



REVISIÓN

Cáncer de pulmón en no fumadores: de la epidemiología a los biomarcadores

Autores: García Delicado EJ¹, Arévalo González M²

¹ Universidad de Castilla-La Mancha. Facultad de Medicina de Albacete. Albacete

² Servicio de Neumología. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete

Resumen:

Introducción: El 10-25% de los cánceres de pulmón tiene lugar en no fumadores. Su incidencia es mayor en mujeres y el adenocarcinoma es la estirpe más frecuente. Se han encontrado alteraciones genéticas que aparecen con mayor frecuencia en pacientes no fumadores.

Objetivos: Realizar una revisión bibliográfica del cáncer de pulmón en no fumadores.

Resultados: La inhalación pasiva de humo y el radón constituyen dos de los factores de riesgo para cáncer de pulmón en no fumadores. Las mutaciones en el gen EGFR y el reordenamiento ALK son las alteraciones genéticas más frecuentes en pacientes no fumadores y tienen tratamiento específico con fármacos como gefitinib y crizotinib respectivamente.

Conclusiones: El cáncer de pulmón en no fumadores es una entidad más frecuente en mujeres, donde el adenocarcinoma es la estirpe predominante y más de la mitad de los pacientes presenta alteraciones genéticas. La inhalación de carcinógenos y la existencia previa de algunas patologías pulmonares, constituyen factores de riesgo para cáncer de pulmón en no fumadores.

Palabras clave: cáncer de pulmón; adenocarcinoma; no fumador; factor de riesgo; biomarcadores; EGFR; ALK.

Resume:

Introduction: Around 10-25% of all lung cancer cases take place in never smokers. Its incidence is higher in women, and adenocarcinoma is most frequent histologic subtype. Some genetic abnormalities have been found to be more frequent in never smokers.

Objective: To conduct a bibliographic search about lung cancer in never smokers.

Results: Second hand smoking and radon are two of the major risk factors for lung cancer in never smokers. EGFR mutations and ALK rearrangement are the most frequent genetic alterations in never smokers, and they have specific treatment with gefitinib and crizotinib respectively.

Conclusions: Lung cancer in never smokers is more frequent among women and adenocarcinoma is the more common histological subtype. Over half of never smokers have genetic abnormalities. Inhalation of carcinogens and history of some lung diseases are risk factors for lung cancer.

Keywords: lung cancer; adenocarcinoma; never smoker; risk factor; biomarkers; EGFR; ALK.

Introducción:

El cáncer de pulmón es, según la *International Agency for Research in Cancer (IARC)*¹ en sus datos publicados más recientemente (2012), el tumor más frecuente y el que más mortalidad genera a nivel mundial. El tabaco se estableció hace años como un importante factor de riesgo para cáncer de pulmón², si bien un 10-25% de los casos tienen lugar en no fumadores, considerándose recientemente como una nueva entidad clínica diferenciada³. Tal es la magnitud, que si se tiene

en cuenta la mortalidad por separado del cáncer de pulmón en no fumadores, ésta se sitúa como la séptima causa de muerte por cáncer en todo el mundo⁴ y entre las diez primeras causas de muerte global en Estados Unidos⁵.

El término “no fumador” hace referencia a un individuo que ha fumado menos de 100 cigarrillos a lo largo de su vida, mientras que el exfumador se caracteriza por haber abandonado el consumo de tabaco hace más de 1 año y el fumador por continuar fumando o haberlo dejado hace menos de un año⁴.

El interés de diferenciar el cáncer de pulmón en no fumadores radica en que existen unas determinadas mutaciones (EGFR o ALK entre otras), que se expresan con mayor frecuencia en tumores de pacientes no fumadores y que responden a tratamientos como los inhibidores tirosina-quinasa (ITK)⁶. La nueva clasificación histológica de la OMS publicada en 2015 sobre tumores de pulmón⁷ ya incluye conceptos inmunohistoquímicos y habla de la importancia del uso de estudios genéticos para personalizar el tratamiento en estadios avanzados.

Existe un escaso número de trabajos sobre la epidemiología del cáncer de pulmón en no fumadores, siendo la mayoría de los artículos publicados provenientes del sudeste asiático, donde el adenocarcinoma en no fumadores es extraordinariamente frecuente en comparación con Europa⁵. En los últimos años han aumentado las publicaciones gracias al aumento en la proporción, aunque no en la incidencia, del cáncer de pulmón en no fumadores. Este aumento coincide con la disminución del consumo de tabaco⁸.

Es necesario continuar investigando el adenocarcinoma en no fumadores para conocer mejor su epidemiología y etiopatogenia. Además, dada la frecuencia de aparición de determinadas mutaciones y los nuevos fármacos disponibles en estadios avanzados, son necesarios nuevos estudios para evaluar los resultados de estas terapias.

Objetivo:

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de la literatura disponible sobre el cáncer de pulmón en no fumadores, haciendo énfasis en la epidemiología, factores de riesgo y biomarcadores.

Material y métodos:

Búsqueda bibliográfica. Se ha realizado una búsqueda en las bases de datos PubMed y Web of Science combinando los términos “lung”, “cancer”, “never smoker”, “adenocarcinoma”, “EGFR”, “ALK”, “KRAS”, “p53”, “BRAF”, “HER2”, “PI3K”, “epidemiology”, “incidence”, “risk factor”, “radon”, “biomarker”, “gefitinib” y “crizotinib” y se consultaron las páginas WEB de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR), IARC, Globocan, Eurocare, REDECAN y el *European Respiratory Journal*, seleccionando 48 artículos en función del número de veces que el artículo ha sido citado, año de publicación y ranking de la revista en su categoría.

Resultados:

Epidemiología. El cáncer de pulmón es el tumor más frecuente y el que se asocia a mayor mortalidad de todo el mundo, con unas cifras estimadas para 2012 según la IARC de 1,82 millones de casos nuevos (1,24 en hombres y 0,58 en mujeres) y un número estimado de muertes de 1,59 millones (1,1 en hombres y 0,49 en muje-

res)¹. Existen pocos estudios en la literatura que hayan medido la incidencia y la mortalidad del cáncer de pulmón en no fumadores. Un trabajo⁹, analizaba los datos de 6 cohortes en no fumadores, estimando incidencias por 100.000 habitantes por año de cáncer de pulmón en personas no fumadoras de 40-79 años, que variaban entre 4,8 y 13,7 en hombres y 14,4-20,8 en mujeres. La incidencia en no fumadores guarda una relación directamente proporcional a la edad¹⁰.

No está claro si ha habido un aumento de incidencia de cáncer de pulmón en no fumadores en los últimos años^{5,9,11}. Un estudio realizado en una cohorte sueca de hombres no fumadores que trabajaban en la construcción, observó un aumento en la tasa de incidencia ajustada por edad de 1.5/100.000 habitantes entre 1976 y 1980 a 5.4/100.000 habitantes entre 1991 y 1995¹². En EEUU, otro estudio que incluía dos grandes cohortes de la *American Cancer Society* de más de un 1 millón de personas no fumadoras cada una, conocidas como *Cancer Prevention Studies I* (CPS-I; 1959-1972) y *II* (CPS-II; 1982-2000), encontró un aumento de la tasa de mortalidad en mujeres de entre 70-84 años, sin cambios de tendencia en incidencia ni mortalidad en el resto de grupos¹⁰.

Se han registrado diferencias en cuanto a género, con una mayor incidencia de cáncer de pulmón en mujeres no fumadoras que en hombres no fumadores⁹, y un número de mujeres no fumadoras mayores de 60 años que duplica al de hombres para la misma edad y que se incrementa con ésta¹¹. Las tasas de mortalidad son superiores en hombres que en mujeres según las dos cohortes de la *American Cancer Society*, con una tasa de mortalidad por 100.000 habitantes y año por cáncer de pulmón en no fumadores ajustada por edad de 18,7 (cohorte 1) y 17,1 (cohorte 2) para los hombres y 12,3 (cohorte 1) y (cohorte 2) 14,7 en mujeres¹⁰.

Las tasas de incidencia varían según la zona geográfica, con cifras más bajas en Argelia, Mali e India y más altas en el sur de Asia, donde el 83% de las mujeres que tienen cáncer de pulmón son no fumadoras^{4,11}.

El carcinoma epidermoide fue en un inicio el subtipo histológico más frecuente, especialmente en fumadores y en varones¹¹. En 1960 y 1970 aparecieron las primeras publicaciones en EEUU que posicionaban al adenocarcinoma como el subtipo histológico más frecuente en cáncer de pulmón, por encima del carcinoma epidermoide, siendo en Asia la proporción aún mayor¹³. Esta tendencia incremental del adenocarcinoma es mayor en mujeres y no fumadores, pero también en fumadores¹¹.

Factores de riesgo. La presencia de cáncer de pulmón en no fumadores, sugiere la existencia de otros factores de riesgo aparte del tabaco. Se han descrito numerosas asociaciones de carácter moderado-débil que constituyen un factor de riesgo para cáncer de pulmón. En la tabla 1 se muestran los principales factores de riesgo distintos del tabaco.

- Exposición al humo del tabaco. La inhalación pasiva de humo es un factor de riesgo para cáncer de pulmón en no fumadores^{5,6,11}. Los primeros estudios indicaban un aumento del riesgo de cáncer de pulmón en esposas no fumadoras de hombres fumadores^{14,15}, con un 23% de riesgo añadido respecto a las que no tenían exposición al humo del tabaco¹⁶. La inhalación pasiva incrementa el riesgo de cáncer de pulmón en el ámbito laboral en un 27%¹⁷. También se han encontrado metabolitos carcinógenos del tabaco en la orina de ni-

ños¹⁸ y adultos no fumadores¹¹ expuestos al humo del tabaco.

- Radón. El radón es un gas noble radioactivo procedente de la cadena de desintegración del uranio, que está presente en espacios cerrados como las casas. Constituye un factor de riesgo independiente para cáncer de pulmón del consumo de tabaco^{11,19}. En una cohorte americana de 1,2 millones de personas, las expuestas a concentraciones de radón superiores a 148 Bq/m³ obtuvieron un *hazard ratio* (HR) de 1.34 (IC 95%=1,07-1,68) respecto a los expuestos a cifras menores²⁰.

Factor de riesgo	Riesgo estimado (IC 95%)	Población
Historia familiar	OR=1,40 (1,17-1,68)	No fumadores (meta-análisis)
Terapia hormonal sustitutiva	OR= 1,76 (1,07-2,90)	Mujeres no fumadoras con adenocarcinoma (meta-análisis)
Exposición al humo del tabaco	OR= 1,26 (1,07-1,47)	No fumadores (meta-análisis)
Exposición doméstica a radón	+10,6% (0,3-28,0) por cada 100 Bq/m ³	No fumadores (meta-análisis)
Polución ambiental	HR= 1,24 (1,12-1,37)	Población general
Adenocarcinoma	HR= 1,26 (1,07-1,48)	Población general
C. epidermoide	HR= 1,17 (1,10-1,26)	Población general
Vapores de aceites de cocina	OR= 2,12 (1,81-2,47)	Mujeres, no fumadoras, chinas (meta-análisis)
Humo de combustibles domésticos	OR=1,22 (1,04-1,44)	Población general europea
Historia previa de tuberculosis	RR= 1,90 (1,45-2,50)	No fumadores (meta-análisis)
Historia previa de EPOC	RR= 1,22 (0,97-1,53)	No fumadores (meta-análisis)
Historia previa de neumonía	RR= 1,36 (1,10-1,69)	No fumadores (meta-análisis)
Bajo nivel socioeconómico	RR= 1,65 (1,19-2,28)	Población general (meta-análisis)
Alta ingesta de fruta	OR= 0,60 (0,46-0,7)	Población general

Tabla 1. Principales factores de riesgo de cáncer de pulmón distintos al consumo de tabaco. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; RR: riesgo relativo; HR: *hazard ratio*. OR: *odds ratio*

- Contaminación doméstica. El uso de combustibles para cocinar o calentar el hogar, junto a una pobre ventilación, contribuye al riesgo de cáncer de pulmón¹¹. El empleo de aceites para cocinar en China se asoció en un meta-análisis con un incremento del riesgo en mujeres no fumadoras (OR=2,12, IC 95%=1,81-2,47)²¹. Un estudio Europeo encontró un aumento del riesgo de cáncer de pulmón con el uso de combustibles fósiles (OR=1,22, IC 95%=1,04-1,44)²².

- Agentes ocupacionales. El cáncer pulmón es el cáncer más frecuentemente asociado a la exposición ocupacional⁵. El asbesto ha sido señalado en numerosos estudios como un factor de riesgo independiente del consumo de tabaco, con un riesgo relativo entre 1,5 y 5,4 según los niveles de exposición¹¹. La exposición a arsénico y sílice^{5,11} también incrementan el riesgo de cáncer de pulmón en fumadores y no fumadores.

- Polución ambiental. Se estima que un 1-3.6% de los cánceres de pulmón en Europa están relacionados con la contaminación ambiental, aumentando a un 5-7% en no fumadores⁵. Un estudio de 17 cohortes europeas de 12 localizaciones distintas encontró un aumento del riesgo de adenocarcinoma de pulmón con niveles de polución por debajo de los exigidos por la Unión Europea (40 µg/m³ y 25 µg/m³ para partículas 10 µm y 2.5 µm respectivamente)²³. La inhalación de gases procedentes de la combustión del diésel se ha asociado también con aumento del riesgo de cáncer de pulmón en no fumadores²⁴.

- Tuberculosis. Un meta-análisis encontró un aumento del riesgo de cáncer de pulmón en pacientes con historia de tuberculosis, obteniendo un mayor riesgo en sujetos no fumadores que en fumadores (RR=1,90; IC 95%=1,45-2,50)²⁵. Los resultados fueron similares pa-

ra hombres y mujeres. La asociación se encontró con el adenocarcinoma, pero no está claro con el resto de estirpes²⁶. Se cree que el aumento de riesgo se debe a los procesos inflamatorios y de remodelado que tienen lugar en las lesiones que causa la infección^{25,26}.

Biomarcadores. El tratamiento del cáncer de pulmón en estadios avanzados ha cambiado radicalmente desde el descubrimiento de las mutaciones en los receptores EGF y ALK y la aparición de nuevos fármacos específicos para estas dianas²⁷. Por ello, se recomienda realizar test para las mutaciones EGFR y translocaciones ALK en todo cáncer en estadio IV con componente de adenocarcinoma en la histología y susceptible de recibir tratamiento con un nivel de evidencia A²⁷. En la figura 1 se muestra la frecuencia de estas mutaciones en distintos grupos según un estudio realizado en Francia con 18679 muestras²⁸.

- EGFR. Las mutaciones que sobreexpresan el receptor tirosina quinasa del factor de crecimiento epidermoide (EGFR) estimulan la proliferación celular, supervivencia, migración y angiogénesis de las células⁶. La mayoría de estas mutaciones son deleciones en el exón 19 y sustituciones de arginina por leucina en el codón 858 (L858R). Son más frecuentes en cáncer de pulmón de no fumadores^{5,6,27} y en adenocarcinomas. La prevalencia de las mutaciones del EGFR varía entre 45 y 52% en Asia²⁷, mientras que en Europa un estudio francés observacional prospectivo de 384 pacientes no fumadores con cáncer de pulmón de célula no pequeña encontró un 51% de prevalencia³. Existe una relación inversamente proporcional entre la aparición de la mutación y el consumo de tabaco²⁹.

El receptor EGF fue el primer factor de crecimiento propuesto como diana terapéutica contra el cáncer³⁰ y gefitinib fue el primer inhibidor del receptor EGF tirosina quinasa (ITK) empleado en el tratamiento del cáncer de pulmón³¹. Se han realizado varios ensayos clínicos que han demostrado una mayor supervivencia libre de enfermedad con gefitinib frente a la quimioterapia convencional (10,8 meses vs 5,4 meses), y una mayor tasa de respuesta (73,7% vs 30,7%) en pacientes con cáncer de pulmón en estadios avanzados con mutaciones en el EGFR y que no habían sido tratados previamente³². El estudio IRESSA, un ensayo gefitinib versus placebo en fase III como segunda o tercera línea de tratamiento en pacientes con cáncer de pulmón de célula no pequeña en estadio IV, no encontró diferencias significativas en cuanto a supervivencia, salvo en no fumadores (mediana de supervivencia 8,9 meses vs 6,1 meses) y asiáticos (9,5 meses vs 5,5 meses)³³. Erlotinib es otro ITK con resultados similares a gefitinib³⁴.

Hasta un 20-30% de los pacientes presentan resistencias de *novo* a los ITK³⁵. La mayoría de estas resistencias son consecuencia de la mutación T790M EGFR, para el que existe un nuevo ITK, rociletinib, con tasas de respuesta del 59% en pacientes ya tratados con otro ITK y que tienen la mutación T790M positiva³⁶. Afatinib³⁷ ha demostrado un aumento de la supervivencia en pacientes con mutación en el EGFR por delección del exón 19 frente a pemetrexed-cisplatino (p=0,0015; HR=0,54; IC 95%=0,36-0,79) y gemcitabina-cisplatino (p=0,023; HR=0,64; IC95%=0,44-0,94) como terapia de primera línea, mientras que no aumentaba la supervivencia en aquellos que tenían mutación del EGFR por sustituciones de arginina por leucina en el codón 858 (L858R)³⁸.

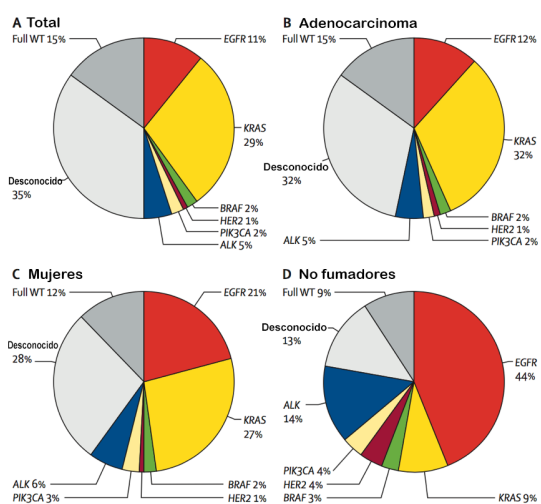


Figura 1. Frecuencia de alteraciones genéticas²⁸. Frecuencia de alteraciones de seis genes en 18679 muestras, expresadas como porcentaje de muestras positivas para cada alteración molecular en relación con el número de muestras. *Full WT* muestra pacientes con un perfil molecular que no incluye las mutaciones EGFR, KRAS, BRAF, HER2 o PIK3CA o el reordenamiento ALK. Desconocido muestra con un resultado desconocido tras el test para los seis genes

- ALK. La *anaplastic lymphoma tyrosine kinase* (ALK) es un receptor tirosina quinasa que no se expresa en el tejido pulmonar sano. En algunos cánceres de pulmón

se produce una fusión con el gen EML-4 que permite la activación de la tirosina quinasa. Está presente en un 3-14% de los tumores, siendo la segunda mutación más frecuente en no fumadores^{3,5,28}. Los pacientes con la translocación EML4-ALK positiva tienen una edad media de diagnóstico de entre 7 y 10 años menor que aquellos que no tienen la translocación^{19,39} y es más frecuente en adenocarcinomas y entre no fumadores⁵. Si está presente esta mutación, no suele haber mutaciones EGFR ni KRAS⁵.

Los tumores que albergan la translocación EML4-ALK son resistentes al tratamiento con erlotinib y gefitinib⁴⁰. En 2010, un ensayo clínico en fase temprana, empleó crizotinib en el tratamiento del cáncer de pulmón de célula no pequeña en estadios avanzados con la mutación ALK, con una tasa de respuesta del 57% y un 33% de los pacientes permaneció en situación de enfermedad estable durante un tratamiento medio de 6.4 meses³⁹. En 2013, un ensayo clínico aleatorizado en fase 3 demostró una mejor tasa de respuestas, supervivencia libre de progresión y mejora en la calidad de vida con crizotinib frente a la quimioterapia en cánceres de pulmón de célula no pequeña en estadios avanzados con la mutación ALK⁴¹.

El empleo de crizotinib se ha asociado con el desarrollo de resistencias, por lo que ya existe un nuevo fármaco, ceritinib, que presenta tasas de respuesta favorables en pacientes tratados previamente con crizotinib⁴².

- KRAS. Las mutaciones en el gen v-Ki-RAS2 homólogo del oncogén viral del sarcoma de la rata Kirsten (KRAS) se encuentran en el 20-30% de los cánceres de pulmón de célula no pequeña, principalmente el adenocarcinoma⁵. Es mucho más frecuente en fumadores que en no fumadores (21% vs 4-9%)^{4,28} y cuando aparece en estos últimos, la mutación suele ser distinta a la de los fumadores⁴³. Esta mutación es mutuamente excluyente con mutaciones del EGFR, al pertenecer a la misma vía de señalización, y con mutaciones en el gen ALK²⁷.

- P53. El gen supresor de tumores p53 es el gen que con más frecuencia muta en cualquier tipo de cánceres humanos y se encarga entre otras funciones de la regulación de la apoptosis⁴. Las mutaciones en el gen P53 son muy frecuentes y están presentes en el 71-77,4% de los tumores en fumadores y en el 47,5-48% en no fumadores; y, al igual que las mutaciones en el gen KRAS, existen diferencias en cuanto al tipo de mutación en fumadores y no fumadores^{4,43}.

- HER2. La proteína HER2 forma parte de la familia de los receptores tirosina quinasa HER. Se sobreexpresa en un 20% de cánceres de pulmón de célula no pequeña, está amplificado en un 2% y mutado en otro 2-4%⁴⁰. Las mutaciones en HER2 son mutuamente excluyentes con las mutaciones EGFR y KRAS⁶ y se encuentran más frecuentemente en no fumadores, mujeres, asiáticos y adenocarcinomas⁴⁰. Las mutaciones que activan de manera constitutiva HER2 son susceptibles de tratamiento con ITKs con diana EGFR y

- HER2 como lapatinib, pero no con los ITKs que actúan únicamente a nivel de EGFR⁴⁰.
- BRAF. Se han encontrado mutaciones en el gen BRAF en un pequeño porcentaje de adenocarcinomas de pulmón (1-3%)^{5,40}. Esta mutación es mutuamente excluyente con mutaciones EGFR y KRAS⁴⁰.
 - PI3K. Las fosfoinositol 3 quinasas están implicadas en el desarrollo del cáncer en humanos⁴⁴. Aparecen únicamente en un 2-4% de los cánceres de pulmón de célula no pequeña, sin predilección por ninguna estirpe histológica⁴⁰.

Discusión:

El adenocarcinoma de pulmón en no fumadores ha cobrado importancia en los últimos años gracias al descubrimiento de nuevas líneas de actuación terapéutica. Sin embargo, los datos epidemiológicos en pacientes no fumadores son escasos.

Los estudios revisados en cuanto a cambios a la incidencia no están de acuerdo sobre si ha aumentado o ha permanecido estable los últimos años. *Bofetta et al*¹², encontró un aumento en la incidencia de cáncer de pulmón en no fumadores entre 1976 y 1995, mientras que las dos cohortes más grandes llevadas a cabo en no fumadores¹⁰, con más de un millón de personas cada una (CPS-I 1959-1972; CPS-II 1982-2000), no encontraron un aumento de la frecuencia, por lo que existe más evidencia a favor de que la incidencia se ha mantenido constante en los últimos 50 años.

A pesar de ello, es cierto que el adenocarcinoma ha aumentado su proporción, superando actualmente al carcinoma epidermoide como estirpe más frecuente de cáncer de pulmón. La reducción del consumo de tabaco que ha tenido lugar en los últimos años, de un 61,3% en 1973 a un 31,7% en 2007 en los varones españoles y de un 26,5% en 1990 a un 21,9% en 2007 en las mujeres españolas⁴⁵, ha contribuido a la disminución del resto de estirpes de cáncer pulmón, que se han relacionado más con el consumo de tabaco, especialmente el carcinoma epidermoide. Por otro lado, existen hipótesis que justifican el aumento relativo del adenocarcinoma por un cambio en las características de los cigarrillos. Éstos sufrieron modificaciones en la dosis de carcinógenos y, junto a la inclusión de los filtros en 1950, cambiaron la deposición de sustancias a lo largo de los pulmones, con partículas más finas que llegaban a las vías aéreas periféricas, lugar donde más frecuentemente se asienta el adenocarcinoma^{11,13}. En España, las políticas de reducción de consumo comenzaron más tarde, por lo que existe un retraso en cuanto a incidencia y mortalidad respecto a otros países europeos, lo que podría ser una explicación para la todavía mayor frecuencia del carcinoma epidermoide.

La mayor predisposición de las mujeres no fumadoras al adenocarcinoma no está clara. Numerosos estudios señalan que, dentro de los pacientes no fumadores, el número de mujeres con adenocarcinoma es superior al de hombres^{4,5}. Esto no debe ser interpretado errónea-

mente como que las mujeres tienen un mayor riesgo de desarrollar adenocarcinoma de pulmón que los hombres, ya que una cosa es el número de personas que padecen una enfermedad y otra el riesgo que un individuo tiene de desarrollarla. En EEUU el número de mujeres no fumadores mayores de 60 años es de 16,2 millones, mientras que el de hombres es de 6,4 millones¹⁰, lo que podría explicar la mayor incidencia de cáncer de pulmón en mujeres no fumadoras.

La mayor tasa de mortalidad por cáncer de pulmón en varones no fumadores respecto a mujeres no fumadoras hallada en la literatura puede deberse a varios factores. El estudio de mayor envergadura que ha constatado esta diferencia¹⁰ observa una variación de la misma entre las dos cohortes estudiadas, siendo menor en la segunda cohorte (1982-2000) que en la primera (1959-1972). Como menciona el propio artículo, había un mayor número de mujeres en la primera cohorte que fallecían con otro diagnóstico, encontrándose finalmente una neoplasia pulmonar en la autopsia. Y, aunque también se diagnosticaban con mayor frecuencia en mujeres cánceres de pulmón que resultaban ser metástasis de otros tumores, el balance neto de ambos errores diagnósticos tenía como resultado una menor mortalidad en mujeres. A pesar de esto, la diferencia de mortalidad entre hombres y mujeres (18,7 vs 12,3 por 100.000 habitantes y año respectivamente) no se justifican solo por estos errores y la diferencia es real. Estos fallos disminuyeron con los avances diagnósticos y justifica el aumento de la tasa de mortalidad en la segunda cohorte en mujeres no fumadoras con cáncer de pulmón de entre 70-84 años¹⁰.

Los principales factores de riesgo para el cáncer de pulmón en no fumadores derivan de la inhalación de partículas. Todos los estudios revisados coinciden en que la exposición al humo del tabaco aumenta el riesgo de cáncer de pulmón en no fumadores y cuanto mayor es esta exposición mayor es el riesgo^{14,16-18}. Como consecuencia del mayor consumo de tabaco en hombres, el número de mujeres expuestas de forma pasiva al humo de tabaco es superior al de hombres, lo que podría contribuir a las diferencias en cuanto al género previamente comentadas.

Algunos de los factores de riesgo son fácilmente identificables y tienen lugar en el ambiente laboral, como los humos producidos en las cocinas mal ventiladas o la exposición al asbesto o sílice, por lo que la prevención de la exposición por parte de los trabajadores es posible mediante programas de prevención y vigilancia de la salud. No obstante, el radón, segundo factor de riesgo en importancia, se encuentra en cualquier lugar cerrado, como las viviendas, y no resulta fácil percatarse de su presencia sin medir los niveles con equipos especializados, existiendo grandes variaciones entre hogares en cuanto a los valores de exposición¹⁹. La relación entre el radón y el cáncer de pulmón aumenta con la dosis de exposición y afecta con mayor intensidad a fumadores²⁰, debido a un efecto sinérgico entre

tabaco y radón. La OMS publicó en 2009 un tratado sobre el radón desde una perspectiva de salud pública⁴⁶.

Los biomarcadores son uno de los grandes avances de los últimos años en el cáncer, permitiendo el diseño de nuevos fármacos para aquellos pacientes con determinadas mutaciones.

Todos los estudios consultados sobre las mutaciones del EGFR coinciden en que son las más frecuentes en pacientes no fumadores con adenocarcinoma. Los primeros ensayos clínicos con gefitinib o erlotinib no demostraron aumento de la supervivencia, pero sí de la supervivencia libre de enfermedad. Estos ensayos se realizaron en pacientes en progresión y que ya habían recibido previamente tratamiento con quimioterapia convencional, lo que pudo alterar la interpretación de los resultados. Trabajos más recientes ya establecen una mayor eficacia de los ITK como tratamientos de primera línea³² y nuevos estudios que comparan ITKs como afatinib versus quimioterapia convencional en primera línea de terapia, ya han demostrado mejoras en la supervivencia en pacientes con mutaciones concretas del EGFR³⁸.

El reordenamiento genético ALK también es más frecuente en adenocarcinomas y en pacientes no fumadores. La incompatibilidad mutua de las mutaciones EGFR y los reordenamientos ALK parece radicar en que pertenecen a la misma vía de señalización⁵. Crizotinib ha logrado demostrar, en los primeros ensayos, supervivencias libres de progresión y mejoría de calidad de vida en estadios avanzados con reordenamientos ALK ya tratados previamente³⁹ y ya se han encontrado resistencias a éste, para los que existen nuevos fármacos como ceritinib⁴².

Actualmente, tanto fármacos empleados en las mutaciones EGFR como en reordenamientos ALK, se usan como primera línea de tratamiento y aparecen en la última guía de la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO) sobre tratamiento del cáncer de pulmón de célula no pequeña en estadio IV (Tabla 7)⁴⁷.

Alteración genética	Fármaco	Calidad de la evidencia	Grado de recomendación
EGFR	Afatinib, erlotinib, gefitinib	Alta	Fuerte
ALK	Crizotinib	Intermedia	Moderada

Tabla 7. Recomendaciones ASCO 2016⁴⁷

Esta revisión pretende recoger los principales datos sobre epidemiología, factores de riesgo y biomarcadores del cáncer de pulmón en no fumadores de forma global. Sin embargo, cuenta con algunas limitaciones. No trata de manera exhaustiva ninguno de los apartados mencionados, por lo que para profundizar en el conocimiento se necesitaría realizar estudios específicos de cada uno. La biología molecular y los tratamientos avanzan con gran velocidad en el campo de la medicina, por lo que quedarán obsoletos en poco tiempo. A pesar de esto, este estudio permite una puesta al día sobre el cáncer de pulmón en no fumadores, proporcionando una perspectiva más amplia y actual que estudios previos.

Conclusiones:

El cáncer de pulmón en no fumadores es una entidad clínica que ocurre con más frecuencia en mujeres. El adenocarcinoma es la estirpe histológica más frecuente entre no fumadores. En los últimos años la incidencia parece no haber aumentado.

Existen numerosos factores de riesgo independientes del consumo de tabaco. La gran mayoría se deben a la inhalación de diferentes partículas, como la exposición al humo del tabaco, el radón y los agentes ocupacionales. Otros factores de riesgo se relacionan con la historia de enfermedades pulmonares como la tuberculosis.

Más de la mitad de los no fumadores tienen alguna alteración genética y varias de ellas cuentan actualmente con tratamientos dirigidos que han demostrado superar a la quimioterapia convencional. Estas alteraciones se presentan de manera diferente y con distinta frecuencia que en fumadores.

Agradecimientos: A Enrique Almar y Antonio Mateos por proporcionar los datos y compartir sus conocimientos sobre estadística y epidemiología.

Bibliografía:

1. Ferlay, J, Soerjomataram, I, Ervik, M, Dikshit, R, Eser, S, Mathers, C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. 2013; Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>, accessed on day/month/year
2. Doll R, Hill A. Smoking and Carcinoma of the Lung - Preliminary Report. *Br Med J.* 1950;2(4682):739-48.
3. Couraud S, Souquet P-J, Paris C, Do P, Doubre H, Pichon E, et al. BioCAST/IFCT-1002: epidemiological and molecular features of lung cancer in never-smokers. *Eur Resp J.* mayo de 2015;45(5):1403-14.
4. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers - a different disease. *Nat Rev Cancer.* octubre de 2007;7(10):778-90.
5. Couraud S, Zalcman G, Milleron B, Morin F, Souquet P-J. Lung cancer in never smokers - A review. *Eur J Cancer.* junio de 2012;48(9):1299-311.
6. Pallis AG, Syrigos KN. Lung cancer in never smokers: Disease characteristics and risk factors. *Crit Rev Oncol/Hematol.* diciembre de 2013;88(3):494-503.
7. Travis WD, Brambilla E, Nicholson AG, Yatabe Y, Austin JHM, Beasley MB, et al. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors Impact of Genetic, Clinical and Radiologic Advances Since the 2004 Classification. *J Thorac Oncol.* septiembre de 2015;10(9):1243-60.
8. Janssen-Heijnen MLG, Coebergh JWW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. *Lung Cancer.* septiembre de 2003;41(3):245-58.

9. Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, Keegan TH, Feskanich D, Clarke CA, et al. Lung Cancer Incidence in Never Smokers. *JCO*. 10 de febrero de 2007;25(5):472-8.
10. Thun MJ, Henley SJ, Burns D, Jemal A, Shanks TG, Calle EE. Lung Cancer Death Rates in Lifelong Nonsmokers. *J Natl Cancer Inst*. 17 de mayo de 2006;98(10):691-9.
11. Samet JM, Avila-Tang E, Boffetta P, Hannan LM, Olivo-Marston S, Thun MJ, et al. Lung Cancer in Never Smokers: Clinical Epidemiology and Environmental Risk Factors. *Clin Cancer Res*. 15 de septiembre de 2009;15(18):5626-45.
12. Boffetta P, Jarvholm B, Brennan P, Nyren O. Incidence of lung cancer in a large cohort of non-smoking men from Sweden. *Int J Cancer*. 15 de noviembre de 2001;94(4):591-3.
13. Charloux A, Quoix E, Wolkove N, Small D, Pauli G, Kreisman H. The increasing incidence of lung adenocarcinoma: Reality or artefact? A review of the epidemiology of lung adenocarcinoma. *Int J Epidemiol*. febrero de 1997;26(1):14-23.
14. Hirayama T. Non-Smoking Wives of Heavy Smokers Have a Higher Risk of Lung-Cancer - a Study from Japan. *Br Med J*. 1981;282(6259):183-5.
15. Trichopoulos D, Kalandidi A, Sparros L, Macmahon B. Lung-Cancer and Passive Smoking. *Int J Cancer*. 1981;27(1):1-4.
16. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ. The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *Br Med J*. 18 de octubre de 1997;315(7114):980-8.
17. Brennan P, Buffler PA, Reynolds P, Wu AH, Wichmann HE, Agudo A, et al. Secondhand smoke exposure in adulthood and risk of lung cancer among never smokers: A pooled analysis of two large studies. *Int J Cancer*. 10 de marzo de 2004;109(1):125-31.
18. Thomas JL, Guo H, Carmella SG, Balbo S, Han S, Davis A, et al. Metabolites of a Tobacco-Specific Lung Carcinogen in Children Exposed to Secondhand or Thirdhand Tobacco Smoke in Their Homes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. junio de 2011;20(6):1213-21.
19. Ruano-Ravina A, Torres-Duran M, Kelsey KT, Parente-Lamelas L, Leiro-Fernandez V, Abdulkader L, et al. Residential radon, EGFR mutations and ALK alterations in never-smoking lung cancer cases. *Eur Resp J*. noviembre de 2016;48(5):1462-70.
20. Turner MC, Krewski D, Chen Y, Pope CA, Gapstur S, Thun MJ. Radon and Lung Cancer in the American Cancer Society Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. marzo de 2011;20(3):438-48.
21. Zhao Y, Wang S, Aunan K, Seip HM, Hao J. Air pollution and lung cancer risks in China - a meta-analysis. *Sci Total Environ*. 1 de agosto de 2006;366(2-3):500-13.
22. Lissowska J, Bardin-Mikolajczak A, Fletcher T, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, et al. Lung cancer and indoor pollution from heating and cooking with solid fuels - The IARC International Multicentre Case-Control study in Eastern/Central Europe and the United Kingdom. *Am J Epidemiol*. 15 de agosto de 2005;162(4):326-33.
23. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, Samoli E, Stafoggia M, Weinmayr G, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol*. agosto de 2013;14(9):813-22.
24. Olsson AC, Gustavsson P, Kromhout H, Peters S, Vermeulen R, Brueske I, et al. Exposure to Diesel Motor Exhaust and Lung Cancer Risk in a Pooled Analysis from Case-Control Studies in Europe and Canada. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de abril de 2011;183(7):941-8.
25. Brenner DR, McLaughlin JR, Hung RJ. Previous Lung Diseases and Lung Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* [Internet]. 2011 [citado 21 de abril de 2017];6(3). Disponible en: <https://scihub.cc/https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3069026/>
26. Liang H-Y, Li X-L, Yu X-S, Guan P, Yin Z-H, He Q-C, et al. Facts and fiction of the relationship between preexisting tuberculosis and lung cancer risk: A systematic review. *Int J Cancer*. 15 de diciembre de 2009;125(12):2936-44.
27. Lindeman NI, Cagle PT, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular Testing Guideline for Selection of Lung Cancer Patients for EGFR and ALK Tyrosine Kinase Inhibitors Guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol*. julio de 2013;8(7):823-59.
28. Barlesi F, Mazieres J, Merlio J-P, Debieuvre D, Mosser J, Lena H, et al. Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *The Lancet*. 2 de abril de 2016;387(10026):1415-26.
29. Mounawar M, Mukeria A, Le Calvez F, Hung RJ, Renard H, Cortot A, et al. Patterns of EGFR, HER2, TP53, and KRAS mutations of p14(arf) expression in non-small cell lung cancers in relation to smoking history. *Cancer Res*. 15 de junio de 2007;67(12):5667-72.
30. Ciardiello F, Tortora G. Drug therapy: EGFR antagonists in cancer treatment. *N Engl J Med*. 13 de marzo de 2008;358(11):1160-74.
31. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, Gurubhagavatula S, Okimoto RA, Brannigan BW, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N Engl J Med*. 20 de mayo de 2004;350(21):2129-39.

32. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, et al. Gefitinib or Chemotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *N Engl J Med.* 24 de junio de 2010;362(25):2380-8.
33. Thatcher N, Chang A, Parikh P, Pereira JR, Ciuleanu T, von Pawel J, et al. Gefitinib plus best supportive care in previously treated patients with refractory advanced non-small-cell lung cancer: results from a randomised, placebo-controlled, multi-centre study (Iressa Survival Evaluation in Lung Cancer). *Lancet.* noviembre de 2005;366(9496):1527-37.
34. Pao W, Miller V, Zakowski M, Doherty J, Politi K, Sarkaria I, et al. EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from «never smokers» and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 7 de septiembre de 2004;101(36):13306-11.
35. Kim HR, Cho BC, Shim HS, Lim SM, Kim SK, Chang J, et al. Prediction for response duration to epidermal growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitors in EGFR mutated never smoker lung adenocarcinoma. *Lung Cancer.* marzo de 2014;83(3):374-82.
36. Sequist LV, Soria J-C, Goldman JW, Wakelee HA, Gadgeel SM, Varga A, et al. Rociletinib in EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 30 de abril de 2015;372(18):1700-9.
37. Wu Y-L, Zhou C, Hu C-P, Feng J, Lu S, Huang Y, et al. Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* febrero de 2014;15(2):213-22.
38. Yang JC-H, Wu Y-L, Schuler M, Sebastian M, Popat S, Yamamoto N, et al. Afatinib versus cisplatin-based chemotherapy for EGFR mutation-positive lung adenocarcinoma (LUX-Lung 3 and LUX-Lung 6): analysis of overall survival data from two randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* febrero de 2015;16(2):141-51.
39. Kwak EL, Bang Y-J, Camidge DR, Shaw AT, Solomon B, Maki RG, et al. Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 28 de octubre de 2010;363(18):1693-703.
40. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *The Lancet Oncology.* 1 de febrero de 2011;12(2):175-80.
41. Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crino L, Ahn M-J, et al. Crizotinib versus Chemotherapy in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med.* 20 de junio de 2013;368(25):2385-94.
42. Shaw AT, Kim D-W, Mehra R, Tan DSW, Felip E, Chow LQM, et al. Ceritinib in ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 27 de marzo de 2014;370(13):1189-97.
43. Le Calvez F, Mukeria A, Hunt JD, Kelm O, Hung RJ, Taniere P, et al. TP53 and KRAS mutation load and types in lung cancers in relation to tobacco smoke: Distinct patterns in never, former, and current smokers. *Cancer Res.* 15 de junio de 2005;65(12):5076-83.
44. Yuan TL, Cantley LC. PI3K pathway alterations in cancer: variations on a theme. *Oncogene.* 15 de septiembre de 2008;27(41):5497-510.
45. Bilal U, Fernández E, Beltran P, Navas-Acien A, Bolumar F, Franco M. Validation of a Method for Reconstructing Historical Rates of Smoking Prevalence. *Am J Epidemiol.* 1 de enero de 2014;179(1):15-9.
46. WHO Handbook on Indoor Radon: A Public Health Perspective [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2009 [citado 23 de abril de 2017]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK143216/>
47. Masters GA, Johnson DH, Temin S. Systemic Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *JOP.* 1 de enero de 2016;12(1):90-3.