

Factores asociados a cáncer de pulmón en mujeres.

Factors linked to women with lung cancer.

Farias Mayra A¹, Raez Luis E².

RESUMEN

Aunque el cáncer de mama es la enfermedad maligna más común diagnosticada en mujeres, es el cáncer de pulmón el que presenta mayor mortalidad. Fumar es una de las causas directas de este cáncer. Hay también diferencias en términos de supervivencia donde las mujeres tienden a mostrar mejor índice después de una resección quirúrgica en estadios tempranos o también cuando presentan metástasis. Las variaciones genéticas entre hombres y mujeres y su posible rol en la oncogénesis tienden a ser evidentes, incluyendo aquellos genes como el CYP1A1 o el receptor del péptido liberador de gastrina. El posible rol de los estrógenos ha sido mostrado en estudios de caso control donde factores como la menopausia temprana, uso de tabaco, estrógenos y terapia de reemplazo hormonal son asociados como factores de riesgo. De manera interesante, las mujeres jóvenes con cáncer de pulmón tienen mejor respuesta a los inhibidores de la Tirosina kinasa (TKIs) como gefinitib y erlotinib. La identificación de mutaciones en el dominio de unión del ATP del receptor del factor de crecimiento epidérmico podrían predecir respuestas dramáticas e introducir la posibilidad de una terapia más individualizada. (*Rev Med Hered 2008;19:108-116*)

PALABRAS CLAVE: Cáncer pulmonar, factores de riesgo, fumadoras, mujeres.

SUMMARY

Although breast cancer is the most common malignant disease diagnosed in women, lung cancer has become the most common cancer-related death in women. Noteworthy, lung cancer mortality in women is superior to mortality rate seen from breast, ovarian, and uterine cancers combined. Cigarette smoking is one of the causes directly responsible for this malignancy. Recently, genetic variation among men and women and its possible role in oncogenesis has become evident, including those of CYP1A1 gene or gastrin-releasing peptide receptor. The role of estrogen in lung tumorigenesis has been shown in case control studies where factors such as early menopause, association between tobacco use and estrogen, and hormonal replacement therapy have been associated with an increased risk of lung cancer. Nevertheless, the role and impact of genetic and hormonal variations in lung carcinogenesis in women is still under study. Interestingly, younger women with lung cancer seem to have better responses with tyrosine kinase inhibitors like gefinitib and erlotinib. In fact, the identification of mutations in the ATP-binding domain of the epidermal growth factor receptor has been shown to predict dramatic responses and introduced the possibility of more individualized therapy. (*Rev Med Hered 2008;19:108-116*)

KEYWORDS: Lung cancer, risk factors, smoking, women.

¹Sylvester Comprehensive Cancer Center, Division of Hematology-Oncology, University of Miami School of Medicine. FL. USA.

²Co-Leader Thoracic Oncology Group, Sylvester Comprehensive Cancer Center. Associate Professor of Medicine, Epidemiology and Public Health, Division of Hematology-Oncology. University of Miami School of Medicine. FL. USA.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma pulmonar es la causa más común de muerte por cáncer tanto en hombres como mujeres no sólo en los Estados Unidos, sino también a nivel mundial (1). El riesgo de morir por cáncer de pulmón es 20 veces mayor en mujeres que fuman dos o más cajetillas de cigarrillos por día que las mujeres no fumadoras (2). Se está viendo un aumento de cáncer de pulmón en las mujeres fumadoras en comparación a los hombres fumadores (3). Un reporte médico señaló un incremento en la tasa de muerte por cáncer de pulmón en mujeres de 600%, denominándose como una “epidemia de gran magnitud” (4). El inicio del tabaquismo en mujeres se incrementó significativamente durante y después de la Segunda Guerra Mundial. El grado de muerte por cáncer de pulmón se incrementó lentamente de 1930 a 1960 (de 2,5 a 5 casos por cada 100 000 mujeres) pero desde 1960 el aumento es rápido y constante llegando a más de 30 casos por cada 100 000 en 1990 (5).

Hoy en día, alrededor de 22 millones de mujeres americanas son fumadoras. En el 2003, el 44% de muertes por cáncer fueron reportadas en mujeres. En el presente, la mujer y la sociedad están más focalizados en el cáncer de mama porque está clasificada como el tipo de cáncer “número uno” en mujeres, pero si damos un paso atrás y nos percatamos en la gran figura; el cáncer de pulmón, clasificado como el “número dos” en mujeres, es el que produce mayor índice de mortalidad y está ligada primariamente al uso de tabaco (6). Actualmente muchas más mujeres con cáncer de pulmón mueren en comparación al número de muertes por cáncer de mama, ovario y útero (7).

De acuerdo con el Centro de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC), alrededor de 500 000 adolescentes consumen productos derivados del tabaco. Algunas de estas razones para que las mujeres sean atraídas por el cigarrillo son: Creer que el cigarrillo atrae o libera su atractivo sexual, atlético y les ayuda a mantener una figura delgada. Siendo todo lo contrario con dependientes de la nicotina y personas con desventajas socio – económicas y depresión.

Un estudio publicado en México encuentra que es la primera causa de muerte por neoplasia y que el factor de riesgo principal es el tabaquismo, encontrándose en un 90% de los casos, mostrándonos de esta forma que también es parte de la problemática en Latinoamérica (8).

Existe cierta predilección por cierto tipo de cánceres relacionados con mujeres fumadoras. Aparentemente las mujeres tienen mayor riesgo de desarrollar cáncer al pulmón de células pequeñas (SCLC) en comparación a los hombres que fuman y estas son más propensas a desarrollar adenocarcinoma de pulmón que los hombres que fuman, esta evidencia sugiere un posible rol de los estrógenos exógenos y endógenos (9).

Factores asociados al cáncer de pulmón en mujeres:

a) *Receptor del factor de crecimiento epidermal (EGFR) y cáncer de pulmón.*

Recientemente, los inhibidores de EGFR han emergido como una terapia efectiva para pacientes seleccionados con tratamiento previo de cáncer de pulmón. EGFR es un miembro de una familia de receptores, incluyendo EGFR (ErbB1), HER-2/neu (ErbB2), HER-3 (erbB3) y HER-4 (ErbB4). La unión del ligando del EGFR va de la mano de la activación de la tirosina kinasa y una serie de eventos como incremento en la proliferación celular, invasión, bloqueo de la apoptosis y resistencia a la quimioterapia (10). Esto intervino en el desarrollo de los inhibidores de tirosina kinasa (TKIs), inicialmente con gefitinib y luego con erlotinib.

Gefitinib logró un grado alentador de respuesta y un alivio sintomático, siendo aprobada por la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos (FDA) para ser usado en pacientes que tuvieron progreso después del régimen que contenía platino y docetaxel.

Erlotinib ha sido el único (TKI) estudiado en fase III en un estudio randomizado que mostraba un beneficio en la sobrevida. Pacientes con falla en el tratamiento después de uno o dos regímenes de quimioterapia fueron randomizados recibiendo erlotinib o placebo. Los del grupo del erlotinib tuvieron un incremento estadísticamente significativo en el grado de sobrevida de medio a un año en comparación con el placebo. Basado en esto, la FDA aprobó el erlotinib para pacientes con cáncer de pulmón quienes hayan tenido progresos después de uno o dos regímenes de quimioterapia (11).

En el desarrollo temprano de los TKI, varios estudios de fase II muestran que el sexo femenino, el adenocarcinoma, ser de origen asiático y los que no han sido consumidores de tabaco, todos están asociados

con sensibilidad para erlotinib o gefitinib (12-14). Es una idea muy popular que ser una mujer joven no consumidora de tabaco se podría tener la oportunidad de ser tratada con un TKI. Estos hallazgos fueron confirmados con otro estudio donde se observaron muestras de biopsias de tumor en participantes de un estudio en fase III de erlotinib donde se investigó la sensibilidad y el impacto en la supervivencia asociándose con la expresión del tumor del EGFR en lo que respecta a su amplificación y sus mutaciones (11,15). En este estudio, los autores concluyen que la presencia de una mutación del EGFR entre varios pacientes con cáncer de pulmón que recibieron erlotinib tuvo un incremento en la sensibilidad para el agente, pero esto no se traduce en un beneficio en la supervivencia.

¿Por qué estas mutaciones son más prevalentes en mujeres y en personas de ascendencia asiática? Páez y col, encontraron 16 mutaciones del EGFR en 119 tumores, con la predominancia de las mutaciones en 15/58 (28%) pacientes de Japón en comparación con 1/61 (2%) pacientes de los Estados Unidos (16). Las mutaciones fueron mucho más comunes en mujeres (9/45; 20%) que en hombres (7/74; 9%). La mayor fracción de mutaciones del EGFR fue observada en mujeres japonesas con adenocarcinoma (8/14; 57%) (16).

En un estudio reciente Huang et al, realizó un análisis de las mutaciones del EGFR con un código de secuencia de 101 tejidos frescos congelados de tumores pulmonares (17). El 39% presentaba mutaciones del EGFR dentro del tumor. De 69 pacientes con adenocarcinoma, 56% tuvo por lo menos una mutación en los exones 18 al 21 del gen del EGFR. En este estudio, no hubo diferencia significativa para la mutación del EGFR entre hombres (18/33; 54,5%) y mujeres (20/36; 55,5%) con adenocarcinoma, siendo los patrones de mutación similares entre los dos grupos (17). Por lo que debe ser tomado en cuenta que el sexo juega un rol en las respuestas de gefitinib o erlotinib en pacientes con mutaciones del EGFR.

b) *Influencias hormonales en mujeres con cáncer de pulmón*

Estudios recientes han demostrado cómo la terapia para cáncer de pulmón puede ser adaptada en un futuro próximo, en parte, por las diferentes tasas de respuesta observadas entre hombres y mujeres. Por esto, es razonable postular que los niveles de testosterona y de

estrógenos pueden jugar un rol importante en la evolución del cáncer.

Los estrógenos están relacionados con el desarrollo de cáncer de mama y endometrio. De estas observaciones, el impacto negativo visto en el sistema cardiovascular por el uso de estrógenos exógenos ha producido su abandono en el uso de la terapia de reemplazo hormonal (HRT) (18). La disminución del nivel de estrógenos circulantes sea por castración química o médica o por el uso parcial de agonistas de estrógenos es ahora el cuidado estándar en el tratamiento del cáncer de mama. Con estos estudios nosotros podemos explotar estos tratamientos en mujeres con otros tumores sólidos incluyendo cáncer de pulmón.

El clásico receptor de estrógenos (RE) es un ligando activado del factor de transcripción que influye en varias funciones corporales por sus efectos en la hormona esteroidea 17 β -estradiol tanto en hombres como en mujeres. Las funciones de los estrógenos incluyen: diferenciación femenina, fertilidad, estabilidad ósea y salud cardiovascular.

El descubrimiento de un segundo RE, el RE- β , fue el último descubrimiento en 1996 y fue localizado en el cromosoma 14 (19). El primer RE en ser clonado, fue vital para el mantenimiento de las funciones arriba mencionadas. De cualquier modo, los estudios de los RE muestran que una pequeña delección en el gen muestra un efecto mínimo el cual puede estar presente o no en la estabilidad ósea o en el sistema cardiovascular. La función de este segundo RE fue puesta en cuestión. Ambos receptores tienen diferentes dominios funcionales los cuales incluyen un dominio en la unión central del DNA que está altamente relacionado entre el clásico RE (RE- α) y RE- β (20).

La terminación C codifica un ligando dependiente de la activación del factor de transcripción de una proteína. En la terminación N está localizado un segundo activador del factor de transcripción, el cual es un ligando independiente y es activado por el factor de crecimiento mediado por la fosforilación. Estos dos RE poseen diferentes roles biológicos y son encontrados en diferentes tejidos del cuerpo. El RE- β es requerido para la diferenciación de los estrógenos dependiendo del tejido y es encontrado con frecuencia en las células endoteliales del humano, los ovarios, y los pulmones (19).

El tejido que expresa tanto RE- α y β puede poseer una compleja regulación genética en la vía de formación de heterodímeros. De manera interesante, alternativas en las variantes de ambos tipos de RE han sido identificados en el tejido pulmonar (21). Los estrógenos se pueden unir a estos elementos receptores o a los elementos AP-1 en la región promotora de una variedad de genes blanco y activar la transcripción por reclutamiento de proteínas co-activadoras. Ambos RE han mostrado tener señales en direcciones opuestas del complejo formado con el estradiol en un sitio del AP1. Cuando el RE- α se encuentra unido al estrógeno se encuentra activando la transcripción mientras que el RE- β lo inhibe (22). Además, los antagonistas de los estrógenos tamoxifen y raloxifen son encontrados como potentes activadores de la transcripción con los RE en un sitio del AP1. De este modo, las dos señales de los receptores en diferentes direcciones dependen del ligando y la respuesta del elemento. Esto sugiere que estos receptores pueden jugar roles diferentes en la regulación del gen.

Se ha observado que las muestras de cáncer de pulmón en mujeres son más susceptibles a presentar RE que las muestras de hombres. Esta diferencia podría contribuir a explicar parcialmente las diferencias en la progresión de la enfermedad y la respuesta a la terapia entre mujeres y hombres. La diferencia más notable viene a ser la reciente respuesta notada entre los TKI de las mujeres asiáticas (que nunca han fumado) con carcinoma bronqueoalveolar (23).

Como se mencionó anteriormente, varios reportes relacionan cáncer de pulmón con los estrógenos por el hallazgo de este receptor en varias muestras tumorales, comparado con el hallazgo casi nulo en tejidos pulmonares normales. Por inmunohistoquímica se detectó la expresión de los RE en 7 - 97% de los casos. De cualquier modo los resultados de los investigadores son inconsistentes y clínicamente irrelevantes (24-27). Los RE también han sido encontrados en diferentes subtipos histológicos de cáncer de pulmón (25). Los investigadores también han mostrado que el RNAm del RE y las proteínas son expresados en niveles muy bajos en los pulmones y este grupo de variantes con funcionamiento dudoso representan la mayoría de los RE encontrados en el pulmón (28). Algunas investigaciones muestran que el β -estradiol produce una respuesta proliferativa *in vitro* en los fibroblastos de un pulmón normal y en células cultivadas de cáncer de pulmón. Tanto en estudios *in vitro* e *in vivo* muestran que el β -estradiol estimuló el crecimiento de cáncer de

pulmón de la línea tumoral, H23, que creció en tumores de experimentos con ratones (29).

Otro estudio realizado en secciones de parafina de células de cáncer de pulmón encuentra la inmunoreactividad del RE- β localizada en el núcleo y la inmunoreactividad del RE- α localizada en citoplasma, sugiriendo que las señales nucleares y citoplasmáticas están envueltas en las respuestas estrogénicas del pulmón. Ellos demostraron que el β -estradiol estimula la transcripción de un elemento de respuesta estrógeno-luciferasa transfectadas en la construcción de líneas celulares de cáncer al pulmón. Los antiestrógenos bloquean este efecto. La estimulación de los fibroblastos pulmonares con β -estradiol también incrementa la producción del factor de crecimiento de los hepatocitos por 2 enlaces. Estos resultados sugieren que las señales de los estrógenos juegan un rol biológico muy importante en el tejido pulmonar y que los estrógenos podrían posiblemente promover el cáncer de pulmón. Adicionalmente, es intuitivo postular a la terapia antiestrógenos con un posible valor terapéutico en el tratamiento o prevención de cáncer de pulmón. La advertencia sobre estas observaciones es que bajo condiciones fisiológicas normales, los RE- β también son encontrados sirviendo en funciones biológicas (30). El mismo receptor es encontrado regulando la homeostasis del surfactante y la formación alveolar en modelos con roedores (31).

Una fuerte correlación con enzimas carcinogénicas metabolizantes como el CYP1B1 fueron publicados en estudios de pacientes con cáncer de pulmón y expresión del RE. Esto puede posiblemente traducirse en el comportamiento del cáncer de pulmón y la respuesta a la terapia (32). En la siguiente sección se exploraran las diferencias genéticas en la carcinogenesis pulmonar entre hombres y mujeres.

Además de los clásicos efectos estrogénicos vistos por su interacción con proteínas nucleares, es ahora más evidente que pueden tener lugar señales vía membrana plasmática celular. En esta interacción, varios factores de crecimiento pueden jugar un rol, incluyendo IGF y EGF entre otros (33).

Estos RE citoplasmáticos pueden activar el EGFR y la familia fosforil-inositol (PI)-3 kinasa pudiendo estimular la proliferación celular y su crecimiento. También se cree que interacciones con estos factores de crecimiento y el RE pueden tener lugar y causar una activación independiente del receptor de estrógenos.

Los estrógenos exógenos también pueden estar ligados como posibles culpables del desarrollo de cáncer de pulmón. Taioli y Wynder, documentaron que los estrógenos endógenos y exógenos pueden estar envueltos en el desarrollo de cáncer de pulmón en mujeres (34). En su estudio de casos y controles, encontraron que la menopausia antes de los 40 años fue asociada con la reducción de cáncer de pulmón (OR=30), el uso de estrógenos exógenos fue asociado con un modesto incremento en el riesgo de cáncer de pulmón (OR=1,7) y se encontró que fumar podría tener una posible interacción con el reemplazo estrogénico y el desarrollo de adenocarcinoma pulmonar (OR=32).

Otro estudio utilizando un método similar de análisis entre hombres y mujeres usando terapia de reemplazo estrogénico por un mínimo de tres meses encontró un OR de 1,0 para el desarrollo de cáncer de pulmón (35). Schabath et al., realizó un estudio caso control, evaluando la asociación entre la terapia de reemplazo hormonal HRT y el riesgo de cáncer de pulmón en alrededor de 500 mujeres con cáncer al pulmón y 519 controles dentro de la edad estudiada (36), encontrando que el uso de la HRT se asoció con una reducción global de 34% en el riesgo de cáncer de pulmón después de controlar la edad, condición menopáusica, etnia, índice de masa corporal y exposición al tabaco. Este estudio de cualquier forma no evalúa completamente la dosis y la duración de la terapia estrogénica, dejando dudas en relación a esto.

La influencia de las diferencias hormonales entre hombres y mujeres continúa en debate con varias preguntas aún no resueltas. Un completo entendimiento de los efectos de los estrógenos a nivel celular es requerido para poder tener entendimiento de su rol en la tumorigénesis.

c) *El rol genético*

Definitivamente, el cáncer pulmonar se muestra diferente en las mujeres. El subtipo histológico, etiologías, vías enzimáticas aberrantes, comportamiento biológico y el curso de la enfermedad muestran diferencias importantes entre hombres y mujeres (37-40). Algunas veces, estas observaciones han sido confirmadas consistentemente y en otras instancias, los datos son conflictivos.

Tal vez, el factor más notable son las diferencias hormonales entre hombres y mujeres, discutidas

anteriormente. El rol de los esteroides sexuales en mujeres ha sido postulado como un factor de carcinogénesis pulmonar, debido al incremento en la incidencia de cáncer pulmonar en mujeres por una diferente sensibilidad al efecto del tabaco comparando con sus similares masculinos.

La habilidad de los estrógenos en inducir la diferenciación y maduración en los pulmones viene siendo demostrada (24,41). El RE es expresado no sólo en pulmones normales sino también en el tejido maligno pulmonar (42). En el cáncer pulmonar, la variante de RE es el más común encontrado en el tejido pulmonar maligno y es diferente del clásico RE- α expresado en las pacientes con cáncer de mama (43). Además, el α -estradiol ha mostrado un efecto proliferativo *in vitro* en fibroblastos de pulmones normales y líneas celulares cancerosas en pulmones normales (19,30). De cualquier modo, la proliferación en las células cancerosas pulmonares es 17 veces incrementada, sugiriendo una predisposición de una clona maligna por los estrógenos.

A la fecha, el rol exacto de los estrógenos en la formación del cáncer pulmonar continúa en investigación. Sin embargo, se ha encontrado que ambos RE (α y β) actúan en la regulación genética y en la modulación de la expresión de las vías enzimáticas del aril hidrocarburo policíclico y otras señales en las vías de transducción. En este sentido, un estudio caso control muestra que la menopausia en edad temprana (de 40 años o menor) es asociada con un menor riesgo en el desarrollo de adenocarcinoma pulmonar al mismo tiempo que el reemplazo hormonal con estrógenos está asociado con el incremento del riesgo de adenocarcinoma (34). El estudio también observa un efecto sinérgico entre el reemplazo estrogénico, fumar y el adenocarcinoma pulmonar. Stabile et al, encontró que el estradiol causa proliferación celular de cáncer de pulmón y los antiestrógenos inducen una inhibición en el crecimiento (43). Los estrógenos también pueden actuar como carcinógenos directos afectando la configuración del DNA (44,45). Otros posibles roles incluyen la activación de genes del factor de crecimiento como IGF-1 EGF y otros (46).

En años recientes, aberraciones genéticas, cambios epigenéticos y supuestos carcinógenos han sido descritos en la carcinogénesis pulmonar. Uno de estos es la mutación del gen p53 comúnmente reflejado ante la exposición de carcinógenos ambientales (47). Se cree que segmentos anormales del DNA son importantes en la tumorigénesis pulmonar y esto depende del balance

entre los grados de oxidación y los componentes carcinogénicos en los fumadores de tabaco, la capacidad de reparo del DNA y los grados de detoxificación de los productos reactivos de la vía de conjugación (48). Además, el nivel del segmento anormal del DNA en el pulmón puede ser un marcador de la carcinogénesis y también ser considerado como un factor de susceptibilidad para desarrollar cáncer pulmonar.

Estos segmentos anormales de DNA han sido encontrados en niveles elevados en mujeres fumadoras comparado con hombres de la misma categoría en número de paquetes al año de cigarrillos consumidos (49). Además, los segmentos anormales del DNA fueron encontrados en niveles elevados en mujeres no fumadoras taiwanesas en comparación a los hombres; esto se puede deber a la exposición de factores ambientales carcinogénicos en la población asiática (50).

Una alta frecuencia en una mutación específica (G:C→T:A) en el gen p53 y una alta proporción de los niveles de segmentos anormales del DNA fueron encontrados por Kure et al, en tumores pulmonares tanto en hombres y mujeres; la exposición al cigarrillo fue menor en mujeres (23 paquetes vs 39 paquetes) (40). Esta mutación específica en el gen p53 fue encontrada elevada de manera significativa en mujeres fumadoras en comparación con las no fumadoras (51).

K-ras, un protooncogen de la familia *Ras*, ha sido encontrado en el cáncer pulmonar y su incidencia es tres veces más alta en mujeres que en hombres (52,53). En mujeres fumadoras, mutaciones del *K-ras* han sido encontradas más frecuentemente en comparación a los hombres fumadores (52). El rol pronóstico del *K-ras* en el cáncer pulmonar continua siendo controversial. Las proteínas del *Ras* son ejes reguladores de la proliferación celular, diferenciación, motilidad y apoptosis. Mutaciones en este gen han sido encontradas en 20-30% de casos de cáncer de pulmón y se cree que juegan un rol importante en esta malignidad. Aunque la mutación del *K-ras* fue inicialmente encontrada como un marcador pronóstico negativo, hacen falta más estudios para reproducir esto. Además, hay diferencias en la incidencia de la mutación en los genes *K-ras* basado en la etnia. La activación del oncogen *K-ras* en el punto de mutación ocurre en alrededor del 30% de adenocarcinoma pulmonar en caucásicos. Por otro lado, la mutación del gen *K-ras* fue encontrado en 13-19% en adenocarcinoma pulmonar en hombres asiáticos y no estuvo presente en mujeres (54,55). Una explicación

para estos hallazgos es que la mutación del *k-ras* es secundaria al efecto mutagénico del tabaco y la mayoría de mujeres asiáticas son no fumadoras (47).

Otro importante gen que codifica una enzima para el metabolismo carcinogénico de los hidrocarburos aromáticos policíclicos, es el gen *CYP1A1*, el cual se encuentra sobreexpresado en los tumores pulmonares de mujeres fumadoras en comparación con hombres fumadores (49,56). La sobreexpresión del *CYP1A1* va de la mano con la activación de los hidrocarburos aromáticos policíclicos, induciendo la unión del DNA a sustancias altamente reactivas y por lo tanto a la formación de segmentos anormales del DNA (57). La vía metabólica regulada por el gen *CYP1A1* toma un rol crucial cuando enzimas de fase 2 como glutathione S-transferasa M1 (*GSTM1*) es anulada no pudiendo competir con enzimas activadoras carcinogénicas de fase 1 como (*CYP1A1*).

La anulación del genotipo de *GSTM1* es el polimorfismo más común observado, y es encontrado en 40 a 60% en la población general debido a una delección genética (58). *GSTM1* inhibe la formación de radicales libres y también cataliza la conversión de intermediarios reactivos para inactivar conjugados que son mas solubles en agua y fáciles de ser excretados (59). Tang et al, realizaron un estudio caso-control epidemiológico molecular de cáncer de pulmón con 3 biomarcadores: *GSTM1* de genotipo nulo, hidrocarburos policíclicos aromáticos con segmentos del DNA anormales (PAH-DNA) y el intercambio de cromatides hermanas (SCE), que fueron analizados en 136 pacientes quirúrgicos con cáncer al pulmón y 115 controles (60). *GSTM1* de genotipo nulo fue significativamente asociado con cáncer pulmonar (OR= 2,04). De manera interesante, los OR de *GSTM1* y cáncer pulmonar fueron significativos en mujeres (OR= 2,50) y fumadores (OR= 2,25) y no fueron significativos en hombres y no fumadores. El OR de *GSTM1* y cáncer pulmonar en mujeres fumadoras fue 3,03 comparado con 1,42 en hombres fumadores. No se encontró diferencia entre los casos y los controles en el PAH-DNA y SCE. Cuando se eleva el PAH-DNA se combina con *GSTM1* de genotipo nulo, que parece ser multiplicativo en el estudio caso-control (OR: 16,19) (60). El estudio concluye que el efecto del *GSTM1* de genotipo nulo es alto en mujeres fumadoras, el cual es consistente con otros reportes en donde las mujeres incrementan el riesgo de tumorogénesis pulmonar en comparación con los hombres que están expuestos a la misma cantidad de tabaco, especialmente cuando el polimorfismo genético de *CYP1A1* y *GSTM1* son combinados.

Pronóstico de las mujeres con cáncer pulmonar

En general, las mujeres con cáncer al pulmón responden mejor a la terapia que los hombres, tomando en cuenta el tipo histológico, estadio y modalidad de tratamiento. Estudios epidemiológicos revelan que las mujeres con cáncer pulmonar tienen mejor pronóstico que los hombres teniendo en cuenta la modalidad de tratamiento que se utilice, donde adenocarcinoma y SCLC fueron los subtipos histológicos más comunes y más mujeres fueron no fumadoras que los hombres.

Los datos disponibles de resultados según el género son algo controversiales. Algunos reportes sugieren que las mujeres presentan mejores resultados cuando se utiliza cirugía, quimiorradiación y la triple modalidad (cirugía, quimioterapia y radiación). Sin embargo, otros estudios quirúrgicos muestran mejores resultados en hombres con cáncer pulmonar.

Metodología utilizada en la revisión

Se realizó una revisión en tres pasos empleando las bases de información Medline/Lilacs/Scielo/Cochrane, utilizando criterios de inclusión específicos.

El primer paso seleccionó 46 artículos de 2 674 utilizando el término clave "Cáncer Pulmonar" con los siguientes criterios de inclusión:

- Artículos originales publicados en un período entre 1980 y 2007.
- Estudios de cohorte y caso control.
- Investigaciones que describían las características de los factores asociados mencionados en esta revisión.

El segundo paso utilizó la combinación de las palabras clave "Cáncer de Pulmón en la mujer" con otros términos clave pertinentes, lo que produjo 283 artículos que, a su vez, originaron 14 artículos.

El tercer paso consistió en analizar las citas de los artículos en los pasos 1 y 2 (46 + 14 = 60), con un total de 60 artículos seleccionados.

Recopilación y análisis de datos:

Los autores evaluaron de forma independiente la calidad metodológica de los artículos y posteriormente se extrajeron los datos; los artículos duplicados fueron contabilizados sólo una vez.

Correspondencia:

Mayra Farias
Sylvester Comprehensive Cancer Center
Division of Hematology-Oncology
University of Miami School of Medicine
1475 NW 12 Avenue
Miami, FL 33136 FL USA
Telefono: 678-642-3435
Correo electrónico: mafara81@yahoo.com

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Patel J, Bach P, Kris M, Lung cancer in US women: a contemporary epidemic. JAMA 2004; 291(14): 1763-1768.
2. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2004. Atlanta, GA: American Cancer Society; 2004.
3. Pope M, Ashley MJ, Ferrence R. The carcinogenic and toxic effects of tobacco smoke: are women particularly susceptible? J Gend Specif Med 1999; 2(6): 45-51.
4. U.S. Department of Health and Human Services. Women and Smoking: A Report of the Surgeon General. U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2001. Washington DC: Health and Human Services, Public Health Service, Office of Surgeon General; 2001.
5. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics, 1997. CA Cancer J Clin 1997; 47(1):5-27.
6. Patel J. Lung cancer in women. J Clin Oncol 2005; 23(14):3212-3218.
7. Fu JB, Kau TY, Severson RK, Kalemkerian GP. Lung cancer in women: analysis of the national surveillance, epidemiology, and end results database. Chest 2005; 127(3): 768-777.
8. Sánchez S, Franco R, Flores LJ, Zepeda A. Cáncer pulmonar (1ª. de 2 partes). Rev Fac Med UNAM 2004; 4(2):64-68.
9. Baldini EH, Strauss GM. Women and lung cancer: waiting to exhale. Chest 1997; 112(4Suppl):229s-234s.
10. Janne PA, Engelman JA, Johnson BE. Epidermal growth factor receptor mutations in non-small-cell lung cancer: implications for treatment and tumor biology. J Clin Oncol 2005; 23:3227-3234.
11. Shepherd FA, Pereira J, Ciuleano TE, et al. A randomized placebo-controlled trial of erlotinib in patients with advanced non-small cell lung cancer following failure of 1st or 2nd line chemotherapy. A National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group (NCIC CTG) Trial. J Clin Oncol 2004;23:22.

12. Fukuoka M, Yano S, Giaccone G et al. Multi-institutional randomized phase II trial of gefitinib for previously treated patients with advanced non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:2237-46. [Erratum *J Clin Oncol* 2004; 22:4811].
13. Kris MG, Natale RB, Herbst RS. et al. Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer: a randomized trial. *JAMA* 2003; 290:2149-58.
14. Perez-Soler R, Chachoua A, Hammond LA et al. determinants of tumor response and survival with erlotinib in patients with non-small cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22:3238-47.
15. 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.
16. Paez J, Janne P, Lee J, et al. EGFR mutations in lung cancer: Correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304:1497-1500.
17. Huang S, Liu H, Ling-Hui L, et al. High frequency of epidermal growth factor receptor mutations with complex patterns in non-small cell lung cancers related to gefitinib responsiveness in Taiwan. *Clin Cancer Res* 2004; 10:8195-8203.
18. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280(7): 605-13.
19. Enmark E, Peltö-Huikko M, Grandien K, et al. Human estrogen receptor beta-gene structure, chromosomal localization, and expression pattern. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:4258-4265.
20. Pettersson K, Gustafsson J. Role of estrogen receptor beta in estrogen action. *Annu Rev Physiol* 2001; 63:165-192.
21. Fasco M, Hurteau G, Spivack S. Gender-dependent expression of alpha and beta estrogen receptors in human nontumor and tumor lung tissue. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 188:125-140.
22. Paech K, Webb P, Kuiper GG, et al. Differential ligand activation of estrogen receptors ERalpha and ERbeta at AP1 sites. *Science* 1997; 277:1508-1510.
23. Pao W, Miller VA. Epidermal growth factor receptor mutations, small-molecule kinase inhibitors, and non-small-cell lung cancer: current knowledge and future directions *J Clin Oncol* 2005 10;23(11):2556-68.
24. 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; 108:153-157.
25. Cagle PT, Mody DR, Schwartz MR. Estrogen and progesterone receptors in bronchogenic carcinoma. *Cancer Res* 1990; 50:6632-6635.
26. Ollayos CW, Riordan GP, Rushin JM. Estrogen receptor detection in paraffin sections of adenocarcinoma of the colon, pancreas, and lung. *Arch Pathol Lab Med* 1994; 118:630-632.
27. Beattie CW, Hansen NW, Thomas PA. Steroid receptors in human lung cancer. *Cancer Res* 1985; 45:4206-4214.
28. Matsuda S, Kadowaki Y, Ichino M, et al. 17 beta-estradiol mimics ligand activity of the c-erbB2 protooncogene product. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90:10803-10807.
29. Stabile LP, Davis AL, Gubish CT, et al. Human non-small cell lung tumors and cells derived from normal lung express both estrogen receptor alpha and beta and show biological responses to estrogen. *Cancer Res* 2002; 62:2141-2150.
30. 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; 285:340-347.
31. Patrone C, Caseel T, Pettersson K, et al. Regulation of postnatal lung development and homeostasis by estrogen receptor beta. *Mol Cell Biol* 2003; 23:8542-8552.
32. Spivack S, Hurteau G, Fasco M, et al. Phase I and II carcinogen metabolism gene expression in human lung tissue and tumors. *Clin Cancer Res* 2003; 9:6002-6011.
33. Levin E. Bidirectional signaling between the estrogen receptor and the epidermal growth factor receptor. *Mol Endocrinol* 2003; 17:309-317.
34. Taioli E, Wynder EL. Endocrine factors and adenocarcinoma of the lung in women. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86:869-870.
35. Blackman J, Coogan P, Rosenberg L, et al. Estrogen replacement therapy and risk of lung cancer. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002; 11:561-567.
36. Schabath M, Wu X, Vassilopoulou-Sellin R, et al. Hormone replacement therapy and lung cancer risk: A case-control analysis. *Clin Cancer Res* 2004; 10:113-123.
37. Osann KE, Anton-Culver H, Kurosaki T, Taylor T. Sex differences in lung-cancer risk associated with cigarette smoking. *Int J Cancer* 1993; 54:44-48.
38. Thun MJ, Lally CA, Flannery JT, Calle EE, Flanders WD, Heath CW Jr. Cigarette smoking and changes in the histopathology of lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89:1580-1586.
39. Wong MP, Fung LF, Wang E, et al. Chromosomal aberrations of primary lung adenocarcinomas in nonsmokers. *Cancer* 2003; 97:1263-1270.
40. Kure EH, Ryberg D, Hewer A, et al. p53 Mutations in lung tumours: relationship to gender and lung DNA adduct levels. *Carcinogenesis* 1996; 17:2201-2205.
41. Khosia S, Brehler A, Eisenfeld A, Ingelson L, Parks P, Rooney S. Influence of sex hormones on maturation in the fetal rabbit. *Biochem Biophys Acta* 1983; 250:112-

- 126.
42. Mollerup S, Jorgensen K, Berge G, Haugen A. Expression of estrogen receptors in human lung tissue and cell lines. *Lung Cancer* 2002; 37(2):153–159.
 43. Stabile LP, Davis AL, Gubish CT, et al. Human non-small cell lung tumors and cells derived from normal lung express both estrogen receptor alpha and beta and show biological responses to estrogen. *Cancer Res* 2002; 62(7):2141–2150.
 44. Yager JD, Liehr JG. Molecular mechanisms of estrogen carcinogenesis. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1996; 36:203–232.
 45. Fishman J. Biological action of catechol estrogens. *J Endocrinol* 1981; 85:59–65.
 46. Ignar-Trowbridge DM, Pimentel M, Parker MG, et al. Peptide growth factor cross-talk with the estrogen receptor requires the A/B domain and occurs independently of protein kinase C or estradiol. *Endocrinology* 1996; 137:1735–1744.
 47. Lam WK. Lung cancer in Asian women—the environment and genes. *Respirology* 2005; 10(4):408–17.
 48. Haugen A. Women who smoke: are women more susceptible to tobacco-induced lung cancer? *Carcinogenesis* 2002; 23:227–229.
 49. Mollerup S, Ryberg D, Hewer A. Sex differences in lung CYP1A1 expression and DNA adduct levels among lung cancer patients. *Cancer Res* 1999; 59:3317–3320.
 50. Cheng YW, Hsieh LL, Lin PP, et al. Gender difference in DNA adduct levels among nonsmoking lung cancer patients. *Environ Mol Mutagen* 2001; 37:304–310.
 51. Toyooka S, Shimizu N, Gazdar A. The TP53 gene, tobacco exposure, and lung cancer. *Hum Mutat* 2003; 21:229–239.
 52. 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; 91:2032–2038.
 53. 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; 92:1525–1530.
 54. Lung M, Wong M, Lam WK, et al. Incidence of ras oncogene activation in lung carcinoma in Hong Kong. *Cancer* 1992; 70:760–763.
 55. Wang YC, Lee HS, Chen SK, Yang SC, Chen CY. Analysis of K-ras gene mutations in lung carcinomas: correlation with gender, histological subtypes and clinical outcome. *J Cancer Res Clin Oncol* 1998; 124(9):517–522.
 56. McLemore TL, Adelberg S, Liu MC, et al. Expression of CYP1A1 gene in patients with lung cancer: evidence for cigarette smoke-induced gene expression in normal lung tissue and for altered gene regulation in primary pulmonary carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82:1333–1339.
 57. Guengerich FP, Shimada T. Oxidation of toxic and carcinogenic chemicals by human cytochrome P-450 enzymes. *Chem Res Toxicol* 1991; 4:391–407.
 58. Bell D, Taylor J, Paulson D, Robertson C, Mohler J, Lucier G. Genetic risk and carcinogen exposure: a common inherited defect of the carcinogen metabolism gene glutathione S-transferase M1 (GSTM1) that increases susceptibility to bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85:1159–1164.
 59. Daniel V. Glutathione S-transferases: gene structure and regulation of expression. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 1993; 28:173–207.
 60. Tang D, Rundle A, Warburton D, et al. Associations between both genetic and environmental biomarkers and lung cancer: evidence of a greater risk of lung cancer in women smokers. *Carcinogenesis* 1998; 19:1949–1953.

Recibido: 24/06/08
Aceptado para publicación: 07/09/08