

Características demográficas del cáncer de pulmón y su asociación con la exposición a humo de leña en la población mexicana

Victoria Imaz Olguín,^{*,**} Dan Green Renner,^{**,***} Raquel Gerson Cwilich,^{*,**} Jorge Alatorre Alexander,^{**,****} Guillermo Martos Ramírez,^{*,**} León Green Schneeweiss,^{*,*****} Jerónimo Rodríguez Cid^{**,*****}

RESUMEN

Introducción: La biomasa, especialmente la exposición a humo de leña, es un factor de riesgo para cáncer de pulmón, con un incremento en el riesgo de 25 veces. No existe un índice de exposición al humo de leña que, de acuerdo al incremento en el riesgo, pueda ser utilizado para diagnóstico temprano y tamizaje. **Métodos:** Estudio de cohorte, retrospectivo y longitudinal, que analiza la asociación entre la exposición a humo de leña y el desarrollo de cáncer de pulmón. Pacientes (n = 123) con cáncer de pulmón entre 2013 y 2014. Se estudiaron dos cohortes: pacientes con exposición y aquéllos sin exposición a humo de leña. **Resultados:** Antecedente de tabaquismo en 47.2% (promedio: 12.7 paquetes/año) y de exposición a humo de leña en 47.15% (promedio: 77.5 horas/año). Cáncer de pulmón de células no pequeñas en 88.6% de los pacientes (69.9% adenocarcinoma, 11.4% carcinoma epidermoide y 7.3 otras histologías) y cáncer de pulmón de células pequeñas en 11.4%. La mayor exposición a humo de leña fue en pacientes con adenocarcinoma (p < 0.003). La cohorte con exposición presentó mayor riesgo de desarrollo de cáncer de pulmón (p < 0.001). El nivel de corte que resultó significativo para la exposición a humo de leña y desarrollo de cáncer de pulmón encontrado en este estudio fue de 61 horas/año. **Conclusiones:** La exposición a humo de leña es un claro factor de riesgo para el desarrollo

Demographic characteristics of lung cancer and its association with wood smoke exposure in Mexican population

ABSTRACT

Introduction: Biomass, especially wood smoke, has been proposed as a risk factor for lung cancer, with an increased risk of up to 25 times. There is not a wood smoke exposure index where the increased risk could be used for screening or early diagnosis. **Methods:** Retrospective, longitudinal, cohort study that analyzes the demographic characteristics of the Mexican population with lung cancer and its association with wood smoke exposure. The study included 123 lung cancer patients treated between 2013 and 2014. The primary endpoint was the association between lung cancer and the rate of wood smoke exposure. Two cohorts were analyzed according to exposure. **Results:** Almost half of the patients (47.2%) were smokers, with an average of 12.7 packs/year. Likewise, 47.15% had wood-smoke exposure, with an average of 77.5 hours/year. Pathology: 88.6% had non-small-cell lung cancer (69.9% adenocarcinoma, 11.4% squamous and 7.3% other histology), and 11.4% small cell lung cancer. The highest wood smoke exposure was in patients with adenocarcinoma (p < 0.003); those with this exposure had a higher risk of developing lung cancer (p < 0.001). The level of exposure that showed to be significant for lung cancer risk was

* Centro de Cáncer del Centro Médico ABC, Ciudad de México, México.

** Oncología Médica.

*** Hospital Ángeles Pedregal, Ciudad de México, México.

**** Clínica de Oncología Torácica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Ciudad de México.

***** Cirugía de Tórax.

Recibido para publicación: 19/06/2018. Aceptado: 06/09/2018.

Correspondencia: Victoria Imaz Olguín

Centro Médico ABC, campus Santa Fe.

Av. Vasco de Quiroga Núm. 4001, Torre A-901, Col. Santa Fe, 05730, CDMX.

Teléfono: 55-1082-4825

E-mail: cocaimaz@yahoo.com.mx

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:

<http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

Abreviaturas:

CPCNP = Cáncer de pulmón de células no pequeñas.

EGFR = Receptor del factor de crecimiento epidérmico (por sus siglas en inglés).

HAS = Hipertensión arterial sistémica.

DM2 = Diabetes mellitus tipo 2.

ECOG = Eastern Cooperative Oncology Group.

TNM = Tumor, ganglios y metástasis (por sus siglas en inglés).

AJCC = siglas del inglés de American Joint Committee on Cancer Staging.

TKI = Inhibidores de tirosina-cinasas (por sus siglas en inglés).

de cáncer de pulmón, en particular, adenocarcinoma. El nivel de corte de 61 horas/año puede ser utilizado para estudios de tamizaje y diagnóstico temprano de cáncer de pulmón.

Palabras clave: Cáncer, pulmón, tabaquismo, humo de leña.

Nivel de evidencia: III

61 hours/year ($p < 0.001$). **Conclusions:** Wood smoke exposure is a clear risk factor for lung cancer development, especially adenocarcinoma. The cut level of 61 hours/year should be used for screening and early lung cancer detection.

Key words: Cancer, lung, smoking, wood smoke.

Level of evidence: III

INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte asociada a cáncer a nivel mundial.¹ En México, tiene un índice de mortalidad de 125.2 por cada 100,000 hombres y 48.8 por cada 100,000 mujeres.^{2,3} El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) representa el 80-85% de los casos. Tanto en pacientes fumadores como en no fumadores, el tipo histológico más prevalente es el adenocarcinoma.⁴

En el abordaje diagnóstico de esta neoplasia, se realiza un análisis mutacional del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y el gen EML4-ALK, que son marcadores predictivos. La presencia de delección del exón 19 o 21 L858R del EGFR es predictor de beneficio del tratamiento con inhibidor tirosina-cinasa; sin embargo, ver estas mutaciones no es factor pronóstico de supervivencia.⁵⁻⁷ Además de la histología de adenocarcinoma y el pertenecer al grupo de mujeres con adenocarcinoma, el antecedente de exposición al humo de leña se asocia con la presencia de estas mutaciones y mejor pronóstico. Los pacientes con CPCNP expuestos a humo de leña presentan una mayor supervivencia global que los fumadores (22.7 versus 13.8 meses).⁸

Entre los factores de riesgo estudiados para desarrollar cáncer de pulmón se encuentran el tabaquismo, la exposición en fumadores pasivos (con riesgo relativo de 1.24), el gas radón, el asbesto, inflamación crónica pulmonar, cicatrización pulmonar secundaria a tuberculosis, antecedentes heredofamiliares y exposición a otros carcinógenos.^{9,10}

Los pacientes sin antecedente de tabaquismo representan sólo el 10% de los casos, siendo más prevalente en mujeres; se cuenta con limitada información acerca de su patogénesis. Se han propuesto diversos factores, entre los que destaca la exposición a biomasa. Existen numerosos estudios que establecen la relación de ésta y el riesgo de cáncer de pulmón, con un incremento de hasta 25 veces. Los estudios más grandes se han realizado en países asiáticos como China, en donde el uso de carbón es el más prevalente.¹¹

Se estima que el 50% de la población mundial utiliza la biomasa como principal fuente de energía doméstica; destaca el humo de leña, que representa hasta el 90% en países en vías de desarrollo.¹² En México, se estima que el 16% de las mujeres dedicadas al hogar utilizan estufas de leña para cocinar.¹³ El índice de exposición se calcula multiplicando el número de horas de exposición diaria por los años de exposición. El contacto con humo de leña por más de 50 años se ha relacionado con mayor riesgo de cáncer de pulmón en mujeres mexicanas no fumadoras (OR 1.9; IC 95% 1.1-3.5), principalmente adenocarcinoma.¹⁴ El mecanismo por el cual el humo de leña produce cáncer de pulmón no es comprendido en su totalidad, pero se ha reportado que incrementa la fosforilación de p53, la metilación de p16 y causa alteraciones en los genes GATA 4.¹⁵

En la actualidad, se recomienda tamizaje con tomografía computarizada de baja dosis en pacientes fumadores (con índice tabáquico de 30 paquetes/año) con edad entre 55 y 74 años, fumadores activos o que hayan suspendido el tabaquismo menos de 30 años antes y que sean candidatos a terapia curativa. Este estudio disminuye el riesgo relativo de muerte por cáncer de pulmón en un 20% cuando se compara con radiografía de tórax.¹⁶⁻²⁰

A pesar de los avances en quimioterapia y biología molecular, la mortalidad por cáncer de pulmón no ha cambiado a lo largo del tiempo. Por tal motivo, los esfuerzos deben concentrarse en la prevención y diagnóstico temprano de la enfermedad. La asociación entre la exposición a humo de leña y la probabilidad de desarrollar cáncer de pulmón está bien establecida. Sin embargo, no se ha determinado un índice de exposición al humo de leña que permita, de acuerdo al incremento en el riesgo, realizar una recomendación de tamizaje y diagnóstico temprano.

En este estudio se describen las características demográficas e histológicas de la población mexicana diagnosticada con cáncer de pulmón, así como su asociación con la exposición a humo de leña. Se pro-

pone un índice de riesgo que nos permita realizar un diagnóstico temprano.

MÉTODOS

Estudio de cohorte, retrospectivo, longitudinal y unicéntrico, con muestreo no probabilístico, consecutivo por conveniencia. Se analizaron 123 expedientes de pacientes con diagnóstico histológico de cáncer de pulmón atendidos en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias durante el periodo de enero de 2013 a enero de 2014. Se excluyeron aquéllos con tumores metastásicos, sin diagnóstico de certeza de neoplasia primaria pulmonar o con edad menor a 18 años.

La variable dependiente a estudiar fue cáncer de pulmón (incluyendo variables codependientes: histología, subtipo histológico, estado mutacional del EGFR). La variable independiente fue el índice de exposición al humo de leña medido en horas/año. Se realizó un análisis de las covariables que pudieran influir en el resultado: género, tabaquismo, tuberculosis, exposición a asbesto, obesidad y otras enfermedades crónicas. Se estudiaron dos cohortes: cohorte 1, pacientes con cáncer de pulmón sin exposición a humo de leña; cohorte 2, pacientes con cáncer de pulmón con exposición a humo de leña.

Para el análisis estadístico se hizo una base de datos que recopiló los necesarios para el estudio demográfico, se utilizó el *software* SPSS versión 20.0 (IBM *software*, Armonk, Nueva York, Estados Unidos de América). Las variables continuas se expresaron como medidas aritméticas, medias y medianas; las variables categóricas, como proporciones e intervalos de confianza al 95%. Las comparaciones inferenciales se llevaron a cabo por medio de la *t* de Student o la prueba *U* de Mann-Whitney de acuerdo con la distribución de datos, determinada por la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Se utilizó la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher para evaluar la significancia entre las variables categóricas; se determinó significancia estadística con $p < 0.05$ con una prueba de dos colas. Se realizó un análisis multivariado mediante el método de regresión logística para determinar la validez de las características demográficas encontradas. Las comparaciones entre grupos fueron con la prueba de *log-rank*. Se hizo un análisis con el uso de curvas ROC para determinar el número de horas/año de exposición a humo de leña más influyente en el desarrollo de cáncer de pulmón, con el fin de establecer el punto de corte óptimo a utilizar en un estudio de tamizaje.

RESULTADOS

Las características demográficas y clínicas de la población estudiada se muestran en el *cuadro I*. El mayor número de pacientes se encontraba entre los 60 y 79 años de edad. La prevalencia de hipertensión arterial sistémica (HAS) y diabetes mellitus tipo 2 (DM2) fue baja, 35% y 19.5%, respectivamente. El estado de desempeño, de acuerdo con la clasificación del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG), al tiempo del diagnóstico fue bueno en la mayor parte de los pacientes. No se identificaron pacientes en estadios clínicos tempranos de acuerdo a la clasificación TNM (tumor, ganglios, metástasis) del *American Joint Committee on Cancer Staging* (AJCC). La mayor proporción de pacientes se encontraba en estadio IV. Como era de esperarse, casi el 80% de los pacientes tenía diagnóstico histológico de adenocarcinoma.

Los factores de riesgo documentados fueron tabaquismo y exposición a humo de leña. El índice tabáquico promedio fue de 12.7 paquetes/año (rango de cero a 144). En cuanto a la exposición a humo de leña, el índice de exposición promedio fue de 77.5 horas/año (rango de cero a 700). La relación entre estos factores de riesgo y el género mostró una mayor proporción de hombres con tabaquismo (45% versus 13%, $p < 0.001$), mientras que la exposición a humo de leña fue más frecuente en mujeres (33% versus 25%, $p < 0.01$).

De los 111 pacientes con estadio IV, sólo 67 fueron candidatos a recibir tratamiento oncológico. De los 44 que no, la mayoría fue por mal estado funcional. El esquema más utilizado fue paclitaxel + carboplatino. Sólo siete pacientes recibieron quimioterapia de segunda línea, principalmente a base de docetaxel monodroga (*Cuadro II*).

Se determinó el estado mutacional de EGFR en 100 (81.3%) pacientes, siendo positivo en 21%. El 80% de ellos ($n = 17$) recibió tratamiento con inhibidores de tirosina-cinasas (TKI, por sus siglas en inglés), siendo afatinib el más utilizado; sólo pacientes con mutación de EGFR recibieron tratamiento con TKI (*Cuadro III*).

Se encontró una correlación significativa entre el estado de desempeño de acuerdo al ECOG y el recibir tratamiento oncológico, tanto con quimioterapia ($p < 0.001$) como con TKI ($p = 0.006$). Sólo nueve (13%) de los 68 pacientes con ECOG 0-1 no recibieron tratamiento con quimioterapia o TKI, mientras que sólo 16 (44.4%) de los 33 con ECOG 2 lo recibieron.

Las variables que influyeron en la probabilidad de tener esta mutación fueron la histología (adenocarcinoma) y el tabaquismo, la primera como predictor

Cuadro I. Características demográficas y clínicas de la población.

| Características | Número | % | Características | Número | % |
|----------------------------|--------|------|--|--------|------|
| Género | | | Exposición a humo de leña | | |
| Masculino | 68 | 55.3 | No | 65 | 52.8 |
| Femenino | 55.3 | 44.7 | Sí | 58 | 47.2 |
| Total | 123 | | Diabetes mellitus tipo 2 | | |
| Edad | | | No | 99 | 80.5 |
| Media (años) | 63.7 | | Sí | 24 | 19.5 |
| Rango (años) | 33-93 | | Hipertensión arterial sistémica | | |
| ECOG al diagnóstico | | | No | 80 | 65 |
| 0 | 15 | 12.2 | Sí | 43 | 35 |
| 1 | 53 | 43.2 | Obesidad | | |
| 2 | 33 | 26.8 | No | 113 | 91.9 |
| 3 | 10 | 8.1 | Sí | 10 | 8.1 |
| 4 | 12 | 9.8 | Estadios TNM | | |
| Histología | | | I-II | 0 | |
| Adenocarcinoma | 86 | 69.9 | IIIA | 2 | 1.6 |
| Carcinoma epidermoide | 14 | 11.4 | IIIB | 7 | 5.7 |
| Células pequeñas | 14 | 11.4 | IV | 111 | 90.2 |
| Otro | 9 | 7.3 | No disponible | 3 | 2.5 |
| Tabaquismo | | | | | |
| No | 65 | 52.8 | | | |
| Sí | 58 | 47.2 | | | |

ECOG = *Eastern Cooperative Oncology Group*; TGM = tumor, ganglios y metástasis.

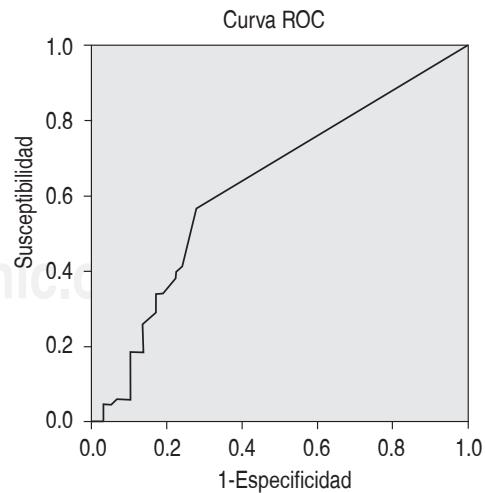
Cuadro II. Esquemas de quimioterapia.

| | Frecuencia | % |
|---------------------------------------|------------|------|
| Quimioterapia de primera línea | | |
| No | 57 | 46.3 |
| Sí | 63 | 51.2 |
| No disponible | 3 | 2.4 |
| Esquema de quimioterapia | | |
| Cisplatino + pemetrexed | 2 | 3.2 |
| Cisplatino + gemcitabina | 2 | 3.2 |
| Carboplatino + paclitaxel | 40 | 63.5 |
| Carboplatino + pemetrexed | 3 | 4.7 |
| Cisplatino + navelbina | 3 | 4.7 |
| Cisplatino + etopósido | 2 | 3.2 |
| Carboplatino + etopósido | 3 | 4.7 |
| Carboplatino + gemcitabina | 8 | 12.8 |
| Quimioterapia de segunda línea | | |
| No | 116 | 94.3 |
| Sí | 7 | 5.7 |
| Esquema de quimioterapia | | |
| Carboplatino + paclitaxel | 1 | 14.4 |
| Docetaxel | 4 | 57.0 |
| Vinorelbina | 2 | 28.6 |

Cuadro III. Uso de TKI en pacientes con mutación EGFR.

| Inhibidor de TKI | Frecuencia | % |
|------------------|------------|------|
| Gefitinib | 4 | 3.3 |
| Afatinib | 13 | 10.6 |
| Erlotinib | 0 | 0 |

TKI = inhibidores de tirosina-cinasas; EGFR = receptor del factor de crecimiento epidérmico.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 1. Curva ROC – Índice de exposición a humo de leña (expresado en horas/año).

positivo y la segunda como negativo. Sólo los pacientes con adenocarcinoma presentaron mutaciones en EGFR. La exposición a tabaco se asoció a una menor frecuencia de mutaciones en EGFR: sólo cuatro pacientes con tabaquismo las presentaron, en compa-

ración con 17 no fumadores ($p < 0.001$). Las otras variables estudiadas (tuberculosis, obesidad, DM2, dislipidemias y HAS) no se asociaron con la presencia de mutaciones en EGFR.

La exposición a humo de leña fue más frecuente en pacientes con diagnóstico de adenocarcinoma ($n = 47$, $p = 0.003$). No se encontró una correlación entre esta exposición y la presencia de mutaciones en EGFR ($p = 0.9$). El nivel de corte que resultó significativo para la asociación entre exposición a humo de leña y desarrollo de cáncer de pulmón fue de 61 horas/año (*Figura 1*).

DISCUSIÓN

El presente estudio retrospectivo fue útil para la identificación de las características asociadas al desarrollo de cáncer de pulmón en pacientes con exposición a humo de leña. El incluir a todos los pacientes con cáncer de pulmón atendidos en un periodo de 12 meses permitió obtener una muestra representativa de la población de pacientes mexicanos con esta enfermedad. La Clínica de Cáncer de Tórax del INER es un centro de referencia nacional, lo que nos permitió tener una muestra representativa de todo el país.

La distribución por género que encontramos fue de acuerdo con lo reportado por Siegel y sus colaboradores en su estadística de cáncer (2014),²¹ con una mayor proporción de pacientes del sexo masculino; la relación fue de 1.2:1. Sin embargo, nuestra población estuvo conformada por un 45% de mujeres, un hallazgo poco frecuente en estudios de cáncer de pulmón en México. Este hecho se debe probablemente al incremento en el hábito tabáquico en las mujeres en los últimos años, como lo describen Gutiérrez-Fisac y su grupo en su descripción de los factores de riesgo en enfermedades crónicas.²² El promedio de edad de presentación del cáncer en nuestra población fue muy parecido a lo descrito en la literatura mundial: el mayor número de pacientes se encontraba entre los 60 y 69 años. Es importante destacar que una alta proporción de la población (35%) estaba conformada por mayores de 70 años, lo que podría explicar el bajo número de pacientes que recibieron una segunda línea de quimioterapia.

Las comorbilidades más frecuentes en la población fueron DM2 y HAS, enfermedades con una elevada prevalencia en la población mexicana, como reporta la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2016.²³ Llama la atención la pobre proporción de pacientes con obesidad y dislipidemias, esto seguramente por el pobre estado nutricional y de caquexia asociado al cáncer de pulmón, sobre todo en pacientes con estadios avanzados.²⁴

Como se muestra en el *cuadro I*, ningún paciente se encontró en etapas clínicas con posibilidades de curación, la mayoría se diagnosticó en etapa IV. En relación con el estado de desempeño, casi el 45% tenía un mal ECOG (3 y 4). Estas características, aunadas a la edad avanzada y presencia de enfermedad metastásica, explican el elevado número de pacientes que no fueron candidatos a tratamiento oncológico y que sólo siete (5.7% de la población estudiada) recibieran un tratamiento de segunda línea.

La prevalencia del CPCNP en nuestro estudio es de casi 90%, resultados muy parecidos al 95% reportado por Arrieta y sus colegas en pacientes del Instituto Nacional de Cancerología de México.²⁵

La mayor proporción de pacientes se encontraba en estadios IV, lo que se explica por el escaso acceso a los sistemas de salud, siendo el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias un centro de referencia nacional. Además, es claro que los pacientes no acuden a revisiones periódicas y no son parte de sistemas de tamizaje de acuerdo a edad y factores de riesgo.

La proporción de pacientes con antecedente de tabaquismo es parecida a la reportada en la literatura, siendo uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad. En nuestro trabajo, la proporción de pacientes con exposición a humo de leña fue prácticamente igual a la de aquellos expuestos a humo de cigarro, lo que llama mucho la atención. Además, el estudio demuestra que esta exposición es un factor de riesgo independiente para desarrollar cáncer de pulmón, sobre todo adenocarcinoma.

De la población que recibió tratamiento oncológico, la mayoría tuvieron como primera línea quimioterapia a base de carboplatino más paclitaxel, un esquema aprobado y recomendado por las guías internacionales.

La expresión de mutaciones de EGFR en nuestra investigación fue mayor al 13% reportado en población sajona, pero muy acorde a los estudios en Latinoamérica, con frecuencias descritas hasta del 31.2%.⁸ El TKI más utilizado fue afatinib, seguido por gefitinib; llama la atención que ningún paciente recibió erlotinib. Esto se explica porque, durante la realización del estudio, se estaba llevando a cabo un ensayo clínico con afatinib, lo que permitió el acceso al tratamiento.

La exposición a humo de leña fue más común en mujeres, con una correlación estadísticamente significativa ($p < 0.01$). Esto se explica porque en las poblaciones rurales de México las mujeres pasan la mayor parte del tiempo en la cocina, donde se encuentran las estufas de leña. Esta exposición fue más frecuente en pacientes con diagnóstico de adenocar-

cinoma. Sin embargo, no se encontró una correlación entre la exposición a humo de leña y la presencia de la mutación EGFR, como se ha reportado en otros estudios.²⁶ Tal como se reporta en la literatura internacional, la exposición a tabaco se asoció a una menor frecuencia de mutaciones EGFR.

En la curva ROC para exposición al humo de leña y el riesgo de cáncer de pulmón (*Figura 1*) se encontró que el punto de corte con mayor sensibilidad en los pacientes expuestos fue de 61 horas/año. De acuerdo al objetivo principal de nuestro estudio, éste es el valor que proponemos para tamizaje. Este valor de corte permitirá realizar estudios prospectivos y de asignación al azar para validar los resultados y el impacto en la mortalidad en la población expuesta.

CONCLUSIONES

La exposición a humo de leña es un claro factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de pulmón, especialmente adenocarcinoma. El nivel de corte de 61 horas/año puede ser utilizado para estudios de tamizaje y diagnóstico temprano de cáncer de pulmón.

BIBLIOGRAFÍA

- Howe HL, Wingo PA, Thun MJ, Ries LA, Rosenberg HM, Feigal EG et al. Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93 (11): 824-842.
- Secretaría de Salud. Coordinación General de Planeación Estratégica, Dirección General de Información Evaluación del Desempeño. En: *Mortalidad 1999*. Ciudad de México, México: Talleres de Impresión Gráfica de Arte Mexicano, SA de CV; 2000. pp. 79-90.
- Secretaría de Salud. Compendio del Registro Histopatológico de las Neoplasias Malignas en México. México: Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud; 2003. [Consultada 03 de julio de 2005] Disponible en: https://epidemiologiatlax.files.wordpress.com/2012/10/p_epi_de_los_tumores_malignos_mc3a9xico.pdf.
- Alberg AJ, Ford JG, Samet JM; American College of Chest Physicians. Epidemiology of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest.* 2007; 132 (3 Suppl): 29S-55S.
- Miller VA, Riely GJ, Zakowski MF, Li AR, Patel JD, Heelan RT et al. Molecular characteristics of bronchioloalveolar carcinoma and adenocarcinoma, bronchioloalveolar carcinoma subtype, predict response to erlotinib. *J Clin Oncol.* 2008; 26 (9): 1472-1478.
- Sequist LV, Martins RG, Spigel D, Grunberg SM, Spira A, Jänne PA et al. First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J Clin Oncol.* 2008; 26 (15): 2442-2449.
- Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, Zhu CQ, Kamel-Reid S, Squire J et al. Erlotinib in lung cancer—molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med.* 2005; 353 (2): 133-144.
- Arrieta O, Cardona AF, Federico Bramuglia G, Gallo A, Campos-Parra AD, Serrano S et al. Genotyping non-small cell lung cancer (NSCLC) in Latin America. *J Thorac Oncol.* 2011; 6 (11): 1955-1959.
- Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *J Clin Oncol.* 2007; 25 (5): 561-570.
- Fraumeni JF Jr. Respiratory carcinogenesis: an epidemiologic appraisal. *J Natl Cancer Inst.* 1975; 55 (5): 1039-1046.
- Edwards BK, Brown ML, Wingo PA, Howe HL, Ward E, Ries LA et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002, featuring population-based trends in cancer treatment. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97 (19): 1407-1427.
- Prasad R, Singh A, Garg R, Giridhar GB. Biomass fuel exposure and respiratory diseases in India. *Biosci Trends.* 2012; 6 (5): 219-228.
- Perez-Padilla JR, Regalado-Pineda J, Moran-Mendoza AO. La inhalación doméstica del humo de leña y otros materiales biológicos. Un riesgo para el desarrollo de enfermedades respiratorias. *Gac Med Mex.* 1999; 135: 19-29.
- Hernández-Garduño E, Brauer M, Pérez-Neria J, Vedal S. Wood smoke exposure and lung adenocarcinoma in non-smoking Mexican women. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2004; 8 (3): 377-383.
- Arrieta O, Campos-Parra AD, Zuloaga C, Avilés A, Sánchez-Reyes R, Manríquez ME et al. Clinical and pathological characteristics, outcome and mutational profiles regarding non-small-cell lung cancer related to wood-smoke exposure. *J Thorac Oncol.* 2012; 7 (8): 1228-1234.
- National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011; 365 (5): 395-409.
- Aberle DR, DeMello S, Berg CD, Black WC, Brewer B, Church TR et al. Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med.* 2013; 369 (10): 920-931.
- National Lung Screening Trial Research Team, Church TR, Black WC, Aberle DR, Berg CD, Clingan KL et al. Results of initial low-dose computed tomographic screening for lung cancer. *N Engl J Med.* 2013; 368 (21): 1980-1991.
- Kramer BS, Berg CD, Aberle DR, Prorok PC. Lung cancer screening with low-dose helical CT: results from the National Lung Screening Trial (NLST). *J Med Screen.* 2011; 18 (3): 109-111.
- Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, Azzoli CG, Berry DA, Brawley OW et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA.* 2012; 307 (22): 2418-2429.
- Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014; 64 (1): 9-29.
- Gutiérrez-Fisac JL, Suárez M, Neira M, Regidor E. Tendencia de los principales factores de riesgo de enfermedades crónicas. España, 2001-2011/12. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, 2013.
- Secretaría de Salud. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2016 (ENSANUT), Instituto Nacional de Salud Pública, octubre 2016.
- Wang J, Xu H, Zhou S, Wang D, Zhu L, Hou J et al. Body mass index and mortality in lung cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Nutr.* 2018; 72 (1): 4-17.
- Arrieta O, Ramírez-Tirado LA, Báez-Saldaña R, Peña-Curiel O, Soca-Chafre G, Macedo-Perez EO. Different mutation profiles and clinical characteristics among Hispanic patients with non-small cell lung cancer could explain the "Hispanic paradox". *Lung Cancer.* 2015; 90 (2): 161-166.