y de supervivencia entre mujeres y hombres mexicanos con cáncer de pulmón.

En nuestro trabajo, se incluyeron un total de 531 pacientes, con una mediana de 64 años, 46% mujeres y 54% hombres. Alrededor de un tercio de los pacientes tuvo antecedente de cáncer y 7.3% de cáncer de pulmón. Encontramos que los hombres tenían mayor antecedente de tabaquismo y mayor cantidad de paquetes-año comparado con las mujeres, mientras que las mujeres tenían una mayor exposición a humo de leña. Una cuarta parte de la población vivía con exposición a asbesto, sin embargo, no fue significativamente diferente entre géneros. Las comorbilidades y los antecedentes de cáncer entre pacientes fueron similares, a excepción de mayor prevalencia de hipertensión entre las mujeres.

La presentación clínica de la enfermedad tuvo una evolución temporal similar entre hombres y mujeres, en general, con una mediana de 120 días hasta su primera evaluación. Los síntomas pivote más frecuentes entre pacientes en general fueron tos (87.8%), disnea (75.9%) y pérdida de peso (69.5%). El dolor torácico se identificó en la mitad de los pacientes, mientras que solo un poco menos de la cuarta parte se manifestó con hemoptisis o fatiga.

Clínicamente, un tercio de los pacientes se presentó con disminución en la saturación de oxígeno, y entre una cuarta parte a un tercio de los pacientes tuvo alteraciones bioquímicas o hemáticas, siendo la leucocitosis presente en 23.9%, linfopenia en 19.6% e hipalbuminemia en 37.5%. De manera interesante, casi la mitad de los pacientes se manifestó con derrame pleural maligno, siendo masivo hasta en aproximadamente la mitad de ellos.

La leucocitosis y la hipoalbuminemia fue el doble de prevalente en hombres, con un índice neutrófilos/linfocitos mayor comparado con las mujeres, mientras que la relación plaquetas/linfocitos fue ligeramente mayor en mujeres, lo que sería interesante es ver si esta relación tiene impacto en la mortalidad. La mayoría de los pacientes presentaron un estado funcional global alto, similar entre géneros, y la mortalidad global fue del 20.5%, sin ser superior en algún género en específico.

Con respecto a los tipos histológicos, el adenocarcinoma fue el tipo histológico más frecuente en hombres y mujeres, sin importar su estado tabáquico o antecedentes de exposición a humo de leña. En todos los casos, sin importar o no los antecedentes de exposición ambiental, el segundo tipo histológico más frecuente en mujeres fue el carcinoma de células pequeñas, mientras que en varones fue el epidermoide. Las prevalencias de adenocarcinoma fueron mayores en las mujeres que en los hombres, en general, siendo el resto de los tipos histológicos muy infrecuentes en las mujeres.

De manera interesante, cuando se consideraban solamente los casos de pacientes no fumadores, en tanto hombres y mujeres, el adenocarcinoma despuntaba como el principal tipo histológico en casi la totalidad de los pacientes, siendo de 65.7% hasta 90.4% en mujeres fumadoras a no fumadoras, y del 60.8% a 86.2% en hombres fumadores a no fumadores.

Por otro lado, cuando se consideraba el antecedente de tabaquismo, las incidencias de cáncer epidermoide y de células pequeñas se elevaban comparado con su contraparte no fumadora. En el caso de las mujeres, el estado tabáquico elevaba la incidencia de cáncer epidermoide de 2.8% a 11.9%, y de carcinoma de células pequeñas de 4.5 a 17.9%. En varones, las incidencias subían de 8% a 20.1% y de 4.6% a 13.6%, respectivamente, en cada tipo histológico.

Algunos estudios iniciales en la década de 1990 observaron que llevó a la que las mujeres pueden ser más susceptibles al cáncer de pulmón inducido por fumar que los hombres. Sin embargo, cuando se ve a la luz de la nueva evidencia reportada por De Matteis et al., se vuelve cada vez más claro que la evidencia no respalda la hipótesis de que las mujeres son más susceptibles al cáncer de pulmón inducido por fumar. Esta inferencia está firmemente reforzada por la evidencia consistente que indican que las mujeres no son más susceptibles que los hombres a la exposición al humo de segunda mano según lo medido por el tabaquismo conyugal en los que nunca han fumado. A dosis de exposición considerablemente más bajas que las del tabaquismo activo, las asociaciones en hombres y mujeres son de magnitudes similares; en un metanálisis, la asociación fue ligeramente más fuerte para los hombres cuyas esposas fumaban (riesgo relativo (RR) = 1.37) que para las mujeres cuyos esposos fumaban (RR = 1.20) (7). Esto queda acorde con nuestros datos, donde hemos identificado que el tabaquismo en general tiende a asociarse más a los varones.

Cuando se consideraba únicamente a la población de acuerdo con su antecedente o no de exposición de humo de leña, las incidencias de adenocarcinoma fueron superiores en mujeres, de 75.8% en mujeres sin el antecedente, a 92.2% en mujeres con el antecedente. Sin embargo, en hombres, la incidencia, respectivamente, era de 67.4% y 69.6%, siendo muy similar.

A pesar de que la evidencia se une en torno a la ausencia de una interacción entre el tabaquismo y el sexo, está surgiendo un mayor interés en la cuestión más amplia de una posible diferencia de sexo en la etiología del cáncer de pulmón. Entre los que nunca han fumado cigarrillos, se esperaría que los hombres tuvieran tasas más altas de cáncer de pulmón que las mujeres debido al hecho de que, por lo general, la prevalencia de exposición a carcinógenos pulmonares distintos del tabaquismo activo es mayor en hombres que en mujeres, en gran parte debido a exposiciones ocupacionales. Por tanto, es sorprendente que las tasas de incidencia de cáncer de pulmón entre los que nunca han fumado parezcan ser mayores en las mujeres que en los hombres (6), como se encontró en nuestro trabajo, que incluso el adenocarcinoma repunta entre pacientes sin antecedente de tabaquismo, e incluso encontrado algo de disparidad en la presentación entre hombres y mujeres.

En 3 estudios de cohortes que incluyeron a ambos sexos, las tasas de incidencia de cáncer de pulmón entre los que nunca habían fumado fueron entre un 51% y un 200% mayores en las mujeres que en los hombres (8). En datos de 35 estudios de cohortes y registros de cáncer realizados en todo el mundo, entre los que nunca habían fumado, las tasas de incidencia de cáncer de pulmón fueron un 15% mayores en las mujeres que en los hombres (9). Si esto es cierto, entre los que nunca fumaron, las mayores tasas de incidencia de cáncer de pulmón observadas en mujeres que en hombres a pesar del perfil de riesgo aparentemente más bajo de las mujeres plantea la hipótesis de que las mujeres pueden ser más susceptibles que los hombres a la malignidad de pulmón que no es causada por el tabaquismo activo.

Ha surgido un papel potencial de las hormonas en la etiología del cáncer de pulmón a partir de diversas líneas de evidencia. Se ha observado que el estrógeno promueve el crecimiento de células de cáncer de pulmón (10). El receptor de estrógeno β se expresa en la mayoría de las líneas celulares de carcinoma de pulmón de células no pequeñas (11). En las mujeres, se ha encontrado un aumento significativo del riesgo de cáncer de pulmón (RR = 1.4) en un metanálisis de los resultados de ensayos controlados a gran escala de terapia hormonal que incluyeron un tratamiento con estrógeno más formulación de progestina (12). El riesgo de cáncer de pulmón asociado con la terapia hormonal puede ser específico de las formulaciones de estrógeno más progestágeno, ya que los resultados de 1 ensayo fueron nulos para las formulaciones de estrógeno solo (13). En un estudio de cohorte prospectivo, se observó un mayor riesgo de cáncer de pulmón para las formulaciones de estrógeno más progestágeno, con resultados nulos para las formulaciones de estrógeno solo (14), pero

cuando se consideran en conjunto, los resultados heterogéneos de los estudios observacionales no se prestan a una interpretación tan clara. Entre los pacientes con cáncer de pulmón, el uso de la terapia de reemplazo hormonal se ha asociado consistentemente con la progresión de la enfermedad (15).

De forma general, de los pacientes que contaron con valoración de mutación en el gen EGFR, las frecuencias de este fueron muy similares entre hombres y mujeres, independientemente de sus antecedentes de exposición ambiental. Esto podría ser explicado por la alta predominancia de adenocarcinoma en todos los grupos, y que pudiera existir un sesgo de medición preferentemente en pacientes en quienes el tipo histológico ya haya sido confirmado, para la selección de tratamientos dirigidos.

Otro hallazgo muy interesante fue que cuatro quintas partes del total de la población presentaba enfermedad muy avanzada (estadiaje IV) al diagnóstico. En general, casi todos los pacientes fueron diagnosticados en estadios III-IV. Esto podría relacionarse a que bajo la predominancia de adenocarcinoma en la población, este tipo histológico suele ser diagnosticado en etapas avanzadas, cuando suele ser más sintomático para los pacientes. En general, la supervivencia global fue similar en ambos géneros.

Además de la evidencia de que puede haber vías mediadas por hormonas para la carcinogénesis pulmonar, se han observado varias características clínicas únicas del cáncer de pulmón en mujeres. Entre los pacientes con cáncer de pulmón, las mujeres tienen más probabilidades que los hombres de ser diagnosticadas con adenocarcinoma (6) y entre los pacientes con cáncer de pulmón diagnosticados con adenocarcinoma, los tumores en las mujeres son más propensos que los de los hombres a tener mutaciones en el gen EGFR, que responden mejor al tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa del EGFR. Factores como el predominio femenino relativo de adenocarcinomas con mutación positiva de EGFR contribuyen a una mejor supervivencia del cáncer de pulmón en mujeres que en hombres. Estas observaciones pueden relacionarse con el papel estrogénico potencial, ya que el receptor de estrógeno y el EGFR participan en la señalización bidireccional tanto en células normales como en las malignas (16). Esto puede aprovecharse potencialmente para obtener una ventaja terapéutica, como lo demuestra el hecho de que en las células de cáncer de pulmón de células no pequeñas, la combinación de receptores de estrógeno y EGFR da como resultado efectos antiproliferativos mejorados (17,18). Sin embargo, en nuestro estudio, no pudimos encontrar una relación de la mutación entre hombres y mujeres, debido a las razones antes descritas que pudieron influir en el resultado.

Es una difícil separar la compleja interacción de los factores que contribuyen al riesgo de cáncer de pulmón en los que nunca han fumado, y mucho menos intentar diferenciar los factores de riesgo según el tipo histológico y el estado de mutación activadora. Discernir aún más hasta qué punto estas características clínicas únicas del cáncer de pulmón en mujeres representan verdaderas diferencias entre hombres y mujeres en la etiología introduce una

capa adicional de complejidad. Por ejemplo, los tumores con mutación de EGFR tienen una probabilidad significativamente mayor de ocurrir en personas que nunca han fumado (19); y, como ha sido demostrado en los datos de De Matteis et al., donde el 78% de los casos que nunca fumaron eran mujeres (20), la preponderancia de los pacientes con cáncer de pulmón que nunca fumaron son mujeres. En un estudio de pacientes con cáncer de pulmón que nunca habían fumado, tanto el sexo femenino como la exposición al humo de segunda mano o pasivamente se asociaron significativamente con la presencia de mutaciones de EGFR después del ajuste por edad y otros factores (21).

Conclusiones

Parece ser que es un poco diferente la presentación clínica y epidemiológica del cáncer de pulmón entre hombres y mujeres. Es verdad que la prevalencia de tabaquismo ha estado aumentando en mujeres en los últimos años, haciendo que la frecuencia de este cáncer sea equiparable en ambos géneros, cuando antes encontrarlo en mujeres era más infrecuente. Sin embargo, en nuestro país, parece ser que sigue siendo el hombre quién tiene un mayor antecedente de tabaquismo que la mujer, y que la mujer, por condiciones culturales, es más susceptible a exponerse al humo de leña que el varón.

En relación a la presentación clínica en general pivotal al diagnóstico, tiende a ser muy similar entre mujeres y hombres, con una evolución similar, síntomas y signos en frecuencias similares, y con estadios avanzados en general.

El adenocarcinoma se perfila como el principal tipo de cáncer en nuestra población. Sin embargo, el carcinoma epidermoide se presenta en segundo lugar en varones y el tercero en mujeres, siendo el carcinoma de células pequeñas el que se presenta en segundo lugar en estas últimas. Además, el adenocarcinoma se presenta como el principal tipo de cáncer que se asocia a población no fumadora.

Como hallazgo muy importante es que el estadiaje avanzado del cáncer es la presentación más frecuente al diagnóstico. De este modo, aún quedan algunos retos en nuestro país, como seguir disminuyendo el hábito tabáquico en la población como estrategia importante de salud pública que permite disminuir la frecuencia de cáncer de pulmón y de muchas otras patologías en general, y seguir permitiendo el acceso a servicios públicos básicos y de tecnologías que ayuden a la población a exponerse menos a contaminantes ambientales, como el humo de leña. Por otra parte, quedará una población importante que puede ser objeto de tamizaje, dado a la predominancia del adenocarcinoma de pulmón en población que no fuma, así como la identificación de la población con cáncer en etapas más tempranas que permitan acercarse a una posibilidad curativa, por lo que se deben orientar las estrategias de salud pública hacia este tipo de objetivos.

Bibliografías

1. WHO. (2020, 9 diciembre). Top 10 causes of death, who.int. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. WHO. (2021, marzo). Estimaciones de cáncer en México 2020. Globocan. <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-fact-sheets.pdf>
3. Peto R, Lopez AD, Boreham J, et al. Mortality From Smoking in Developed Countries 1950–2000: Indirect Estimates From National Vital Statistics, 1994. New York, NY. Oxford University Press Google
4. Office of the Surgeon General, US Public Health Service, The Health Effects of Active Smoking: A Report of the Surgeon General, 2004. Washington, DC US Public Health Service
5. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest*. 2003;123(1 suppl);21S-49S.
6. Alberg AJ, Wallace K, Silvestri GA, Brock MV. Invited Commentary: The Etiology of Lung Cancer in Men Compared With Women. *Am J Epidemiol*. 2013;177(7):613-616.
7. Office of the Surgeon General, US Public Health Service, The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General, 2006. Washington, DC US Public Health Service
8. Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, et al. Lung cancer incidence in never smokers. *J Clin Oncol*. 2007;25(5):472-478.
9. Thun MJ, Hannan LM, Adams-Campbell LL, et al. Lung cancer occurrence in never-smokers: an analysis of 13 cohorts and 22 cancer registry studies. *PLoS Med* 2008;5(9):e185
10. Siegfried JM. Women and lung cancer: does oestrogen play a role? *Lancet Oncol* 2001;2(8):506-513.
11. Siegfried JM, Hershberger PA, Stabile LP. Estrogen receptor signaling in lung cancer, *Semin Oncol*. 2009;36(6):524-531.
12. Greiser CM, Greiser EM, Doren M. Menopausal hormone therapy and risk of lung cancer—systematic review and meta-analysis. *Maturitas* 2010;65(3):198-204.

13. Chlebowski RT, Anderson GL, Manson JE, et al. Lung cancer among postmenopausal women treated with estrogen alone in the Women's Health Initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(18):1413-1421
14. Slatore CG, Chien JW, Au DH, et al. Lung cancer and hormone replacement therapy: association in the Vitamins and Lifestyle Study. *J Clin Oncol* 2010;28(9):1540-1546.
15. Siegfried JM. Early changes in pulmonary gene expression following tobacco exposure shed light on the role of estrogen metabolism in lung carcinogenesis. *Cancer Prev Res.* 2010;3(7):692-695.
16. Levin ER. Bidirectional signaling between the estrogen receptor and the epidermal growth factor receptor, *Mol Endocrinol.* 2003;17(3):309-317.
17. Siegfried JM, Gubish CT, Rothstein ME, et al. Combining the multitargeted tyrosine kinase inhibitor vandetanib with the antiestrogen fulvestrant enhances its antitumor effect in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2012;7(3):485-495.
18. Shen H, Yuan Y, Sun J, et al. Combined tamoxifen and gefitinib in non-small cell lung cancer shows antiproliferative effects. *Biomed Pharmacother* 2010;64(2):88-92.
19. Ren J-H, He W-S, Yan G-L, et al. EGFR mutations in non-small-cell lung cancer among smokers and non-smokers: a meta-analysis. *Environ Mol Mutagen* 2012;53(1):78-82.
20. De Matteis S, Consonni D, Pesatori AC, et al. Are women who smoke at higher risk for lung cancer than men who smoke? *Am J Epidemiol* 2013;177(7):601-612.
21. Kawaguchi T, Ando M, Kubo A, et al. Long exposure of environmental tobacco smoke associated with activating EGFR mutations in never-smokers with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2011;17(1):39-45.
22. Mattson, M. E., Pollack, E. S., & Cullen, J. W. (1987). What are the odds that smoking will kill you?. *American journal of public health*, 77(4), 425-431.
23. Harris, J. E., Thun, M. J., Mondul, A. M., & Calle, E. E. (2004). Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982-8. *Bmj*, 328(7431), 72.
24. Carel, R., Olsson, A. C., Zaridze, D., Szeszenia-Dabrowska, N., Rudnai, P., Lissowska, J., ... & Boffetta, P. (2007). Occupational exposure to asbestos and man-made

- vitreous fibres and risk of lung cancer: a multicentre case-control study in Europe. *Occupational and environmental medicine*, 64(8), 502-508.
25. Olguín, V. I., Renner, D. G., Cwilich, R. G., Alexander, J. A., Ramírez, G. M., Schneeweiss, L. G., & Cid, J. R. (2018). Características demográficas del cáncer de pulmón y su asociación con la exposición a humo de leña en la población mexicana. *Anales Médicos de la Asociación Médica del Centro Médico ABC*, 63(3), 188-193.
 26. Couraud, S., Zalcmán, G., Milleron, B., Morin, F., & Souquet, P. J. (2012). Lung cancer in never smokers—a review. *European journal of cancer*, 48(9), 1299-1311.
 27. Kocher, F., Hilbe, W., Seeber, A., Pircher, A., Schmid, T., Greil, R., ... & Fiegl, M. (2015). Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer*, 87(2), 193-200.
 28. WHO, E. (2021). WHO classification Thoracic tumours.
 29. Travis, W. D., Brambilla, E., Noguchi, M., Nicholson, A. G., Geisinger, K. R., Yatabe, Y., ... & Yankelewitz, D. (2011). International association for the study of lung cancer/american thoracic society/european respiratory society international multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *Journal of thoracic oncology*, 6(2), 244-285.
 30. Arrieta, O., Zatarain-Barrón, Z. L., Aldaco, F., Barrón, F., Báez-Saldaña, R., Campos-Gómez, S., ... & De la Garza, J. (2019). Lung cancer in Mexico. *Journal of Thoracic Oncology*, 14(10), 1695-1700.