

Correspondencia

Silvia Quadrelli,
Hospital Británico, Perdriel 74,
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
TEL: (54-11) 43096400
e-mail: Silvia.quadrelli@gmail.com

Recibido: 07/07/2010

Aceptado: 11/08/2010

Cáncer de pulmón en no fumadores

Autores Ileana Palma¹, Silvia Quadrelli¹, Sebastián Lamot¹, Marcos Hernández¹, Gustavo Lyons¹, Julio Venditti¹

¹Centro de Oncología Torácica del Hospital Británico de Buenos Aires

Resumen

Estudios provenientes de muchos países asiáticos establecen que los pacientes con cáncer de pulmón no fumadores (CPNF) constituyen un grupo de pacientes que no deben ser ignorados. Afecta mayormente a mujeres, y los factores de riesgo propuestos incluyen la exposición ambiental al humo de tabaco, radón, asbestos, vapores de aceites, infección viral por papiloma y susceptibilidad genética. El adenocarcinoma es el subtipo histológico predominante reportado, y las mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (RFCE) han sido detectadas frecuentemente en este grupo. Mejores tasas de respuestas al tratamiento con inhibidores del RFCE en pacientes con CPNF avanzado indican un comportamiento distinto en estos pacientes. El propósito de esta revisión es evaluar las implicancias prácticas que podrían tener estas diferencias.

Palabras clave > cáncer de pulmón células no pequeñas, cáncer de pulmón en no fumadores, inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico

Abstract

Lung cancer in nonsmokers

Studies from many Asian countries report that the group of patients with lung cancer and are never smokers (LCNS) should not be ignored. It affects mostly women, and the known risk factors include environmental exposure to tobacco smoke, radon, asbestos and oil fumes, human papillomavirus infection and genetic susceptibility. Adenocarcinoma is the predominant histologic subtype reported, and epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations have frequently been detected in this group. Best response rates to treatment with EGFR inhibitors in patients with advanced LCNS indicate a different prognosis in these patients. The purpose of this review is to assess the practical implications that this difference could have.

Key words > Non Small Cell Lung Cancer, Lung cancer in nonsmokers, inhibitors of epidermal growth factor receptor

El cáncer de pulmón (CP) es la causa de muerte por cáncer más frecuente en todo el mundo.

En la mayoría de los casos el hábito de fumar es el principal factor de riesgo para el desarrollo de esta neoplasia, tal como ha sido demostrado a partir de la evidencia epidemiológica desde la década de 1950¹ que mostraba que, en países occidentales, 85-90% de los casos de cáncer de pulmón están asociados al consumo de tabaco².

Sin embargo, hay un grupo de pacientes que desarrollan la enfermedad sin estar expuestos al tabaco. La atención sobre este tema se ha intensificado recientemente ya que obliga a conside-

rar otros factores de riesgo y puede tener implicancias terapéuticas diferentes.

En estos últimos tiempos la investigación se ha orientado hacia este grupo ignorado, al hacerse obvio que no son tan escasos y que al menos un 15% de los hombres y un 53% de las mujeres con cáncer de pulmón de todo el mundo son no fumadores³⁻⁵. Además, el hallazgo de las mutaciones somáticas del receptor del factor de crecimiento epidérmico (RFCE) demostró que las mismas eran más frecuentes entre los tumores de pulmón de los no fumadores⁶, y que estas mutaciones podrían explicar las altas tasas de respuesta a un particu-

lar agente terapéutico, como gefitinib o erlotinib, lo cual implicaría que estos pacientes podrían tener un enfoque terapéutico específico^{7,8,9}.

El propósito de esta revisión es evaluar y comprender estas diferencias, que podrían tener una implicancia práctica en el pronóstico y terapéutica de esta enfermedad.

Epidemiología

No está claro si el aumento de la incidencia de CPNF representa verdaderamente el aumento de un tipo particular de neoplasia de pulmón, o es simplemente el reflejo del aumento de la población no fumadora¹⁰.

Muchos estudios epidemiológicos mostraron que las características del CPNF son significativamente diferentes, fundamentalmente en términos de sexo y lugar de residencia^{11,12}.

El CPNF es más frecuente en mujeres que en los hombres. Estos datos son provenientes de 6 estudios de cohortes diferentes, que demostraron que la tasa de incidencia ajustada a la edad en no fumadores estaba en un rango de 14.4 a 20.8 por 100000 personas/año para las mujeres y de solamente 4.8 a 13.7 por 100000 personas/año para los hombres. Esto certifica las observaciones tempranas que sugerían que las mujeres estarían más predisuestas que los hombres a tener CP no asociado al tabaco¹³.

La variación geográfica muestra que más del 90% de los hombres y 75 a 85% de las mujeres en los Estados Unidos y la Unión Europea con CP son fumadores^{3,5,14}, la proporción de mujeres asiáticas con CP que fuman es mucho más baja, y (con variaciones de una región a otra) el tabaco no explica más del 25% (Korea) al 56% (Hong Kong) de todos los CP^{3,11,13,15}.

Una revisión de 16 estudios antes de 1990 apoyó la observación que el adenocarcinoma es el tipo histológico más común de CPNF³. Estos hallazgos han sido confirmados posteriormente en varios estudios (Tabla 1), habiendo sido observados en todas las regiones geográficas¹⁶⁻¹⁸.

Recientemente han sido publicadas evidencias que sugieren que los no fumadores con CP también tienen mejor supervivencia comparada con los fumadores, después de ajustarla al sexo, el performance status, el estadio, las comorbilidades, la pérdida de peso significativa y el tratamiento¹⁹.

Esta mejor sobrevida sugiere que el CPNF puede ser biológicamente diferente y más indolente. En el análisis molecular de tumores no pequeñas células (CPNCP) (en un estudio de erlotinib versus placebo) se sugiere que los tumores con mutaciones del RFCE, cuando no son tratados, pueden tener un comportamiento más indolente²⁰. Como las mutaciones del RFCE son más comúnmente halladas en no fumadores, esta afirmación apoya la hipótesis del comportamiento menos agresivo en los no fumadores. Es también verdad que los subtipos histológicos que están asociados exclusivamente con el hábito de fumar (como el cáncer de células pequeñas y la variante pleomórfica del CPNCP) tienen un comportamiento extremadamente agresivo que puede sesgar la comparación.

Previamente a la comunicación del diferente comportamiento de las mutaciones del RFCE, otras diferencias genéticas ya habían sido descritas entre fumadores y no fumadores. Éstas incluyen las deleciones del brazo corto del cromosoma 3, mutaciones de P53 y genes K-ras²¹⁻²⁴.

El epitelio bronquial y bronquiolar normal de los pacientes con CPNF expresa mutaciones RFCE dentro del tumor²⁵ mientras que no hay alteraciones del epitelio normal entre los tumores que no expresaban mutaciones RFCE²⁶.

Factores de Riesgo

Se han identificado otros factores no tabáquicos implicados en el aumento del riesgo de CP, pero aún no se ha hallado claramente el principal factor causal en no fumadores. Los principales factores de riesgo potencialmente involucrados son genéticos, ambientales y hormonales.

a. Factores Genéticos

El hecho que sólo el 20% de los fumadores desarrolla CP, sumado a la evidencia que muchos no fumadores también lo hacen, sugiere que el polimorfismo genético puede ser responsable de una mayor susceptibilidad a los factores de riesgo²⁷. Son varios los genes candidatos, más probablemente los genes que codifican las enzimas involucradas en la activación, detoxificación y reparación del daño causado por el tabaco.

Un hallazgo clave provino del extenso análisis de 52 familias que identificó por primera vez un patrón genético de mayor susceptibilidad para

padecer CP con cambios en el locus del cromosoma 6q23-25²⁸. Es sabido que los pacientes con CPNF tienen una edad media al diagnóstico siete años más temprana que los fumadores^{3, 11} y que entre los asiáticos, los pacientes más jóvenes con CP tienden a ser no fumadores. Esto apoya la hipótesis de la influencia genética, ya que en la mayoría de los cánceres de comienzo temprano parece haber alguna predisposición genética.

El papel de la herencia en las mujeres con CPNF fue examinado en un estudio caso-control en Asia²⁹. La presencia de antecedentes familiares de cáncer de la vía aérea en familiares de primer grado (2/3 de ellos habían tenido CP) confirmó un riesgo para CPNCP 30% mayor (n=646. IC 95%: 0,9 a 1,8). La asociación familiar fue más fuerte en el subgrupo de pacientes con adenocarcinoma de pulmón (OR 1,5, IC 95%: 1,0 a 2,2)²⁹.

Tokuhata y Lilienfeld³⁰ comunicaron un aumento de la mortalidad por CP en familiares de pacientes con CPNCP, especialmente entre las mujeres no fumadoras. Otros estudios, incluyendo estudios casos-control^{30, 31} y registros epidemiológicos³², han mostrado un aumento al doble en el riesgo de CP entre los familiares, aún ajustado por tabaquismo y edad, en algunos estudios para todos los casos y en otros limitado a los casos de aparición temprana^{30, 32, 33}. Resultados similares fueron obtenidos en otros estudios tanto asiáticos como europeos³³⁻³⁶.

El análisis de varios de estos estudios tiene limitaciones por la escasa cantidad de pacientes o la diferente definición de «jóvenes» que impide comparaciones entre los mismos. Pero a pesar de estas limitaciones, la mayoría de la evidencia epidemiológica sugiere un leve a moderado aumento en el riesgo de CP entre los familiares de los pacientes con CP, especialmente entre aquellos con inicio temprano de la enfermedad, riesgo que no parece limitarse solamente al CP, ya que ha sido demostrado que los familiares de los pacientes con CPNF tenían un riesgo aumentado para otros tipos de cáncer³³ además del CP, y que una historia de aparición temprana (antes de los 50 años) de cáncer (incluyendo cáncer de mama, pulmón, piel y colon) entre los familiares de primer grado se asocia con un riesgo significativamente mayor para CP³⁷.

Aunque la mayoría de los estudios han descripto la existencia de estas asociaciones, otros no han

podido demostrarlas. Etzel y col. evaluaron el riesgo de cáncer relacionado al tabaco (pulmón, vejiga, cabeza y cuello, riñón y páncreas) entre los familiares de los pacientes con CP. No encontraron evidencia de aumento de riesgo familiar entre los pacientes jóvenes con CP (55 años)³⁸, ni de un mayor riesgo de CP entre los familiares de las personas no fumadoras. Sin embargo, el número de los pacientes no fumadores en su estudio fue muy pequeño (10%).

Las diferencias inter-étnicas en la incidencia de CP también sugieren un componente genético de riesgo. Un extenso estudio realizado en EE.UU. en CP de aparición temprana (en los pacientes de menos de 50 años), encontró que los familiares de primer grado de los individuos afro-americanos tienen mayor riesgo de CP que los caucásicos^{37, 38}.

En el análisis de la mayor prevalencia familiar es difícil determinar el rol relativo del patrimonio genético y el ambiente, dado que las familias comparten un entorno similar. Si la mayor frecuencia de cáncer en una determinada familia es el resultado de la exposición al humo de tabaco en la misma casa, o es verdaderamente una mayor predisposición de las personas, puede ser muy difícil de determinar.

Pese a esta falta de certeza, ha habido importantes aportes recientes sobre el rol de la genética. A partir de los estudios antes mencionados de la identificación de un locus de susceptibilidad en el brazo corto del cromosoma 6 se especula que la herencia genética del CP posiblemente involucra oncogenes de baja penetrancia o genes supresores de tumores²⁸. Esta área particular en el cromosoma 6 incluye más de 100 genes, y algunos de ellos son candidatos potenciales para el rol de un gen de susceptibilidad al CP. Es posible que incluso una exposición breve al humo de tabaco se traduzca en un riesgo desproporcionadamente alto en los portadores de este gen³⁹. El modelo de un gen autosómico codominante parece ser el mejor ajuste para explicar la mayor prevalencia familiar de CP⁴⁰.

El mecanismo exacto a través del cual actúan las influencias genéticas no está completamente determinado. Otros mecanismos adicionales podrían involucrar el metabolismo de los carcinógenos, la reparación del ADN^{41, 42} la apoptosis, la angiogénesis y otros marcadores moleculares aún no bien determinados.

Tabla 1. Distribución de los tipos histológicos en CPNF. (Reproducido con permiso. © 2008 Sociedad Americana de Oncología Clínica. Todos los derechos reservados. Subramanian J. y Govindan R. J Clin Oncol 2007 Feb 10; 25(5): 561-70.)

Referencia	Región	N	Tipos Histológicos (% de pacientes)				
			Adenocarcinoma	Bronquioloalveolar	Epidermoide	Céls. Grandes Céls. Pequeñas	
Fontham et al ¹⁸	USA	653	76	-	10	11*	-
Toh et al ⁹¹	Singapore	286	70	-	6	-	-
Yu et al ⁵⁵	Hong Kong	200	68	-	4	4	-
Kreuzer et al ³⁵	Alemania	118	64	-	12	-	11
Ko et al ³	Taiwan	106	65	-	17	3	15
Kabat and Wynder ¹⁷	USA	134	62	12	16	4	5
Boffetta et al ¹⁰	Europa	650	51	-	27	-	-

*Incluye Carcinoma de Céls. Pequeñas

**Los autores, editores y ASCO no se hace responsable por errores u omisiones en las traducciones.

b. Factores Ambientales

El tabaquismo pasivo es una causa conocida de CP entre los no fumadores. Más de 50 estudios han verificado esta asociación⁴³.

La asociación entre exposición ambiental al tabaco (EAT) y CP en los cónyuges de los fumadores fue reportado por primera vez hace 30 años⁴⁴. Posteriormente, en 1992, la Environmental Protection Agency publicó una revisión de los estudios epidemiológicos sobre el efecto de EAT⁴⁵. Este informe comunicó que la EAT podría producir 3.000 muertes por CP por año en los Estados Unidos. Sin embargo, muchos de los estudios incluidos en esta evaluación global tenían escaso número de pacientes y errores de clasificación o sesgos de selección. En la 10ª monografía sobre «Habitado de fumar y Control de Tabaco» del Instituto Nacional de Cáncer se revisaron los estudios publicados entre 1991 y 1997 en los Estados Unidos, Europa y Asia⁴⁶. El informe concluyó que la EAT resultó en un riesgo superior al 20% para el desarrollo de CP en no fumadores. En comparación con el informe de 1992 de la Environmental Protection Agency, este reporte incluyó estudios con muestras de tamaño más grandes y mejor control de los sesgos potenciales. The International Agency for Research on Cancer estima que el incremento del riesgo de desarrollar CP por la EAT sería del 35% en hombres y 25% en las mujeres en comparación con los hombres y mujeres no expuestos⁴⁷, resultados similares a los publicados por el Center for Disease Control (CDC) en los EEUU⁴⁸.

Los estudios asiáticos demostraron resultados similares. En un estudio poblacional prospectivo,

basado en 28.414 mujeres japonesas nunca fumadoras, el índice de riesgo (IR) de cáncer de pulmón en las mujeres que vivían con sus esposos fumadores fue de 1.34, identificándose una clara asociación para el adenocarcinoma (IR: 2.03)⁴⁹.

En Europa en el 2005, Vineis y col. publicaron un estudio de casos-control sobre más de 500.000 voluntarios de 10 países europeos enrolados entre 1993 y 1998. Este estudio incluyó a 123.479 no fumadores o ex-fumadores (95.947 eran mujeres) de los cuales 97 desarrollaron CP. Este estudio europeo no detectó un aumento estadísticamente significativo del riesgo para desarrollar CP debido a la EAT⁵⁰.

Pese a la importancia que tiene, el tabaquismo pasivo no puede explicar todos los casos de cáncer de pulmón entre los no fumadores, ya que sólo unas 3.000 muertes por CP en los EE.UU. eran atribuibles al mismo⁴⁸, lo que deja a la mayoría de los casos sin un factor causal identificable. Además, las diferencias moleculares entre los tumores de fumadores y no fumadores sugieren que es poco probable que el factor causal sea el humo del tabaco; dado que si fuera el agente etiológico común del mismo debería resultar usualmente en perfiles genómicos similares.

Otras causas bien descritas incluyen la exposición al asbesto, radón, arsénico, cromo, níquel, alquitrán y hollín. Sin embargo, sólo unos pocos de estos agentes se han estudiado específicamente en no fumadores. Una revisión de la literatura sobre el CPNF en trabajadores detectó que el asbesto, los productos de desintegración del radón y, posiblemente el arsénico son carcinógenos ocupacionales^{51, 52}. Abbey et al. en un estudio sobre no

fumadores encontraron que las partículas inhalables de menos de $10 \mu\text{m}$ de diámetro mostraron una fuerte asociación con muertes por CP en hombres, mientras que Gorlova et al. mostraron que la exposición a polvos en no fumadores se asoció con un mayor riesgo de CP^{37, 52}.

Han sido postulados varios mecanismos posibles de influencia ambiental en distintos estudios epidemiológicos, pero muchos de los resultados obtenidos no se han reproducido en estudios similares. Muchos estudios de evaluación de riesgo centrados en los individuos no fumadores se han realizado en Asia y esto puede incluir algunas consideraciones especiales relacionadas con la raza, la geografía o el ambiente.

La baja incidencia de consumo de tabaco en las mujeres chinas que desarrollan CP dio lugar a la búsqueda de otros factores de riesgo potenciales como podrían ser la forma de cocinar la tradicional comida china con altas temperaturas de los aceites (ej. freír versus revolver y freír), la presencia o ausencia de extractores de humo, y el tiempo total de trabajo en cocción medido en años^{53, 54}.

En un estudio caso-control en Taiwán, se demostró un mayor riesgo de CP entre las mujeres que esperaban hasta que el aceite de cocina se hubiera calentado y no utilizaban un extractor de humos, lo que sugiere que una proporción de casos de CP puede ser atribuible a la exposición de vapores del aceite que contienen hidrocarburos aromáticos policíclicos cancerígenos, así como aldehídos y otros mutágenos^{55, 56}. Otro estudio, de 672 mujeres con CP (65% no fumadoras) y 735 controles, identificó que la exposición a vapores de aceite de colza se asocia con mayor riesgo de contraer CP. Es interesante que estudios experimentales en líneas celulares han informado que las emisiones de vapores a partir del aceite de colza y de soja calentada serían mutagénicas^{57, 58}.

En otras investigaciones se observó que la exposición a humos/ vapores de carbón también se asocian con un mayor riesgo de CP en las mujeres chinas^{59, 60}. Por ejemplo, un reporte caso-control (965 pacientes y 959 controles) informó de un aumento del riesgo de CP (riesgo relativo 1,5, IC 95%: 1,1-2,0) con el uso de la calefacción Kang, una forma de calefacción de interior que utiliza carbón⁶¹.

Otro tipo de factor de riesgo diferente es la probable influencia de agentes virales. Por ejemplo en Taiwán, los investigadores encontraron una alta prevalencia de virus del papiloma humano

(VPH) tipos 16/18 entre las pacientes femeninas no fumadoras con cáncer de pulmón en comparación con los varones, lo cual sugirió una asociación entre el VPH y el CP⁶². Posteriormente, el mismo grupo analizó el ADN del VPH en sangre y encontró que la tasa de prevalencia de VPH tipo 16/18 en los casos de CP fue significativamente mayor que entre los controles sin cáncer^{63, 64}.

Otros estudios de caso-control han encontrado que la dieta puede afectar el riesgo de cáncer de pulmón, incluyendo un efecto protector de los tomates y la lechuga, y un efecto perjudicial del consumo de la carne⁶⁵. Los fito-estrógenos de la dieta también han demostrado estar asociados con una reducción en el riesgo de CP⁶⁶.

¿Cómo interpretar la abundancia de estudios, principalmente de casos-controles, que sugieren el efecto protector o perjudicial de un factor ambiental o genético? El punto importante a tener en cuenta es que los factores estudiados no se producen de forma aislada. Cada individuo es genéticamente heterogéneo y expuesto a múltiples factores en el medio ambiente. Sin duda el medio ambiente juega un papel dominante en la mayoría de los cánceres más frecuentes, pero la contribución de los factores genéticos no puede ser desestimada. La hipótesis más probable (como ha sido demostrada para otras enfermedades) es la presencia de interacciones gen-ambiente en la causalidad del CP. Los no fumadores representan sujetos ideales para examinar factores causales desconocidos dado que su influencia no está ensombrecida por el abrumador efecto de la exposición al tabaco.

c. Factores Hormonales

El factor hormonal es difícil de analizar por las marcadas diferencias de la prevalencia de tabaquismo según el sexo. Algunos grupos han sugerido que las mujeres fumadoras son más susceptibles al CP y aquellas con CP se comportan de manera diferente a los hombres. Sin embargo, estas afirmaciones aún son controvertidas y no han podido ser confirmadas por varios estudios independientes⁶⁷.

Debido a que el CPNF afecta desproporcionadamente a las mujeres más que hombres, no es sorprendente que haya un considerable interés en explorar el papel de los estrógenos en la enfermedad.

Algunos de los estudios más relevantes están por supuesto relacionados a la terapia de reem-

plazo hormonal (TRH). Sin embargo, el papel de la TRH ha generado resultados contradictorios. En casi 500 pacientes femeninas con cáncer de pulmón, se detectó una asociación significativa entre una menor mediana de edad al momento del diagnóstico de CP y un menor tiempo de supervivencia en las mujeres que estaban utilizando TRH en el momento del diagnóstico⁶⁸. Este efecto fue más evidente en las fumadoras, comparados con las no fumadoras, sugiriendo una interacción entre los estrógenos y los carcinógenos del tabaco⁶⁹. Otros estudios no han podido confirmar esta asociación. Blackman y col.⁷⁰ comunicaron que la TRH no aumentó el riesgo de desarrollar CP (OR 1.0. IC95%: 0.8-1.4), pero el tamaño de la muestra era pequeña, mientras que Schabath y col.⁷¹ comunicaron que la TRH tenía un efecto protector sobre las mujeres para desarrollar cáncer de pulmón, con una reducción global del riesgo del 35%.

Los receptores de estrógenos (RE) han sido detectados en pulmón tanto en tejidos normales como en tejido neoplásico en hombres y mujeres⁷². La activación de los RE incrementa la expresión de determinados genes, lo que conduce a un aumento de la proliferación celular y crecimiento del tumor⁷³. La expresión de los RE en el tejido de cáncer de pulmón se demostró con mayor frecuencia en mujeres (85%) que en hombres (15%)⁷⁴. La expresión de los receptores en las muestras de tejido de CP de las mujeres fue más frecuente que en el tejido pulmonar normal adyacente, diferencia que no se ha observado en los hombres. Es sabido que la respuesta proliferativa a los estrógenos vinculadas a líneas celulares en CPNCP es probablemente mediada a través de los RE. Los productos metabólicos de los estrógenos (estrógeno catecol) pueden interactuar directamente con el ADN, dando lugar a mutaciones críticas conducentes a la carcinogénesis⁷⁵. Probablemente las variaciones en las vías metabólicas implicadas en el metabolismo de los estrógenos también pueden jugar un papel en la susceptibilidad a desarrollar cáncer de pulmón.

Por lo tanto, si bien no hay clara evidencia que sugiera un papel causal de los estrógenos en el desarrollo de CPNF en el momento actual, el incremento en la expresión de los RE en el tejido tumoral de las mujeres y los efectos proliferativos de los estrógenos en las células requieren una mayor investigación para aclarar su papel en la etiopatogénesis del CPNF.

Cambios Moleculares

La carcinogénesis es un proceso de paso a paso caracterizado por la acumulación de mutaciones que concluye en un tumor maligno invasivo, siendo el mejor ejemplo la secuencia adenoma-carcinoma en el cáncer de colon. Varios cambios moleculares se han descrito en el cáncer de pulmón relacionado con el tabaco y en el CPNF (Figura 1). Algunos de estos cambios son exclusivos del CPNF e incluyen anomalías cromosómicas, la activación de oncogenes, la inactivación de genes supresores de tumores, y las mutaciones de los genes implicados en la reparación del ADN.

Los perfiles de expresión genética del adenocarcinoma de pulmón y los tejidos pulmonares normales de los no fumadores han sido comparados con los mismos tejidos de los pacientes fumadores. Powell y col. comunicaron que en el tejido pulmonar normal adyacente a los tumores en los fumadores existía un patrón de expresión génica similar a la observada en los tumores, mientras que estos cambios no fueron vistos en el tejido pulmonar aparentemente normal adyacente al cáncer de pacientes sin antecedentes de consumo de tabaco⁷⁶. También fueron descritos algunos cambios genéticos específicos del CPNF, como una menor expresión de los genes asociados con el factor de crecimiento tumoral β (FCT- β) y cambios en las matrices genéticas sugiriendo diferentes vías en la producción del CPNF y el CP de los fumadores. Sin embargo, estos resultados deberían interpretarse como preliminares ya que sólo incluyeron solamente 12 pacientes.

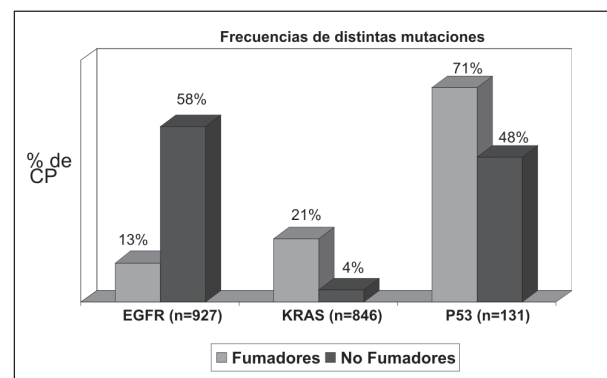


Fig. 1.- Distintas manifestaciones de las mutaciones en EGFR, KRAS y P53 en CP en no fumadores y fumadores. (Reproducido con permiso de Macmillan Publishers Ltd: Nature Reviews Cancer 2007 Oct; 7(10): 778-90).

Las mutaciones que afectan al gen p53 fueron comunicadas hasta en el 50% de los pacientes con CPNF, una frecuencia superior a la de los fumadores⁷⁷⁻⁷⁹. Además varios estudios sugieren que las mutaciones de p53 en el CPNF son distintas de las observadas en el CP inducido por el tabaco^{80,81}. (Figura 2) (Tabla 2).

La activación de la vía del RFCE, en respuesta a la unión del ligando desempeña un papel importante en la proliferación e invasión celular, la apoptosis y la angiogénesis⁸².

Este es actualmente un tema de gran interés ya que las mutaciones específicas en la activación de los dominios de la tirosina quinasa (TQ) del RFCE se asocian con un beneficio dramático y duradero con los inhibidores TQ-RFCE como el gefitinib⁷⁸.

Es sabido que estas mutaciones están presentes con más frecuencia en el CPNF en comparación con el CP asociado al tabaco (Tabla 2), aunque se desconoce la razón para esta alta incidencia de mutaciones de TQ-RFCE en no fumadores⁸³.

Las mutaciones de K-ras (que permiten predecir una pobre sobrevida y la resistencia a la terapia con inhibidores TQ-RFCE⁸²) son más frecuentes en pacientes fumadores con adenocarcinomas de pulmón⁸³, con la particularidad que la traslocación G por T en K-ras parece ser exclusiva de pacientes fumadores con adenocarcinoma²³.

Aspectos Clínicos

a. Formas de presentación

La presentación clínica del CPNF es diferente de la del CP asociado al tabaco, fundamentalmente en relación al sexo y la histología. El CPNF afecta desproporcionadamente a las mujeres más que a los hombres, con casi la mitad de las mujeres con CP a nivel mundial que nunca han sido fumadoras.

Algunos estudios epidemiológicos han comunicado que hay una mayor proporción de CPNF en estadio avanzado en pacientes chinos⁷⁹ comparados con los blancos¹⁹. Sin embargo no está claro si son poblaciones realmente diferentes o el diagnóstico en etapas más avanzadas es simplemente la consecuencia de una menor conciencia de los médicos y pacientes acerca de la posibilidad de diagnóstico de CP entre los no fumadores.

En cuanto a la histología, el subtipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma, que representa casi el 60% de CPNF (Tabla 1).

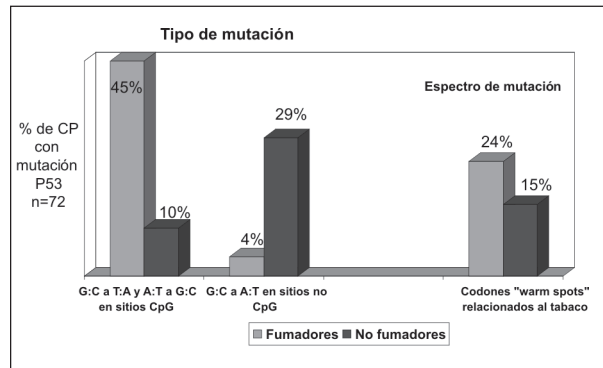


Figura 2. Tipo y espectro de mutaciones P53 (Reproducido con permiso de Macmillan Publishers Ltd: Nature Reviews Cancer 2007 Oct; 7(10): 778-90).

Las transversiones G:C a T:A y T:A a G:C en sitios CpG (partes del ADN donde la frecuencia de C y G es mayor, y están unidos por fósforo (p)) son características de carcinógenos relacionados a fumadores. En contraste con G:C a A:T en sitios no CpG característicos de CPNF. Cinco codones en el dominio central de unión al ADN (157, 158, 245, 248 y 273) han sido identificados como sitios preferidos para la formación de aductos de ADN, y son los sitios asociados a las mutaciones relacionadas al tabaco. Al menos de 10% de las mutaciones de P53 ocurren en cualquiera de estos sitios que se han denominado "warm spots". T: Timina, A: Adenosina, G: Guanina, C: Citosina

Tabla 2. Manifestaciones moleculares halladas en CPNF y CP Fumadores

Marcadores Moleculares	CPNF	CP fumadores
Aberraciones cromosómicas		
Ganancia ADN 16p	59%	<5%
Mutaciones genéticas		
p53	48%	71%
Tipos transversiones p53:		
G:C a T:A y T:A a G:C en CpG	10%	45%
G:C a A:T en no CpG	29%	4%
K-ras	4%	21%
TQ-RFCE	58%	13%
Cambios Epigenéticos		
Tasa de metilación gen p16	Bajo	Alto
Metilación del gen THIF	Bajo	Alto
Metilación del gen MGMT	Alto	Bajo
Metilación genes reparadores		
hMSH1 Y hMSH2	Alto	Bajo

b. Respuesta a la Terapia Sistémica

La respuesta al tratamiento y los resultados de sobrevida podrían potencialmente diferir mucho entre fumadores y no fumadores con CPNF, dadas las diferencias hasta aquí analizadas. Lamentablemente, estas diferencias (si existen) fueron difíciles de demostrar, ya que hasta ahora el

CPNCP se ha tratado como una entidad única a pesar de la heterogeneidad histológica y molecular bien reconocida. Varios análisis epidemiológicos retrospectivos han intentado buscar las diferencias en los resultados de sobrevida entre fumadores y no fumadores, pero la gran cantidad de variables que pueden afectar el análisis hace difícil la interpretación de los resultados^{11, 19, 20, 86}.

Uno de los elementos esenciales que hacen a una posible diferencia de respuesta en el CPNF es la mencionada expresión del RFCE. Lynch y col.⁷ recientemente comunicaron que un subgrupo de pacientes con CPNCP, principalmente adenocarcinoma, que tenían una mutación específica de la activación en el gen del RFCE tenían mejor respuesta clínica a los inhibidores de la TQ, como gefitinib⁷. Esto fue confirmado posteriormente, por otros grupos que mostraron consistentemente que las mutaciones en el dominio de la TQ del RFCE eran más comunes entre las mujeres, no fumadores, asiáticas y con adenocarcinomas^{6, 21, 83, 87}.

Datos provenientes del estudio TRIBUTE (Ensayo Clínico de Respuesta a Tarceva (erlotinib) en conjunto con Paclitaxel y Carboplatino) no mostraron diferencias significativas en la mediana de sobrevida global entre CPNF y los pacientes con CP asociado al tabaco con quimioterapia sola⁸⁸.

En otros informes, en cambio, se hallaron enormes diferencias en la respuesta al tratamiento con el uso de inhibidores de TQ-RFCE en CPNF comparados con los fumadores. De manera similar las tasas de respuesta a erlotinib son significativamente mayores en los no fumadores (24.7% versus 3.9%, respectivamente, $p=0.001$)⁸⁹. En el estudio de evaluación de sobrevida de cáncer de pulmón con Iressa (gefitinib), éste no mejoró la supervivencia en comparación con el placebo en un grupo no seleccionado de pacientes con CPCNP avanzado, que habían experimentado progresión después de la terapia basado en platino⁹⁰. Pero el análisis de subgrupos mostró mejoría de la sobrevida en el subgrupo de no fumadores tratados con gefitinib (IR 0.67 IC 95%: 0.49-0.92; $p=0.012$), generando un mayor tiempo de supervivencia (mediana 8,9 meses versus 6,1 meses, respectivamente).

Nordquist y col.¹⁹ comunicaron una mejor supervivencia en no fumadores ($n=132$) en comparación con los fumadores actuales ($n=522$) con adenocarcinoma de pulmón (supervivencia a 5 años del 23% para no fumadores en comparación con 16% de los fumadores actuales, $p=0.004$) ha-

llazgo reproducido en otros estudios^{91, 92}, particularmente en estadios tempranos de CPCNP¹¹. En un estudio publicado recientemente en el que la combinación de cisplatino / pemetrexed se comparó con cisplatino / gemcitabina en estadio IIIB / IV de CPCNP⁹³ el tabaquismo fue un factor pronóstico desfavorable, independientemente del tratamiento recibido.

Sin embargo estos datos deben interpretarse con cautela. Por un lado, estos hallazgos no son constantes¹¹, y por otro, la influencia de las comorbilidades (frecuentes en pacientes fumadores) sobre la sobrevida dificulta la interpretación de los datos.

Conclusiones

El CPNF es una entidad que se ve en forma creciente y que tiene particularidades epidemiológicas, clínicas, genéticas y probablemente de respuesta al tratamiento. El reconocimiento del CPNF como una entidad de alguna manera independiente (y que algunos califican como la «nueva epidemia») obliga a replantear ciertos conceptos establecidos sobre las pautas clínicas de alarma en la sospecha de CP, sobre la importancia de los factores genéticos y muy probablemente sobre la necesidad de tratar a estos pacientes de una manera diferente y quizás, con expectativas diferentes. Parece claro que la utilización de esquemas de tratamiento «a medida» será el futuro del tratamiento del CP en general. La determinación de la expresión de RFCE (ya disponible para la práctica clínica) hace este horizonte una realidad cercana para los pacientes con CPNF.

La mejor comprensión de la biología molecular del CP en no fumadores representa una prioridad absoluta de la investigación en cáncer debido a la creciente relevancia epidemiológica y el potencial abordaje terapéutico diferencial.

Bibliografía

1. Wynder EL, Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchiogenic carcinoma: A study of six hundred and eighty-four proved cases. *JAMA* 1985; 253: 2986-94.
2. Parkin DM, Pisani P, Lopez AD, et al. At least one in seven cases of cancer is caused by smoking: Global estimates for 1985. *Int J Cancer* 1994; 59: 494-504.

3. Koo LC, Ho JH. Worldwide epidemiological patterns of lung cancer in nonsmokers. *Int J Epidemiol* 1990; 19: 14-23.
4. Gao YT, Blot WJ, Zheng W, et al. Lung cancer among Chinese women. *Int J Cancer* 1987; 40: 604-9.
5. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
6. Pao W, Miller V, Zakowski M, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 13306-11.
7. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129-39.
8. Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1497-500.
9. Chen CJ, Wu HY, Chuang YC, et al. Epidemiologic characteristics and multiple risk factors of lung cancer in Taiwan. *Anticancer Res* 1990; 10: 971-6.
10. Boffetta P, Jarvholm B, Brennan P, et al. Incidence of lung cancer in a large cohort of nonsmoking men from Sweden. *Int J Cancer* 2001; 94: 591-3.
11. Toh C-K, Wong E-H, Lim W-T, et al. The impact of smoking status on the behaviour and survival outcome of patients with advanced nonsmall cell lung cancer. A retrospective analysis. *Chest* 2004; 126: 1750-6.
12. Koo LC, Ho JH, Lee N. An analysis of some risk factors for lung cancer in Hong Kong. *Int J Cancer* 1985; 35: 149-55.
13. Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, et al. Lung cancer incidence in never smokers. *J Clin Oncol* 2007; 25: 472-8.
14. Tyczynski JE, Bray F, Parkin DM. Lung cancer in Europe in 2000: Epidemiology, prevention, and early detection. *Lancet Oncol* 2003; 4: 45-55.
15. Lee C Kang KH, Koh Y, et al. Characteristics of lung cancer in Korea, 1997. *Lung Cancer* 2000; 30: 15-22.
16. Lam KY, Fu KH, Wong MP, et al. Significant changes in the distribution of histologic types of lung cancer in Hong Kong. *Pathology* 1993; 25: 103-5.
17. Kabat GC, Wynder EL. Lung cancer in nonsmokers. *Cancer* 1984; 53: 1214-21.
18. Fontham ET, Correa P, Reynolds P, et al. Environmental tobacco smoke and lung cancer in nonsmoking women: A multicenter study. *JAMA* 1994; 271: 1752-59.
19. Nordquist LT, Simon GR, Cantor A, et al. Improved survival in never-smokers vs current smokers with primary adenocarcinoma of the lung. *Chest* 2004; 126: 347-51.
20. Tsao MS, Sakurada A, Cutz JC, et al. Erlotinib in lung cancer—molecular and clinical predictors of outcome. *N Engl J Med* 2005; 353: 133-44.
21. Mitsudomi T, Oyama T, Nishida K, et al. Loss of heterozygosity at 3p in non-small cell lung cancer and its prognostic implication. *Clin Cancer Res* 1996; 2: 1185-9.
22. Suzuki H, Takahashi T, Kuroishi T, et al. P53 mutations in non-small cell lung cancer in Japan: association between mutations and smoking. *Cancer Res* 1992; 52: 734-6.
23. Ahrendt SA, Decker PA, Alawi EA, et al. Cigarette smoking is strongly associated with mutation of the K-ras gene in patients with primary adenocarcinoma of the lung. *Cancer* 2001; 92: 1525-30.
24. Gealy R, Zhang L, Siegfried JM, et al. Comparison of mutations in the p53 and K-ras genes in lung carcinomas from smoking and nonsmoking women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8: 297-30.
25. Tang X, Shigematsu H, Bekele BN, et al. EGFR tyrosine kinase domain mutations are detected in histologically normal respiratory epithelium in lung cancer patients. *Cancer Res* 2005; 65: 7568-72.
26. Ji H, Li D, Chen L, et al. The impact of human EGFR kinase domain mutations on lung tumorigenesis and in vivo sensitivity to EGFR-targeted therapies. *Cancer Cell* 2006; 9: 485-95.
27. Schwartz AG, Prysak GM, Bock CH, et al. The molecular epidemiology of lung cancer. *Carcinogenesis* 2007; 28: 507-18.
28. Bailey-Wilson JE, Amos CI, Pinney SM, et al. A major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q23-25. *Am J Hum Genet* 2004; 75: 460-74.
29. Wu AH, Fontham ET, Reynolds P, et al. Family history of cancer and risk of lung cancer among lifetime nonsmoking women in the United States. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 535-42.
30. Tokuhata GK, Lilienfeld AM. Familial aggregation of lung cancer in humans. *J Natl Cancer Inst* 1963; 30: 289-312.
31. Ooi WL, Elston RC, Chen VW, et al. Increased familial risk for lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76: 217-22.
32. Jonsson S, Thorsteinsdottir U, Gudbjartsson DF, et al. Familial risk of lung carcinoma in the Icelandic population. *JAMA* 2004; 292: 2977-83.
33. Schwartz AG, Yang P, Swanson GM. Familial risk of lung cancer among nonsmokers and their relatives. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 554-62.
34. Wu PF, Lee CH, Wang MJ, et al. Cancer aggregation and complex segregation analysis of families with female nonsmoking lung cancer probands in Taiwan. *Eur J Cancer* 2004; 40: 260-6.
35. Kreuzer M, Kreienbrock L, Gerken M, et al. Risk factors for lung cancer in young adults. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 1028-37.
36. Broman K, Pohlabein H, Jahn I, et al. Aggregation of lung cancer in families: results from a populationbased case-control study in Germany. *Am J Epidemiol* 2000; 152: 497-505.
37. Gorlova OY, Zhang Y, Schabath MB, et al. Never smoker and lung cancer risk: a case-control study of epidemiological factors. *Int J Cancer* 2006; 118: 1798-804.
38. Etzel CJ, Amos CI, Spitz MR. Risk for smoking related cancer among relatives of lung cancer patients. *Cancer Res* 2003; 63: 8531-5.
39. Keith RL, Miller YE. Lung cancer: Genetics of risk and advances in chemoprevention. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 265-71.
40. Sellers T, Bailey-Wilson J, Elston R, et al. Evidence for mendelian inheritance in the pathogenesis of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82: 1272-9.
41. Zhou W, Liu G, Miller DP, et al. Polymorphisms in the DNA repair genes XRCC1 and ERCC2, smoking, and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev* 2003 12: 359-65.
42. Gorlova OY, Weng SF, Zhang Y, et al. DNA repair capacity and lung cancer risk in never smokers. *Cancer Epidemiol Biomarker Prev* 2008; 17: 1322-8.
43. Vineis P, Alavanja M, Buffler P, et al. Tobacco and cancer: recent epidemiological evidence. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 99-106.

44. Hirayama T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: A study from Japan 1981. *Br Med J* 1981; 282: 183-5.
45. Brown K: Population risk of lung cancer from passive smoking, in Bayard S, Jinot J, Koppikar AM (eds): *Respiratory Health Effects of Passive Smoking: Lung Cancer and Other Disorders*. Washington, DC, Environmental Protection Agency, 1992.
46. Wu A: Chapter 7: Carcinogenic effects, in Shopland DR, Zeise L, Dunn A (eds): *Health Effects of Exposure to Environmental Tobacco Smoke*. Bethesda.
47. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 2004; 83: 1-1438.
48. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Annual smoking-attributable mortality, years of potential life lost, and productivity losses-United States, 1997-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54: 625-8.
49. Kurahashi N, Inoue M, Liu Y, et al. Passive smoking and lung cancer in Japanese non-smoking women: a prospective study. *Int J Cancer* 2008; 122: 653-7.
50. Vineis P, Airoidi L, Veglia F, et al. Environmental tobacco smoke and risk of respiratory cancer and chronic obstructive pulmonary disease in former smokers and never smokers in the EPIC prospective study. *BMJ* 2005; 330: 277.
51. Neuberger JS, Field RW. Occupation and lung cancer in nonsmokers. *Rev Environ Health* 2003; 18: 251-67.
52. Abbey DE, Nishino N, McDonnell WF, et al. Longterm inhalable particles and other air pollutants related to mortality in nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 373-82.
53. Yu IT, Chiu YL, Au JS, et al. Dose-response relationship between cooking fumes exposures and lung cancer among Chinese nonsmoking women. *Cancer Res* 2006; 66: 4961-7.
54. Ko Y, Lee C, Chen M, et al. Risk factors for primary lung cancer among non-smoking women in Taiwan. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 24-31.
55. Ko YC, Cheng LS, Lee CH, et al. Chinese food cooking and lung cancer in women nonsmokers. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 140-7.
56. Yang SC, Jenq SN, Kang ZC, et al. Identification of benzo[a]pyrene 7, 8-diol 9, 10-epoxide N2-deoxyguanosine in human lung adenocarcinoma cells exposed to cooking oil fumes from frying fish under domestic conditions. *Chem. Res. Toxicol* 2000; 13: 1046-50.
57. Qu YH, Xu GX, Zhou JZ, et al. Genotoxicity of heated cooking oil vapors. *Mutat Res* 1992; 298: 105-11.
58. Seow A, oh WT, Teh M, et al. Fumes from meat cooking and lung cancer risk in Chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 1215-21.
59. Kleinerman RA, Wang Z, Wang L, et al. Lung cancer and indoor exposure to coal and biomass in rural China. *J Occup Environ Med* 2002; 44: 338-44.
60. Gao YT. Risk factors for lung cancer among nonsmokers with emphasis on lifestyle factors. *Lung Cancer* 1996; 14: 39-45.
61. Wu-Williams AH, Dai XD, Blot W, et al: Lung cancer among women in north-east China. *Br J Cancer* 1990; 62: 982-7.
62. Cheng YW, Chiou HL, Shue GT, et al. The association of human papillomavirus 16/18 infection with lung cancer among nonsmoking Taiwanese women. *Cancer Res* 2001; 61: 2799-803.
63. Chiou HL, Wu MF, Liaw YC, et al. The presence of human papillomavirus type 16/18 DNA in blood circulation may act as a risk marker of lung cancer in Taiwan. *Cancer* 2003; 97: 1558-63.
64. Bohlmeier T, Le TN, Shroyer AL, et al. Detection of human papillomavirus in squamous cell carcinomas of the lung by polymerase chain reaction. *AM J Respir Cell Mol Biol* 1998; 18: 265-9.
65. Brennan P, Butler J, Agudo A, et al. Joint effect of diet and environmental tobacco smoke on risk of lung cancer among nonsmokers. *J Natl Cancer Institute* 2000; 92: 426-7.
66. Schabath MB, Hernanadez LM, Wu X, et al. Dietary phytoestrogens and lung cancer risk. *JAMA* 2005; 294: 1493-504.
67. Patel JD, Bach PB, Kris MG. Lung cancer in US women: A contemporary epidemic. *JAMA* 2004; 291: 1763-68.
68. Ganti AK, Sahnoun AE, Panwalkar AW, et al. Hormone replacement therapy is associated with decreased survival in women with lung cancer. *J Clin Oncol* 2006; 24: 59-63.
69. Taioli E, Wynder EL. Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 869-70.
70. Blackman JA, Coogan PF, Rosenberg L, et al. Estrogen replacement therapy and risk of lung cancer. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; 11: 561-7.
71. Schabath MB, Wu X, Vassilopoulou-Sellin R, et al. Hormone replacement therapy and lung cancer risk: A case-control analysis. *Clin Cancer Res* 2004; 10: 113-23.
72. Canver CC, Memoli VA, Vanderveer PL, et al. Sex hormone receptors in non-small-cell lung cancer in human beings. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 108: 153-57.
73. Omoto Y, Kobayashi Y, Nishida K, et al. Expression, function, and clinical implications of the estrogen receptor beta in human lung cancers. *Biochem Biophys Res Commun* 2001; 285: 340-7.
74. Fasco MJ, Hurteau GJ, Spivack SD. Gender dependent expression of alpha and beta estrogen receptors in human nontumor and tumor lung tissue. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 188: 125-40.
75. Gasperino J, Rom WN. Gender and lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2004; 5: 353-9.
76. Powell CA, Spira A, Derti A, et al. Gene expression in lung adenocarcinomas of smokers and nonsmokers. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 29: 157-62.
77. Wong MP, Fung LF, Wang E, et al. Chromosomal aberrations of primary lung adenocarcinomas in nonsmokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 97: 1263-70.
78. Lane DP. Cancer: p53, guardian of the genome. *Nature* 1992; 358: 15-6.
79. Le Calvez F, Mukeria A, Hunt JD, et al. TP53 and K-ras mutation load and types in lung cancers in relation to tobacco smoke: distinct patterns in never, former and current smokers. *Cancer Res* 2005; 65: 5076-83.
80. Hussain SP, Hofseth LJ, Harris CC. Tumor suppressor genes: At the crossroads of molecular carcinogenesis, molecular epidemiology and human risk assessment. *Lung Cancer* 2001; 34: 7-15.
81. Toyooka S, Tsuda T, Gazdar AF. The TP53 gene, tobacco exposure, and lung cancer. *Hum Mutat* 2003; 21: 229-39.

82. Pao W, Wang TY, Riely GJ, et al. KRAS Mutations and primary resistance of lung adenocarcinomas to Gefitinib or Erlotinib. *PLOS Med.* 2005; 2: 57-61.
83. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 339-46.
84. Downward J, Targeting RA. Signalling pathways in cancer therapy. *Nature Rev Cancer* 2003; 3: 11-22.
85. Sozzi G, Sard L, De Gregorio L, et al. Association between cigarette smoking and FHIT gene alterations in lung cancer. *Cancer Res.* 1997; 57: 2121-3.
86. Tammemagi CM, Neslund-Dudas C, Simoff M, et al. Smoking and lung cancer survival: The role of comorbidity and treatment. *CHEST* 2004; 125: 27-37.
87. Han SW, Kim TY, Hwang PG, et al. Predictive and prognostic impact of epidermal growth factor receptor mutation in non-small-cell lung cancer treated with gefitinib. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2493-502.
88. Herbst RS, Prager D, Hermann R, et al. TRIBUTE: A phase III trial of erlotinib hydrochloride (OSI-774) combined with carboplatin and paclitaxel chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5892-9.
89. Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2005; 353: 123-32.
90. Thatcher N, Chang A, Parikh P, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: Results from a randomised, placebo controlled, multicentre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet* 2005; 366: 1527-37.
91. Toh C-K, Gao F, Lim WT, et al. Never-smokers with lung cancer: epidemiologic evidence of a distinct disease entity. *J Clin Oncol* 2006; 24: 2245-51.
92. Yano T, Miura N, Takenada T, et al. Never-smoking nonsmall cell lung cancer as a separate entity. *Cancer* 2008; 113:1012-18.
93. Scagliotti GV, Parikh P, von Pawel J, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naïve patients with advanced-stage nonsmall-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3543-51.