

El cáncer de pulmón en la mujer

José Luis Izquierdo Alonso, Ignacio Sánchez Hernández y Carlos Almonacid Sánchez

Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Guadalajara. Guadalajara. España.

El cáncer de pulmón es la décima causa de muerte en el mundo, pero se estima que pasará a ocupar el quinto lugar en los próximos años. En España esta situación es aún peor, con un futuro poco alentador como consecuencia del cambio en el hábito tabáquico en las mujeres.

Además de su incorporación masiva a un hábito de riesgo, las mujeres que fuman son más susceptibles que los varones a desarrollar cáncer de pulmón. Tras un diagnóstico de cáncer de pulmón, las mujeres tienen diferencias en el tipo histológico y, en términos generales, viven más que los varones. En relación con el tratamiento, las mujeres tienen mejores supervivencias tras cirugía en tumores localizados. También viven más tras quimioterapia en tumores de células pequeñas y en los no microcíticos avanzados.

Estos datos nos obligan a cambiar la creencia de que el cáncer de pulmón es una enfermedad que afecta principalmente al sexo masculino y a conocer las peculiaridades que puede presentar en las mujeres.

Palabras clave: *Cáncer. Pulmón. Mujer. Tabaco.*

Lung cancer in women

Lung cancer is the tenth cause of death worldwide but is predicted to become the fifth cause in the next few years. In Spain, the situation is even worse, with changes in smoking patterns in women providing little cause for optimism.

A large number of women in Spain smoke and female smokers are more likely to develop lung cancer than male smokers. After diagnosis, women show differences in histological type and generally live longer than men. Women show better survival after surgery in localized tumors, as well as after chemotherapy in advanced non-small cell tumors and in small cell tumors.

These data indicate the need to change the belief that lung cancer affects mainly men and to determine the special characteristics of this disease in women.

Key words: *Cancer. Lung. Women. Tobacco.*

Introducción

El cáncer de pulmón (CP) constituye una de las principales causas de muerte en la mayor parte de los países desarrollados. En España, en 2002, causó 18.095 fallecimientos, de los cuales 2.116 correspondieron a mujeres (tabla I)¹. Estas cifras empiezan a reflejar un incremento de la incidencia del CP en mujeres, ya que hasta la década de 1990 la mortalidad por CP había permanecido estable en las mujeres españolas, con cifras muy bajas.

En EE.UU., el CP supone el 12,7% de todos los cánceres y el 28,5% de todas las muertes por cáncer². Si analizamos las tendencias de tabaquismo en nuestro medio, es de esperar que tengamos una incidencia similar en los próximos años, ya que el humo del tabaco es el principal agente etiológico. De hecho, la curva de incidencia y mortalidad por CP suele ser paralela a la curva que representa la evolución del hábito de fumar en la población, con un retraso aproximado de 20-30 años³.

En varios países desarrollados el CP ha superado al cáncer de mama como la primera causa de cáncer en mujeres. En EE.UU. actualmente mata a más mujeres

que el cáncer de mama, útero y ovario juntos⁴. Éste es el escenario previsible para las mujeres españolas en los próximos años.

El humo del tabaco continúa siendo una de las principales causas prevenibles de muerte en nuestro entorno europeo, donde ocasiona 650.000 muertes al año. Aproximadamente entre un 85 y un 90% de todos los cánceres de pulmón se detectan en fumadores⁵. En España, la incorporación masiva de las mujeres al hábito tabáquico se produjo hace 35 años, por lo que posiblemente estamos en las puertas de una epidemia de CP en mujeres. Sin embargo, esto no supone que el CP descienda en varones, ya que los datos de la Encuesta Nacional de Salud realizada en 2003 revelan que el porcentaje de fumadores varones era del 37,56%, mientras que el de las mujeres era del 24,7%⁶.

Para un mismo nivel de exposición (tabaco u otros contaminantes), la relación entre sexo y CP no está bien establecida⁷⁻⁹. Aunque se han descrito diferencias ligadas al sexo en el tipo histológico, en el estadio en el momento del diagnóstico y en el pronóstico del proceso¹⁰, la mayor parte de los estudios proceden de otros países de nuestro entorno, donde puede haber notables diferencias respecto a la situación española. En varones, la mayor parte de los países de la Unión Europea, incluidos todos los Estados recientemente incorporados, está experimentando en la actualidad un descen-

Correspondencia: Dr. J.L. Izquierdo Alonso.
Servicio de Neumología. Hospital Universitario de Guadalajara.
Donantes de Sangre, s/n. 19002 Guadalajara. España.
Correo electrónico: jlizquierdo@sescam.org

TABLA I
Número de defunciones según las principales causas de muerte y sexo. Año 2002¹

	Total	Varones	Mujeres
Total enfermedades	368.618	193.269	175.349
Enfermedades isquémicas del corazón	39.400	22.281	17.119
Enfermedades cerebrovasculares	35.947	14.929	21.018
Insuficiencia cardíaca	18.986	6.336	12.650
Cáncer bronquial y de pulmón	18.095	15.979	2.116
Enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores	16.841	12.479	4.362
Demencia	10.971	3.415	7.556
Diabetes	9.754	3.765	5.989
Cáncer de colon	9.126	5.050	4.076
Neumonía	7.872	4.119	3.753
Enfermedad de Alzheimer	6.814	2.139	4.675
Cáncer de estómago	5.786	3.568	2.218
Cáncer de mama en la mujer	5.772	–	5.772
Insuficiencia renal	5.705	2.872	2.833
Cáncer de próstata	5.678	5.678	–
Enfermedad hipertensiva	5.533	1.729	3.804
Accidentes de tráfico	5.456	4.174	1.282

so de las tasas de muerte por CP. Sin embargo, en nuestro país, como sucede en Francia o en Portugal, esta tendencia no se observa en la población de 35 a 54 años (fig. 1)¹¹. Por el contrario, en mujeres la mortalidad por CP aún continúa aumentado en todos los países, excepto en Reino Unido, Irlanda y Dinamarca. Esta mortalidad podría estar condicionada no sólo por el hábito tabáquico, sino también por factores relacionados con el sexo. Aunque se desconoce por qué las mujeres presentan este cáncer a edades más tempranas, algunos datos apuntan a que pueden ser más vulnerables a los efectos nocivos del humo del cigarrillo. Sin embargo, no se dispone de datos que apoyen de forma concluyente esta suposición.

Al margen de estos interrogantes, hay datos epidemiológicos que obligan a cambiar la creencia de que el CP es una enfermedad que afecta principalmente al sexo masculino. Si queremos evitar una epidemia de CP en mujeres, habrá que poner el acento en la prevención primaria, ya que los mensajes de las campañas contra el tabaquismo no están llegando bien a las mujeres, que cada día fuman más, a pesar de que está demostrado que en nuestro entorno el 90% de los casos que se detectan están relacionados con el tabaco. Dado que las mujeres españolas comenzaron a fumar más tarde que las de otros países, una intervención eficaz sobre el hábito tabáquico podría lograr que su impacto fuera más limitado.

Tabaquismo y cáncer de pulmón

Aunque aproximadamente un 10% de los CP pueden estar relacionados con factores ambientales y laborales, el 85-90% está asociado al hábito de fumar y un 3-5% a la exposición pasiva al humo del tabaco. Comparados con los no fumadores, los fumadores tienen 20 veces más riesgo de desarrollar CP¹².

En España hemos asistido a un incremento progresivo del tabaquismo, cuyo despegue en mujeres se produjo a partir de los años setenta. Esta tendencia no presen-

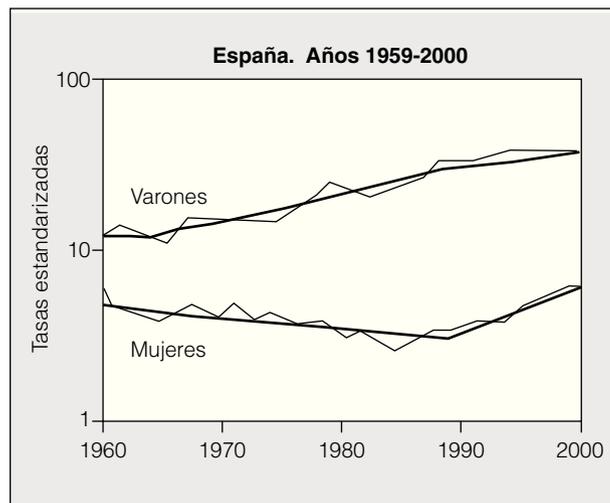


Fig. 1. Mortalidad en España por cáncer de pulmón entre los 35 y 54 años. Las líneas azules representan mortalidad estandarizada por cáncer de pulmón, y las líneas rojas, tendencias ajustadas por ordenador. (Modificada de Didkowska et al¹¹.)

ta indicios de rectificación. En 2003 el porcentaje de mujeres fumadoras en España era del 24,7%. Este valor es similar al observado en EE.UU. en 2001, por lo que es de esperar que en España, con unos pocos años de retraso, la incidencia del CP en mujeres presente una evolución similar, pero con la desventaja de que en nuestro país continúa aumentando el porcentaje de mujeres fumadoras^{13,14}. Dado que existe un período de latencia entre la exposición al humo del tabaco y el desarrollo del CP, si no cambia la situación, su efecto sobre la incidencia y mortalidad en mujeres españolas se mantendrá durante décadas.

Diversos estudios indican que, una vez que la mujer adquiere el hábito tabáquico, la posibilidad de que lo abandone es menor que en los varones. Bohadana et al¹⁵ han descrito que el éxito en el abandono tabáquico es

un 16% mayor en varones que en mujeres. En este mismo estudio, diversos factores de carácter emocional y de conducta se relacionaron con la tasa de abandono en mujeres, y no sólo los valores de dependencia nicotínica. Estos datos indican que en las mujeres el hábito tabáquico tiene un origen más complejo y que los programas que sólo intervienen sobre aspectos farmacológicos pueden no ser los más idóneos para alcanzar el cese del hábito tabáquico en la población femenina¹⁶. Por otro lado, las compañías tabacaleras han establecido campañas de expansión y mantenimiento del hábito tabáquico especialmente entre mujeres¹⁷. De hecho, en países como España o Francia aún no se han observado signos de saturación del mercado.

El humo del tabaco puede producir CP por una acción directa. Asimismo puede producir, entre otras afecciones, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Se ha propuesto que la reducción de la función pulmonar, por mecanismos aún no bien identificados, puede ser otro factor de riesgo importante para desarrollar CP, independientemente del grado de tabaquismo. En un metaanálisis reciente, Wasswa-Kintu et al¹⁸ han confirmado esta asociación, con mayor riesgo en las personas que presentan peor función pulmonar. La relación no fue lineal, de modo que pequeñas diferencias en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV₁), como, por ejemplo, pasar de un 100 a un 90%, aumentaban el riesgo de CP en un 30-60%. Un hallazgo interesante de este metaanálisis es que este riesgo se multiplicaba en mujeres. Recientemente Malhotra et al¹⁹ han descrito la importancia de los valores de función pulmonar no sólo en la incidencia de CP, sino también en el tipo histológico predominante. En este estudio, el desarrollo de adenocarcinomas fue más frecuente en mujeres que en varones. En mujeres no hubo asociación entre el FEV₁ y el riesgo de CP no microcítico. En varones, por el contrario, sí se confirmó una relación inversa entre el riesgo de adenocarcinoma y el FEV₁, de modo que los pacientes con peor función pulmonar tenían menor incidencia de adenocarcinomas. Lo contrario sucedió con el tipo epidermoide.

Todos estos datos indican que el humo del tabaco induce directamente CP, pero también hay datos que apoyan que el desarrollo de limitación crónica al flujo aéreo supone un factor de riesgo adicional, especialmente en mujeres. Aunque es difícil excluir el grado de confusión que puede suponer el tabaco como etiología de la EPOC y el CP, todos los estudios analizados por Wasswa-Kintu et al¹⁸ estaban ajustados para el grado de tabaquismo. Para justificar esta asociación se ha propuesto que los genes involucrados en el CP y en la EPOC podrían ser comunes; también podría haber trastornos en el aclaramiento de sustancias carcinógenas, o podría haber una asociación entre la respuesta inflamatoria que ocurre en la EPOC y el desarrollo de CP²⁰.

Susceptibilidad de la mujer al cáncer de pulmón

La relación entre sexo femenino y un riesgo aumentado de CP es controvertida. Varios estudios epidemiológicos han descrito una mayor susceptibilidad del CP

en mujeres que en varones. Sin embargo, otros han observado lo contrario, y algunos han demostrado un riesgo similar¹⁸. En términos generales, los datos de la literatura médica inducen a pensar en alguna diferencia en mujeres, ya que, de forma constante, éstas están notablemente sobrerrepresentadas en el grupo de no fumadores con CP. Esto es especialmente relevante en población asiática. Los datos procedentes de población fumadora son más conflictivos²¹, aunque la mayor parte de los estudios ha descrito que las mujeres son diagnosticadas de CP a edades más tempranas que los varones¹⁰. Sin embargo, a pesar de que las mujeres pueden estar sobrerrepresentadas en grupos de edad más jóvenes, esto no indica necesariamente que tengan un mayor riesgo de desarrollar CP.

En teoría, puede haber diferencias relacionadas con el sexo en pacientes con CP. Se ha señalado que los estrógenos podrían activar la proliferación celular y favorecer la carcinogénesis. También se ha apuntado una interacción entre los estrógenos y el humo del tabaco, ya que el riesgo de desarrollar adenocarcinoma de pulmón está aumentado en mujeres que fuman y reciben tratamiento hormonal sustitutivo.

Independientemente de que el riesgo de CP pueda ser diferente dependiendo del sexo lo que sí parece más claro es que el CP puede presentar características diferenciales en las mujeres. Varios estudios han observado que éstas pueden estar más predispuestas que los varones a desarrollar trastornos moleculares como consecuencia del efecto carcinógeno del humo del tabaco. Kure et al²² han descrito una mayor incidencia de la mutación G:C-T:A en el gen *p53*, a pesar de haber tenido una menor exposición al humo del tabaco. Estos resultados han sido confirmados por otros grupos²³. La conclusión de estos autores es que las mujeres fumadoras presentaron un mayor número de mutaciones relacionadas con el humo del tabaco que las mujeres no fumadoras y que los varones fumadores. Estos hallazgos se han demostrado no sólo en el propio tumor, sino también en el tejido adyacente. Otro factor potencialmente implicado podría estar relacionado con una mayor activación de los hidrocarburos aromáticos policíclicos por el gen *CYP1A1*, cuya expresión se ha observado que está aumentada en mujeres fumadoras en comparación con varones fumadores. Esta activación puede estar favorecida por la acción de los estrógenos. Las mujeres, cuando fuman, también tienen una mayor susceptibilidad a presentar delección del gen *GSTM1*, que está asociado con un mayor riesgo de CP. Además de estos factores y del papel potencial de los estrógenos, tanto endógenos como exógenos, las mujeres parecen tener menor capacidad reparadora del ADN, y la mutación K-ras es más frecuente en el CP no microcítico en mujeres fumadoras que en los varones fumadores^{24,25}.

A pesar de estas observaciones, actualmente no puede establecerse de forma concluyente que la mujer sea más susceptible a los efectos carcinógenos del humo del tabaco. Lo que no puede discutirse es que el CP en mujeres presenta características diferentes que en los varones.

Características del cáncer de pulmón en mujeres

En 1964, el informe de los cirujanos generales, que estableció la relación entre CP y tabaco, concluyó que esta asociación estaba limitada a los varones, ya que no había ninguna evidencia que permitiera establecer una relación de causalidad en mujeres. Esta situación ha cambiado completamente en los últimos años, como consecuencia del cambio en el hábito tabáquico en mujeres (fig. 2).

Previamente se ha descrito la importancia del hábito tabáquico en el desarrollo del CP. De hecho, en una revisión de más de 3.000 pacientes realizada por el grupo de cáncer de Edimburgo²⁶, sólo el 2% correspondía a no fumadores. Sin embargo, hay datos que indican que podría haber características específicas ligadas al sexo. En algunos países de Asia, donde el número de mujeres fumadoras sólo supone el 30% de todas las mujeres con CP, la alta incidencia no puede atribuirse al hábito tabáquico²⁷, lo que invita a pensar que hay diferencias relevantes entre los 2 sexos. En un estudio reciente de Toh et al²⁸, el 36,3% de los pacientes con CP fueron no fumadores. En estos casos la elevada incidencia no puede explicarse por la exposición pasiva al humo del tabaco ni por contaminantes ambientales. El hallazgo más importante de este estudio es que, en este grupo de población asiática, las mujeres tienen un mayor riesgo de desarrollar CP que las occidentales, lo que indica una interacción entre sexo, raza y hábito tabáquico en el CP.

El principal tipo histológico de CP en mujeres es el adenocarcinoma, independientemente del hábito tabáquico. Le siguen el carcinoma de células pequeñas y, a continuación, el epidermoide²⁹. Este hallazgo es relevante, ya que, aunque todos los tipos histológicos se han asociado con el hábito de fumar, el adenocarcinoma es el que menos. De hecho, es la forma más común de CP en pacientes jóvenes, en mujeres de cualquier edad y en no fumadores. En los últimos años, el tipo histológico predominante de CP ha cambiado en ambos sexos. Globalmente, estamos asistiendo a un descenso de la incidencia de carcinoma epidermoide y a un incremento de adenocarcinomas⁶. La distribución histológica del CP entre mujeres es diferente que en los varones. La mayor parte de los pacientes no fumadores con CP son mujeres, con un claro predominio de adenocarcinomas. Esta mayor incidencia de adenocarcinomas entre mujeres se ha relacionado con diversos factores, fundamentalmente de tipo genético y hormonal.

En un estudio de Visbal et al³⁰ sobre 4.618 pacientes diagnosticados de CP entre 1997 y 2002, el 41% fueron mujeres. Las principales conclusiones fueron que el adenocarcinoma es el tipo histológico más frecuente en ambos sexos; las mujeres tenían proporcionalmente más adenocarcinomas, menos epidermoides y menos formas avanzadas que los varones. Aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas entre sexos, hubo más mujeres que se presentaron en estadios más localizados IA (un 16,4 frente al 12,1%). Aunque los varones presentaron más comorbilidad (cardiopatías, diabetes, etc.), en el análisis multivariante no modificó significativamente el efecto del sexo sobre la supervivencia. Tras

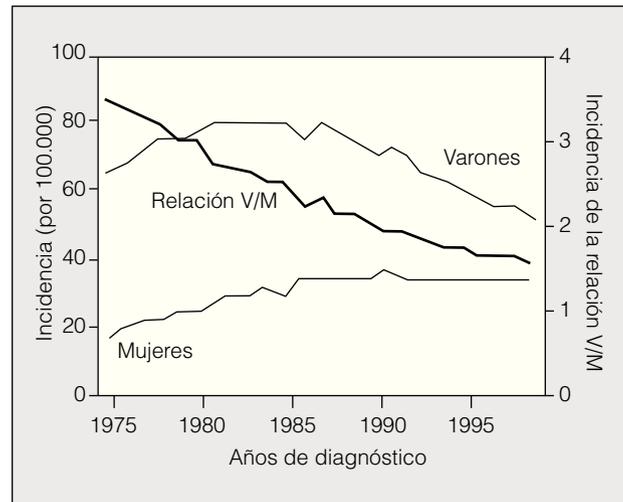


Fig. 2. Incidencia de cáncer de pulmón, ajustada por edad, en función del sexo. M: mujeres; V: varones. (Modificada de Fu et al¹⁰.)

ajustar por edad en el momento del diagnóstico, tipo histológico, estadio, tabaquismo expresado en paquetes-año y tratamiento, el sexo masculino se mantuvo como un factor responsable de mayor riesgo de mortalidad en relación con las mujeres (riesgo relativo: 1,20; intervalo de confianza del 95%, 1,11-1,30).

¿Hay diferencias en el diagnóstico y en el tratamiento?

En términos generales, se acepta que las mujeres tienen mayores supervivencias que los varones después de la resección quirúrgica de un CP localizado. También se han descrito mayores supervivencias en mujeres con carcinomas de células pequeñas³¹⁻³⁴.

A pesar de que, en términos generales, el sexo femenino no es un predictor de respuesta radiológica a la quimioterapia, series recientes con nuevos fármacos, como los inhibidores del factor de crecimiento epidérmico, sí han demostrado una respuesta más favorable en mujeres, especialmente si presentaban un adenocarcinoma y si eran de origen asiático. Es posible que esta diferencia tenga un origen biológico aún no identificado⁵.

En un estudio retrospectivo de Ferguson et al³⁵, de los 478 varones y las 294 mujeres con CP, la gran mayoría se presentó en estadios avanzados. Sin embargo, como sucedía en el estudio de Visbal et al³⁰, se observó un mayor porcentaje de mujeres en estadio I (el 16,3 frente al 9,4%). También hubo un menor porcentaje en estadio III (un 35,4 frente al 44,4%). Los porcentajes fueron similares en el estadio II (un 4,4 frente a un 5,2%) y en el estadio IV (el 43,9 frente al 41%).

Cuando se analiza la supervivencia, varios estudios con pacientes tratados por carcinoma anaplásico de células pequeñas han demostrado que en todos los estadios las mujeres presentaban mejores supervivencias que los varones³⁶⁻³⁹. En el estudio del grupo oncológico del sudoeste, con 8.269 pacientes con carcinoma anaplásico de células pequeñas y enfermedad limitada, el

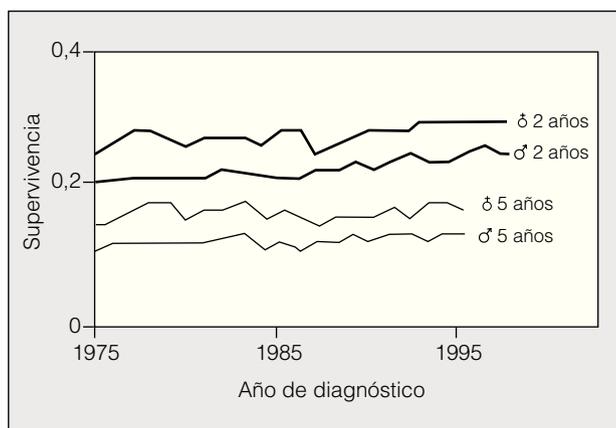


Fig. 3. Supervivencia a los 2 y 5 años en varones y mujeres con carcinoma de pulmón. (Modificada de Fu et al¹⁰.)

sexo femenino fue un factor predictivo favorable de supervivencia en el análisis univariante. Sin embargo, este hallazgo no se confirmó en el análisis multivariante⁴⁰.

Aunque en el CP no microcítico varios estudios han demostrado una mayor supervivencia en mujeres (supervivencia a los 5 años del 15,6 frente al 12,4%⁴¹), Minami et al⁴² observaron que la resección quirúrgica completa fue menor en mujeres debido a una mayor incidencia de derrame pleural maligno. Sin embargo, cuando esta resección fue posible, la supervivencia era mayor en mujeres, con una probabilidad de supervivencia a largo plazo 2 veces superior a la de los varones.

En un reciente estudio epidemiológico¹⁰ sobre bases de datos recogidas entre 1975 y 1999, en pacientes con lesión local, el porcentaje de mujeres a las que se realizó cirugía fue mayor que el de varones (un 63,7 frente al 56,3%), mientras que éstos recibieron más frecuentemente radioterapia (un 23,4 frente a un 18,2%). Una tendencia similar se observó en pacientes con lesión regional, aunque en este caso las diferencias no fueron significativas. En pacientes con lesiones a distancia un número ligeramente superior de varones recibieron radioterapia (el 50,3 frente al 47,3%). Estas diferencias en el abordaje clínico pueden estar condicionadas por un diferente enfoque en el tratamiento, pero también pueden ser consecuencia de la presencia de diferentes comorbilidades asociadas (EPOC, cardiopatías, etc.), que originan cambios en la actitud terapéutica. En esta misma serie, las tasas de supervivencia a los 2 y 5 años fueron significativamente mejores en las mujeres que en los varones y se confirmaron en todos los estadios de la enfermedad (fig. 3). En el análisis multivariante se apreció que el sexo femenino y la edad se asociaban con una mayor proporción de pacientes con tumores locales y regionales. Lo contrario sucedió en varones. Globalmente, el sexo masculino fue un factor pronóstico independiente y negativo en todos los estadios, con un impacto especialmente negativo en la supervivencia de los pacientes con lesión local.

Si hubiera que resumir los datos de la literatura médica, podría decirse que la supervivencia de los varones en estadio IA es similar a la de las mujeres en estadio IB, y la de los varones en estadio IIA similar a la de las muje-

res en estadio IIB, y así sucesivamente. De este modo, la supervivencia en varones suele asociarse a la de las mujeres en un estadio inmediatamente superior. En el estudio de Visbal et al³⁰, en un subgrupo de 408 pacientes a los que se les realizó inmunopatología, se objetivaron diferencias en la expresión de algunos marcadores que se relacionaban con la supervivencia. Los varones con erb-2 positivo y las mujeres con p53, CD4, Rb y factor VIII positivos tenían peores supervivencias. Los varones con carcinoma epidermoide y las mujeres con adenocarcinoma con estas características inmunopatológicas también presentaban peores supervivencias. Estos hallazgos apuntan a una interrelación entre marcadores moleculares, histología y sexo en la supervivencia por CP.

Conclusiones

El CP supone aproximadamente el 12% de todos los cánceres. Esta alta incidencia y las pobres tasas de supervivencia lo convierten en una de las principales causas de muerte en el mundo. Las previsiones para los próximos años estiman que pasará desde el décimo puesto actual hasta al quinto como causa de muerte. A pesar de estas estimaciones desalentadoras, la experiencia de EE.UU. y otros países de nuestro entorno indican que es posible modificar este escenario actuando sobre el tabaquismo. Las mujeres que fuman son más susceptibles que los varones a desarrollar CP⁴³, por lo que este tipo de intervenciones pueden ser especialmente rentables en este grupo de población.

Tras un diagnóstico de CP, las mujeres viven más que los varones⁴³. De los datos de la literatura médica podría concluirse que el sexo femenino es un factor pronóstico positivo (como mínimo, neutral) en la supervivencia por CP. Este hallazgo se ha demostrado en análisis univariantes y multivariantes, ajustando para factores de confusión como el estado de salud o el estadio del proceso.

En relación con el tratamiento, las mujeres tienen mejores supervivencias tras cirugía en tumores localizados^{44,45}, así como tras quimioterapia en tumores avanzados no microcíticos y en los de células pequeñas tratados con quimioterapia^{46,47}, aunque también hay datos que no apoyan estas observaciones⁴⁸.

BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Estadística. Tasas de mortalidad según causa, año 2002. Disponible en: <http://www.inebase.es>
2. Jemal A, Tiwari RC, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin.* 2004;54:8-29.
3. Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest.* 2003;123 Suppl 1:21-49.
4. Olak J, Colson Y. Gender differences in lung cancer: have we really come a long way, baby? *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2004;128:346-51.
5. Patel JD, Bach PB, Kris MG. Lung cancer in US women. *JAMA.* 2004;291:1763-8.
6. Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de Salud, 2003. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005. Disponible en: <http://www.msc.es>.
7. Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, et al. Lung cancer and cigarette smoking in women: a multi-center case control study in Europe. *Int J Cancer.* 2000;88:820-7.

8. Kreuzer M, Boffetta P, Whitley E, et al. Gender differences in lung cancer risk by smoking: a multicentre case-control study in Germany and Italy. *Br J Cancer*. 2000;82:227-33.
9. Zang E, Wynder E. Differences in lung cancer risk between men and women: examination of the evidence. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:183-92.
10. Fu JB, Kau Y, Severson RK, Kalemkerian GP. Lung cancer in women: analysis of the National Surveillance, Epidemiology, and End Results Database. *Chest*. 2005;127:768-77.
11. Didkowska J, Manczuk M, McNeill A, Powles J, Zatonski W. Lung cancer mortality at ages 35-54 in the European Union: ecological study of evolving tobacco epidemics. *BMJ*. 2005;331:189-92.
12. Alberg J, Brock MV, Samet JM. Epidemiology of lung cancer: looking to the future. *J Clin Oncol*. 2005;23:3175-85.
13. Centers for Disease Control and Prevention. Trends in cigarette smoking among high school students – United States, 1991-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2002;51:409-12.
14. Giovino GA. Epidemiology of tobacco use in the United States. *Oncogene*. 2002;21:7326-40.
15. Bohadana A, Nilsson F, Rasmussen T. Gender differences in quit rates following smoking cessation with combination nicotine therapy. Influence of baseline behavior. *Nicotine Tob Res*. 2003;5:111-6.
16. Patel JD. Lung cancer in women. *J Clin Oncol*. 2005;23:3212-8.
17. Kralikova E, Podmaniczky E, Stypukowska-Misiurewicz H, Kavcova E, Vergy A, Muller T. Making the transition to action. *BMJ*. 2005;331:191-2.
18. Wasswa-Kintu S, Gan WQ, Man SFP, Pare PD, Sin D. Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2005;60:570-5.
19. Malhotra S, Lam S, Man SFP, Gan WQ, Sin DD. The relationship between stage 1 and 2 non-small cell lung cancer and lung function in men and women. *BMC Pulmonary Medicine*. 2006;6:2.
20. Sin DD, Man SFP, McWilliams A, Lam S. Progression of airway dysplasia and C-reactive protein in smokers at high risk of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173:535-9.
21. Barnes DJ. The changing face of lung cancer. *Chest*. 2004;126:1718-21.
22. Kure EH, Ryberg D, Hewer A, et al. p53 mutations in lung tumours: relationship to gender and lung DNA adduct levels. *Carcinogenesis*. 1996;17:2201-5.
23. Toyooka S, Shimizu N, Gazdar A. The TP53 gene, tobacco exposure, and lung cancer. *Hum Mutat*. 2003;21:229-39.
24. Wei Q, Cheng L, Amos CI, et al. Repair of tobacco carcinogen-induced DNA adducts and lung cancer risk: a molecular epidemiologic study. *J Natl Cancer Inst*. 2000;92:1764-72.
25. Nelson HH, Christiani DC, Mark EJ, Wiencke JK, Wain JC, Kelsey KT. Implications and prognostic value of K-ras mutation for early-stage lung cancer in women. *J Natl Cancer Inst*. 1999;91:2032-8.
26. Capewell S, Sankaran R, Lamb D, et al. Lung cancer in lifelong smokers: Edinburgh Lung Cancer Group. *Thorax*. 1991;46:565-8.
27. Wong MP, Fung LF, Wang E, et al. Chromosomal aberrations of primary lung adenocarcinomas in nonsmokers. *Cancer*. 2003;97:1263-70.
28. Toh CK, Wong EH, Lim WT, Leong SS, Fong KW, Wee J, et al. The impact of smoking status on the behavior and survival outcome of patients with advanced non-small cell lung cancer: a retrospective analysis. *Chest*. 2004;126:1750-6.
29. Osann KE, Anton-Culver H, Kurosaki T, Taylor T. Sex differences in lung-cancer risk associated with cigarette smoking. *Int J Cancer*. 1993;54:44-8.
30. Visbal AL, Williams BA, Nichols FC, Marks RS, Jett JR, Aubry MC, et al. Gender differences in non-small-cell lung cancer survival: an analysis of 4,618 patients diagnosed between 1997 and 2002. *Ann Thorac Surg*. 2004;78:209-15.
31. Bach PB, Cramer LD, Warren JL, Begg CB. Racial differences in the treatment of early-stage lung cancer. *N Engl J Med*. 1999;341:1198-205.
32. Alexiou C, Onyeaka CV, Beggs D, et al. Do women live longer following lung resection for carcinoma? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;21:319-25.
33. Ferguson MK, Karrison T. Does pneumonectomy for lung cancer adversely influence long-term survival? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;119:440-8.
34. Perrot M, Licker M, Bouchardy C, Usel M, Robert J, Spiliopoulos A. Sex differences in presentation, management, and prognosis of patients with non-small cell lung carcinoma. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2000;119:21-6.
35. Ferguson MK, Skosey C, Hoffman PC, Golomb HM. Sex-associated differences in presentation and survival in patients with lung cancer. *J Clin Oncol*. 1990;8:1402-7.
36. Ramalingam S, Pawlish K, Gadgeel S, Demers R, Kalemkerian GP. Lung cancer in young patients: analysis of a surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol*. 1998;16:651-7.
37. Johnson BE, Steinberg SM, Phelps R, Edison M, Veach SR, Ihde DC. Female patients with small cell lung cancer live longer than male patients. *Am J Med*. 1988;85:194-6.
38. Spiegelman D, Maurer LH, Ware JH, Perry MC, Chahinian AP, Comis R, et al. Prognostic factors in small-cell carcinoma of the lung: an analysis of 1,521 patients. *J Clin Oncol*. 1989;7:344-54.
39. Skarin AT. Analysis of long-term survivors with small-cell lung cancer. *Chest*. 1993;103 4 Suppl:440-4.
40. Albain KS, Crowley JJ, LeBlanc M, Livingston RB. Determinants of improved outcome in small-cell lung cancer: an analysis of the 2,580-patient Southwest Oncology Group data base. *J Clin Oncol*. 1990;8:1563-74.
41. Ries LA, Kosary C, Hankey BF, et al, editors. SEER Cancer statistics review: 1973-1993. Bethesda: National Cancer Institute; 1996.
42. Minami H, Yoshimura M, Tsubota N, et al. Lung cancer in women: sex-associated differences in survival of patients undergoing resection for lung cancer. *Chest* 2000;118:1603-9.
43. 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;296:180-4.
44. Williams DE, Pairolero PC, Davis CS, et al. Survival of patients surgically treated for stage 1 lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1981;82:70-6.
45. Ferguson MK, Wang J Hoffman PC, et al. Sex associated differences in survival of patients undergoing resection of lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:245-50.
46. Johnson BE, Steinberg SM, Phlebs R, et al. Female patients with small cell lung cancer live longer than male patients. *Am J Med*. 1988;85:194-6.
47. Finkelstein DM, Ettinger DS, Ruckdeschel JC. Long term survivors in metastatic non-small-cell lung cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 1986;4:702-9.
48. Kirsh MM, Tashian J, Sloan H. Carcinoma of the lung in women. *Ann Thorac Surg*. 1982;34:34-9.