



Original

Características clínicas y supervivencia de los pacientes nunca fumadores con cáncer de pulmón



Isaura Parente Lamelas^{a,*}, José Abal Arca^a, Nagore Blanco Cid^a, María Teresa Alves Pérez^b, Raquel Dacal Quintas^a, Hugo Gómez Márquez^a, Rogelio Alejandro García Montenegro^a y Pedro Marcos Velázquez^a

^a Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense, España

^b Unidad de Investigación, Servicio de Medicina Preventiva, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de mayo de 2013

Aceptado el 25 de septiembre de 2013

On-line el 23 de noviembre de 2013

Palabras clave:

Cáncer de pulmón

Fumadores

Nunca fumadores

Epidemiología

Supervivencia

R E S U M E N

Introducción y objetivo: Analizar la frecuencia, las características clínicas y la supervivencia de los pacientes con cáncer de pulmón nunca fumadores comparándolas con los pacientes fumadores.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo de pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón mediante citohistología de 1999 al 2011. Se estimó la supervivencia por el método de Kaplan-Meier. Para estimar la relación entre las variables se usó la prueba de χ^2 .

Resultados: Se diagnosticaron 2.161 pacientes, 396 (18,3%) nunca fumadores. En este grupo la edad media (\pm desviación estándar) fue de $72,85 \pm 10,52$, el 64,6% mujeres y el 35,4% hombres. Según la citohistología, el 55,6% eran adenocarcinoma, el 20,5% epidermoide, el 15% de célula pequeña, el 2,7% de célula grande y el 6,2% otros subtipos. El diagnóstico se hizo en estadio avanzado (iv) en el 61,4% de pacientes, y el 14,4% recibieron tratamiento quirúrgico. La supervivencia fue del 12,4%, sin diferencias entre los 2 grupos. En el grupo de nunca fumadores las mujeres tuvieron mejor supervivencia que los hombres.

Conclusiones: El 18,3% fueron pacientes nunca fumadores. Se diagnosticaron mayoritariamente en mujeres, estadios avanzados y estirpe histológica adenocarcinoma. No hubo diferencias de supervivencia con el grupo de fumadores.

© 2013 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Clinical Characteristics and Survival in Never Smokers With Lung Cancer

A B S T R A C T

Introduction and objective: To analyze the frequency, clinical characteristics and survival of patients with lung cancer (LC) who have never smoked in comparison to patients who smoke.

Patients and methods: A retrospective study in patients diagnosed with LC by cytohistology between 1999 and 2011. Survival was estimated by the Kaplan-Meier method. The χ^2 test was used to estimate the relationship between the variables.

Results: A total of 2161 patients were diagnosed with LC, 396 (18.3%) of whom had never smoked. The mean age (\pm standard deviation) in this group was 72.85 ± 10.52 ; 64.6% were women and 35.4% men. According to the cytohistology, 55.6% were adenocarcinoma, 20.5% squamous cell, 15% small cell, 2.7% large cell and 6.2% other subtypes. The diagnosis was made in advanced stage (iv) in 61.4%, and 14.4% of the patients received surgical treatment. Survival was 12.4%, with no differences between the two groups. In the group of never smokers, women had better survival than men.

Conclusions: Of the patients diagnosed with LC, 18.3% had never smoked. It was diagnosed mainly in women, at advanced stages and the most common histological type was adenocarcinoma. There were no survival differences compared to the group of smokers.

© 2013 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Lung cancer

Smokers

Never smokers

Epidemiology

Survival

Introducción

El cáncer de pulmón (CP) es la principal causa de muerte por cáncer en el mundo¹, causando de forma global 1.527.000 muertes

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: parentelamelas@gmail.com (I. Parente Lamelas).

cada año². Solo en nuestro país, 20.401 personas mueren al año por CP, siendo la tercera causa de muerte después de las enfermedades isquémicas cardíacas y de las enfermedades cerebrovasculares³. En España la incidencia y la mortalidad del CP continúan aumentando en las mujeres, mientras que en los hombres alcanzaron su pico en los años noventa y actualmente están disminuyendo⁴.

Es bien conocido que el principal factor etiológico del CP es el consumo de tabaco. De hecho, en países como Estados Unidos el descenso del hábito tabáquico entre su población se ha acompañado de una disminución en su incidencia y mortalidad⁵. Sin embargo, alrededor del 10 al 25% de los casos de CP ocurren en personas nunca fumadoras. En este grupo, el CP también es una de las principales causas de muerte por cáncer⁶; así, en las mujeres no fumadoras llega a ser la tercera causa de muerte oncológica⁷. Esto hace que en los últimos años haya un creciente interés por estudiar otros factores de riesgo de CP, tales como el tabaquismo pasivo, la exposición a radón residencial, las comorbilidades pulmonares previas y los factores genéticos o dietéticos^{8,9}.

Estudios recientes apoyan que el CP en nunca fumadores (CPNF) es una entidad distinta, tanto epidemiológica como biológicamente, al CP en fumadores¹⁰. Además, el aumento de la población no fumadora en el mundo justifica el interés por conocer el comportamiento del CP en estos pacientes. Por este motivo, el objetivo de nuestro estudio ha sido analizar la frecuencia, las características clínicas y la supervivencia de los pacientes con CPNF, comparándolas con los pacientes fumadores.

Pacientes y métodos

Se trata de un estudio observacional y retrospectivo de una cohorte de pacientes con CP diagnosticados desde el 1 de enero de 1999 al 31 de diciembre del 2011 en el Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. Se incluyó a todos los pacientes diagnosticados de CP por primera vez mediante citología y/o histología. La recogida de casos se realizó consultando la base de datos del Servicio de Documentación Clínica, el archivo de Broncoscopias y el de Anatomía Patológica.

Diseñamos una base de datos, estableciendo un protocolo de recogida de variables que incluía: identificación, edad, sexo, hábito tabáquico, síntomas, comorbilidad, hallazgos de la fibrobroncoscopia (FBC), pruebas diagnósticas, estadificación, diagnóstico definitivo, tratamiento y fecha de fallecimiento. Para la clasificación histológica se siguió la Clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS)¹¹. Para el estudio de extensión tumoral se siguió la 7.ª edición de la clasificación TNM de la *International Association for Study of Lung Cancer* (IASLC)¹². La fecha de fallecimiento la tomamos de la historia clínica, y si en esta no constaba, mediante llamada telefónica al domicilio o bien en el Registro de Mortalidad de Galicia. Establecimos el censor (último día de estudio) el 1 de octubre de 2012. Los nunca fumadores se definieron como aquellos que habían fumado menos de 100 cigarrillos durante su vida, y los exfumadores como aquellos que habían dejado el hábito 6 o más meses antes¹³.

Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de los datos, donde los resultados de las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar. Las variables cualitativas se expresan como frecuencias absolutas y porcentajes. Para determinar la asociación entre las variables se empleó la prueba de la χ^2 . Estimamos la supervivencia por el método de Kaplan-Meier y las curvas obtenidas se compararon mediante la prueba de Mantel-Haenszel (rangos logarítmicos). Posteriormente se realizó un análisis univariante y multivariante para identificar factores relacionados con la muerte,

Tabla 1
Características epidemiológicas y clínicas según el hábito tabáquico

	Fumador	Nunca fumador	p
<i>Sexo</i>			
Hombres	95,5%	35,4%	< 0,001
Mujeres	4,5%	64,6%	
<i>Edad media (años) \pm DE</i>	67,3 \pm 11,18	72,85 \pm 10,52	< 0,001
<i>Histología</i>			
Epidermoide	43,3%	20,5%	< 0,001
Adenocarcinoma	27,5%	55,6%	
Célula pequeña	21,4%	15%	
Célula grande	2,8%	2,7%	
Otros	5%	6,2%	
<i>Estadio</i>			
I, II	20%	17,6%	< 0,001
IIIA, IIIB	31,7%	21%	
IV	48,3%	61,4%	
<i>Cirugía</i>	15,2%	14,4%	0,379
<i>Supervivencia</i>	10%	14,1%	0,118

DE: desviación estándar; Otros: adenoescamoso, indiferenciado, carcinoide; p: significación estadística de la comparación.

basados en el modelo de estimación de riesgos proporcionales de Cox. También se estimó un modelo de regresión de Cox con suavización p-spline para la variable edad y para la comprobación de la no linealidad de dicha variable. El nivel de significación estadística (p) se estableció en 0,05. Los programas estadísticos utilizados fueron *Statistical Package for Social Sciences* versión 15.0 (SPSS, Chicago, Illinois, EE. UU.) y el software libre R (www.r-project.org/).

Resultados

Características demográficas

Se diagnosticó CP en 2.161 pacientes, de los cuales 396 (18,3%) eran CPNF. De estos, 140 (35,4%) eran hombres y 256 (64,6%) mujeres. Las principales características de los pacientes, diferenciando en función del hábito tabáquico, se recogen en la **tabla 1**.

Características clínicas

En el grupo de CPNF, las comorbilidades asociadas más frecuentes fueron hipertensión arterial (42,6%) y cardiopatía (19%), y en los fumadores, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (42,3%) e hipertensión arterial (21%) (**tabla 2**). Los principales síntomas fueron tos y síndrome general en ambos grupos (**tabla 3**). Se realizó FBC en todos los pacientes con CPNF, encontrando signos directos o indirectos de neoplasia en la visión directa en 270 (68,2%). En los pacientes con CPNF el tratamiento recibido fue cirugía en el 14,4%, quimioterapia en el 48,5%, radioterapia en el 23%, y el 33,8% solo fue candidato a tratamiento paliativo. Los pacientes que recibieron radioterapia, en el 80% de los casos la intención de la misma fue paliativa.

Tabla 2
Comorbilidades asociadas en pacientes fumadores y nunca fumadores

	Fumador (%)	Nunca fumador (%)	p
EPOC	42,3	8,6	< 0,001
Hipertensión arterial	23,2	42,6	< 0,001
Cardiopatía	21	18,9	0,372
Neoplasia previa	13	11,6	0,558
Diabetes	17	16,2	0,711
Digestiva	13	12	0,561
Neumonía previa	9,5	8,1	0,442

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; p: significación estadística de la comparación.

Tabla 3
Síntomas a la presentación en pacientes fumadores y nunca fumadores

	Fumador (%)	Nunca fumador (%)	p
Tos	49,1	48,7	0,911
Síndrome general	41,3	39,4	0,498
Disnea	25,7	29,4	0,146
Dolor torácico	24,5	21,5	0,216
Hemoptisis	26	13,6	<0,001
Expectoración	13,8	8,8	0,008
Dolor extratorácico	12,4	12,4	1,000
Síntomas neurológicos	8,5	8,6	0,921
Asintomático	7,7	7,8	0,917

p: significación estadística de la comparación.

Supervivencia

La supervivencia a los 5 años para el conjunto de pacientes fue del 9,37%, con una mediana de 7,8 meses (IC del 95%: 8,1-10,8). La supervivencia a los 5 años en el grupo de nunca fumadores fue del 12,4% (mediana: 7,7 meses; IC del 95%: 9,29-16,5), mientras que en los fumadores fue del 8,69% (mediana: 7,9 meses; IC del 95%: 7,37-10,26). No hubo diferencias significativas de supervivencia entre los 2 grupos (rango logarítmico = 2,47; p = 0,11) (fig. 1).

En el grupo de nunca fumadores hubo diferencias significativas de supervivencia en función del sexo (rango logarítmico = 7,6; p = 0,006) (fig. 2), del tipo histológico (rango logarítmico = 15,8; p < 0,001), de la edad (rango logarítmico = 12,97; p < 0,001), del estadio (rango logarítmico = 69,88; p < 0,001) y del tratamiento recibido (rango logarítmico = 177,5; p < 0,001) (fig. 3).

En el análisis multivariado de regresión de Cox, el riesgo de fallecer en los nunca fumadores fue significativamente mayor en el sexo masculino, en el subtipo microcítico, en los estadios avanzados y en la ausencia de tratamiento quirúrgico y quimioterápico (tabla 4).

Discusión

El tabaquismo es el principal factor etiológico responsable del desarrollo del CP. Sin embargo, el CP es también un grave problema sanitario en la población nunca fumadora, donde su incidencia está aumentando¹⁴, con el radón residencial y el tabaquismo pasivo como los principales factores de riesgo¹⁵. En la mayoría de las series de CP, el 15% de los hombres y alrededor del 53% de las mujeres no tienen antecedente de tabaquismo⁶. En nuestro trabajo, el porcentaje de pacientes con CPNF fue del 18,3%, con importantes

Funciones de supervivencia

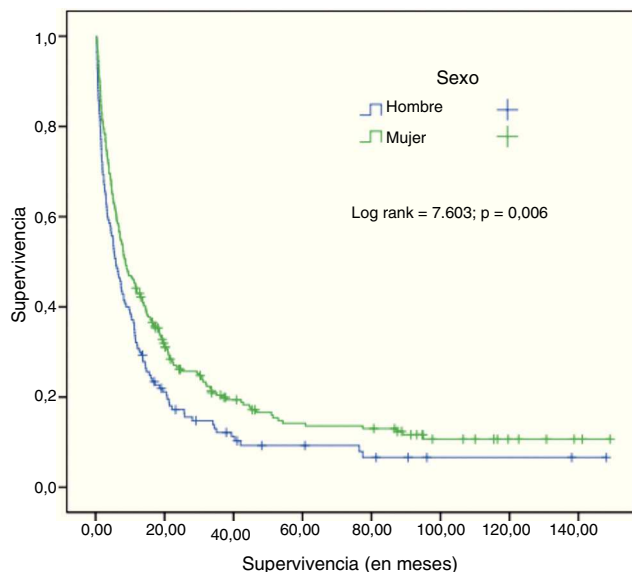


Figura 2. Curvas de estimación de supervivencia en pacientes nunca fumadores en función del sexo. +: datos censurados.

diferencias en cuanto al sexo: el 7,7% hombres frente al 76,4% mujeres. Estas diferencias están de acuerdo con el hallazgo de que las mujeres nunca fumadoras tienen más riesgo de desarrollar CP que los hombres nunca fumadores¹⁶, lo cual podría explicarse por otros factores, como predisposición genética, tabaquismo pasivo o exposiciones ambientales.

En nuestra serie, a diferencia de los pacientes fumadores en los cuales la estirpe histológica más frecuente fue el carcinoma escamoso, en los nunca fumadores fue el adenocarcinoma: 55,6% de los casos, porcentaje similar al observado en otros trabajos¹⁷. Los adenocarcinomas fueron más frecuentes en las mujeres, independientemente del hábito tabáquico¹⁵. Y entre la población nunca fumadora, en gran parte mujeres, los adenocarcinomas fueron más frecuentes que los carcinomas escamosos¹⁷. En estas diferencias histológicas entre fumadores y nunca fumadores se han implicado factores moleculares y genéticos; así, las mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) ocurren casi exclusivamente en nunca fumadores, y son más comunes en mujeres y en adenocarcinomas^{18,19}. Asimismo se ha observado que las mutaciones en el oncogén K-ras son distintas en los pacientes nunca fumadores con respecto a los exfumadores o fumadores activos, ya que las translocaciones guanina por adenosina en los codones 12 y 13 de este oncogén son significativamente más frecuentes en los nunca fumadores²⁰.

Tabla 4
Análisis multivariante de los factores pronósticos del cáncer de pulmón en pacientes nunca fumadores

	B	p	HR	IC 95% para HR	
				Inferior	Superior
Sexo (hombre)	0,261	0,022	1,30	1,028	1,623
Edad (menor 70 años)	-0,058	0,654	0,944	0,732	1,217
Histología (microcítico)	0,47	0,003	1,603	1,176	2,186
Estadio (regional)	-0,657	0,004	0,518	0,333	0,806
Estadio (avanzado)	-0,311	0,011	0,732	0,576	0,931
Cirugía (no)	1,276	0,000	3,581	1,925	6,663
Quimioterapia (no)	0,460	0,049	1,584	1,002	2,503
Radioterapia (no)	-0,136	0,392	0,872	0,638	1,192
Paliativo (sí)	0,598	0,019	1,818	1,101	3,002

B: coeficiente de regresión de Cox; HR: hazard ratio; IC: intervalo de confianza; p: significación estadística de la comparación.

Funciones de supervivencia

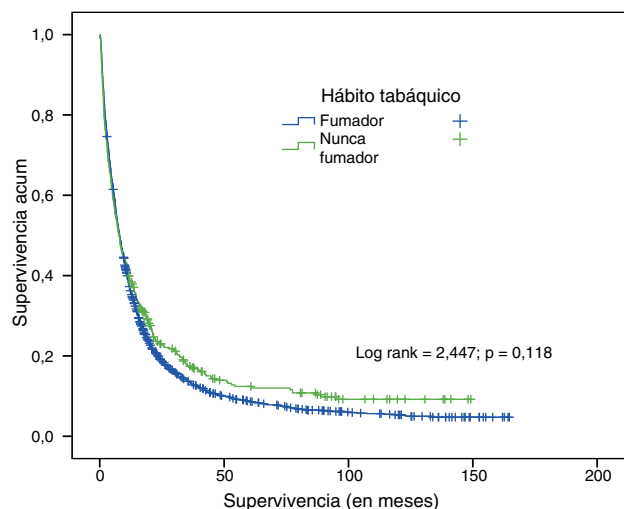


Figura 1. Curvas de estimación de supervivencia en función del hábito tabáquico. +: datos censurados.

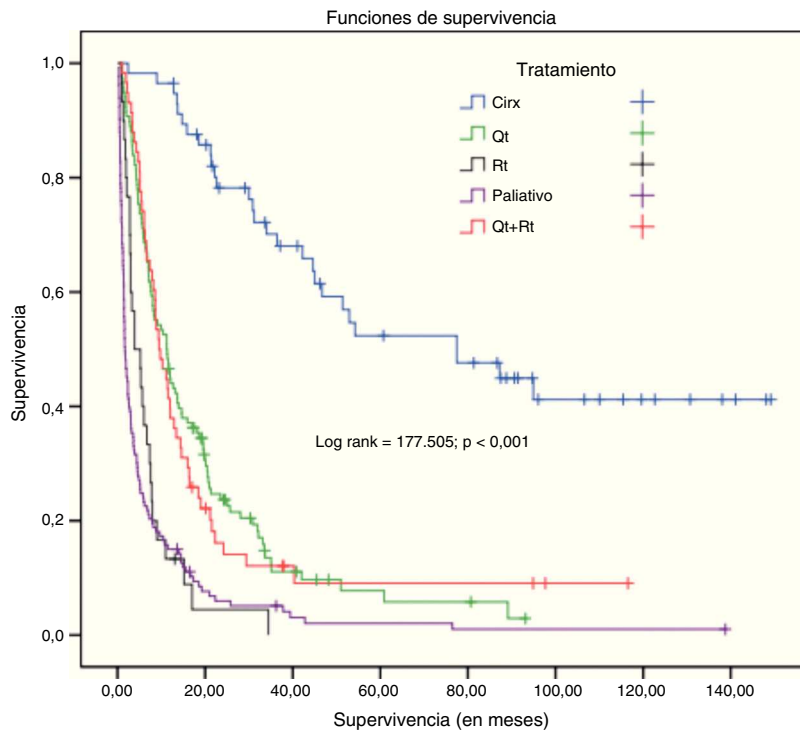


Figura 3. Curvas de estimación de supervivencia en pacientes nunca fumadores en función del tratamiento. +: datos censurados; Círx: cirugía; Qt: quimioterapia; Rt: radioterapia.

No está claro si el estadio en el momento del diagnóstico es diferente entre el CPNF y el CP en fumadores. En nuestro estudio, el 51,3% de los pacientes con CPNF se presentan en estadio avanzado (IV), porcentaje significativamente mayor que en los pacientes fumadores. Este hecho también fue descrito en la literatura, donde no es inhabitual que los pacientes con CPNF se diagnostiquen en estadios más avanzados²¹. Una posible explicación para este hallazgo es el mayor seguimiento médico que suelen precisar los pacientes fumadores, ya que tienen asociadas, con más frecuencia, comorbilidades como la EPOC, que implican un control clínico y radiológico más estrecho.

El diagnóstico tardío del CP condiciona que el número de pacientes que pueden recibir tratamiento quirúrgico sea bajo; en nuestra serie, el 14,4% en los no fumadores y el 15,2% en los fumadores. Por otra parte, el 48,5% recibieron tratamiento quimioterápico. Importantes diferencias han sido observadas en la tasa de respuesta con los inhibidores de tirosina-cinasa EGFR, tales como el gefitinib, que es más alta en los nunca fumadores que en los fumadores con CP avanzado no célula pequeña (36% versus 8%)²². Similares resultados se observaron con erlotinib (24,7% versus 3,9%)²³.

La supervivencia del CP es baja, y en la mayoría de las series oscila entre el 6 y el 16%²⁴⁻²⁶. En nuestros pacientes con CPNF la supervivencia a 5 años fue del 9,37%, y no se observaron diferencias significativas con la población fumadora. En este sentido, hay resultados dispares en la literatura. Así, Nordquist et al.²⁷ encontraron mejor supervivencia en los pacientes no fumadores, mientras que Toh et al.²⁸, al igual que en nuestro estudio, tampoco observaron diferencias en la supervivencia.

Uno de los resultados más llamativos de nuestro trabajo es que, en los pacientes nunca fumadores, las mujeres tuvieron una mejor supervivencia que los hombres; además, en el análisis multivariado se encontró que el sexo masculino tenía más riesgo de fallecer. En este sentido, los estudios muestran, resultados contradictorios; algunos trabajos encuentran que en el CP, el sexo femenino es un factor de buen pronóstico²⁹, mientras que otros muestran una peor

supervivencia y respuesta al tratamiento en las mujeres³⁰. En un estudio previo de nuestro grupo³¹ no se observaron diferencias de supervivencia entre ambos sexos; sin embargo, en otro trabajo español reciente³² se observa una mejor supervivencia de las mujeres con CP, con diferencias en función del tipo histológico.

Por otra parte, nuestro estudio presenta algunas limitaciones. Primero, debido a su carácter retrospectivo no se analizaron otros posibles factores etiológicos como la exposición a radón o el tabaquismo pasivo, que son considerados la primera y segunda causa de CPNF, respectivamente⁸. A este respecto, nuestro grupo está participando en un estudio multicéntrico en donde se aborda esta relación causal, habiéndose observado que la concentración de radón residencial era 3 veces más elevada en el domicilio de los pacientes que en la población control, según resultados preliminares ya publicados⁹. En segundo lugar, el CP con mutaciones EGFR ocurre casi exclusivamente en nunca fumadores con adenocarcinoma²⁰. Debido a que el análisis de estas mutaciones en muestras de biopsia se realiza de manera reciente en nuestro centro, no se pudo estudiar la influencia del tratamiento con inhibidores de tirosina-cinasa EGFR en el pronóstico de los pacientes.

En conclusión, nuestro estudio confirma que el CPNF tiene características clínicas diferenciales frente al CP en fumadores, observándose en el 18,3% de pacientes, con un claro predominio del sexo femenino, estadios avanzados al diagnóstico y mayoritariamente adenocarcinomas. Por otra parte, no encontramos diferencias significativas en la supervivencia. Consideramos, por tanto, que debería estudiarse este grupo de pacientes en mayor profundidad, tanto desde el punto de vista de los factores etiológicos, como del de la respuesta a terapias personalizadas en pacientes con determinadas mutaciones.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin.* 2011;61:69-90.
- Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380:2095-128.
- INE. Defunciones según la Causa de Muerte. Año 2009 [consultado 23 Feb 2012]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np664.pdf>
- Sánchez MJ, Payer T, de Angelis R, Larrañaga N, Cappocaccia R, Martínez C, et al. Cancer incidence and mortality in Spain: Estimates and projections for the period 1981-2012. *Ann Oncol.* 2010;21 Suppl 3:iii30-6.
- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62:10-29.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2008. *CA Cancer J Clin.* 2008;58:71-96.
- Hospices civils de Lyon/Institut de veille sanitaire/Institut national du cancer/Francim/Institut national de la santé et de la recherche médicale. Projections de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2011 [consultado 2 Dic 2012]. Disponible en: <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Projections-Estimations-de-l-incidence-et-de-la-mortalite/Projections-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-en-2011>.
- Vineis P, Airolidi L, Veglia F, Olgialti R, Pastorelli R, Autrup H, 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.
- Ruano A, Prini L, Barros JM, Abal J, Leiro V, González AI, et al. Exposición a radón residencial y cáncer de pulmón en nunca fumadores. Resultados preliminares del estudio LCRINS. *Arch Bronconeumol.* 2012;48:405-9.
- Rudin CM, Avila-Tang E, Harris CC, Herman JG, Hirsch FR, Pao W, et al. Lung cancer in never smokers: Molecular profiles and therapeutic implications. *Clin Cancer Res.* 2009;15:5646-61.
- Brambilla E, Travis WD, Colby TV, Corrin B, Shimosato Y. The new World Health Organization classification of lung tumours. *Eur Respir J.* 2001;18:1059-68.
- Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Giroux DJ, Groome PA, Rami-Porta R, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM Classification of malignant tumours. *J Thorac Oncol.* 2007;2:706-14.
- WHO guidelines for controlling and monitoring the tobacco epidemic. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1998.
- Yano T, Miura N, Takenaka T, Haro A, Okazaki H, Ohba T, et al. Never-smoking nonsmall cell lung cancer as a separate entity: Clinicopathologic features and survival. *Cancer.* 2008;113:1012-8.
- Samet JM, Avila-Tang E, Boffeta P, Hannan LM, Olivo-Marston S, Thun MJ. Lung cancer in never smokers: Clinical epidemiology and environmental risk factors. *Clin Cancer Res.* 2009;15:5625-45.
- Koo LC, Ho JM-C. Worldwide epidemiological patterns of lung cancer in non smokers. *Int J Epidemiol.* 1990;19:s14-23.
- Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, Parkin DM. International lung cancer trends by histologic type: Male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer.* 2005;117:294-9.
- Pham D, Kris MG, Riely GJ, Sarkaria IS, McDonough T, Chuai S, et al. Use of cigarette-smoking history to estimate the likelihood of mutations in epidermal growth factor receptor gene exons 19 and 21 in lung adenocarcinomas. *J Clin Oncol.* 2006;24:1700-4.
- Marchetti A, Martella C, Felicioni L, Barassi F, Salavtore S, Chella A, et al. EGFR mutations in non-small-cell lung cancer: Analysis of a large series and development of a rapid and sensitive method for diagnostic screening with potential implications on pharmacologic treatment. *J Clin Oncol.* 2005;23:857-65.
- Riely GJ, Kris MG, Rosenbaum D, Marks J, Li A, Chitale DA, et al. Frequency and distinctive spectrum of KRAS mutations in never smokers with lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res.* 2008;14:5731-4.
- Dibble R, Langeburg W, Bair S, Ward J, Akerley W. Natural history of non-small cell lung cancer in non-smokers. *J Clin Oncol.* 2005;23:683s, abstr 7252.
- Miller VA, Kris MG, Shahn N, Patel J, Azzoli C, Gomez J, et al. Bronchioloalveolar pathologic subtype and smoking history predict sensitivity to gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22:1103-9.
- Shepherd FA, Rodrigues Pereira J, Ciuleanu T, Tan EH, Hirsh V, Thongprasert S, et al. Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2005;353:123-32.
- Sánchez de Cos J, Disdier C, Corral J, Riesco JA, Sojo MA, Masa JF. Supervivencia global a largo plazo en el cáncer de pulmón. Análisis de una serie de 610 pacientes no seleccionados. *Arch Bronconeumol.* 2004;40:268-74.
- Fry WA, Phillips JL, Menck HR. Ten-year survey of lung cancer treatment and survival in hospital in the United States. *Cancer.* 1999;86:1867-76.
- Parente Lamelas I, Abal Arca J, Alves Pérez MT, García García MJ, Marcos Velázquez P. Long term lung cancer survival in a province of Spain. *J Pulmonar Respirat Med.* 2012;S5:001, doi:10.4172/2161-105X.S5-001.
- Nordquist LT, Simon GR, Cantor A, Michael W, Bepler G. Improved survival in never-smokers versus current smokers with primary adenocarcinoma of the lung. *Chest.* 2004;126:347-51.
- Toh C-K, Wong E-H, Lim W-T, Leong S-S, Fong K-W, 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.
- Cerfolio RJ, Bryant AS, Scott E, Sharma M, Robert F, Spencer SA, et al. Women with pathologic stage I, II, and III non-small cell lung cancer have better survival than men. *Chest.* 2006;130:1796-802.
- Kirsh MM, Tashian J, Sloan H. Carcinoma of the lung in women. *Ann Thorac Surg.* 1982;34:34-9.
- Parente I, Abal J, García MJ, García JM, Acuña A, Marcos P. Cáncer de pulmón en mujeres, comparativo con hombres: análisis de los casos diagnosticados en el Complejo Hospitalario de Ourense entre 1999 y 2006. *Arch Bronconeumol.* 2011;47:61-5.
- Salmerón D, Chirlaque MD, Isabel M, Sánchez MJ, Marcos-Gragera R, Ardanaz E, et al. Lung cancer prognosis in Spain: The role of histology, age and sex. *Respir Med.* 2012;106:13018.