

Mujeres y el cáncer de pulmón

Ana Karem Mora-Moreno,* Raúl Barrera-Rodríguez,* ✉ Jorge Morales-Fuentes‡

*Dpto. de Bioquímica y Medicina Ambiental, Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER);

‡Médico adscrito al Servicio de Neumología, Hospital de PEMEX, Picacho.

Trabajo recibido: 09-X-2012; aceptado: 07-II-2013

RESUMEN. El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer en el mundo y su incidencia continúa aumentando, por lo que es probable continúe como un problema de salud en años venideros. Sin embargo, los avances recientes en la biología de tumores muestran claras evidencias de que en las mujeres los tumores de pulmón son diferentes a los del hombre. Las mujeres son más propensas a presentar adenocarcinoma, tienden a recibir diagnóstico a una edad más temprana y con mayor frecuencia se diagnostican con enfermedad localizada. También pueden estar más predispuestas a aberraciones moleculares resultantes de los efectos cancerígenos del tabaco. Además, existen diferencias genómicas, hormonales y agentes infecciosos que pueden ser responsables de las diferencias entre mujeres y hombres. Estas diferencias parecen tener un impacto directo en el comportamiento clínico y de la respuesta al tratamiento. Así, el aumento del conocimiento de las diferencias de sexo en el cáncer de pulmón nos permitirá encontrar diferentes subgrupos susceptibles o con mejor respuesta al tratamiento.

Palabras clave: Adenocarcinoma, cáncer de pulmón, diferencias genéticas, mujer, susceptibilidad genética, tabaco.

ABSTRACT. Lung cancer is the leading cause of cancer deaths in the worldwide and its incidence is growing yet, and it is probable that it will be a serious health problem in years to come. However, recent advances in tumors biology, establish clear evidences that woman's lung tumors are different than those of man. Women are more likely to present with lung adenocarcinoma, tend to receive diagnosis at an earlier age, and are more likely to be diagnosed with localized disease. Women may also be more predisposed to molecular aberrations resulting from the carcinogenic effects of tobacco. Additionally, there are also genetic differences, hormonal, and even infectious agents may be responsible for differences between men and women. These differences seem to have a direct impact in the clinical presentation, histology, and outcomes of lung cancer. Increase knowledge of lung cancer sex differences allows us to find different subgroups susceptible or with better response to treatment.

Key words: Adenocarcinoma, lung cancer, genetic differences, women, genetic susceptibility, tobacco.

Abreviaturas:

CCNP: Carcinoma de células no pequeñas.

CCP: Carcinoma de células pequeñas.

CDA: Citidina deaminasa.

CDDP: *cis*-Diaminodicloroplatino.

VPH: Virus de papiloma humano.

VTMM: Virus de tumor mamario murino.

Por sus siglas en inglés:

CI: *Confidence interval* (intervalo de confianza).

EGFR: *Epidermal growth factor receptor* (receptor para el factor de crecimiento epidérmico).

HR: Hazard ratio (cociente de riesgo).

OR: Odd ratio (razón de posibilidades).

TK: Tyrosine kinase (cinasa de tirosina).

INTRODUCCIÓN

Con una estimación de 965,446 casos nuevos de cáncer de pulmón en hombres por año y 386,875 en mujeres, esta neoplasia sigue siendo un problema de salud en todo el mundo.¹ Este problema es aún grave y se estiman en los próximos años alrededor de 1.3 millones de casos nuevos que serán diagnosticados y 1.17 millones morirán de esta enfermedad.²⁻⁴

Estos datos resultan aún más alarmantes cuando advertimos que el 58% de estos enfermos se presentarán

en los países en vías de desarrollo.¹ Tan sólo en el 2009, la población hispana de Estados Unidos registró 4,800 hombres y 3,600 mujeres diagnosticados con cáncer de pulmón, y se espera que 3,100 hombres y 1,900 mujeres mueran cada año por esta causa.⁵

Aunque históricamente el cáncer de pulmón ha sido más frecuente en hombres que en mujeres, este porcentaje ha cambiado en las últimas dos décadas, observando que la incidencia en hombres está disminuyendo, mientras que en mujeres sigue aumentando en varias regiones del mundo.^{1,6} Los datos epidemio-

lógicos muestran que la mayor tasa de mortalidad en mujeres la encontramos en América del Norte siendo 2.7 veces mayor a la reportada en Europa y 3.7 veces mayor que en Centro y Sudamérica.¹ La relación de aparición del cáncer de pulmón en hombres y mujeres también varía entre los países de América Latina. En México, la relación estimada es de 2:1, en Costa Rica de 1.8:1 (cerca a la de mujeres blancas de Estados Unidos [1.8:1]); mientras que en Cuba y Colombia es de 2.2:1 y 2.0:1, respectivamente.⁷

En esta revisión se muestran algunas evidencias de que los tumores de pulmón en la mujer presentan características diferentes a los del hombre y cómo estas diferencias tienen un impacto directo sobre el tratamiento y el pronóstico de la enfermedad (figura 1). La selección de los artículos se basó en una búsqueda en PubMed utilizando como palabra clave: *women lung cancer*.

DIFERENCIAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS

Histología

Es bien conocido que la histología del cáncer pulmonar ha variado a través de los años y especialmente esto se ha reflejado en un descenso en la proporción del carcinoma escamoso y aumento en la incidencia de adenocarcinoma.^{8,9} Adicional a este fenómeno, también encontramos reportes que muestran la distribución

proporcional en la que se presentan cada uno de los subtipos de cáncer de pulmón que difiere significativamente entre hombres y mujeres.¹⁰

Así, el cáncer de pulmón de células pequeñas (CCP) representa entre el 17 y 34% entre mujeres, en contraste al 15 y 20% en hombres.¹¹ Por el contrario, en cáncer de pulmón de células no pequeñas (CCNP)¹² el adenocarcinoma es el subtipo histológico más frecuente en hombres y mujeres, pero desde 1960 el porcentaje de adenocarcinoma entre mujeres es mayor que el de los hombres y promedia desde un 20% hasta un 60% según la serie. Adicionalmente el subtipo bronquioloalveolar de adenocarcinoma es de dos a cuatro veces más común entre mujeres, particularmente en mujeres no fumadoras, en comparación a hombres y constituye 3.6% de los casos. De manera comparativa, la incidencia de carcinoma escamoso es menor entre mujeres que entre hombres, representando del 10 al 30% en mujeres contra el 30 al 55% en hombres.¹³

La alta proporción de adenocarcinomas en mujeres no fumadoras ha sugerido además del tabaco, otros posibles factores que pueden estar implicados en el desarrollo de la enfermedad. Algunos de los que han sido mencionados son: sexo, alteraciones genéticas específicas, el tabaquismo pasivo, la edad de aparición de la adicción a la nicotina (las mujeres comenzaron a fumar a una edad más avanzada), las diferencias en el metabolismo de la nicotina, exposición ocupacional, la dieta y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.¹⁴

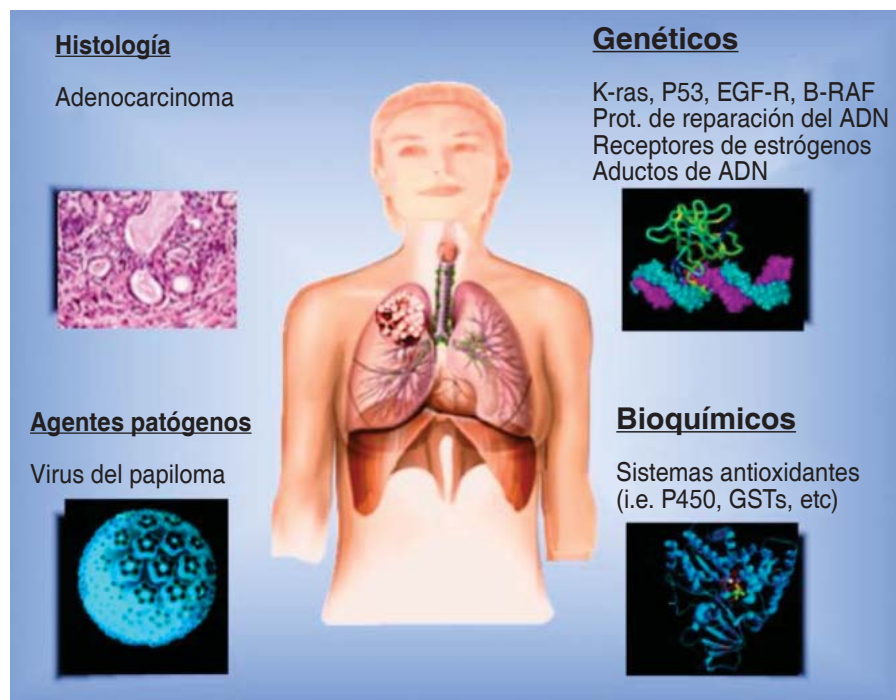


Figura 1.

Un gran número de estudios muestra que los tumores de pulmón en la mujer son diferentes a los del hombre. Las diferencias se encuentran desde la expresión de genes y sus productos (sistemas enzimáticos), hasta el tipo histológico y la respuesta clínica a los tratamientos antineoplásicos.

Respuesta a tratamientos

Varios estudios muestran que hay claras diferencias en las tasas de supervivencia después del diagnóstico de cáncer de pulmón entre los hombres y las mujeres.¹⁵⁻¹⁷ De acuerdo con el estudio de *Southwest Oncology Group* (SWOG) la mediana de supervivencia en 1 y 2 años fue significativamente mayor en las mujeres (11 meses, 46 y 19%, respectivamente) que en hombres (8 meses, el 35 y el 13%), y el riesgo de muerte fue 14% menor en mujeres que en hombres (RR 0,86, 95%, IC: 0,75; 0,98, $p = 0,02$).¹⁵ El *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) mostró que en 1,594 pacientes tratados con quimioterapia, la tasa de supervivencia también fue mejor en las mujeres que en los hombres (9.1 frente a 7.4 meses).¹⁶ Asimismo, dos estudios independientes sobre el impacto de la resección quirúrgica en cáncer de pulmón mostraron un aumento en la supervivencia de mujeres en etapa I respecto a los hombres, independientemente del tipo histológico.^{18,19}

Susceptibilidad al tabaco

El tabaquismo es el factor de riesgo más importante para el desarrollo de cáncer de pulmón y más del 85% de los pacientes que padecen esta neoplasia, tienen un historial de tabaquismo. Sin embargo, también se observa que entre el 10% de hombres y el 20% de las mujeres que desarrollan cáncer de pulmón son no fumadores. Es decir, aunque la principal causa de desarrollar cáncer de pulmón es el hábito tabáquico, hay personas que desarrollan cáncer sin haber nunca fumado. El porcentaje mayor de estos casos lo encontramos en mujeres, por lo que se cree que al tener factores etiológicos diferentes, se trata de otro tipo de tumores de pulmón de distinta naturaleza.^{20,21}

Varias observaciones han sugerido que la mujer puede ser más susceptible que el hombre a los efectos adversos de los carcinógenos del tabaco y regularmente, tienen mejor pronóstico en comparación con los hombres.²² Este fenómeno ha llamado significativamente la atención, ya que la incidencia de cáncer de pulmón entre mujeres excede la esperada para la prevalencia de tabaquismo, lo cual genera la pregunta, ¿por qué este incremento?^{23,24} Observaciones realizadas por Thun *et al.*, mostraron que al menos en 10 estudios de caso y control, las mujeres que fuman tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón que los hombres fumadores.²⁵ En un intento por explicar algunas diferencias de sensibilidad de género, se ha mencionado que las mujeres con cáncer de pulmón de forma consistente tienden a ser mucho más jóvenes, tienen un promedio más bajo de tabaquismo (31 *versus* 52 paquetes/año), la frecuencia de no fumadoras es mayor y desarrollan más adenocarcinomas.^{24,26}

Otro punto a considerar se refiere a la diferencia en la fisiología entre mujeres y hombres. En este sentido, debemos considerar las variaciones existentes entre las formas de aspiración del humo de cigarrillo y en el caso de los no fumadores podemos hacer referencia a la forma de respiración: *i.e.* por boca *versus* nariz o respiración profunda *versus* respiración forzada. Es conocido que el volumen pulmonar influencia la cantidad de depósitos de compuestos carcinogénicos, particularmente cuando existe una baja capacidad residual funcional o durante el embarazo. Debe considerarse también que las personas de talla alta y que tienen tráqueas y pulmones grandes, sufren de mayor deposición en las vías aéreas ciliadas que las personas de talla pequeña; quienes tienden a tener mayores deposiciones alveolares con el mismo nivel de exposición. Por lo tanto, el papel del tamaño corporal necesita ser considerado, ya que puede explicar un incremento en el riesgo de las mujeres fumadoras para adquirir cáncer pulmonar en comparación a los hombres.²⁷⁻²⁹

Finalmente un punto relevante de reflexión es que en países de América Latina, el número de jóvenes fumadores es cada vez mayor y la edad a la que comienzan su adicción es también cada vez más temprana (aproximadamente de 11-17 años).³⁰ El hecho resulta más alarmante cuando observamos que son niñas y mujeres jóvenes, las que proporcionalmente comienzan a fumar más que los varones. Independientemente del sexo, es una realidad que el tiempo de exposición al humo del tabaco traerá como consecuencia un aumento en el número de personas jóvenes enfermas por cáncer y aún en edad económicamente productiva. El costo económico que esto representará para nuestros países será excesivamente elevado, si no se toman medidas inmediatas de control del tabaco.

Por último, hay que tener en cuenta que existen otros factores de riesgo para el cáncer de pulmón, tales como: susceptibilidad genética, la contaminación ambiental, la exposición laboral al asbesto, el radón y quizás el bajo consumo de frutas y verduras y micronutrientes.^{31,32}

DIFERENCIAS BIOLÓGICAS (TABLA 1)

Nicotina y el sistema de citocromo P₄₅₀

La nicotina es el principal constituyente adictivo del tabaco y desempeña un papel crítico en establecer y mantener la adicción. En humanos, la principal vía metabólica de descomposición de nicotina es a través de las isoformas del citocromo P₄₅₀ (CYP2A6 y CYP2B6) ya que catalizan la C-oxidación de nicotina a través del aldehído oxidasa para producir cotinina.³³ Diferencias en el metabolismo de nicotina entre hombres y mujeres y/o diferentes grupos raciales han sido asociadas a la

Tabla 1. Alteraciones genéticas y polimorfismos en cáncer de pulmón en la mujer.

| Sistemas alterados | Gen | Mutación | Polimorfismo | Tipo histológico | Refs. |
|---------------------------------|----------------------------|--|--|------------------|-------------------------------|
| Proteínas membrana | | | | | |
| Receptores | EGFR/HER1 | Exón 19 (e746-a750, INSS I747-t751 y por el INSS I747-p753) | | Adenocarcinoma | 84, 85 |
| Transportadores ABC | HER2/NEU | Exón 20 | | | 88 |
| | ABCB1 y ABCC1 | | | Adenocarcinoma | 47 |
| Transductores de señales | | | | | |
| | K-RAS | Codón 12 Transversión G → T | | Adenocarcinoma | 90,91 |
| | B-RAF | V600E | | Adenocarcinoma | 94 |
| | EML4-ALK | Translocación | | Adenocarcinoma | 93 |
| Sistemas enzimáticos | | | | | |
| | Citocromo P ₄₅₀ | | CYP2A6 y CYP2B6, CYP1A1 y CYP1B1, CYP1A1*2B, CYP3A5*1, CYP3A4*1B | Escamoso | 33-35 39-41 40 42,43 |
| Factores nucleares | | | | | |
| Factores Transcripcionales | TP53 | Transversión G:C → T:A Transversión G:C → A:T Transversión G:A → A:T | | Adenocarcinoma | 81,82 |
| Sistemas de Reparación de ADN | ERCC1 | | C8092C, C8092A, A8092A, C118T | Escamoso | 53-55 |
| | XRCC1 | | ARG194TRP, ARG399GLN, Gln399Gln | | 54-66 55 |
| | XPD/ERCC2 | | Gln751Gln, Asp312Asn, Lys751Gln | Escamoso | 56-59 |
| | XPA/ERCC5 RRM1 | | G23A -37C → A | | 61-63 49 |
| Virus | | | | | |
| | VPH | Serotipos 6, 11, 16 y 18 | | Adenocarcinoma | 97-100 |

actividad de CYP2A6. De manera interesante se ha encontrado que CYP2A6 cataliza la 16 α -hidroxilación del estradiol y tiene una actividad sustancial en la conversión de estradiol a estrona.³⁴ Esta vía es aún más sugestiva si se considera que la expresión CYP2A6 es inducida por el estradiol a través de receptor de estrógeno.³⁵ Así, es posible considerar una interacción en la que la sobreestimulación hormonal induce enzimas en el metabolismo del estradiol incluyendo CYP2A6, mismas que pueden proteger contra los efectos adversos de los estrógenos en tejidos de respuesta a las hormonas.

La activación de enzimas metabolizantes de estradiol incluyendo CYP2A6 puede jugar un papel importante al proteger contra los efectos adversos de estrógenos en

tejidos dependientes de la hormona. Sin embargo, como se mencionará más adelante, el aumento en la expresión de CYP2A6 ante la presencia de tóxicos del tabaco, también puede disparar eventos moleculares inesperados que conlleven a la formación de compuestos carcinogénicos.

Aductos de ADN

Como parte del metabolismo del humo del tabaco se producen carcinógenos como los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH) y las nitrosaminas, mismos que ejercen sus efectos biológicos a través de la formación de aductos de ADN (fragmento de ADN unido covalentemente a un compuesto químico), y otras mutaciones

genéticas en las células del epitelio pulmonar.^{36,37} El metabolismo de los PAH es complejo e incluye reacciones de activación en las que participan los miembros del sistema de citocromo P₄₅₀ (CYP1A1 y CYP1B1) conocidos como enzimas de fase I y la desintoxicación a través de enzimas de fase II, como el sistema de conjugación que involucra a las transferasas de glutatión (GSTs). Cuando existe un desbalance se pierde la protección celular y bajo estas condiciones, los metabolitos activos pueden unirse al ADN y formar aductos, los que eventualmente juegan un papel importante en la carcinogénesis.

Dentro de las diferencias de sexo podemos mencionar que de acuerdo a la dosis de tabaquismo, los niveles de aductos de ADN son frecuentemente mayores en mujeres que en hombres con cáncer de pulmón. Esta observación hace pensar que las mujeres expuestas a mayores niveles de carcinógenos que los hombres, pueden tener un mayor riesgo de cáncer inducido por tabaco. Un reporte de Taiwán encontró que los niveles de aductos por PAH en mujeres con cáncer de pulmón fueron marcadamente mayores que en hombres, sugiriendo diferencias en la susceptibilidad al daño del ADN derivado de exposición a carcinógenos medio ambientales.³⁸

Es interesante mencionar, una vez más, que se han reportado variaciones en los niveles de expresión génica entre hombres y mujeres en genes que codifican para enzimas metabolizantes de carcinógenos. Así, algunos reportes muestran que la expresión de CYP1A1 y CYP1B1 en el tejido pulmonar es significativamente mayor en fumadores en comparación con los no fumadores. No obstante, entre los fumadores, las mujeres tienen 3.9 veces mayor nivel de CYP1A1 que los hombres.³⁹ Larsen *et al.*, informaron de una sobreexpresión del alelo CYP1A1*2B en mujeres jóvenes caucásicas con CCNP (OR = 4.6, 95% IC = 0.107 a 12.04, p = 0.003).⁴⁰ Uppdtsd *et al.*, encontraron diferencias en la formación de los niveles de aductos de DNA en líneas celulares de adenocarcinoma derivadas de mujeres. Además, las líneas celulares de mujeres exhibieron una expresión basal mayor de mRNA de CYP1A1 y aumento en la actividad enzimática de CYP1 cuando fueron expuestas a benzo(α)-pireno en comparación a las provenientes de hombres.⁴¹

Los polimorfismos genéticos en los sistemas de desintoxicación también tienen un papel importante. Así, la transición G→A en la región promotora del gen CYP3A4*1B parece aumentar el OR de las mujeres con CCP (OR = 3.04, p = 0.06) más que en hombres (OR = 1.0, NS), aunado a que las mujeres fumadoras con este genotipo presentan un OR ocho veces mayor para CCP (p = 0.005), en comparación a mujeres homocigas portadoras del alelo CYP3A5*1.^{42,43}

Estudios epidemiológicos genéticos han sugerido que los individuos con el polimorfismo CYP1A1 (I462V) que

portan una delección homocigótica para el glutatión S-transferasa (GSTM1), tienen un mayor riesgo de cáncer de pulmón si se exponen al tabaco.⁴³ Algo interesante es que las mujeres con cáncer de pulmón fueron significativamente más propensas a tener la mutación CYP1A1 y el genotipo GSTM1-*nulo* de las mujeres en los grupos control. Dresler *et al.*, mostraron que las mujeres tuvieron un mayor OR para desarrollar cáncer de pulmón que los hombres, si ellas presentaban polimorfismo en CYP1A1 (OR 4.98 *versus* 1.37) y la combinación con GSTM1-*nulo* confirió un OR de 6.4 para cáncer de pulmón en mujeres en comparación a hombres (OR = 2.36), independientemente de la edad o historia de tabaquismo.⁴⁴ En otro estudio de casos-controles de 136 pacientes con CCNP, los resultados mostraron una fuerte correlación de cáncer de pulmón con el genotipo GSTM1-*nulo*, la cual fue mucho mayor en mujeres fumadoras.⁴⁵ Adicionalmente, polimorfismos de CYP1A1*2B también se asocian con mayor susceptibilidad a cáncer de pulmón, esta asociación parece ser mayor en carcinoma escamoso que en adenocarcinoma, especialmente en mujeres caucásicas sin historia de tabaquismo.⁴⁶

Por otra parte, encontramos que como parte del sistema de eliminación de carcinógenos del tabaco, se encuentra el sistema de transportadores ABC (Fase III). Particularmente, ABCB1 (MDR1) y ABCC1 (MRP1) son expresados tanto en tejido normal pulmonar como en tumores de pulmón y median el transporte y eliminación de benzo(α)-pireno y nitrosaminas, respectivamente. Polimorfismos en los genes que codifican para estos transportadores parecen tener profundas implicaciones en el desarrollo de cáncer del pulmón. Wang *et al.*, demostraron que un polimorfismo en la región 3' UTR de ABCB1 y ABCC1 no sólo puede contribuir a la etiología del cáncer de pulmón, sino también tiene una fuerte asociación con la variante genotípica rs384 del gen ABCB1 y un alto riesgo de cáncer de pulmón en las mujeres (OR = 2.57, 95% CI = 1.36-4.85), sobre todo en adenocarcinoma (OR = 1.42, 95% CI = 1.03-1.99).⁴⁷

Sistemas de reparación del ADN

La extensión de daño al ADN depende de la capacidad del sistema enzimático de reparación, por lo que una disminución de este sistema se ha asociado con mayor riesgo de cáncer de pulmón. En las mujeres, se han encontrado evidencias de alteraciones en actividad del sistema de reparación de ADN respecto a los hombres. Por ejemplo, durante la posmenopausia las mujeres tienden a presentar una disminución en los sistemas de reparación; sin embargo, el tratamiento a base de estrógenos parece aumentar su actividad; aunque también hay reportes que encuentran que la actividad

disminuye aún más. Para el caso de la eliminación de aductos del ADN, la vía principal está mediada por el sistema de escisión-reparación que involucra la enzima ERCC1. Aduetos de ADN formados por compuestos de quimioterapia a base de platino (cis-diaminodicloroplatino o CDDP) son eliminados a través de este sistema, por lo que también se asocian con resistencia a quimioterapia. Existen evidencias de que una expresión baja de ERCC1 se correlaciona con menor supervivencia en enfermedad avanzada.^{48,49} Un estudio conducido por la IALT Bio investigators (del inglés *International Adjuvant Lung Trial*) mostró que 69% de mujeres y 52% de hombres fueron negativos para ERCC1 ($p = 0.001$), lo que sugiere un mayor beneficio al utilizar quimioterapia a base de CDDP en mujeres.⁵⁰ Sin embargo, Lord *et al.*, mostraron que la supervivencia media fue significativamente mayor en pacientes cuyos tumores producen menores cantidades de ERCC1 (61.6 semanas) que los pacientes con tumores que producen grandes cantidades de ERCC1 (20.4 semanas), aunque estas diferencias no fueron significativas entre los sexos.^{51,52} Además, en pacientes con CCNP tratados con combinaciones en base a platino, los portadores del polimorfismo ERCC1 C8092C tienen una supervivencia significativamente mayor que aquellos con el polimorfismo C8092A y A8092A.⁵³ Holm *et al.*, han demostrado que el polimorfismo C118T de ERCC1 es factor predictivo de respuesta a tratamiento en hombres con cáncer de pulmón (11.8 meses *versus* 7.9 meses, $p = 0.005$) pero no en mujeres.⁵⁴ Hay evidencia de que los pacientes con los genotipos C118T o T118T de ERCC1 podrían ser marcadores predictivos útiles para la quimioterapia.⁵⁵

Polimorfismos en xeroderma pigmentoso grupo D (XPD/ERCC2 (Asp312Asn, Lys751Gln) también se han correlacionado con la respuesta clínica en pacientes con CCNP avanzado tratados con quimioterapia. En sujetos portadores del genotipo XPD Gln751Gln se ha encontrado que aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón (OR = 1.30, IC 95% = 1.14-1.49).^{56,57} No obstante, también se ha reportado que en fumadores de raza caucásica, el genotipo XPD Lys751Gln es un factor de riesgo de cáncer de pulmón, mientras que en fumadores asiáticos el genotipo asociado es XPD Asp312Asn.⁵⁸ En mujeres chinas no fumadoras el genotipo asociado es XPD Lys751Gln.⁵⁹ Interesantemente, en pacientes caucásicos con CCNP no se encontró correlación significativa entre los polimorfismos para ERCC1 Asn118Asn, XPD Lys751Gln, y XPD Asp312Asn, con la edad, tabaquismo, sexo, histología o etapa clínica.⁶⁰ Dado que existen muchos estudios contradictorios sobre el polimorfismo de XPD y el cáncer de pulmón, se cree que las diferencias étnicas y de sexo pueden estar afectando los resultados.

El polimorfismo de XPA/ERCC5 (G23A), también se asocia con el mayor riesgo de CCNP, particularmente con el carcinoma de células escamosas, (OR = 1.69, IC95% = 1.00-2.84), entre los jóvenes fumadores asiáticos. La asociación de riesgo fue más evidente entre jóvenes, hombres o aquellos con antecedentes familiares con cáncer.⁶¹ Estudios más recientes no han encontrado asociaciones significativas entre el polimorfismo XPA G23A y el riesgo de cáncer de pulmón.⁶²

Otra enzima clave implicada en la reparación del ADN es la ribonucleótido reductasa M1 (polimorfismo RRM1 -37C→A) que está implicada en la síntesis de ADN. Muchos estudios muestran que los niveles elevados de RRM1 están asociados con una alta resistencia al tratamiento con CDDP y bajas tasas de supervivencia.⁴⁹ Sin embargo, por ahora no hay evidencias claras que permitan asociar la expresión de RRM1 con la histología de cáncer de pulmón, edad, sexo y/o el tabaquismo.⁶³

Polimorfismos de citidina deaminasa (CDA; A79C, C435T y C435T), se han correlacionado en pacientes con CCNP avanzado tratados con quimioterapia, sin embargo, aún no existen datos que permitan correlacionar los polimorfismos de CDA con la edad, el tabaquismo, género o histología de los tumores de pulmón.⁶⁴

Asimismo, también se ha reportado una asociación entre polimorfismos en el gen XRCC1 (Arg194Trp y Arg399Gln) y el aumento en supervivencia y la respuesta a quimioterapia basada en platino en pacientes con cáncer de pulmón.^{65,66} Particularmente, el genotipo XRCC1 Gln399Gln se encontró asociado con un riesgo mayor de cáncer de pulmón entre los asiáticos (OR = 1.34, IC95% = 1.16-1.54), pero no entre caucásicos.⁶⁷ Yin *et al.*, encontraron que mujeres no fumadoras con adenocarcinoma que presentaron el genotipo XRCC1 Arg399Arg tenían una supervivencia corta (9.23 meses *versus* 19.10 meses) y mayor riesgo de muerte (HR ajustada = 2.68, IC95% = 1.79 a 4.02) que aquellos con el genotipo XRCC1 Gln399Gln y que la combinación de polimorfismos ERCC1 C118T o T118T y XRCC1 Arg399Gln podrían ser factores pronósticos en mujeres no fumadoras.⁵⁶

Finalmente se ha observado una disminución en el riesgo de cáncer de pulmón en mujeres que presentan el polimorfismo XRCC3 Thr241Met (OR = 0.37, IC95% = 0.16 a 0.85).⁶¹

Hormonas esteroideas

El papel de las hormonas en particular los estrógenos como factor de riesgo es otra área importante de investigación en el cáncer de pulmón. Y es que si bien, los estrógenos son conocidos por ser un factor de riesgo para el desarrollo de adenocarcinoma de mama, ovario y endometrio; algunas observaciones sugieren que

éstos pueden estar involucrados en la carcinogénesis del pulmón, ya sea a través de la activación de la proliferación celular, mediante una acción indirecta sobre los fibroblastos o a través de la activación metabólica de intermediarios que producen aductos en el ADN y causan un daño o por estrés oxidativo.⁶⁸

Varias observaciones sostienen el papel de los estrógenos que en el desarrollo de cáncer pulmonar incluyen: a) la menopausia a edad temprana (< 40 años) está asociado con un menor riesgo;⁶⁹ b) la terapia de reemplazo de estrógenos aumenta el OR de 0 a 1.7 y se asocia con un aumento en la incidencia de cáncer de pulmón, aunque algunos otros estudios también sugieren un efecto protector.^{70,71} Por ejemplo, Ganti *et al.*, informaron que la tasa de supervivencia de las mujeres con cáncer de pulmón tratadas con terapia de reemplazo hormonal fue significativamente menor que la supervivencia en mujeres no tratadas con estrógenos.⁷⁰ En contraste, Schwartz *et al.*, determinaron que el uso de la terapia hormonal posmenopáusica se asoció con un riesgo menor de CCNP que expresan receptores de estrógenos (ER- α y ER- β).⁷² Así, las diferencias en los efectos tumorigénicos de los estrógenos pueden estar en relación con el tiempo de administración y la presencia o no de la enfermedad; c) la expresión de ER- β se asocia con un mejor pronóstico, mientras que la expresión de ER- α se relaciona con una mal pronóstico. Llama la atención que en series grandes de tumores de CCNP quirúrgicamente resecados, ER- β ha sido detectado en 45% de los casos, además de que la sobreexpresión de ER- β resulta más común en tumores de no fumadores (53.5%), que en fumadores (36.6%, $p < 0.004$). No obstante, entre los no fumadores, una expresión alta de ER- β es más frecuente en mujeres (58.3%) que en hombres (40.9%),⁷³⁻⁷⁵ d) los estudios *in vitro* confirman que líneas celulares de mujeres con CCNP responden a los estrógenos y antiestrógenos, alterando así la expresión génica,^{76,77} y e) parece existir una correlación positiva de estrógeno, tabaquismo y adenocarcinomas con la aparición de cáncer pulmonar (OR= 32.4).⁷⁸ Zang *et al.*, encontraron que las mujeres mayores de 55 años con adenocarcinoma tuvieron el doble de probabilidad de nunca haber fumado que mujeres jóvenes con cáncer de pulmón.⁷⁹ Estas diferencias de edad no han sido encontradas en hombres con cáncer y mujeres control.

Genómicas

Existen cambios en la expresión de genes que pudieran explicar diferencias en la susceptibilidad para el cáncer de pulmón asociada al sexo. De las múltiples alteraciones genéticas descritas en cáncer de pulmón, las mutaciones y alteraciones en el gen p53 resultan

ser los eventos más frecuentemente observados. Tan importante resulta el estudio de p53 que desde 1994 se dispone de una base de datos creada por la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) (<http://www-p53.iarc.fr>), en la cual se registran las mutaciones encontradas para este gen supresor de tumores.

Los registros muestran que en el CCNP las mutaciones en p53 se presentan al menos en el 50% de los casos, pero alcanzan más de un 70% en CCP.⁸⁰ Asimismo, la frecuencia de mutaciones en p53 es mayor en mujeres con CCNP que entre los hombres con el mismo tumor, lo cual ha sugerido el porqué la actividad de fumar se correlaciona estrechamente con la frecuencia de mutaciones en p53.

Las mutaciones más comunes de p53 en cáncer de pulmón son transversiones de G:C→T:A, un tipo de mutación raramente vista en otros tipos de cáncer. En contraste, las mutaciones por transversion G:C→A:T son más comunes en los tumores de no fumadores y otros tipos de cáncer. La prevalencia de transversiones G:C→T:A es aproximadamente de 30% en fumadores, comparada al 10% en no fumadores. La prevalencia de transversiones G:A→A:T es aproximadamente de 28% en fumadores y 50% en no fumadores. El análisis por sexo muestra que las mutaciones de p53 asociadas a tabaco son más comunes en mujeres que en hombres, lo que evidencia que las mujeres son más susceptibles a los efectos carcinogénicos del tabaco. Además de que la frecuencia de transversiones G:C→T:A es menor y la de G:C→A:T es mayor en mujeres no fumadoras en comparación con mujeres fumadoras. Este dramático giro en el espectro de mutaciones para p53 entre mujeres fumadoras y no fumadoras sugiere la existencia de rutas alternas tumorigénicas cuya activación depende de la exposición al humo del tabaco. Así, los tumores de mujeres no fumadoras parecen ser biológicamente diferentes de los hombres y mujeres fumadores.^{81,82}

También se ha reportado que existe un nivel alto de aductos en el ADN en el tejido pulmonar normal de mujeres, por lo cual se ha propuesto que las mutaciones del gen p53 pueden ser en parte, las responsables de los altos niveles de aductos en el ADN.⁸³

Por otra parte, dentro de las diferencias genéticas de los tumores también encontramos alteraciones en receptores para factores de crecimiento como de la familia de EGFR (compuesta por cuatro miembros: EGFR [también conocido como ERBB1/HER1], ERBB2/HER2/NEU, ERBB3/HER3, y ERBB4/HER4). Mutaciones que afectan estos receptores alteran los dominios de tirosina cinasa (TK) y resultan en la activación constitutiva del receptor en ausencia de ligando, lo conduce a un aumento en la proliferación celular y resistencia a la apoptosis.⁸⁴ Estudios preclínicos y clínicos sugieren que las mutaciones en

EGFR son uno de los primeros eventos en el desarrollo del cáncer de pulmón, y más del 80% de estas mutaciones involucran deleciones dentro del exón 19 (del E746-A750, del L747-T751*insS*, y del L747-P753*insS*).⁸⁵ Otras variantes en la secuencia consisten de sustituciones en el exón 21 denominadas L858R y L861Q.

Diversos estudios han establecido una correlación entre la presencia de mutaciones en EGFR y la sensibilidad a inhibidores de tirosina cinasa como *gefitinib* y *erlotinib*. Asimismo, se han identificado varias mutaciones somáticas en el dominio de cinasa del EGFR en aproximadamente 10-15% de los adenocarcinomas en pacientes de Estados Unidos y 30-50% en los asiáticos.⁸⁶ Las mutaciones en esta región se presentan con mayor frecuencia en mujeres no fumadoras y son íntimamente asociadas con sensibilidad *gefitinib* y *erlotinib*. Las interacciones moleculares del EGFR resultan ser más complejas; por ejemplo, Matsuo *et al.*, en un estudio de casos-controles mostraron una asociación significativa entre la exposición a estrógeno y CCNP con mutaciones en EGFR.⁸⁷ Así, la actividad de los inhibidores de TK en un subgrupo de pacientes es el resultado de la naturaleza homogénea de los tumores y acentúa la necesidad de subclasificar los tumores para definir mejor las opciones de tratamiento.

También mutaciones y amplificaciones en HER2 han sido identificadas en pacientes con adenocarcinomas de pulmón. La frecuencia de mutaciones es menor al 5% y la de amplificaciones es del 5-10%. Parece existir una asociación similar de las mutaciones en HER2 (inserciones en el exón 20) y mutaciones en EGFR con mujeres no fumadoras y de origen asiático.⁸⁸ No se han reportado mutaciones para HER3 en pacientes con cáncer de pulmón, pero mutaciones en el dominio de cinasa de HER4 han sido reportadas en 2-3% de pacientes asiáticos, predominantemente hombres fumadores.⁸⁹

El oncogén K-RAS es otro gen comúnmente mutado en el cáncer de pulmón y es parte de la vía de señalización de EGFR.⁹⁰ El 80-90% de las mutaciones de K-RAS se producen en fumadores y ocurren principalmente en el codón 12 con transversión G→T. Mutaciones K-RAS no se han encontrado en CCP. En los adenocarcinomas de pulmón, las mutaciones de K-RAS se presentan mayormente en mujeres fumadoras (26.2%) que entre los hombres fumadores (17.4%), con un OR = 3.3. Se ha visto que en adenocarcinomas con historial de tabaquismo y mutaciones en K-RAS no responden a quimioterapia adyuvante ni a los inhibidores de EGFR.⁹¹

También hay alteraciones genéticas en el receptor de péptido liberador de gastrina (GRPR). En tejidos normales GRPR estimula la proliferación y el crecimiento de las células epiteliales bronquiales y ha sido implicado en la regulación del desarrollo del pulmón humano.

Shriver *et al.*, informaron que la expresión del mRNA de GRPR fue del 55% en mujeres no fumadoras y ninguno se detectó en hombres no fumadores; y el 75% de las mujeres fumadoras moderadas (1-25 paq./año) expresaron GRPR en comparación al 20% de hombres fumadores con índice similar tabáquico.⁹² Se cree que la presencia de dos copias del gen GRPR en las mujeres puede aumentar la susceptibilidad al cáncer de pulmón. Además, en células de vías respiratorias expuestas a estrógenos se observa un aumento en la expresión de GRPR, lo que sugiere que el gen GRPR también podría ser regulado por estas hormonas.

El gen quimérico EML4-ALK representa una nueva diana en un subgrupo de CCNP. En estos tumores, la presencia EML4-ALK es mutuamente excluyente con mutaciones de EGFR. La incidencia de EML4-ALK en el adenocarcinoma es del 5 a 7%, siendo mayor en los pacientes jóvenes, fumadores moderados o no fumadores y hombres de las poblaciones occidentales.⁹³

Las diferencias de sexo asociados con el cáncer de pulmón también se han descrito como mutaciones de B-RAF. En pacientes con CCNP, la mutación de V600E es más común en las mujeres y se asocia con la histología, agresividad del tumor y mal pronóstico.⁹⁴

Virus

El virus del papiloma humano (VPH) es la infección de transmisión sexual más prevalente en el mundo, que se produce en hasta el 75% de las mujeres sexualmente activas. Aunque la presencia oncogénica del VPH en el tejido del tumor de pulmón se ha reportado en varios estudios, la asociación del VPH y el cáncer de pulmón aún requieren más evidencias. Una observación que apoya la asociación del VPH en la carcinogénesis de tejido pulmonar es la integración del ADN viral en el genoma de la célula hospedera.⁹⁵ Además, las oncoproteínas virales E6 y E7 se han encontrado en los tumores de pulmón, regulando la actividad de proteínas de control del ciclo celular como p53 y RB (retinoblastoma).⁹⁶

Un estudio taiwanés reportó que las mujeres no fumadoras con cáncer de pulmón tenían una alta prevalencia de infección con los serotipos VPH-16 y VPH-18. Las mujeres no fumadoras son con mayor frecuencia positivas a VPH que los hombres no fumadores.^{97,98} Yousem *et al.*, confirmaron la presencia de los serotipos del VPH 6/11, 16/18 y 31/33/35 en la metaplasia escamosa bronquial, aunque no encontraron positividad en el adenocarcinoma o CCP.⁹⁹ En población japonesa, los serotipos 6, 11, 16 y 18 han sido detectados en carcinoma bien diferenciado de células escamosas y en células de adenocarcinoma adyacente a carcinoma escamoso.¹⁰⁰

Se desconoce el mecanismo de carcinogénesis pulmonar por VPH, sin embargo, en el carcinoma del cérvix, la enzima aromatasas (participa en la biosíntesis de estrógenos)¹⁰¹ incrementa la expresión de las oncoproteínas virales E6 y E7. En el tejido pulmonar esta enzima cataliza la producción local de estrógenos a partir de andrógenos. El aumento en la de la producción local de estrógenos activa mecanismos epigenéticos que conlleva a la activación de EGFR. La interacción entre las vías de ER (receptor de estrógenos) y EGFR en el tejido pulmonar puede favorecer la actividad viral de VPH y, como consecuencia, aumentar la capacidad oncogénica hacia el tejido pulmonar.¹⁰² Se postula que la ruta de infección puede darse a través de sexo oral infectando la laringe y posteriormente el pulmón.¹⁰³⁻¹⁰⁵

No se tienen evidencias de algún otro virus que tenga relación con el cáncer de pulmón humano. Sin embargo, recientemente se han identificado una secuencia de virus de tumor mamario murino (VTMM) en muestras de adenocarcinomas.^{106,107} Los alcances de estas investigaciones serán tema de investigación en los próximos años.

CONCLUSIÓN

En los últimos años, los registros epidemiológicos mundiales del cáncer muestran una clara tendencia en el incremento del número de mujeres que padecen cáncer de pulmón. Estos tumores presentan una histología y un comportamiento clínico diferentes a los que se presentan en hombres, lo cual hace pensar que se trata de dos entidades neoplásicas diferentes.

Existen gran cantidad de datos que muestran que los riesgos para el desarrollo del cáncer de pulmón son diferentes en las mujeres en comparación con los hombres. Así, la mayor predisposición en las mujeres a los efectos de carcinógenos puede deberse a niveles más altos de aductos de ADN, a una disminución en la capacidad de reparación del ADN y a un incremento en la frecuencia de mutaciones en oncogenes y genes supresores de tumores.

Se reconoce que en las mujeres, la actividad de los sistemas enzimáticos encargados de metabolizar los diferentes carcinógenos de tabaco está fuertemente influenciada por la actividad de las hormonas esteroideas. Estos mismos circuitos hormonales también parecen modular la actividad de receptores para factores de crecimiento, mismos que promueven la división y progresión tumoral. En un escenario en donde la actividad de las hormonas juega un papel fisiológico muy importante, es posible que éstas dirijan la transformación maligna por caminos diferentes a los que se presentarían sin su mediación, dando como resultado las diferencias entre ambos sexos. Otros factores que

parecen coadyuvar a las diferencias entre los sexos se relacionan con la mayor prevalencia de infección con virus oncogénicos en mujeres.

Los datos mostrados en esta revisión fundamentan la propuesta de que los tumores de pulmón en las mujeres, son entidades neoplásicas diferentes de los hombres; por lo que resulta necesario hacer una reevaluación del conocimiento existente sobre tratamientos convencionales para el cáncer de pulmón. Investigaciones futuras deberán contemplar no sólo la histología del tumor, sino otras variables importantes como el sexo del paciente y la historia de tabaquismo; además de otros factores de riesgo tales como: susceptibilidad genética, la contaminación ambiental y de interiores, la exposición ocupacional al asbesto, radón y, quizás, el bajo consumo de frutas, verduras y micronutrientes. El mejor entendimiento de todas estas variables resultará importante en la planificación de mejores estrategias de tratamiento, las cuales tendrán un mayor impacto en la sobrevivencia de los pacientes con cáncer de pulmón.

REFERENCIAS

1. Kamangar F, Dores GM, Anderson WF. *Patterns of cancer incidence, mortality, and prevalence across five continents: defining priorities to reduce cancer disparities in different geographic regions of the world*. J Clin Oncol 2006;24:2137-2150.
2. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. *Global cancer statistics, 2002*. CA Cancer J Clin 2005;55:74-108.
3. *Lung Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008*. Available from: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=900>
4. *Lung Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008*. Summary. In: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/lung.asp>
5. *American Society for Cancer. Cancer facts & figures for hispanics/latinos 2009-2011*. Available from: <http://www.cancer.org/acs/groups/content/@nho/documents/document/ffhispanicslatinos20092011.pdf>
6. Jemal A, Ward E, Thun MJ. *Contemporary lung cancer trends among U.S. women*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14:582-585.
7. *Cancer Incidence in Five Continents. Age-standardized incidence rates, four-digit rubrics, and age-standardized and cumulative incidence rates, three-digit rubrics*. IARC Sci Publ 1992;120:871-1011.
8. Vincent RG, Pickren JW, Lane WW, et al. *The changing histopathology of lung cancer: a review of 1682 cases*. Cancer 1977;39:1647-1655.
9. Gabrielson E. *Worldwide trends in lung cancer pathology*. Respirology 2006;11:533-538.
10. Fu JB, Kau TY, Severson RK, Kalemkerian GP. *Lung cancer in women: analysis of the national Surveillance, Epidemiology, and End Results database*. Chest 2005;127:768-777.

11. Olak J, Colson Y. *Gender differences in lung cancer: have we really come a long way, baby?* J Thorac Cardiovasc Surg 2004;128:346-351.
12. Brambilla E. *The histologic reclassification of adenocarcinoma of the lung: implications for diagnosis and therapy.* American Society of Clinical Oncology. 2011 Educational Book: 279-284. Available from: <http://meetinglibrary.asco.org/sites/meetinglibrary.asco.org/files/Educational%20Book/PDF%20Files/2011/zds00111000279.pdf>
13. Medina FM, Barrera RR, Morales JF, Echegoyen RC, Chavarria JG, Rebora FT. *Primary lung cancer in Mexico City: a report of 1019 cases.* Lung Cancer 1996;14:185-193.
14. Zatloukal P, Kubík A, Pauk N, Tomásek L, Petruzelka L. *Adenocarcinoma of the lung among women: risk associated with smoking, prior lung disease, diet and menstrual and pregnancy history.* Lung Cancer 2003;41:283-293.
15. Albain KS, Unger J, Gotay CC, et al. *For the Southwest Oncology Group Lung Committee. Toxicity and survival by sex in patients with advanced non-small cell lung carcinoma (NSCLC) on modern Southwest Oncology Group (SWOG) trials.* J Clin Oncol 2007;25:7549.
16. Schiller JH, Harrington D, Belani CP, et al. *Eastern Cooperative Oncology Group. Comparison of four chemotherapy regimens for advanced non-small-cell lung cancer.* N Engl J Med 2002;346:92-98.
17. Wakelee HA, Wang W, Schiller JH, et al. *for the Eastern Cooperative Oncology Group. Survival differences by sex for patients with advanced non-small cell lung cancer on Eastern Cooperative Oncology Group trial 1594.* J Thorac Oncol 2006;1:441-446.
18. Ferguson MK, Wang J, Hoffman PC, et al. *Sex-associated differences in survival of patients undergoing resection for lung cancer.* Ann Thorac Surg 2000;69:245-249.
19. Alexiou C, Onyeaka CV, Beggs D, et al. *Do women live longer following lung resection for carcinoma?* Eur J Cardiothorac Surg 2002;21:319-325.
20. Sasco AJ, Secretan MB, Straif K. *Tobacco smoking and cancer: a brief review of recent epidemiological evidence.* Lung Cancer 2004;45 Suppl 2:S3-S9.
21. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. *Lung cancer in never smokers--a different disease.* Nat Rev Cancer 2007;7:778-790.
22. International Early Lung Cancer Action Program Investigators, Henschke CI, Yip R, Miettinen OS. *Women's susceptibility to tobacco carcinogens and survival after diagnosis of lung cancer.* JAMA 2006;296:180-184.
23. Gazdar AF, Thun MJ. *Lung cancer, smoke exposure, and sex.* J Clin Oncol 2007;25:469-471.
24. Subramanian J, Govindan R. *Lung cancer in never smokers: a review.* J Clin Oncol 2007;25:561-570.
25. Thun MJ, Henley SJ, Calle EE. *Tobacco use and cancer: an epidemiologic perspective for geneticists.* Oncogene 2002;21:7307-7325.
26. Couraud S, Zalcman G, Milleron B, Morin F, Souquet PJ. *Lung cancer in never smokers--a review.* Eur J Cancer 2012;48:1299-1311.
27. Kabat GC, Heo M, Miller AB, Rohan TE. *Scaling of weight for height in relation to risk of cancer at different sites in a cohort of Canadian women.* Am J Epidemiol 2013;177:93-101.
28. Smith L, Brinton LA, Spitz MR, et al. *Body mass index and risk of lung cancer among never, former, and current smokers.* J Natl Cancer Inst 2012;104:778-789.
29. Renehan AG, Leitzmann MF, Zwahlen M. *Re: body mass index and risk of lung cancer among never, former, and current smokers.* J Natl Cancer Inst 2012;104:1680-1681.
30. Kuri-Morales PA, González-Roldán JF, Hoy MJ, Cortés-Ramírez M. *Epidemiology of tobacco use in Mexico.* Salud Publica Mex 2006;48 Suppl 1:S91-S98.
31. Wardwell NR, Massion PP. *Novel strategies for the early detection and prevention of lung cancer.* Semin Oncol 2005;32:259-268.
32. 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 Suppl 3:S29-S55.
33. Hukkanen J, Jacob P 3rd, Benowitz NL. *Metabolism and disposition kinetics of nicotine.* Pharmacol Rev 2005;57:79-115.
34. Tsuchiya Y, Nakajima M, Yokoi T. *Cytochrome P450-mediated metabolism of estrogens and its regulation in human.* Cancer Lett 2005; 227:115-124.
35. Higashi E, Fukami T, Itoh M, et al. *Human CYP2A6 is induced by estrogen via estrogen receptor.* Drug Metab Dispos 2007; 35: 1935-1941.
36. Hemminki K, Koskinen M, Rajaniemi H, Zhao C. *DNA adducts, mutations, and cancer 2000.* Regul Toxicol Pharmacol 2000;32:264-275.
37. Rom WN, Tchou-Wong KM. *Molecular and genetic aspects of lung cancer.* Methods Mol Med 2003;75:3-26.
38. Cheng YW, Hsieh LL, Lin PP, et al. *Gender difference in DNA adduct levels among nonsmoking lung cancer patients.* Environ Mol Mutagen 2001;37:304-310.
39. Mollerup S, Berge G, Baera R, et al. *Sex differences in risk of lung cancer: Expression of genes in the PAH bioactivation pathway in relation to smoking and bulky DNA adducts.* Int J Cancer 2006;119:741-744.
40. Larsen JE, Colosimo ML, Yang IA, Bowman R, Zimmerman PV, Fong KM. *Risk of non-small cell lung cancer and the cytochrome P450A1 Ile462Val polymorphism.* Cancer Causes Control 2005;16:579-585.
41. Uppstad H, Osnes GH, Cole KJ, Phillips DH, Haugen A, Mollerup S. *Sex differences in susceptibility to PAHs is an intrinsic property of human lung adenocarcinoma cells.* Lung Cancer 2011;71:264-270.
42. Dally H, Edler L, Jäger B, et al. *The CYP3A4*1B allele increases risk for small cell lung cancer: effect of gender and smoking dose.* Pharmacogenetics 2003;13:607-618.
43. Gresner P, Gromadzinska J, Wasowicz W. *Polymorphism of selected enzymes involved in detoxification and biotransformation in relation to lung cancer.* Lung Cancer 2007;57:1-25.
44. Dresler CM, Fratelli C, Babb J, Everley L, Evans AA, Clapper ML. *Gender differences in genetic susceptibility for lung cancer.* Lung Cancer 2000;30:153-160.
45. Tang DL, Rundle A, Warburton D, et al. *Associations between both genetic and environmental biomarkers and lung cancer: evidence of a greater risk of lung cancer in women smokers.* Carcinogenesis 1998;19:1949-1953.
46. Zhan P, Wang Q, Qian Q, Wei SZ, Yu LK. *CYP1A1 MspI and exon7 gene polymorphisms and lung cancer risk:*

- an updated meta-analysis and review. *J Exp Clin Cancer Res* 2011;30:99.
47. Wang H, Jin G, Wang H, et al. Genetic susceptibility of lung cancer associated with common variants in the 3' untranslated regions of the adenosine triphosphate-binding cassette B1 (ABCB1) and ABCC1 candidate transporter genes for carcinogen export. *Cancer* 2009;115:595-607.
 48. Vilmar A, Sørensen JB. Excision repair cross-complementation group 1 (ERCC1) in platinum-based treatment of non-small cell lung cancer with special emphasis on carboplatin: a review of current literature. *Lung Cancer* 2009;64:131-139.
 49. Su C, Zhou S, Zhang L, et al. ERCC1, RRM1 and BRCA1 mRNA expression levels and clinical outcome of advanced non-small cell lung cancer. *Med Oncol* 2011;28:1411-1417.
 50. Olaussen KA, Dunant A, Fouret P, et al. IALT Bio Investigators. DNA repair by ERCC1 in non-small-cell lung cancer and cisplatin-based adjuvant chemotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:983-991.
 51. Lord RV, Brabender J, Gandara D, et al. Low ERCC1 expression correlates with prolonged survival after cisplatin plus gemcitabine chemotherapy in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2002;8:2286-2291.
 52. Ceppi P, Volante M, Novello S, et al. ERCC1 and RRM1 gene expressions but not EGFR are predictive of shorter survival in advanced non-small-cell lung cancer treated with cisplatin and gemcitabine. *Ann Oncol* 2006;17: 1818-1825.
 53. Zhou W, Gurubhagavatula S, Liu G, et al. Excision repair cross-complementation group 1 polymorphism predicts overall survival in advanced non-small cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Clin Cancer Res* 2004;10:4939-4943.
 54. Holm B, Mellempgaard A, Skov T, Skov BG. Different impact of excision repair cross-complementation group 1 on survival in male and female patients with inoperable non-small-cell lung cancer treated with carboplatin and gemcitabine. *J Clin Oncol* 2009;27:4254-4259.
 55. Ren S, Zhou S, Wu F, et al. Association between polymorphisms of DNA repair genes and survival of advanced NSCLC patients treated with platinum-based chemotherapy. *Lung Cancer* 2012;75:102-109.
 56. Yin Z, Zhou B, He Q, et al. Association between polymorphisms in DNA repair genes and survival of non-smoking female patients with lung adenocarcinoma. *BMC Cancer* 2009;9:439.
 57. Kiyohara C, Takayama K, Nakanishi Y. Lung cancer risk and genetic polymorphisms in DNA repair pathways: a meta-analysis. *J Nucleic Acids* 2010;2010:701760.
 58. Zhan P, Wang Q, Wei SZ, et al. ERCC2/XPD Lys751Gln and Asp312Asn gene polymorphism and lung cancer risk: a meta-analysis involving 22 case-control studies. *J Thorac Oncol* 2010;5:1337-1345.
 59. Yin Z, Ma R, Cui Z, Li M, He Q, Zhou B. Association of genetic polymorphism in the DNA repair gene XPD with risk of lung cancer in nonsmoking females. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* 2006;9:492-496.
 60. Tibaldi C, Giovannetti E, Vasile E, et al. Correlation of CDA, ERCC1, and XPD polymorphisms with response and survival in gemcitabine/cisplatin-treated advanced non-small cell lung cancer patients. *Clin Cancer Res* 2008;14:1797-1803.
 61. Qian B, Zhang H, Zhang L, Zhou X, Yu H, Chen K. Association of genetic polymorphisms in DNA repair pathway genes with non-small cell lung cancer risk. *Lung Cancer* 2011;73:138-146.
 62. Kiyohara C, Yoshimasu K. Genetic polymorphisms in the nucleotide excision repair pathway and lung cancer risk: a meta-analysis. *Int J Med Sci* 2007;4:59-71.
 63. Dong S, Guo AL, Chen ZH, et al. RRM1 single nucleotide polymorphism -37C-->A correlates with progression-free survival in NSCLC patients after gemcitabine-based chemotherapy. *J Hematol Oncol* 2010;3:10.
 64. Tibaldi C, Giovannetti E, Tiseo M, et al. Correlation of cytidine deaminase polymorphisms and activity with clinical outcome in gemcitabine-/platinum-treated advanced non-small-cell lung cancer patients. *Ann Oncol* 2012;23:670-677.
 65. Liu L, Yuan P, Wu C, et al. Assessment of XPD Lys751Gln and XRCC1 T-77C polymorphisms in advanced non-small-cell lung cancer patients treated with platinum-based chemotherapy. *Lung Cancer* 2011;73:110-115.
 66. Sreeja L, Syamala VS, Syamala V, et al. Prognostic importance of DNA repair gene polymorphisms of XRCC1 Arg399Gln and XPD Lys751Gln in lung cancer patients from India. *J Cancer Res Clin Oncol* 2008;134:645-652.
 67. Kiyohara C, Takayama K, Nakanishi Y. Association of genetic polymorphisms in the base excision repair pathway with lung cancer risk: a meta-analysis. *Lung Cancer* 2006;54:267-283.
 68. Stabile LP, Davis AL, Gubish CT, et al. Human non-small cell lung tumors and cells derived from normal lung express both estrogen receptor alpha and beta and show biological responses to estrogen. *Cancer Res* 2002; 62:2141-2150.
 69. Brinton LA, Gierach GL, Andaya A, et al. Reproductive and hormonal actors and lung cancer risk in the NIH-AARP Diet and Health Study cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:900-911.
 70. Ganti AK, Sahmoun AE, Panwalkar AW, Tendulkar KK, Potti A. Hormone replacement therapy is associated with decreased survival in women with lung cancer. *J Clin Oncol* 2006;24:59-63.
 71. Kabat GC, Miller AB, Rohan TE. Reproductive and hormonal factors and risk of lung cancer in women: a prospective cohort study. *Int J Cancer* 2007;120:2214-2220.
 72. Schwartz AG, Wenzlaff AS, Prysak GM, et al. Reproductive factors, hormone use, estrogen receptor expression and risk of non small-cell lung cancer in women. *J Clin Oncol* 2007;25:5785-5792.
 73. Kawai H, Ishii A, Washiya K, et al. Estrogen receptor alpha and beta are prognostic factors in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 2005;11:5084-5089.
 74. Schwartz AG, Prysak GM, Murphy V, et al. Nuclear estrogen receptor beta in lung cancer: expression and survival differences by sex. *Clin Cancer Res* 2005;11:7280-7287.

75. Wu CT, Chang YL, Shih JY, Lee YC. *The significance of estrogen receptor beta in 301 surgically treated non-small cell lung cancers*. J Thorac Cardiovasc Surg 2005;130:979-986.
76. Stabile LP, Dacic S, Land SR, et al. *Combined analysis of estrogen receptor beta-1 and progesterone receptor expression identifies lung cancer patients with poor outcome*. Clin Cancer Res 2011;17:154-164.
77. Verma MK, Miki Y, Sasano H. *Aromatase in human lung carcinoma*. Steroids 2011;76:759-764.
78. Taioli E, Wynder EL. *Re: Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women*. J Natl Cancer Inst 1994;86:869-870.
79. Zang EA, Wynder EL. *Differences in lung cancer risk between men and women: examination of the evidence*. J Natl Cancer Inst 1996;88:183-192.
80. Larsen JE, Minna JD. *Molecular biology of lung cancer: clinical implications*. Clin Chest Med 2011;32:703-740.
81. Campling BG, el-Deiry WS. *Clinical implications of p53 mutations in lung cancer*. Methods Mol Med 2003;75:53-77.
82. Toyooka S, Tsuda T, Gazdar AF. *The TP53 gene, tobacco exposure, and lung cancer*. Hum Mutat 2003;21:229-239.
83. Anna L, Holmila R, Kovács K, et al. *Relationship between TP53 tumour suppressor gene mutations and smoking-related bulky DNA adducts in a lung cancer study population from Hungary*. Mutagenesis 2009;24:475-480.
84. Ciardiello F, De Vita F, Oritura M, Tortora G. *The role of EGFR inhibitors in non-small cell lung cancer*. Curr Opin Oncol 2004;16:130-135.
85. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. *Lung cancer*. N Engl J Med 2008;359:1367-1380.
86. Sequist LV, Lynch TJ. *EGFR tyrosine kinase inhibitors in lung cancer: an evolving story*. Annu Rev Med 2008;59:429-442.
87. Matsuo K, Ito H, Yatabe Y, et al. *Risk factors differ for non-small-cell lung cancers with and without EGFR mutation: assessment of smoking and sex by a case-control study in Japanese*. Cancer Sci 2007;98:96-101.
88. Li C, Sun Y, Fang R, et al. *Lung adenocarcinomas with HER2-activating mutations are associated with distinct clinical features and HER2/EGFR copy number gains*. J Thorac Oncol 2012;7:85-89.
89. Soung YH, Lee JW, Kim SY, et al. *Somatic mutations of the ERBB4 kinase domain in human cancers*. Int J Cancer 2006;118:1426-1429.
90. Riely GJ, Marks J, Pao W. *KRAS mutations in non-small cell lung cancer*. Proc Am Thorac Soc 2009;6:201-205.
91. D'Arcangelo M, Cappuzzo, F. *K-Ras Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer: Prognostic and Predictive Value*. ISRN Molecular Biology 2012; (2012). ID 837306, doi:10.5402/2012/837306.
92. Shriver SP, Bourdeau HA, Gubish CT, et al. *Sex-specific expression of gastrin-releasing peptide receptor: relationship to smoking history and risk of lung cancer*. J Natl Cancer Inst 2000;92:24-33.
93. Crystal AS, Shaw AT. *New targets in advanced NSCLC: EML4-ALK*. Clin Adv Hematol Oncol 2011;9:207-214.
94. Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S, et al. *Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations*. J Clin Oncol 2011;29:3574-3579.
95. Aguayo F, Castillo A, Koriyama C, et al. *Human papillomavirus-16 is integrated in lung carcinomas: a study in Chile*. Br J Cancer 2007;97:85-91.
96. Cheng YW, Wu MF, Wang J, et al. *Human papillomavirus 16/18 E6 oncoprotein is expressed in lung cancer and related with p53 inactivation*. Cancer Res 2007;67:10686-10693.
97. Planchard D, Loriot Y, Goubar A, Commo F, Soria JC. *Differential expression of biomarkers in men and women*. Semin Oncol 2009;36:553-565.
98. Chen YC, Chen JH, Richard K, Chen PY, Christiani DC. *Lung adenocarcinoma and human papillomavirus infection*. Cancer 2004;101:1428-1436.
99. Yousem SA, Otori NP, Sonmez-Alpan E. *Occurrence of human papillomavirus DNA in primary lung neoplasms*. Cancer 1992;69:693-697.
100. Kuang PP, Kong XJ. *Lung cancer in Asian women*. N A J Med Sci 2009;2:69-73.
101. Nair HB, Luthra R, Kirma N, et al. *Induction of aromatase expression in cervical carcinomas: effects of endogenous estrogen on cervical cancer cell proliferation*. Cancer Res 2005;65:11164-11173.
102. Prabhu PR, Jayalekshmi D, Pillai MR. *Lung Cancer and Human Papilloma Viruses (HPVs): Examining the molecular evidence*. J Oncol 2012;2012:750270.
103. Li YJ, Tsai YC, Chen YC, Christiani DC. *Human papilloma virus and female lung adenocarcinoma*. Semin Oncol 2009;36:542-552.
104. Thomas L, Doyle LA, Edelman MJ. *Lung cancer in women: emerging differences in epidemiology, biology, and therapy*. Chest 2005;128:370-381.
105. Rezazadeh A, Laber DA, Ghim SJ, Jenson AB, Kloecker G. *The role of human papilloma virus in lung cancer: a review of the evidence*. Am J Med Sci 2009;338:64-67.
106. Zapata-Benavides P, Saavedra-Alonso S, Zamora-Avila D, et al. *Mouse mammary tumor virus-like gene sequences in breast cancer samples of Mexican women*. Intervirology 2007;50:402-407.
107. Trejo-Avila LM, Zapata-Benavides P, Barrera-Rodríguez R, et al. *Mouse mammary tumor virus-like gene sequences are present in lung patient specimens*. Virology J 2011;8:451.

✉ **Correspondencia:**

Dr. Raúl Barrera Rodríguez
Departamento de Bioquímica y Medicina Ambiental,
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
Ismael Cosío Villegas. Calzada de Tlalpan 4502,
Colonia Sección XVI, 14080, México, D.F.
Teléfono: 52-5554871771
Correo electrónico: barrerrarr@hotmail.com;
raul_barrera@iner.gob.mx