



VNIVERSITAT  
E VALÈNCIA

**FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLGIA**

**Programa de Doctorado en Fisiología (3127)**

**Evolución de la incidencia y de la supervivencia  
del carcinoma broncogénico en la provincia de  
Castellón en el periodo de tiempo comprendido  
entre 2004 y 2017**

Tesis Doctoral presentada por:  
**Luis Miguel Miravet Sorribes,**  
para la obtención del grado de  
Doctor en Medicina y Cirugía.

Dirigida por:  
**Prof. Dr. D. Antonio Iradi Casal.**  
**Prof. Dr. D. Joaquín Montoliu Nebot.**

Mayo 2022.



D. **Antonio Iradi Casal**, Catedrático del Departamento de Fisiología, de la Universitat de València.

D. **Joaquín Montoliu Nebot**, Profesor Asociado de la Unidad Predepartamental de Medicina, de la Universitat Jaume I de Castelló.

**CERTIFICAN:**

Que la presente memoria, titulada: “**Evolución de la incidencia y supervivencia del carcinoma broncogénico en la provincia de Castellón en el periodo de tiempo comprendido entre 2004 y 2017**”, corresponde al trabajo realizado bajo su dirección por **D. Luis Miguel Miravet Sorribes**, para su presentación como Tesis Doctoral en el Programa de Doctorado en Fisiología de la Universitat de València.

Y para que conste firma/n el presente certificado en Valencia, a 25 de abril de 2.022.



Fdo. Dr. Antonio Iradi Casal



Fdo. Dr. Joaquín Montoliu Nebot.



## AGRADECIMIENTOS

Deseo expresar mi agradecimiento a:

Mis directores de tesis, el **Prof. Dr. D. Antonio Iradi Casal**, Catedrático Emérito de Fisiología de la Universidad de Valencia, por su fe en este proyecto y ayuda en el inicio del mismo para que se pudiera ejecutar, y al **Prof. Dr. D. Joaquín Montoliu Nebot**, Especialista en Medicina de la Educación Física y el Deporte, impulsor y *alma mater* de este trabajo, ayudando con su experiencia académica en las distintas fases de esta tesis. Siempre les estaré agradecido por conseguir hacer realidad este proyecto.

El **Dr. D. Francisco Javier Carrera Hueso**, Farmacéutico del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario La Plana, por su inestimable ayuda y orientación en el tratamiento estadístico de los datos.

El **Dr. D. Alberto Arnedo Pena**, profesor honorario de la Universidad Pública de Navarra, por su ayuda en el tratamiento estadístico de los datos.

La **Dra. Ana Torrella Ramos**, responsable técnico y creadora del Registro de Tumores de Castellón, por su visión y sus consejos.

**D<sup>a</sup>. Nuria García Martín** y **D<sup>a</sup>. Beatriz Sancho Centelles**, adscritas al Registro de Tumores, por su inestimable ayuda en el manejo de los datos.

A todos, Gracias.



*A Pascualeta y Vicente, mis padres, por haberme enseñado el camino del esfuerzo, respeto y sacrificio.*

*A Rosa, mi mujer, por acompañarme en el camino y por su apoyo incondicional.*

*A mis hijos, Patricia y Lluís, para que transiten el camino, a pesar de su dureza, con su esfuerzo y personalidad.*

*A los que no están, porque el camino se truncó, y hubiesen disfrutado de este proyecto.*

*Y a la familia.*



**INDICE.**



## INDICE GENERAL

	<b>Página.</b>
<b>I.- INTRODUCCIÓN.</b>	<b>1</b>
1.- <u>PREÁMBULO.</u>	3
2.- <u>EPIDEMIOLOGÍA DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO.</u>	5
3.- <u>ETIOPATOGENIA DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO.</u>	8
3.1.- Tabaco.	8
3.2.- Radón.	10
3.3.- Radioterapia.	10
3.4.- Asbesto (amianto).	11
3.5.- Otros factores ocupacionales o ambientales.	11
3.6.- Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).	11
3.7.- Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).	11
3.8.- Fibrosis pulmonar.	12
3.9.- Factores genéticos.	12
4.- <u>HISTOPATOLOGÍA DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO.</u>	15
4.1.- Tumores malignos epiteliales.	15
4.1.1.- Adenocarcinoma.	16
4.1.2.- Carcinoma epidemoide o escamoso.	17
4.1.3.- Carcinoma de células grandes.	18
4.1.4.- Carcinoma de células pequeñas.	18
4.1.5.- Carcinoma adenoescamoso.	19
4.1.6.- Carcinoma tipo glándulas salivales.	19
4.1.7.- Carcinoide.	20
4.2.- Tumores malignos no epiteliales.	20
4.2.1.- Carcinosarcoma.	20
4.2.2.- Blastoma pulmonar.	20
4.2.3.- Linfomas malignos.	21

4.2.4.- Sarcomas fusocelulares.	21
4.2.5.- Tumores vasculares.	21
4.2.6.- Sarcomas metastásicos.	21
<b>5.- <u>BIOLOGÍA DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO.</u></b>	<b>22</b>
5.1.- Principales alteraciones genéticas detectadas en el CB.	23
5.1.1.- Gen Tp53.	23
5.1.2.- Gen RB.	24
5.1.3.- EGFr.	25
5.1.4.- K-ras.	27
5.1.5.- ALK.	29
5.1.6.- ROS-1.	30
5.1.7.- c-MET.	31
5.1.8.- Gen RET.	31
5.1.9.- BRAF.	32
5.1.10.- NTRK-1.	33
5.1.11.- GEN BRCA.	33
5.1.12.- YAP 1.	34
5.1.13.- CHEK 2.	34
5.1.14.- Otros genes.	35
5.2.- Carga mutacional tumoral (TMB).	36
5.3.- ADN tumoral circulante.	37
5.4.- Influencia de los estrógenos en el microambiente del CBNCP.	38
5.4.1.- Diferencias de género en la incidencia, presentación y pronóstico del CBNCP.	38
5.4.2.- Evidencia de la señalización de estrógenos en el CB.	40
5.4.2.1.- Estudios preclínicos.	40
5.4.2.2.- Estudios clínicos.	41
5.4.3.- Modulación del microambiente tumoral del CBNCP por los estrógenos.	42
5.4.3.1.- Regulación de las células estromales del TME.	43
5.4.3.2.- Modulación de las células mieloides infiltrantes del tumor.	44
5.4.3.3.- Regulación de los linfocitos infiltrantes del tumor.	44
5.4.3.4.- Modulación de los puntos de control inmunitario.	45
5.5.- Remodelación metabólica en el cáncer broncogénico.	46
5.5.1.- Metabolismo normal del pulmón.	46
5.5.2.- Metabolismo de la célula tumoral pulmonar.	50

5.5.2.1.- Ciclo de Krebs “truncado” y moléculas clave del metabolismo de la glucosa.	52
5.5.2.2.- Vía de las pentosas-fosfato.	53
5.5.2.3.- Aumento del metabolismo de los ácidos grasos endógenos en el CB.	54
5.5.3.- Mecanismos moleculares relacionados con la remodelación metabólica del CB.	57
5.5.3.1.- Vía de señalización PI3K/AKT/mTOR.	57
5.5.3.2.- Vía de señalización MEK/ERK/AMPK.	57
5.5.3.3.- Otros mecanismos moleculares en la remodelación metabólica del CB.	58
<b>6.- <u>DIAGNÓSTICO DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO.</u></b>	<b>60</b>
6.1.- Diagnóstico clínico.	60
6.1.1.- Clínica por afectación local del tumor primario.	61
6.1.2.- Clínica por extensión locorregional.	62
6.1.3.- Afectación extratorácica o paraneoplásica	63
6.2.- Diagnóstico por imagen.	66
6.2.1.- Radiografía de tórax.	66
6.2.2.- Tomografía computerizada de tórax y abdomen.	66
6.2.3.- Tomografía por emisión de positrones (PET).	67
6.2.4.- Gammagrafía ósea.	68
6.3.- Analítica.	68
6.4.- Diagnóstico de confirmación citohistológica.	69
6.4.1.- Tumor primario.	69
6.4.2.- Ganglios regionales.	70
6.5.- Inmunohistoquímica.	72
6.6.- Cribado del carcinoma broncogénico.	73
<b>7.- <u>ESTADIFICACIÓN.</u></b>	<b>74</b>
<b>8.- <u>TRATAMIENTO DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO.</u></b>	<b>80</b>
8.1.- Posibilidades terapéuticas en el tratamiento del CB.	81
8.1.1.- Cirugía.	81
8.1.2.- Radioterapia.	82
8.1.3.- Quimioterapia.	83
8.1.4.- Terapias dirigidas.	84
8.1.4.1.- Terapia antiangiogénica.	85

8.1.4.2.- Inhibidores de la tirosínkinasa.	87
8.1.4.3.- Otras terapias dirigidas.	90
8.1.5.- Inmunoterapia.	91
8.1.6.- Otros tratamientos.	97
8.2.- Tratamiento del carcinoma broncogénico no células pequeñas (CBNCP).	98
8.2.1.- Estadios iniciales (estadios I y II).	98
8.2.2.- Manejo del estadio III.	99
8.2.2.1. Manejo del estadio III resecable.	99
8.2.2.2. Manejo del estadio III no resecable.	100
8.2.3.- Manejo del estadio IV.	100
8.2.3.1. Tratamiento de primera línea.	100
8.2.3.2. Tratamiento de segunda y tercera línea.	102
8.2.3.3. Terapias dirigidas en enfermedad avanzada.	102
8.3.- Tratamiento del carcinoma broncogénico de células pequeñas (CBCP).	104
9.- <u>PRONÓSTICO DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO.</u>	107
10.- <u>SISTEMA DE INFORMACIÓN SOBRE CÁNCER EN LA COMUNIDAD VALENCIANA (SIC).</u>	108
<b>II. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.</b>	<b>115</b>
<b>III.- MATERIAL Y MÉTODOS.</b>	<b>119</b>
1.- <u>SUJETOS.</u>	121
2.- <u>MATERIAL.</u>	121
2.1.- Material no fungible.	121
2.1.1.- Sistema de Información sobre Cáncer (SIC).	122
2.1.2.- Características de la base de datos.	123
2.2.- Hardware y software.	123
3.- <u>METODOLOGÍA DEL ESTUDIO.</u>	124
3.1.- Diseño del estudio.	124
3.2.- Selección de los sujetos de estudio.	124
3.3.- Protocolo de estudio.	125
4.- <u>TRATAMIENTO ESTADÍSTICO.</u>	125
4.1.- Variables de estudio.	125
4.2.- Test estadísticos.	127

<b>IV.- RESULTADOS.</b>	<b>131</b>
1.- <u>FORMA DE PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS.</u>	133
2.- <u>CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA.</u>	133
3.- <u>RELACIÓN DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO CON LOS ESTADIOS CLÍNICOS EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO.</u>	140
4.- <u>RELACIÓN DE LAS VARIABLES CON EL ESTADO FINAL VITAL.</u>	142
5.- <u>ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA.</u>	149
5.1.- Evolución demográfica de la provincia de Castellón entre 2004 y 2017.	149
5.2.- Evolución de la incidencia del carcinoma broncogénico.	154
6.- <u>ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA.</u>	164
6.1.- Supervivencia global y por sexos.	164
6.2.- Supervivencia por grupos etarios.	166
6.3.- Supervivencia según tipo histológico.	172
6.4.- Supervivencia según el estadio clínico y patológico.	175
6.5.- Supervivencia según la localización del tumor.	181
6.6.- Supervivencia según el año de diagnóstico.	182
6.7.- Supervivencia según departamentos sanitarios.	186
6.8.- Análisis multivariante. Regresión de Cox.	187
<b>V.- DISCUSIÓN.</b>	<b>191</b>
1.- <u>CONSIDERACIONES SOBRE EL SIC Y EL REGISTRO DE TUMORES DE CASTELLÓN.</u>	193
2.- <u>CONSIDERACIONES SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL CB EN LA PROVINCIA DE CASTELLÓN.</u>	195
2.1.- Edad de presentación.	196
2.2.- Diferencias de género.	196
2.3.- Tipos histológicos.	197
2.4.- Estadio clínico.	199
2.5.- Localización del tumor.	200
2.6.- Técnica diagnóstica.	201
2.7.- Tratamientos.	201
2.8.- Pronóstico del carcinoma broncogénico.	202

3.- <u>CONSIDERACIONES SOBRE EL ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA.</u>	203
4.- <u>CONSIDERACIONES SOBRE EL ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA.</u>	208
4.1.- Supervivencia global.	209
4.2.- Supervivencia por sexos.	211
4.3.- Supervivencia por grupos etarios.	214
4.4.- Supervivencia según el tipo histológico.	214
4.5.- Supervivencia según el estadio clínico.	216
4.6.- Supervivencia según la localización del tumor.	219
4.7.- Supervivencia según el tratamiento.	219
4.8.- Supervivencia según el año de diagnóstico.	222
4.9.- Supervivencia según el departamento sanitario.	226
5.- <u>ÚLTIMAS CONSIDERACIONES.</u>	228
<b>VI.- CONCLUSIONES.</b>	<b>231</b>
<b>VII.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.</b>	<b>235</b>

## INDICE DE TABLAS

	<b>Página.</b>
<b>Tabla I1(1).</b> Clasificación TNM del cáncer de pulmón (8ª edición).	76
<b>Tabla I1(2).</b> Clasificación TNM del cáncer de pulmón (8ª edición) (cont).	77
<b>Tabla I2.</b> Clasificación TNM del cáncer de pulmón (7ª edición).	78
<b>Tabla I3(1).</b> Clasificación TNM del cáncer de pulmón (6ª edición).	79
<b>Tabla I3(2).</b> Clasificación TNM del cáncer de pulmón (6ª edición) (cont).	80
<b>Tabla R1.</b> Distribución de frecuencias por “sexo” y “edad” de presentación.	134
<b>Tabla R2.</b> Distribución de frecuencias por “tipos histológicos” y “edad de presentación”.	135
<b>Tabla R3.</b> Distribución de frecuencias por “estadios clínicos”.	135
<b>Tabla R4.</b> Distribución de frecuencias según la variable “extensión”.	136
<b>Tabla R5.</b> Distribución de frecuencias según las variables “lateralidad” y “topografía”.	136
<b>Tabla R6.</b> Distribución de frecuencias según la “técnica diagnóstica”.	137
<b>Tabla R7.</b> Distribución de frecuencias según el “tipo de tratamiento” recibido.	137
<b>Tabla R8.</b> Distribución de frecuencias por “departamentos sanitarios”.	138
<b>Tabla R9.</b> Distribución de frecuencias según la “supervivencia” al final del estudio.	139
<b>Tabla R10.</b> Características de la muestra dependiendo del “estadio clínico”.	141
<b>Tabla R11.</b> Evolución anual de los “estadios clínicos” del CB en el momento del diagnóstico.	142
<b>Tabla R12.</b> Tabla de contingencia “sexo-estado final vital”.	143
<b>Tabla R13.</b> Tabla de contingencia “tipo histológico-estado final vital”.	144
<b>Tabla R14.</b> Tabla de contingencia “estadio clínico-estado final vital”.	145
<b>Tabla R15.</b> Tabla de contingencia “extensión-estado final vital”.	146
<b>Tabla R16.</b> Tabla de contingencia “lateralidad-estado final vital”.	146
<b>Tabla R17.</b> Tabla de contingencia “topografía-estado final vital”.	147
<b>Tabla R18.</b> Tabla de contingencia “año de diagnóstico-estado final vital”.	148
<b>Tabla R19.</b> Evolución demográfica anual de la provincia de Castellón.	149
<b>Tabla R20.</b> Evolución demográfica anual del departamento de Vinaròs.	150
<b>Tabla R21.</b> Evolución demográfica anual del departamento de Castellón.	151
<b>Tabla R22.</b> Evolución demográfica anual del departamento de La Plana.	152
<b>Tabla R23.</b> Evolución demográfica anual del departamento de Sagunto.	153
<b>Tabla R24.</b> Incidencia bruta y por sexos, anual, del CB en la provincia de Castellón.	155
<b>Tabla R25.</b> Incidencia bruta y por sexos, anual, del CB en el departamento de Vinaròs.	156
<b>Tabla R26.</b> Incidencia bruta y por sexos, anual, del CB en el departamento de Castellón.	157

<b>Tabla R27.</b> Incidencia bruta y por sexos, anual, del CB en el departamento de La Plana.	158
<b>Tabla R28.</b> Incidencia bruta y por sexos, anual, del CB en el departamento de Sagunto.	159
<b>Tabla R29.</b> Distribución de frecuencias e incidencias medias por grupos etarios.	160
<b>Tabla R30.</b> Distribución de frecuencias e incidencias medias por “grupos etarios” y “sexos”.	160
<b>Tabla R31.</b> Incidencia estandarizada respecto a la población mundial, anual y por sexos, del CB en la provincia de Castellón.	162
<b>Tabla R32.</b> Supervivencia global del CB en meses.	164
<b>Tabla R33.</b> Probabilidad global de supervivencia tras el diagnóstico de CB.	164
<b>Tabla R34.</b> Supervivencia en meses por “sexos”.	165
<b>Tabla R35.</b> Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico según el sexo.	165
<b>Tabla R36.</b> Supervivencia media global en meses por “grupos etarios”.	168
<b>Tabla R37.</b> Supervivencia media en meses por “grupos etarios” y “sexo”.	169
<b>Tabla R38.</b> Supervivencia global en meses según el “tipo histológico”.	173
<b>Tabla R39.</b> Supervivencia en meses según el “tipo histológico y sexo”.	175
<b>Tabla R40.</b> Supervivencia global en meses por “estadios clínicos”.	176
<b>Tabla R41.</b> Supervivencia en meses por “estadio y sexo”.	177
<b>Tabla R42.</b> Supervivencia global en meses según el “tamaño del tumor post-cirugía vs no cirugía”.	178
<b>Tabla R43.</b> Supervivencia global en meses según el “número de ganglios afectados postcirugía vs no cirugía”.	179
<b>Tabla R44.</b> Supervivencia en meses según el “tamaño del tumor post-cirugía vs no cirugía” y “sexo”.	180
<b>Tabla R45.</b> Supervivencia según el “número de ganglios afectados postcirugía vs no cirugía” y “sexo”.	181
<b>Tabla R46.</b> Supervivencia global en meses según la “localización del tumor”.	181
<b>Tabla R47.</b> Supervivencia global en meses según el “año de diagnóstico”.	182
<b>Tabla R48.</b> Supervivencia en meses según el “año de diagnóstico” en “hombres”.	183
<b>Tabla R49.</b> Supervivencia en meses según el “año de diagnóstico” en “mujeres”.	184
<b>Tabla R50.</b> Supervivencia global media de los “quinquenios 2004-2008 y 2013-2017”.	184
<b>Tabla R51.</b> Probabilidades de supervivencia en el año 2004.	185
<b>Tabla R52.</b> Probabilidades de supervivencia en el año 2017.	185
<b>Tabla R53.</b> Supervivencia global en meses por “departamentos sanitarios”.	186
<b>Tabla R54.</b> Supervivencia en meses por “departamentos” y “sexo”.	186
<b>Tabla R55.</b> Supervivencia global en meses según el “hospital de referencia”.	187
<b>Tabla R56(1).</b> Análisis multivariante. Regresión de Cox.	188

---

**Tabla R56(2).** Análisis multivariante. Regresión de Cox (cont).

189

## INDICE DE FIGURAS

	<b>Página.</b>
<b>Figura I1.</b> Esquema de la remodelación metabólica en el CB.	59
<b>Figura I2.</b> Ilustración esquemática de la interacción entre PD-1 y PD-L1.	93
<b>Figura R1.</b> Distribución de frecuencias por sexos.	134
<b>Figura R2.</b> Evolución temporal del tratamiento quirúrgico.	138
<b>Figura R3.</b> Distribución anual de nuevos casos de CB.	139
<b>Figura R4.</b> Evolución anual del número de casos que permanecían vivos desde 2004 hasta enero de 2020.	140
<b>Figura R5.</b> Edad media de los pacientes que permanecían vivos y de los fallecidos.	143
<b>Figura R6.</b> Evolución demográfica anual de la provincia de Castellón.	149
<b>Figura R7.</b> Evolución demográfica anual del departamento de Vinaròs.	150
<b>Figura R8.</b> Evolución demográfica anual del departamento de Castellón.	151
<b>Figura R9.</b> Evolución demográfica anual del departamento de La Plana.	152
<b>Figura R10.</b> Evolución demográfica anual del departamento de Sagunto.	153
<b>Figura R11.</b> Incidencia bruta y por sexos, anual, del CB en la provincia de Castellón.	155
<b>Figura R12.</b> Incidencia bruta y por sexos, anual, del CB en el departamento de Vinaròs.	156
<b>Figura R13.</b> Incidencia bruta y por sexos, anual, del CB en el departamento de Castellón.	157
<b>Figura R14.</b> Incidencia bruta y por sexos, anual, del CB en el departamento de La Plana.	158
<b>Figura R15.</b> Incidencia bruta y por sexos, anual, del CB en el departamento de Sagunto.	159
<b>Figura R16.</b> Distribución de la muestra de estudio por grupos etarios.	161
<b>Figura R17.</b> Distribución por grupos etarios de hombres con CB.	161
<b>Figura R18.</b> Distribución por grupos etarios de mujeres con CB.	161
<b>Figura R19.</b> Gráfico de tendencia lineal en el tiempo en escala logarítmica.	163
<b>Figura R20.</b> Gráfico de tendencia cuadrática en escala logarítmica.	163
<b>Figura R21.</b> Supervivencia global del CB.	164
<b>Figura R22.</b> Supervivencia del CB por sexos.	166
<b>Figura R23.</b> Supervivencia de los grupos de edad de 70-74 y 75-79 años.	167
<b>Figura R24.</b> Supervivencia de los grupos de edad de 75-79 y 80-84 años.	167
<b>Figura R25.</b> Supervivencia en ambos sexos en el grupo de edad de 45-49 años.	170
<b>Figura R26.</b> Supervivencia en ambos sexos en el grupo de edad de 55-59 años.	170
<b>Figura R27.</b> Supervivencia en ambos sexos en el grupo de edad de 65-69 años.	171
<b>Figura R28.</b> Supervivencia en ambos sexos en el grupo de edad de 70-74 años.	171

---

<b>Figura R29.</b> Supervivencia en ambos sexos en el grupo de edad de 75-79 años.	172
<b>Figura R30.</b> Supervivencia del cáncer de células pequeñas en ambos sexos.	173
<b>Figura R31.</b> Supervivencia del cáncer de células no pequeñas en ambos sexos.	174
<b>Figura R32.</b> Supervivencia del adenocarcinoma en ambos sexos.	174
<b>Figura R33.</b> Supervivencia del carcinoma carcinoide en ambos sexos.	174
<b>Figura R34.</b> Supervivencia en ambos sexos en el estadio IA.	176
<b>Figura R35.</b> Supervivencia en ambos sexos en el estadio IV.	177
<b>Figura R36.</b> Supervivencia media anual según el año de diagnóstico.	183

## INDICE DE ABREVIATURAS

- AA = Aminoácido.
- AAC = Autoanticuerpo.
- AAT = Antígenos asociados a tumores.
- ACC = Acetil-CoA carboxilasa.
- ACLY = ATP-citrato liasa.
- ADC = Adenocarcinoma.
- ADN = Ácido desoxirribonucleico.
- AIDS = Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
- AKT = Familia de genes que codifican las proteínas serina/treonina kinasa B.
- ALK = Kinasa de linfoma anaplásico.
- ALT = Alanina aminotransferasa.
- AMPK = Proteína kinasa activada por AMP, que detecta cambios de energía celular.
- ARN = Ácido ribonucleico.
- AST = Aspartato aminotransferasa.
- BAC = Carcinoma bronquioloalveolar.
- BAG = Biopsia con aguja gruesa.
- BCG = Bacilo de Calmette y Guérin.
- BRAF = Protooncogén serina/treonina kinasa B-raf.
- BRCA = Gen de la susceptibilidad al cáncer de mama.
- CAFs = Fibroblastos asociados al cáncer.
- CB = Carcinoma broncogénico.
- CBCP = Carcinoma broncogénico de células pequeñas.
- CBNCP = Carcinoma broncogénico no de células pequeñas.
- CC = Carcinoma células.
- CHEK 2 = Gen supresor tumoral codificador de la proteína CHK2.
- c-MET = Gen del receptor del factor de crecimiento hepatocitario (HGF).
- CTLA-4 = Antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos.
- E2 = Estradiol.
- ECIS = European Cancer Information System.
- EGFr = Receptor del factor de crecimiento epidermoide (EGFr + = mutado).
- EML-4 = Equinoderm microtubule-associated protein-like-4.
- EMT = Transición epitelio-mesenquimal.
- EPOC = Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ER = Receptores de estradiol.  
ERK = Proteína kinasa reguladora de señales extracelulares.  
FA = Ácido graso.  
FADH = Flavín- adenin- dinucleótido reducido.  
FDA = Food and Drug Administration (Agencia de Alimentos y Medicamentos).  
FPI = Fibrosis pulmonar idiopática.  
FASN = Ácido graso sintetasa.  
G-6-P = Glucosa-6-fosfato.  
GLUT = Proteína de transporte transmembrana de glucosa.  
GTP = Guanín trifosfato.  
GWASs = Genome-wide asociación studies o estudios de asociación de todo el genoma.  
Gy = Unidades Grey.  
H<sup>+</sup> = Equivalente reductor.  
HGF = Factor de crecimiento hepatocitario, ligando de c-MET.  
HK2 = Hexokinasa 2.  
IARC = International Agency for Research on Cancer.  
ICIs = Inhibidores de los puntos de control inmunitario.  
IHQ = Inmunohistoquímica.  
IL = Interleukina.  
IMC = Índice de masa corporal.  
K-ras = Oncogen viral del sarcoma de rata Kirsten (K-ras +: gen mutado).  
LDH = Láctico deshidrogenasa.  
LI'A = Ácido lipofosfatídico.  
LRH-1 = Homólogo-1 del receptor hepático.  
MAPK = Proteína kinasa activada por mitógenos.  
MDSCs = Células supresoras derivadas de la línea mieloide.  
MCT = Transportador monocarboxilato de lactato.  
MEK = Proteína quinasa que fosforila y activa a MAPK.  
mm = Milímetros.  
n = Tamaño de la muestra.  
NAD<sup>+</sup> = Niacín-adenín-dinucleótido oxidado.  
NADH = Niacin-adenín-dinucleótido reducido.  
NADPH = Niacín-adenín-dinucleótido-fosfato reducido.  
NCCN = National Comprehensive Cancer Network.  
NLST = National Lung Screening Trial.

NNK = 4-(metilnitrosamino)-1-(3-pyridil)-1-butanona.

NOX4 = NADPH-oxidasa-4.

nt = Tamaño total de la muestra.

NTKr 1 = Receptor tirosín-kinasa neurotrófico.

OMS = Organización Mundial de la Salud.

PAAF = Punción aspiración con aguja fina.

P<sub>A</sub>O<sub>2</sub> = Presión parcial alveolar de O<sub>2</sub>.

PCI = Radioterapia craneal profiláctica.

PD-1 = Receptor de muerte programada 1.

PD-L1 = Ligando del receptor de muerte programada 1.

PDH = Complejo piruvato-deshidrogenasa.

PET = Tomografía por emisión de positrones.

PFK = Fosfofructokinasa.

PFS = Supervivencia libre de progresión.

PgE2 = Prostaglandina E2.

PI3K = Fosfoinositido-3-kinasa

PKM = Piruvato-kinasa.

PO<sub>2</sub> = Presión parcial de O<sub>2</sub>.

PS = Performance status o estado funcional.

PTH-*like* = Paratohormona-like.

PTK = Proteínas tirosín-kinasa.

Raf = Proteína que fosforila y, en consecuencia, activa a MEK.

RAS = Gen y conjunto de proteínas interruptores-reguladores moleculares.

RET = Familia de oncogenes.

RB = Gen retinoblastoma.

RM = Resonancia magnética.

ROS 1 = Protooncogén receptor tirosín-kinasa 1.

RTK = Recetores tirosín-kinasa

S1P = Esfingosina-1-fosfato.

SIC = Sistema de Información sobre Cáncer

SIO = Sistema de Información Oncológico.

SLP = Supervivencia libre de progresión.

SREBPs = Proteínas de unión a elementos reguladores de esteroides.

TAMs = Macrófagos asociados a tumores.

TC = Tomografía computerizada.

TCBR = Tomografía computerizada de baja radiación.

TIL = Linfocitos infiltrantes de tumores.

TKI = Inhibidores de la tirosín-kinasa.

TMB = Tumor Mutational Burden o carga mutacional tumoral.

TME = Microambiente tumoral.

Tregs = Linfocitos T reguladores.

USPSTF = The United States Preventative Services Task Force.

VATS = Cirugía toracoscópica videoasistida.

VEGF = Factor de crecimiento endotelial vascular.

VEGFr = Receptor del factor de crecimiento endotelial vascular.

VIH = Virus de la inmunodeficiencia humana.

VO<sub>2máx</sub> = Consumo máximo de oxígeno.

Wnt = Conjunto de vías de transducción de señales desde el exterior al interior celular.

YAP-1 = Yes associated protein 1.



## **I.-INTRODUCCIÓN.**



## I.- INTRODUCCIÓN.

### 1.- PREÁMBULO.

El cáncer, contemplado de manera global, es una enfermedad de primera magnitud en nuestra sociedad debido a su elevada incidencia y mortalidad. De hecho, el riesgo de desarrollar un cáncer a lo largo de la vida es de uno de cada tres hombres, y de una de cada cuatro mujeres (Salas, Ibáñez, 2019). Por otra parte, sigue siendo la segunda causa de muerte en la Unión Europea (24,9 %), tras las enfermedades cardiovasculares (OPC, 2002; GBD 2017 Causes of Death Collaborators, 2018). Los cuatro tipos de cáncer que más muertes producen en el mundo son: pulmón, recto-colon, estómago e hígado (Cortés et al, 2020).

En los últimos años está empezando a observarse, sin embargo, una tendencia a la disminución de la mortalidad en algunos tumores, a pesar de haberse producido un aumento de la incidencia global. Este cambio de tendencia es atribuible fundamentalmente a una mejoría en el control de los agentes carcinógenos conocidos, a un mejor y más temprano diagnóstico, y al progreso en los tratamientos (OPC, 2007), sobre todo tras los avances producidos en el campo de la genética y la biología molecular, lo que ha permitido conocer mejor los mecanismos moleculares y biológicos implicados en el desarrollo de los tumores y ha posibilitado, a su vez, el desarrollo de nuevos fármacos y dianas terapéuticas. Gracias a todos estos avances podemos decir, de manera general, que en la actualidad casi el 50 % de los pacientes diagnosticados de cáncer pueden ser curados. De hecho, la supervivencia relativa global del cáncer a los 5 años es del 52 % en hombres y del 61,7 % en mujeres (Salas, Ibáñez, 2019).

Estos datos referidos al cáncer en general no son aplicables, sin embargo, al carcinoma broncogénico (CB), puesto que, a día de hoy, y a pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos producidos, la supervivencia media a los 5 años en la Comunitat Valenciana es del 11,5 % en los hombres y del 17,5 % en mujeres (Salas, Ibáñez, 2019).

A finales del siglo XX, el carcinoma broncogénico (CB) constituía en los países desarrollados la primera causa de muerte por tumores malignos en varones, mientras que en los Estados Unidos también lo era en las mujeres (Greenlee et al, 2001). En nuestro país la mortalidad por esta causa seguía la misma tendencia que en el resto de países desarrollados, objetivándose paralelamente un aumento de la misma también en las mujeres (Villalbí et al,

2001), lo que inicialmente se atribuyó únicamente a la progresiva incorporación de la mujer al hábito tabáquico, sin embargo, cada vez se le está dando más importancia al papel de los estrógenos en la etiopatogenia del CB (Smida, Bruno, Stabile, 2020).

Con el paso de los años este hecho poco o nada ha cambiado ya que, según datos del Instituto Nacional de Estadística, de las 112.714 defunciones por cáncer que se produjeron en 2018 el 25,2 % en varones y el 11,1 % en mujeres fueron debidas al CB (primera y segunda causa de mortalidad, respectivamente) (INE, 2018). En este sentido, se espera alcanzar la máxima incidencia en la mortalidad por CB hacia los años 2025-30 (Izarzuzaga, 1992).

Al igual que ha ocurrido con otros tipos de tumores, en los últimos tiempos se han producido notables avances tanto en las técnicas diagnósticas como en la estadificación del CB. Entre ellas cabe destacar el desarrollo de la ecobroncoscopia, que ha posibilitado el poder evitar la realización de técnicas mucho más invasivas, como la mediastinoscopia. Por otra parte, el desarrollo de la ecografía torácica y la tomografía axial computerizada (TC) han mejorado las técnicas invasivas, mientras que las pruebas de imagen clásicas que ya existían han sido mejoradas con la fusión de la TC y la tomografía por emisión de positrones (PET-TAC).

En relación con los programas de cribado del cáncer de pulmón, la utilización de la tomografía computarizada de baja dosis de radiación (TCBR) ha demostrado una reducción significativa y clínicamente relevante de la mortalidad por CB (De Koning et al, 2018); sin embargo, desgraciadamente en nuestro país esta técnica aún no se aplica de forma sistemática.

Entre los criterios de clasificación del CB uno de los más importantes sigue siendo el grado de extensión anatómica, que se expresa por medio de la conocida clasificación TNM, cuyo valor pronóstico y de orientación terapéutica ha sido bien establecido. Recientemente se ha publicado la 8ª edición TNM de la International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC), en la que se incluye un protocolo prospectivo de recogida de datos diseñado expresamente para la validación y el posible perfeccionamiento de la clasificación previa (Detterbeck et al, 2016).

En relación con el tratamiento de CB, y pese a todos los avances en el conocimiento de la biología y fisiopatología del mismo con el descubrimiento y posterior determinación de ciertos marcadores moleculares y la aparición de nuevos fármacos específicos para tratar a estos pacientes, entre los que se encuentran los nuevos “inhibidores del punto de control inmunitario” (ICIs) (anticuerpos anti-PD-1 y anti-PD-L1), conocidos en términos generales como “inmunoterapia” (Constantinidou, Alifieris, Trafalis, 2019; Martínez et al, 2019), el tratamiento del cáncer de pulmón en estadios avanzados sigue basándose principalmente en la quimioterapia de dobletes de platino. La incorporación de los nuevos fármacos ha supuesto, sin embargo, una mejora relativa en la supervivencia, ya que a pesar de todo sigue siendo una enfermedad letal en

un elevado número de casos, de modo que clásicamente sólo los pacientes diagnosticados en estadios iniciales tienen opciones curativas mediante tratamiento radical con cirugía, y/o quimioterapia más radioterapia.

Finalmente, está bien establecida la variabilidad en la incidencia del CB no sólo entre países (Cortés et al, 2020), sino también entre las distintas zonas geográficas de nuestro país, tal y como ha quedado registrado en diferentes estudios realizados a tal efecto (Sánchez de Cos et al, 2006; Sánchez de Cos et al, 2008; Sánchez de Cos et al, 2013; Provencio et al, 2019).

Por tanto, y dado que la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda a las autoridades sanitarias disponer de estrategias para luchar contra el cáncer (Salas, Ibáñez, 2019), tener un conocimiento detallado de la situación resulta esencial para llevar a cabo una correcta planificación sanitaria, y en este sentido el conocimiento de la incidencia, distribución por sexos y supervivencia del CB en las diferentes zonas de nuestro país resulta fundamental no sólo para conocer el impacto real de los avances diagnósticos y terapéuticos sobre esta enfermedad sino también para poder mejorar las políticas sanitarias.

## **2.- EPIDEMIOLOGÍA DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO.**

El carcinoma broncogénico (CB) es el más frecuente a nivel mundial (11,6 % de todos los casos) y el que más muertes ocasiona (18,4 %), tanto en hombres como en mujeres (Ferlay et al, 2015; Navarro et al, 2017; Bray et al, 2018; Smida, Bruno, Stabile, 2020). La incidencia de CB es aproximadamente igual a la de su mortalidad (Babar, Raj, Anjum, 2020). Así, en el año 2013 se diagnosticaron 1,8 millones de pacientes con CB, produciéndose alrededor de 1,7 millones de muertes por esta causa (Torre et al, 2015; Fitzmaurice et al, 2015). Globalmente, la tasa de incidencia-a-mortalidad (incidence-to mortality), entendida como el cociente entre el número de muertes producidas por un tipo de cáncer determinado en un año dado y el número de casos recientemente diagnosticados de ese cáncer en el mismo año, es de 1,14 casos por  $10^5$  hombres y de 1,23 por  $10^5$  mujeres (Wong et al, 2017). En la actualidad se estima que el CB supone el 12,9 % de todos los cánceres diagnosticados (Wong et al, 2017).

La supervivencia media a los 5 años oscila entre el 16 % y el 20 %, siendo de alrededor del 73 % en el estadio IA, del 13 % en el estadio IV (Woodard, Jones, Jablons, 2016), y de sólo el 23 % para todos los estadios (American Cancer Society, 2019). La 8ª edición de la clasificación TNM del CB mostró una supervivencia global por estadio clínico a los 2 y 5 años que osciló entre el 97 % y 92 % para pacientes en estadio I, y entre el 10 % y 0 % para pacientes en estadio IVB (Goldstraw et al, 2016). Aunque las mujeres, por lo general, tienen mayores tasas de supervivencia que los hombres, un análisis global reciente ha pronosticado que la

mortalidad por CB en la población femenina aumentará un 43 % entre 2015 y 2030 (Martín-Sánchez et al, 2018), probablemente debido al aumento de las tasas de incidencia en este grupo de población.

En Europa, en el año 2012, el CB fue responsable de 270.000 muertes, el 21 % de todas las producidas por el cáncer, seguido en orden descendente de frecuencia por: carcinoma colorrectal, mama, páncreas y próstata (Stewart, Wild, 2014; Malvezzi et al, 2015). En el proyecto Globocan 2012, se observó que el carcinoma broncogénico era el segundo en frecuencia en hombres (tras el de próstata); sin embargo, era el que más muertes producía. La incidencia de cáncer en mujeres por orden de frecuencia es: mama, colon, útero y pulmón, pasando este último de ser el tercer tipo de cáncer que más muertes producía, tras el de colon y mama en 2015 (Ferlay et al, 2015), al que más muertes produce en la actualidad (Smida, Bruno, Stabile, 2020).

En España, la incidencia del CB ha ido aumentando de forma muy importante en los últimos años, calculándose que es aproximadamente de 15.400 casos nuevos por año (Navarro et al, 2017). Más del 70 % de los casos se diagnostican con la enfermedad ya localmente avanzada o metastásica.

A nivel de la Comunidad Valenciana el número de casos diagnosticados en el año 2015 en hombres fue de 2.185, con una tasa de incidencia de 101,5 casos por  $10^5$  hombres. Supuso el 15 % de todos los tumores en hombres, y la edad media de las personas diagnosticadas fue de 69 años. Se estima que en un futuro uno de cada 18 hombres podría desarrollar este tipo de tumor. En los tres primeros años de recogida de datos de incidencia (2007-2009), el cáncer de pulmón ocupó el segundo lugar por frecuencia en hombres. A partir de 2010 pasó a ocupar el tercer lugar, por detrás del cáncer de próstata, recto-colon y ano (Salas, Ibáñez, 2019).

En las mujeres, el número de casos en 2015 fue de 652 casos, con una tasa de incidencia de 25,6 casos por  $10^5$  mujeres. Supuso el 6 % de todos los tumores. La edad media de diagnóstico fue de 65 años. En las mujeres, la frecuencia del CB ha ido escalando posiciones desde el año 2010 en que se situó en el quinto lugar, cuarto en el 2013, y tercero en 2015, por detrás del cáncer de mama, recto-colon y ano. El número de casos y las tasas se ha duplicado, pasando de 305 casos y una tasa de 13,2 casos por  $10^5$  mujeres en 2007 a 652 casos y una tasa de 25,6 casos por  $10^5$  mujeres en 2015. En el año 2007 el riesgo en las mujeres de desarrollar un CB era de 1/110, y para 2015 se estimó que estaría en 1/60 (Salas, Ibáñez, 2019).

Los hombres tienen una tasa de incidencia similar a la de Europa (EU28) (97,7 casos por  $10^5$  hombres; 231.051 casos), y ligeramente superior a la de España (95,2 casos por  $10^5$  hombres; 20.437 casos). Las mujeres en la Comunitat Valenciana tienen una incidencia similar

a la de España (26,5 casos por  $10^5$  mujeres; 6.914 casos) y notablemente inferior a la de Europa (46,5 casos por  $10^5$  mujeres; 133.550 casos), según las estimaciones para 2018 del ECIS (European Cancer Information System).

El tipo histológico más frecuente en mujeres es el adenocarcinoma. En los hombres, hasta hace unos años eran los tumores escamosos en tanto que en la actualidad son también los adenocarcinomas (Thun et al, 1997; Stellman et al, 1997; Salas, Ibáñez, 2019).

En relación con la mortalidad por CB, ésta ha venido descendiendo en hombres desde el año 2000, con un decremento porcentual del 15 %. En el año 2015 supuso el 29 % del total de muertes por cáncer (1.966 muertes), ocupando la primera posición con una tasa de 92,4 muertes por cada  $10^5$  hombres. Es el grupo tumoral con mayor número de años potenciales de vida perdidos (30,4 %). En las mujeres, por el contrario, con una tasa de mortalidad de 9,9 muertes por  $10^5$  mujeres (190 muertes), ha ido aumentando desde el año 2000 hasta duplicarse en 2015 con una tasa de 17,8 muertes por  $10^5$  mujeres (464 muertes). En este último año supuso el 11 % de la mortalidad por todos los tumores. En este grupo de población el incremento porcentual desde el año 2000 ha sido del 81 %. El porcentaje de años potenciales de vida perdidos es del 17,8 % (GBD 2017 Causes of Death Collaborators, 2018).

Es, por tanto, uno de los tumores con una supervivencia más baja. En general, es una enfermedad de mal pronóstico, con una tasa de supervivencia global a los 5 años que para unos autores oscila entre el 15,7 % y el 17,4 % (Howlander et al, 2015), y para otros es inferior al 15 % (Miravet et al, 2004; Álvarez et al, 2016). En la Comunitat Valenciana, la supervivencia estimada a los 5 años es del 11,5 % en hombres y del 17,5 % en mujeres (Salas, Ibáñez, 2019). Las diferencias encontradas podrían ser explicadas por la relación exposición/consumo de tabaco, y por otros factores de riesgo distintos entre ambos sexos, como pueden ser los niveles de estrógenos (Smida, Bruno, Stabile, 2020).

En el análisis por estadios se observa que la supervivencia va descendiendo progresivamente a medida que aumentan estos, produciéndose un descenso brusco en el estadio IV (cáncer con metástasis a distancia), tanto en hombres como en mujeres (Salas, Ibáñez, 2019).

Finalmente, y en relación con la distribución geográfica de la mortalidad por CB se observa un patrón diferente en los municipios de la costa y del interior, de tal modo que, en gran medida, el mayor número de muertes por CB se sitúa en la costa de nuestro territorio (Miravet et al 2004; Salas, Ibáñez, 2019).

### **3.- ETIOPATOGENIA DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO.**

El CB es una enfermedad multifactorial, ya que es debida al efecto combinado de factores intrínsecos (genéticos) y extrínsecos (exposición a carcinógenos ambientales) que actúan simultánea y secuencialmente en su génesis. En relación con estos últimos, existe un amplio número de factores ambientales asociados al desarrollo del CB, de entre todos los cuales el hábito tabáquico es el más importante (90 %) (Alberg, Samet, 2003; Latimer, Mott, 2015).

Otros factores de riesgo ambientales incluyen: 1) radioterapia; 2) inhalación de carcinógenos ocupacionales o ambientales: asbesto, radón, metales, radiaciones ionizantes, polución en zonas urbanas, etc; 3) existencia de enfermedades adquiridas: fibrosis pulmonar idiopática (FPI), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), y/o inmunosupresión por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

En relación con los factores intrínsecos, existen susceptibilidades y alteraciones genéticas (Alberg, Samet, 2003; Villar Álvarez et al, 2016; Reck, Rabe, 2017) que no sólo contribuyen al desarrollo del CB, sino que finalmente van a influir también en el pronóstico y en la elección del tratamiento dirigido (Jaureguizar, Arrieta, 2018).

#### **3.1.- TABACO.**

El tabaco es la principal causa de enfermedades y muertes evitables en el mundo. El consumo de tabaco se relaciona con más de 25 enfermedades, siendo el principal factor causante de aproximadamente el 30 % de todos los cánceres: cáncer de pulmón, del que se estima que en un 85-90 % de los casos es provocado por el tabaquismo (Hoffman, Sánchez, 2017; De Groot et al, 2018), cáncer de la cavidad oral (labios, boca, lengua y faringe), cáncer de laringe, esófago, vejiga, riñones, páncreas, estómago y cérvix (OPC, 2002; OPC, 2011). También enfermedades respiratorias como la bronquitis crónica, enfisema o asma, son atribuibles al tabaquismo o se ven exacerbadas por él. Asimismo, el consumo de tabaco es un importante factor de riesgo cardiovascular (OPC, 2007).

La exposición al humo del tabaco causa CB a través de un aumento de la inflamación y de la infiltración de células inmunitarias. En este sentido, esta exposición podría promover la regulación positiva de un bucle de señalización del estradiol (E2) autocrino en las células inmunitarias receptoras de estrógenos (RE) y aromataso-positivo que infiltran el microambiente tumoral (TME), lo cual podría contribuir a la progresión del CB (Beane et al, 2019).

El riesgo de padecer CB de los fumadores se estima que es de 10 a 20 veces mayor que el de los no fumadores (Brownson et al, 1998; Bray et al, 2018), y ese riesgo está

directamente relacionado con el número de cigarrillos fumados y con la duración del hábito (dosis acumulativa) (Doll et al, 1994; Latimer, Mott, 2015), así como con el tipo de tabaco y el grado de inhalación (De Alencar, Formiga, De Lima, 2020). Así, el riesgo de padecer CB en una persona que fuma 40 cigarrillos al día durante 40 años es 20 veces superior al de un no fumador. En individuos que dejan el tabaco, el riesgo de desarrollar CB disminuye comparado con aquellos que continúan fumando, siendo el beneficio mayor en personas menores de 30 años (Alberg, Samet, 2003).

En fumadores, la exposición a otros agentes carcinogénicos como el asbesto (amianto) incrementa el riesgo de desarrollo de CB. Por otro lado, existe evidencia de un aumento del riesgo de presentar CB en los no fumadores expuestos con regularidad al humo del tabaco (fumadores pasivos) (OPC, 2002), en los cuales el riesgo de desarrollar un CB aumenta hasta un 20 % (De Alencar, Formiga, De Lima, 2020); sin embargo, sólo un 16-24 % de los CB está en relación con el tabaquismo pasivo de los no fumadores (Musolf et al, 2017). Por tanto, el aspecto más importante en la prevención del CB es evitar que se empiece a fumar o, en su defecto, conseguir que los fumadores dejen de fumar lo más pronto posible. Cuando se abandona el consumo de tabaco el riesgo de desarrollar un CB va disminuyendo gradualmente a lo largo de 15 años (Navarro et al, 2017).

Debido a las evidencias científicas que confirman la relación causa-efecto entre el hábito tabáquico y el cáncer, el CÓDIGO EUROPEO CONTRA EL CÁNCER recoge como hecho imprescindible para prevenir el cáncer la necesidad de disminuir el hábito tabáquico. En este sentido, la tercera revisión de este código (Boyle et al, 2003) lanza un mensaje que no deja duda alguna sobre la recomendación: 1) No fume; si fuma, déjelo lo antes posible; 2) Si no puede dejar de fumar, nunca fume en presencia de no fumadores.

Al hecho del abandono del hábito de fumar hay que añadir que se ha apuntado que ciertos factores dietéticos, tales como antioxidantes (vitaminas C y E, carotenos, selenio, etc) y vegetales (fitoestrógenos) podrían reducir el riesgo de CB en base a su capacidad para destruir los radicales libres endógenos y exógenos producidos por el tabaco y la polución, aunque su papel no está bien establecido (Navarro et al, 2017). Del mismo modo, también se ha señalado que el ejercicio físico se asocia inversamente con la incidencia de CB, independientemente del hábito tabáquico (Lee, Sesso, Paffenbarger, 1999; Colbert et al, 2002); si bien, y al contrario de lo que ocurre con el carcinoma de colon, mama y endometrio, los datos en relación con el CB son ambiguos (Kohler et al, 2016) y, por tanto, son necesarios más estudios que avalen estos resultados.

En la Comunitat Valenciana, el consumo de tabaco (prevalencia de personas fumadoras habituales y ocasionales) ha disminuido, siendo actualmente del 22,2 %. En

comparación con las anteriores encuestas (OPC, 2002; OPC, 2007; OPC, 2011), se observa una disminución en el hábito que ha sido mayor en hombres que en mujeres, siendo la diferencia existente entre sexos la menor de las estimadas hasta la fecha (23,9 % vs. 20,3 %). La prevalencia de personas que fuman entre los 15 y 24 años es del 10 %, y en este grupo de edad se observa una mayor frecuencia en las mujeres que en los hombres. El consumo de tabaco presenta un gradiente social en ambos sexos (Salas, Ibáñez, 2019).

A pesar de todo lo dicho, y de acuerdo con las estadísticas mundiales, sólo un 10-15 % de los fumadores desarrollarán un CB (Mattson, Pollack, Cullen, 1987), mientras que un 10-25 % de los CB no son atribuibles al tabaco (Scagliotti, Longo, Novello, 2009; Lee et al, 2011) puesto que se dan en no fumadores, considerando como tales a aquellas personas que han fumado menos de 100 cigarrillos a lo largo de su vida. El CB en no fumadores es más frecuente en mujeres, suelen ser pacientes más jóvenes, responden mejor al tratamiento, y tienen mejor pronóstico debido a que son susceptibles de recibir tratamientos dirigidos más específicos (De Alencar, Formiga, De Lima, 2020).

### 3.2.- RADÓN.

El radón es la segunda causa más importante de cáncer de pulmón después del tabaco.

Se trata de un gas radioactivo natural, químicamente inerte, derivado del uranio, que se encuentra presente en regiones graníticas y volcánicas. En mineros de uranio se ha demostrado un aumento de la incidencia de CB; sin embargo, existe controversia en cuanto al riesgo por exposición al radón ambiental o doméstico que se encuentra en el subsuelo o en materiales de construcción, ya que algún estudio ha demostrado un aumento de la incidencia de CB en individuos con niveles elevados de radón en sus casas (Navarro et al, 2017).

Desde 1998, el radón y sus productos de desintegración están clasificados como cancerígenos por la IARC (International Agency for Research on Cancer) (Grupo 1). Se estima que la proporción de los casos de CB a nivel nacional atribuibles al radón con respecto al total varía entre un 3 % y un 14 %, en función de la concentración media nacional de radón y de la prevalencia de consumo de tabaco del país (Salas, Ibáñez, 2019).

### 3.3.- RADIOTERAPIA.

El tratamiento con radioterapia torácica aumenta el riesgo de aparición de segundos tumores primarios de pulmón. En mujeres fumadoras tratadas con radioterapia tras una mastectomía por cáncer de mama parece existir un mayor riesgo de cáncer de pulmón en ese

hemitórax. Datos similares se han observado en pacientes con linfoma de Hodgkin tratados con radioterapia. Con las nuevas técnicas de radioterapia que limitan la dosis que reciben los tejidos sanos se tiende a reducir el riesgo de desarrollo de segundos tumores en el pulmón (Navarro et al, 2017).

#### 3.4.- ASBESTO (AMIANTO).

La exposición a asbesto presenta un sinergismo claro con el tabaco, incrementándose de forma muy importante el riesgo de desarrollo de CB (Navarro et al, 2017).

#### 3.5.- OTROS FACTORES OCUPACIONALES O AMBIENTALES.

La exposición a otros carcinógenos ambientales, como el clorometil éter, los hidrocarburos policíclicos aromáticos y/o el níquel aumentan el riesgo de padecer CB (Navarro et al, 2017). En relación con la polución atmosférica y su papel cancerígeno, la OMS indicó que en el año 2012 se produjeron en el mundo 227.000 muertes por CB, consecuencia directa de la contaminación atmosférica (Salas, Ibáñez, 2019).

#### 3.6.- INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA (VIH).

Hasta 1996 la principal causa de muerte en pacientes infectados por el VIH era el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (AIDS). Actualmente, sin embargo, la introducción de las modernas terapias antirretrovirales ha hecho que el AIDS sea la causa de menos del 25 % de las muertes en estos pacientes, y que sea el cáncer la principal causa de defunción. En este sentido, los pacientes infectados por el VIH tienen un mayor riesgo de desarrollar CB que la población general, debido a la inmunosupresión y a la frecuente concomitancia del hábito tabáquico (Domblides et al, 2018).

#### 3.7.- ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC).

La asociación entre EPOC y cáncer es independiente del tabaco, siendo el fenotipo enfisematoso el de mayor incidencia de CB con grado de evidencia IA. En los pacientes fumadores con EPOC existe una incidencia de CB entre 2 y 5 veces mayor que en la población fumadora sin EPOC (Alberg, Samet, 2003; Álvarez et al, 2016, Villar Álvarez et al, 2016).

La inflamación crónica de la vía aérea en la EPOC es uno de los mecanismos fisiopatológicos más relevantes para el desarrollo del CB. En este sentido destacan los papeles del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que regula la angiogénesis, el del factor de crecimiento epidermoide (EGF), y el de la hipoxia, factores estos últimos que actúan potenciando el crecimiento tumoral. Otro mecanismo implicado en el desarrollo del CB en la EPOC es el estrés oxidativo local (a nivel de vía aérea y pulmonar) agravado por el daño celular del humo del cigarrillo y el estrés oxidativo sistémico a nivel sanguíneo (Jaureguizar, Arrieta, 2018). Finalmente, los estrógenos también podrían contribuir al desarrollo y progresión del CB en estos pacientes al promover un microambiente inflamatorio protumoral (TME) y una inmunosupresión (Beane et al, 2019).

### 3.8.- FIBROSIS PULMONAR.

El CB también se ha asociado con la fibrosis pulmonar idiopática (FPI). En este sentido, se ha visto que la FPI aumenta por sí misma el riesgo de desarrollar un CB entre el 7 % y el 20 % (Ballester, Milara, Cortijo, 2019), independientemente de la existencia o no de hábito tabáquico, o de comorbilidades como la sarcoidosis y/o la esclerodermia (Navarro et al, 2017).

### 3.9. - FACTORES GENÉTICOS.

Hoy se sabe que los CB de fumadores y no fumadores son dos entidades distintas que difieren no sólo en su epidemiología sino también en el perfil de sus alteraciones moleculares y en el tipo y composición de los microambientes tumorales (Li et al, 2018; Smolle, Pichler, 2019), de tal forma que en el tejido tumoral de los fumadores se observa un mayor número de linfocitos T CD4<sup>+</sup> y de células mastoides activas que en el de los no fumadores, lo cual se asocia a un peor pronóstico (Li et al, 2018). Varios factores de riesgo han sido asociados con la incidencia de CB en personas no fumadoras, entre los que la predisposición genética parece cada vez más evidente (De Alencar, Formiga, De Lima, 2020); sin embargo, los mecanismos genéticos por los que aparece el CB no están aún del todo claros.

Así, se ha demostrado que las características genéticas del individuo influyen en el riesgo de desarrollar CB tras la exposición a diversos carcinógenos como el tabaco, y que los parientes no fumadores de individuos con CB tienen un riesgo 2-3 veces superior de desarrollar CB que los individuos sin antecedentes familiares. Asimismo, la capacidad genéticamente determinada para inducir enzimas del sistema citocromo P450, que interviene en el metabolismo

de diversos carcinógenos, también se ha asociado con un riesgo aumentado de desarrollar CB (Navarro et al, 2017).

El desarrollo de múltiples tumores malignos primarios asociados con el CB también se ha relacionado con un factor hereditario, lo cual debería ser tenido en cuenta a la hora de elaborar los protocolos de seguimiento de los pacientes (Haraguchi et al, 2007).

Finalmente, el carcinoma de células escamosas, más frecuente en pacientes fumadores, también puede tener un desencadenante hereditario en los no fumadores, pues al analizar el perfil genético de este tipo de tumor en personas no fumadoras se ha visto que el proto-oncogén GAB2 (11q14,1) está frecuentemente presente en estos pacientes, por lo que es probable que contribuya al desarrollo de la enfermedad (Park et al, 2017).

Por tanto, la existencia de cierta susceptibilidad hereditaria a la hora de desarrollar algunos tipos de cáncer parece fuera de toda duda.

El agrupamiento familiar de cáncer se caracteriza por la aparición de un mismo tipo de cáncer en dos o más familiares de primer grado, siendo atribuible el hecho a la existencia de mutaciones génicas hereditarias. La expresión clínica de estos desordenes genéticos va a estar influida por la predisposición hereditaria, la variable penetrancia de los genes, y por factores ambientales (Kanwal, Ding, Cao, 2017). Actualmente se estima que entre el 5 % y el 10 % de los cánceres están causados por la existencia de mutaciones en las células germinales, muchas de las cuales están asociadas a síndromes tumorales hereditarios conocidos (Ramírez-Calvo et al, 2019).

En relación con el CB, existen en la literatura científica muchos estudios a partir de los cuales se puede inferir la existencia de cierta susceptibilidad genética en el desarrollo de este tipo de tumores (Tokuhata, Lilienfeld, 1963a; Tokuhata, Lilienfeld, 1963b; Goldgar et al, 1994; Risch, 2001; Lindelöf, Eklund, 2001; Jonsson et al, 2004; Haraguchi et al, 2007; Brennan, Hainaut, Boffeta, 2011; Ding et al, 2018; Cannon-Albright, Carr, Akerley, 2019). Dos estudios (Sellers et al, 1990; Yang et al, 1999) han mostrado que el patrón hereditario más probablemente implicado en el CB es un patrón mendeliano de tipo autosómico co-dominante.

Para el estudio de los genes y mecanismos implicados en la transmisión hereditaria de los tumores se han utilizado diferentes técnicas. Así, en las últimas décadas se han investigado más de 1000 genes relacionados con la predisposición genética del CB mediante “estudios de genes candidatos” (De Alencar, Formiga, De Lima, 2020).

Más recientemente, se han desarrollado los llamados “estudios de asociación de todo el genoma” (genome-wide association studies o GWASs) como alternativa a los estudios de genes candidatos, pues proporcionan una cobertura más amplia de las variaciones genéticas por medio de la secuenciación genómica de hasta 1.000.000 de variantes genéticas o polimorfismos

de un solo nucleótido (Brennan, Hainaut, Boffeta, 2011). Este tipo de estudios ha permitido poner de manifiesto que el síndrome metabólico está vinculado al adenocarcinoma de pulmón, sobre todo en personas no fumadoras, ya que los estudios GWASs han demostrado que EGFR, VTL1A, TNFRSF10C, C3ORF21 y las hipermetilaciones TNFRSF10C, BHLHB5, y BOLL están implicados en ambos procesos (Okazaki, Ishikawa, Sohara, 2014; Smolle, Pichler, 2019). Sin embargo, el hecho de que los GWAS tiendan a identificar alelos de riesgo común de baja penetrancia basándose en la hipótesis “variante común - enfermedad común” o, lo que es lo mismo, que un pequeño número de alelos de riesgo común sólo confieren un riesgo de enfermedad pequeño a moderado, hace que estos estudios expliquen sólo una pequeña parte del riesgo hereditario de desarrollar un CB (Yang, Schwartz, 2012).

Para superar estas limitaciones, y con el fin de identificar genes con alta penetrancia y, por tanto, con efectos más importantes, se han desarrollado los llamados “estudios de vínculos o enlaces de todo el genoma” (linkage analysis). Dichos estudios están basados en el supuesto de que algunos rasgos genéticos son atribuibles a genes que están interrelacionados o interconectados y, por tanto, se heredan conjuntamente. Este tipo de estudios ayuda a identificar si el fenotipo de una enfermedad está causado por la mutación de un solo gen o si las mutaciones en otros genes pueden ser responsables de un similar o idéntico fenotipo (Stefan, 1999). En este sentido, la existencia de una significativa interrelación o interconexión génica para casos de CB familiar ya ha podido ser comprobada por Bailey-Wilson et al (2004).

A partir de estos hallazgos se ha desarrollado otra hipótesis, llamada “enfermedad común – variante rara”, según la cual un loci de riesgo contiene múltiples alelos de riesgo raros e independientes entre la población, cada uno con una penetrancia moderada o alta (alta heterogeneidad entre alelos). Para explorar esta hipótesis la mejor opción es la secuenciación directa, pues permite la identificación de todos los alelos raros de una población. La primera técnica utilizada para ello fue la “secuenciación de Sanger o secuenciación de primera generación”, empleada para la secuenciación del genoma humano. En la actualidad, y a pesar de que aún se sigue utilizando en la secuenciación de genes individuales, debido a sus altos costes esta técnica ha sido substituida por otra denominada “secuenciación de segunda generación o de la siguiente generación”, que usa paneles multigénicos (Yang, Schwartz, 2012). Esta técnica permite la secuenciación de mayor número de dianas génicas con menor cantidad de ADN y menor coste económico que la de Sanger (De Alencar, Formiga, De Lima, 2020).

Algunos de los principales genes derivados de mutaciones germinales relacionados con el CB hereditario descubiertos en estudios basados en estas dos últimas técnicas son: EGFR (790M), TP53, BRCA, HER2, YAP1, y CHEK2 (De Alencar, Formiga, De Lima, 2020).

#### **4.- HISTOPATOLOGÍA DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO.**

Denominamos carcinoma broncogénico al conjunto de tumores pulmonares malignos, de estirpe epitelial, formado por el adenocarcinoma, el carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes, carcinoma microcítico, y adenoescamoso (López-Encuentra, 2006).

En la literatura clásica se han llegado a reconocer hasta 59 distintos tumores primarios del aparato respiratorio, localizados en tráquea, bronquios y pleura (Carter, Eggleston, 1980; WHO, 1982; Mark, 1984). Hasta hace relativamente poco tiempo la clasificación utilizada por la OMS se basaba exclusivamente en el uso de la microscopía óptica convencional; sin embargo, y como ocurre con casi todas las clasificaciones, era incompleta, sobre todo tras profundizar en el estudio de estos tumores con técnicas más sofisticadas, tales como la microscopía electrónica o la inmunohistoquímica (Auerbach et al, 1982).

En consecuencia, y tras la última actualización de la IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer), ATS (American Thoracic Society) y ERS (European Respiratory Society) en el año 2011, la OMS realizó una nueva clasificación anatomopatológica en el año 2015 (Travis et al, 2015).

En dicha clasificación, y dado qué dentro de la clasificación de los tumores malignos pulmonares, los epiteliales o carcinomas son los más frecuentes (Solé et al, 1984), la OMS reconoce cuatro subtipos histológicos fundamentales de carcinomas: 1) adenocarcinoma; 2) carcinoma epidermoide o escamoso; 3) carcinoma indiferenciado de células grandes; y 4) carcinoma indiferenciado de células pequeñas o microcítico (CBCP) (Travis et al, 2015). Los tres primeros subtipos histológicos son englobados bajo el término general de “carcinoma broncogénico no de células pequeñas” (CBNCP), y suponen aproximadamente el 80 - 85 % de todos los CB (Herbst, Heymach, Lippman, 2008; Smida, Bruno, Stabile, 2020). Estos tres subtipos se caracterizan histológicamente por carecer de las características patológicas del 4º subtipo, el carcinoma broncogénico de células pequeñas (CBCP) (Sivestri et al, 2013). El CBCP supone aproximadamente el 15% de todos los CB (Reck, Rabe, 2017).

En general, dentro del amplio conjunto de tumores malignos del aparato respiratorio podemos diferenciar:

##### **4.1.- TUMORES MALIGNOS EPITELIALES.**

A lo largo de la historia, la OMS ha reconocido hasta 8 variedades de tumores epiteliales malignos (Ramírez, Bombí; 1986), de entre los cuales los cuatro primeros son los más frecuentes, y el resto tipos peculiares de aparición poco habitual.

#### 4.1.1.- ADENOCARCINOMA.

Es el tipo histológico más frecuente de CB (40 %) (Li, Lu, 2018), tanto en hombres como en mujeres, con un incremento en su incidencia en los últimos años debido al aumento del CB en mujeres y al consumo de cigarrillos (Navarro et al, 2017; Byun et al, 2018). A pesar de su fuerte asociación con el tabaco, constituye el tipo histológico más frecuentemente diagnosticado en gente no fumadora (Herbst et al, 2008; Li, Lu, 2018). Otros factores de riesgo, aunque con menor prevalencia, incluyen la historia familiar de CB y la exposición a agentes tales como: sílice, asbesto, radón, metales pesados, y/o humos provenientes de la combustión de derivados del petróleo (Gariani, 2018).

La edad media de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón en el momento del diagnóstico es de 71 años, siendo muy raro antes de los 20 años (Byun et al, 2018).

Se trata de un tumor epitelial maligno con formación de moco, y/o acinos, y/o túbulos, y/o papilas. Su origen no está establecido con claridad, ya que se postulan como probables las glándulas bronquiales, las células muco-secretoras bronquiales e, incluso, las células de reserva del epitelio bronquial (Ramírez, Bombí, 1986). La OMS clasifica el adenocarcinoma de pulmón, a su vez, en 6 subtipos: lepidico, acinar, papilar, (broncoalveolar), micropapilar, sólido y secretor de moco (Travis, 2015, Myers, Wallen, 2020).

En la actualidad, la variante bronquioloalveolar ha sido eliminada (Travis, 2015). Se trataba de un subtipo de adenocarcinoma que podía considerarse como una entidad clínico-patológica distinta, con origen en los neumocitos tipo II, pocos cambios glandulares, y diseminación a lo largo de las estructuras alveolares preexistentes. Se podía presentar como un nódulo pulmonar solitario, enfermedad multifocal ocasionalmente bilateral con masiva secreción de moco, o como forma neumónica rápidamente progresiva. Eran tumores raros, ya que lo habitual es que los adenocarcinomas sean mixtos (más del 80 %) (Carter, Eggleston, 1980). Asociados a esclerodermia eran más frecuentes en mujeres (Castella, Puzo, Rodríguez-Arias, 1986).

Durante el proceso de carcinogénesis, el adenocarcinoma de pulmón puede clasificarse en 4 tipos: 1) adenocarcinoma *in situ* (AIS), 2) adenocarcinoma mínimamente invasivo (MIA), 3) adenocarcinoma invasivo, y 4) otras variantes de adenocarcinoma.

Una peculiaridad común a todas estas variantes es la asociación de desmoplasia al crecimiento tumoral, así como el origen ocasional de estos tumores en áreas cicatriciales (*scar-cancer*) (Bakris et al, 1983), de inflamación crónica (Li, Lu, 2018), o su relación con enfermedades pulmonares previas (fibrosis pulmonar, esclerodermia, etc) (Navarro et al, 2017).

Estos tumores son de localización tanto central como periférica, siendo los de tipo acinar y papilar principalmente centrales, mientras que el lepidico es de localización periférica debido a su crecimiento y diseminación por las vías aéreas distales. La extensión local puede afectar directamente por contigüidad a pleura, diafragma, pericardio o bronquios, mientras que en estadios avanzados pueden producir derrames pleurales y/o pericárdicos, y afecta a mediastino, grandes vasos, tráquea, esófago, raquis y/o lóbulos adyacentes. La afectación ganglionar suele iniciarse en los ganglios linfáticos peribronquiales antes de extenderse a los ganglios mediastínicos, subcarinales y a los del pulmón contralateral. Finalmente, pueden diseminarse por vía hematogena, principalmente a cerebro, hueso e hígado (Yang et al, 2018; Oh et al, 2018).

#### 4.1.2.- CARCINOMA EPIDEMOIDE O ESCAMOSO.

Hasta finales del siglo pasado fue el tipo histológico más frecuente en nuestro medio (Byun et al, 2018); en la actualidad, sin embargo, representa sólo el 25 % de todos los tumores de pulmón. Es el más relacionado con el tabaco, ya que el 90 % de los mismos se desarrolla en pacientes fumadores (Ramírez, Bombí; 1986; Herbst et al, 2008).

Se trata de un tumor epitelial maligno que produce queratina y posee desmosomas o puentes intercelulares. En la mayor parte de los casos se desarrolla sobre un epitelio escamoso metaplásico del revestimiento bronquial que sufre cambios de displasia progresiva primero, progresa a carcinoma *in situ* después, y posteriormente infiltra, convirtiéndose en un verdadero carcinoma invasor (Mark, 1984).

Según el grado de maduración se clasifican en: 1) bien diferenciados (grado I), 2) moderadamente diferenciados (grado II), y 3) poco diferenciados (grado III), lo cual condiciona en parte el pronóstico (Mark, 1984).

Los carcinomas escamosos pulmonares suelen ser de localización central, en los segmentos proximales del árbol traqueo-bronquial, dando lugar a obstrucciones bronquiales y a atelectasias o neumonías, alcanzan gran tamaño, y suelen presentar necrosis central con cavitación. Metastatizan fácilmente a ganglios linfáticos hiliares y mediastínicos, dando posteriormente metástasis hematógenas, óseas, suprarrenales, etc, aunque no tanto como los adenocarcinomas (Carter, Eggleston, 1980). Ocasionalmente producen sustancias hormonales, siendo la más habitual una sustancia paratohormona-like que provoca un síndrome de pseudohiperparatiroidismo (Carter, Eggleston, 1980).

#### 4.1.3.- CARCINOMA DE CÉLULAS GRANDES.

Es el menos frecuente de todos los CB (10 %) (Navarro et al, 2017). Se trata de un tumor epitelial maligno que no cumple los criterios de adenocarcinoma, de carcinoma epidermoide, ni de carcinoma de células pequeñas. Se trata en realidad de un CBNCP mal diferenciado, compuesto por células grandes poligonales de citoplasma amplio, núcleo grande y vesiculoso, y prominente nucleolo, todo lo cual confiere a la tumoración una morfología diferente a los tipos descritos anteriormente, por lo que el diagnóstico debe realizarse por exclusión (Churg, 1978).

Hay dos variedades: 1) de células claras, caracterizado por contener células de citoplasma claro con glucógeno, sin mucina y con escasos lípidos, lo cual plantea el diagnóstico diferencial con un hipernefroma metastásico; y 2) de células gigantes, caracterizado por poseer, dentro de las características mencionadas, unas células de tamaño desmesurado, atipia muy severa y multinucleación (Ramírez, Bombí, 1986).

Suele aparecer en fumadores y tener una localización periférica. Se presentan como grandes masas periféricas con frecuentes áreas de neumonitis (Navarro et al, 2017).

#### 4.1.4.- CARCINOMA DE CÉLULAS PEQUEÑAS.

Anteriormente denominado carcinoma indiferenciado o anaplásico de células pequeñas, es el tipo más peculiar de los carcinomas. Su diagnóstico es de capital importancia, dado que es tributario de un tratamiento diferente al de cualquiera de los otros tipos (Ramírez, Bombí, 1986).

Este tumor puede ser de la variante *oat cell* (en grano de avena) o bien del tipo *intermedio*, y también puede asociarse a otros tipos de carcinoma, constituyendo el tipo *combinado*.

La variante *oat cell* (en grano de avena) es aquella compuesta por células de pequeño tamaño, siempre mayores que los linfocitos, con núcleo redondo u oval, cromatina densa y escaso citoplasma. Estos tumores suelen segregar diversas sustancias entre las que la ACTH y la calcitonina están entre las más frecuentes (Carter, 1983).

La variedad de *células intermedias* muestra una morfología similar al tipo anterior, si bien destaca una mayor abundancia de citoplasma, así como un núcleo menos denso.

La variedad *combinada* es aquella formada por células del tipo *oat cell* junto con áreas de diferenciación escamosa o glandular. Es interesante su relación con los carcinoides, lo que para diversos autores sería la versión menos agresiva, de malignidad intermedia, de este tipo de

tumores (Gould et al, 1983). El hecho morfológico que sustenta esta hipótesis es la presencia de gránulos neurosecretorios en los carcinoides y en los carcinomas de células pequeñas, así como la existencia de tumores intermedios entre ambos, denominados carcinoides atípicos. Estos tres tumores se originarían en las células de Kulschitzky, pertenecientes al sistema neuroendocrino difuso (Carter, 1983), antiguamente llamado APUD.

Aparece habitualmente en personas muy fumadoras (97 % de los casos) (Herbst et al, 2008). Tras la disminución del consumo de tabaco sucedida en el mundo occidental en los últimos años su incidencia se ha estabilizado en torno al 15 % del total de CB (Reck, Rabe, 2017). Habitualmente se inicia en bronquios centrales, infiltrando la submucosa y produciendo un estrechamiento de la vía aérea; sin embargo, y a diferencia del CBNCP, el CBCP tiene un comportamiento evolutivo muy agresivo con una elevada velocidad de crecimiento, existiendo ya diseminación ganglionar regional y metástasis subclínicas en el momento del diagnóstico, lo que produce con frecuencia masas mediastínicas de gran tamaño, que en ocasiones condicionan un síndrome de vena cava superior, que cursa con: tos, disnea, hemoptisis, y diseminación generalizada de forma precoz, principalmente al propio pulmón, hígado, hueso, glándulas suprarrenales, médula ósea y sistema nervioso central. De hecho, 3 de cada 4 pacientes (75 %) tienen metástasis a distancia de inicio (López-González et al, 2017). La pérdida de peso y la astenia intensa son otros de los síntomas más frecuentes en la evolución de la enfermedad o incluso en el momento del diagnóstico.

#### 4.1.5.- CARCINOMA ADENOESCAMOSO.

Es un carcinoma con un doble componente, escamoso y glandular, en más de un 10 % de los casos, ambos malignos y claramente diferenciados. Su comportamiento evolutivo suele ser el de un adenocarcinoma (WHO, 1982).

#### 4.1.6.- CARCINOMA TIPO GLÁNDULAS SALIVALES.

Suelen localizarse en bronquios principales. Son muy poco frecuentes y habitualmente corresponden a un tumor mucoepidermoide o a un carcinoma adenoide quístico (Ramírez, Bombí, 1986).

#### 4.1.7.- CARCINOIDE.

Es una neoplasia de malignidad intermedia que suele localizarse centralmente en un bronquio principal, creciendo típicamente en forma de iceberg y con una superficie lisa y redondeada endobronquial (Okike, Bernatz, Woolner, 1976).

Histológicamente se clasifican, según su estructura, en: trabecular, insular, papilar, etc. Sus células suelen ser argirófilas y raramente argentafines. Debido a su rica vascularización son neoplasias muy sangrantes cuando se toma una biopsia endoscópica. Ocasionalmente dan metástasis hepáticas, provocando el síndrome carcinoide. Los carcinoides atípicos que presentan pleomorfismo celular, y/o necrosis, y/o mitosis, y/o pérdida de la estructura organoide tienen un pronóstico peor y constituirían un grado intermedio entre los típicos y el carcinoma de células pequeñas (Mills et al, 1982).

#### 4.2.- TUMORES MALIGNOS NO EPITELIALES.

En el pulmón también puede existir una amplia gama de neoplasias malignas de origen no epitelial. Todas ellas son muy raras, por lo que ante su presencia debe descartarse su origen metastásico. En los adultos, los sarcomas pulmonares son 100 veces menos frecuentes que los carcinomas, siendo esta relación algo menor que en los niños (Mark, 1984).

##### 4.2.1.- CARCINOSARCOMA.

Es un tumor mixto formado por dos componentes, epitelial y mesenquimal, que suelen estar bastante diferenciados, pudiendo dominar cualquiera de ellos. La diferenciación más habitual suele ser hacia el carcinoma escamoso y hacia cualquiera de las variedades mesenquimales maduras, tales como el fibrosarcoma, leiomioma, osteosarcoma, etc. Habitualmente es un tumor central de disposición polipoide en la luz bronquial (Stackhouse, Harrison, Ellis, 1969). Su pronóstico es malo (Ramírez, Bombí, 1986).

##### 4.2.2.- BLASTOMA PULMONAR.

Se trata también de un tumor mixto, pero en el que ambos componentes son inmaduros, recordando al pulmón fetal. Suele ser un tumor de localización periférica, sin relación directa con el bronquio, y su evolución parece ser algo mejor que la del carcinosarcoma (Stackhouse, Harrison, Ellis, 1969).

#### 4.2.3.- LINFOMAS MALIGNOS.

Los linfomas pulmonares primitivos son excepcionales, predominando los de tipo No Hodgkin; sin embargo, no es rara la afección del parénquima pulmonar por linfomas extrapulmonares. Habitualmente, el diagnóstico diferencial entre estos procesos y las lesiones linfoproliferativas benignas resulta difícil (Colby, Carrington, 1983; Kradin, Mark, 1983).

#### 4.2.4.- SARCOMAS FUSOCELULARES.

Son tumores raros que podrían encuadrarse en el grupo II de la clasificación de la OMS. Se describen en este apartado por las implicaciones de diagnóstico diferencial con este grupo de tumores. Hay descritos en la literatura tumores de partes blandas de pulmón (Auerbach et al, 1982), si bien son muy excepcionales y generalmente corresponden a metástasis o al componente mesenquimal de un carcinoma o blastoma pulmonar (Ramírez, Bombí, 1986).

#### 4.2.5.- TUMORES VASCULARES.

Estos tumores, a pesar de su rareza, pueden ser de varios tipos. Por su peculiaridad cabe citar la hemangioendoteliomatosis pulmonar y el tumor bronquioloalveolar intravascular.

La hemangioendoteliomatosis pulmonar es una neoplasia multicéntrica de histología muy variable, que en ocasiones resulta muy difícil diferenciar del angiosarcoma (Wagenvoort, Beetstra, Spijker, 1978).

El tumor bronquioloalveolar intravascular o tumor esclerosante intravascular es un angiosarcoma de bajo grado que típicamente se presenta como nódulos múltiples en una zona pulmonar en una mujer joven asintomática. Ha sido muy discutido su origen bronquioloalveolar, aceptándose actualmente su origen vascular, fundamentándose principalmente en la positividad para el antígeno relacionado con el factor VIII. Su imagen microscópica es muy característica, con células claras y notable esclerosis y hialinización, adoptando un aspecto infiltrante y múltiple (Dail et al, 1983).

#### 4.2.6.- SARCOMAS METASTÁSICOS.

Habitualmente son de menor tamaño y más hemorrágicos que los sarcomas primarios. En múltiples ocasiones está indicada la resección quirúrgica de metástasis únicas o escasas,

localizadas en un territorio pulmonar (Ramming, 1980). En el diagnóstico diferencial es importante reconocer aquellos carcinomas que pueden mostrar aspecto sarcomatoide (Love, Daroca, 1983). En este sentido, recordar la existencia de la leiomatosis benigna metastatizante (Cramer et al, 1980), así como de la linfangioleiomiomatosis asociada o no a la esclerosis tuberosa (Ribalta et al, 1983), procesos ambos que pueden ser interpretados como sarcomas metastásicos.

En ocasiones es difícil diferenciar si una neoplasia diseminada es primaria o secundaria; por ejemplo, ante la presencia de múltiples nódulos pulmonares de rabdomiosarcoma sin existencia de un claro foco primitivo (Ramírez, Bombí, 1986).

## **5.- BIOLOGÍA DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO.**

El CB se desarrolla a través de un proceso evolutivo que va desde el epitelio bronquial normal a la displasia, lesión preinvasiva (como carcinoma *in situ* o mínimamente invasivo) y, finalmente, lesión maligna infiltrante o cáncer invasivo (Latimer, Mott, 2015). Estos cambios se producen como consecuencia de la activación de oncogenes, la inactivación de genes tumorales supresores, y la pérdida de estabilidad genómica. Los cambios pueden ser tanto genéticos (por delación o mutación) como epigenéticos (metilación), hereditarios o adquiridos, dando lugar a una alteración de la proliferación, diferenciación, y apoptosis celulares (Tallen, Riabowol, 2014).

Muchos estudios llevados a cabo han demostrado que diferentes mutaciones somáticas en múltiples genes supresores tumorales y oncogenes están asociadas con el desarrollo del CB y resultan esenciales para la carcinogénesis y progresión tumoral. Entre las mutaciones detectadas destacan: las del gen Tp53, que ocurre entre el 75-90 % de los casos, la mutación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr), la presencia de anormalidades en K-ras en los adenocarcinomas (Navarro et al, 2017), la pérdida de heterocigosidad en 9p y 10q (donde se encuentra el gen PTEN), las alteraciones en 16p, la delección de 3p, la activación de la telomerasa, etc (López-González et al, 2017).

Hoy se asume que todos los tumores son “oncogén-adictos” (oncogen addicted), lo cual significa que una mutación guía o conductora (driver mutation) es la causa primaria o principal del posterior desarrollo y expansión del tumor con independencia del número de anormalidades genéticas, epigenéticas y/o cromosómicas que tenga ese tumor; sin embargo, esta mutación conductora no siempre es conocida (Tallen, Riabowol, 2014; Smolle, Leithner, Olschewski, 2020).

En el proceso de carcinogénesis, desarrollo y diseminación de los tumores se ponen en marcha múltiples vías de señalización o de transducción de señales, formadas por un conjunto o cadena de proteínas que transmiten una señal desde el receptor en la membrana celular hasta el ADN en el interior del núcleo. Así, una vez que la primera molécula de una vía recibe una señal extracelular, activa otra molécula, y ésta a otra, repitiéndose este proceso hasta que se activa la última molécula y se desarrolla la función celular. Las vías de señalización son importantes para controlar muchas funciones, como la división y la muerte celular, y la activación o desactivación de determinados genes. Están relacionadas directamente con la respuesta de las células a diversos estímulos. La activación anormal o la alteración de las vías de señalización pueden provocar diversas disfunciones celulares, como es el caso del cáncer. Algunos fármacos contra el cáncer se han desarrollado para controlar estos efectos (Chang, Fang, Gu, 2020).

### 5.1.- PRINCIPALES ALTERACIONES GENÉTICAS DETECTADAS EN EL CARCINOMA BRONCOGÉNICO.

Las principales alteraciones genéticas detectadas en el CB son:

#### 5.1.1.- GEN Tp53.

El gen Tp53, localizado en el brazo corto del cromosoma 17 (17 p), codifica la proteína *p53*. Dicho gen es conocido como uno de los más importantes protectores del genoma humano (Lane, Crawford, 1979; Linzer, Levine, 1979; Finlay, Hinds, Levine, 1989; Kasthuber, Lowe, 2017), siendo, por tanto, un gen supresor tumoral. Así, cuando la célula es agredida por lesiones en el ADN, estrés oxidativo, y/o señalización oncogénica, la proteína *p53* es activada y actúa como un factor de transcripción poniendo en marcha vías para la reparación del ADN, la detención del ciclo celular en fase G1, el envejecimiento y la apoptosis celular (Biegging, Mello, Attardi, 2014; Kasthuber, Lowe, 2017; Levine, Oren, 2009; Vousden, Prives, 2009). A nivel extracelular, la proteína *p53* controla, a su vez, la expresión y secreción de numerosos factores paracrinos que son vertidos al exterior en forma soluble o bien contenidos en exosomas. Como parte del secretoma celular, estos factores ejecutan funciones clave en la comunicación intercelular y en la remodelación de la matriz extracelular (Pavlakis, Stiewe, 2020).

Si se producen mutaciones en el gen Tp53 (Tp53 +) se pierde su capacidad de inhibición tumoral (Michalarea et al, 2014). En efecto, la pérdida o la inhibición dominante negativa de la proteína *p53* junto con la ganancia de propiedades neomórficas observada en

muchas proteínas *p53* mutantes hace que las células no sólo no detengan su ciclo celular en fase G1 y, por tanto, continúen dividiéndose, sino que el secretoma de las células tumorales que se configura crea un microambiente de soporte del tumor primario y prepara nichos en órganos distantes para futuras colonizaciones metastásicas (Pavlakis, Stiewe, 2020). Las principales alteraciones observadas en el gen *Tp53* son las denominadas “mutaciones con cambio de sentido” (missense mutations), aunque también se observan deleciones, truncamientos, y “mutaciones con desplazamiento de la pauta de lectura” (frameshift mutations) (Leroy, Anderson, Soussi, 2014; Donehower et al, 2019).

Las mutaciones en *Tp53* tienen una alta tasa de detección (40-80 %), encontrándose en todos los tipos histológicos de CBNCP (Kato et al, 2003, Gariani et al, 2018), pero en especial en tumores asociados al tabaco y tumores escamosos (Navarro et al, 2017). Las mutaciones germinales del gen *Tp53* se asocian al *síndrome de Li-Fraumeni*, entidad descrita por estos autores en 1969 (Aedma, Kasi, 2020). Se trata de un raro síndrome hereditario, autosómico-dominante, que se asocia habitualmente a anomalías en la proteína *p53*, y que predispone a quienes los sufren a sufrir algún tipo de cáncer, habitualmente de comienzo precoz. Las estadísticas muestran que aproximadamente un 50 % de los portadores desarrollarán algún tipo de cáncer alrededor de los 30 años, con riesgos de por vida de hasta el 70 % en hombres y el 100 % en mujeres (Caron et al, 2017). Los tumores clásicamente asociados con este síndrome incluyen, además del adenocarcinoma pulmonar (Caron et al, 2017), el cáncer de mama, sarcoma de partes blandas, osteosarcoma, tumores cerebrales y carcinoma adrenocortical. El CB se desarrolla en el 2,3-6,8 % de los pacientes con el síndrome (McBride et al, 2014), y es más frecuente en hombres, no fumadores, con una mediana de edad en el momento del diagnóstico de 48 años (Caron et al, 2017; Amadou, Achatz, Hainaut, 2018). Las mutaciones más frecuentemente encontradas en el gen *TP* relacionadas con el *síndrome de Li-Fraumeni* son: *TP53 (R267Q)*, *TP53 (P152L)*, y *TP53 (158L)* (Parry et al, 2017).

#### 5.1.2.- GEN RB (*RETINOBLASTOMA*).

Las mutaciones en el gen supresor de retinoblastoma (*RB +*) son un sello distintivo del cáncer y una característica prevalente del adenocarcinoma de pulmón (Weir et al, 2007; Zehir et al, 2017; CGARN, 2020). Aunque *RB* fue el primer supresor tumoral en ser identificado, la base molecular y celular que subyace en la selección para la pérdida persistente de *RB* en el cáncer sigue sin estar del todo clara (Ho et al, 2009; Dyson, 2016; Dick et al, 2018). Los métodos que reactivan la vía *RB* utilizando inhibidores de las quinasas dependientes de ciclina *CDK4* y *CDK6* son efectivos en algunos tipos de cáncer, y en la actualidad están siendo evaluados en el

tratamiento del adenocarcinoma de pulmón (Fry et al, 2004, Patnaik et al, 2016; Zhou et al, 2017). Se desconoce si la reactivación de la vía RB tendrá efectos terapéuticos y si atacar a CDK4 y CDK6 será suficiente para reactivar la actividad de la vía RB en el cáncer de pulmón. La pérdida de RB permite que las células cancerosas eviten dos barreras distintas durante la progresión tumoral. En primer lugar, se anula la amplificación de la señal MAPK durante la progresión maligna, puesto que el crecimiento celular no se detiene en fase G1, y en segundo lugar, la hipermetilación de RB desregula la expresión de factores determinantes del estado celular, facilita la pérdida del linaje celular, y acelera la adquisición de capacidad metastásica por parte del tumor. Por el contrario, la reactivación de RB reprograma tumores avanzados hacia un estado celular menos metastásico, pero no puede detener la proliferación de células cancerosas ni el crecimiento tumoral debido al proceso adaptativo de la señalización de la ruta MAPK, que restaura una supresión de RB dependiente de CDK (Walter et al, 2019).

Mutaciones del gen RB aparecen en el 15 % de los CBNCP (Navarro et al, 2017).

#### 5.1.3.- EGFr (*EPIDERMIC GROWTH FACTOR RECEPTOR*).

Las primeras mutaciones del gen EGFr fueron descubiertas en 2004 (Lynch et al, 2004). La familia del “receptor de crecimiento epidérmico humano” (EGFr o HER) está compuesta por un grupo de glucoproteínas transmembrana [ErbB1 (HER1), ErbB2 (HER2), ErbB3 (HER3) y ErbB4 (HER4)] que se encuentra en la superficie de algunas células y que actúan como receptores con actividad tirosinkinasa. Estos receptores son esenciales para el control y diferenciación celular (Klapper et al, 1999). Todas las glucoproteínas de la familia EGFr comparten características estructurales comunes que incluyen el dominio de unión al ligando extracelular, el dominio transmembrana, y el dominio de la proteína intracelular con actividad tirosinkinasa (Yarden, Sliwkowsky, 2001). HER1, HER3 y HER4 tienen un total de 11 ligandos extracelulares, mientras que HER2, por el contrario, no se une a ningún ligando (Citri, Yarden, 2006).

Las mutaciones del gen EGFr +, detectadas a través de la reacción en cadena de la polimerasa, pueden producirse en las regiones del gen correspondientes a las porciones extra o intracelulares de la proteína EGFr. Las mutaciones que afectan a la porción intracelular de la proteína han sido observadas entre el 43 % y 89 % de los casos de CBNCP (Gupta et al, 2009). Un 25 % de los CBNCP y un 16 % de los carcinomas metastásicos albergan mutaciones en el dominio tirosinkinasa del receptor, lo cual se asocia con un aumento de expresión del receptor en el 75 % de los casos (Suzuki et al, 2005; Shigematsu, Gazdar, 2006; Latimer, Mott, 2015). Más del 90 % de las mutaciones del dominio de tirosinkinasa EGFr se encuentran como

deleciones estructurales cortas (in-frame deletion) en el exón 19, o como mutaciones puntuales en el exón 21, como resultado de lo cual una leucina es reemplazada por arginina en el codón 858 (L858R) (Ladanyi, Pao, 2008). Otros mecanismos que producen mutaciones somáticas en el CBNCP que pueden conducir a la activación de oncogenes son, además de los dos mecanismos ya comentados, inserciones y/ reordenamientos génicos (Farago, Azzoli, 2017). En la mayoría de los casos, las alteraciones génicas son mutuamente excluyentes, existiendo una mutación predominante que actúa como guía o conductora (driver mutation) del tumor (Gainor et al, 2013; Lin et al, 2017).

En condiciones normales, la unión del ligando a su receptor extracelular provoca la dimerización y, con ello, la activación de la proteína intracelular con actividad tirosinkinasa, lo que produce un aumento de las vías de señalización celular, como son RAS-RAF y proteinkinasa AKT, que regulan la angiogénesis, la proliferación celular y la supervivencia de la célula. Sin embargo, en ocasiones se producen mutaciones en el gen EGFr de células cancerosas que hacen que se produzca una cantidad mayor de la normal de proteínas EGFr, lo que hace que estas células se multipliquen más rápido (Navarro et al, 2017). Todos los tipos de mutaciones EGFr + dan como resultado la activación consecutiva de las vías de transducción de señales que conducen a la proliferación celular y al bloqueo de la apoptosis (Shigematsu, Gazdar, 2006; Ladanyi, Pao, 2008).

Estas mutaciones somáticas se presentan con mayor frecuencia en mujeres con histología tipo adenocarcinoma, no fumadoras o poco fumadoras (Shigematsu, Gazdar, 2006; Ladanyi, Pao, 2008). Son más frecuentes también en pacientes de origen asiático, en los que el porcentaje aumenta hasta el 30-50 % (Lee, 2017). En Europa están presentes en el 10 % de los pacientes con CBNCP (Navarro et al, 2017).

Por otra parte, se han descrito varias mutaciones germinales (R776G, R776H, T790M, V843I y P848L) en el dominio quinasa del EGFr, las cuales no sólo aumentan el riesgo de desarrollar un CB, sino que le confieren al CB un posible carácter hereditario. De ellas, la mutación T790M parece estar asociada con un síndrome específico de CB hereditario en pacientes no fumadores (Bell et al, 2005; Regales et al, 2007; Tibaldi et al, 2011; Oxnard et al, 2012; Thomas et al, 2013; Gazdar et al, 2014; Yu et al, 2014; Lou et al, 2016; Yamamoto, Yatabe, Toyoka, 2018), hasta el punto de que se estima que los portadores no fumadores tienen hasta un 31 % de riesgo de desarrollar un CB (Yu et al, 2014). Cuando la mutación T790M se asocia a otra mutación EGFr activadora el potencial oncogénico de la primera aumenta significativamente induciendo un desarrollo más precoz de la enfermedad. En este sentido, se ha visto que un 73 % de pacientes con CB portadores de la mutación germinal T790M son portadores de una segunda mutación (Gazdar et al, 2014), siendo la mutación L858R la más

frecuente (Lou et al, 2016). La mutación germinal EGFr (T790M) está presente en aproximadamente el 1 % de CBNCP (Yu et al, 2014), fundamentalmente adenocarcinomas, y se asocia más frecuentemente con mujeres, no fumadoras, y con una mediana de edad en el momento del diagnóstico de 40 años (Gazdar et al, 2014).

En relación con HER2, se sobreexpresa más frecuentemente en el cáncer de mama (15-20 %) (Marano, Roviello, 2015). En el CB, sin embargo, las mutaciones somáticas de esta proteína son raras, encontrándose sólo en el 1,6-2,5 % de los casos de CBNCP (Koeller, Chen, Oxnard, 2018). Se dan más en adenocarcinomas, mujeres asiáticas, y no fumadoras (Shigematsu et al, 2005). En el año 2014, sin embargo, un estudio japonés (Yamamoto et al, 2014) describió mutaciones germinales HER2 (variante germinal G660D) en el dominio transmembrana de la proteína, lo que le conferiría una potencial susceptibilidad hereditaria al CB.

Existen medicamentos, denominados genéricamente “inhibidores de la tirosinkinasa” (TKI), que bloquean las proteínas EGFr y que se están usando en la actualidad en el tratamiento de algunos tipos de cáncer (Yang et al, 2015; Li et al, 2014). La presencia de mutaciones en el gen EGFr del exón 18 al 21 (mutaciones L858R) predice la respuesta al tratamiento con este tipo de fármacos (EGFr-TKI) (Lee, 2015), aunque con el tiempo las células neoplásicas desarrollan resistencias a EGFr –TK1, que se pueden deber a mutaciones adquiridas, siendo la más común la mutación T790 EGFr (50 %) (Navarro et al, 2017).

Parece ser que la coexistencia de pocas mutaciones junto con mutaciones en EGFR mejoran la supervivencia (Tamiya et al, 2020).

#### 5.1.4.- K-ras (*KIRSTEN RAT SARCOMA VIRAL ONCOGEN HOMOLOGUE*).

El “oncogén viral del sarcoma de rata Kirsten” (K-ras), perteneciente a la familia de genes RAS (H-ras, N-ras y K-ras), fue uno de los primeros oncogenes en ser identificado en el CBNCP. Es un gen que se encuentra mutado con frecuencia en pacientes fumadores, especialmente en adenocarcinomas y carcinomas de células grandes (Ding et al, 2008; Prior, Lewis, Mattos, 2012). El gen se localiza en el cromosoma 12, y las mutaciones se producen frecuentemente en los codones 12 y 13 (Prior, Lewis, Mattos, 2012). Este gen participa en la señalización de las vías Raf-MEK-ERK y PI3K/PTEN/AKT (Wee et al, 2009; Levidou et al, 2012). Las proteínas codificadas por estos genes poseen actividad GTPasa, y actúan como vías de transducción de señales implicadas en la supervivencia, la progresión del ciclo, y la polaridad celular (Barbacid, 1987; Jancik et al, 2010). La forma inalterada del gen se llama K-ras natural.

Este gen se encuentra mutado de forma frecuente en varios tipos de tumores además del CB (30 %), entre los que cabe destacar: el cáncer colorrectal (40 %), cáncer de páncreas (80

%), y cáncer de tiroides (55 %) (Jancik et al, 2010). Dado que K-ras regula numerosas vías de señalización relacionadas con la proliferación y supervivencia celular, las mutaciones de dicho gen se convierten en poderosas impulsoras de la génesis tumoral y le confieren al tumor muchas ventajas para su supervivencia. Una vez mutado (K-ras +), el gen controla estos procesos con independencia de las señales o estímulos recibidos previamente (upstream signals), lo que contribuye en gran medida a la génesis tumoral (Jancik et al, 2010). Las células malignas alteran además de forma importante el microambiente tisular local y en este proceso reclutan a un poderoso aliado, la inflamación. Esta, en el contexto del microambiente tumoral, puede ser descrita como pro o antitumoral (Deng et al, 2020). Existen estudios que han mostrado que el CB asociado a K-ras + está fuertemente asociado con la inflamación en sentido protumoral al actuar ésta como un promotor clave de la génesis y progresión tumoral (Hannahan, Weinberg, 2011). En estos casos, el sistema inmune produce factores que favorecen la aparición de mutaciones, la génesis tumoral y la inmunosupresión (Hannahan, Weinberg, 2011). A través de la secreción de citoquinas, las células tumorales pueden reprogramar el microambiente tumoral, reclutar células inmunes, y modificar su función mientras bloquean la respuesta citotóxica (Srivastava et al, 2012). El resultado final es la existencia de un microambiente tumoral lleno de células y moléculas que favorecen la supervivencia del tumor y el desarrollo de resistencias al tratamiento. En este sentido se ha observado que en los CB con K-ras + existe una infiltración significativa de múltiples células inflamatorias, tales como células mieloides, linfocitos T CD8<sup>+</sup>, linfocitos T reguladores (Tregs), linfocitos productores de IL-17, y otras citoquinas inflamatorias (IL-6, IL-8, CXCL1) (Ji et al, 2006; Busch et al, 2016). La razón por la que el CB con K.ras + genera una fuerte respuesta de los linfocitos T CD8<sup>+</sup> podría tener que ver con el hecho de que dicho tumor está fuertemente relacionado con el consumo de cigarrillos, y un gran número de mutaciones podría generar una respuesta antígeno específica (Deng et al, 2020). Se ha publicado, además, que las mutaciones K-ras están asociadas con un aumento de la expresión de PD-L1 (Lee et al, 2018). En efecto, se ha observado que los pacientes con mutaciones K-ras + y Tp53 + muestran una mayor expresión de PD-L1 y cocientes PD-L1<sup>+</sup>/CD 8A<sup>+</sup>, lo cual podría ser utilizado para mejorar los resultados de la terapia con inhibidores PD-1 (Dong et al, 2017).

En este sentido, y a diferencia de otros cambios oncogénicos, tales como mutaciones EGFr y reordenamientos en ALK, ROS y RET, que han dado lugar a tratamientos dirigidos, las mutaciones K-ras + aún son consideradas como "no aptas para medicamentos" (undruggable), ya que el tratamiento con anticuerpos monoclonales capaces de bloquear la activación del EGFr (EGFr-TKI) resulta inefectivo. En efecto, en los pacientes no respondedores a esta terapia se ha observado que las células tumorales son portadoras del gen K-ras +, el cual recibe las señales de

activación incluso después del bloqueo de EGFr (downstream signals) (Laurent-Puig et al, 2009; Valtorta et al, 2013). Por tanto, saber si el tumor de un paciente tiene una forma natural o mutada del gen K-ras permite predecir la respuesta del tumor al uso de EGFR-TKI y, en consecuencia, planificar el tratamiento del tumor (Dahabreh et al, 2011; Petrelli et al, 2011; Vale et al, 2012).

A pesar de lo dicho, y en contraste con otros subgrupos de CBNCP que son considerados “inmunológicamente fríos” (immune-cold) y, por tanto, con escasa respuesta al tratamiento inmune, un posible abordaje terapéutico para los tumores K-ras + podría basarse en controlar a los promotores de la inflamación. Para ello, deberían tenerse en cuenta el tipo de células reclutadas, las principales vías de señalización involucradas, y las citoquinas y otras sustancias solubles presentes en el microambiente tumoral (Deng et al, 2020).

En otro orden de cosas, algunos estudios han demostrado que algunos tipos específicos de mutación de K-ras + tienen relación con la supervivencia. Así, a pesar de que esta mutación se asocia a un pobre pronóstico (Slebos et al, 1990; Mascaux et al, 2005), la mutación G12V aún empeora más el pronóstico que otras mutaciones (Winder et al, 2009; Imamura et al, 2012).

Finalmente, y en contraste con lo que ocurre en los CBNCP, en el CBCP las mutaciones K-ras son poco frecuentes. (López-González et al, 2017).

#### 5.1.5.- ALK (*ANAPLASIC Lymphoma KINASE*).

ALK es el acrónimo empleado para designar el “gen del receptor de la kinasa del linfoma anaplásico”. Se trata de un gen que elabora una proteína de fusión llamada kinasa del linfoma anaplásico (ALK), la cual posee actividad tirosinquinasa. El reordenamiento cromosómico que genera este gen de fusión fue identificado por primera vez como parte de la translocación t(2;5), asociada a la mayoría de los linfomas anaplásicos (Navarro et al, 2017). La fusión ALK (2p23) se produce con una variedad de genes asociados; sin embargo, la más común es la inversión del cromosoma 2p, que provoca la formación de un producto de fusión con porciones del gen EML-4 (equinoderm microtubule-associated protein-like-4) (2p21), lo que provoca su dimerización. El producto de este gen de fusión es una proteína con el dominio tirosinquinasa de ALK activado, lo que da lugar a la activación de vías celulares implicadas en el crecimiento y proliferación celular (Yang et al, 2018). ALK + actúa como una importante mutación conductora en el CBNCP (Ahn et al, 2013; CGARN, 2014; Solomon et al, 2014; Califano et al, 2017; Peters et al, 2017). Los reordenamientos de ALK no suelen coexistir con las mutaciones de EGFr ni K-ras (Navarro et al, 2017).

Se calcula que el 3-7 % de los pacientes con CBNCP en estadio IIIB o IV tienen reordenamientos de ALK (Barlesi et al, 2016; Hofman, 2017; Le, Gerber, 2017), principalmente translocaciones, siendo más frecuentes en pacientes con escasa o nula historia de tabaquismo (Smolle, Pichler, 2019), hasta el punto de que si sólo se consideran a estos pacientes su prevalencia aumenta hasta el 17-20 % (Barlesi et al, 2016; Le, Gerber, 2017). También se han encontrado formas mutadas del gen y de la proteína ALK en otros tipos de cáncer, como el neuroblastoma y el linfoma anaplásico de células grandes (Janoueix-Lerosey, Schleiermacher, Delattre. 2010).

Estos pacientes tienden a ser jóvenes y no hay diferencias de género. Se trata en su mayoría de adenocarcinomas (Barlesi et al, 2016; Le, Gerber, 2017), con frecuencia asociados a determinadas características morfológicas, como por ejemplo células “en anillo de sello” o patrón acinar (Hirsch et al, 2016; Reck, Rabe, 2017).

El examen del tejido tumoral para determinar si hay cambios en el gen ALK es importante con vistas al establecimiento del pronóstico y planificación del tratamiento con inhibidores de ALK (Smolle, Leithner, Olschewski, 2020). Así, se ha visto que las fusiones de ALK son predictivas de respuesta a crizotinib y a otros inhibidores de la tirosinquinasa (ALK/MET-TKI) (Navarro et al, 2017), de la misma forma que la combinación de ALK-TI y radioterapia tiene efectos sinérgicos (Dai et al, 2018).

#### 5.1.6.- ROS-1 (*PROTOONCOGENE RECEPTOR TYROSIN KINASE*).

El protooncogén ROS-1 se ha visto que comparte ciertas características con el oncogén ALK, aunque son dos genes de fusión diferentes (Facchinetti et al, 2017). Cuando las aberraciones genéticas más frecuentes, como son mutaciones EGFr, K-ras y ALK, están ausentes es obligatorio buscar reordenamientos en ROS-1 (Smolle, Leithner, Olschewski, 2020).

De acuerdo con la literatura, puede sufrir translocación y encontrarse en el 1-3% de los pacientes con CBNCP. Los pacientes que presentan esta alteración suelen ser jóvenes y no fumadores, tener adenocarcinomas, y no tener mutaciones de EGFr, K-ras BRAE, HER2, o reordenamientos de ALK. Crizotinib ha demostrado actividad en estos pacientes (Facchinetti et al, 2017).

### 5.1.7.- c-MET (*HEPATOCTYTE GROWTH FACTOR RECEPTOR GEN*).

Otro ejemplo de adicción a un oncogén es el de los CBNCP que muestran expresiones aberrantes del protooncogén c-MET asociadas a mutaciones en EGFr (Tu et al, 2018). El protooncogén de c-MET codifica un receptor tirosinkinasa situado en las membranas de las células de origen epitelial. El gen de c-MET se encuentra en el cromosoma 7 (7q21-q31), incluye 21 exones, 20 intrones y codifica una proteína de aproximadamente 120 kDa (Zhang et al, 2018). La molécula de unión o ligando específico del receptor cMET es el factor de crecimiento de hepatocitos (HGF), el cual se une al dominio tirosinkinasa de cMET produciendo respuestas biológicas que incluyen la proliferación, supervivencia, motilidad y morfogénesis (Salgia, 2017). El gen c-MET puede estar mutado raramente en el CBNCP (1%) o bien amplificado (3-7%). También se ha descrito la sobreexpresión del receptor (25-75%), condicionando un peor pronóstico. Estas alteraciones aparecen en cualquier histología del CBNCP y son independientes de la presencia de mutaciones K-ras o EGFr. Un 10-20% de los pacientes con tumores EGFr + adquieren resistencia a los ITK-EGFr a través de la amplificación de MET (Navarro et al, 2017).

Un estudio realizado en 2018 (Tu et al, 2018) mostró que el humo del tabaco aumenta la adicción a c-MET en los CBNCP, sugiriendo que la inhibición de c-MET es una buena opción terapéutica especialmente para los pacientes con CBNCP fumadores o con historia de tabaquismo.

Es conocido que el humo del tabaco está asociado a la resistencia de los CBNCP al tratamiento con EGFr-TKIs; sin embargo, aún no se conocen los mecanismos moleculares por los cuales el humo del tabaco afecta al tratamiento con este tipo de fármacos. Actualmente se encuentran en investigación algunos anticuerpos monoclonales inhibidores de la tirosinkinasa de MET (MET-TKI) administrados en combinación con quimioterapia, otras terapias dirigidas, o en monoterapia. En este sentido, recientemente se ha visto que el tratamiento con crizotinib parece ser efectivo, incluso en los casos en los que se mantiene la exposición al humo del tabaco (Tu et al, 2018).

### 5.1.8.- GEN RET.

El protooncogén RET codifica un receptor tirosinkinasa que se encuentra fundamentalmente en las membranas de las células de los tejidos derivados de la cresta neural. También desempeña un papel importante en el desarrollo de los riñones y del sistema nervioso entérico (Schuchardt et al, 1994; Nakamura et al, 1994). Cuando los reordenamientos génicos

afectan a RET, fundamentalmente por un proceso de transfección, las células adquieren propiedades oncogénicas, tal y como se ha comprobado en el carcinoma papilar de tiroides (Santoro et al, 1992)

Aparece con una incidencia del 1-2 % de los CBNCP (Smolle, Leithner, Olschewski, 2020). Se detecta fundamentalmente en adenocarcinomas (98 %), en pacientes jóvenes, sin diferencia de sexo y por lo general no fumadores (63 %), aunque también puede aparecer en exfumadores (24 %) y fumadores activos (10 %) (Ferrara et al, 2018). Al igual que ocurre con otros, los reordenamientos de RET son mutuamente excluyentes con otras mutaciones conductoras prooncogénicas (EGFr, K-ras, BRAF, HER2, ALK o ROS-1) (Takeuchi et al, 2012, Kohno et al, 2012; Wang et al, 2010). En la actualidad están siendo investigados diferentes inhibidores selectivos de RET, puesto que los existentes actualmente muestran actividad frente a múltiples kinasas (López-Ríos et al, 2015). No obstante, los pacientes con CBNCP, RET + han mostrado altas tasas de respuesta global y de supervivencia libre de progresión cuando han sido tratados con quimioterapia basada en pemetrexed (Smolle, Leithner, Olschewski, 2020).

#### 5.1.9.- BRAF (*b-raf* PROTOONCOGENE, SERINE/THREONINE KINASE).

Las mutaciones del protooncogén B-Raf, serina / treonina quinasa (BRAF) se observan en el 2-8 % de los pacientes con CBNCP, y actúan como conductoras oncogénicas a través de la vía de señalización de la proteinkinasa activada por mitógeno (MAPK) (Planchard et al, 2016; Baik, Myall, Wakelee, 2017).

Aunque en las mutaciones BRAF las sustituciones V600E son las más frecuentes, una serie comunicó un 39 % de prevalencia de sustituciones G469A (Smolle, Leithner, Olschewski, 2020).

En los pacientes con CBNCP y BRAF + (V600E), el tratamiento con inhibidores selectivos de BRAF ha mostrado actividad antitumoral en el 33 % de los pacientes, mejorando el tiempo de libre de progresión en 5,5 meses (Smolle, Leithner, Olschewski, 2020). No obstante, y según observaciones sobre melanoma BRAF + (V600), la inhibición de la vía dual MAPK con inhibidores BRAF y MEK podría, incluso, mejorar la eficacia sobre la monoterapia con inhibidores BRAF (Planchard et al, 2016; Baik, Myall, Wakelee, 2017).

Casi todos los pacientes que presentan esta mutación son fumadores activos o antiguos fumadores (Smolle, Leithner, Olschewski, 2020).

#### 5.1.10.- NTKr-1 (*NEUROTROPHIC TYROSINE KINASE RECEPTOR 1*).

Este gen codifica a un miembro de la familia del receptor neurotrófico de tirosinkinasa (NTKr). Esta quinasa es un receptor unido a la membrana que al unirse a la neurotrofina se fosforila a sí mismo y fosforila a los miembros de la vía MAPK. La presencia de esta quinasa conduce a la diferenciación celular y puede desempeñar un papel en la especificación de subtipos de neuronas sensoriales (NCBI, 2020).

Las mutaciones de este gen se han asociado con insensibilidad congénita al dolor, anhidrosis, comportamiento de automutilación, discapacidad cognitiva y cáncer. En relación con este último, los reordenamientos y fusiones de NTKr se producen cuando el dominio quinasa de NTKr1, NTKr2 o NTKr3 se fusiona con cualquiera de una serie de parejas N-terminales. Las fusiones de NTKr son características de algunos tipos raros de cáncer, como el carcinoma secretor de mama o glándula salival y el fibrosarcoma infantil, pero también se observan, aunque con poca frecuencia, en otros tipos de tumores, tales como melanomas, gliomas y carcinomas de tiroides, colon y pulmón (Solomon et al, 2019), siendo responsable del 3 % de los CBNCP (Ricciuti et al, 2017). Recientemente, se ha identificado una fusión PHF20-NTKr1 en un caso de adenocarcinoma y carcinoma sarcomatoide pulmonares sinérgicos, en el que la nueva fusión podría contribuir a la recurrencia del carcinoma sarcomatoide, lo que potencialmente podría ser utilizado para el tratamiento dirigido con inhibidores de NTKr1 (Ge et al, 2019).

En este sentido, los datos preliminares indican que los pacientes con CBNCP seleccionados que albergan fusiones de NTKr obtienen un beneficio clínico sin precedentes con las terapias dirigidas con inhibidores de la quinasa del receptor de neurotrofina (NTKr-I) (Ricciuti et al, 2017), por lo que es clínicamente importante identificar con precisión a los pacientes NTKr-1 + (Solomon et al, 2019).

Las fusiones de NTKr se producen en cualquier tipo histológico de CBNCP, en ambos sexos, a cualquier edad, y con antecedentes de tabaquismo (Farago et al, 2018).

#### 5.1.11.- GEN BRCA (*BREAST CANCER SUSCEPTIBILITY GENE*).

BRCA1 y BRCA2 (breast cancer susceptibility gene) son dos genes supresores que regulan el ciclo celular y evitan la proliferación incontrolada de las células. La proteína BRCA, producto de estos genes, forma parte del sistema de detección y reparación de los daños del ADN. El gen BRCA1 está situado en el brazo largo del cromosoma 17 (17q), y el BRCA2 en el brazo largo de cromosoma 13 (13q) (Gorodetska, Kozeretska, Dubrovska, 2019).

Las mutaciones en los genes supresores de tumores BRCA1 y BRCA2 predisponen a diferentes tipos de cáncer. La asociación de los genes BRCA1 y BRCA2 con el cáncer de mama y de ovario se demostró por primera vez hace más de 20 años (Miki et al, 1994; Wooster et al, 1995). Desde entonces, las mutaciones específicas de la línea germinal en los genes BRCA1 y BRCA2 se asociaron con un mayor riesgo de varios tipos adicionales de neoplasias humanas, incluyendo próstata, recto-colon, cáncer de estómago, páncreas (Noh et al, 2012; Cavanagh, Roger, 2015; Mersch et al, 2015). ), riñón, hígado, laringe y pulmón (Digennaro et al, 2017), pero así como las mutaciones de estos genes están asociadas con aproximadamente el 20% de los cánceres familiares de mama y ovario (Easton, 1999; Noh et al, 2012), y se ha observado también una agrupación familiar en los casos de cáncer de riñón, hígado, laringe y pulmón (Digennaro et al, 2017), la contribución de estas mutaciones a la transmisión hereditaria del cáncer de páncreas, estómago y próstata es marginal (Noh et al, 2012; Cavanagh, Roger, 2015; Mersch et al, 2015).

La susceptibilidad hereditaria de los miembros de una familia con estas mutaciones al cáncer de pulmón y laringe es independiente del sexo y la edad (Digennaro et al, 2017).

#### 5.1.12.- YAP1 (*YES-ASSOCIATED PROTEINE 1*).

YAP1 (YES-associated proteine 1) es un coactivador transcripcional que regula el crecimiento y tamaño de los órganos (De Alencar, Formiga, De Lima, 2020). En 2015, se identificó una mutación germinal (YAP R331W) en el dominio de transactivación de una familia con varios casos de adenocarcinoma. El probando de la familia fue la madre de cuatro hijas afectadas y de un hijo sano. Los miembros de esta familia con la mutación, fumadores y no fumadores, con un rango de edad que oscilaba entre 50 y 89 años, habían sido diagnosticados de adenocarcinoma pulmonar. Este alelo fue asociado con un aumento del riesgo de desarrollar un CB de 5,9 veces (Chen et al, 2015). Un estudio publicado en 2017 demostró que YAP1 actúa como una molécula de señalización para EGFr, modulando la proliferación de las células pulmonares, por lo que se convierte en un potencial objetivo terapéutico en los adenocarcinomas dependientes de EGFr (Lee et al, 2017).

#### 5.1.13.- CHEK2.

CHEK2 es un gen supresor tumoral que codifica una serina / treonina quinasa, la CHK2. Este gen está involucrado en vías implicadas en la reparación del ADN, la regulación del ciclo celular y la apoptosis en respuesta al daño del ADN (Apostolou, Papatiriou, 2017).

Las mutaciones germinales de CHEK2 se han implicado en varios tipos de cáncer hereditario, pues además de haberse detectado diferentes mutaciones de CHEK2 en pacientes con *síndrome de Li-Fraumeni* (Bell et al, 1999), las mutaciones de este gen se han correlacionado también con otros tipos de cáncer. Así, los portadores masculinos tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de próstata, ya que la sobreexpresión de CHEK2 disminuye el crecimiento celular mientras que su regulación negativa afecta la actividad del receptor de andrógenos (Cybulski et al, 2004b; Ta et al, 2015). La variante I157T está asociada con otros tipos de cáncer, incluido el de mama, próstata, riñón, colon y tiroides (Cybulski et al, 2004a). Asimismo, los resultados de un estudio realizado por Havranek et al (2015) confirmaron que las variantes truncadas o sin sentido del gen CHEK2 se correlacionan con un mayor riesgo de sufrir tumores no sólidos tipo linfoma no Hodgkin.

En relación con el CB, Kukita et al (2016), publicaron el caso de dos hermanos, varón y mujer, con antecedentes de múltiples neoplasias primarias de pulmón a la edad de 60 años. La mujer desarrolló posteriormente cáncer de mama, en tanto que el varón desarrolló cáncer de colon y próstata. El análisis del exoma mostró mutaciones homocigóticas no sinónimas en CHEK2 FCGRT, INPP5J, MYO18B y SF1. La mutación en CHEK2 alteró la estructura terciaria de la proteína CHK2 al romper los puentes salinos entre p.R474 y p.E394, haciéndola inestable. Este efecto pareció tener una relación causal con la historia familiar del cáncer, ya que no se observaron cambios estructurales en los otros genes mutados.

#### 5.1.14.- OTROS GENES.

Kanwal et al (2017), analizaron las mutaciones germinales en una familia con varios miembros con CB, para lo que secuenciaron todo el genoma. Entre los 12 genes más mutados identificaron cinco genes (ARHGEF5, ANKRD20A2, ZNF595, ZNF812, y MYO18B) con mutaciones germinales potencialmente asociadas con el desarrollo del CB. Estos autores también encontraron mutaciones en los genes MUC12, FOXD4L3 y FOXD4L5 más frecuentemente en los sujetos con historia familiar de CB que en los sujetos sanos. Asimismo, encontraron mutaciones germinales en genes no codificantes de ARN.

Luo et al (2018), por su parte, mediante la secuenciación total del genoma de 36 pacientes chinos, no fumadores, afectados de adenocarcinoma de pulmón diagnosticado antes de los 45 años, identificaron entre 4.344 y 60.259 mutaciones somáticas por tumor. Para evaluar el riesgo genético analizaron las mutaciones germinales de los 36 pacientes iniciales, a las que añadieron las de otros 28 pacientes adicionales con adenocarcinomas. La frecuencia de mutaciones germinales patológicas o probablemente patológicas entre los pacientes jóvenes fue

del 78,3 %. Las principales mutaciones germinales identificadas fueron: BPIFB1 (rs6141383, p.V284M), CHD4 (rs747790047, p.D140E), PARP1 (rs3219145, p.K940R), NUDT1 (rs4866, p.V83M), RAD52 (rs4987207, p.S346\*) y MFI2 (rs17129219, p.A559T). Una mutación germinal con cambio de sentido en el gen TP53 (rs121912664, p.R205H) fue encontrada en un individuo con un tumor que parecía estar hipermutado en relación con los otros. Como la supervivencia global no se vio afectada por la existencia de las mutaciones germinales, estos autores defienden que las mismas no deben ser tenidas en cuenta a la hora de establecer el pronóstico de estos pacientes.

Finalmente, Ye et al (2019) han encontrado recientemente que el tabaco aumenta la expresión del gen TM4SF1 (transmembrane-4 L-six family member-1), el cual promueve la proliferación, invasión y quimio-resistencia del CBNCP a través de la regulación de la vía DDR1/Akt/ERK-mTOR.

## 5.2.- CARGA MUTACIONAL TUMORAL (TMB).

De acuerdo con recientes investigaciones, la carga mutacional tumoral o “Tumor Mutational Burden” (TMB), cuantificada como el número de mutaciones somáticas “no sinónimas” (nonsynonymous mutations) detectadas por área de codificación o megabase de DNA tumoral (Greillier, Tomasini, Barlesi, 2018; Smoll, Leithner, Olschewski, 2020), también influye en el pronóstico de aquellos pacientes de CB cuyos tumores contienen las mutaciones conductoras clásicas ya vistas (Offin et al, 2019). En este sentido, la evidencia científica sugiere que los tumores con una alta TMB son portadores de un gran número de neoantígenos tumorales que pueden ser reconocidos como no propios, provocando así la activación de las células T y una respuesta inmune específica contra las células tumorales (Cao et al, 2019). El ciclo inmunitario antitumoral se iniciaría, pues, con la expresión de los neoantígenos generados por las mutaciones “no sinónimas” en áreas de codificación de un gen, la presentación de dichos antígenos por parte de las células presentadoras de antígenos, la activación de los linfocitos T, la migración e infiltración del tumor por los linfocitos T activados, el reconocimiento de los antígenos y, por último, la lisis de la célula tumoral (Chen, Mellman, 2013; Jung, Antonia, 2018). Sin embargo, los tumores escapan a la acción del sistema inmune manipulando el microambiente tumoral a través de unas proteínas de superficie denominadas “puntos de control inmunitario” (*immune checkpoints*) (Lingling et al, 2020). En condiciones normales, estos “puntos de control inmunitario” actúan como sistemas de escape de la inmunovigilancia al bloquear la actividad del linfocito T (Lingling et al, 2020), con lo que contribuyen a evitar que las respuestas inmunitarias sean demasiado intensas (respuestas autoinmunes) (Fife, Bluestone,

2008); sin embargo, también evitan que las células T destruyan las células cancerosas. El bloqueo de estos puntos de control inmunitario mediante anticuerpos monoclonales, denominados “inhibidores de los puntos de control inmunitario” (ICIs), permitirá aumentar la respuesta inmunitaria y, con ello, la eficacia del tratamiento del tumor. El resultado será una mejora de la eficacia de la inmunoterapia y un aumento de la supervivencia global (Cao et al, 2019).

Existe, pues, un vínculo entre la TMB y el microambiente tumoral (Smolle, Leithner, Olschewski, 2020). Altas TMB favorecen la infiltración de linfocitos T sensibilizados contra los neoantígenos y su expansión oligoclonal (Jia et al, 2015; McGranahan et al, 2016), pues cuanta mayor sea la carga antigénica mayor será la respuesta inmunitaria. La TMB ha sido identificada, pues, como indicadora de una respuesta favorable a la inmunoterapia (Snyder et al, 2014; Rizvi et al, 2015; Van Allen et al, 2015; Schumacher, Schreiber, 2015; Meléndez et al, 2018). No obstante, los estudios realizados hasta la fecha, el aumento de la supervivencia libre de progresión y de la supervivencia global con este tratamiento han mostrado resultados dispares (Langer et al, 2016; Hellmann et al, 2018; Gandhi et al, 2018; Vanderwalde et al, 2018). A este respecto, los neoantígenos, al igual que los receptores de los linfocitos T, son muy heterogéneos entre diferentes pacientes (Jia et al, 2018).

### 5.3.- ADN TUMORAL CIRCULANTE.

En el año 2001 empezaron a detectarse fragmentos de ADN tumoral circulando libremente por la sangre de pacientes oncológicos (Jahr et al, 2001). Como el ADN libre circulante también se detecta en sujetos sanos, si bien en mucha menor proporción que en los pacientes oncológicos, se cree que en estos últimos este ADN proviene tanto de las células malignas como de las sanas (Mouliere, Thierry, 2012; Thierry et al, 2016), y que los altos niveles de ADN circulante se encuentran cuando las células sufren un alto grado de necrosis o de apoptosis (Jahr et al, 2001), por lo que cuanto mayor sea el grado de proliferación y crecimiento del tumor mayor será también su grado de necrosis celular y, en consecuencia, mayor será también la cantidad de ADN tumoral libre circulante. En este sentido, las investigaciones han mostrado que las mutaciones encontradas en el ADN libre circulante también se encuentran en el tumor primario (Wan et al, 2017).

Winther-Larsen et al (2017), realizaron un estudio en el que correlacionaron los niveles de ADN libre plasmático con la carga mutacional tumoral (TMB) y con el tiempo de supervivencia global de los pacientes, encontrando una significativa correlación positiva entre la cantidad de ADN mutado circulante y la TMB, y negativa con la supervivencia global, pues

cuando se detectó ADN mutado libre la supervivencia fue más corta. Curiosamente, la disminución de la supervivencia fue independiente de la TMB, lo que puede ser indicativo de que la carga mutacional detectada en el ADN circulante quizás sea más importante para el pronóstico de los pacientes que la TMB (Smolle, Leithner, Olschewski, 2020).

#### 5.4.- INFLUENCIA DE LOS ESTRÓGENOS EN EL MICROAMBIENTE DEL CBNCP.

Las distintas características epidemiológicas, histológicas y biológicas del CBNCP en hombres y mujeres, junto con los abundantes datos preclínicos y clínicos existentes en la actualidad han evidenciado que el  $\beta$ -estradiol (E2) juega un importante papel en la carcinogénesis, pronóstico y respuesta al tratamiento del CBNCP. En efecto, aunque el papel de la vía de los estrógenos en el desarrollo del CBNCP es polifacético y aún no está totalmente definido, ya hay suficientes datos que muestran que desempeñan un importante papel en la carcinogénesis, y en la presentación biológica, pronóstico y respuesta al tratamiento del CBNCP (Smida, Bruno, Stabile, 2020).

##### 5.4.1.- DIFERENCIAS DE GÉNERO EN LA INCIDENCIA, PRESENTACIÓN Y PRONÓSTICO DEL CBNCP.

En las mujeres, el CBNCP presenta unas características epidemiológicas, histológicas, biológicas y pronosticas que sugieren un papel importante de las hormonas sexuales femeninas en la carcinogénesis y progresión de la enfermedad. Así, existen diferencias de género en la incidencia, presentación, pronóstico, y eficacia de la inmunoterapia. Aunque, como ya se ha comentado, el tabaco es el factor causal principal en el 80 % de los casos de CB tanto en hombres como en mujeres, y existen otros factores internos y externos involucrados en su desarrollo, las hormonas sexuales, endógenas y exógenas, juegan también un papel importante en la carcinogénesis pulmonar y pueden ser responsables de las diferencias de género observadas en el CB (Smida, Bruno, Stabile, 2020).

Desde la popularización de los cigarrillos a finales del siglo XIX, las tasas de CBNCP en hombres han sido clásicamente muy superiores a las de las mujeres, debido sobre todo a los mayores niveles de tabaquismo en éstos. El riesgo de los fumadores es 20 veces superior al de los no fumadores (Brownson et al, 1998; Bray et al, 2018); sin embargo, recientemente se ha observado un giro en este modelo histórico hombre/mujer de incidencia de CB. De todos los hombres y mujeres que sufren un CB hasta un 20 % de ellos nunca ha fumado, y aproximadamente un 15 % de ellos es diagnosticado antes de los 50 años (Radzikowska,

Roszkowski, Glaz, 2001). Los datos epidemiológicos muestran que la proporción de CBNCP en no fumadores ha aumentado desde el 8 % en los años 1990-95 hasta el 15 % en los años 2011-13 (Pelosof et al, 2017). Mientras el riesgo de desarrollar un CB en hombres y mujeres con igual exposición al tabaco es similar (Osann et al, 1993; Kreuzer et al, 2000), el riesgo de los no fumadores es 2,5 veces mayor en mujeres que en hombres, y menor que el de los fumadores en activo (Osann et al, 1993; Thun et al, 1997; Kreuzer et al, 2000; Wakelee et al, 2007). Por otra parte, en edades jóvenes la tasa de incidencia es mayor en mujeres que en hombres (Jemal et al, 2018).

La ausencia de diferencias significativas entre las incidencias de CBNCP de hombres y mujeres postmenopáusicas junto a la mayor incidencia en mujeres premenopáusicas apunta a los estrógenos como variable causal o independiente. Los cambios en los modelos demográficos asociados con el CBNCP pueden proporcionar alguna explicación sobre este fenómeno. Así, un registro realizado en USA encontró un aumento desproporcionado de la incidencia de CB en mujeres premenopáusicas en comparación con sus homólogos varones. Este aumento comenzó a mediados de la década de los 60 coincidiendo con el inicio de la disminución de la incidencia global del CB secundaria a un marcado abandono del hábito tabáquico (Jemal et al, 2008; Jemal et al, 2018). Junto a la disminución total de la incidencia del CBNCP, entre 1995 y 2014 se observó un aumento del cociente entre las incidencias mujeres/hombres en la cohorte entre 30 y 49 años (Jemal et al, 2018). Estos cambios no pueden ser achacados únicamente al aumento del hábito tabáquico en las mujeres.

Al igual que ocurre con la epidemiología, también existen diferencias de género en la histología y en los genes conductores del CBNCP. Así, desde el punto de vista histológico en las mujeres el tipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma, mientras que en los hombres es el adenocarcinoma, conjuntamente con el carcinoma de células escamosas (Thun et al, 1997; Stellman et al, 1997). En los hombres la proporción entre ambos tipos histológicos es 1:1 mientras que en las mujeres es 2:1. Mutaciones conductoras susceptibles de convertirse en objetivo de tratamiento, tales como las producidas en EGFr, son más frecuentes en los adenocarcinomas de mujeres que en los de los hombres (Yang et al, 2005). Asimismo, las traslaciones en el oncogén ALK también son más frecuente en mujeres (Wang et al, 2014; Fan et al, 2014). Los reordenamientos en ROS-1 también son más frecuentes en los adenocarcinomas de las mujeres que en los de los hombres (Go et al, 2013; Yoshida et al, 2013; Warth et al, 2014). Entre fumadores, la aparición de mutaciones en Tp53 y K-ras es más frecuente en las mujeres que en los hombres (Guinee et al, 1995; Kure et al, 1996; Toyooka, Suda, Gazdar, 2003), lo cual probablemente está relacionado con una mayor susceptibilidad de

las mujeres a los aductos de ADN inducidos por los carcinógenos del tabaco (Smida, Bruno, Stabile, 2020).

En cuanto al pronóstico, las mujeres tienen una mayor supervivencia que sus homólogos varones, con independencia de la edad, histología y estatus tabáquico (Ramalingam et al, 1998; Fu et al, 2005; Nakamura et al, 2011). Una razón para explicar esto podría ser que las mujeres presentan una mayor incidencia de mutaciones somáticas susceptibles de ser atacadas con tratamientos dirigidos, lo cual aumentaría la efectividad del tratamiento elegido (Pinto et al, 2018). Por otra parte, existe una dicotomía en el pronóstico de las mujeres según su estatus hormonal. Así, se observa un diagnóstico de la enfermedad en estadios más avanzados y una menor supervivencia en el grupo de mujeres premenopáusicas que en el de las postmenopáusicas y de sus homólogos varones, lo cual refuerza la hipótesis del papel de los estrógenos en la etiopatogenia del CB (Albain et al, 2007).

#### 5.4.2.- EVIDENCIA DE LA SEÑALIZACIÓN DE ESTRÓGENOS EN EL CB.

##### 5.4.2.1.- Estudios preclínicos.

Los estudios histológicos llevados a cabo han mostrado que las células tumorales de CBNCP poseen receptores para estrógenos (ER) y expresan la enzima aromatasa, la cual cataliza el último paso en la síntesis de los estrógenos (Rodríguez et al, 2008; Stabile et al, 2011). De las dos isoformas de este receptor: ER $\alpha$  y ER $\beta$ , el último (ER $\beta$ ) está expresado en el 80-90 % de los casos de CBNCP, tanto en hombres como en mujeres, mientras que la expresión de ER $\alpha$  es generalmente baja (Stabile et al, 2002; Stabile et al, 2011; Brahmer et al 2012). Además, se sabe que los efectos biológicos de los estrógenos están mediados principalmente a través del receptor ER $\beta$  (Stabile et al, 2002; Hershberger et al, 2009; Stabile et al, 2011).

Los estudios preclínicos han mostrado que el  $\beta$ -estradiol (E2) tiene marcados efectos proliferativos sobre las células del CBNCP, que ocurren tanto a través de la regulación transcripcional del genoma como de mecanismos indirectos no genómicos (Stabile et al, 2002; Hershberger et al, 2009). Esta influencia modulada por los ER sobre las células se actualiza mediante la regulación del ciclo celular a través de la señalización ERK y EGFr, las rutas AMPc, MAPk y AKT, y la promoción de la expresión de c-myc y ciclina D (Hershberger et al, 2005; Siegfried, Stabile, 2014). El E2 también promueve la angiogénesis en las células del CBNCP a través de la secreción del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) (Siegfried et al, 2012). Asimismo, en las células de CBNCP se ha observado una interacción

entre la ruta de los RE y el receptor del factor de crecimiento de los fibroblastos (FGFr) (Siegfried et al, 2017).

Modelos *in vivo* de CB han mostrado la utilidad de marcar la vía de los ER como objetivo terapéutico. En modelos de xenoinjerto de CB, la administración del antiestrógeno fulvestrant, dirigido contra ER $\alpha$  y ER $\beta$ , da como resultado la supresión del crecimiento del tumor (Stabile et al, 2002; Siegfried et al, 2017; Márquez-Garbán et al, 2019; Almotlak, Farooqui, Siegfried, 2020). Fulvestrant también se ha visto que previene la carcinogénesis en ratones expuestos al carcinógeno del tabaco NNK, lo que sugiere el posible valor del uso de los antiestrógenos como agente protector contra el CB inducido por el tabaco (Stabile et al, 2012). De forma similar, los inhibidores de la aromatasa como el anastrozol y el exemestane son también efectivos a la hora de inhibir el crecimiento y la incidencia de CBNCP en modelos murinos (Weinberg et al, 2005; Stabile et al, 2012; Stabile et al, 2018). Además, el uso combinado de fulvestrant y anastrozol ha demostrado un efecto inhibitorio sinérgico sobre la iniciación y progresión de los tumores pulmonares en los modelos anteriormente descritos (Stabile et al, 2012). Basadas en las interacciones entre los estrógenos y las vías de señalización de los factores de crecimiento citadas anteriormente, se ha evaluado el uso de antiestrógenos en combinación con EGFr-TKI, FGFr-TKI y VEGFr-TKI observándose un efecto antitumoral superior al de la monoterapia (Stabile et al, 2005; Siegfried et al, 2012; Siegfried et al, 2017; Almotlak, Farooki, Siegfried, 2019).

#### 5.4.2.2.- Estudios clínicos.

A continuación, se resume la correlación establecida entre la modulación hormonal farmacológica (mediante terapia de reemplazo hormonal o tratamiento antiestrógeno en pacientes con cáncer de mama) y la incidencia de CBNCP, el valor pronóstico de los marcadores hormonales en el CBNCP, y los ensayos clínicos, completados o en curso, con fármacos dirigidos a la vía de señalización de estrógenos en pacientes con CBNCP.

Se ha visto que las mujeres postmenopáusicas en tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos y progestágenos tienen un incremento de la mortalidad por CB (Chlebowski et al, 2010), y que el riesgo de muerte por CB durante el tratamiento hormonal sustitutivo disminuye tras el abandono del tratamiento (Chlebowski et al, 2016). El riesgo de desarrollar un CB con el tratamiento hormonal sustitutivo es tiempo dependiente, ya que al cabo de 10 años o más de tratamiento dicho riesgo ha aumentado hasta un 50 % (Slatore et al, 2010).

Las pacientes con cáncer de mama tratadas con antiestrógenos es menos probable que desarrollen un CB a lo largo de su vida, y aquellas que llegan a desarrollarlo tiene mejores tasas

de supervivencia (Bouchardy et al, 2011; Lother et al, 2013; Hsu et al, 2015; Chu et al, 2017; Rosell et al, 2017). Curiosamente, las pacientes con cáncer de mama que con mayor frecuencia desarrollan posteriormente un CB primario son aquellas que no expresan FR y, por tanto, no reciben tratamiento antiestrógeno (Wang et al, 2018).

Los componentes de la vía de señalización estrogénica se ha visto que tienen significación pronóstica en el CBNCP. En este sentido, los estudios que han investigado el valor pronóstico de la expresión de los receptores ER $\alpha$  y ER $\beta$  han mostrado resultados contradictorios (Smida, Bruno, Stabile, 2020). Por otra parte, los niveles de E2 encontrados en el microambiente tumoral se han correlacionado con la progresión y supervivencia del CBNCP. Los niveles de E2 intratumorales en el CBNCP con ER $\beta$  se ha visto que son 2,2 veces más altos que los encontrados en tejido pulmonar sano, y este aumento se correlaciona con el tamaño del tumor y con un aumento de la expresión de aromatasa, lo que sugiere un aumento de la síntesis local de E2 (Niikawa et al, 2008). Una alta expresión de aromatasa es un factor de mal pronóstico en pacientes de ambos sexos con CBNCP en estadios iniciales, sobre todo en mujeres de más de 65 años (Mah et al, 2006). La combinación de ER $\beta$  y aromatasa es un predictor de poca supervivencia más fuerte que ER $\beta$  de forma aislada, tanto en hombres como en mujeres (Stabile et al, 2011; Mah et al, 2011). Los niveles séricos de E2 también se han mostrado como biomarcadores sistémicos de la progresión del CBNCP, ya que altos niveles séricos de E2 se asocian a un peor pronóstico, independientemente del sexo y de la existencia o no de terapia hormonal sustitutiva (Oливо-Marston et al, 2010).

#### 5.4.3.- MODULACIÓN DEL MICROAMBIENTE TUMORAL (TME) DEL CBNCP POR LOS ESTRÓGENOS.

La interacción directa entre las células tumorales, estromales, y las células inmunitarias pro y antitumorales moldean el complejo microambiente tumoral pulmonar. La modulación inducida por los estrógenos afecta a múltiples tipos celulares del microambiente tumoral, incluyendo las células estromales, linfocitos y células mieloides infiltrantes del tumor, todas las cuales interactúan con las células tumorales del CB a través de la vía del E2 y de sus receptores (RE). Los RE están ampliamente expresados en las células inmunes y en las células madre mesenquimales o estromales, y las vías de señalización ligadas a los estrógenos se sabe que están involucradas en la regulación de la respuesta inmune, tanto innata como adaptativa. Así, la actividad estrogénica no sólo tiene un efecto procrecimiento directo sobre las células tumorales de CB, sino que también puede influenciar a las células estromales e inmunes del microambiente tumoral, contribuyendo, por tanto, a la supresión de la respuesta inmune a través

de la regulación de los puntos de control inmunitario. Existen, por tanto, sólidas evidencias que sugieren que los estrógenos tienen un papel procarcinogénico en el microambiente tumoral, el cual podría ser resumido en la modulación de las células estromales, y de los linfocitos y células mieloides infiltrantes del tumor.

#### 5.4.3.1.- Regulación de las células estromales del TME por los estrógenos.

Es claro que el E2 tiene efectos directos sobre la biología de las células del CB. Dentro del contexto del TME estos efectos son magnificados por el sinergismo entre las células inmunes y del estroma. El estroma es definido como una red de tejido conjuntivo formada principalmente por células epiteliales y fibroblastos que segregan una matriz extracelular de apoyo. En general, los estudios experimentales han mostrado que la expresión de ER $\alpha$  en las células estromales del TME media los efectos protumorales del E2 (Péqueux et al, 2012).

Dentro del estroma, los fibroblastos representan una población heterogénea con plasticidad fenotípica. Segregan una gran cantidad de factores solubles, además de participar en la cicatrización de las heridas y en el envejecimiento (Arcucci et al, 2016). En los tumores sólidos, los fibroblastos normales se diferencian de los fibroblastos asociados al cáncer (CAFs), lo cuales pueden modificar el comportamiento del estroma circundante y de las células tumorales (Santi, Kugeratski, Zanivan, 2018). Los CAFs son las células no tumorales más prominentes en muchos tumores sólidos (Ostman, Augsten, 2009) y, dado que normalmente se encuentran en estado activo, contribuyen de forma importante en las interacciones que se producen en el TME. Se ha visto que los CAFs pueden remodelar el TME a través de la activación de los ER (Smida, Bruno, Stabile, 2020). Un estudio que comparó los perfiles génicos de fibroblastos normales con CAFs procedentes de cáncer de mama primario observó que la expresión de ER es alta en estas células, lo cual se relaciona con que tras su activación produce efectos sobre el gen sensible al E2, el homólogo-1 del receptor hepático (LRH-1) (Knower et al, 2013), que es un regulador transcripcional directo del gen codificante de la aromatasa (CYP19A1) (Annicotte et al, 2005). En consecuencia, la co-expresión de LRH-1 con la aromatasa sugiere un mecanismo paracrino de síntesis de E2 y de oncogénesis mediada por los ER (Miki et al, 2006). En el cáncer de endometrio, los CAFs también pueden expresar ambos ER, lo cual promueve la proliferación de las células tumorales a través de la activación de las vías de señalización PI3K y MAPK (Stabile et al, 2005; Guo et al, 2006). Finalmente, también se ha descrito que los CAFs tienen un papel diferencial sobre el microambiente metastásico tumoral, pues hay estudios que sugieren que contribuyen al proceso metastásico al

inducir el proceso de transición mesénquimo-epitelial, facilitando en última instancia la colonización metastásica del tumor primario (Mezawa, Orimo, 2016).

#### 5.4.3.2.- Modulación de las células mieloides infiltrantes del tumor por los estrógenos.

Los macrófagos suponen una fracción importante de las células mieloides presentes en el TME, adjudicándoseles una actividad pro-tumoral (Chen et al, 2005; Qian, Pollard, 2010). Convencionalmente, los diferentes estados funcionales de los macrófagos se definen como “macrófagos pro-inflamatorios activados por vía clásica, o M1” y “macrófagos anti-inflamatorios activados por vía alterna, o M2” (Mills, Ley, 2014). Desde el punto de vista fisiológico, sin embargo, no existe una dicotomía M1/M2 tan clara sino un continuum entre estos dos estados funcionales. Los macrófagos expresan ambos ER además de la aromatasa, y tanto los macrófagos alveolares como los de la médula ósea de ratones hembra muestran un aumento de marcadores M2 en relación con los ratones macho (Keselman et al, 2017). Los macrófagos asociados a los tumores (TAMs) presentan fenotipos semejantes a M2 y muestran una supresión de la respuesta inmune antitumoral y un aumento de la angiogénesis y de la migración (Bingle, Brown, Lewis, 2002). La expresión de aromatasa por los TAMs ha sido demostrada en pacientes con CBNCP (Stabile et al, 2011).

Debido en parte a la mezcla de moléculas de señalización presentes en el TME, existe una disregulación de la mielopoyesis que conduce a la generación de un grupo heterogéneo de células inmunosupresoras conocidas como “células supresoras derivadas de la línea mieloide” (MDSCs) (Gabrilovich, Ostrand-Rosenberg, Bronte, 2012), las cuales promueven numerosos efectos protumorales en el TME, entre los que se incluyen la angiogénesis, las metástasis, y la supresión de la respuesta de los linfocitos T (Chen et al, 2005). Todas estas células expresan ERs, haciendo de los estrógenos un posible regulador de la actividad de este compartimento.

#### 5.4.3.3.- Regulación de los linfocitos infiltrantes del tumor por los estrógenos.

Los linfocitos infiltrantes del tumor (TIL), en particular los CD8<sup>+</sup>, constituyen una parte importante de la respuesta antitumoral en el TME. De hecho, los CD8<sup>+</sup> se han correlacionado con un aumento de la supervivencia en el CBNCP (Dieu-Nosjean et al, 2008; Geng et al, 2015; Jackute et al, 2015). En general, los estrógenos inhiben la infiltración linfocitaria de los tumores, lo cual se evidencia a través de la expresión de los ER $\alpha$  y ER $\beta$  en los linfocitos T CD4<sup>+</sup> y CD8<sup>+</sup>, y el aumento de linfocitos T y B infiltrando el tumor cuando moléculas relacionadas con los ER (ej. aromatasa) se convierten en objetivos de tratamiento

(Dannenfelser et al, 2017). En cuanto a la función de los linfocitos T efectores, los pocos estudios llevados a cabo evidencian que los estrógenos inducen una disminución de la función citolítica de los mismos y, por tanto, una inmunosupresión (Yang et al, 2017; Smida, Bruno, Stabile, 2020).

Además de disminuir la función de los TIL CD8<sup>+</sup>, los estrógenos también pueden modular la función de los linfocitos T reguladores (Tregs). En el TME, los Tregs segregan citocinas inmunosupresoras e inhiben el desarrollo de los TIL CD8<sup>+</sup> (Tanaka, Sakaguchi, 2017). Clínicamente, la presencia de Tregs FOXP3<sup>+</sup> ha sido usada como predictora de alto riesgo y, en general, se asocia con una disminución de la supervivencia global (Bates et al, 2006).

En relación con las células NK (Natural Killer), éstas forman una población linfocitaria innata que expresa ER $\alpha$  y ER $\beta$  (Curran et al, 2001). Las células NK ejercen sus efectos citotóxicos sin necesidad de que exista una presentación previa del antígeno (Abel et al, 2018), y se sabe que desempeñan un papel tanto en la vigilancia inmune como en las metástasis tumorales a distancia (Curran et al, 2001; Abel et al, 2018). La exposición de estas células al E2 da como resultado una disminución de su actividad lítica (Screpanti et al, 1991) y un aumento de la incidencia de metástasis a distancia (Hanna, Schneider, 1983). Este efecto se ve contrarrestado con el uso de antiestrógenos, tales como el **tamoxifeno** (Haeryfar et al, 2000), lo cual refuerza la hipótesis de que los estrógenos promueven la resistencia de las células tumorales del CB a la citotoxicidad mediada por las células inmunes (Hamilton et al, 2016).

#### 5.4.3.4.- Modulación de los puntos de control inmunitario por los estrógenos.

El E2 aumenta la expresión de las proteínas de los puntos de control inmunitario PD-1 y PD-L1 a través de la vía fosfoinositido-3-kinasa (PI3K/Akt) y la estabilización del ARNm PD-L1 post-transcripcional (Yang et al, 2017). La acción supresora de los linfocitos T depende, pues, también de la expresión de PD-1 en los linfocitos T reguladores (Tregs), la cual es aumentada por el E2 (Polanczyk et al, 2007). E2 también aumenta la expresión de PD-L1 en los linfocitos T de tejidos reproductores (Shen et al, 2016), sin que se hayan encontrado diferencias de género (Pan et al, 2015; Brody et al, 2020). Esto proporciona otro mecanismo por el cual el componente adaptativo del TME puede tener un efecto estrógeno-dependiente sobre la eficacia terapéutica de los ICIs. De hecho, se ha observado en modelos de cáncer de mama como los moduladores de estrógenos aumentan la eficacia de los ICIs al interactuar con los subtipos de células inmunitarias ER<sup>+</sup> del TME (Márquez-Garban et al, 2019). Por otra parte, fulvestrant aumenta la sensibilidad de las células tumorales del CB a la citotoxicidad tanto inmunológica como quimioterápica (Hamilton et al, 2016).

Así pues, parece evidente el papel los estrógenos en la composición y funcionalidad del TME, especialmente en lo que respecta a la inmunidad celular.

#### 5.5.- REMODELACIÓN METABÓLICA EN EL CÁNCER BRONCOGÉNICO.

La remodelación metabólica es un fenómeno clave en la aparición y desarrollo de los tumores. No sólo aporta substratos energéticos y plásticos para la supervivencia y desarrollo de las células tumorales, sino que también las protege para que puedan sobrevivir, proliferar y moverse en un microambiente a priori adverso (Chang, Fang, Gu, 2020).

##### 5.5.1.- METABOLISMO NORMAL DEL PULMÓN.

En condiciones normales, el pulmón es un órgano metabólicamente activo que está involucrado en procesos de secreción, aclaramiento y mantenimiento de otras funciones, a través de reacciones de biosíntesis y potencial reductor que requieren de substratos y energía para poder ser llevadas a cabo. Estos requerimientos metabólicos son satisfechos en parte a través de la absorción y catabolismo de la glucosa, la cual representa el principal substrato energético de las células pulmonares (Shaw, Rhoades, 1977); sin embargo, otras sustancias, tales como ácidos grasos (FA), aminoácidos (AA), lactato, y glicerol (Rhoades, 1974; Wolfe et al, 1979; Bassett et al, 1981), también pueden ser metabolizadas por el pulmón contribuyendo así a su metabolismo.

Dado que en la célula pulmonar no tiene lugar la gluconeogénesis (Scholz, 1972), y que los depósitos intracelulares de glucógeno son limitados (1-3 mg/gr de peso húmedo) (Kerr et al, 1979), los requerimientos pulmonares de glucosa dependen casi en su totalidad de la glucosa sanguínea (Fisher, 1984).

La glucosa penetra en las células pulmonares fundamentalmente por difusión facilitada, para lo cual utiliza una proteína transportadora (GLUT) (Le Fevre, 1972), aunque existen indicios de que quizás también pueda hacerlo por transporte activo (Fisher, 1984).

Una vez dentro de la célula es metabolizada tanto por vías citoplásmicas como intramitocondriales, a un ritmo de aproximadamente 40-50  $\mu\text{mol/hr/gr}$ . Esta tasa de utilización de la glucosa y los mecanismos de regulación de las vías metabólicas son muy similares a las de otros órganos metabólicamente activos, como pueden ser el cerebro y el corazón (Tierney, 1974; Bassett, Fischer, 1976b; Kerr et al, 1979).

Las principales vías citoplásmicas del catabolismo de la glucosa incluyen la vía glucolítica de Embden-Meyerhof y la vía de las pentosas-fosfato. Estas vías producen lactato y

CO<sub>2</sub> como productos finales de las mismas, y generan piruvato, glicerol-3-fosfato, y ribosa, los cuales pueden ser utilizados como intermediarios para la síntesis de lípidos y ácidos nucleicos, en reacciones de transaminación de aminoácidos, y para su oxidación a través del ciclo del ácido cítrico o de Krebs. El catabolismo de la glucosa también genera nucleótidos de adenina reducidos (NADPH Y NADH), los cuales proporcionarán a nivel citoplásmico el potencial reductor necesario para los procesos de biosíntesis, reacciones de desintoxicación y, una vez transferidos al interior de la mitocondria, los equivalentes reductores necesarios (H<sup>+</sup>) para que al ser oxidados en la cadena de transporte de electrones pueda acoplarse la fosforilación oxidativa y obtenerse compuestos de alto nivel energético en forma de ATP. El balance energético neto de la glucólisis es relativamente pequeño, pero puede ser fisiológicamente importante (Fisher, 1984).

La mayor parte (40-50 %) de los átomos de carbono de la glucosa son metabolizados hasta los compuestos de tres átomos: piruvato y lactato (vía glucolítica de Emden-Meyerhof) (Fisher, 1984). La distribución entre la producción de piruvato y lactato va a depender del estado redox de la célula, pero en condiciones normales la producción de lactato es aproximadamente 10 veces mayor que la de piruvato (Basset, Fischer, 1976a), lo cual es indicativo de una alta tasa glucolítica. Esta alta producción de lactato en el pulmón normal no es debida a la existencia de hipoxia celular, ya que los pulmones tienen el más alto contenido en oxígeno de todo el organismo, y los cambios en la P<sub>A</sub>O<sub>2</sub> no afectan a la producción de lactato hasta que alcanza valores muy bajos (Fisher, Furia, 1976; Fisher, Dodia, 1981) y, por otra parte, el metabolismo oxidativo no se ve afectado hasta que la PO<sub>2</sub> intracelular es aproximadamente de 1 mmHg, deteniéndose completamente cuando estos valores son inferiores a 0,4 mmHg (Fisher, Furia, Chance, 1976; Fisher, Dodia, 1981). En relación con otros tejidos, los pulmones consumen más glucosa y son los mayores productores de glutamina (Feinberg et al, 2017).

La oxidación hasta CO<sub>2</sub> representa el segundo principal destino de la oxidación de los carbonos de la glucosa. Dichas reacciones incluyen las producidas en el citoplasma en el ciclo o vía de las pentosas-fosfato y las producidas en la matriz mitocondrial en el ciclo de Krebs. Del total de CO<sub>2</sub> producido en pulmón perfundido de rata, aproximadamente un 25 % es producido en la vía de las pentosas fosfato, otro 25 % procede de la oxidación del piruvato hasta acetil-Coa en la reacción catalizada por el complejo piruvato-deshidrogenasa (PDH), y el 50 % restante del ciclo de Krebs (Basset, Fischer, 1976b).

Otro destino importante de los átomos de carbono de la glucosa es su utilización para la biosíntesis de moléculas más complejas, tales como glucógeno, lípidos y proteínas, para lo cual utiliza poco O<sub>2</sub> (Fisher, 1984).

En este sentido los depósitos intracelulares de glucógeno a nivel pulmonar son, como ya se ha comentado, de aproximadamente 1-3 mg/gr de peso húmedo, más bajos que los de hígado y músculo esquelético, pero muy similares a los de otros tejidos que no almacenan glucógeno de forma específica (Kerr et al, 1979).

En relación con la síntesis de proteínas y nucleoproteínas, los átomos de carbono de la glucosa también son fácilmente incorporados a estos procesos (Yeager, Massaro, 1972; Basset, Fischer, 1976a). Un sitio importante de entrada en el pool de aminoácidos es a través de la transaminación del piruvato para producir alanina. Otros potenciales puntos de intercambio de átomos de carbono incluyen algunos metabolitos intermediarios del ciclo de Krebs ( $\alpha$ -cetoglutarato, oxaloacetato, etc) y la ribosa generada en la vía de las pentosas-fosfato. En común con la mayoría del resto de tejidos, las proteínas del pulmón están en constante turnover, degradándose y resintetizándose dependiendo del estado funcional de la célula (Chiang, Whitney, Massaro, 1979), por lo que en caso necesario la alanina y otros aminoácidos procedentes de la degradación de las proteínas pueden ser desaminados hasta piruvato y convertirse en lactato (Kerr et al, 1979). La tasa de formación de lactato a partir de substratos diferentes a la glucosa es independiente del lactato procedente de ésta, y se estima que supone como mínimo el 25 % del total del lactato producido por el pulmón (Longmore, Mourning, 1976; Kerr et al, 1979).

Finalmente, el pulmón también sintetiza lípidos complejos a partir de los carbonos de glucosa. Los átomos de carbono de la glucosa aparecen tanto en forma de restos acilo, presumiblemente sintetizados a partir del acetil-CoA, como en forma de restos glicérido-glicerol, provenientes del glicerol-fosfato o de la dihidroxiacetona-fosfato (Fisher et al, 1976). Pequeñas cantidades de carbonos de glucosa pueden ser también incorporados a la molécula de etanolamina o a las cadenas laterales de otros fosfolípidos.

Tal y como ya se ha comentado, la gluconeogénesis en el tejido pulmonar es prácticamente inexistente, debido a que la actividad enzimática de la fosfoenolpiruvato-carboxiquinasa, enzima clave que cataliza la conversión intracitoplásmica del oxaloacetato en fosfoenolpiruvato, es muy baja (Scholz, 1972).

Además de generar substratos para su posterior oxidación o para reacciones de biosíntesis, el catabolismo de la glucosa genera equivalentes reductores ( $H^+$ ) que son usados, a su vez, para reacciones de biosíntesis, desintoxicación, y resíntesis de ATP en la cadena de transporte de electrones intramitocondrial. Los  $H^+$  son generados en el citoplasma como NADH durante la glucólisis y como NADPH a partir de las reacciones de la vía de las pentosas-fosfato. Los  $H^+$  mitocondriales son generados como NADH y como flavoproteínas reducidas (FADH) a

partir de reacciones catalizadas por el complejo piruvato deshidrogenasa (piruvato  $\rightarrow$  acetil-CoA) y por los enzimas del ciclo de Krebs.

El NADPH es el principal reductor para una amplia variedad de reacciones de biosíntesis y de desintoxicación. Las reacciones que generan NADPH en el citoplasma incluyen la vía de las pentosas-fosfato (glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y 6-fosfogluconato deshidrogenasa), la conversión de malato en piruvato por la enzima málica, y la conversión de isocitrato en  $\alpha$ -cetoglutarato por la isocítrico-deshidrogenasa. Ya que la mitocondria también posee NADP<sup>+</sup> unido a la isocítrico-deshidrogenasa, éste proporciona un mecanismo por el cual el NADPH generado en el interior de la mitocondria puede ser “lanzado” al citoplasma. Si bien todos estos enzimas generadores de NADPH están presentes en el pulmón, la actividad de la enzima málica es baja, y la actividad de la isocítrico-deshidrogenasa no ha sido evaluada (Scholz, Evans, 1977), por lo que la mayor fuente de NADPH en el citoplasma de las células pulmonares es la vía de las pentosas-fosfato.

En cuanto a la generación citoplásmica de NADH, la vía de Emden-Meyerhof produce 2 moles de NADH por mol de glucosa oxidada hasta piruvato. La reoxidación intracitoplásmica del NADH producido durante la glucólisis es esencial para que ésta pueda continuar. Para ello, el NAD<sup>+</sup> puede ser regenerado en la producción de lactato a partir del piruvato, o también en la producción de glicerol-fosfato a partir de la dihidroxiacetona-fosfato. La incorporación del glicerol al metabolismo de los lípidos, y/o la salida de lactato del pulmón dan como resultado una eliminación neta de los equivalentes reductores (H<sup>+</sup>) citoplasmáticos generados a partir de la glucólisis; sin embargo, existe una importante vía adicional para eliminar el NADH citoplásmico, que es a través de su oxidación en la cadena de transporte de electrones. Dado que las membranas mitocondriales son impermeables al NADH, sus equivalentes reductores son transferidos al interior de la mitocondria por medio de un sistema de lanzaderas, fundamentalmente: 1) la lanzadera de glicerol-3-fosfato, por la cual la dihidroxiacetona-fosfato es reducida por el NADH en el citoplasma formándose glicerol-3-fosfato y NAD<sup>+</sup>, el glicerol-3-fosfato penetra dentro de la mitocondria y una vez dentro es reoxidado otra vez a dihidroxiacetona-fosfato con formación de un FADH<sub>2</sub>, que se oxidará en la cadena de transporte de electrones; y 2) la lanzadera malato-aspartato, la cual requiere la entrada de malato dentro de la mitocondria y la salida de aspartato. El funcionamiento de esta lanzadera requiere además de reacciones de transaminación tanto dentro como fuera de la mitocondria, con intervención del oxaloacetato, glutamato y  $\alpha$ -cetoglutarato. Ambas lanzaderas han podido ser puestas de manifiesto en las células pulmonares (Fisher et al, 1973; Mustafa, Cross, 1974; Fisher, Hubber, Bassett, 1975; Fisher, Furia, Chance, 1976).

En la mayoría de los tejidos metabólicamente activos, la mayor parte del ATP sintetizado proviene de la oxidación intramitocondrial de los substratos energéticos a través del ciclo de Krebs, la cadena de transporte de electrones y la fosforilación oxidativa (vía aeróbica), mientras que la glucólisis queda como una vía suplementaria (vía anaeróbica). En el pulmón, el 80 % del ATP producido procede de la vía aeróbica en tanto que el 20 % restante lo hace de la glucólisis, lo cual indica que el metabolismo oxidativo es el principalmente requerido para satisfacer las necesidades energéticas del pulmón (Fisher, 1984).

En resumen, tras la oxidación de un mol de glucosa, un 43 % de sus átomos de carbono se utilizarán en la síntesis de lactato, un 22 % para la formación de CO<sub>2</sub>, un 18 % para la formación de proteínas y ácidos nucleicos, un 7 % para la formación de ácidos grasos y otros lípidos, un 5 % para la formación de polisacáridos (glucógeno), y otro 5 % para la formación de piruvato (Basset, Fisher, 1976a; Basset, Fisher, 1976b; Basset, Fisher, 1976c).

#### 5.5.2.- METABOLISMO DE LA CELULA TUMORAL PULMONAR.

En relación con las células pulmonares normales, las células tumorales exhiben un metabolismo energético alterado y un metabolismo de los ácidos grasos endógenos significativamente aumentado. Este metabolismo aumentado se conoce con el nombre de “remodelación o reprogramación metabólica”. La remodelación metabólica tiene lugar desde el inicio y se mantiene durante todo el desarrollo del tumor, jugando un importante papel en la evolución del CB (Weinhouse et al, 1956).

Hace casi un siglo, Otto Warburg postuló que el metabolismo energético de las células tumorales dependía básicamente de la glucólisis, aun existiendo suficiente aporte de O<sub>2</sub> (Suvà, Riggi, Bernstein, 2013). Warburg especuló con que este hecho, denominado “efecto Warburg”, quizás estuviera relacionado con la existencia de una alteración funcional en las mitocondrias de las células tumorales (Hanahan, Weinberg, 2000). Otros estudios han puesto de manifiesto, sin embargo, que el metabolismo oxidativo de las células tumorales es normal e incluso está aumentado (Koppenol, Bounds, Dang, 2011), y que la mayoría del ATP consumido por las células tumorales procede de la oxidación aeróbica (Curry et al, 2013).

Sin embargo, y dependiendo de tumores, la producción de ATP a partir de la vía glucolítica puede oscilar entre el 10 y el 70 % (Kaldma et al, 2014). Dado que desde el punto de vista de la eficiencia energética la glucólisis anaeróbica es muy inferior a la aeróbica (2-3 vs 38-39 moles ATP/mol glucosa), y que el acúmulo intracelular de ácido láctico resulta perjudicial para las células, algunos investigadores han contemplado la glucólisis anaerobia como una característica biológica de las células tumorales (Pouysegur, Dayan, Mazure, 2006;

Swierczynski, Hebanowska, Sledzinski, 2014); sin embargo, la glucólisis no sólo aporta energía de forma rápida en casos de hipoxia o de daño mitocondrial, sino que obliga a las células tumorales a absorber abundante glucosa para proporcionar sustratos para el metabolismo de los lípidos, nucleótidos y aminoácidos (Fisher, 1984; Kroemer, Pouyssegur, 2008), como ya se ha comentado. La abundante absorción de glucosa por parte de las células tumorales dificulta el aporte de nutrientes a las células normales adyacentes. Por tanto, el significado real de tan alta tasa glucolítica no sería tanto el aportar energía a la célula tumoral como el proporcionar metabolitos intermediarios para otras rutas metabólicas (Ward, Thompson, 2012). Por otra parte, la propia glucólisis también puede producir peróxidos e inducir mutaciones en el ADN, todo lo cual favorece la proliferación y diseminación de las células tumorales (Sotgia et al, 2011).

La mayoría de las células tumorales pueden mantener el crecimiento ajustando el metabolismo a las condiciones del microambiente. Así, por ejemplo, en los tumores sólidos las células más superficiales utilizan principalmente la oxidación aeróbica, mientras las células más profundas utilizan la glucólisis anaeróbica para la obtención de energía debido al ambiente hipóxico. La dependencia de cada subconjunto de células de un metabolismo diferente podría formar un simbionte metabólico a través del mecanismo de la lanzadera extracelular de lactato (Guppy et al, 2002; Vander Heyden, Cantley, Thompson, 2009).

Por otra parte, y tal y como ya se ha comentado, las células del CB exhiben una aumentada contribución de la glucosa al ciclo de Krebs en relación con las células pulmonares normales (Chang, Fang, Gu, 2020) mientras tienen diferentes tasas glucolíticas y capacidades mitocondriales. De hecho, la proporción de células hipóxicas en el CBNCP es constantemente baja y no hay una correlación significativa entre hipoxia y metabolismo de la glucosa (Cherk et al, 2006; Hsieh et al, 2018). En este sentido, los fenotipos metabólicos de las células CB pueden autorregularse dependiendo de las características del microambiente (Feinberg et al, 2017).

Recientemente, se ha visto en células de tejido pulmonar tumoral resecado quirúrgicamente que dichas células presentaban altas concentraciones de metabolitos intermediarios derivados de la glucosa (lactato, alanina, ácido succínico, etc) en comparación con las células pulmonares normales (Fan et al, 2009), al igual que una sobreexpresión de piruvato y piruvato-carboxilasa (Sellers et al, 2015), todo lo cual acrecienta la evidencia de que durante la carcinogénesis y progresión del CB existe una marcada remodelación metabólica (Kerr, Martins, 2018).

#### 5.5.2.1.- Ciclo de Krebs “truncado” y moléculas clave del metabolismo de la glucosa.

Además de ATP, el ciclo de Krebs proporciona gran cantidad de metabolitos intermediarios para la proliferación de las células tumorales. Varios estudios han puesto de manifiesto que, a pesar de ser el principal proveedor de ATP (Curry et al, 2013), el objetivo principal del ciclo de Krebs en las células tumorales no es tanto el proporcionar ATP como el satisfacer las necesidades de proliferación e invasión celular (Le et al, 2012).

Warburg especuló con que la afectación de la función mitocondrial estaba relacionada con la expresión anormal de elementos clave de la cadena respiratoria, con la disfunción de la cadena de transporte de electrones, y con la expresión anormal de los genes mitocondriales (Parlo, Coleman, 1986; Vaitheesvaran et al, 2015). En algunos tumores, la alteración de la cadena respiratoria induce un aumento del contenido de especies reactivas de oxígeno, las cuales pueden inhibir la aconitasa, enzima clave del ciclo de Krebs que cataliza el paso de citrato a isocitrato, y, en consecuencia, inducir un aumento del primero en la mitocondria. El citrato puede ser descompuesto en acetil-CoA y ácido acetoacético, que tras ser transportados hasta el citoplasma podrán entrar en la síntesis de lípidos y proteínas. A este proceso se conoce con el nombre de “ciclo de Krebs truncado” (Wu, Galan-Acosta, Norberg, 2015).

En el proceso del “ciclo de Krebs truncado”, la glucólisis proporciona a las células tumorales suficiente energía. Diferentes células del CBNCP tienen diferentes tasas glucolíticas. Así, los enzimas de la glucólisis: hexokinasa 2 (HK2), fosfofructokinasa (PFK), piruvato-kinasa (PKM) y láctico-deshidrogenasa (LDH) se ha visto que están sobreexpresadas en el CB (Li, Gu, Zhou, 2015). Por tanto, inhibiendo la expresión de estos enzimas glucolíticos se podría suprimir la proliferación de las células tumorales a través de la vía de señalización AKT (Scaglia, Igal, 2008), que es una vía de transducción de señales que promueve el crecimiento y la supervivencia celular al inhibir los procesos apoptóticos en respuesta a señales extracelulares. La proteína clave involucrada en esta vía es la AKT1 (proteína quinasa B). Por otra parte, la tasa glucolítica está relacionada con la transducción de la señal de apoptosis, por lo que bloquear la glucólisis también podría inhibir significativamente el comportamiento de las células tumorales (Chiang et al, 2018).

Finalmente, los genes conductores del CB (por ej. K-ras y EGFr) pueden llevar también a un aumento del metabolismo de la glucosa (Kerr, Martins, 2018). Recientes investigaciones han mostrado que mutaciones en K-ras o EGFr inducen aumentos de la captación de la glucosa y de la glucólisis, lo cual conduce, a su vez, a cambios en el microambiente extracelular que pueden facilitar la aparición y desarrollo del CB (Jones, Thompson, 2009; Schulze, Harris, 2012; Ying et al, 2012; Brunelli et al, 2014). Así pues, el

microambiente tisular es un importante determinante de los fenotipos metabólicos tumorales (Davidson et al, 2016).

#### 5.5.2.2.- Vía de las pentosas-fosfato.

Para mantener su capacidad de proliferación las células tumorales requieren no sólo ATP sino también nucleoproteínas y proteínas funcionales y estructurales (Sosa et al, 2013). Los metabolitos intermediarios (glucosa-6-fosfato) sintetizados durante la glucólisis activan la vía de las pentosas-fosfato a través de la glucosa-6-fosfato (G-6-P) deshidrogenasa y/o de la transcetolasa (Vander Heiden, 2011; Butler et al, 2013). La vía de las pentosas-fosfato no genera ATP, pero tiene dos funciones importantes; 1) la generación de NADPH para síntesis reductoras como las de los ácidos grasos y esteroides; y 2) la formación de ribosa para la biosíntesis de nucleótidos y ácidos nucleicos (Mayes, 1994).

La vía de las pentosas-fosfato tiene dos fases, una oxidativa y otra no oxidativa. La fase que involucra a la G-6-P deshidrogenasa es la fase oxidativa, que es irreversible, y a partir de la cual se genera gran cantidad de NADPH que puede proporcionar sustratos metabólicos y equivalentes reductores para el metabolismo lipídico (lipogénesis y esteroidogénesis), en tanto que la fase que involucra a la transcetolasa es la fase no oxidativa, que es reversible, y que dará lugar a la formación de ribosa-5-fosfato, que será utilizada para la síntesis de nucleótidos y ácidos nucleicos, incluidos el ADN y ARN (Mayes, 1994).

Un creciente número de estudios han confirmado la relación entre la expresión y la actividad de la NADPH oxidasa, la cual cataliza la reacción de oxidación del NADPH a  $\text{NADP}^+$ , utilizando para ello  $\text{O}_2$  molecular y produciendo radical superóxido ( $\text{O}_2^-$ ), y como la inhibición de la función de la NADPH-oxidasa frena la proliferación e invasión de las células tumorales (Kuroda et al, 2005; Han et al, 2016). La NADPH-oxidasa puede también estimular la glucólisis y promover el metabolismo de la glutamina en las células tumorales (Zeng et al, 2016).

El glutatión, tripéptido no proteínico constituido por tres aminoácidos: ácido glutámico, cisteína y glicina, constituye el principal antioxidante de las células, es ubicuo y ayuda a protegerlas de las especies reactivas del oxígeno, como radicales libres y peróxidos. Las concentraciones de glutatión en las células tumorales se ha visto que son altas, lo que puede ser un factor importante en la resistencia a la quimioterapia basada en el platino (Yang et al, 2006). Por tanto, el NADPH y el glutatión pueden, ambos, aumentar el efecto anti-apoptosis y estimular la vía de las pentosas-fosfato en las células tumorales (Chang, Fang, Gu, 2020).

### 5.5.2.3.- Aumento del metabolismo de los ácidos grasos endógenos en el CB.

#### 1.- *Regulación del metabolismo de los ácidos grasos (FA) endógenos.*

Los FA absorbidos por las células desde la sangre son llamados FA exógenos para diferenciarlos de los sintetizados por la propia célula, que son los FA endógenos. Generalmente, los FA exógenos satisfacen las demandas metabólicas de las células normales, por lo que, con excepción del hígado, tejido adiposo y la mama durante la lactancia, las células raramente sintetizan FA de novo (Menéndez, Lupu, 2007). Sin embargo, los investigadores descubrieron hace más de 60 años que los FA requeridos para la proliferación de las células tumorales provienen fundamentalmente de la síntesis endógena (Medes, Thomas, Weinhouse, 1953).

Debido a las altas demandas de las células tumorales para su proliferación, los FA exógenos no pueden satisfacer todos sus requerimientos energéticos, y es por esto que aquellas activan la síntesis endógena de FA. En consecuencia, la mayoría de las enzimas participantes en la síntesis endógena de FA, tales como la ATP-citratoliasa (ACLY), la ácido graso-sintetasa (FASN) y la acetil-CoA-carboxilasa (ACC) se encuentran muy activadas (Currie et al, 2013).

Las anomalías del metabolismo de los FA podrían dar lugar al CB. Así, un metaanálisis encontró una correlación inversa entre el exceso de masa corporal (IMC > 25 kg/m<sup>2</sup>) y la incidencia de CB (Yang et al, 2013; Duan et al, 2015). Otro estudio ha encontrado una asociación entre los niveles de colesterol total (valor de corte: 205 mg/dl) y el CBNCP resecable (Sok, Ravnik, Ravnik, 2009). El colesterol aumentaría la actividad señalizadora de EGFr (Ringerike et al, 2002). Finalmente, el metabolismo endógeno de los FA ha sido correlacionado positivamente con la expresión de EGFr, por lo que la vía de los FA podría resultar útil como potencial objetivo terapéutico en el adenocarcinoma de pulmón (Yano, 2012).

Los sustratos metabólicos para la síntesis endógena de los FA proceden de la ruptura del ácido cítrico en acetil-CoA y oxaloacetato merced a la acción catalizadora de la ATP-citratoliasa (ACLY), en tanto que el ácido cítrico procede del ciclo de Krebs “truncado”. El acetil-CoA da lugar a malonil-CoA (Mal-CoA), reacción catalizada por la acetil-CoA-carboxilasa (ACC), tras lo cual se agregarán otros 7 malonil-CoA hasta formar el ácido palmítico, de 16 C, bajo la acción catalizadora de la ácido graso-sintetasa (FASN). El ácido palmítico forma lípidos esenciales de las células bajo el efecto catalítico de otros enzimas específicos (Zaidi, Swinnen, Smans, 2012).

La ATP-citratoliasa (ACLY) es el puente, pues, entre el metabolismo de la glucosa y el de los lípidos. Estudios in vivo e in vitro han demostrado el papel clave de la ATP-citratoliasa (ACLY) en la evolución del tumor, ya que puede mediar en la aparición de CB a través de su

participación en el metabolismo de los FA endógenos. Así, los pacientes con una alta expresión de ATP-citratoliasa (ACLY) han mostrado una menor esperanza de vida que los pacientes con una expresión negativa de la misma (Csanadi et al, 2015). Por otra parte, la inhibición de ACLY dificulta la proliferación del CBNCP, por lo que ACLY podría ser un nuevo objetivo terapéutico para el tratamiento del CB (Bauer et al, 2005; Osugi et al, 2015). Finalmente, FASN es un enzima clave que cataliza la síntesis de lípidos y que tiene una alta expresión en las células del CB (Wang et al, 2002; Visca et al, 2004), lo cual está estrechamente relacionado con la capacidad de proliferación, invasión, diseminación y anti-apoptosis de las células tumorales, así como con el pronóstico del tumor (Orita et al, 2007).

La acetil-CoA carboxilasa (ACC) contiene dos subtipos, la ACC1 y la ACC2. La ACC1 es la primera enzima que cataliza la síntesis endógena de FA. El malonil-CoA, producido por la acción catalizadora de la ACC2, puede reprimir la entrada de FA dentro de las mitocondrias para la  $\beta$ -oxidación de los FA; por tanto, coordina la síntesis de FA con la  $\beta$ -oxidación y la síntesis de cetonas. La deficiencia o inhibición de ACC bloquea completamente la síntesis de ácidos grasos, lo cual refleja que en las células tumorales esta vía metabólica está estrictamente regulada por los genes que codifican la ACC (Crunkhorn, 2016; Mizojiri et al, 2018).

## *2.- El papel del metabolismo de los ácidos grasos endógenos en el CB.*

Los lípidos sintetizados en el interior de las células tumorales tienen múltiples funciones.

Así, y en relación con los ácidos grasos (FA), su  $\beta$ -oxidación intramitocondrial produce acetil-CoA, que entrará en el ciclo de Krebs con el fin de producir ATP. Además, los FA también participan directamente en la proliferación celular (Han et al, 2015). El metabolismo de los FA endógenos también puede contribuir a la regulación de la transición epitelio-mesenquimal, influenciando así la capacidad invasiva y metastásica de las células tumorales (Jiang et al, 2015).

Señales lipídicas, tales como la prostaglandina E2 (PgE2), el ácido lipofosfatídico (LPA) y la esfingosina-1-fosfato (S1P), pueden atraer macrófagos y células inmunes y estimular la angiogénesis tumoral (Mendelson, Evans, Hla, 2014; Kazlauskas, 2015). La PgE2 puede inhibir la activación de los macrófagos sensibilizados contra el tumor, ayudando así a las células tumorales a escapar del control inmunitario (Luan et al, 2015).

Los fosfolípidos son un importante componente de las membranas celulares. Los fosfolípidos reducidos pueden alterar la conducción bioeléctrica de organelas con membranas y

células. Además, los fosfolípidos participan en la acetilación de proteínas y otras modificaciones proteicas tras su traducción. Fosfatidil-inositol, fosfatidil-serina y lecitina pueden formar el pool estructural lipídico para promover la activación del factor del crecimiento y participar en la activación de importantes vías de señalización, tales como la fosfoinositida-3-kinasa (PI3K) / proteinkinasa B (AKT), Ras y Wnt (Röhrig, Schulze, 2016).

Por otra parte, múltiples moléculas pueden influenciar la actividad del metabolismo de los FA endógenos. Por ejemplo, las proteínas de unión a elementos reguladores de esteroides (SREBPs o sterol regulatory element binding protein) son importantes factores de transcripción en la regulación de los esteroides y la síntesis de lípidos, y pertenecen a un miembro de la familia del factor de transcripción hélice-bucle-hélice básico (hélix-loop-hélix) con, al menos, tres espliceosomas o complejos de corte y empalme (SREBP1a, SREBP1c y SREBP2). En condiciones normales, SREBP y la proteína activadora de la escisión de SREBP (SCAP) forman los compuestos en el retículo endoplásmico, y SREBP entra en el núcleo celular después de que las células sean excitadas por señales estimuladoras. Mientras tanto, las expresiones de ACLY, ACC y FASN son reguladas (Chang, Fang, Gu, 2020).

Las vías inhibitorias del metabolismo lipídico quizás sean, pues, un posible tratamiento alternativo para el adenocarcinoma de pulmón (Yano, 2012).

### *3.- El significado del metabolismo de FA endógenos.*

Las células tumorales eligen la síntesis endógena de FA aún al precio de utilizar abundantes ATPs y metabolitos. Tal enfoque metabólico les proporciona a las células del CB una rápida proliferación y capacidad de invasión. En modelos de CB de rata se han descubierto dos diferentes genes conductores que estimulan el metabolismo de los FA endógenos, el K-rasG12D, P53<sup>fl/fl</sup> y el K-rasG12D/LKB1<sup>fl/fl</sup> (Svensson et al, 2016; Svensson, Shaw, 2016), lo que pone de manifiesto que el metabolismo de los FA endógenos le proporciona al CB substratos esenciales.

Muchos fármacos antitumorales dirigidos contra los enzimas clave del metabolismo lipídico están siendo investigados basándose en el activo metabolismo existente en las células tumorales (Chang, Fang, Gu, 2020). El descubrimiento de eficaces objetivos terapéuticos basados en el metabolismo lipídico puede resultar muy útil para el diseño de herramientas que permitan vencer al CB.

### 5.5.3.- MECANISMOS MOLECULARES RELACIONADOS CON LA REMODELACIÓN METABÓLICA DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO.

#### 5.5.3.1.- Vía de señalización PI3K/AKT/mTOR.

PI3K/AKT/mTOR es una vía de señalización típica que regula la proliferación, migración, supervivencia, metabolismo y apoptosis celular. Recibe principalmente señales RTK extracelulares (por ej. EGFR1/2/3/4, PDGFR, VEGFR, IGF-1R y HERs) para activar señales PI3K intracelulares. Las señales PI3K activan al 2º mensajero y éste se une a la estructura PH de AKT para activarla. AKT activa, a su vez, a la proteína mTOR al inhibir la formación del compuesto TSC1/TSC2 y de PRAS40, un importante factor regulador negativo de esta vía (Polivka, Janku, 2014). mTOR participa en la transcripción y metabolismo de las proteínas celulares regulando muchos factores tras su activación y, por tanto, influyendo en el crecimiento y proliferación celular. El 50-73 % de los CBNCP tienen una alta expresión de proteína AKT, lo cual les confiere un mal pronóstico (Tang et al, 2006), mientras un 2-5 % de pacientes con CBNCP tienen mutaciones de PI3K y AKT. Además, el 70 % de los pacientes con CBNCP carecen de factor regulador negativo PTEN de la vía de señalización PI3K/AKT/mTOR, lo que también empeora el pronóstico. La vía PI3K/AKT/mTOR, también participa en la regulación de la transición epitelio-mesénquimal (EMT) y de la glucólisis en las células tumorales (Chen et al, 2016; Gong et al, 2018).

La inhibición de la vía PI3K/AKT/mTOR puede inhibir, a su vez, la proliferación de mecanismos contra los inhibidores de la tirosinkinasa (TKI) en el CBNCP, lo que indica que la interrupción de esta vía podría ser una estrategia de tratamiento para la resistencia a los TKI (Donev et al, 2011; Gadgeel, Wozniak, 2013).

En resumen, la vía de señalización PI3K/AKT/mTOR participa en el metabolismo energético y en los procesos de proliferación, autofagia, apoptosis y regulación de otras funciones biológicas de las células tumorales (Papadimitrakopoulo, 2012; Fumarola et al, 2014; Yip, 2015; Li et al, 2016).

#### 5.5.3.2.- Vía de señalización MEK/ERK/AMPK.

Las proteínas tirosinkinasa (PTK) extracelulares también pueden inducir la activación de Raf cuando se activa PI3K. Una vez activado, Raf activa, a su vez, y de forma sucesiva, a MEK, ERK, y AMPK. Finalmente, la vía de señalización MEK/ERK/AMPK es activada y participa en la aparición y desarrollo de las células tumorales. La vía de señalización

MEK/ERK/AMPK percibe principalmente cambios de energía a nivel intracelular. Las células pueden activar AMPK automáticamente bajo condiciones de hipoxia, isquemia, hambre y ejercicio. Una vez activado, AMPK puede aumentar el aporte de ATP y regular los niveles metabólicos de glucosa y lípidos. La inhibición de la glucólisis sensibiliza al CBNCP con la mutación T790M a los inhibidores irreversibles de EGFR a través de la vía AMPK/mTOR/Mcl-1 (Kim et al, 2013). Por tanto, AMPK es también considerado como el monitor de los cambios de nivel energético (Hardie, Ashford, 2014; Jeon, Hay, 2015; Hardie, 2015; Hart et al, 2015).

De acuerdo con los estudios, entre un 3 % y un 5 % de los pacientes con CBNCP tiene mutaciones en BRAF (Jetschke et al, 2015), y algunos otros tienen mutación de MEK, el cual podría ser usado como gen conductor del CBNCP (Pratilas et al, 2008).

ERK puede participar también en la creación de un microambiente inflamatorio de las células tumorales (Zhang et al, 2012). La vía de señalización MEK/ERK/AMPK puede participar en la regulación del desarrollo de resistencias a los fármacos del CBNCP (Li et al, 2011), y sus retardantes han sido aplicados en estudios clínicos en fase II (Rinehart et al, 2004).

La vía MEK/ERK/AMPK es importante, por tanto, para la proliferación y apoptosis de las células tumorales (Nguyen et al, 2003; Nguyen et al, 2004).

#### 5.5.3.3.- Otros mecanismos moleculares en la remodelación metabólica del CB.

Existen estudios que han encontrado moléculas que pueden ejercer efectos inhibidores o promotores de la progresión del CB inhibiendo o estimulando la glucólisis, respectivamente (Chang, Fang Gu, 2020). En este sentido, son moléculas que frenan la glucólisis y, por tanto, la progresión del CB: MiR-128 (inhibidor de AKT), MiR-512-5p (inhibidor de p21), MiR-449a (dirigido a LDHA), p53 (dirigido a RRAD), albendazol (inhibidor de HIF-1 $\alpha$ ), resveratrol (inhibidor de HK2), deguelin (inhibidor de HK2), FBP1, clotrimazol (dirigido contra FDP), y nerium oleander (dirigido contra lactato). Por el contrario, estimulan la glucólisis y el metabolismo de la glutamina y, por tanto, la progresión del tumor: MiR-214 (a través de la vía HK2), NADPH-oxidasa-4 (NOX4) (a través de la vía PI3K/AKT),  $\alpha$ -enolasa (a través de la vía PI3K/AKT), LncRNA-CRYBG3 (a través de LDHA), BarH-like homeobox 2 (Barx2) (a través de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina), pequeño modificador ubiquitín-like 1 (SUMO) (a través de PKM2, y proteína de desacoplamiento 1/3 (dirigida a HK2 y PFK).

En relación con el metabolismo lipídico, es claro que en comparación con las células pulmonares normales el metabolismo de los FA endógenos está significativamente aumentado en las células tumorales del CB, lo cual se ha asociado con un peor pronóstico (Zieba et al, 2000; Vriens et al, 2019). Como en el caso de la glucosa, existen estudios que han demostrado



metabolismo endógeno de los ácidos grasos está muy aumentado y les proporciona a las células cancerosas la energía necesaria para su proliferación y diseminación, lo cual está regulado por tres enzimas clave, que están reguladas, a su vez, por proteínas de unión a elementos reguladores de esteroides (SREBPs) (Chang, Fang, Gu, 2020).

## **6.- DIAGNÓSTICO DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO.**

El diagnóstico de certeza del CB es citológico; sin embargo, las manifestaciones clínicas, radiológicas y analíticas son fundamentales para el diagnóstico de sospecha, ya que van a determinar la indicación de diversas exploraciones dirigidas a obtener tanto el diagnóstico de certeza citohistológico (Castella, Puzo, Rodríguez-Arias, 1986) como el estadio de la enfermedad (Jaureguizar, Arrieta, 2018). De esta forma, los equipos multidisciplinares pueden ayudar a facilitar un plan de actuación que haga que la terapia a implementar sea la más indicada (Gould et al, 2013).

Aunque, y al contrario de lo que ocurre con el CBCP, la mayoría de los casos de CBNCP son de crecimiento lento, con un tiempo de duplicación de 90-180 días, algunos casos son de crecimiento rápido y pueden progresar durante el periodo de evaluación diagnóstica inicial, que suele ser de 6 semanas si los pacientes tienen síntomas tolerables y sin evidencia de complicaciones. En aquellos pacientes cuya evaluación tiene un retraso de 8 semanas o más es conveniente, sin embargo, reevaluar el estadio de la enfermedad al final de la evaluación (Gould et al, 2013; Álvarez et al, 2016).

### **6.1.- DIAGNÓSTICO CLÍNICO.**

El diagnóstico y la estadificación del CB debe comenzar con una historia clínica detallada y una exploración física completa, lo que nos va a permitir identificar síntomas o signos físicos que sugieran enfermedad localmente avanzada o metastásica, valorar el estado general del paciente, la función pulmonar, e identificar la existencia de comorbilidades.

El cuadro clínico del CB es muy variable y depende de diversos factores: lugar de origen, estadio evolutivo, forma de crecimiento y diseminación a distancia (Castella, Puzo, Rodríguez-Arias, 1986; Ramírez, Bombí, 1986; Navarro et al 2017). Es importante, por tanto, preguntar al paciente por la aparición de nuevos síntomas, tales como: tos, hemoptisis, infecciones respiratorias frecuentes, si ha notado la presencia de masas palpables, disfagia, dolor óseo, cefalea o cambios de la visión. Es importante la exploración de las fosas supraclaviculares y axilares para descartar la presencia de adenopatías a estos niveles. La auscultación del tórax

nos puede sugerir la presencia de atelectasia o derrame pleural. La presencia de hepatomegalia en la exploración abdominal puede indicar la presencia de metástasis hepáticas (Spiro, Gould, Colice, 2007).

La mayoría de los pacientes con CB se encuentran en estadios avanzados en el momento del diagnóstico, y aparecen por invasión local, regional o a distancia del tumor o por efectos paraneoplásicos (Jaureguizar, Arrieta, 2018). En este sentido, el CB es uno de los tumores que con mayor frecuencia se asocia con síndromes paraneoplásicos debido a los efectos a distancia no relacionados con metástasis (Navarro et al, 2017).

En un estudio de 2.293 pacientes con CBNCP, en el momento del diagnóstico los pacientes tenían una edad media de 64,1 años, el 70 % de los mismos eran hombres, y los síntomas por orden de frecuencia fueron: tos, disnea, dolor torácico y pérdida de peso (Kocher et al, 2015). Un 15 % de los pacientes está asintomático en el momento del diagnóstico (Álvarez et al, 2016).

#### 6.1.1.- CLÍNICA POR AFECTACIÓN LOCAL DEL TUMOR PRIMARIO.

La clínica por afectación local se caracteriza por los siguientes signos y síntomas (Latimer, Mott, 2003; Villar Álvarez et al, 2016; Walker, Bibby, Maskell, 2017; Navarro et al, 2017):

##### **1.- Tos.**

Presente en el 50-75 % de los CB en el momento del diagnóstico, es el síntoma más frecuente. Ocurre principalmente en el CB de células escamosas y en el carcinoma broncogénico de células pequeñas (CBCP) debido a la tendencia tumoral a invadir la vía aérea central. La tos productiva con expectoración mucopurulenta puede ser indicativa de adenocarcinoma mucinoso. Existen neumonías postobstructivas tanto en el CBCP como en el CBNCP.

##### **2.- Hemoptisis.**

Se encuentra en el 6-35 % de los pacientes en el momento del diagnóstico. En un paciente con hemoptisis existe evidencia de CB en el 3-34 %. Esta suele consistir en esputos hemáticos o hemoptisis ligeras pero persistentes. La hemoptisis copiosa suele ser excepcional como manifestación inicial de CB (Castella, Puzo, Rodríguez-Arias, 1986).

### **3.- Dolor torácico.**

Presente en aproximadamente un 20-49 % de los pacientes con CB. Es de características e intensidad variables, siendo más frecuente en pacientes jóvenes. El dolor típicamente se presenta en el mismo lado del tórax donde se localiza el tumor. Puede deberse a la afectación mediastínica, pleural o de la pared torácica. El dolor pleurítico sugiere infiltración pleural, tromboembolismo pulmonar o neumonía obstructiva.

### **4.- Disnea.**

Se observa en el 25-40 % de los casos en el momento del diagnóstico. Es debida a la obstrucción extrínseca o intraluminal de la vía aérea, linfangitis, neumotórax, derrame pleural, tromboembolismo pulmonar, atelectasias, o neumonía obstructiva. En algunos casos es debida a compresión extrínseca traqueal con parálisis de la cuerda vocal o por afectación diafragmática secundaria a daño en el nervio frénico. La obstrucción parcial de un bronquio puede causar unas sibilancias, mientras que el estridor suele deberse a la obstrucción de grandes vías aéreas.

#### **6.1.2.- CLINICA POR EXTENSIÓN LOCORREGIONAL.**

Caracterizada por los siguientes signos y síntomas (Latimer, Mott, 2003; Alvarez et al, 2016; Villar Álvarez et al, 2016; Reck, Rabe, 2017; Walker, Bibby, Maskell, 2017):

##### **1.- Derrame pleural maligno.**

Es un marcador de mal pronóstico, con una media de supervivencia de entre 3-12 meses. Puede presentarse como disnea o tos, aunque uno de cada cuatro pacientes está asintomático.

Cualquier tipo de CB puede provocar un derrame pleural, ya sea por invasión de la pleura o por bloqueo del drenaje linfático (Castella, Puzo, Rodríguez-Arias, 1986). La citología del líquido pleural tiene una sensibilidad del 60 %, y aumenta hasta el 75 % con una segunda toracocentesis. La guía de la British Thoracic Society advierte que con 20-40 ml es suficiente para el diagnóstico. Si la citología no es diagnóstica se recomienda la biopsia pleural. La sensibilidad de la biopsia pleural ciega es muy baja (57 %), por lo que se recomiendan biopsias guiadas por imagen o toracoscopia (Walker, Bibby, Maskell, 2017).

## **2.- Disfonía.**

Presente en el 8-10 % de los casos, se relaciona con la parálisis de la cuerda vocal por afectación del nervio laríngeo recurrente (Castella, Puzo, Rodríguez-Arias, 1986). Suele ser por compresión ganglionar mediastínica.

## **3.- Síndrome de vena cava superior.**

Produce síntomas como cefalea y disnea. Los signos clínicos son la ingurgitación yugular y circulación colateral, el edema y la plétora facial. Es más frecuente en el CBCP (Rodríguez et al, 1982).

## **4.- Síndrome de Pancoast.**

Suele aparecer en tumores apicales por invasión del plexo braquial y el simpático cervical. Es la afectación del vértice pulmonar asociada a dolor, debilidad y, a veces, edema en el hombro y brazo, síndrome de Horner (miosis, enoftalmos y ptosis palpebral), destrucción ósea, y atrofia muscular (Castella, Puzo, Rodríguez-Arias, 1986). Estos tumores apicales pueden ser difíciles de ver en una radiografía de tórax, por lo que en aquellos pacientes con dolor de hombro y que además se acompaña de signos de afectación neurológica debería realizarse una TC de tórax. Es frecuente en el CBNCP, especialmente en el carcinoma de células escamosas.

## **5.- Otros síntomas.**

Disfagia y/o estridor por compresión o invasión del esófago o de la tráquea, respectivamente, y signos de taponamiento cardiaco por afectación del pericardio.

### **6.1.3.- AFECTACIÓN EXTRATORÁCICA O PARANEOPLÁSICA.**

Entre las que cabe distinguir (Latimer, Mott, 2003; Alvarez et al, 2016; Villar Álvarez et al, 2016; Reck, Rabe, 2017; Walker, Bibby, Maskell, 2017):

#### **1.- Afectación ósea.**

Las metástasis óseas se presentan en aproximadamente un 20 % de los pacientes con CBNCP en el momento del diagnóstico, y suelen ser sintomáticas, presentando los pacientes dolor óseo y/o fracturas patológicas. La localización más frecuente es a nivel de los cuerpos vertebrales y, habitualmente, su imagen radiológica es como lesiones osteolíticas más que osteoblásticas. Deben sospecharse en todo paciente con dolor, elevación sérica de la fosfatasa

alcalina y/o hipercalcemia. Si además se acompaña de disfunción motora y/o sensorial debemos descartar una compresión de médula espinal.

### **2.- Afectación linfática.**

Las adenopatías son diagnosticadas por imagen y suelen ser asintomáticas, aunque la invasión de los ganglios hiliares puede acompañarse de sensación de opresión paraesternal (Castella, Puzo, Rodríguez-Arias, 1986).

### **3.- Afectación hepática.**

Las metástasis hepáticas suelen ser asintomáticas. Pueden detectarse en la analítica por elevación de los enzimas hepáticos, TC o tomografía por emisión de positrones (PET-TAC). Suelen ser asintomáticas o bien dar una sintomatología muy inespecífica con dolor en hipocondrio derecho, astenia o molestias digestivas. Cuando la enfermedad está muy avanzada puede aparecer ascitis o ictericia.

### **4.- Afectación neurológica.**

Están presentes en el 20-30 % de los pacientes en el momento del diagnóstico. Desde el punto de vista clínico, los pacientes con metástasis cerebrales pueden presentar una gran variedad de síntomas: cefalea, náuseas y vómitos, alteraciones del campo visual, crisis convulsivas, alteración de pares craneales, hemiparesias, etc. Son más frecuentes en el adenocarcinoma. La afectación meníngea o carcinomatosis meníngea suele aparecer en etapas avanzadas de la enfermedad y es de pronóstico infausto.

### **5.- Afectación Suprarrenal.**

Las glándulas suprarrenales son una localización frecuente de las metástasis (hasta un 40 % en las autopsias). Generalmente son asintomáticas y se detectan por TC como una masa unilateral.

### **6.- Síndromes paraneoplásicos.**

El CB es la neoplasia que se acompaña de mayor número de síndromes paraneoplásicos sin relación directa con el crecimiento tumoral ni con sus metástasis (Anderson, 1973). Están presentes en el 10 % de los pacientes con manifestaciones locales o sistémicas. Generalmente, no responden a inmunosupresores y los síntomas pueden mejorar con el tratamiento de la neoplasia de base. Los más frecuentes son el síndrome de caquexia-anorexia y la astenia.

Entre los síndromes músculo-esqueléticos, el más frecuente es la osteoartropatía hipertrófica, que incluye los conceptos de poliartritis seronegativa, acropaquia (dedos en palillo de tambor y uñas en vidrio de reloj) y crecimiento subperióstico de los huesos distales. Se caracteriza por dolor articular simétrico, sobre todo en tobillos, rodillas, muñecas y codos, y no tiene una patogenia clara (Castella, Puzo, Rodríguez-Arias, 1986). También podemos encontrar dematomiosistis y polimiosistis, que son dos formas de miopatía inflamatoria que se manifiesta como debilidad muscular y esclerodermia, asociadas, sobre todo, con el adenocarcinoma.

A nivel cutáneo destaca la hiperqueratosis, la hiperpigmentación, el *eritema gyratum retens*, y la *acantosis nigricans*.

A nivel endocrinológico encontramos la hipercalcemia tumoral sin metástasis óseas, debido a la secreción por parte del tumor de *paratohormona-like* (PTH-like), calcitriol u otras citoquinas. Es más frecuente en el carcinoma escamoso. Si es ligera puede ser asintomática, pero por encima de 15 mg/dl aparece: anorexia, náuseas, estreñimiento, letargia, hipotonía, poliuria, polidipsia, confusión, deshidratación y coma. En pacientes sintomáticos con niveles séricos de calcio superiores a 12 mg/dl se debe iniciar el tratamiento con hidratación y bifosfonatos. El síndrome de Cushing es otro de los síndromes paraneoplásicos asociado clásicamente al CB. Se debe a la producción ectópica de adrenocorticotropa (ACTH), y provoca debilidad muscular progresiva, pérdida de peso, hipertensión, hirsutismo, osteoporosis, hipopotasemia, hiperglucemia, y alcalosis hipoclorémica e hipopotasémica. Se asocia con frecuencia a la secreción ectópica de hormona melanoestimulante (MSH). Es más frecuente en el CBCP y en el CB carcinoide. En el CBCP no es rara la aparición de un síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética (SIADH) (López-González et al, 2017), el cual cursa con hiponatremia e hipernatriuria. Si las cifras de sodio en sangre son inferiores a 120 mEq/l, aparecen síntomas digestivos (anorexia, vómitos) y psíquicos (irritabilidad, cambios de carácter, etc). Debe sospecharse este síndrome ante una hiponatremia sin insuficiencia renal ni administración de diuréticos. Finalmente, el aumento de gonadotrofinas circulantes puede producir ginecomastia. Se debe con mayor frecuencia al carcinoma indiferenciado de células grandes (Castella, Puzo, Rodríguez-Arias, 1986).

A nivel hematológico, lo más frecuente es la anemia. Puede deberse a múltiples causas, incluido el tratamiento (40 % sin tratamiento; 80 % con quimioterapia). Un 15 % de los pacientes con CB presenta leucocitosis, incluida la eosinofilia (descrita en el carcinoma de células grandes), asociándose a peor pronóstico. También podemos encontrar trombocitosis y alteraciones de la coagulación, que se pueden presentar como una coagulación intravascular diseminada, síndrome de Trosseau o tromboflebitis superficial migratoria, trombosis venosa profunda o tromboembolismo.

Finalmente, pueden existir también síndromes neurológicos como el síndrome miasteniforme de Eaton-Lambert, especialmente en el CBCP (López-González et al, 2017), la degeneración cerebelar cortical y la neuropatía periférica, aunque en general son raros (Thomas, Kwok, Edelman, 2004).

## 6.2.- DIAGNÓSTICO POR IMAGEN.

### 6.2.1.- RADIOGRAFÍA DE TÓRAX.

Los pacientes con síntomas deben someterse a una imagen inicial con radiografías simples de tórax en proyecciones postero-anterior y lateral, comparándolas, si es posible, con cualquier estudio por imagen de tórax previo (Gould et al, 2013). Son indicativos de malignidad: lesión nueva, derrame pleural, nodularidad pleural, ganglios mediastínicos aumentados, lesión endobronquial, neumonía postobstructiva o atelectasia (Munden et al, 2005; Álvarez et al, 2016).

### 6.2.2.- TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA DE TÓRAX Y ABDOMEN.

Todo paciente con sospecha de CB debe someterse a una tomografía computerizada (TC) con contraste intravenoso de tórax y abdomen superior, que incluya hígado y glándulas suprarrenales, la cual proporcionará una evaluación no invasiva del tamaño del tumor (T), la presencia de adenopatías mediastínicas (N), y de metástasis intra o extratorácicas (Toloza, Harpole, McCrory, 2003; Lim et al, 2010; Álvarez et al, 2016; Detterbeck et al, 2017).

Las lesiones de densidad sólida en la TC que permanecen estables en tamaño durante al menos dos años tienen bajo riesgo de ser malignas (Gould et al, 2013). Los nódulos subsólidos y parcialmente sólidos a menudo crecen más lentamente, por lo que se necesita un periodo más prolongado de estabilidad para excluir la malignidad (Seemann et al, 2000). Son imágenes sugerentes de malignidad: nódulo pulmonar solitario grande (más de 10 mm), bordes irregulares o espiculados, localización en el lóbulo superior, cavitación de paredes gruesas, presencia o desarrollo de un componente sólido en una lesión en vidrio deslustrado, y detección de crecimiento. Se deben sospechar metástasis pulmonares ante la presencia de nódulos múltiples en un paciente con una malignidad extratorácica conocida (Álvarez et al, 2016).

La TC permite identificar tumores centrales o apicales (tumor de Pancoast) con radiografía de tórax normal (Verschakelen, De Wever, Bogaert, 2004), y sigue siendo muy útil para la estadificación del CB; sin embargo, los avances en otros métodos de diagnóstico por la

imagen, específicamente la tomografía por emisión de positrones con TC (PET-TC) y la resonancia magnética (RM) pueden mejorar la precisión de la estadificación inicial en comparación con la TC sola, y una evaluación precisa de la respuesta al tratamiento (Reck, Rabe, 2017).

En pacientes afectos de CBCP una TC craneal o RM cerebral puede ser útil incluso en pacientes asintomáticos con enfermedad localizada en los que se vaya a realizar tratamiento con intención radical, ya que casi un 10 % de ellos presentarán afectación cerebral oculta (López-González et al, 2017).

De igual modo, y debido a la mayor prevalencia de metástasis cerebrales ocultas en pacientes con CBNCP en estadio III o IV, algunos autores creen que en estos pacientes está justificada la realización de una TC craneal de rutina, aunque hay poca evidencia de que la detección temprana y el tratamiento de metástasis ocultas mejoren los resultados (Seemann et al, 2000). Si hay imágenes dudosas de metástasis cerebrales en la TC de cráneo debe realizarse una RM cerebral.

#### 6.2.3.- TOMOGRAFÍA POR EMISIÓN DE POSITRONES (PET).

Los métodos de imagen moleculares están siendo usados actualmente en la estadificación de los pacientes con CB, tanto CBNCP como CBCP (Martucci et al, 2020). Es una prueba diagnóstica no invasiva, indicada en el estudio del nódulo pulmonar solitario y en el estudio de extensión del CBNCP y CBCP. Es de gran utilidad para identificar la afectación ganglionar mediastínica y a distancia no diagnosticada con otras pruebas, con un valor predictivo negativo superior al 90% (Navarro et al, 2017). Así, una PET negativa a nivel mediastínico se considera lo suficientemente fiable como para evitar una mediastinoscopia al paciente; sin embargo, debe realizarse una confirmación histológica siempre que haya captaciones patológicas en la PET para determinar si es posible el tratamiento quirúrgico del tumor primario. La combinación de PET con fluorine-18-fluorodeoxiglucosa y TC (18F-FDG PET-TC) permite una evaluación muy exacta del mediastino (Ung et al, 2007) y mejora la estadificación sobre la exploración realizada sólo con PET. Sin embargo, y a pesar de que dos ensayos clínicos sugieren que el uso de una PET-TC reduce las toracotomías inútiles y es, probablemente, superior a cualquiera de las dos modalidades por separado, no se ha demostrado que mejore la supervivencia (Fischer et al, 2009; Ozcan Kara et al, 2011). Asimismo, en los casos de CBCP permite determinar la estrategia terapéutica (Martucci et al, 2020).

En relación con las metástasis cerebrales, la escasa sensibilidad de la PET para este tipo de lesiones limita esta modalidad en la detección de CBNCP cerebral (Álvarez et al, 2016).

Por otra parte, la afectación meníngea o carcinomatosis meníngea se puede diagnosticar con RM y confirmarse con el estudio del líquido cefalorraquídeo por punción lumbar (Navarro et al, 2017).

En relación con la afectación ósea, la PET-TC diagnostica la afectación ósea con más sensibilidad que la TC o el rastreo óseo (Navarro et al, 2017).

Asimismo, la PET-TC y/o la resonancia magnética (RM) son útiles para distinguir un adenoma benigno de una masa suprarrenal maligna. El diagnóstico histológico se confirma con una punción aspiración con aguja fina (PAAF) (Navarro et al, 2017).

Finalmente, en los últimos años, la tomografía por emisión de positrones (PET) ha tomado valor en la planificación del tratamiento radioterápico y también en la reestadificación tras dicho tratamiento, ayudando a distinguir entre fibrosis postradioterapia y tumor viable (López-González et al, 2017).

#### 6.2.4.- GAMMAGRAFÍA ÓSEA.

Únicamente estaría indicada si el paciente presentase síntomas de diseminación ósea, tales como dolor, hipercalcemia o elevación de fosfatasa alcalina (Navarro et al, 2017).

#### 6.3.- ANALÍTICA.

En todos los pacientes con CB debe realizarse una analítica completa que incluya: hemograma, iones séricos, calcio, fosfatasa alcalina, albúmina, pruebas de función hepática (ALT, AST, LDH, bilirrubina total), y renal (creatinina, y filtrado glomerular) (Jaureguizar, Arrieta, 2018).

Las determinaciones analíticas resultan útiles tanto en el diagnóstico del CB como en el seguimiento del tratamiento, ya que permiten valorar la alteración de órganos vitales y/o los efectos secundarios del tratamiento llevado a cabo (Jaureguizar, Arrieta, 2018), y también nos orientan sobre las pruebas adicionales que debemos realizar (Spiro, Gould, Colice, 2007).

La existencia de alteraciones epigenéticas en pulmón y sangre que pueden ser utilizadas como potenciales marcadores de diagnóstico precoz, seguimiento y pronóstico del CB (Álvarez et al, 2016), ha hecho que las pruebas basadas en sangre (biopsias líquidas) estén ganando popularidad, ya que brindan la oportunidad de obtener el genotipo de una manera menos invasiva y menos costosa a partir de la carga mutacional tumoral existente en el ADN libre circulante, y pueden ofrecer una oportunidad para controlar las características moleculares

de un cáncer durante el transcurso del tratamiento (Jaureguizar, Arrieta, 2018; Smolle, Leithner, Olschewski, 2020).

Finalmente, la remodelación metabólica ha sido ampliamente aceptada como base a partir de la cual detectar nuevos biomarcadores tumorales (Hannahan, Weinberg, 2011).

#### 6.4.- DIAGNÓSTICO DE CONFIRMACIÓN CITO HISTOLÓGICA.

A pesar de que las imágenes no invasivas son extremadamente útiles, el diagnóstico histológico sigue siendo el elemento estándar para confirmar el diagnóstico de CB y controlar la respuesta al tratamiento (Reck, Rabe, 2017). En efecto, tras el diagnóstico probable de CB el siguiente paso es obtener un diagnóstico histológico o citológico de la lesión para su confirmación (Ernst, Silvestri, Johnstone, 2003).

La obtención de tejido tumoral para el diagnóstico de confirmación de CB puede realizarse de diferentes formas (Schwartz, Rezaei, 2013; Silvestri et al, 2013; Álvarez et al, 2016; Navarro et al, 2017; Jaureguizar, Arrieta, 2018).

##### 6.4.1.- TUMOR PRIMARIO.

###### **1.- Citología del esputo.**

El estudio citológico del esputo representa, por su sencillez, la primera exploración a realizar cuando se sospecha la existencia de un CB (Marín, 1986). Un citólogo experimentado logra confirmar la presencia de células neoplásicas en más del 50 % de los casos (Rosa, Prolla, Gasta, 1973). El rendimiento global de la técnica se halla en relación directa con el tamaño y la localización del tumor, siendo los situados en bronquios principales los que lógicamente lo aportan más alto (40-80 %), y también el número y calidad de la muestra. Se recomienda recoger 3 muestras de expectoración matutina inmediatamente después de despertarse durante 3 días consecutivos, ya que las secreciones bronquiales tienden a acumularse durante el sueño.

###### **2.- Fibrobroncoscopia.**

La fibrobroncoscopia debe realizarse prácticamente siempre en un CB, incluso en aquellos casos en el que un estudio citológico previo haya confirmado la sospecha diagnóstica de CB (Marín, 1986), ya que no sólo resulta útil para el diagnóstico, pues permite obtener muestras de lesiones endobronquiales (biopsia y citología con lavado y cepillado bronquial), sino también para la estadificación del pulmón, ya que aporta información sobre si existe afectación tumoral de la porción distal de la tráquea o de la carina, datos que determinan la

reseccabilidad o no del tumor y permiten planificar el tratamiento quirúrgico más apropiado (lobectomía, neumonectomía o resección en cuña).

En los casos en que el tratamiento de elección es quirúrgico se obtiene un diagnóstico más completo con el estudio de la pieza de resección. En este sentido, el factor tamaño es importante en el diagnóstico, ya que los carcinomas pulmonares no siempre son uniformes, pues suelen tener áreas de distinta morfología y, por tanto, de diferenciación variable (Ramírez, Bombí, 1986).

En lesiones centrales, la broncoscopia permite un diagnóstico histológico o citológico en un 80-85 % de los casos. En las lesiones periféricas, por el contrario, es poco rentable, si bien su eficacia aumenta si se hace bajo control radiológico (Navarro et al, 2017).

### **3.- Punción con aguja fina transtorácica (PAAF) o aguja gruesa (BAG), con control por TC.**

Se utiliza para el diagnóstico de lesiones periféricas. Para ello, se introduce, bajo control de un amplificador de imágenes, una aguja larga y de pequeño calibre (20-22 G), parecida a las que se utilizan para la realización de punciones lumbares, a través de la pared torácica hasta alcanzar el tumor, tras lo cual se aspira mediante una jeringa una pequeña muestra para citología con la PAAF (Sinner, 1979), o con agujas automáticas para estudio histológico con la BAG.

El rendimiento de esta técnica es de casi el 80 % para tumoraciones superiores a 3-4 cm de diámetro (Marín, 1986).

Sus principales complicaciones son el neumotórax (un 15 % requiere drenaje) y la hemorragia pulmonar, que suele ser autolimitada (Navarro et al, 2017).

### **4.- Punción con aguja fina transtorácica (PAAF) o aguja gruesa (BAG) con control de ecografía torácica.**

Se utiliza para el diagnóstico de lesiones pulmonares periféricas en contacto con la pleura. La técnica es similar a la descrita anteriormente, pero se realiza guiada por ecografía torácica.

#### **6.4.2.- GANGLIOS REGIONALES.**

El estudio del mediastino es prioritario para definir el estadio y, por tanto, seleccionar a los pacientes con CB candidatos a un tratamiento quirúrgico.

## 1.- Técnicas no quirúrgicas.

### **1.1.- Fibrobroncoscopia con biopsia transbronquial.**

Para valorar ganglios paratraqueales, subcarinales e hiliares. Tiene una sensibilidad diagnóstica del 50-90 %.

### **1.2.- Ecoendoscopia con biopsia.**

Se realiza en ganglios posteriores o inferiores, como subcarinales, en mediastino inferior y aortopulmonares.

### **1.3.- Ecografía endobronquial con biopsia transbronquial (EBUS).**

Es superior a la fibrobroncoscopia con biopsia transbronquial, por lo que la EBUS se ha convertido en la modalidad más común utilizada para el diagnóstico y estadificación del CBNCP debido a su alta precisión diagnóstica para acceder a los tumores primarios centrales y a la mayoría de los ganglios mediastínicos (paratraqueales, subcarinales e hiliares), lo que permite un diagnóstico más rápido y reduce el tiempo para iniciar el tratamiento (Navani et al, 2012; Reck, Rabe, 2017).

## 2.- Técnicas quirúrgicas.

### **2.1.- Mediastinoscopia.**

Se trata de un procedimiento invasivo con baja morbimortalidad, que debe realizarse únicamente si el tratamiento va a depender de su resultado. Con esta técnica es posible biopsiar los ganglios paratraqueales, mediastínicos superiores y subcarinales anteriores; sin embargo, no es posible acceder a los ganglios subcarinales posteriores, mediastínicos inferiores y anteriores, a los de la ventana aortopulmonar, y a los de la región prevascular y retrocava.

La mediastinoscopia anterior (procedimiento de Chamberlain) es un procedimiento alternativo para la evaluación del mediastino izquierdo.

### **2.2.- Toracocentesis y videotoracoscopia.**

Un tercio de los pacientes presenta derrame pleural maligno en el momento del diagnóstico lo que convierte al tumor en irreseccable, por lo que resulta imprescindible la confirmación histológica de malignidad. Con la toracocentesis se diagnostican aproximadamente un 65 % de derrames pleurales malignos. Se debe realizar una segunda

toracocentesis si la realizada inicialmente fue negativa, ya que se estima que aproximadamente un 30 % de estas segundas son positivas cuando la toracocentesis inicial es un falso negativo.

La videotoroscopia permite visualizar directamente la superficie pleural, tomar biopsias de nódulos pleurales y de los ganglios mediastínicos ipsilaterales. Tiene una sensibilidad del 95 %, y se debe realizar cuando la toracocentesis es negativa.

#### 6.5.- INMUNOHISTOQUIMIA.

Se utiliza generalmente para clasificar los CBNCP y para distinguirlos de otros cánceres que afectan al pulmón (Jaureguizar, Arrieta, 2018). Los principales marcadores de inmunohistoquimia usados son los siguientes (Van Eijk et al, 2011; Travis et al, 2013; Reck, Rabe, 2017):

1.- El adenocarcinoma suele ser positivo para el factor de transcripción tiroideo (TTF-1), mucina, napsina A, surf-A, y surf-B.

2.- El carcinoma de células escamosas suele ser positivo para p63, citoqueratina 5/6, y CK7.

3.- El carcinoma adenoescamoso o de células grandes puede tener una combinación de patrones de tinción IHC característicos, tanto del adenocarcinoma como del carcinoma de células escamosas.

Es posible que los cánceres y las metástasis poco diferenciados de sitios distantes necesiten distinguirse del CBNCP primario. Como ejemplos, las lesiones que son clásicamente negativas en CBNCP son CK20 (típicamente positivo en adenocarcinoma de colon) y receptor de estrógenos y progesterona (típicamente positivo en el adenocarcinoma de mama), distinguiendo así el tejido de origen para el adenocarcinoma encontrado en el pulmón.

Por otra parte, la determinación de mutaciones en EGFR y/o de reordenamientos en ALK por medio de pruebas moleculares se han convertido ya en procedimientos diagnósticos estándar del CBNCP (Rosell et al, 2012; De Mello et al, 2016).

Finalmente, y aunque las técnicas de “microarrays” genéticos y moleculares de tejidos y sangre periférica se han estudiado como posibles herramientas de diagnóstico diseñadas para mejorar la sensibilidad de la broncoscopia, se requieren más estudios antes de recomendar su uso de rutina (Navani et al, 2015).

## 6.6.- CRIBADO DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO.

Desde que se inicia el proceso de malignización hasta que el cáncer da síntomas o se puede palpar hay una larga fase que puede ser de varios años. Cuanto más tarde se diagnostica un tumor mayor es la probabilidad de que se haya diseminado, lo que implica menores posibilidades de curación y tratamientos más agresivos. Los tumores diagnosticados en fase localizada se curan en un 70-90 % de los casos. El diagnóstico precoz intenta, por tanto, detectar el cáncer en un momento lo suficientemente precoz para que sea posible su curación con un tratamiento menos agresivo.

El cribado del CB sigue siendo un importante tema de debate, tanto en términos de cuál es la prueba diagnóstica más apropiada como en el del impacto esperado. Diferentes estudios aleatorizados de cribado con radiografía de tórax, con o sin citología de esputo, realizados en el pasado no han demostrado reducir la mortalidad relacionada con el CB (Melamed et al, 1984; Manser et al, 2004; Marcus et al, 2006; Doria-Rose et al, 2009; Oken et al, 2011). Por el contrario, un ensayo clínico (National Lung Screening Trial Research o NLSTR) llevado a cabo en USA en el año 2011 (NLSTR, 2011a), demostró que la realización de una tomografía computerizada de baja radiación (TCBR) es capaz de aumentar la detección de CB en estadio I, y de disminuir la tasa de mortalidad en grandes fumadores y/o en personas con historia de tabaquismo importante en hasta 3 muertes por 1000 habitantes (Tanoue et al, 2015). En general, y en comparación con la radiografía de tórax, el uso de la TCBR disminuyó las muertes debidas al CB en un 20 % (NLSTR, 2011b; Nanavaty, Álvarez, Alberts, 2014). Como consecuencia de estos resultados, la USPSTF (US Preventative Services Task Force) recomendó en 2013 la realización de un cribado anual con TCBR en adultos de entre 55-80 años, con un historial de 30 años de tabaquismo, que siguieran fumando, o que hiciera menos de 15 años que hubieran dejado de fumar (Rami-Porta et al, 2018; Majmundar, Shao, Assina, 2018; Smith et al, 2018; Babar, Raj, Anjum, 2020). Posteriormente, la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) ha añadido al anterior un segundo grupo de riesgo, compuesto por sujetos de más de 50 años, con más de 20 años de historial fumador, y con otros factores de riesgo de CB adicionales, tales como exposición a carcinógenos ambientales, ocupacionales o residenciales, historia familiar de CB, EPOC o fibrosis pulmonar. Debido a que el riesgo de padecer CB aumenta con la edad, dicho seguimiento debe continuarse en el tiempo, a menos que el paciente tenga otras comorbilidades que limiten sus expectativas de vida. En 2016, el ensayo clínico NELSON (Walter et al, 2016) mostró que la realización anual de una TCBR había disminuido un 26 % las muertes por CB en hombres y un 61 % en mujeres, con una disminución global del 44 %.

Más recientemente, el Multicentre Italian Lung Detection (MILD) trial, el cual ha incluido más rondas de cribaje, un periodo de seguimiento más largo, y un riesgo más moderado (aquellos con un historial fumador de 20 o más paquetes/año) ha informado de una disminución de la mortalidad del 39 % en comparación con la no intervención (Pastorino et al, 2019).

Con todo, las limitaciones más grandes de cualquier método o test de cribado son su sensibilidad y su especificidad. En el caso de la TCBR existe el riesgo real de que su sobreutilización conduzca a un aumento disparado de los costes, y también de que produzca un aumento no justificado de estrés emocional en los pacientes. En este sentido, los diferentes ensayos clínicos llevados a cabo a este respecto han mostrado que aproximadamente un 20 % de los sujetos a los que se les realizó una TCBR como método de cribado de CB dieron un resultado positivo, de los cuales sólo el 1% tenía realmente un CB. Cada uno de los casos con resultado positivo requirió de seguimiento que incluyó nuevas pruebas de imagen e incluso, en algunos casos, pruebas invasivas con biopsias e intervenciones quirúrgicas para lesiones benignas (Bach et al, 2012). Otro tema a tener en cuenta son los posibles riesgos y efectos secundarios de la radiación sufrida por los pacientes que, aunque baja, no deja de ser una posibilidad real. Por tanto, la selección adecuada de los pacientes a los que se les vaya a realizar un TCBR resulta esencial (O'Connor, Hatabu, 2012).

Recientemente se ha realizado un estudio de cribado en Escocia, utilizando para ello la tecnología del test *EarlyCDT-Lung*<sup>®</sup>. Dicho test se basa en la determinación en sangre periférica de los niveles de un panel de 7 autoanticuerpos (AAC) producidos por el sistema inmunitario de manera específica en respuesta al aumento de 7 antígenos asociados a tumores (AAT): p53, NY-ESO-1, CAGE, GBU4-5, SOX2, MAGE A4 y HuD. Este panel de 7 AAT ha sido validado específicamente para CB y es capaz de detectar la presencia de células tumorales malignas hasta 4 años antes de cualquier manifestación clínica del cáncer; sin embargo, aún está pendiente de validación y de que se realicen los correspondientes estudios de coste económico con el fin de determinar su rentabilidad con la correspondiente disminución de la mortalidad (Sullivan et al, 2017).

## **7.- ESTADIFICACIÓN.**

La estadificación del CBNCP se realiza utilizando el sistema de clasificación TNM (T: características del tumor, N: presencia o ausencia de afectación ganglionar, y M: presencia o ausencia de metástasis a distancia).

La clasificación anatomopatológica de la Organización Mundial de la Salud (OMS) utilizada en la actualidad (8ª edición) es del año 2015, y se realizó tras la última actualización de

la IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer), ATS (American Thoracic Society), y ERS (European Respiratory Society) en el año 2011 [tablas I1(1) e I1(2)] (Travis et al, 2015; Goldstraw et al, 2016; Detterbeck et al, 2016a). Esta clasificación viene a sustituir a la del año 2007 (7ª edición) (Goldstraw et al, 2007) (tabla I2), la cual había sustituido, a su vez, a la 6ª edición (Mountain, 1997) [tablas I3(1) e I3(2)]. Como principales novedades de la nueva clasificación (8ª edición) destaca la importancia que se le da al diagnóstico molecular e inmunohistoquímico, que desaconseja el término antiguo de carcinoma broncoalveolar, y que define el adenocarcinoma *in situ* como lesión premaligna (Travis et al, 2015).

La estadificación de los pacientes incluidos en este estudio fue realizada, por tanto, a partir de las clasificaciones TNM pertenecientes a la 6ª y 7ª ediciones, dado el periodo de tiempo abarcado (2004 – 2017).

A diferencia de lo que ocurre con el CBNCP, y debido a su elevada velocidad de crecimiento y a la producción de metástasis de forma precoz, la estadificación del CBCP no utiliza el sistema TNM, sino que para mayor simplicidad y utilidad clínica utiliza únicamente los términos enfermedad limitada o enfermedad extendida (López-González et al, 2017), siguiendo una modificación de la clasificación planteada en los años 50 por el Veterans' Affairs Lung Study Group (Gaspar et al, 2005). Esta considera como enfermedad limitada aquella en la que el tumor sólo afecta a un hemitórax y a los ganglios hiliares o mediastínicos regionales, de tal manera que se puedan abarcar en un campo de radioterapia de forma segura. En caso contrario se considera como enfermedad extendida, incluyendo la existencia de derrame maligno, pleural o pericárdico, y de adenopatías supraclaviculares o hiliares contralaterales. La 7ª edición de la clasificación TNM, según la del *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) de 2010, recomienda en los pocos casos que se puedan beneficiar (aproximadamente un 5 %) la resección quirúrgica (López-González, 2017). En la 8ª edición de la clasificación TNM también se incluyen para su estadificación a los carcinomas de células pequeñas y los carcinoides.

Estas clasificaciones resultan esenciales para el tratamiento y pronóstico del CB (Reck, Rabe, 2017), por lo que una correcta y exacta estadificación del paciente es condición necesaria e ineludible antes de tomar cualquier decisión terapéutica (Sappington et al, 2018; Kim et al, 2019).

T: Tumor primario	
Tx	El tumor primario no puede ser evaluado o tumor evidenciado por la presencia de células malignas en esputo o lavados bronquiales pero no evidenciado en pruebas imagen o broncoscopia
T0	Sin evidencia de tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor < o igual a 3 cm en su diámetro mayor rodeado por pulmón o pleura visceral sin evidencia mediante broncoscopia de invasión más proximal que el bronquio lobara.
T1a (mi)	Adenocarcinoma mínimamente invasivo <sup>b</sup> .
T1a	Tumor < o igual a 1 cm en su diámetro mayor.
T1b	Tumor > 1cm pero < o igual a 2 cm en su diámetro mayor.
T1c	Tumor > 2cm pero < o igual a 3 cm en su diámetro mayor <sup>c</sup> .
T2	Tumor > 3 cm pero < o igual a 5 cm o tumor con alguno de los siguientes criterios: - Afecta bronquio principal independientemente de la distancia desde carina pero sin afectación carinal. - Invade pleura visceral. - Asociado a atelectasia o neumonitis obstructiva que se extiende a la región hilar, afectando a parte o todo el pulmón.
T2a	Tumor > 3cm pero < o igual a 4 cm en su diámetro mayor.
T2b	Tumor de >4 cm pero < o igual a 5 cm en su diámetro mayor.
T3	Tumor de > 5 cm pero < o igual a 7 cm en su diámetro mayor o con nódulos tumorales en el mismo lóbulo que el tumor primario o que invade directamente alguna de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo pleura parietal y tumores del sulcus superior), nervio frénico, pericardio parietal.
T4	Tumor > 7 cm en su diámetro mayor o asociado a nódulos tumorales en distinto lóbulo ipsilateral al del tumor primario o invade alguna de las siguientes estructuras: diafragma, mediastino, corazón, grandes vasos, traquea, nervio laríngeo recurrente, esófago, cuerpo vertebral y carina.
N: afectación de ganglios linfáticos regionales.	
Nx	No se puede evaluar la afectación de los ganglios linfáticos regionales
N0	No existe afectación de ganglios linfáticos regionales.
N1	Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales y/o hiliares e intrapulmonares ipsilaterales. Incluyendo afectación por extensión directa.
N2	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos ipsilaterales y/o subcarinales.
N3	Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicos o supraclaviculares ipsilaterales o contralaterales.
M: metástasis a distancia	
M0	No existen metástasis a distancia.
M1	Presencia de metástasis a distancia.
M1a	Nódulos tumorales presentes en lóbulo contralateral; tumor con nódulos pleurales o pericárdicos o derrame pleural o pericárdico malignosd.
M1b	Metástasis única extratorácica <sup>e</sup> .
M1c	Metástasis múltiples extratorácicas en uno o varios órganos.

Tabla II.1. Clasificación TNM del cáncer de pulmón (8ª edición) (Tomado de Navarro et al, 2017).

Carcinoma Oculto	T <sub>x</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Estadio 0	T <sub>is</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
<b>Estadio IA1</b>	<b>T1a (mi)</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
	<b>T1a</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>Estadio IA2</b>	<b>T1b</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
<b>Estadio IA3</b>	<b>T1c</b>	<b>N0</b>	<b>M0</b>
Estadio IB	T2a	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Estadio IIA	T2b	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Estadio IIB	<b>T1a-c</b>	<b>N1</b>	<b>M0</b>
	<b>T2a</b>	<b>N1</b>	<b>M0</b>
	T2b	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T3	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
Estadio IIIA	<b>T1a-c</b>	<b>N2</b>	<b>M0</b>
	T2a-b	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
	T3	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
	T4	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
	T4	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>
Estadio IIIB	<b>T1a-c</b>	<b>N3</b>	<b>M0</b>
	T2a-b	N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub>
	<b>T3</b>	<b>N2</b>	<b>M0</b>
	T4	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
<b>Estadio IIIC</b>	<b>T3</b>	<b>N3</b>	<b>M0</b>
	<b>T4</b>	<b>N3</b>	<b>M0</b>
<b>Estadio IVA</b>	<b>Cualquier T</b>	<b>Cualquier N</b>	<b>M1a</b>
	<b>Cualquier T</b>	<b>Cualquier N</b>	<b>M1b</b>
<b>Estadio IVB</b>	<b>Cualquier T</b>	<b>Cualquier N</b>	<b>M1c</b>

**Tabla I1(2).** Clasificación TNM del cáncer de pulmón (8ª edición) (continuación) (Tomado de Navarro et al, 2017).

TABLA 1

**Clasificación TNM del cáncer de pulmón**

**T Tumor primario**

**TX** Tumor primario que no puede ser determinado o diagnosticado por la presencia de células malignas en citología (esputo o lavado bronquial) pero no visualizado por técnicas de imagen o endoscópicamente

**T0** No evidencia de tumor primario

**Tis** Carcinoma *in situ*

**T1** Tumor de diámetro  $\leq 3$  cm, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia bronoscópica de infiltración más próxima que el bronquio lobar

**T1a**  $< 0 = 2$  cm

**T1b**  $> 2-3$  cm

**T2** Tumor con cualquiera de los siguientes hallazgos de tamaño o extensión:  $> 3$  cm de diámetro máximo, afectación del bronquio principal;  $\geq 2$  cm distal a la carina, infiltración de la pleura visceral, asociación con atelectasia o neumonía obstructiva en la región hilar pero no afectando todo el pulmón

**T2a**  $> 3-5$  cm

**T2b**  $> 5-7$  cm

**T3** Tumor  $> 7$  cm o que invade directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared costal (incluyendo los tumores del surco superior), diafragma, pleura mediastínica, pericardio parietal; o tumor en el bronquio principal a  $< 2$  cm distal a la carina pero sin afectación de la misma; o tumor asociado a atelectasia o neumonía obstructiva de todo el pulmón

**T4** Tumor de cualquier tamaño que invade directamente cualquiera de las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, esófago, cuerpo vertebral, carina; nódulo(s) tumoral en diferente lóbulo(s) del mismo lóbulo

**N Ganglios linfáticos regionales**

**NX** Ganglios linfáticos regionales no pueden ser determinados

**N0** No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales

**N1** Metástasis en ganglios linfáticos peribronquiales y/o hiliares ipsilaterales e intrapulmonares, incluyendo los infiltrados por extensión directa

**N2** Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos ipsilaterales y/o subcarinales

**N3** Metástasis en ganglios linfáticos mediastínicos y/o hiliares contralaterales, escalenos ipsilaterales o contralaterales, o supraclaviculares homo o contralaterales

**M Metástasis a distancia**

**MX** Metástasis a distancia no pueden ser determinadas

**M0** No hay metástasis a distancia

**M1** Metástasis a distancia, incluidos los nódulos tumorales pulmonares contralaterales, nódulos plurales y derrame pleural o pericárdico

**M1a** nódulos tumorales pulmonares contralaterales, nódulos plurales y derrame pleural o pericárdico

**M1b** Metástasis a distancia

Estadio	TNM	Supervivencia a 5 años
<b>IA</b>	T1a,bN0M0	$> 70$
<b>IB</b>	T2aN0M0	60
<b>IIA</b>	T1a,bN1M0	50
	T2aN1M0	
	T2b N0M0	
<b>IIB</b>	T2bN1M0	30
	T3N0M0	40
<b>IIIA</b>	T1-2N2M0	10-30
	T3N1-2M0	
	T4N0-1M0	
<b>IIIB</b>	T4N2M0	$< 10$
	Cualquier T N3M0	
<b>IV</b>	Cualquier M1	$< 5$

**Tabla I2.** Clasificación TNM del cáncer de pulmón (7ª edición) (Tomado de Navarro et al, 2017).

<b>Tumor Primario (T).</b>	
TX: Tumor primario que no puede ser establecido o tumor probado por la presencia de células neoplásicas en el esputo o lavado bronquial, pero sin evidencia radiológica o broncoscópica.	
To	No hay evidencia de tumor primario.
TIS	Carcinoma "in situ".
T1	Tumor de 3 cm o menos en su diametro mayor, rodeado por pulmón o pleura visceral, sin evidencia broncoscópica de invasión del bronquio fuente*.
T2	Tumor con cualquiera de los siguientes tamaños o extensión: Mas de 3 cm en su diametro mayor. Compromiso del bronquio fuente, con un mínimo de invasión de 2 cm distal a la carina. Invasión de la pleura visceral.
T3	Tumor de cualquier tamaño que invade directamente cualquiera de las siguientes estructuras: pared torácica (incluyendo el sulcus superior), diafragma, pleura mediastinal, pericardio parietal o tumor en el bronquio fuente a menos de 2 cm de la carina, pero sin compromiso de la carina, o atelectasia asociada o neumonitis obstructiva de todo el pulmon.
T4	Tumor de cualquier tamaño que invade las siguientes estructuras: mediastino, corazón, grandes vasos, tráquea, cuerpo vertebral, carina, o tumor con derrame pleural maligno o derrame pericárdico**, o con nódulos satélites tumorales en el mismo lóbulo del tumor primario. Si el derrame no tiene células neoplásicas y no está directamente relacionado con el tumor, debe ser excluido como elemento de estadificación y el tumor debe ser estadificado como T <sub>1</sub> T <sub>2</sub> o T <sub>3</sub> . El derrame pericárdico es considerado bajo las mismas reglas.
<b>Ganglios linfáticos regionales (N).</b>	
N,	Los ganglios no pueden ser determinados.
No	Ausencia de metástasis ganglionares.
N1	Ganglios peribronquiales o hiliares ipsilaterales metastásicos y ganglios intrapulmonares comprometidos por extensión directa del tumor primario.
N2	Ganglios mediastinales y/o subcarinales metastásicos.
N3	Metástasis en los ganglios mediastinales contralaterales, hiliares contralaterales, escalénicos o supraclaviculares ipsilaterales o contralaterales.
<b>Metástasis a distancia (M).</b>	
Mx	No puede establecerse la presencia de metástasis.
Mo	Ausencia de metástasis.
M1	Presencia de metástasis. Nódulos tumorales separados del tumor primario que asientan en diferentes lóbulos.

**Tabla I3(1).** Clasificación TNM del cáncer de pulmón (6ª edición) (Mountain, 1997).

Estadio 0	Carcinoma “in situ”
Estadio IA	T1 N0 M0
Estadio IB	T2 N0 M0
Estadio IIA	T1 N1 M0
Estadio IIB	T2 N1 M0 T3 N0 M0
Estadio IIIA	T3 N1 M0 T1 N2 M0 T2 N2 M0 T3 N2 M0
Estadio IIIB	T4 N0 M0 T4 N1 M0 T4 N2 M0 T4 N3 M0 T1 N3 M0 T2 N3 M0 T3 N3 M0 T3 N3 M0
Estadio IV	Cualquier T. Cualquier N. M1

**Tabla I3(2).** Clasificación TNM del cáncer de pulmón (6ª edición) (continuación) (Mountain, 1997).

## 8.- TRATAMIENTO DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO.

El tratamiento del CB debe ser multidisciplinar con el fin de poder conseguir los mejores resultados, debido a lo cual existen diferentes opciones terapéuticas que básicamente pueden resumirse en: 1) Cirugía; 2) Radioterapia; 3) Quimioterapia; 4) Terapia dirigida; y 5) Inmunoterapia (Jaureguizar, Arrieta, 2018).

## 8.1.- POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS EN EL TRATAMIENTO DEL CB.

### 8.1.1.- CIRUGÍA.

La técnica quirúrgica va a depender de la extensión de la enfermedad, de la localización del tumor, y de la reserva cardiopulmonar del paciente.

1.- La lobectomía es el procedimiento quirúrgico de elección frente a la neumonectomía. En los tumores de localización proximal se necesita una cirugía más extensa, por lo que se realizan resecciones amplias antes que una neumonectomía. Durante la intervención se recomienda realizar la toma sistemática de muestras de los ganglios linfáticos mediastínicos, o bien realizar la disección ganglionar para la estadificación (Ferguson, Lehman, 2003). Tradicionalmente, el abordaje utilizado para realizar las lobectomías ha sido la toracotomía; sin embargo, con el desarrollo de la cirugía toracoscópica videoasistida (VATS), ésta se ha convertido en el abordaje de elección. Es eficiente y tiene menores tasas de morbi-mortalidad que la toracotomía tradicional, por lo que se ha recomendado como primera opción en CB en estadios iniciales. Previamente a la intervención hay que asegurarse de que el candidato a la lobectomía tenga una adecuada reserva funcional pulmonar con el fin de que pueda tolerar la resección (Rea, Rudrappa, 2021).

2.- La resección sublobar (segmentectomía no anatómica, resección en cuña) se recomienda en pacientes con alteración importante de la función pulmonar, edad avanzada o con otras comorbilidades graves en los que no es posible la realización de lobectomías. También la resección en cuña con márgenes negativos puede considerarse en pacientes con tumores periféricos inferiores o iguales a 2 cm (Gingsberg, Rubinstein, 1995). En los pacientes con CBNCP en estadio I, las segmentectomías y lobectomías realizadas a través de VATS proporcionan similares resultados oncológicos y peroperatorios (Zeng et al, 2021).

3.- Neumonectomía. En casos concretos reseables en los que el tumor tiene una disposición central (Cancer.NET, 2020).

4.- La cirugía toracoscópica videoasistida (VATS), como ya se ha comentado, es un procedimiento muy poco invasivo, útil en el tratamiento de pacientes con estadio precoz y con patologías de base graves, ya que tiene una morbilidad quirúrgica baja, incluido el dolor postoperatorio y, por tanto, es una alternativa aceptable a la cirugía convencional (Petersen et al, 2007).

Finalmente, en aquellos pacientes con estadio IIB ( $T_3N_0M_0$ ) por afectación de la pared torácica está indicada la resección en bloque, con un porcentaje de supervivencia a los 5 años del 40 % (Petersen et al, 2007).

La “terapia adyuvante” es el tratamiento que se administra después de la cirugía. Se realiza con el fin de eliminar cualquier célula tumoral que pudiera quedar después de la cirugía y, con ello, disminuir el riesgo de recurrencia.

Los tipos de terapia adyuvante usados para el CBCNP incluyen radioterapia y terapias sistémicas, tales como la quimioterapia, la terapia dirigida y la inmunoterapia. A continuación, se describe cada una de estas terapias.

#### 8.1.2.- RADIOTERAPIA.

En el tratamiento radioterápico potencialmente curativo, generalmente se administran dosis de 50-60 Gy en el plano medio.

El tipo más frecuente de tratamiento con radiación se denomina “radioterapia con haz externo”, que consiste en la irradiación de la zona a tratar desde una máquina externa al cuerpo (Cancer.NET, 2020).

Hay que tener especial cuidado en delimitar bien la cantidad de parénquima pulmonar y de otros posibles órganos torácicos (corazón, esófago, médula espinal) incluidos en el volumen de irradiado, debido a los posibles efectos secundarios de la radioterapia. En este sentido, los primeros efectos secundarios suelen aparecer a las 2-3 semanas del inicio del tratamiento, siendo los más frecuentes; astenia, anorexia, tos no productiva por inflamación bronquial, esofagitis, sobre todo cuando se asocia con quimioterapia, y radiodermatitis, que suelen ser reversibles. La neumonitis post-radioterapia es otra posible complicación. Suele aparecer a las pocas semanas o meses después de finalizar el tratamiento. Es proporcional a la dosis de irradiación y al volumen pulmonar irradiado, se caracteriza por cursar con fiebre, disnea, tos irritativa e infiltrado radiográfico en el campo irradiado, y suele responder al tratamiento con corticoides. Otros efectos a largo plazo, menos frecuentes pero que condicionan la calidad de vida del paciente, son: la fibrosis pulmonar, la pericarditis aguda, el derrame pericárdico crónico, y la mielitis transversa (Navarro et al, 2017).

Recientemente, se han diseñado nuevas formas de administración de la radioterapia. Así, la “radioterapia acelerada hiperfraccionada continua”, se basa en la administración de varias dosis en el mismo día. Parece que aumenta las tasas de supervivencia a los 2 años, pero con mayor incidencia de esofagitis. La” ablación con radiofrecuencia” es otra técnica que consiste en utilizar ondas de radiofrecuencia que se emiten desde un emisor implantado dentro del tumor con el fin de generar calor y provocar la necrosis del tumor. Esta técnica se ha utilizado en pacientes con tumores más pequeños no candidatos a la cirugía. Finalmente, la “radioterapia estereotáctica” permite administrar dosis altas exclusivamente en la zona del

tumor. Para ello, se realiza una TC que posteriormente será utilizada para planificar exactamente dónde se dirigirá la radiación a fin de reducir el riesgo de dañar partes sanas del cuerpo. Esta no es una opción para todos los casos, pero puede usarse en pacientes con enfermedad y tumores pequeños (menores de 3 cm) en estadio temprano cuando la cirugía no es una opción (Álvarez et al, 2016).

En pacientes diagnosticados de CBCP, con respuesta completa o parcial, la radioterapia holocraneal profiláctica disminuye el índice de recidivas cerebrales y aumenta la supervivencia global (Reguart, Viñolas, 2020).

Al igual que la cirugía, la radioterapia no se puede utilizar para el tratamiento de un cáncer que se ha diseminado.

### 8.1.3.- QUIMIOTERAPIA.

La quimioterapia clásica consiste básicamente en el uso de fármacos, denominados antineoplásicos o quimioterápicos, dirigidos a la destrucción de las células cancerosas (citotóxicos).

Estos fármacos actúan sobre las células cancerosas interrumpiendo el ciclo celular en sus diferentes fases, con lo que generan un efecto citotóxico que frena la replicación celular y provoca la muerte de la célula. Cuanto mayor sea la velocidad de división de las células, más sensibles serán al tratamiento.

Los antineoplásicos más frecuentemente usados en el tratamiento del CB son: carboplatino o cisplatino, docetaxel, gemcitabina, nab-paclitaxel, paclitaxel, pemetrexed, y yinorelbina (Cancer.NET, 2020). Habitualmente se usan combinaciones de 2 ó 3 fármacos, aunque también pueden ser administrados en monoterapia. En estadios precoces, los pacientes sin alteraciones oncogénicas tratables deben recibir quimioterapia con platino. La terapia de mantenimiento se realiza habitualmente con pemetrexed (Navani et al, 2015; Álvarez et al, 2016; Villar Álvarez et al, 2016; Reck, Rabe, 2017).

El problema de la utilización de estos fármacos es que atacan a cualquier célula que se divida rápidamente, por lo que actúan indistintamente tanto sobre las células cancerosas como sobre las sanas, incluidas las células sanguíneas, las células cutáneas y las células nerviosas. El resultado es la aparición de importantes efectos secundarios, los cuales dependen en última instancia del paciente y de la dosis utilizada, e incluyen: recuento bajo de células sanguíneas (anemia, leucopenia, trombocitopenia) con el consiguiente riesgo de infección y de hemorragias, aftas bucales, anorexia, náuseas y vómitos, diarrea, entumecimiento y parestesias en manos y

pies, y alopecia. Estos efectos secundarios generalmente desaparecen después de finalizado el tratamiento.

Por otra parte, lo habitual es que con el tiempo las células neoplásicas desarrollen resistencias a los diferentes tipos de fármacos antineoplásicos utilizados. Los mecanismos potenciales por los cuales se desarrollan estas resistencias incluyen: eflujo y/o inactivación de fármacos, mecanismos de desintoxicación, modificaciones del blanco terapéutico, inhibición de la muerte celular, afectación de las células madre neoplásicas, disregulación de la actividad de los microARNs, variaciones epigenéticas, desequilibrio en los procesos de lesión y reparación del ADN, heterogeneidad tumoral, microambiente tumoral, transición epitelio-mesenquimal, y modulación de especies reactivas de O<sub>2</sub> (Costea et al, 2020).

A pesar de todo, se ha comprobado que los quimioterápicos mejoran tanto la duración como la calidad de vida de las personas con CB en todos los estadios (Cancer.NET, 2020), y aunque el tratamiento quirúrgico es el de elección en pacientes con estadios I y II, más del 50 % de los pacientes con estadio IB y del 70 % con estadio II recaen y mueren por la enfermedad, por lo que es razonable el uso de la quimioterapia adyuvante postoperatoria, la cual mejora la supervivencia según algunos estudios (NSCLCCG, 1995; Burdett, Stewart, Rydzewska, 2006; Howington et al, 2013). La administración de quimioterapia preoperatoria o neoadyuvante en estadios precoces, sin embargo, no parece que mejore la supervivencia libre de progresión, ni la supervivencia global cuando se compara con la cirugía sola (Depierre et al, 2002).

Por otra parte, varios estudios han mostrado que las mujeres responden mejor a la quimioterapia y radioterapia, con mayores tasas de respuestas y mayores supervivencias libres de progresión (Albain et al, 2007; Siddiqui et al, 2010; Rusell et al, 2014; Rodríguez-Lara et al, 2014), si bien estos estudios sólo han incluido mujeres postmenopáusicas en sus análisis.

#### 8.1.4.- TERAPIAS DIRIGIDAS.

El desarrollo de la genética y de la biología molecular ha posibilitado la aparición de nuevos fármacos y dianas terapéuticas, y ha permitido hacer un diagnóstico preventivo en los casos de cáncer hereditario (Plan 2007-2010). En efecto, tal y como ya ha sido expuesto con anterioridad muchos trabajos han puesto de manifiesto que ciertos tipos de cáncer sufren mutaciones específicas en los genes, motivo por el que se están desarrollando fármacos que van dirigidos específicamente contra esos cambios.

La terapia dirigida es, por tanto, un tipo de tratamiento en el que también se utilizan fármacos pero que, a diferencia de la quimioterapia clásica, actúan de manera selectiva sobre los oncogenes específicos del tumor, las proteínas codificadas por dichos oncogenes, y/o el

microambiente que rodea al tejido tumoral, todos los cuales contribuyen al crecimiento y supervivencia del propio tumor. El resultado de este tipo de tratamiento es que bloquea el crecimiento y la diseminación de las células tumorales, pero a diferencia de los quimioterápicos limita el daño de las células sanas.

Estos fármacos pueden actuar: 1) bloqueando o desactivando las señales que indican a las células cancerosas que crezcan y se dividan; 2) limitando la supervivencia de las células tumorales; y 3) destruyendo directamente dichas células.

Existen varios tipos de terapia dirigida:

1.- Anticuerpos monoclonales. Estos fármacos bloquean un blanco específico situado en la parte exterior de la célula cancerosa y/o en sus zonas circundantes. También pueden actuar favoreciendo la acción de la quimioterapia y la radioterapia al facilitar su llegada a las células cancerosas.

2.- Fármacos de moléculas pequeñas. Actúan bloqueando los procesos que ayudan a las células cancerosas a multiplicarse y diseminarse. El objetivo se encuentra, por tanto, fuera de la célula cancerosa. Los inhibidores de la angiogénesis son un ejemplo de este tipo de terapia dirigida.

Algunos tratamientos, llamados “tratamientos agnósticos del tumor”, no son específicos para un cierto tipo de cáncer. En lugar de ello, se centran en un cambio genético específico y se usan para tratar tumores en cualquier parte del cuerpo (Cancer.Net, 2020).

No todos los tumores tienen los mismos “blancos u objetivos” (target), por lo que un mismo tratamiento dirigido no funcionará en todos los tumores. Para determinar cuál es el tratamiento más eficaz es conveniente, por tanto, identificar de forma individualizada los genes, las proteínas y otros factores que puedan estar involucrados en el desarrollo del tumor. Sin embargo, con el tiempo se desarrollan resistencias a dichos fármacos.

#### 8.1.4.1.- TERAPIA ANTIANGIOGÉNICA.

La terapia antiangiogénica se centra en detener la angiogénesis, que es el proceso de neoformación de vasos sanguíneos. Dado que el tumor necesita los nutrientes transportados por los vasos sanguíneos para crecer y diseminarse, el objetivo de las terapias antiangiogénicas es “matar de hambre” al tumor.

Los siguientes fármacos antiangiogénicos pueden ser opciones para tratar el CB (Navani et al, 2015; Álvarez et al, 2016; Villar Álvarez et al, 2016; Reck, Rabe, 2017):

#### 1.- Bevacizumab.

Es un anticuerpo monoclonal que inhibe la angiogénesis al bloquear la actividad del receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFr). En combinación con quimioterapia basada en cisplatino mejora la tasa de respuesta y la supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con CBNCP no escamoso en comparación con la quimioterapia sola (Sandler et al, 2006; Reck et al, 2009; Crinò et al, 2010); sin embargo, este fármaco se asocia con efectos adversos tales como: hipertensión arterial, proteinuria, y riesgo de efectos tromboembólicos y hemorrágicos (2 %) (Soria et al, 2013). Por tanto, su uso está limitado a pacientes con histología no escamosa, buen estado general, sin historia de hemoptisis moderada-grave, y sin evidencia de afectación vascular por el tumor (Navarro et al, 2017). También puede usarse junto con el fármaco inmunomodulador tezolizumab (Cancer.NET, 2020).

#### 2.- Necitumumab.

Anticuerpo contra EGFr, ha mostrado una mejoría modesta de su eficacia cuando se administra en combinación con cisplatino y gemcitabina en comparación con la quimioterapia sola en pacientes con CBNCP de células escamosas que expresan EGFr (Reck, Rabe, 2017).

#### 3.- Ramucirumab.

Es un antagonista del receptor 2 del VEGFr que ha demostrado en un estudio en fase III (REVEL) (Garon et al, 2014) su eficacia en combinación con docetaxel frente a docetaxel en monoterapia en pacientes con CBNCP, tanto de histología no escamosa como escamosa, mejorando la supervivencia como segunda línea en CBNCP en estadio IV.

#### 4.- Nintedanib.

Es un antiangiogénico inhibidor local del dominio tirosinkinasa que inhibe simultáneamente varios receptores proangiogénicos: VEGFr 1-3 (*vascular endothelial growth factor receptor*), FGFRI-3 (*fibroblast growth factor receptor*), y PDGFR (*platelets-derived growth factor receptor*). También inhibe las kinasas de los receptores RET, FLT3 y la familia Src (Reck et al, 2014). Ha sido aprobado en Europa para ser usado en combinación con docetaxel en pacientes con CBNCP tipo adenocarcinoma localmente avanzado, metastásico, o con recurrencia local después de una primera línea de quimioterapia (Reck, Rabe, 2017).

#### 8.1.4.2.- INHIBIDORES DE LA TIROSINKINASA.

Las mutaciones génicas conocidas que actualmente tienen tratamientos dirigidos con inhibidores de la tirosinkinasa (TKI) incluyen mutaciones en el EGFr, K-ras, y reordenamientos del gen anaplásico del linfoma kinasa (ALK) y del gen ROS-1. La mejor comprensión de las vías moleculares que conducen a la malignidad en el CBNCP ha llevado al desarrollo de agentes o medicamentos que se dirigen específicamente contra aquellas partes de las células tumorales que las diferencian de las células normales. En este sentido, podemos distinguir (Hirsch et al, 2016):

##### 1.- Mutaciones EGFr.

Tal y como ya se ha comentado, las mutaciones del gen del factor de crecimiento epidermoide (EGFr) se encuentran en el exón 19 (el 45 % del total de las mutaciones) y en el exón 21 (40 % de las mutaciones) (Van Eijk et al, 2011; Lee et al, 2015; Reck, Rabe, 2017). La incidencia de estas mutaciones se correlaciona más frecuentemente con el adenocarcinoma, sin tabaquismo previo o actual, pacientes jóvenes, y sexo femenino. Los pacientes que presentan estas mutaciones son candidatos al tratamiento dirigido con inhibidores de la tirosinkinasa (TKI) (Rush et al, 1997; Brabender et al, 2001; Hirsch et al, 2003; Marchetti et al, 2005; Mehta, 2013; Choughule et al, 2013; Veldore et al, 2015; Nan et al, 2017).

Por tanto, los fármacos que bloquean la proteína del receptor codificada por este gen (EGFr), denominados en conjunto “inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr-TKI) pueden detener o retrasar el crecimiento del CB.

Fármacos pertenecientes a este grupo son:

- Gefitinib y Erlotinib, son inhibidores de la tirosinkinasa (TKI) orales de primera generación. Erlotinib ha demostrado funcionar mejor que la quimioterapia en el cáncer de pulmón con mutaciones en el gen EGFr. Son una opción para pacientes con CBNCP localmente avanzado y metastásico sin EGFr mutado si la quimioterapia no ha dado resultado (Ladanyi, Pao, 2008). También puede usarse como terapia de mantenimiento en pacientes con CBNCP que no ha crecido ni se ha diseminado después de, al menos, 4 ciclos de quimioterapia (Cancer.NET, 2020).

- Afatinib, es un inhibidor de la tirosinkinasa (TKI) de segunda generación, por lo que no sólo es una opción de tratamiento inicial para el CBNCP, sino que también puede ser utilizado en aquellos pacientes que ya han recibido otros tratamientos para el CBNCP de células escamosas (Cancer.NET, 2020). Sus efectos secundarios suelen ser leves.

- Osimertinib, es un inhibidor irreversible de la tirosinkinasa de EGFr de tercera generación, oral, potente y activo frente a la mutación de resistencia T790M, con una tasa de respuesta del 61 %. Prácticamente todos los pacientes adquieren resistencia a los TKI del EGFr tras 9-15 meses de tratamiento. En más de la mitad de los casos esto es debido a la existencia de una mutación adicional en el axón 20 del gen EGFr, la T790M (Jaureguizar, Arrieta, 2018). Asimismo, se ha visto que la remodelación metabólica del CB está relacionada con la resistencia a los fármacos inhibidores de la tirosinkinasa del EGFr (RGFr-TKI) (Takeda, 2009). Por tanto, es el fármaco de elección en aquellos pacientes con dicha mutación y metástasis, y en los que el resto de fármacos mencionados anteriormente ya no funcionan (Ladanyi, Pao, 2008).

- Necitumumab, es un anticuerpo monoclonal que puede ser una opción, junto con quimioterapia, para el cáncer de pulmón de células escamosas (Ladanyi, Pao, 2008).

- Finalmente, Dacomitinib está aprobado en USA como tratamiento inicial del CBNCP con una mutación en el gen del EGFr. Estos dos últimos fármacos, sin embargo, no se usan con frecuencia (Cancer,NET, 2020).

Los efectos secundarios más frecuentes de este tipo de fármacos son: alteraciones cutáneas, diarrea, aftas bucales y anorexia (Smolle, Leithner, Olschewski, 2020).

En un metaanálisis de ensayos clínicos se ha observado que el uso de estos fármacos produce una mejoría significativa en la tasa de respuesta a quimioterapia (70 % vs 30 %) y de supervivencia libre de progresión (9-15 vs 5-7 meses) en pacientes con CBNCP avanzado (Lee et al, 2015).

Por otra parte, varios ensayos clínicos han evaluado el tratamiento combinado de Fulvestrant (antiestrógeno) con EGFr-TKI en el CBNCP en base a las interacciones existentes entre estas dos vías (Hershberger et al, 2005; Siegfried, Stabile, 2014). Dicha combinación (fulvestant + erlotinib) ha demostrado ser bien tolerada y aumentar de forma moderada la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en comparación con la monoterapia (Traynor et al, 2009; Garon et al, 2018).

## **2.- Mutaciones ALK.**

Se producen en el 2-7 % de los pacientes con CBNCP, pacientes jóvenes, no fumadores y con adenocarcinoma (acinar o en anillo de sello) (Hirsch et al, 2016; Reck, Rabe, 2017).

Los inhibidores ALK se utilizan habitualmente, bien después de la quimioterapia, o bien como tratamiento de primera línea en monoterapia. Algunos de ellos muestran actividad también ante otras mutaciones (ej.: ROS-1 +). Los principales son:

- Crizotinib, es un inhibidor de la tirosinkinasa de ALK, ROS-1 y c-MET, utilizado como primera línea de tratamiento en CBNCP, con una tasa de respuesta mayor que con la quimioterapia sola (74 % vs 45 %), mayor supervivencia libre de progresión (10,9 vs 7 meses), y mejor calidad de vida (Solomon et al, 2014; Gadgeel, 2017; Metro et al, 2017; Jaureguizar, Arrieta, 2018).

Los pacientes adquieren resistencia a crizotinib durante el tratamiento, por lo que se han desarrollado otros inhibidores de la tirosinkinasa (ALK) de segunda generación, tales como:

- Ceritinib, ha mostrado una respuesta duradera en pacientes con CBNCP tratados previamente con otros ALK-TKI y en pacientes ALK + sin tratamiento previo (Califano et al, 2017).

- Alectinib, muestra eficacia en pacientes con metástasis cerebrales (Peters et al, 2017; Cancer.NET, 2020).

- Brigatinib y Lorlatinib, son otros inhibidores ALK (Smolle, Leithner., Olschewski, 2020).

Los efectos secundarios más frecuentes de los inhibidores ALK son: náuseas y vómitos, estreñimiento, astenia, y alteraciones de la visión (Smolle, Leithner, Olschewski, 2020).

### **3.- Mutaciones ROS-1.**

Ocurre en el 1-2 % de los pacientes con CBNCP, de predominio en jóvenes, no fumadores y con adenocarcinoma.

- Crizotinib, muestra una tasa de respuesta del 72 % en este tipo de pacientes (ROS-1 +), y una supervivencia libre de progresión media de 19,2 meses (Lee et al, 2015; Hirsch et al, 2016; Reck, Rabe, 2017).

- Lorlatinib, es un nuevo ALK y ROS-1 TKI capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y mostrar actividad sistémica e intracraneal en pacientes ALK + y ROS-1 + (Takeuchi et al, 2012, Gadgeel et al, 2017).

- Entrectinib, ha sido aprobado recientemente sólo para un subgrupo CBNCP con alteraciones moleculares definidas (Rolfo et al, 2015; Smolle, Leithner., Olschewski, 2020).

Los efectos secundarios más frecuentes de crizotinib son: anemia, neutropenia, náuseas y vómitos, diarrea, mareos y alteraciones de la visión. Lorlatinib puede causar: hipertrigliceridemia, cefalea, diarrea, náuseas, neumonitis, artralgias y astenia (Smolle, Leithner, Olschewski, 2020).

#### **4.- Mutaciones RET.**

En la actualidad aún no se han desarrollado inhibidores selectivos de RET; sin embargo, existen fármacos con actividad inhibidora multikinasa que también presentan actividad anti-RET. Los más importantes son:

- Vandetanib, dirigido contra VEGFr, EGFr, y RET.
- Cabozantinib, dirigido contra VEGFr2, MET, AXL, c-KIT, FLT3, TIE2 y RET.
- Lenvatinib, dirigido contra VEGFr1-3, PDGFRB, c-KIT, FLT3, y RET.
- Sunitinib, dirigido contra VEGFr1-3, PDGFRB, c-KIT, FLT3, y RET.
- Otros: sorafenib, dovitinib, AD80 y sitravatinib.

Actualmente, allectinib, pontatinib y apatinib están siendo investigados en ensayos clínicos (Smolle, Leithner., Olschewski, 2020).

Los posibles efectos secundarios de este tipo de fármacos son: infecciones del tracto respiratorio superior y del tracto urinario, anorexia, cefalea, y alteraciones del sueño y de la visión (Smolle, Leithner, Olschewski, 2020).

#### *8.1.4.3.- OTRAS TERAPIAS DIRIGIDAS.*

Otras mutaciones susceptibles de tratamientos dirigidos son las siguientes (Suda, Tomizawa, Mitsudomi, 2010; Van Eijk et al, 2011; Hirsch et al, 2016; Reck, Rabe, 2017):

#### **1.- Mutaciones K-ras.**

Se produce en el 25 % de los pacientes con adenocarcinoma y fumadores.

Los resultados de estos tratamientos hasta la fecha son decepcionantes. A diferencia de otros cambios oncogénicos, tales como las mutaciones EGFr y los reordenamientos en ALK y ROS-1, que han dado lugar a tratamientos dirigidos específicos, las mutaciones K-ras aún son consideradas como "no aptas para medicamentos" (undruggable), ya que el tratamiento con anticuerpos monoclonales capaces de bloquear la activación del EGFr (EGFr-TKI) resulta inefectivo; sin embargo, dado que se ha observado que los pacientes con mutaciones K-ras y Tp53 muestran una mayor expresión de PD-L1 y cocientes PD-L1<sup>+</sup>/CD8A<sup>+</sup>, se están utilizando los inhibidores PD-1 (Dong et al, 2017).

Dado el sentido protumoral de la inflamación existente en el microambiente de los tumores K-ras +, un posible abordaje terapéutico para este tipo de tumores podría basarse en controlar a los promotores de la inflamación. Para ello, deberían tenerse en cuenta el tipo de células reclutadas, las principales vías de señalización involucradas, las citoquinas y otras sustancias solubles presentes en el microambiente tumoral (Deng et al, 2020).

## 2.- Mutación BRAF.

Se produce en el 2% de los pacientes con CBNCP, la mitad de los cuales tiene una mutación BRAF-V600E.

- Dabrafenib, es un inhibidor reversible de la tirosinkinasa de BRAF-V600E + de nueva generación. Combinado con Trametinib (inhibidor de MEK), se han conseguido tasas de respuesta del 63,2 % (Planchard et al, 2016).

- Vemurafenib, es un inhibidor de BRAF con el que se ha obtenido una tasa de respuesta del 42 % y una mediana en la supervivencia libre de progresión de 7,3 meses. Estas combinaciones no resultan eficaces para las mutaciones de ALK ni de ROS1 (Cancer.NET, 2020).

- Corafenib, Vemurafenib, Selumetinib, Binemitinib, Regorafenib, PLX8394, RXDX105, LXH254+LTT462, y AUY922 son otros inhibidores BRAF actualmente en fase de investigación (Smolle, Leithner, Olschewski, 2020).

Los efectos secundarios más frecuentes de dabrafenib y vemurafenib incluyen: anorexia, cefalea, tos, náuseas y vómitos, diarrea, y artralgias. El tratamiento con inhibidores de BRAF aumenta la incidencia de cáncer de piel (Smolle, Leithner, Olschewski, 2020).

## 3.- Fusión de NRTK.

Se trata de un cambio genético específico encontrado en varios tipos de cáncer, incluido el CB. Larotrectinib está dirigido contra la fusión génica de NTRK (Cancer.NET, 2020).

A pesar de todo lo expuesto, hay que resaltar que existe una cierta zona gris de tumores (aproximadamente el 40 % de CBNCP) que son negativos para todas las alteraciones moleculares que en este momento puedan ser objeto de fármacos clínicamente aprobados, por lo que la quimioterapia convencional es la única opción en estos casos (Metro et al, 2014; Zhao et al, 2014; Veldore et al, 2015; Herbst, Morgensztern, Boshoff, 2018).

### 8.1.5.- INMUNOTERAPIA.

En los últimos años se han identificado nuevas dianas terapéuticas, y de ahí el gran impacto de la inmunoterapia en el CB. Ésta, también llamada “terapia biológica”, está diseñada para estimular las defensas naturales del cuerpo a fin de combatir el cáncer.

Desde hace muchos años se ha discutido sobre la posible capacidad del sistema inmune para detectar y eliminar células tumorales, dado que se han detectado células T que reconocen antígenos asociados al tumor. Sin embargo, y como ya se ha comentado, los tumores escapan a la acción del sistema inmune mediante la manipulación del microambiente tumoral a través de unas proteínas de superficie llamadas “puntos de control inmunitario” (*immune checkpoints*) (Lingling et al, 2020). En condiciones normales, estos “puntos de control inmunitario” actúan como sistemas de escape de la inmunovigilancia al bloquear la actividad del linfocito T (Lingling et al, 2020), con lo que contribuyen a evitar que las respuestas inmunitarias sean demasiado intensas; sin embargo, en ocasiones también evitan que las células T destruyan células cancerosas.

Los puntos de control inmunitario mejor caracterizados hasta la fecha son la proteína de superficie de muerte programada (PD-1), el primer ligando de la proteína de superficie de muerte programada (PD-L1), y el antígeno o proteína-4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4/B7-1/B7-2).

PD-1 (CD279) y CTLA-4/B7-1/B7-2 son moléculas reguladoras inmune-transmembrana que se expresan en los linfocitos CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup> y otras células inmunes (Walunas et al, 2014; Xu-Monette, Zhou, Young, 2018; Lingling et al, 2020), e inducen la regulación negativa de estas células a través de la interacción con sus ligandos, PD-L1 (B-H1, CD274) y PD-L2, siendo PD-L1 el más destacado en la regulación (Keir et al, 2008; Chen, Han, 2015). PD-L1 se encuentra ubicado en el cromosoma humano 9 p24.2, y se encuentra altamente expresado en la superficie de las células inmunes y tumorales (Paulsen et al, 2017). En relación con el CB, se ha observado una sobreexpresión de PD-L1 en un 40-50 % de CBNCP (Navarro et al, 2017).

Cuando PD-1 se une al primer ligando de la célula tumoral (PD-L1) disminuye la respuesta inmunitaria al atenuar la activación, proliferación, supervivencia, y funciones efectoras de los linfocitos T, además de disminuir también la secreción de citoquinas. Es decir, la unión de PD-1 a PD-L1 impide una respuesta antitumoral lo suficientemente potente como para que la célula T destruya las células tumorales del cuerpo (Wherry, 2011; Noguchi et al, 2018).

Si se bloquea la acción de estos puntos de control con anticuerpos monoclonales, las células T pueden mejorar su función efectora y destruir mejor las células cancerosas (Paulsen et al, 2017). En este sentido, los anticuerpos específicos que interaccionan con la proteína antigénica 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), con el receptor de muerte programada 1 (PD-1), o con su primer ligando (PD-L1) han mostrado resultados prometedores y

utilidad clínica (Ohaegbulam et al, 2015; Navani et al, 2015; Hirsch et al, 2016; Sacher, Gandhi, 2016; Reck, Rabe, 2017; Jamal-Hanjani et al, 2017, Bryan, Donington, 2019).

A los anticuerpos monoclonales dirigidos contra los puntos de control inmunitario se les conoce con el nombre genérico de “inhibidores de los puntos de control inmunitario” (ICIs), y su mecanismo de acción se basa, por tanto, en el bloqueo de la unión de los puntos de control inmunitario con sus ligandos, lo cual previene la pérdida de la respuesta citotóxica por parte de los linfocitos T (Babey et al, 2018) (figura I2).

Para su utilización como arma terapéutica, los pacientes deben tener inmunohistoquímica (IHQ) con una alta expresión de PD-L1 en las células tumorales y de PD-1 en las células inmunes (Postow, Callahan, Wolchok, 2015). Estos altos niveles de expresión de PD-L1 pueden ser utilizados, además, como un marcador emergente para la estratificación de los pacientes con CBNCP (Patel, Kurzrock, 2015; Grigg, Rizvi, 2016).

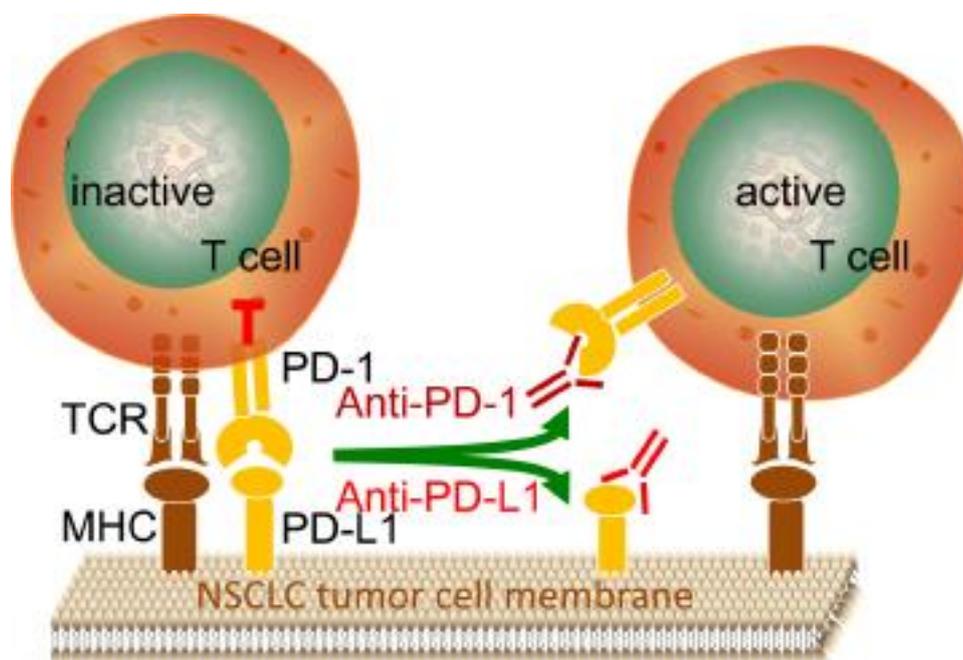


Fig. I2: Ilustración esquemática de la interacción entre PD-1 y PD-L1. TCR: receptor de los linfocitos T. MHC: complejo mayor de histocompatibilidad (Tomado de Lingling et al, 2020).

Por tanto, el objetivo último de la inmunoterapia es restaurar o iniciar una respuesta antitumoral adecuada mediada por el sistema inmune.

Los cuatro fármacos inhibidores de los puntos de control inmunitario PD-1/PD-L1 aprobados hasta la fecha por la FDA para el tratamiento del CBNCP son: Nivolumab, Pembrolizumab (anticuerpos anti-PD-1), Atezolizumab y Durvalumab (anticuerpos anti-PD-L1) (Ahmadzada et al, 2018; Kim, Choi, 2020).

Estudios fase III han demostrado que Nivolumab, y Pembrolizumab (anticuerpos anti-PD-1) son superiores a la quimioterapia en segunda línea basada en Docetaxel (Brahmer et al, 2015; Borghaei et al, 2015; Herbst et al, 2016; Duruisseaux et al, 2017). Así, Pembrolizumab, ha superado a la quimioterapia de primera línea en CBNCP con una fuerte positividad para PD-L1 (Ksienski et al, 2019).

Otros autores incluyen al Atezolizumab (anticuerpo anti PD-L1), indicando que los pacientes tratados previamente, incluso aquellos con tumores PD-L1 negativos, pueden recibir inmunoterapias como Nivolumab o Atezolizumab, según la 8ª clasificación TNM (Álvarez et al, 2016; Villar Álvarez et al, 2016; Detterbeck et al, 2017); sin embargo, según la Agencia de Medicamentos y Alimentos de USA (FDA) se requiere la confirmación de una alta expresión de PD-L1 ( $\geq 50\%$ ) para el inicio del tratamiento con estos medicamentos. En general, están indicados en pacientes que han progresado tras una primera línea de quimioterapia, pero se está evaluando como tratamiento de primera línea en monoterapia (Herbst et al, 2016). En la mayoría de los pacientes con CBNCP avanzado que no pueden recibir una terapia dirigida, la inmunoterapia o la inmunoterapia con quimioterapia es el tratamiento inicial preferido (Cancer.NET, 2020).

Aproximadamente un 30 % de los pacientes presenta efectos adversos gastrointestinales, hematológicos, endocrinos, pulmonares y dermatológicos (Jaureguizar, Arrieta, 2018). Se han observado también efectos adversos de tipo inmune (Postow, Sidlow, Hellmann, 2018), con daño histológico a nivel de hígado, hipófisis, tiroides, piel, sistema nervioso y pulmón (Abdel-Wahab, Shah, Suárez-Almazor, 2016; Wang et al, 2017).

A pesar del rápido avance de la inmunoterapia y de los aumentos de las remisiones y de la supervivencia conseguidos con los ICIs, la tasa de respuesta objetiva es del 19,4 %, y la mediana de supervivencia global es de 12 meses. Un 80 % de pacientes con CBNCP, por tanto, no responden a los ICIs (Topalian et al, 2012; Brahmer et al, 2012; Garon et al, 2015), y en los que lo hacen el desarrollo de resistencias es inevitable (Sharma et al, 2017). En efecto, la evasión inmune ha sido reconocida como un “sello de identidad” del cáncer, tal y como ya ha sido comentado, lo cual ha conducido a la búsqueda de mediadores de la inmunosupresión y de vías que aumenten la acción de estos fármacos. En este sentido, recientemente se ha sugerido que la TMB, los estrógenos, el tabaco e, incluso, la flora intestinal, influyen sobre las tasas de respuesta al tratamiento con ICIs.

Así, la TMB ha emergido como un potente biomarcador de la respuesta a los ICIs (Greillier, Tomasini, Barlesi, 2018; Hellmann et al, 2018). La TMB es más alta en hombres fumadores (Xiao et al, 2016), lo cual se correlaciona con la respuesta a los ICIs observada en los pacientes con CBNCP. Curiosamente, un estudio reciente ha encontrado que la TMB es un mal

predictor de la respuesta a los ICIs en hombres con CBNCP pero que, sin embargo, es un fuerte predictor en las mujeres (Wang et al, 2019a).

En relación con los estrógenos, recientes estudios han mostrado que el sexo femenino es un predictor negativo de respuesta a los ICIs (Pinto et al, 2018; Conforti et al, 2018; El-Osta, Jafri, 2019; Wang, Cowley, Liu, 2019; Conforti et al, 2019), observándose con frecuencia resistencias en este grupo (Sharma et al, 2017). Así, en un análisis en pacientes con CB en los que se comparó la eficacia del tratamiento con ICIs con la de la quimioterapia, se observó que la supervivencia global fue mayor en los varones que habían recibido ICIs que en aquellos que habían recibido quimioterapia; sin embargo, este efecto no se observó en mujeres (Pinto et al, 2018). En otro metaanálisis de 20 ensayos clínicos randomizados fase II y III (Conforti et al, 2018), que incluían más de 11.000 pacientes con cáncer avanzado, incluido el CBNCP, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres tratados con ICIs en relación con los que sólo llevaron un tratamiento estándar. Mientras ambos, hombres y mujeres, mostraron un aumento de la supervivencia global con el tratamiento combinado, el beneficio encontrado en las mujeres fue menor que el de los hombres. En otro metaanálisis, Wang, Cowley y Liu, (2019), compararon el efecto del tratamiento con ICIs en monoterapia con el combinado con quimioterapia encontrando que sólo los pacientes varones tratados únicamente con ICIs experimentaron una reducción del riesgo de muerte. Por el contrario, el análisis del efecto de la combinación de ICIs y quimioterapia en comparación con ICIs en monoterapia encontró que las mujeres tuvieron una mayor supervivencia con el tratamiento combinado que los pacientes varones (Wang, Cowley, Liu, 2019; Conforti et al, 2019). Finalmente, otro metaanálisis (El-Osta, Jafri, 2019) de 8 ensayos clínicos diseñado para determinar predictores del beneficio clínico del uso de los ICIs en CBNCP metastásicos mostró un aumento significativo de la supervivencia libre de progresión (PFS) en hombres, fumadores, y con PD-L1 +, en comparación con aquellos tratados sólo con quimioterapia. Las mujeres y los pacientes PD-L1 negativos mostraron beneficios similares a los de los ICIs sólo con la quimioterapia.

Por tanto, los datos preclínicos y clínicos existentes hasta el momento muestran que los fármacos que antagonizan la vía de los estrógenos son beneficiosos en el tratamiento del CBNCP y que, probablemente, ejercen su acción a través de la ablación de las señales estrogénicas no sólo sobre las células tumorales sino también sobre las células del microambiente tumoral. Otro potencial mecanismo para explicar el aumento de efectividad en mujeres del tratamiento combinado con quimioterapia e ICIs en relación con los ICIs en monoterapia podría ser la capacidad de la quimioterapia de aumentar la TMB y la presentación de antígenos en el microambiente tumoral, lo que contribuiría a mitigar los efectos

inmunosupresores. Considerando el heterogéneo papel de los estrógenos en el CBNCP y su influencia sobre el contexto inmune, el bloqueo de sus funciones podría promover una respuesta inmune antitumoral (Smida, Bruno, Stabile, 2020). Así pues, una mejor comprensión del papel de los estrógenos en el CBNCP puede conducir a nuevos enfoques terapéuticos que alteren el microambiente tumoral y mejoren la eficacia de los ICIs.

Otro factor relacionado con la eficacia terapéutica de los ICIs anti-PD-1/PD-L1 es el hábito tabáquico. Así, los fumadores se benefician tanto de los ICIs en monoterapia como combinados con quimioterapia; sin embargo, los no fumadores sólo se benefician del tratamiento combinado. Si se tiene en cuenta la relación coste/beneficio, parece razonable tratar a los fumadores con ICIs en régimen de monoterapia (Mo et al, 2020). Para explicar estos hallazgos, Rizvi et al (2015), vieron que el tabaco aumenta la TMB, especialmente las mutaciones no sinónimas, lo cual aumenta la eficacia de los ICIs. Parece ser que el historial de tabaquismo es un marcador sustituto de la mutación tumoral y de la carga de neoantígenos, y éstas, a su vez, son substitutas de denominadores comunes posteriores que finalmente conducen al reconocimiento inmune del cáncer y a la activación del rechazo efectivo del cáncer (Ng et al, 2019). La relación entre el tabaco y la expresión de PD-L1 ha sido confirmada recientemente (Kerdidani et al, 2018). Así, el humo del cigarrillo y el carcinógeno benzopireno inducen la expresión de PD-L1 en las células epiteliales pulmonares, lo cual está mediado por el receptor aril-hidrocarbano. Los anticuerpos anti-PD-L1 o la deficiencia de receptores aril-hidrocarbano suprimen el CB inducido por los benzopirenos (Wang et al, 2019). La relación entre el hábito tabáquico y la eficacia del tratamiento con ICIs puede estar también relacionada con el estatus de linfocitos infiltrantes del tumor (Gettinger et al, 2018) y otros moduladores inmunes, tales como los B7-H3 (CD276) (Inamura et al, 2017). Cuando el nivel de PD-L1 es mayor del 1 % el estatus de fumador parece ser el único predictor significativo de la eficacia del tratamiento con ICIs (Ng et al, 2019). Por otra parte, y en relación con la eficacia del tratamiento combinado, Mo et al (2020) especulan con que los agentes quimioterápicos pueden actuar como sensibilizadores a través de un mecanismo relacionados con la expresión de PD-L1. En este sentido, la quimioterapia basada en platino puede aumentar la expresión de PD-L1 en las células tumorales del CBNCP, por lo que al bloquear PD-L1 con ICIs pueden lograrse efectos terapéuticos significativos (Shin et al, 2008).

Finalmente, la respuesta al tratamiento con ICIs en el CBNCP ha sido relacionada también con la flora intestinal (Routy et al, 2018). En este sentido, estos autores descubrieron que la resistencia primaria a los ICI puede atribuirse a una composición anormal de la flora intestinal. Así, el tratamiento con antibióticos inhibió el beneficio clínico de los ICIs en pacientes con cáncer avanzado. El trasplante de microbiota fecal de pacientes con cáncer que

respondieron a ICI a ratones libres de gérmenes o tratados con antibióticos mejoró los efectos antitumorales del bloqueo de PD-1, mientras que el microbiota fecal de pacientes que no respondieron a los ICIs no resultó efectivo. La metagenómica de las muestras de heces de los pacientes en el momento del diagnóstico reveló correlaciones entre las respuestas clínicas a los ICIs y la abundancia relativa de *Akkermansia Muciniphila*. La suplementación oral con esta bacteria restableció la eficacia de los ICIs de una manera dependiente de la IL-12 al aumentar el reclutamiento de linfocitos T CCR9<sup>+</sup>, CXCR3<sup>+</sup> y CD4<sup>+</sup> en lechos tumorales de ratón.

#### 8.1.6.- OTROS TRATAMIENTOS.

Los pacientes en estadio IV con metástasis aisladas (cerebro, suprarrenales, etc) pueden beneficiarse de la resección de las metástasis (Tanvetyanon et al, 2008).

Asimismo, las medidas paliativas locales pueden ser útiles para el control sintomático (Kvale et al, 2003). En este sentido, la disnea secundaria a la afectación de la vía aérea central puede paliarse mediante el láser o la crioterapia con broncoscopia rígida o flexible, o la colocación de *stent* para mantener la permeabilidad de la vía aérea. La braquiterapia se puede aplicar localmente mediante la colocación de un catéter dirigido por broncoscopia, y puede ser útil para la enfermedad recurrente o persistente en las vías respiratorias (Jaureguizar, Arrieta, 2018).

Por otra parte, y como ya se ha comentado, la exposición al humo del tabaco causa CB a través de un aumento de la inflamación y de la infiltración de células inmunitarias. Dicha exposición podría promover la regulación positiva de un bucle de señalización E2 autocrino en las células inmunitarias RE y aromatasas positivas que infiltran el TME, lo cual podría contribuir a la progresión del CB. Sin embargo, dicha regulación ya podría iniciarse en estadios iniciales e incluso antes de iniciarse el proceso de carcinogénesis, por lo que los fármacos antiestrógenos podrían ser efectivos en aquellos pacientes con inflamaciones pulmonares crónicas subyacentes (ej. EPOC) que ya muestran inmunosupresión. Dado que la respuesta inmune también se observa en lesiones pulmonares premalignas muy iniciales, la terapia hormonal también podría ser útil en la prevención de la progresión de estas lesiones (Beane et al, 2019).

Siguiendo con otros posibles tratamientos, se ha descrito que varios compuestos fenólicos (flavonas, ácidos fenolcarboxílicos, elagitaninos, estilbenos, lignanos, curcumina, etc) actúan como agentes quimiopreventivos debido a su capacidad antioxidante, inhibición de la proliferación, supervivencia, angiogénesis y metástasis de las células tumorales, modulación de las respuestas inmune e inflamatoria, y/o inactivación de procarcinógenos. Además, estudios

preclínicos y clínicos han mostrado que estos compuestos previenen el desarrollo de resistencias a los medicamentos modulando diferentes vías (Costea et al, 2020).

Finalmente, existen cada vez más datos que sugieren que la actividad física y/o el ejercicio realizado por pacientes diagnosticados y tratados de CB induce efectos beneficiosos sobre el nivel de fatiga, función pulmonar, resistencia orgánica, fuerza y masa muscular, estado psicológico y, en definitiva, calidad de vida (Avancini et al, 2020). En este sentido, el  $VO_{2\text{máx}}$  y fuerza muscular han demostrado ser predictores independientes de supervivencia (Licker et al, 2014). A falta de guías más específicas e individualizadas de entrenamiento para los pacientes con CB, la American Cancer Society y el American College of Sport Medicine aconsejan evitar la inactividad y realizar al menos 150 minutos de ejercicio aeróbico moderado o 75 minutos de ejercicio aeróbico intenso a la semana, junto con ejercicios de flexibilidad y fuerza, dos o tres veces por semana (Schmitz et al, 2010; Rock et al, 2012).

## 8.2.- TRATAMIENTO DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO NO CÉLULAS PEQUEÑAS (CBNCP)

El tipo de tratamiento elegido depende de varios factores, entre los que cabe destacar: el tipo y estadio del cáncer, los efectos secundarios posibles, así como las preferencias del paciente y su estado general de salud (Cancer.NET, 2020).

### 8.2.1 ESTADIOS INICIALES (ESTADIOS I Y II).

Los pacientes con CBNCP en estadio I o II deben tratarse con resección quirúrgica completa siempre que sea posible (resecable y operable) (Howington et al, 2013; Álvarez et al, 2016; Myers, Wallen, 2020). Es el mejor tratamiento curativo (Navarro et al, 2017).

En los pacientes con estadio I, II y III que rechazan la cirugía, o en los que ésta está contraindicada por razones médicas, la radioterapia torácica es el tratamiento de elección (Álvarez et al, 2016), con o sin quimioterapia coadyuvante (Paliwal et al, 2017; Jiang et al, 2018; Hong et al, 2018).

Cuando se revisan los resultados de la radioterapia en estadios I y II encontramos supervivencias a 2 y 5 años que varían entre el 22-72 % y 0-42 %, respectivamente. Estos resultados tan pobres con la radioterapia radical en pacientes no candidatos a la cirugía pueden deberse en parte a que no se correlaciona su estadio clínico con el estadio patológico (Rowell, Williams, 2001). Por otro lado, tras la radioterapia, el porcentaje de muertes por causas no

atribuibles al tumor es del 11 al 43 %, lo que refleja el mal estado general de estos pacientes (Navarro et al, 2017).

La radioterapia postoperatoria no se recomienda en aquellos pacientes con estadio I y II intervenidos. Un metaanálisis publicado en 1998 demostró un incremento relativo de la muerte del 21 % en pacientes que habían recibido radioterapia postoperatoria. Sin embargo, en pacientes con estadio N<sub>2</sub> patológico la radioterapia postoperatoria sí estaría indicada al tener estos pacientes un riesgo elevado de recurrencia locorregional (PORT, 1998).

En relación con el uso de la quimioterapia, la quimioterapia adyuvante postoperatoria resulta útil, pues mejora la supervivencia según algunos estudios (NSCLCCG, 1995; Burdett, Stewart, Rydzewska, 2006; Howington et al, 2013); sin embargo, la quimioterapia preoperatoria o neoadyuvante en estadios precoces no parece que mejore la supervivencia libre de progresión, ni la supervivencia global cuando se compara con la cirugía (Depierre et al, 2002).

### 8.2.2.- MANEJO DEL ESTADIO III.

Los pacientes con estadio III<sub>A</sub>N<sub>2</sub> constituyen un grupo muy heterogéneo. Se distinguen 2 grupos de pacientes con diferente pronóstico: 1) aquellos con afectación ganglionar linfática detectada en la tomografía computerizada (TC) o PET-TAC (N<sub>2</sub> clínico); y 2) aquellos en los que no se detecta preoperatoriamente la afectación ganglionar N<sub>2</sub> pero sí en la intervención quirúrgica, con una supervivencia a los 5 años del 9 % y 34%, respectivamente (Navarro et al, 2017).

#### 8.2.2.1. Manejo del estadio III resecable.

En aquellos pacientes con estadio III resecable se han llevado a cabo diferentes estrategias terapéuticas, que incluyen la quimioterapia preoperatoria seguida de cirugía con o sin radioterapia (Paliwal et al, 2017; Jiang et al, 2018; Hong et al, 2018), y quimioterapia y radioterapia sin cirugía (Navarro et al, 2017).

En pacientes con R<sub>0</sub> (resección completa) y metástasis ganglionares N<sub>2</sub> incidental se recomienda tras la cirugía la administración de quimioterapia adyuvante (combinación basada en platino, 4 ciclos). Tras la quimioterapia debe administrarse radioterapia.

En pacientes con estadio III<sub>A</sub>N<sub>2</sub> potencialmente resecables estaría indicada la administración de quimioterapia neoadyuvante previa al tratamiento local definitivo, en base a tratar de forma precoz la enfermedad micrometastásica y a reducir el volumen tumoral para mejorar la tasa de resecabilidad (Burdett, Stewart, Rydzewska, 2007). Aquellos pacientes en los

que se alcanza una respuesta completa patológica con la quimioterapia neoadyuvante son los que más probablemente se curen con la cirugía (Navarro et al, 2017).

#### 8.2.2.2. Manejo del estadio III no resecable.

El cáncer de pulmón irresecable localmente avanzado constituye aproximadamente un 25 % de los casos, y dentro de este grupo se incluyen los pacientes con estadio III<sub>A</sub>N<sub>2</sub> (*Bulky* y afectación mediastínica múltiple) y III<sub>B</sub>. En pacientes con buen estado general (PS: 0-1) y mínima pérdida de peso el tratamiento de elección es quimioterapia con radioterapia concomitante. Se recomienda la administración de 2-4 ciclos de quimioterapia basada en cisplatino, siendo la combinación de etopósido o vinorelbina con platino los más utilizados (Aupérin et al, 2010). Por otro lado, ni la quimioterapia de inducción (antes de la quimiorradioterapia) ni la de consolidación (después de la quimiorradioterapia) ofrecen ventajas en la supervivencia, y se asocian con una mayor toxicidad (Vokes et al, 2007).

El tratamiento con quimioterapia y radioterapia concomitante se asocia con un mejor control local por el efecto sinérgico de ambos tratamientos, lo que permitiría un tratamiento temprano de la enfermedad micrometastásica (Guida et al, 2008; Navarro et al, 2017).

#### 8.2.3.- MANEJO DEL ESTADIO IV.

Este grupo de pacientes representa el 50 % de todos los casos diagnosticados de CB y su pronóstico es malo. La mediana de supervivencia sin tratamiento, con el mejor tratamiento de soporte, es de aproximadamente 4 meses, con unas tasas de supervivencia a un año del 10-15 %. La quimioterapia mejora la supervivencia a un año en más de un 35 %. Las opciones terapéuticas para los pacientes con enfermedad avanzada o metastásica incluyen quimioterapia y/o tratamientos diana, ya que han demostrado una mejora en el control de los síntomas y de la calidad de vida (Bezjak et al, 2015). Teniendo en cuenta que el tratamiento quimioterápico es paliativo y no curativo, para aquellos pacientes no candidatos a un tratamiento sistémico, bien por mal PS o comorbilidades, se recomienda el mejor tratamiento de soporte.

##### 8.2.3.1. Tratamiento de primera línea.

Los factores que deben considerarse a la hora de elegir el tratamiento de primera línea en CBNCP en estadio IV son: edad, estado general, comorbilidades del paciente, histología del tumor, y presencia de mutaciones o alteraciones moleculares (Navarro et al, 2017).

En la actualidad, las combinaciones de platino con un fármaco de tercera generación (taxanos, gemcitabina, vinorelbina, irinotecan) son el tratamiento de elección de primera línea para los pacientes con enfermedad avanzada (Ohe et al, 2007). Los estudios realizados con combinaciones de 2 fármacos de tercera generación sin platino obtienen resultados parecidos con una toxicidad inferior a la combinación con platino, por lo que dicha estrategia terapéutica estaría indicada en pacientes frágiles. Por otra parte, combinaciones de 3 fármacos no han mejorado la supervivencia y sí aumentan los efectos secundarios y el coste, por lo que no se recomienda su utilización en la práctica clínica y fuera de ensayo. Por tanto, la elección de un determinado esquema de tratamiento se realiza en función del perfil de toxicidad, las preferencias del paciente, la experiencia del médico con dichos fármacos, y la histología del tumor (Navarro et al, 2017).

En relación con el uso de los diversos medicamentos se ha observado que, aunque cisplatino y carboplatino han demostrado una actividad similar, un metaanálisis (Azzoli, Kris, Pfister, 2007) ha puesto en evidencia una mayor tasa de respuestas y un aumento significativo de la supervivencia global en pacientes tratados con cisplatino.

Por otra parte, en los últimos años se han incorporado al tratamiento de primera línea de pacientes con CBNCP con histología no escamosa dos fármacos: pemetrexed y bevacizumab. En este sentido, la combinación de quimioterapia basada en platino y bevacizumab ha demostrado una mayor tasa de respuestas, de supervivencia libre de progresión, y de supervivencia global (Sandler et al, 2006; Reck et al, 2009; Crinò et al, 2010). Asimismo, existen estudios fase III que han demostrado una mayor eficacia y menor toxicidad con la combinación de cisplatino y pemetrexed comparado con cisplatino y gemcitabina (Scagliotti et al, 2008; Syrigos et al, 2010).

Con respecto a la duración del tratamiento, en la práctica clínica se administran 4-6 ciclos de quimioterapia, aunque el tratamiento debe ser individualizado para cada paciente, dependiendo de su tolerancia y la respuesta del tumor (Soon et al, 2009).

En pacientes con respuesta tras una primera línea de quimioterapia se plantea en la actualidad el tratamiento de mantenimiento. El objetivo es retrasar la progresión de la enfermedad, mejorar la supervivencia y la calidad de vida del paciente, y prevenir su deterioro. El tratamiento de mantenimiento se administra hasta la progresión de la enfermedad o la intolerancia al tratamiento. Se han demostrado resultados satisfactorios con terapias dirigidas como bevacizumab cuando se asocia a quimioterapia, y después se continua como terapia de mantenimiento (Crinò et al, 2010). También pemetrexed, empleado como mantenimiento tras conseguir una respuesta con una primera línea de tratamiento, aumenta la supervivencia libre de progresión (Vélez et al, 2012; Paz-Ares et al, 2012).

### 8.2.3.2. Tratamiento de segunda y tercera línea.

Generalmente, todos los pacientes con enfermedad avanzada van a progresar tras una primera línea de tratamiento quimioterápico. En la actualidad son varios los fármacos aprobados en segunda línea. Así, docetaxel en segunda línea ha demostrado una mejoría significativa de la supervivencia en comparación con el mejor tratamiento de soporte (mediana de supervivencia de 7,5 frente a 4,6 meses, y supervivencia a 1 año del 37 % frente al 19 %), así como una mejora en la calidad de vida. Resultados similares se han obtenido con pemetrexed, pero con mejor perfil de toxicidad comparado con docetaxel (Shepherd et al, 2000; Hanna et al, 2004; Reck et al, 2014).

En los últimos años se han incorporado agentes inhibidores de la angiogénesis en el tratamiento de segunda línea del CBNCP, tales como nintedanib y ramucirumab.

La radioterapia en estos estadios puede ser eficaz para paliar síntomas tanto a nivel local como los producidos por la afectación metastásica de órganos a distancia, como el hueso o el cerebro (Navarro et al, 2017).

### 8.2.3.3. Terapias dirigidas en enfermedad avanzada.

Como ya se ha comentado, la supervivencia del CB sigue siendo muy pobre, a pesar de la introducción de los nuevos tratamientos dirigidos e inmunoterápicos.

Tal y como ya se ha comentado, una vía de tratamiento del CBNCP es la que bloquea la señalización del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFr), clave para el crecimiento y proliferación celular. En nuestro medio, las mutaciones del EGFr están presentes en aproximadamente un 10-16 % de los pacientes con CBNCP. Los pacientes con mutaciones de EGFr deben ser tratados en primera línea con inhibidores reversibles de la tirosinkinasa (EGFr-TKI), tales como erlotinib o gefitinib; o irreversibles, como afatinib (Mok et al, 2009; Zhou et al, 2011; Rosell et al, 2012; Sequist et al, 2013; Haaland et al, 2014; Soria et al, 2015), mientras que aquellos que presentan la mutación ALK deben ser tratados con inhibidores ALK, del tipo de crizotinib. Si el tumor es EGFr negativo y ALK negativo la quimioterapia de primera línea se basa en un doblete a base de platino, con bevacizumab (fármaco antiangiogénico) como posible tercer agente (Myers, Wallen, 2020).

Diferentes estudios aleatorizados fase III y metaanálisis han demostrado un beneficio significativo en la supervivencia libre de enfermedad (10-14 meses), tasa de respuesta (56-74 %), calidad de vida y perfil de toxicidad de los EGFr-TKI comparado con quimioterapia basada

en platino; sin embargo, aunque ninguno de estos estudios ha demostrado un beneficio estadísticamente significativo en supervivencia global, en el análisis conjunto de los dos ensayos aleatorizados (LUX-LUNG 3 y LUX-LUNG 6) con afatinib se observó un aumento significativo de la supervivencia global en los pacientes con delección del exón 19 comparado con quimioterapia (Yang et al, 2015).

Un estudio fase II (LUX-LUNG 7) comparó dos EGFr-TKI (afatinib vs gefitinib), llegando a la conclusión de que afatinib en primera línea mejoró significativamente la supervivencia libre de progresión y tiempo hasta el fracaso del tratamiento, aunque no la supervivencia global (Paz-Ares et al, 2017). Se sabe que en los pacientes con mutación EGFr que progresan a una primera línea con EGFr-TKI el mecanismo de resistencia adquirida más común (50-60 %) es el desarrollo de una mutación de EGFr adicional, la T790M. En este sentido, se han desarrollado TKI de tercera generación (osimertinib) para inhibir esta mutación, que muestran una eficacia significativa con buena tolerancia (Tan, Cho, Soo, 2016).

Otra alternativa para bloquear la vía del EGFr es la utilización de anticuerpos monoclonales, como cetuximab, que se une al dominio extracelular del EGFr. Cetuximab combinado con quimioterapia parece mejorar los resultados en comparación con la quimioterapia sola (Pirker et al, 2009).

Otras pequeñas moléculas que inhiben otras muchas tirosinas son: vandetanib, sunitinib, sorafenib y axitinib.

En pacientes con CBNCP avanzado con ALK positivo, crizotinib, una pequeña molécula que actúa inhibiendo el receptor del factor de crecimiento de los hepatocitos (c-MET), las tirosinas ALK y ROS-1, ha demostrado una marcada actividad con elevadas tasas de respuesta y supervivencia libre de progresión comparado con la quimioterapia (Shaw et al, 2013; Solomon et al, 2014). En los últimos años se han desarrollado potentes inhibidores de ALK de nueva generación con resultados muy prometedores y un buen perfil de toxicidad tras progresión a crizotinib; entre ellos cabe destacar: ceritinib, alectinib y brigatinib (Shaw et al, 2014; Srinivasamaharaj et al, 2016).

Estos resultados demuestran que los pacientes con CBNCP con mutaciones podrían considerarse un grupo distinto de CB, y que determinar su presencia es importante a la hora de tomar la decisión terapéutica inicial.

### 8.3.- TRATAMIENTO DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO DE CÉLULAS PEQUEÑAS (CBCP).

De forma muy resumida, puede decirse que la secuencia de tratamiento elegida para los pacientes con CBCP depende de la extensión de la enfermedad. Así, para los escasos pacientes (alrededor del 5 %) en los que el tumor se presenta sin afectación ganglionar regional ni a distancia, la resección quirúrgica seguida de 4 ciclos de quimioterapia adyuvante basada en platino es el tratamiento de elección. Si los bordes de resección están afectados también se recomienda radioterapia torácica postcirugía.

En los pacientes con enfermedad limitada, la quimioterapia y radioterapia concomitante es la mejor opción, seguida de irradiación craneal profiláctica en los pacientes que han respondido. En los casos con enfermedad diseminada, la quimioterapia es el tratamiento adecuado, aunque la radioterapia también puede tener su papel en algunos casos con buena respuesta, y también en pacientes con afectación ósea o cerebral.

En el caso de presentarse en el momento del diagnóstico con síndrome de vena cava superior, la rapidez de acción de la quimioterapia en este tumor la aconseja como tratamiento inicial antes que la radioterapia.

Tanto en casos de enfermedad limitada como extendida, no hay duda del beneficio de la quimioterapia comparada con el mejor tratamiento de soporte. Se consigue prolongar tanto la supervivencia como mejorar los síntomas de la enfermedad. Sin embargo, desde hace años las tasas de respuesta y la supervivencia en esta patología se han estancado. En un estadio limitado se logran unas tasas de respuesta global del 80-90 % con quimiorradioterapia, de las que un 50-60 % son respuestas radiológicas completas. Para enfermedad extendida, la tasa de respuesta global con quimioterapia es del 60-80 %, y hasta un 20 % de ellas son completas (Ettinger et al, 2005; Baas et al, 2006; Horn et al, 2009). Desafortunadamente, estas respuestas tienden a ser de corta duración, y la progresión posterior a enfermedad extendida es lo habitual.

Los agentes citotóxicos más activos en monoterapia frente al CBCP son: cisplatino, carboplatino, etopósido, topotecán, irinotecán, ciclofosfamida, ifosfamida, doxorubicina, epirubicina, taxanos y vincristina. El uso de un solo fármaco se ha demostrado inferior a la combinación de dos citostáticos, y de ellas las que incluyen platinos en primera línea son más eficaces que las que no lo contienen. De todas las combinaciones estudiadas, el esquema con cisplatino-etopósido es el más usado por su eficacia y perfil de toxicidad.

Este esquema se ha demostrado al menos igual de eficaz que el triplete clásico de ciclofosfamida, doxorubicina y vincristina, pero con mejor tolerancia, lo que lo hace idóneo para su uso con radioterapia concomitante. Como en otros tumores, el uso conjunto de 3 o más

fármacos obtiene una mayor tasa de respuestas, pero esto no siempre se traduce en un aumento de la supervivencia y sí en una mayor toxicidad, por lo que ha quedado en desuso (López-González et al, 2017).

Se han empleado multitud de otras combinaciones diferentes en un intento de reducir la toxicidad de cisplatino. Así, por ejemplo, el esquema carboplatino-etopósido es uno de los más empleados para reducir los efectos secundarios atribuibles a cisplatino, fundamentalmente a nivel hematológico y de nefrotoxicidad (Rossi et al, 2012).

El esquema epirrubucina-cisplatino también ha demostrado en un ensayo fase III una tasa de respuesta y supervivencia similar a la del esquema basado en carboplatino-etopósido, por lo que podría ser una alternativa válida a este último, con la comodidad añadida de poderse administrar todo el tratamiento en un solo día (López-González et al, 2017).

En otro intento de mejorar la eficacia de los tratamientos actuales se han empleado esquemas de mantenimiento secuenciales o alternantes que incluían agentes diferentes. Ninguno de estos abordajes ha demostrado mejorar la supervivencia.

Respecto a la duración óptima del tratamiento de primera línea, parece que lo razonable es 4-6 ciclos, tanto en enfermedad limitada como extendida, ya que aumentar el número de ciclos no mejora el resultado. Tampoco se ha mostrado eficaz el aumento de dosis, ya que a pesar de que incrementa la tasa de respuestas no prolonga, sin embargo, la supervivencia (López-González et al, 2017).

Los pacientes ancianos con poca comorbilidad y aceptable situación funcional deben ser tratados con los mismos esquemas y dosis que los pacientes más jóvenes, ya que la reducción de las dosis se acompaña de una disminución de la supervivencia (Okamoto et al, 2007; Corso et al, 2015).

En cuanto al tratamiento de segunda línea, en general es menos efectivo que el inicial; sin embargo, si el paciente tiene un estado general aceptable se beneficia en términos de calidad de vida, incluso cuando no se alcance una respuesta objetiva.

Si la enfermedad progresa durante el tratamiento de primera línea o antes de tres a seis meses de terminado éste, se considera enfermedad refractaria o resistente a platino, mientras que si es después se considera una recaída sensible. En el primer caso se debe emplear un esquema de tratamiento con fármacos distintos a los empleados en primera línea, aunque la tasa de respuesta es claramente inferior. En recaídas tardías puede repetirse el esquema inicial (López-González et al, 2017).

Uno de los citostáticos más empleados en segunda línea es topotecán en monoterapia, debido a que ha mostrado un buen control de la enfermedad en pacientes mayores, tanto sensibles como refractarios (Imai et al, 2018), posee menor toxicidad que los esquemas de

combinación, aumenta la supervivencia, y mejora la calidad de vida respecto al mejor tratamiento de soporte (López-González et al, 2017).

Otros fármacos activos y usados en terceras y sucesivas líneas son: irinotecán, paclitaxel, docetaxel, vinorelbina, gemcitabina, y etopósido oral. Todos ellos se han ensayado tanto en monoterapia como en combinación, con resultados en términos de supervivencia por lo general pobres. El último fármaco citostático que ha demostrado cierta eficacia es amrubicina, un derivado de las antraciclinas que está aprobado en algunos países con esta indicación (López-González et al, 2017).

En relación con la radioterapia, esta modalidad terapéutica tiene cabida tanto en estadio limitado, junto con quimioterapia, como en pacientes con enfermedad extendida que alcanzan una buena respuesta. En este sentido, las recaídas locales en pacientes con enfermedad limitada tratada sólo con quimioterapia son del 80 %; sin embargo, si se combina la quimioterapia y radioterapia se ha visto que disminuye la tasa de recaídas locales y aumenta la supervivencia, efecto que es más llamativo en pacientes menores de 55 años (López-González et al, 2017).

En cuanto a la pauta de aplicación, lo habitual es administrar 1,8-2 Greys (Gy)/día hasta alcanzar los 60 Gy. Algunos autores han administrado, sin embargo, hasta 70 Gy en pacientes seleccionados con una toxicidad manejable. El hiperfraccionamiento (2-3 dosis/día) parece mejorar el resultado a costa de una mayor complejidad del tratamiento (Wu et al, 2020). Existe, además, cierto riesgo de aumento de toxicidad a expensas de esofagitis, pero esto no ha sido confirmado en todos los estudios.

Una cuestión interesante respecto a la radioterapia es el momento de administrarla respecto a la quimioterapia en los casos de enfermedad limitada; esto es, de forma concurrente, alternante o secuencial. Actualmente, parece claro que la administración de la radioterapia durante los dos primeros ciclos de quimioterapia basada en platino mejora el resultado, como ha quedado demostrado en varios ensayos aleatorizados (Pijls-Johannesma et al, 2005; Spiro et al, 2006; De Ruyscher et al, 2006). Por tanto, la administración concurrente precoz parece ser la que más ventaja aporta en términos de supervivencia, aunque a costa de un aumento de toxicidad.

Respecto del volumen diana o blanco, la tendencia actual es emplear un campo limitado a la enfermedad residual tras la quimioterapia, más los ganglios regionales afectos antes de la quimioterapia. Esto disminuye sensiblemente la toxicidad sin comprometer la eficacia. Sin embargo, y como ya se ha dicho, el esquema temporal óptimo parece ser la quimiorradioterapia concomitante precoz, por lo que la elección del volumen blanco se hará en función de la situación inicial de la enfermedad.

En los pacientes con enfermedad limitada que alcanzan respuesta completa o parcial mayor, la radioterapia craneal profiláctica (PCI) disminuye el riesgo de recaída cerebral y prolonga la supervivencia, lo cual se consigue con un nivel de toxicidad aguda y crónica aceptable. La dosis habitual es de 30 Gy, aunque dosis menores podrían ser apropiadas para pacientes con mala situación general. También es razonable plantear PCI en pacientes con enfermedad diseminada que alcanzan una muy buena respuesta tras el tratamiento quimioterápico inicial o, incluso, en casos muy seleccionados, radioterapia torácica de consolidación (López-González et al, 2017).

En relación con la utilización de los modernos fármacos dirigidos específicamente a dianas de vías de señalización celular que se encuentran alteradas en el CBCP, los resultados en este tumor hasta la fecha no han sido buenos.

La inmunoterapia con anticuerpos que inhiben la unión del receptor PD-1 con su ligando PD-L1, tales como nivolumab o pembrolizumab están en estudio actualmente.

Entre los muchos otros fármacos estudiados con malos resultados destacan: temsirolimus, varios inhibidores de la tirosinkinasa (TKI): sunitinib (Ready et al, 2015), talidomida (Lee et al, 2009), bertzomib (inhibidor de la vía de ubiquitina-proteosoma), bevacizumab (anticuerpo frente al VRGFr) (Spigel et al 2010), vandetanib (agente oral inhibidor de varias tirosinasas) (Arnold et al, 2007), varias vacunas con BCG (Giaccone et al, 2005) o frente a gangliósidos sobreexpresados en el tumor como GM1, GM2, GD2 y GD3, oligonúclidos antisentido como oblimersén, y anticuerpos anti-IGF-1R (López-González et al, 2017).

Una vez finalizado el tratamiento, es conveniente realizar revisiones de control a los pacientes con TC de tórax cada 6-12 meses, durante 2 años, y un TC de baja radiación anual. Lógicamente, en caso de enfermedad residual los controles deben realizarse con mayor frecuencia (De Castro et al, 2017).

## **9.- PRONÓSTICO DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO.**

En general, el pronóstico del CB es malo. La tasa de supervivencia global a los 5 años oscila, según autores, entre el 18 % (Siegel et al, 2014); 15,7-17,4 % (Howlander et al, 2015), menor del 15 % (Álvarez et al, 2016), 11,5 % en los hombres y 17,5 % en mujeres (Salas, Ibáñez, 2019), entre 12-15 % (Myers, Wallen, 2020), y menor del 10 % (Miravet et al, 2004).

La tasa de supervivencia a los 5 años en estadios precoces es mayor de 50 %, mientras que en estadios avanzados no supera el 5 % (Latimer, Mott, 2015). El proyecto EURO CARE

observó que la supervivencia del CB en España al año de diagnóstico era del 37,7 %, y del 10,7 % a los 5 años (De Angelis et al, 2014).

El pronóstico del CB está relacionado con el estado de diseminación en el momento de su diagnóstico y con el tipo histológico, factores ambos que condicionan el tratamiento a seguir (Ramírez, Bombí, 1986).

En este sentido, el factor pronóstico más importante en el CBNCP es el estadio de extensión mediante la clasificación TNM. Así, clásicamente y también según la 8ª edición de la clasificación TNM, el pronóstico empeora a medida que la enfermedad está más avanzada. En este sentido, en estadios avanzados la tasa de respuesta al tratamiento es del 25-35 %, la mediana de supervivencia es de 8-12 meses, y la tasa de supervivencia a un año es del 30-40 % (Detterbeck et al, 2017). Actualmente disponemos de biomarcadores predictivos de respuesta al tratamiento que facilitan el conocimiento del pronóstico; por ejemplo, mutaciones EGFr, ALK, o KRAS, se asocian a menor supervivencia total y libre de progresión (Álvarez et al, 2016; Navarro et al, 2017).

En relación con el tipo histológico, clásicamente se ha considerado al adenocarcinoma como el CB de mejor pronóstico y a las dos variantes de carcinoma indiferenciado, de células grandes y pequeñas, como los de peor pronóstico (Rienhoff, 1950); sin embargo, diversos autores (Yesner, Carter, 1982; Agustí, Estapé, 1986) aconsejan no ser demasiado taxativos en este sentido, y contemplar este factor de un modo más dinámico y cambiante.

En cuanto a las características del paciente que se asocian con peor pronóstico son: 1) el mal estado del paciente o *performance status* (PS), determinante del tratamiento que va a recibir el paciente; 2) la pérdida de peso; y 3) el sexo masculino (Navarro et al, 2017).

En el caso de los CBCP los factores pronósticos más destacables son: la extensión inicial de la enfermedad, la pérdida de peso, continuar con el hábito tabáquico, y la situación funcional. Aporta también peor pronóstico unos niveles elevados de láctico-deshidrogenasa (LDH). Respecto a la afectación a distancia, el número de lugares dañados y la afectación del sistema nervioso central, hígado o médula ósea suponen supervivencias más cortas. En algunas series, el sexo femenino parece tener mejor pronóstico (López-González et al, 2017).

## **10.- SISTEMA DE INFORMACIÓN SOBRE CÁNCER EN LA COMUNIDAD VALENCIANA.**

El Sistema de Información sobre Cáncer (SIC) de la Comunidad Valenciana es la entidad encargada de recoger, almacenar, analizar e interpretar de manera sistemática y continuada los datos sobre casos de cáncer, con la finalidad de contribuir a caracterizar,

comparar y evaluar el impacto de los procesos malignos en la Comunidad Valenciana. El SIC forma parte de la Red de Vigilancia en Salud Pública, y es gestionado por los servicios de epidemiología de Salud Pública. Está integrado por el Registro de Tumores de Castellón, el Registro de Tumores Infantiles de la Comunidad Valenciana, y el Sistema de Información Oncológico (SIO) de la Comunidad Valenciana.

El SIC fue creado por Orden de la Conselleria de Sanitat, de 15 de diciembre de 2005, y publicado en el DOGV núm. 5.173, de 10 de enero de 2006, entrando en vigor al día siguiente de su publicación (11 de enero de 2006).

Esta disposición derogó la Orden de 1 de agosto de 1989, de la Conselleria de Sanitat y Consum, por la que se creaba el Registro de Tumores de la Comunidad Valenciana.

En efecto, dado que el cáncer ha sido, y sigue siendo, uno de los principales problemas de salud de la Comunidad Valenciana la información epidemiológica sobre cáncer ya fue inicialmente regulada por Orden de la Conselleria de Sanitat y Consum de 1 de agosto de 1989, por la que se creaba el Registro de Tumores de la Comunidad Valenciana (DOGV núm. 1.130); sin embargo, la posterior creación y desarrollo de la Red Valenciana de Vigilancia en Salud Pública (Decreto 16/1997, de 28 de enero, del Gobierno Valenciano, por el que se creaba la Red Valenciana de Vigilancia en Salud Pública, DOGV núm. 2.927) y la posterior promulgación de la Ley 4/2005 de Salud Pública de la Comunidad Valenciana (DOGV núm. 5.034), hicieron necesario revisar la normativa sobre este aspecto.

A este respecto, la Conselleria de Sanitat elaboró el primer Plan Oncológico de la Comunidad Valenciana, que orienta y define la política sanitaria contra el cáncer (Orden de 29 de enero de 2004, de la Conselleria de Sanitat, por la que se regula el Plan Oncológico de la Comunidad Valenciana; DOGV núm. 4.691) (OPC, 2004). Este plan recoge las prioridades de acción en diferentes ámbitos, entre los que están los sistemas de información.

Por ello, y de acuerdo con el Decreto 26/2005, de 4 de febrero, por el que se aprobaba el Reglamento Orgánico y Funcional de la Conselleria de Sanitat (DOGV núm. 4.914), según el cual corresponden a la Dirección General de Salud Pública las funciones de gestionar, coordinar y evaluar los registros de interés en salud pública, y con el Decreto 16/1997, antes citado, en el que se establece que a la Dirección General de Salud Pública corresponde el diseño y establecimiento de programas específicos de vigilancia ante problemas de salud concretos así como la realización de estudios epidemiológicos, se creó el Sistema de Información sobre Cáncer (SIC) de la Comunidad Valenciana, con el siguiente articulado:

#### Artículo 1.

Se crea el Sistema de Información sobre Cáncer de la Comunidad Valenciana, que se integra dentro de la Red Valenciana de Vigilancia en Salud Pública, la cual formará parte del Sistema de Información en Salud Pública recogido en el artículo 64 de la Ley 4/2005, de Salud Pública de la Comunidad Valenciana.

#### Artículo 2.

El Sistema de Información sobre Cáncer de la Comunidad Valenciana tiene por objetos: 1) cubrir las necesidades informativas epidemiológicas de incidencia, supervivencia, historia natural y otros, de los tumores diagnosticados y / o tratados en los servicios sanitarios de la Comunidad Valenciana, 2) proporcionar información epidemiológica de validez contrastada sobre los tumores, 3) permitir el estudio de posibles diferencias en cuanto a la distribución geográfica, 4) favorecer el análisis de los factores asociados a la presentación, y 5) proveer indicadores que posibiliten la comparación de la situación en la Comunidad Valenciana con otros territorios.

#### Artículo 3.

El Sistema de Información sobre Cáncer de la Comunidad Valenciana queda integrado en el Servicio de Estudios Epidemiológicos y Estadísticas Sanitarias del Área de Epidemiología, dependiente de la Dirección General de Salud Pública, y coordina las actividades con la Oficina del Plan del Cáncer en cuanto al apartado b de las funciones de la oficina, según están establecidas en el artículo 2, de la Orden de 14 de abril de 2003, de la Conselleria de Sanitat, por la que se crea la oficina del Plan del Cáncer.

#### Artículo 4.

El Sistema de Información sobre Cáncer de la Comunidad Valenciana lleva a cabo las siguientes actividades:

##### 4.1.- Gestionar la información epidemiológica sobre cáncer:

- a) Normalizar la información y herramientas informáticas de acuerdo con pautas homologadas internacionalmente.
- b) Recoger, procesar, integrar y analizar la información.
- c) Evaluar el sistema.
- d) Hacer la difusión de la información periódicamente.
- e) Comparar y evaluar la información disponible.

4.2) Coordinarse con los servicios y unidades de la Conselleria de Sanitat que intervienen o actúan en materia de cáncer en la Comunidad Valenciana.

4.3) Coordinarse con los servicios y unidades de la Conselleria de Sanitat que intervienen o actúan en materia de desarrollo o adaptación de las herramientas informáticas corporativas que sean necesarias para la realización de las funciones.

4.4) Coordinarse con los servicios y unidades de la Conselleria de Sanitat que intervienen o actúan en materia de información poblacional.

4.5) Coordinarse con otros sistemas y registros de índole similar ubicados fuera del ámbito de la Comunidad Valenciana.

#### Artículo 5.

Se integran en el Sistema de Información de Cáncer de la Comunidad Valenciana el Registro de Tumores Infantiles de la Comunidad Valenciana, el Registro de Tumores de Castellón, y el Sistema de Información Oncológico de la Comunidad Valenciana. Las otras unidades funcionales que sean creadas en este ámbito se añadirán al sistema.

#### Artículo 6.

Los establecimientos sanitarios y centros que forman parte de la red sanitaria valenciana, pública o privada, llevan a cabo, en el apartado concreto de la información sobre cáncer, las siguientes actividades:

6.1.- Recoger datos de todos los tumores diagnosticados y/o tratados en el centro y notificarlos al Sistema de Información sobre Cáncer de la Comunidad Valenciana, según los procedimientos y modelos establecidos por el sistema y atendiendo a la definición de caso que se determine.

6.2.-- Disponer de un sistema de recuperación de la información para el centro, o adecuar la existente, de manera que permita la comunicación de datos según los procedimientos establecidos.

6.3.- Colaborar con la recogida de casos en los aspectos de validación y comprobación.

6.4.- Permitir el acceso del personal del Sistema de Información sobre Cáncer de la Comunidad Valenciana, debidamente identificado, a las unidades o servicios del centro que sea necesario para la recogida de información sobre casos en los aspectos que sea necesario.

6.5.- Suministrar la información que sobre la materia les sea requerida por el Sistema de Información sobre Cáncer de la Comunidad Valenciana, atender sus indicaciones y facilitar las actividades que el mismo sistema necesite hacer de cara al buen funcionamiento.

Estas actividades se efectuarán de acuerdo con el artículo 66 de la Ley 4/2005, de Salud Pública de la Comunidad Valenciana.

#### Artículo 7.

La obligación del cumplimiento de las actividades previstas en el artículo 6 de la presente orden recae sobre el director médico del centro sanitario.

#### Artículo 8.

De acuerdo con el artículo 10.3 de la Ley General de Sanidad 14/1986, y con los artículos 7 a 11 de la Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal, el Sistema de Información sobre Cáncer de la Comunidad Valenciana garantiza la confidencialidad de la información y asegura, además, que su uso será estrictamente sanitario.

Asimismo, el Sistema de Información sobre Cáncer de la Comunidad Valenciana está obligado al cumplimiento del artículo 66 de la Ley 4/2005, de Salud Pública de la Comunidad Valenciana, con respecto a los datos de carácter personal, de forma que sean comunicados sólo para el ejercicio de las atribuciones mencionadas en el artículo 4 de la presente orden, para el tratamiento posterior para garantizar la salud de los habitantes de la Comunidad Valenciana, así como con fines históricos, estadísticos o científicos en el ámbito de la salud pública. La cesión de datos de carácter personal estará sujeta a la legislación en materia de protección de datos de carácter personal.

#### Artículo 9.

El grupo de trabajo sobre sistemas de información establecido por el artículo 3 de la Orden de 29 de enero de 2004, de la Conselleria de Sanitat, por la que se regula el Plan Oncológico de la Comunidad Valenciana, se constituye como Comisión de Seguimiento y Control del sistema de Información sobre Cáncer de la Comunidad Valenciana y se encarga de velar por el cumplimiento de todas las actividades conducentes a asegurar el buen funcionamiento del sistema. Los miembros de esta comisión serán designados por la Conselleria de Sanitat.

El Sistema de Información sobre Cáncer (SIC) constituye, pues, desde su inicio en 2005, el instrumento básico para garantizar la vigilancia epidemiológica continuada del cáncer en la Comunidad Valenciana. Los objetivos propuestos en el último Plan Oncológico de la Comunitat, 2011-2014 (OPC, 2011), determinaron la trayectoria a seguir. Se han logrado prácticamente todos los objetivos (Salas, Ibáñez, 2019). Así, el Sistema se ha consolidado

proporcionando información periódica a diferentes niveles y tipos de usuarios, desde la comunicación divulgativa a la ciudadanía a través de la web de la Dirección General de Salud Pública, y concretamente en “Notas Breves” (<http://www.sp.san.gva.es/epidemiologia>), con el informe del Cáncer en Cifras de la Comunitat, informes de los Días Mundiales de Cáncer e informes de Incidencia y Mortalidad por los principales grupos tumorales, hasta la información más específica a salubristas, clínicos, sanitarios, e investigadores, a través de la plataforma VENT-NEOS, en donde se ha elaborado una pestaña para la difusión de informes por hospitales e informes por departamentos sanitarios.

A las fuentes de datos básicas, altas clínicas y anatomía patológica se han incorporado datos provenientes del programa de detección precoz del cáncer de mama. El 100% de los hospitales públicos y los hospitales de concesión administrativa proporcionan datos periódicamente sobre las personas con tumores de forma semiautomatizada. Respecto a los hospitales privados se ha avanzado, pero en estos momentos la cobertura aún alcanza sólo el 80 %. Se ha logrado incorporar los datos codificados de anatomía patológica del 95 % de los hospitales públicos, y del 100 % de los hospitales de concesión administrativa, y se han puesto a punto 21 protocolos de anatomía patológica. De los hospitales privados, por su forma de funcionamiento, en la actualidad no es posible recuperar la información de anatomía patológica.

En los años 2012 y 2014 se realizaron 2 cursos de la aplicación informática NEOS, utilizada para la gestión diaria del Sistema de Información sobre Cáncer, con el fin de acercar las utilidades a los técnicos de Salud Pública y al personal sanitario de hospitales.

Respecto a la monitorización de los factores de riesgo que influyen en la aparición de cáncer, cuya vigilancia es competencia de distintas administraciones, cabe mejorar la acción conjunta y poner a disposición de todas las personas implicadas la información en esta materia (Salas, Ibáñez, 2019).

Como consecuencia de la información proporcionada por el Registro de Tumores primero, y del Sistema de Información sobre Cáncer (SIC) después, la administración valenciana ha ido desarrollando diferentes planes y estrategias, los cuales ya empezaron en el año 1988, cuando la Generalitat Valenciana reguló por decreto el primer plan integral de lucha contra el cáncer, en el que se marcaban las líneas de la atención al cáncer desde la prevención, el diagnóstico precoz, el desarrollo de los dispositivos asistenciales, etc, y en su marco se desarrollaron importantes iniciativas, como el registro de tumores infantiles y el programa de detección precoz de cáncer de mama, y que después tuvo su continuación con diferentes planes oncológicos plurianuales: 2002-2006 (OPC, 2004), 2007-2010 (OPC, 2007) y 2010-2014 (OPC, 2011). En esta misma línea, el documento “Estrategia contra el cáncer de la Comunitat Valenciana 2019-2022” (Salas, Ibáñez, 2019), recoge las principales líneas estratégicas,

objetivos y acciones en la lucha contra el cáncer en la Comunitat Valenciana para el periodo 2019-2022.

## **II.- JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.**



## II.- JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda a las autoridades sanitarias disponer de estrategias para luchar contra el cáncer, por lo que tener un conocimiento detallado de la situación resulta esencial para llevar a cabo una correcta planificación sanitaria (OPC, 2011).

El conocimiento y el control del cáncer presentan muchas facetas. La OMS, en la orientación para el desarrollo de programas nacionales y regionales, advierte que se requieren datos científicos y empíricos que van desde la complejidad de la regulación molecular intracelular hasta los estilos de vida de cada cual. Se requiere, asimismo, una gestión competente y un uso óptimo de los datos y recursos disponibles para la planificación, aplicación y evaluación de las estrategias llevadas a cabo. La prevención y el control del cáncer en la población figuran entre los retos científicos y de salud pública más importantes de nuestra época.

En este sentido, los sistemas de información epidemiológicos constituyen una pieza clave para la evaluación del impacto del cáncer en la población. El seguimiento de la incidencia y de la mortalidad permite conocer las modificaciones que se producen en los patrones de presentación de los tumores, y aportan indicadores de gran relevancia para la evaluación de las estrategias de intervención que se plantean dentro de un plan de actuaciones orientado a la mejora del estado de salud de la población.

A pesar de que la lucha contra el cáncer en general ha avanzado y mejorado mucho en los últimos años en relación con el conocimiento de los procesos de carcinogénesis y con la prevención, diagnóstico, tratamiento y cuidados paliativos de las personas que lo sufren, aún queda mucho por descubrir y comprender. Esto es especialmente cierto en el caso del carcinoma broncogénico, donde desgraciadamente, a día de hoy, las tasas de incidencia siguen siendo muy altas y las de supervivencia muy bajas, tal y como señalan los datos aportados por los diferentes autores (Ferlay et al, 2015; Navarro et al, 2017; Bray et al, 2018; Smida, Bruno, Stabile, 2020), lo que nos está diciendo que la investigación, la prevención, y el tratamiento del mismo aún tienen muy amplios márgenes de mejora.

El carcinoma broncogénico es un proceso muy heterogéneo, tal y como ha quedado reflejado en la Introducción de este trabajo, y entre las diferentes características que le otorgan

esa heterogeneidad se encuentra su diferente distribución, no sólo entre diferentes países sino también entre diferentes zonas de un mismo país (Cortés et al, 2020) e, incluso, entre diferentes zonas de una misma comunidad autónoma (Salas, Ibáñez, 2019).

Conocer las principales características epidemiológicas del carcinoma broncogénico en una zona determinada de la Comunidad Valenciana, como es la provincia de Castellón, puede contribuir, qué duda cabe, a mejorar la planificación, aplicación y evaluación de las estrategias llevadas a cabo. En consecuencia, planteamos el presente trabajo con los siguientes objetivos:

1.- Conocer las principales características anatomopatológicas, clínicas, y epidemiológicas del carcinoma broncogénico en la provincia de Castellón en el periodo de tiempo comprendido entre los años 2004 y 2017.

2.- Conocer la evolución en este tiempo de las tasas de incidencia y supervivencia del carcinoma broncogénico en la provincia de Castellón, y comprobar si las mismas son iguales o diferentes a las incidencias nacional y europea.

3.- Valorar la influencia sobre la incidencia del carcinoma broncogénico en la provincia de Castellón de determinadas variables intervinientes, tales como: sexo, año de diagnóstico, y departamento sanitario.

4.- Valorar la influencia sobre la supervivencia del carcinoma broncogénico en la provincia de Castellón de determinadas variables independientes y/o intervinientes, tales como: edad, sexo, tipo histológico, estadio clínico y anatomopatológico, topografía o localización del tumor, extensión, lateralidad, año de diagnóstico, técnica diagnóstica, y departamento sanitario.

5.- Valorar la efectividad de los nuevos métodos diagnósticos y terapéuticos del carcinoma broncogénico a partir de la evolución de la supervivencia global en este tiempo.

### **III.- MATERIAL Y MÉTODOS.**



### **III.- MATERIAL Y MÉTODOS.**

#### **1.- SUJETOS.**

El estudio ha sido realizado sobre una muestra total de 4.346 sujetos, de los cuales 3.703 eran varones ( $68,1 \pm 10,9$  años), y 643 mujeres ( $64,5 \pm 13,05$  años), diagnosticados de algún tipo de carcinoma broncogénico en cualquiera de los cuatro departamentos sanitarios de la provincia de Castellón en el periodo de tiempo comprendido entre los años 2004 y 2017. Las zonas estudiadas corresponden a los departamentos sanitarios 01, 02, 03, y parte de la 04 de la Comunitat Valenciana, los cuales disponen de seis hospitales públicos: Hospital Comarcal de Vinaroz, Hospital General Universitario de Castellón, Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón, Hospital de la Magdalena, Hospital Universitario La Plana de Vila-real, y Hospital Universitario de Sagunto.

Ha sido criterio de inclusión o exclusión el ser residente en la provincia de Castellón desde al menos un año antes del diagnóstico.

La provincia de Castellón tiene una población que, con diferentes variaciones, ha oscilado entre 527.395 habitantes en el año 2004 y 575.470 habitantes en el año 2017. La mayor parte de la misma se concentra en la costa, dándose las circunstancias de que las comarcas del interior tienen una población más envejecida que las de la costa, y de que las del interior norte han soportado durante muchos años un alto grado de contaminación ambiental debido a la “lluvia ácida” procedente de la central térmica de Andorra (Teruel).

#### **2.-MATERIAL.**

##### **2.1.- MATERIAL NO FUNGIBLE.**

Para la realización del trabajo hemos utilizado los datos referentes a la provincia de Castellón, almacenados en el Registro de Tumores existente en la Dirección General de Salud Pública, de la Consellería de Sanitat Universal i Salut Pública, de la Generalitat Valenciana.

### 2.1.1.- SISTEMA DE INFORMACIÓN SOBRE CÁNCER (SIC).

La base de datos utilizada para la realización de este trabajo ha sido la elaborada por el Sistema de Información sobre Cáncer (SIC), existente en la Dirección General de Salud Pública, de la Consellería de Sanitat Universal i Salut Pública, de la Generalitat Valenciana. Los datos recogidos y almacenados en la base de datos del SIC son públicos y están abiertos a salubristas, clínicos, y sanitarios, con fines de información e investigación. Dicha base de datos recoge la morbilidad y mortalidad por cáncer en la Comunitat Valenciana desde el año 2004 al año 2017.

Las fechas de corte utilizadas en este trabajo han sido el 1 de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2017 para la inclusión de los casos, pero el seguimiento de la situación vital de los pacientes recogidos en el registro finalizó en enero de 2020.

La aplicación informática para el desarrollo y gestión diaria del Sistema de Información sobre Cáncer (SIC) de la Comunitat Valenciana es el instrumento que durante el periodo de desarrollo de los planes oncológicos (OPE, 2004; OPE, 2007; OPE, 2011) ha actuado como eje central para facilitar la consecución de los objetivos planteados en dichos planes.

Dicha aplicación informática recibe el nombre de NEOS, la cual se ha consolidado como la plataforma de soporte de los registros poblacionales, el Sistema de Información Oncológico, y de los registros hospitalarios.

El desarrollo y puesta en funcionamiento de la aplicación informática NEOS permite disponer de una gran base de datos de casos de cáncer de la Comunitat Valenciana, y de una herramienta con grandes posibilidades de desarrollo. Esta base de datos permite, entre otros, la realización de estudios relativos al impacto de programas de detección precoz.

A las fuentes de datos básicos, altas clínicas y anatomía patológica se han incorporado datos provenientes del programa de detección precoz del cáncer de mama. El 100% de los hospitales públicos y los hospitales de concesión administrativa proporcionan datos periódicamente sobre las personas con tumores de forma semiautomatizada. Respecto a los hospitales privados se ha avanzado, pero en estos momentos la cobertura sólo alcanza el 80%. Se ha logrado incorporar los datos codificados de anatomía patológica del 95% de los hospitales públicos, y del 100% de los hospitales de concesión administrativa, y se han puesto a punto 21 protocolos de anatomía patológica. De los hospitales privados, por su forma de funcionamiento, en la actualidad no es posible recuperar la información de anatomía patológica.

En los años 2012 y 2014 se realizaron 2 cursos sobre la aplicación informática NEOS, con el fin de acercar las utilidades a los técnicos de Salud Pública y al personal sanitario de hospitales.

### 2.1.2.- CARACTERÍSTICAS DE LA BASE DE DATOS.

Los datos recogidos en el registro de tumores han sido registrados y proporcionados en una hoja Excel. Dicho registro consta de 41 columnas, en las que de izquierda a derecha y por orden alfabético se hallan registrados los siguientes datos: A) PCTE ID; B) TUMOR ID; C) PCTE PAIS NACIMIENTO; D) PCTE PROVINCIA NACIMIENTO; E) PCTE MUNICIPIO NACIMIENTO F) PCTE SEXO; G) PCTE GRUPO EDAD; H) PCTE EDAD DIAGNOSTICA; I) PCTE FECHA NACIMIENTO; J) PCTE FECHA DEFUNCION; K) PCTE PROVINCIA DEFUNCION; L) PCTE MUNICIPIO DEFUNCION; M) PCTE SEGUIMIENTO VITAL; N) PCTE ESTADO VITAL; O) PRSD PROVINCIA RESIDENCIA; P) PRSD MUNICIPIO RESIDENCIA; Q) PCTE DEPARTAMENTO RESIDENCIA; R) COD GRUPO NIVEL1; S) TUMOR GRUPO TUMOR NIVEL 1; T) TUMOR TOPOGRAFIA; U) TUMOR MORFOLOGIA; V) TUMOR CIEO3; W) TUMOR FECHA INCIDENCIA DD; X) TUMOR FECHA INCIDENCIA MM; Y) TUMOR FECHA INCIDENCIA YY; Z) TUMOR BASE DIAGNOSTICA; AA) TUMOR MULTIFOCALIDAD; AB) TUMOR INICIO SINTOMAS; AC) TEXT TAMANYO TUMOR; AD) TEXT EXTENSION; AE) TUMOR GRADO DIFERENCIACION; AF) TEXT GANGLIOS EXTIRPADOS; AG) TEXT GANGLIOS AFECTADOS; AH) TNM TC; AI) TNM NC; AJ) TNM MC; AK) TNM TP; AL) TNM NP; AM) TNM MP; AN) TNM CONDENSADO; AO) TNM ESTADIO RECODIFICADO.

Los datos están anonimizados, por lo que no es posible acceder a las referencias personales de los pacientes registrados en el sistema.

### 2.2.- HARDWARE Y SOFTWARE.

El hardware utilizado para la realización, redacción, e impresión de este trabajo está formado por un ordenador portátil de la marca ASUS®, modelo K52J Series® Pro (ASUSTeK COMPUTER INC. Taiwan), con procesador Intel Core i5-480M de 2,66 GHz, HDD: 640 GB, memoria de 4 GB, y pantalla LCD de 13 pulgadas, conectado a una impresora láser de la marca Brother, modelo HL-2030 (Brother Industries Ltd, Nagoya, Japan).

El software utilizado incluye los siguientes programas: 1) IBM SPSS Statistics 19 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA), para la realización del tratamiento estadístico y la obtención de tablas y gráficas, 2) STATA 14 (StataCorp LLC, College Station, Texas, USA), para la estandarización de las incidencias del CB con respecto a la población europea, 3) Gretl, software econométrico de libre distribución, utilizado para el análisis estadístico de la evolución

de la incidencia, y 4) Microsoft Word, incluido dentro del paquete Office 2019, como procesador de texto; todos ellos trabajando bajo el sistema operativo Microsoft Windows 10® (Microsoft Corporation, Redmon WA, USA).

### **3.- METODOLOGÍA DEL ESTUDIO.**

#### **3.1.- DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Nuestro trabajo se trata de un estudio epidemiológico retrospectivo, de naturaleza observacional, descriptivo y analítico, planteado con el objetivo general de evaluar los cambios en la incidencia y en el tiempo de supervivencia de los pacientes afectados de carcinoma broncogénico residentes en la provincia de Castellón, en el periodo de tiempo comprendido entre los años 2004 y 2017, y como ciertas variables independientes y/o intervinientes pueden haber influido en dichos cambios.

#### **3.2.- SELECCIÓN DE LOS SUJETOS DE ESTUDIO.**

La muestra utilizada para la realización del presente estudio está formada por todos aquellos sujetos diagnosticados de algún tipo de carcinoma broncogénico en cualquiera de los hospitales públicos de la provincia de Castellón (Hospital Comarcal de Vinaroz, Hospital Universitario General de Castellón, Hospital de La Magdalena, Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón y Hospital Universitario La Plana de Vila-real), en el Hospital de Sagunto, y/o en cualquier hospital de la Comunitat Valenciana, en el periodo de tiempo comprendido entre el 1 de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2017, y que se encuentran registrados en la base de datos del Sistema de Información sobre Cáncer (SIC) de la Comunitat Valenciana. En algunos casos el diagnóstico se obtuvo por necropsia.

Ha sido criterio de inclusión o de exclusión el ser o no, respectivamente, residente en la provincia de Castellón desde al menos un año antes del diagnóstico, y también aquellos sujetos diagnosticados de tumores benignos, pleurales y/o metastásicos.

Se han aceptado todos los casos diagnosticados por primera vez mediante citología y/o histología, siguiendo las recomendaciones habituales al respecto (Rami Porta et al, 1998) y la clasificación histológica de la Organización Mundial de la Salud de 1982 (OMS, 1982).

### 3.3.- PROTOCOLO DE ESTUDIO.

La base de datos remitida por el SIC ha sido modificada en el sentido de suprimir aquellas columnas cuyo contenido no resultaba relevante para el desarrollo de nuestro estudio. En este sentido, se han suprimido las siguientes columnas: A) PCTE ID; B) TUMOR ID; C) PCTE PAIS NACIMIENTO; D) PCTE PROVINCIA NACIMIENTO; E) PCTE MUNICIPIO NACIMIENTO; I) PCTE FECHA NACIMIENTO; K) PCTE PROVINCIA DEFUNCION; L) PCTE MUNICIPIO DEFUNCION; P) PRSD MUNICIPIO RESIDENCIA; R) COD GRUPO NIVEL1; S) TUMOR GRUPO TUMOR NIVEL 1; AA) TUMOR MULTIFOCALIDAD; AB) TUMOR INICIO SINTOMAS; AE) TUMOR GRADO DIFERENCIACION; AF) TEXT GANGLIOS EXTIRPADOS; AG) TEXT GANGLIOS AFECTADOS; AN) TNM CONDENSADO; AO) TNM ESTADIO RECODIFICADO.

Tras lo cual, los datos contenidos en la base resultante han sido importados a una hoja de cálculo SPSS para su tratamiento estadístico.

## 4.- TRATAMIENTO ESTADÍSTICO.

### 4.1.- VARIABLES ESTADÍSTICAS.

Se han considerado como variables dependientes y, por tanto, sujetas a estudio:

- 1) La incidencia del CB en la provincia de Castellón entre 2004 y 2017.

Para el cálculo de las tasas brutas de incidencia se ha empleado como población de referencia las aportadas por el Portal Estadístico de la Generalitat Valenciana (Conselleria d'Economia Sostenible, Sectors Productius, Comerç i treball. (<http://www.pegv.gva.es/va/bdt>), correspondiente a los años 2004-2017, y para el de las tasas estandarizadas por edad, la población europea estándar. El cálculo se ha hecho por el método de ajuste directo.

- 2) El tiempo de supervivencia (supervivencia global) desde el diagnóstico del CB.

La supervivencia global ha sido definida como el tiempo, cuantificado en meses, transcurrido desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de finalización de recogida de datos (enero de 2020).

Se han considerado como variables independientes:

- 1) El año del diagnóstico dentro del periodo de tiempo comprendido entre 2004 y 2017 (supervivencia global).

2) Los periodos de tiempo comprendidos entre 2004-2008 y 2013-2017, correspondientes al primer y último quinquenio de estudio.

Así mismo, se han considerado otras variables, que en algunos casos han actuado como covariables o variables intervinientes, por ser susceptibles de influir sobre el efecto de otra variable independiente (por ejemplo, la influencia del sexo sobre la incidencia de cada año), mientras que en otros han actuado directamente como variables independientes (por ejemplo: la influencia aislada del tipo histológico sobre la supervivencia global). Dichas variables son:

- 1) Edad.
- 2) Sexo.
- 3) Tipo histológico (morfología).

En la variable “morfología”, que se corresponde con los tipos histológicos, hemos incluido los siguientes: carcinoma de células pequeñas (CBCP), carcinoma de células no pequeñas (CBCNP), carcinoma de células grandes, carcinoma epidermoide, adenocarcinoma, carcinoma tipo glándulas salivales, carcinoide, carcinoma adenoescamoso, y otros. El tipo carcinoma de células no pequeñas (CBCNP) ha sido una forma habitual de diagnóstico anatómico patológico en aquellos casos en que no se podía especificar el tipo histológico, pero había absoluta certeza de que no se trataba de un carcinoma de células pequeñas (CBCP). Esto ha cambiado en parte con el desarrollo de los estudios inmunohistoquímicos, los cuales permiten afinar más el diagnóstico, pero aun así persisten algunos casos en que no es posible especificar el tipo histológico y se siguen informando como carcinomas de células no pequeñas (CBCNP), estando recogidos de esta forma en la base de datos del sistema de registro de tumores. En consecuencia, dentro de este grupo pueden estar incluidos todos los tipos histológicos que no sean CBCP.

En el tipo “otros” están incluidos aquellos casos de CB de muy escasa aparición.

- 4) Estadio clínico (cTNM) y anatomopatológico (pTNM).

Para la estadificación clínica de los pacientes (TNM) se ha utilizado la 6ª edición de la clasificación TNM en los pacientes diagnosticados entre 2004 y 2009, y la 7ª edición para los diagnosticados entre 2010 y 2017, ambas aceptadas por la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica.

La clasificación pTNM se establece en aquellos casos de CB intervenidos en los que a partir de las piezas quirúrgicas puede establecerse: el tamaño del tumor, la existencia o no de ganglios afectados y, en su caso, su extensión, y la existencia o no de metástasis. En los casos en que en los estadios I y/o II no se ha especificado si eran A o B la base de datos del registro de tumores los ha recogido como Estadio I y II, respectivamente.

#### 5) Extensión.

Dicha variable hace referencia a si en el momento del diagnóstico el tumor presentaba una extensión local, regional, y/o presentaba metástasis a distancia. En algunos casos en los que no se conocía, el sistema de registro de tumores los ha recogido como de extensión desconocida.

#### 6) Lateralidad.

Hace referencia a si el tumor se encontraba en el pulmón izquierdo, derecho o era bilateral. En algunos casos no se conocía, lo cual ha sido recogido como “desconocida”.

#### 7) Topografía o localización.

La variable topografía hace referencia a la localización del tumor dentro del aparato respiratorio. En este sentido, el sistema de registro de tumores recoge las siguientes topografías: tráquea, bronquio, lóbulo superior, lóbulo medio, lóbulo inferior, y pulmón. Este último caso hace referencia a aquellos CB que no se localizan en tráquea ni bronquios principales, pero en los que no se especifica su topografía.

#### 8) Técnica diagnóstica.

El sistema de registro de tumores recoge como posibles variantes de diagnóstico tumoral: las técnicas de imagen, la citología del tumor primario o de sus metástasis, y la histología del tumor primario o de sus metástasis. En algunos casos el diagnóstico está basado únicamente en lo especificado en el certificado de defunción.

#### 9) Departamento sanitario.

Los departamentos sanitarios incluidos en este estudio corresponden al: 01 (Vinaròs), 02 (Castellón), 03 (La Plana) y, parcialmente, el 04 (Sagunto), ya que en el estudio sólo han sido incluidos los pacientes residentes en las poblaciones de la provincia de Castellón que pertenecen a este departamento.

De cada variable estudiada se han obtenido, según el caso: 1) tabla de distribución de frecuencias, 2) media aritmética, 3) desviación estándar, 4) mediana, 5) intervalo de confianza al 95%, y 6) riesgo relativo, tras lo cual se ha aplicado el correspondiente tratamiento estadístico para valoración y posterior discusión de los resultados.

### 4.2.- TEST ESTADÍSTICOS.

Los test estadísticos utilizados para la realización del presente trabajo han sido los siguientes:

### **1.- Test Chi-Cuadrado ( $\chi^2$ ) de Pearson.**

El test no paramétrico de la “Chi-Cuadrado” de Pearson ha sido aplicado para analizar y contrastar las variables categóricas o cualitativas transformadas dicotómicas. Dos son los contrastes en los que se ha empleado este test: 1) para analizar si dentro de cada grupo el número o proporción de casos que han mostrado un aumento del parámetro analizado ha sido similar o no al número o proporción de casos que lo han disminuido (por ejemplo: número de vivos vs número de fallecidos en un grupo de estudio); y 2) para analizar si la distribución de la variable es independiente o no de los grupos de estudio (por ejemplo, número de vivos vs número de fallecidos en diferentes grupos de estudio).

Dependiendo del caso, se ha aplicado el test de tendencia Mantel-Haenszel cuando la variable observada podía estar influida por otra variable (por ejemplo, el sexo en el caso de la incidencia), y la “Chi-cuadrado de tendencia lineal” para analizar situaciones en las que una variable de exposición ordenada tenía tres o más categorías y la variable de resultado era de tipo binario.

### **2.- Análisis de la varianza o ANOVA.**

El análisis “ANOVA” ha sido utilizado para analizar si la distribución de la variable “edad” ha sido la misma para dos o más muestras independientes (muestras pertenecientes a sujetos de diferentes grupos o subgrupos de estudio). Por ejemplo, contrastar la edad media de los diferentes grupos y subgrupos de estudio.

Cuando el análisis multivariante ha detectado la existencia de diferencias estadísticamente significativas se han realizado contrastes múltiples a posteriori, utilizando para ello el test de Scheffé, el cual ha determinado entre qué variables específicas existían dichas diferencias.

### **3.- Test de Kaplan Meier o método del “límite del producto”.**

También conocido como “método del límite del producto”, este test ha sido utilizado para estimar la proporción acumulada de supervivencia.

La característica distintiva del análisis con este método es que la proporción acumulada que sobrevive se calcula para el tiempo de supervivencia individual de cada paciente y no se agrupan los tiempos de supervivencia en intervalos. Este método incorpora la idea del tiempo al que ocurren los eventos.

La validez de este método se basa en dos suposiciones: 1) las personas que se retiran del estudio tienen un destino parecido a las que se quedan; y 2) el periodo de tiempo durante el cual una persona entra en el estudio no tiene efecto independiente en la respuesta.

#### **4.- Test log-rank.**

El test log-rank ha sido utilizado para comprobar si las diferencias observadas en dos curvas de supervivencia pueden ser explicadas o no por el azar.

En esencia, esta prueba compara el número de vivos o muertos en cada grupo con el número de vivos o muertos que podría esperarse de las pérdidas en los grupos combinados, para lo cual emplea la prueba de la Chí-cuadrado.

#### **5.- Modelo de regresión de COX o modelo de los riesgos proporcionales.**

En el análisis de la supervivencia, se conoce como regresión de Cox, aunque también como “modelo de los riesgos proporcionales”, a una clase de modelos usados para modelar los riesgos que afectan a la supervivencia de una población de sujetos.

El modelo no busca tanto estimar el riesgo instantáneo de muerte en función del tiempo, que es idéntico para todos los sujetos, como la relación entre los riesgos de muerte entre dos individuos expuestos a factores distintos. Para ello, el modelo parte de la hipótesis de que los riesgos son proporcionales. Al utilizar la regresión de Cox es necesario verificar que se cumple dicha hipótesis, para lo cual hay que comprobar que el efecto de cada variable es constante en el tiempo.

En el presente trabajo, el modelo de regresión logístico multivariado y de riesgos proporcionales de Cox se ha utilizado para evaluar el impacto de las variables utilizadas en este trabajo sobre la supervivencia global.

Con el fin de conseguir el mejor modelo, para el análisis del grupo “topografía” se ha utilizado el método por pasos hacia delante y hacia atrás.

Se han considerado como diferencias altamente significativas aquellas en las que el error de tipo 1 ha sido menor de 0,001 ( $p < 0,001$ ) y de 0,005 ( $p < 0,005$ ), de moderada significación estadística aquellos en los que el error de tipo 1 ha sido menor de 0,01 ( $p < 0,01$ ), y de significación sólo estadística aquellos cuyo error de tipo 1 ha sido menor de 0,05 ( $p < 0,05$ ). No se han considerado como diferencias significativas aquellas con un nivel de significación mayor de 0,05 ( $p > 0,05$ ).

Los resultados obtenidos han sido descritos en el texto y expuestos en forma de tablas y gráficos. Asimismo, los niveles de significación estadística obtenidos en cada caso han sido descritos en el texto y, en casos determinados, expuestos en tablas.

## **IV.- RESULTADOS.**



## **IV.- RESULTADOS.**

### **1.- FORMA DE PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS.**

Se han descrito en primer lugar, de forma descriptiva y analítica, las características generales de la muestra de estudio. Las distintas variables han sido presentadas en función de su tamaño (n), de su porcentaje sobre el tamaño total de la muestra (%) y, en algún caso (edad), como media y desviación típica.

En segundo lugar, se presenta un análisis descriptivo y analítico de los estadios clínicos en el momento del diagnóstico y su relación con la edad, sexo, tipos histológicos, y técnica diagnóstica utilizada.

En tercer lugar, se ha analizado la influencia de distintas variables sobre la situación vital de los casos al final del estudio (vivos vs fallecidos).

En cuarto lugar, se ha expuesto la evolución demográfica de la provincia de Castellón entre los años 2004 y 2017, y los resultados de las incidencias brutas de CB en la provincia de Castellón por año de diagnóstico, sexo y departamento sanitario. Así mismo, se ha expuesto la incidencia estandarizada respecto a la población europea, de forma global y por sexos.

Finalmente, se han descrito la supervivencia global, la probabilidad de supervivencia al primero, segundo, tercero, cuarto y quinto año del diagnóstico, y la influencia de diferentes variables sobre dicha supervivencia.

Los datos, test estadísticos utilizados, y la significación estadística han sido expresados tanto en el texto como en las tablas y figuras.

### **2.- CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA MUESTRA.**

En el periodo de tiempo comprendido entre 2004 y 2017 se incluyeron en el registro de tumores de pulmón de la provincia de Castellón un total de 4.346 casos de carcinoma broncogénico (CB), de los cuales 3.703 correspondían a hombres (85,2 %) y 643 a mujeres (14,8 %), resultando una proporción de 5,7 / 1 ( $p < 0,001$ ). En relación con la distribución por sexos en los distintos departamentos sanitarios incluidos en el estudio no se han encontrado

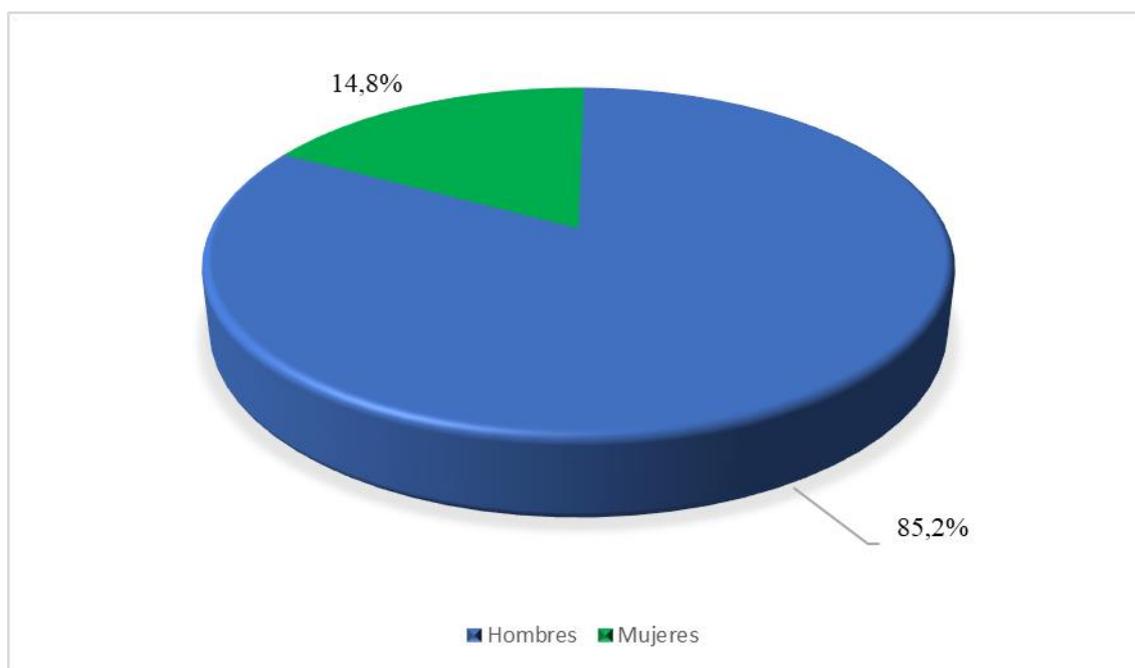
diferencias significativas entre ellos ( $p > 0,05$ ), ya que en todos ellos el número de casos en hombres ha sido superior al de mujeres.

La edad media global de la muestra fue de  $67,5 \pm 11,3$  años. Distribuida por sexos, la edad media de los hombres fue de  $68,1 \pm 10,9$  años y la de las mujeres de  $64,5 \pm 13,0$  años, existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p < 0,001$ ). Esto resultados están expresados en la tabla R1 y en la figura R1.

<b>Tabla R1.</b> Distribución de frecuencias por “sexo” y “edad” de presentación.			
<b>Sexo</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Edad (años)</b>
Hombres	3.703	85,2	$68,1 \pm 10,9$
Mujeres	643	14,8	$64,5 \pm 13,0$

Test Chi-cuadrado y ANOVA. n: número de casos; %: porcentaje. La edad viene expresada como media  $\pm$  desviación típica. Los grados de significación estadística vienen expresados en el texto.

**Figura R1.** Distribución de frecuencias por sexos.



El “tipo histológico” más frecuente en ambos sexos fue el adenocarcinoma ( $p < 0,001$ ), presente en 1.228 casos (28,3 %), con una edad media de presentación en el momento del diagnóstico de  $65,0 \pm 10,7$  años, siendo los siguientes en frecuencia el carcinoma epidermoide ( $n = 1.089$ ; 25,1 %;  $68,0 \pm 9,8$  años), y el carcinoma de células no pequeñas ( $n = 1.038$ ; 23,9 %;  $72,6 \pm 12,2$  años). Las frecuencias de estos tres tipos histológicos también han presentado diferencias significativas entre ellas ( $p < 0,05$ ). El resto de tipos histológicos presentó una frecuencia mucho menor. Por otra parte, el tipo histológico de presentación más precoz fue el

carcinoma de glándulas salivales ( $60,4 \pm 23,0$  años), mientras que el de presentación más tardía fue el carcinoma de células no pequeñas ( $72,6 \pm 12,2$  años); sin embargo, estas diferencias no han presentado significación estadística ( $p > 0,05$ ). Sí que las han presentado, sin embargo, las edades de los tres tipos más frecuentes ( $p < 0,005$ ) (tabla R2).

**Tabla R2.** Distribución de frecuencias por “tipos histológicos” y “edad de presentación”.

Tipo histológico	n	%	Edad (años)
CC pequeñas	539	12,4	$65,4 \pm 10,5$
CC no pequeñas	1.038	23,9	$72,6 \pm 12,2$
CC grandes	318	7,3	$64,2 \pm 11,2$
Epidermoide	1.089	25,1	$68,0 \pm 9,8$
Adenocarcinoma	1.228	28,3	$65,0 \pm 10,7$
Tipo glándulas salivales	5	0,1	$60,4 \pm 23,0$
Carcinoide	91	2,1	$65,7 \pm 11,2$
Adenoescamoso	18	0,4	$62,7 \pm 11,4$
Otros	20	0,5	$64,1 \pm 9,5$

Test Chi-cuadrado y test ANOVA. n: número de casos; %: porcentaje. CC: cáncer de células. La edad viene expresada como media  $\pm$  desviación típica. Los grados de significación estadística vienen expresados en el texto.

En relación con los “estadios clínicos” en el momento del diagnóstico (tabla R3), el más frecuente fue el estadio IV (49,7 %) ( $p < 0,001$ ), seguido del que hemos denominado como “desconocido” debido a la imposibilidad, en dichos casos, de establecer su clasificación (15,2 %). Los estadios iniciales I y II sólo representaron el 9,6 %. Si al porcentaje del estadio IV (49,7 %) le sumamos el del estadio IIIB (12,2 %) podemos observar que en el momento del diagnóstico el 61,9 % de los casos ya no eran “quirúrgicos”.

Para la estadificación de los pacientes se utilizó la 6ª edición de la clasificación TNM en el 40,5 % de los casos (2004 - 2009), y la 7ª edición en el 58,4 % (2010 - 2017). En el 1.1 % restante no se pudo determinar.

**Tabla R3.** Distribución de frecuencias por “estadios clínicos”.

Estadio Clínico	n	%
IA	168	3,9
IB	143	3,3
IIA	106	2,4
IIIB	145	3,3
IIIA	434	10,0
IIIB	530	12,2
IV	2.160	49,7
D	660	15,2

Test Chi-cuadrado. n: número de casos; %: porcentaje. D: desconocido. Los grados de significación estadística vienen expresados en el texto.

En relación con la variable “extensión”, muy similar a la variable “estadio”, hemos encontrado que el 49,6 % de los casos ya presentaban alguna metástasis en el momento del diagnóstico, y el 26,4 % tenía una extensión regional/avanzado, lo que se correspondería con los estadios III - IV ( $p < 0,001$ ). Estos resultados están expuestos en la tabla R4.

<b>Tabla R4.</b> Distribución de frecuencias según la variable “extensión”.		
<b>Extensión</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Local	372	8,6
Regional/avanzado	1.148	26,4
Con metástasis	2.157	49,6
Desconocido	609	15,4

Test Chi-cuadrado. n: número de casos; %: porcentaje. Los grados de significación estadística vienen expresados en el texto.

La localización más frecuente del CB, en los casos en que pudo determinarse, fue en el pulmón derecho (43,5 %) ( $p < 0,001$ ); siendo la localización unilateral, en cualquier caso, mucho más frecuente que la bilateral ( $p < 0,001$ ). En relación con la topografía, la localización en lóbulo superior presentó diferencias altamente significativas (42,2 %) con cualquier otra localización conocida ( $p < 0,001$ ). La distribución, según estas variables, está expuesta en la tabla R5.

<b>Tabla R5.</b> Distribución de frecuencias según las variables “lateralidad” y “topografía”.		
<b>Lateralidad</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Derecho	1.891	43,5
Izquierdo	1.351	31,1
Bilateral	34	0,8
Desconocido	1.070	24,6
<b>Topografía</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Tráquea	6	0,1
Bronquio	150	3,5
Lóbulo superior	1.836	42,2
Lóbulo medio	120	2,8
Lóbulo inferior	768	17,7
Pulmón	1.466	33,7

Test Chi-cuadrado. n: número de casos; %: porcentaje. Los grados de significación estadística vienen expresados en el texto.

En relación con la técnica diagnóstica (tabla R6), en el 76,3 % de los casos fue histológico, por biopsia del tumor primario o de las metástasis. En el 13,2 % se obtuvo únicamente por una técnica de imagen, y en el 1,1 % a partir del certificado de defunción ( $p < 0,001$ ). El tamaño tumoral sólo pudo obtenerse en 755 casos (17,3 %), siendo el tamaño promedio de  $40,9 \pm 22,3$  mm, entre un rango de 2 y 130 mm.

<b>Tabla R6.</b> Distribución de frecuencias según la “técnica diagnóstica”.		
<b>Técnica diagnóstica</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Certificado de defunción	49	1,1
Imagen	573	13,2
Citol T primario o metástasis	408	9,4
Histología tumor primario	3.098	71,3
Histología metástasis	218	5,0

Test Chi-cuadrado. n: número de casos; %: porcentaje. Citol: citología. T: tumor. Los grados de significación estadística vienen expresados en el texto.

El registro de tumores de pulmón de la provincia de Castellón no recoge el tipo de tratamiento recibido por los pacientes, por lo que no es posible describirlos con detalle; sin embargo, sí es posible saber el número de pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico a partir de las variables  $pT$ ,  $pN$  y  $pM$ , que corresponden al TNM patológico; es decir, aquel que se establece después de la cirugía. Tal y como puede observarse en la tabla R7, del total de la muestra ( $n = 4.346$ ) sólo 464 casos (10,6 %) recibieron tratamiento quirúrgico ( $p < 0,001$ ). De ellos, 372 fueron varones (10,0 %;  $n = 3703$ ) y 92 mujeres (14,3 %;  $n = 643$ ), existiendo diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,005$ ) desde el punto de vista porcentual entre ambos sexos. En el resto de casos (Otros) no es posible especificar el tratamiento recibido. Estos resultados quedan expuestos en la tabla R7.

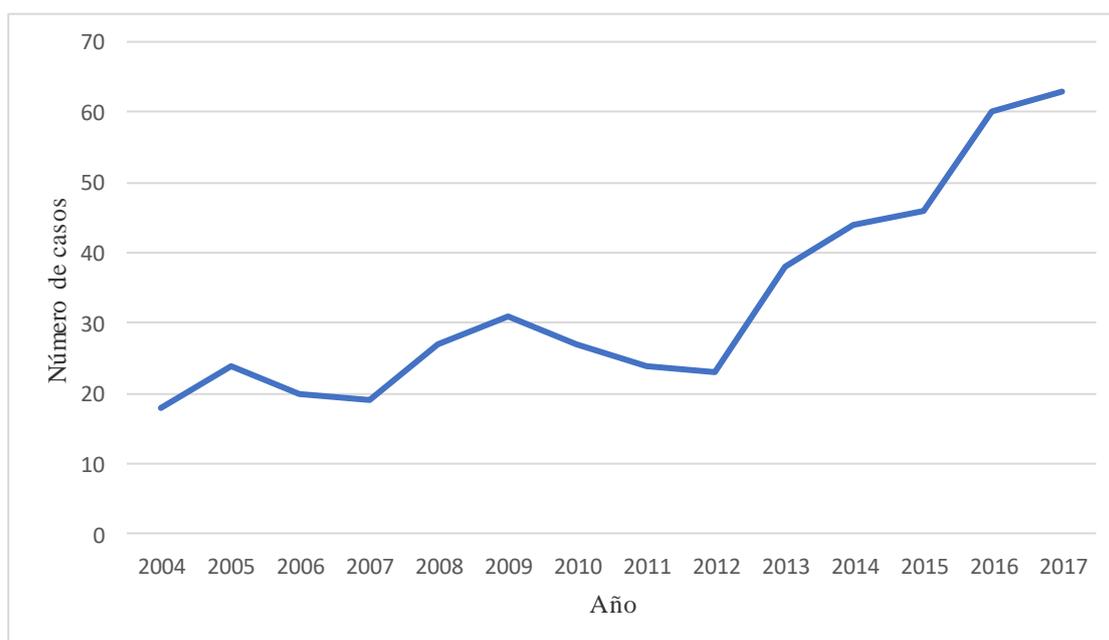
<b>Tabla R7.</b> Distribución de frecuencias según el “tipo de tratamiento” recibido.			
<b>Tratamiento</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>Edad (años)</b>
Cirugía	464	10,6	$64,5 \pm 9,6$
Otros	3.882	89,4	$67,9 \pm 11,5$

Test Chi-cuadrado y ANOVA. n: número de casos; %: porcentaje.

Distribuidos por departamentos sanitarios, en el departamento de Vinaròs fueron intervenidos el 10,8 % ( $n = 66$ ) de los casos diagnosticados de CB ( $n = 615$ ), en el departamento de Castellón el 10,3 % ( $n = 204$ , de 1.983 casos), en el de La Plana el 10,6 % ( $n = 154$ , de 1.451 casos), y en el de Sagunto el 13,1 % ( $n = 39$ , de 297 casos), no existiendo diferencias

estadísticamente significativas entre ellos ( $p > 0,05$ ). La edad media de los pacientes intervenidos fue de  $64,5 \pm 9,6$  años, y la de los no intervenidos de  $67,9 \pm 11,5$  años ( $p < 0,001$ ). No obstante, y pesar del bajo porcentaje de pacientes intervenidos, el número de intervenciones quirúrgicas en casos de CB durante el periodo de estudio (2004 – 2017) ha aumentado de forma estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) en los últimos años. Dichos resultados quedan reflejados en la figura R2.

**Figura R2.** Evolución temporal del tratamiento quirúrgico.



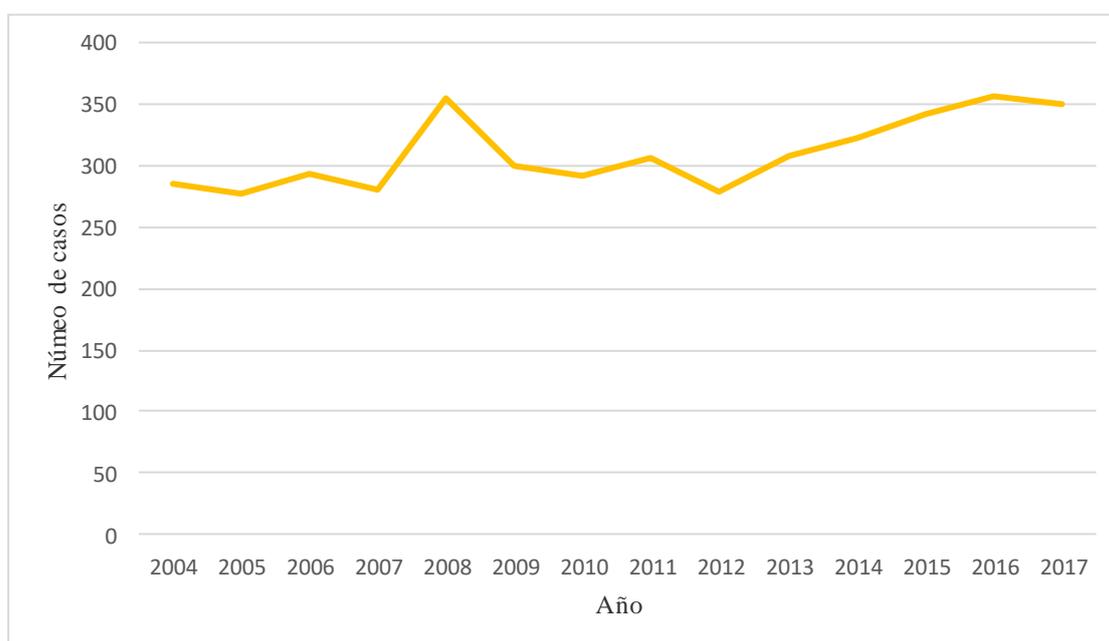
En cuanto a la distribución de casos por departamentos sanitarios, el mayor número correspondió al departamento de Castellón (45,6 %), seguido por el de La Plana (33,4 %). Ambos departamentos son también los de mayor población. Estos resultados quedan expuestos en la tabla R8.

Departamento sanitario	n	%
Vinaròs	615	14,2
Castellón	1.983	45,6
La Plana	1.451	33,4
Sagunto	297	6,8

n: número de casos; %: porcentaje.

El diagnóstico de nuevos casos ha seguido una evolución variable durante el periodo de estudio. Así, entre 2004 y 2005 el número de casos nuevos diagnosticados por año estuvo más o menos estabilizado, manteniéndose por debajo de los 300 casos. En 2006 se produjo un pico de incidencia con 357 casos. Posteriormente, y hasta 2011, el diagnóstico de nuevos casos fue disminuyendo hasta situarse en alrededor de 300 casos. En 2011 se observó una disminución hasta cifras parecidas a las de 2004 y 2005; sin embargo, a partir de 2012 y hasta 2017 se observó un aumento progresivo de la incidencia hasta situarse en valores parecidos a los de 2006. Dicha evolución puede observarse en la figura R3.

**Figura R3.** Distribución anual de nuevos casos de CB.



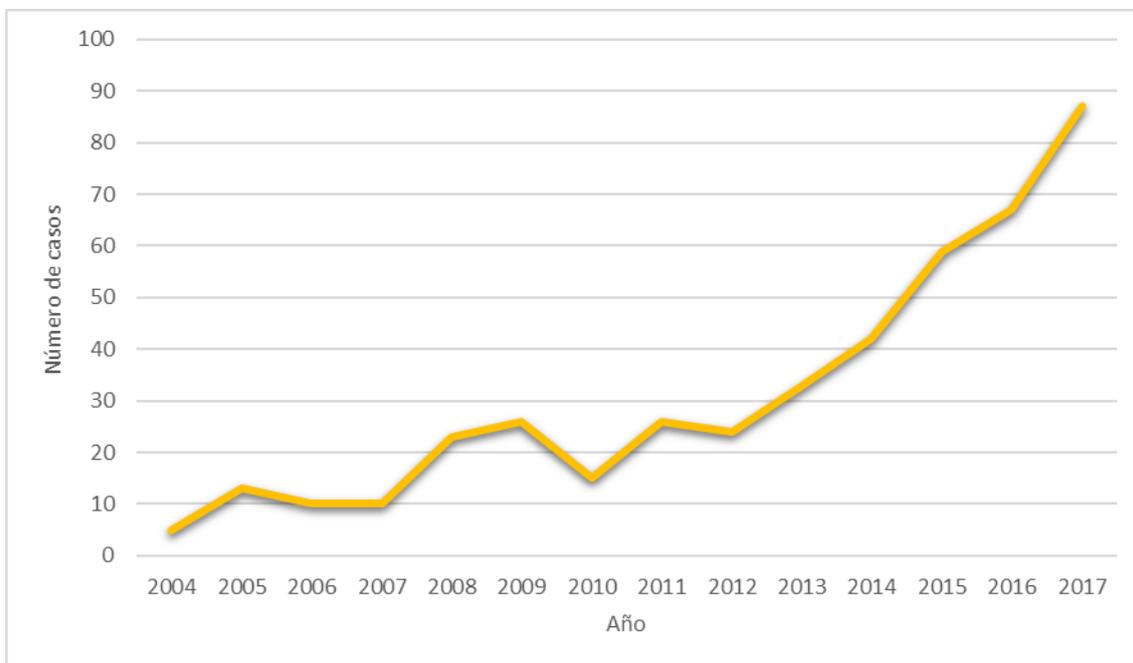
Al terminar la recopilación de los datos en enero de 2020 seguían vivos sólo el 10,9 % de los casos diagnosticados desde 2004 (440 pacientes) ( $p < 0,001$ ) (tabla R9); sin embargo, viendo la evolución desde 2004 a 2017 (figura R4), puede observarse que el número de supervivientes ha ido aumentando de forma estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ).

**Tabla R9.** Distribución de frecuencias según la “supervivencia” al final del estudio.

Supervivencia	n	%
Vivos	440	10,9
Fallecidos	3.906	89,1

Test Chi-cuadrado. n: número de casos; %: porcentaje. Los grados de significación estadística vienen expresados en el texto.

**Figura R4.** Evolución anual del número de casos que permanecían vivos desde 2004 hasta enero de 2020.



### **3.- RELACIÓN DE LAS VARIABLES DE ESTUDIO CON LOS ESTADIOS CLÍNICOS EN EL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO.**

El estadio más frecuente en el momento del diagnóstico fue el estadio IV (n = 2.160; 49,7 %) (p <0,001), seguido del IIIB (n = 530; 12,2 %) por lo que, en general y con independencia del tipo histológico, el mayor número de casos fue diagnosticado ya en estadios avanzados (IIIB y IV) (p <0,001).

En relación con la edad media de presentación, hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre la edad de los casos en los que se pudo establecer el estadio y aquellos en los que no fue posible hacerlo (p <0,005); sin embargo, no hemos encontrado diferencias entre la edad media de los diferentes estadios (p >0,05).

En relación con el sexo, para cualquier estadio clínico el número de casos diagnosticados en hombres ha sido significativamente mayor que el de las mujeres (p <0,001).

En relación con el tipo histológico, para cualquier tipo el estadio más frecuentemente encontrado en el momento del diagnóstico fue el estadio IV (p <0,001).

Finalmente, en relación con la técnica utilizada para llegar al diagnóstico de certeza y para cualquier estadio, la técnica más utilizada fue la biopsia del tumor primario (3.148 casos)

( $p < 0,001$ ). Llama la atención, sin embargo, que en 573 casos no se llegó al diagnóstico de certeza debido a que únicamente se utilizaron técnicas de imagen, dándose estos casos, mayoritariamente, en los estadios más avanzados (IIIB y IV) y en el desconocido (tabla R10).

<b>Tabla R10.</b> Características de la muestra dependiendo del “estadio clínico”.								
<b>Estadio clínico</b>	IA	IB	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IV	D
<b>n</b>	168	143	106	145	434	530	2.160	660
<b>Edad (años)</b> ( $X \pm SD$ )	68,5 $\pm 9,4$	67,4 $\pm 10,4$	66,4 $\pm 10,8$	67,2 $\pm 10,1$	66,6 $\pm 10,8$	66,5 $\pm 10,6$	66,5 $\pm 11,4$	72,5 $\pm 11,8$
<b>Sexo</b>	<b>n</b>							
Hombres	130	118	94	122	386	473	1.811	569
Mujeres	38	25	12	23	48	57	349	91
<b>Tipo histológico</b>	<b>n</b>							
CC no pequeñas	14	16	11	16	79	89	527	286
CC pequeñas	1	10	6	11	43	72	321	75
CC células grandes	8	11	4	17	29	46	164	39
Epidermoide	47	60	35	51	183	199	371	143
Adenocarcinoma	81	42	40	47	92	109	710	107
Tipo glándulas salivales	1	0	1	0	0	0	2	1
Carcinoide	14	1	7	3	4	7	47	8
Adenoescamoso	2	1	0	0	2	3	10	0
Otros	0	2	2	0	2	5	8	1
<b>Técnica diagnóstica</b>	<b>n</b>							
Certificado de defunción	0	0	0	0	0	0	0	49
Imagen	7	7	3	3	35	33	309	176
Cítol T primario o metastásico	14	10	8	8	32	49	206	81
Biopsia metástasis	0	0	1	0	3	8	192	14
Biopsia tumor primario	147	176	94	134	364	440	1.453	340
Test Chí-cuadrado y ANOVA. n: número de casos. X: media aritmética. SD: desviación típica. D: desconocido. CC: cáncer de células. Cítol: citología. T: tumor.								

Al estudiar la evolución anual de los estadios en el momento del diagnóstico hemos encontrado que el número de neoplasias en estadio I y IV han aumentado a lo largo del tiempo, mientras que el de aquellas de estadio desconocido han disminuido, existiendo diferencias estadísticamente significativas entre dichos cambios ( $p < 0,001$ ). En el resto de estadios no hemos encontrado diferencias significativas ( $p > 0,05$ ). Estos resultados están expuestos en la tabla R11.

**Tabla R11.** Evolución anual de los “estadios clínicos” del CB en el momento del diagnóstico.

	<b>I (n)</b>	<b>II (n)</b>	<b>III (n)</b>	<b>IV (n)</b>	<b>D (n)</b>	<b>Total (n)</b>
<b>2004</b>	10	10	63	111	91	285
<b>2005</b>	15	18	57	104	83	277
<b>2006</b>	15	21	53	134	70	293
<b>2007</b>	15	11	87	132	35	280
<b>2008</b>	18	16	80	174	67	355
<b>2009</b>	21	11	72	137	58	300
<b>2010</b>	17	29	69	143	33	291
<b>2011</b>	12	20	60	152	62	306
<b>2012</b>	16	19	54	147	43	279
<b>2013</b>	27	17	67	171	26	308
<b>2014</b>	27	18	69	177	32	323
<b>2015</b>	34	20	81	183	24	342
<b>2016</b>	38	24	81	198	16	357
<b>2017</b>	45	17	71	197	20	350
<b>Total</b>	311	251	964	2.160	660	4.346

Test Chí-cuadrado. n: número de casos. D: desconocido. Los grados de significación estadística vienen expresados en el texto.

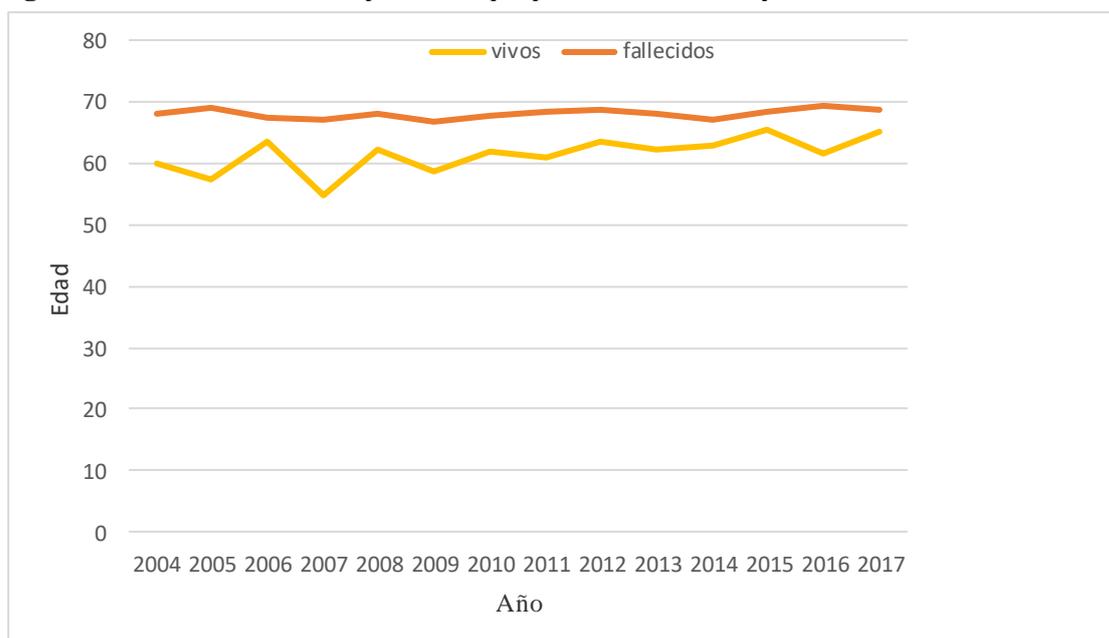
#### 4.- RELACIÓN DE LAS VARIABLES CON EL ESTADO FINAL VITAL.

Al estudiar la relación de las variables de estudio (edad, sexo, tipo histológico, estadio clínico, extensión, lateralidad, topografía, año de diagnóstico, técnica diagnóstica, y

departamento sanitario) con la situación vital final de los pacientes hemos encontrado los siguientes resultados:

En relación con la edad media global de los casos que permanecían vivos ( $n = 440$ ) en el momento de finalizar la recogida de datos (enero de 2020) ésta fue de  $62,7 \pm 9,9$  años, mientras que la de los que habían fallecido ( $n = 3.906$ ) fue de  $68,1 \pm 11,4$  años, existiendo diferencias estadísticamente significativas entre las edades de ambos grupos ( $p < 0,05$ ). Estos resultados están expresados en la figura R5.

**Figura R5.** Edad media de los pacientes que permanecían vivos y de los fallecidos.



En relación con el “sexo”, hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el número de vivos y fallecidos en ambos sexos ( $p < 0,001$ ); sin embargo, el número de vivos en las mujeres ha sido mayor que el de los hombres ( $p < 0,001$ ).

**Tabla R12.** Tabla de contingencia “sexo-estado final vital”.

			Estado final vital		Total
			Vivos	Fallecidos	
Sexo	Hombre	n	332	3.371	3.703
		%	9,0	91,0	100,0
	Mujer	n	108	535	643
		%	16,8	83,2	100,0

Test Chí-cuadrado. n: número de casos. % porcentaje. Los grados de significación estadística vienen expresados en el texto.

En relación con el “tipo histológico” nuestros resultados han mostrado la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre el número de vivos y fallecidos para cualquier tipo histológico ( $p < 0,001$ ), excepto para el tipo glándulas salivares ( $p > 0,05$ ). Distribuidos los diferentes tipos histológicos en un grupo de carcinoma broncogénico de células pequeñas (CBCP) y otro de carcinoma broncogénico de células no pequeñas (CBCNP), el cual engloba al resto de tipos histológicos que no son CBCP, hemos encontrado diferencias significativas entre el número de vivos y fallecidos del grupo de CBCP y el grupo CBCNP (19,3 % vivos vs 80,7 % fallecidos) ( $p < 0,005$ ). Dentro del grupo de CBCNP, el carcinoma de células no pequeñas y el carcinoma de células grandes no han mostrado diferencias significativas con el carcinoma de células pequeñas ( $p > 0,05$ ). Por otra parte, el tipo glándulas salivales ( $p < 0,001$ ), carcinoide ( $p < 0,05$  y  $p < 0,005$ ) y adenoescamoso ( $p < 0,05$  y  $p < 0,01$ ), han mostrado diferencias significativas, respectivamente, con el adenocarcinoma y el carcinoma epidermoide, tipos histológicos más frecuentes. Estos resultados quedan expuestos en la tabla R13.

<b>Tabla R13.</b> Tabla de contingencia “tipo histológico-estado final vital”.					
			<b>Estado final vital</b>		Total
			Vivos	Fallecidos	
<b>Tipo Histológico</b>	CC pequeñas (CBCP)	n	24	515	539
		%	4,5	95,5	100,0
	CC no pequeñas (CBCNP)	n	30	1.008	1.038
		%	2,9	97,1	100,0
	CC grandes	n	26	292	318
		%	8,2	91,8	100,0
	Epidermoide	n	134	955	1.089
		%	12,3	87,7	100,0
	Adenocarcinoma	n	191	1.037	1.228
		%	15,6	84,4	100,0
	Tipo glándulas salivales	n	2	3	5
		%	40,0	60,0	100,0
	Carcinoide	n	26	65	91
		%	28,6	71,4	100,0
	Adenoescamoso	n	5	13	18
		%	27,8	72,2	100,0

Test Chí-cuadrado. n: número de casos. % porcentaje. CC: cáncer de células. Los grados de significación estadística vienen expresados en el texto.

En relación con el “estadio clínico” de los casos que permanecían vivos en el momento de finalizar la recogida de datos, nuestros resultados han mostrado que el número de casos vivos ha ido disminuyendo de forma estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) a medida que aumentaba el estadio clínico; sin embargo, la relación entre vivos y fallecidos de cada estadio no ha sido constante y ha ido variando a medida que aumentaba el estadio clínico de extensión. Así, hemos encontrado que en el estadio IA el número de vivos era mayor que el de fallecidos, presentando diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) con el estadio IB, en el que ya se ha invertido la relación. A partir de este estadio, el número de fallecidos ha sido mayor que el de vivos para cualquier estadio, incrementándose las diferencias a medida que aumentaba el estadio ( $p < 0,001$ ). Estos resultados quedan expuestos en la tabla R14.

**Tabla R14.** Tabla de contingencia “estadio clínico-estado final vital”.

		Estado final vital			
		Vivos	Fallecidos	Total	
<b>Estadio clínico</b>	IA	n	91	77	168
		%	54,2	45,8	100,0
	IB	n	57	86	143
		%	39,9	60,1	100,0
	IIA	n	34	72	106
		%	32,1	67,9	100,0
	IIB	n	37	108	145
		%	25,5	74,5	100,0
	IIIA	n	65	369	434
		%	15,0	85,0	100,0
	IIIB	n	39	491	530
		%	7,4	92,6	100,0
	IV	n	75	2.085	2.160
		%	3,5	96,5	100,0
	Desconocido	n	42	618	660
		%	6,4	93,6	100,0

Test Chí-cuadrado. n: número de casos. % porcentaje. Los grados de significación estadística vienen expresados en el texto.

En relación con la “extensión” de los casos que permanecían vivos en el momento de finalizar la recogida de datos, nuestros resultados han mostrado que el número de casos vivos ha

ido disminuyendo de forma estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ) a medida que aumentaba la extensión del CB; sin embargo, y al igual que ha ocurrido con el estadio clínico, la relación entre vivos y fallecidos no ha sido la misma para cualquier extensión. Así, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre vivos y fallecidos en los pacientes que en el momento del diagnóstico presentaban una extensión local ( $p > 0,05$ ); sin embargo, las diferencias ya se han vuelto altamente significativas ( $p < 0,001$ ) en aquellos pacientes que presentaban una extensión regional avanzada, metástasis o desconocida. Estos resultados quedan expuestos en la tabla R15.

**Tabla R15.** Tabla de contingencia “extensión-estado final vital”.

			Estado final vital		Total
			Vivos	Fallecidos	
<b>Extensión</b>	Local	n	165	207	372
		%	44,4	55,6	100,0
	Regional avanzado	n	155	993	1.148
		%	13,5	86,5	100,0
	Con metástasis	n	76	2.081	2.157
		%	3,5	96,5	100,0
	Desconocido	n	44	625	669
		%	6,6	93,4	100,0

Test Chí-cuadrado. n: número de casos. % porcentaje. T: tamaño tumor. Los grados de significación estadística vienen expresados en el texto.

**Tabla R16.** Tabla de contingencia “lateralidad-estado final vital”.

			Estado final vital		Total
			Vivos	Fallecidos	
<b>Lateralidad</b>	Desconocido	n	59	1.011	1.070
		%	5,5	94,5	100,0
	Derecho	n	216	1.675	1.891
		%	11,4	88,6	100,0
	Izquierdo	n	163	1.188	1.351
		%	12,1	87,9	100,0
	Bilateral	n	2	32	34
		%	5,9	94,1	100,0

Test Chí-cuadrado. n: número de casos. %: porcentaje. Los grados de significación estadística vienen expresados en el texto.

En relación con la “lateralidad”, nuestros resultados han mostrado diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ) entre el número de vivos y fallecidos con independencia del tipo de lateralidad; sin embargo; no hemos encontrado diferencias significativas entre los distintos tipos de lateralidad ( $p > 0,05$ ). Estos resultados quedan expuestos en la tabla R16.

En relación con la “localización o topografía”, nuestros resultados han mostrado diferencias estadísticamente significativas entre el número de vivos y fallecidos para cualquier topografía ( $p < 0,001$ ); sin embargo; no hemos encontrado diferencias significativas entre las distintas topografías ( $p > 0,05$ ). Estos resultados quedan expuestos en la tabla R17.

**Tabla R17.** Tabla de contingencia “localización-estado final vital”.

			Estado final vital		Total
			Vivos	Fallecidos	
<b>Localización</b>	Tráquea	n	0	6	6
		%	0	100,0	100,0
	Bronquio	n	12	138	150
		%	8,0	92,0	100,0
	Lóbulo superior	n	209	1.627	1.836
		%	11,4	88,6	100,0
	Lóbulo medio	n	15	105	120
		%	12,5	87,5	100,0
	Lóbulo inferior	n	98	670	768
		%	12,8	87,2	100,0
	Pulmón	n	106	1.360	1.466
		%	7,2	92,8	100,0

Test Chí-cuadrado. n: número de casos. %: porcentaje. Los grados de significación estadística vienen expresados en el texto.

En relación con el “año de diagnóstico”, nuestros resultados han mostrado diferencias estadísticamente significativas entre el número de vivos y fallecidos con independencia del año en que se diagnosticó el CB ( $p < 0,001$ ); sin embargo, la relación entre vivos y fallecidos en cada año no ha sido constante y ha ido variando con el tiempo. En este sentido hemos encontrado diferencias altamente significativas ( $p < 0,001$ ) entre el número de vivos y fallecidos diagnosticados en el año 2006 (año de diagnóstico de mayor número de casos) y 2017 (último año de recogida de datos). Estos resultados quedan expuestos en la tabla R18.

<b>Tabla R18. Tabla de contingencia “año de diagnóstico-estado final vital”.</b>					
			<b>Estado final vital</b>		<b>Total</b>
			<b>Vivos</b>	<b>Fallecidos</b>	
<b>Año de diagnóstico</b>	2004	n	5	280	285
		%	1,8	98,2	100,0
	2005	n	13	264	277
		%	4,7	95,3	100,0
	2006	n	10	283	293
		%	3,4	96,6	100,0
	2007	n	10	270	280
		%	3,6	96,4	100,0
	2008	n	23	332	355
		%	6,5	93,5	100,0
	2009	n	26	274	300
		%	8,7	91,3	100,0
	2010	n	15	276	291
		%	5,2	94,8	100,0
	2011	n	26	280	306
		%	8,5	91,5	100,0
	2012	n	24	255	279
		%	8,6	91,4	100,0
	2013	n	33	275	308
		%	10,7	89,3	100,0
	2014	n	42	281	323
		%	13,0	87,0	100,0
	2015	n	59	283	342
		%	17,3	82,7	100,0
	2016	n	67	290	357
		%	18,8	81,2	100,0
	2017	n	87	263	350
		%	24,9	75,1	100,0

Test Chí-cuadrado. n: número de casos. %: porcentaje. Los grados de significación estadística vienen expresados en el texto.

El resto de covariables de estudio (técnica diagnóstica y departamento sanitario) no han presentado ninguna relación estadísticamente significativa con el estado final vital ( $p > 0,05$ ).

## 5.- ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA.

### 5.1.- EVOLUCIÓN DEMOGRÁFICA DE LA PROVINCIA DE CASTELLON ENTRE 2004 Y 2017.

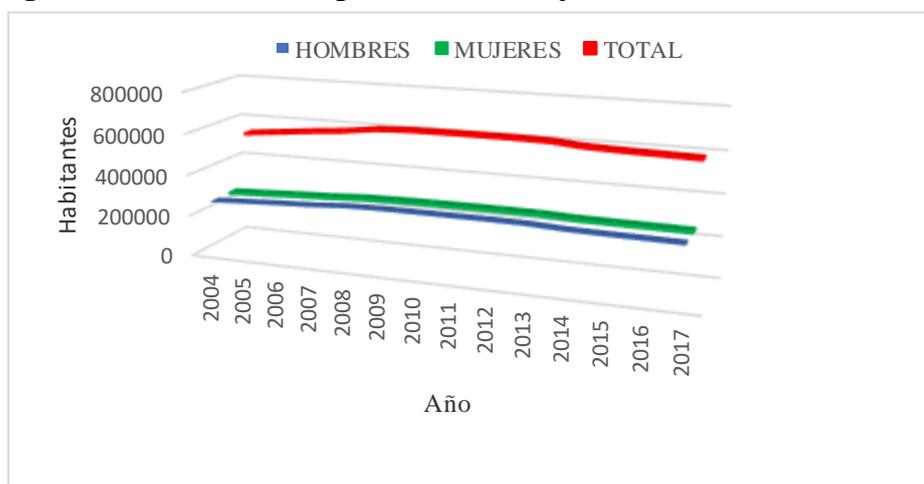
La población de la provincia de Castellón ha ido variando durante el periodo de tiempo comprendido entre los años 2004 y 2017, observándose un pico de población el año 2012 significativamente mayor ( $p < 0,001$ ) que el existente en el año de inicio y/o finalización de este estudio. Estos resultados pueden observarse en la tabla R19 y en la figura R6.

**Tabla R19.** Evolución demográfica anual de la provincia de Castellón.

Año	Hombres (n)	Mujeres (n)	Total (n)
2004	264.099	263.246	527.395
2005	272.714	270.718	543.432
2006	281.340	278.421	559.761
2007	288.079	285.203	573.282
2008	299.829	295.086	594.915
2009	303.460	298.841	602.301
2010	303.490	300.784	604.274
2011	302.855	301.489	604.344
2012	302.927	301.637	604.564
2013	300.992	300.707	601.699
2014	292.804	294.704	587.508
2015	289.720	292.607	582.327
2016	287.802	291.443	579.245
2017	285.467	290.003	575.470

Test Chí-cuadrado. n: número de casos. La significación estadística viene expresada en el texto.

**Figura R6.** Evolución demográfica anual de la provincia de Castellón.



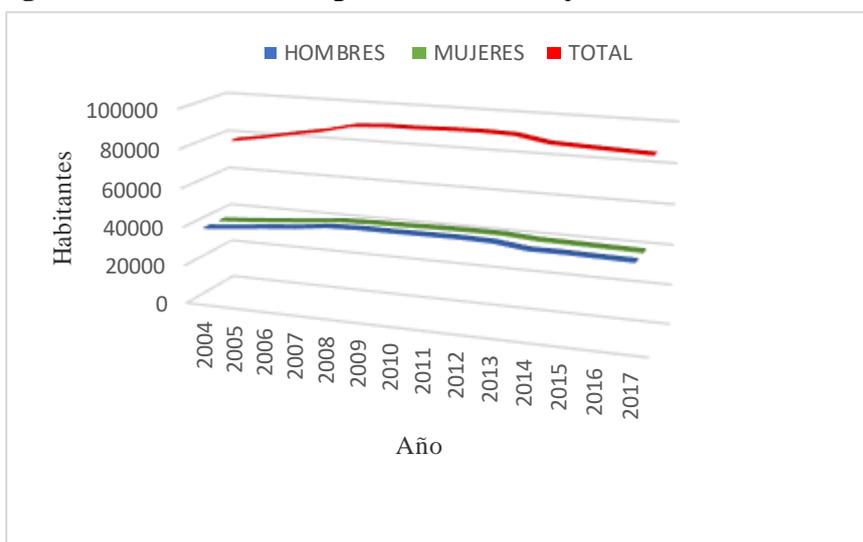
Las variaciones demográficas de los diferentes departamentos de salud han seguido una evolución muy similar a la observada en el conjunto de la provincia de Castellón. Estos resultados están expuestos en las tablas R20, R21, R22 y R23, y en las figuras R7, R8, R9 y R10.

**Tabla R20.** Evolución demográfica anual del departamento de Vinaròs.

Año	Hombres	Mujeres	Total
2004	38.811	38.497	77.308
2005	40.223	39.627	79.850
2006	41.901	40.954	82.855
2007	43.274	42.322	85.596
2008	45.250	43.987	89.237
2009	45.753	44.410	90.163
2010	45.647	44.564	90.211
2011	45.790	44.889	90.679
2012	45.870	45.000	90.870
2013	45.458	44.897	90.355
2014	43.390	43.670	87.460
2015	43.385	43.404	86.789
2016	43.042	43.125	86.167
2017	42.733	42.841	85.574

n: número de casos.

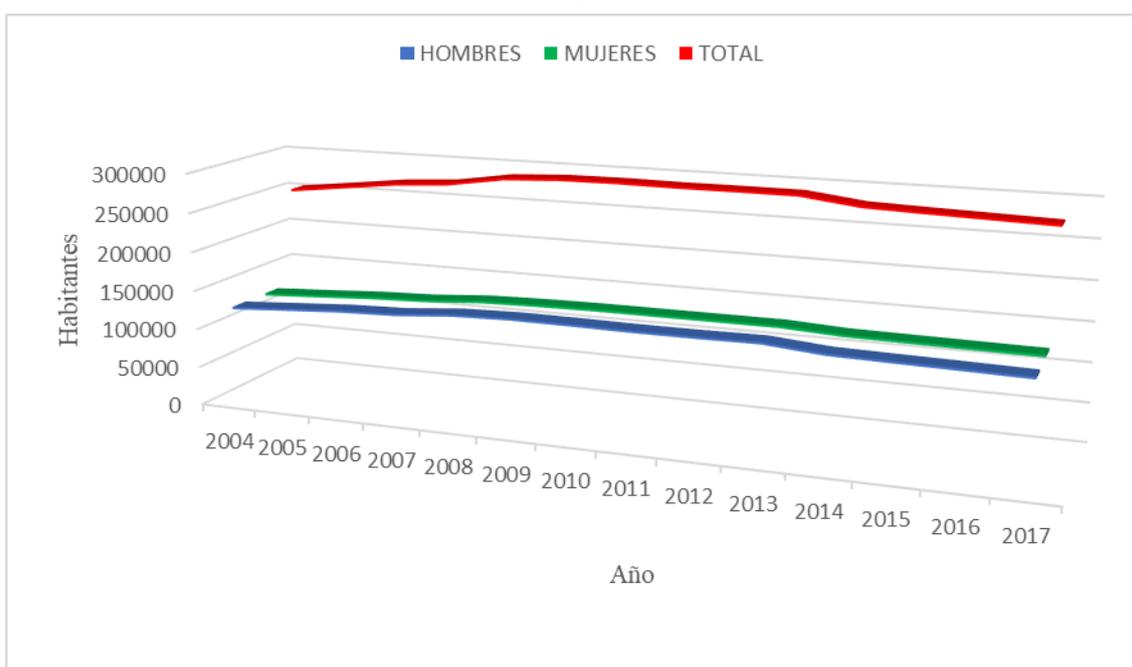
**Figura R7.** Evolución demográfica anual del departamento de Vinaròs.



**Tabla R21.** Evolución demográfica anual del departamento de Castellón.

Año	Hombres (n)	Mujeres (n)	Total (n)
2004	125.539	125.665	251.204
2005	130.130	129.636	259.766
2006	134.639	133.836	268.475
2007	136.889	136.416	273.305
2008	143.009	141.695	284.704
2009	144.921	143.607	288.472
2010	144.605	144.429	289.034
2011	143.794	144.464	288.258
2012	143.877	144.536	288.413
2013	144.629	144.593	288.222
2014	138.388	140.831	279.219
2015	136.968	139.921	276.889
2016	135.749	139.149	274.898
2017	134.327	138.502	272.829

n: número de casos.

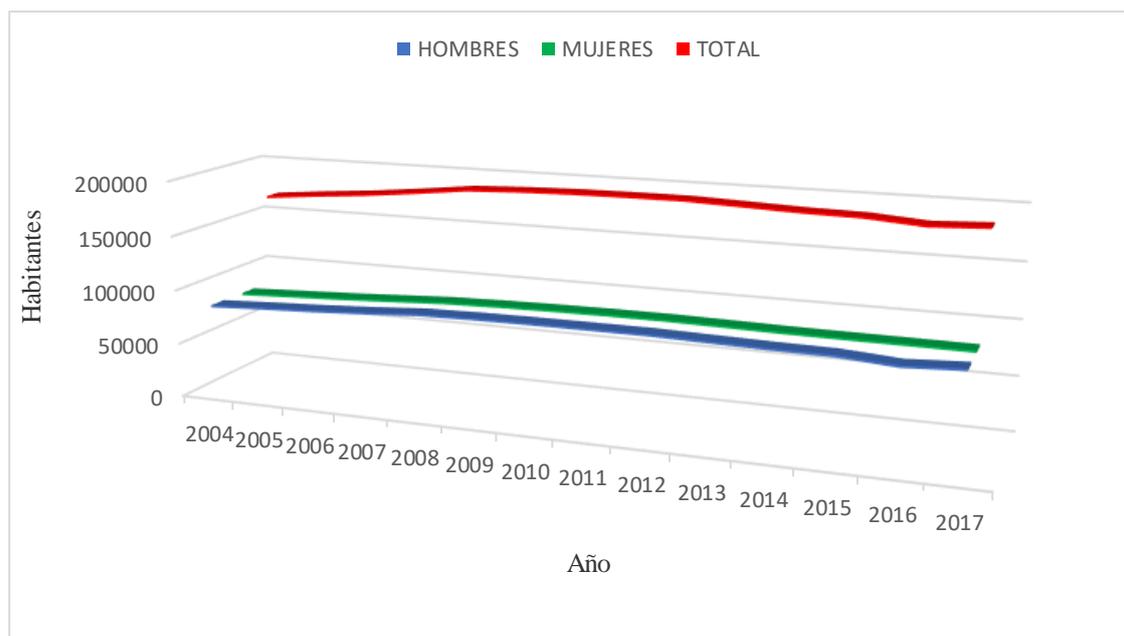
**Figura R8.** Evolución demográfica anual del departamento de Castellón.

**Tabla R22.** Evolución demográfica anual del departamento de La Plana.

Año	Hombres (n)	Mujeres (n)	Total (n)
2004	83.766	83.243	167.009
2005	86.146	85.340	171.486
2006	88.149	87.246	175.395
2007	90.731	89.724	180.495
2008	93.843	92.229	186.072
2009	94.718	93.395	188.113
2010	95.084	94.182	189.266
2011	95.107	94.543	189.650
2012	95.100	94.560	189.660
2013	93.992	93.839	187.831
2014	92.917	93.065	185.982
2015	92.351	92.702	185.053
2016	88.769	92.494	181.263
2017	91.396	92.140	183.536

n: número de casos.

**Figura R9.** Evolución demográfica anual del departamento de La Plana.

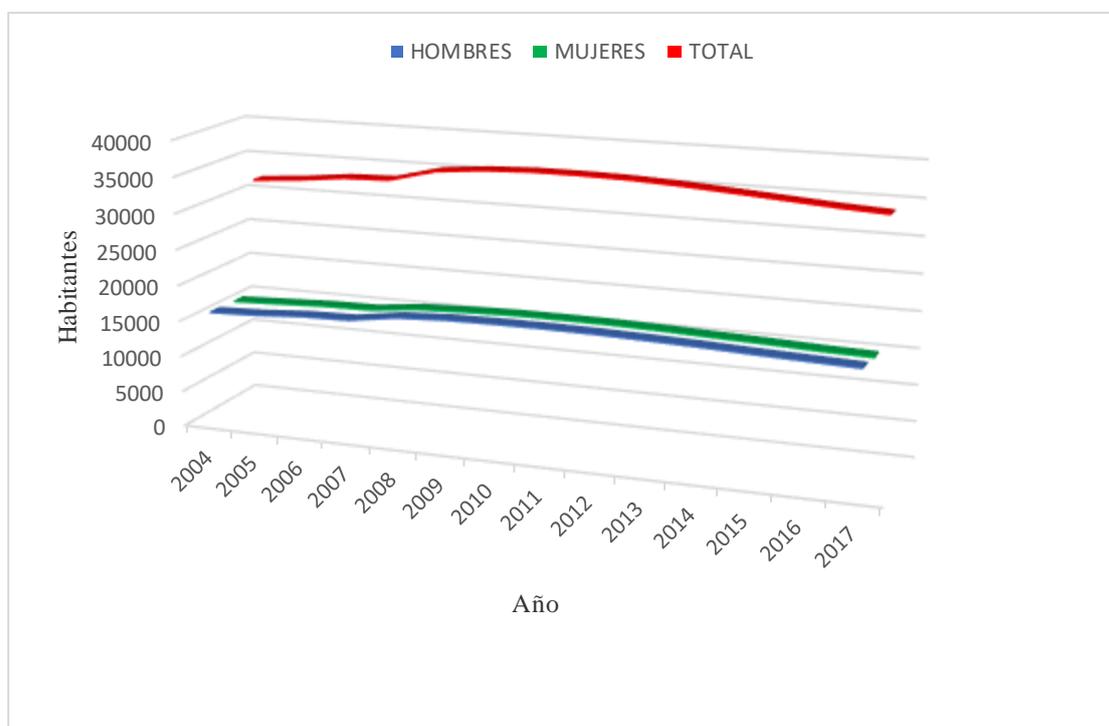


**Tabla R23.** Evolución demográfica anual del departamento de Sagunto.

Año	Hombre (n)	Mujeres (n)	Total (n)
2004	15.983	15.841	31.824
2005	16.215	16.105	32.320
2006	16.651	16.385	33.036
2007	16.778	16.461	33.239
2008	17.727	17.175	34.902
2009	18.069	17.429	35.498
2010	18.154	17.609	35.763
2011	18.164	17.593	35.757
2012	18.080	17.541	35.621
2013	17.913	17.378	35.291
2014	17.713	17.138	34.851
2015	17.437	16.938	34.375
2016	17.222	16.675	33.897
2017	17.011	16.520	33.531

n: número de casos.

**Figura R10.** Evolución demográfica anual del departamento de Sagunto.



## 5.2.- EVOLUCIÓN DE LA INCIDENCIA DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO.

La tasa bruta promedio del CB durante el periodo de estudio en la provincia de Castellón fue de 53,4 casos/ $10^5$  habitantes. Distribuida por sexos, la tasa de incidencia fue de 90,9 casos/ $10^5$  habitantes en hombres, y de 15,7 casos/ $10^5$  habitantes en mujeres ( $p < 0,001$ ).

Analizadas y comparadas las incidencias brutas anuales globales de la provincia por año de estudio, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ellas ( $p > 0,05$ ). Una vez distribuida la muestra total por sexos, hemos seguido sin encontrar diferencias significativas en hombres ( $p > 0,05$ ); sin embargo, en las mujeres el aumento ha sido muy significativo ( $p < 0,005$ ). Estos resultados quedan expuestos en la tabla R24 y figura R11.

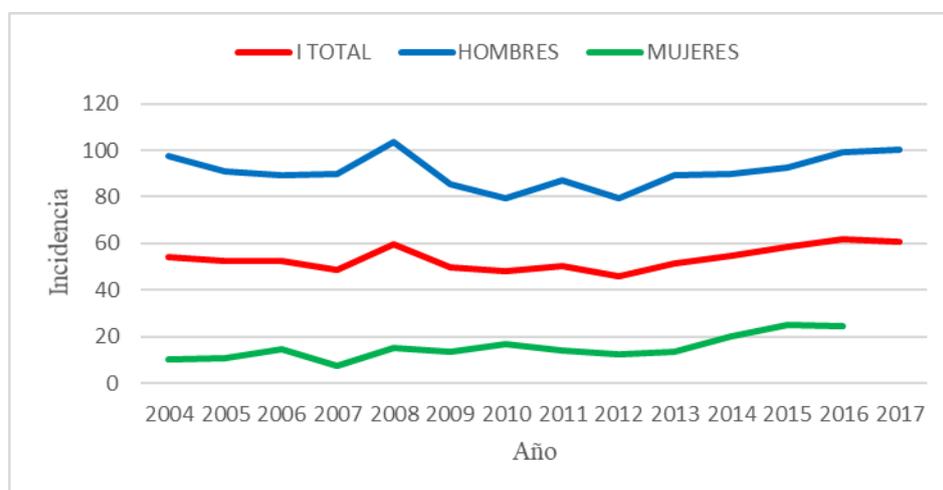
Al distribuir las incidencias brutas globales por departamentos sanitarios, no hemos encontrado diferencias significativas entre ellos ( $p > 0,05$ ). Al analizarlas por año de diagnóstico, no las hemos encontrado en el departamento de Castellón ( $p > 0,05$ ), pero sí en el de Vinaròs ( $p < 0,05$ ), La Plana ( $p < 0,05$ ) y Sagunto ( $p < 0,001$ ). En el caso de las incidencias distribuidas por sexo, hemos encontrado, en el caso de los hombres, diferencias significativas en el departamento de Vinaròs ( $p < 0,005$ ), Castellón ( $p < 0,05$ ), La Plana ( $p < 0,005$ ) y Sagunto ( $p < 0,001$ ). En el caso de las mujeres las diferencias también han sido significativas en todos los casos ( $p < 0,001$ ). Estos resultados están expuestos en las tablas R25, R26, R27 y R28, y en las figuras R12, R13, R14 y R15.

Al distribuir las frecuencias y las incidencias brutas por grupos etarios hemos encontrado que éstas han ido aumentando con la edad ( $p < 0,001$ ), y que a partir del grupo de 40-44 años el aumento ya ha sido significativo con respecto al grupo anterior (35-39 años) ( $p < 0,05$ ). Dichos aumentos han sido significativos ( $p < 0,005$ ) hasta el grupo de los 60-65 años en el que han dejado de serlo ( $p > 0,05$ ), si bien la tendencia ha sido a seguir aumentando hasta el grupo de 75-79 años. A partir de entonces ha tendido a disminuir, siendo la disminución entre las incidencias del grupo de 80-84 años y el de  $>85$  años estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ). Estos resultados están expuestos en la tabla R29 y en la figura R16.

Distribuida por sexos, la evolución de la incidencia en los hombres ha sido muy similar a la global, aunque en este caso los aumentos han sido significativos ( $p < 0,001$ ) sólo hasta los 66-69 años. Las mujeres, por su parte, también han mostrado una tendencia al aumento de la incidencia con la edad; sin embargo, el aumento sólo ha sido estadísticamente significativo a partir del grupo de 70-74 años ( $p < 0,05$ ) momento en el que han alcanzado su pico de incidencia. Posteriormente, ha ido disminuyendo de tal forma que las incidencias del grupo de 70-74 años y las de  $>85$  años ya han presentado diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ). Estos resultados quedan reflejados en la tabla R30 y en las figuras R17 y R18.

<b>Tabla R24. Incidencia bruta y por sexos, anual, del CB en la provincia de Castellón.</b>			
<b>Año</b>	<b>Total n Incidencia</b>	<b>Hombres n Incidencia</b>	<b>Mujeres n Incidencia</b>
2004	285 54,0	258 97,6	27 10,2
2005	277 52,5	248 90,9	29 10,7
2006	293 52,3	252 89,5	41 14,7
2007	280 48,8	259 89,9	21 7,3
2008	355 59,6	311 103,7	44 14,9
2009	300 49,8	259 85,3	41 13,7
2010	291 48,1	241 79,4	50 16,6
2011	306 50,5	263 86,8	43 14,2
2012	279 46,1	241 79,5	38 12,5
2013	308 51,1	268 89,0	40 13,3
2014	323 54,9	263 89,8	60 20,3
2015	342 58,7	268 92,5	74 25,2
2016	357 61,6	286 99,3	81 24,3
2017	350 60,8	286 100,1	64 22,1
<b>Global</b>	<b>4.346 53,4</b>	<b>3.703 90,9</b>	<b>643 15,7</b>

Test Chí-cuadrado. n: número de casos. Incidencia: número de casos/10<sup>5</sup> habitantes / hombres / mujeres. La significación estadística viene expresada en el texto.

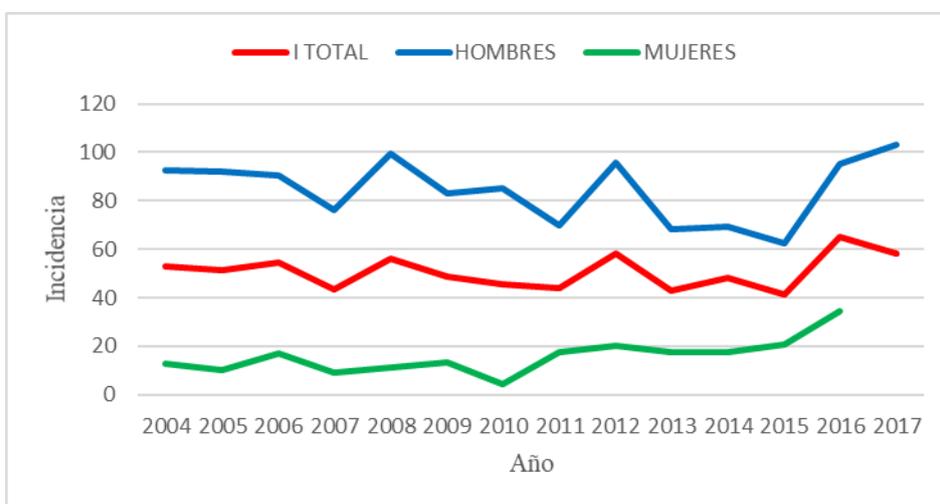
**Figura R11.** Incidencia bruta y por sexos, anual, del CB en la provincia de Castellón.

**Tabla R25. Incidencia bruta y por sexos, anual, del CB en el departamento de Vinaròs.**

Año	Total n Incidencia	Hombres n Incidencia	Mujeres n Incidencia
2004	41 53,0	36 92,7	5 12,9
2005	41 51,3	37 91,9	4 10,0
2006	45 54,3	38 90,6	7 17,1
2007	37 43,2	33 76,2	4 9,2
2008	50 56,0	45 99,4	5 11,3
2009	44 48,8	38 83,0	6 13,5
2010	41 45,4	39 85,4	2 4,4
2011	40 44,1	32 69,8	8 17,8
2012	53 58,3	44 95,9	9 20,0
2013	39 43,1	31 68,1	8 17,8
2014	42 48,0	30 69,1	12 27,4
2015	36 41,4	27 62,2	9 20,7
2016	56 64,9	41 95,2	15 34,7
2017	50 58,4	44 102,9	6 14,0
<b>Global</b>	<b>615</b> <b>50,7</b>	<b>515</b> <b>84,4</b>	<b>100</b> <b>16,4</b>

n: número de casos. Incidencia: número de casos/10<sup>5</sup> habitantes / hombres / mujeres.

**Figura R12.** Incidencia bruta y por sexos, anual, del CB en el departamento de Vinaròs.

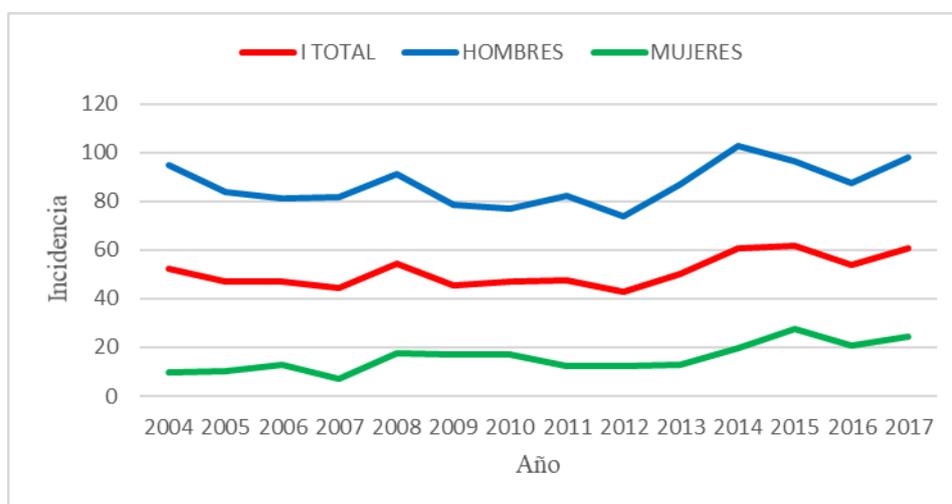


**Tabla R26.** Incidencia bruta y por sexos, anual, del CB en el departamento de Castellón.

Año	Total n Incidencia	Hombres n Incidencia	Mujeres n Incidencia
2004	131 52,1	119 97,4	12 9,5
2005	122 46,9	109 83,7	13 10,0
2006	126 46,9	109 80,9	17 12,7
2007	122 44,6	112 81,8	10 7,3
2008	155 54,4	130 90,9	25 17,6
2009	131 45,4	114 78,6	17 11,8
2010	136 47,0	111 76,7	25 17,3
2011	136 47,3	118 82,3	18 12,4
2012	124 43,0	106 73,6	18 12,4
2013	145 50,3	126 87,1	19 13,1
2014	170 60,8	142 102,6	28 19,8
2015	171 61,7	132 93,6	39 27,8
2016	148 53,8	119 87,6	29 20,8
2017	166 60,8	132 98,2	34 24,5
<b>Global</b>	<b>1.983</b> <b>51,0</b>	<b>1.679</b> <b>86,7</b>	<b>304</b> <b>15,5</b>

n: número de casos. Incidencia: número de casos/10<sup>5</sup> habitantes / hombres / mujeres.

**Figura R13.** Incidencia bruta y por sexos, anual, del CB en el departamento de Castellón.

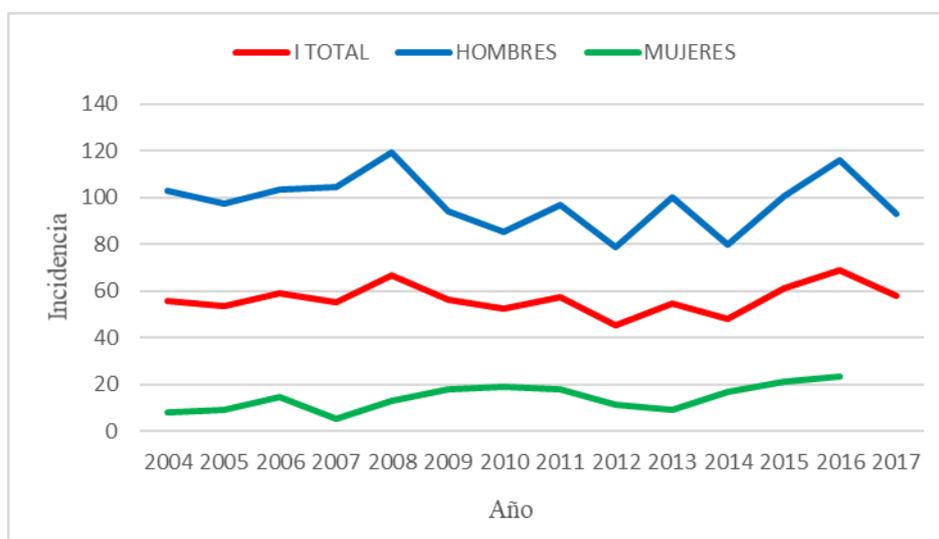


**Tabla R27. Incidencia bruta y por sexos, anual, del CB en el departamento de La Plana.**

Año	Total n Incidencia	Hombres n Incidencia	Mujeres n Incidencia
2004	93 55,6	86 102,6	7 8,4
2005	92 53,4	84 97,5	8 9,3
2006	104 59,2	91 103,2	13 14,9
2007	100 55,4	95 104,7	5 5,5
2008	124 66,6	112 119,3	12 13,0
2009	106 56,3	89 93,9	17 18,2
2010	99 52,3	81 85,1	18 19,1
2011	109 57,4	92 96,7	17 17,9
2012	86 45,3	75 78,8	11 11,6
2013	103 54,8	94 100,0	9 9,5
2014	90 48,3	74 79,6	16 17,2
2015	113 61,0	93 100,7	20 21,5
2016	125 68,9	103 116,0	22 23,7
2017	107 58,2	85 93,0	22 23,8
<b>Global</b>	<b>1.451</b> <b>56,6</b>	<b>1.254</b> <b>97,9</b>	<b>197</b> <b>15,2</b>

n: número de casos. Incidencia: número de casos/10<sup>5</sup> habitantes / hombres / mujeres.

**Figura R14.** Incidencia bruta y por sexos, anual, del CB en el departamento de La Plana.

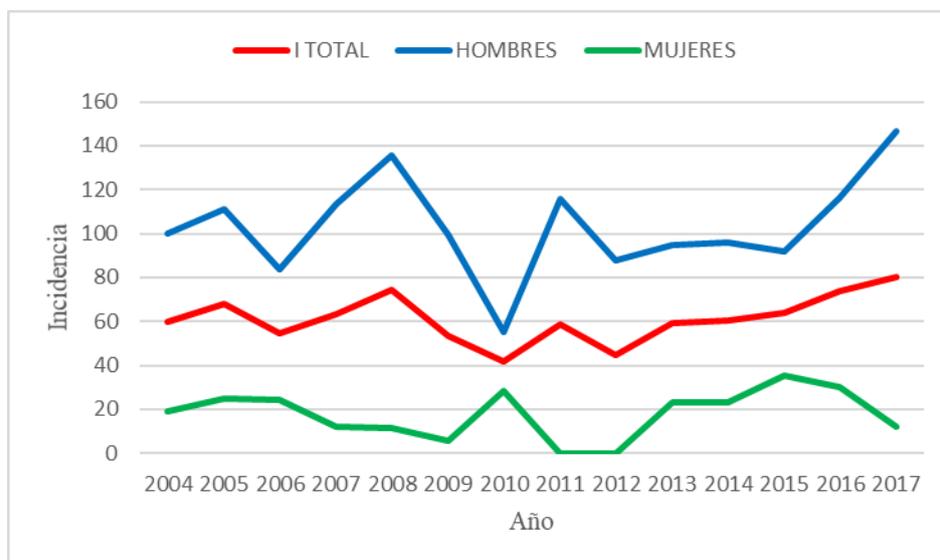


**Tabla R28.** Incidencia bruta y por sexos, anual, del CB en el departamento de Sagunto.

Año	Total n Incidencia	Hombres n Incidencia	Mujeres n Incidencia
2004	19 59,7	16 100,1	3 18,9
2005	22 68,0	18 111,0	4 24,8
2006	18 54,4	14 84,0	4 24,4
2007	21 63,1	19 113,2	2 12,1
2008	26 74,4	24 135,3	2 11,6
2009	19 53,5	18 99,6	1 5,7
2010	15 41,9	10 55,0	5 28,3
2011	21 58,7	21 115,6	0 0
2012	16 44,7	16 88,0	0 0
2013	21 59,5	17 94,9	4 23,0
2014	21 60,2	17 95,9	4 23,3
2015	22 64,0	16 91,7	6 35,4
2016	25 73,7	20 116,1	5 29,9
2017	27 80,5	25 146,9	2 12,1
<b>Global</b>	<b>297</b> <b>61,1</b>	<b>255</b> <b>103,3</b>	<b>42</b> <b>17,8</b>

n: número de casos. Incidencia: número de casos/10<sup>5</sup> habitantes / hombres / mujeres.

**Figura R15.** Incidencia bruta y por sexos, anual, del CB en el departamento de Sagunto.



**Tabla R29.** Distribución de frecuencias e incidencias medias por grupos etarios.

Grupos etarios	n	%	Incidencia
[30,34]	4	0,1	0,6
[35,39]	20	0,5	4,1
[40,44]	80	1,8	12,0
[45,49]	190	4,4	32,0
[50,54]	325	7,5	56,8
[55,59]	471	10,8	101,2
[60,64]	564	13,0	140,2
[65,69]	695	16,0	196,6
[70,74]	688	15,8	225,7
[75,79]	622	14,3	242,6
[80,84]	439	10,1	235,6
[≥85]	248	5,7	188,6

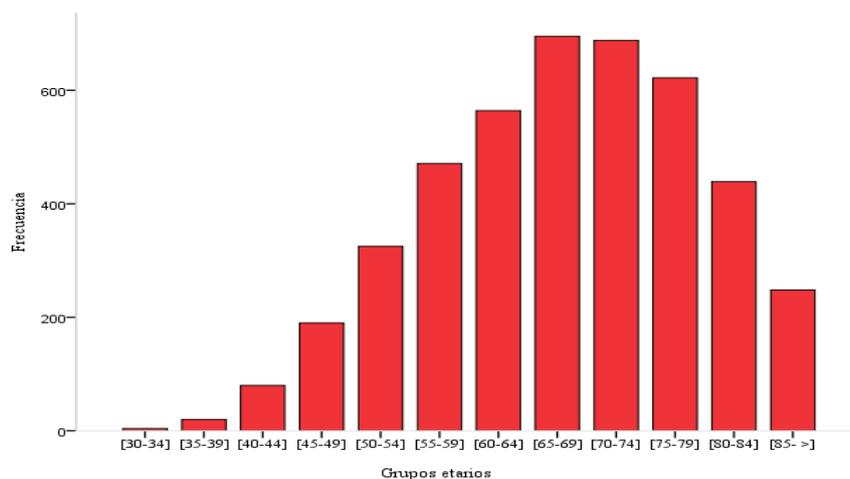
Test Chí-Cuadrado. n: número de casos. %: porcentaje. Incidencia: número de casos/10<sup>5</sup> habitantes. Los grados de significación estadística vienen expresados en el texto.

**Tabla R30.** Distribución de frecuencias e incidencias medias por “grupos etarios” y “sexos”.

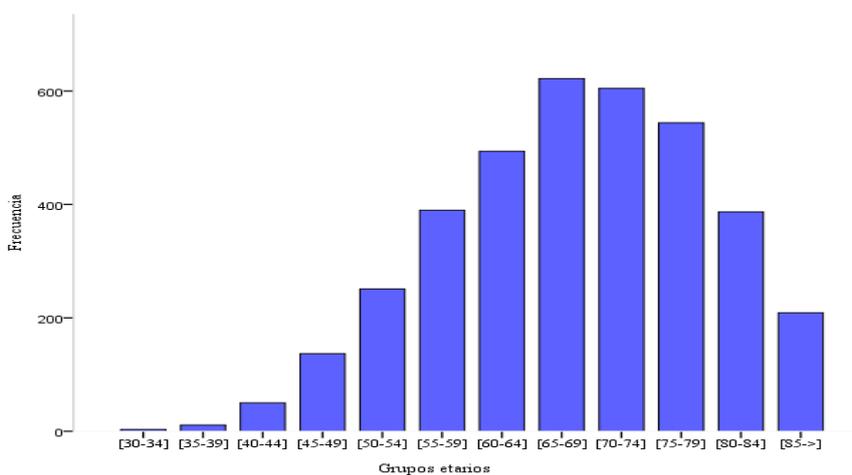
Grupos etarios	Hombres		Mujeres	
	n	Incidencia	n	Incidencia
[30,34]	3	0,8	1	0,3
[35,39]	11	5,5	9	2,7
[40,44]	50	14,6	30	9,3
[45,49]	137	45,4	53	18,5
[50,54]	251	85,6	74	27,9
[55,59]	390	168,8	81	33,5
[60,64]	494	247,8	70	32,5
[65,69]	622	355,6	73	37,5
[70,74]	605	398,6	83	52,8
[75,79]	544	435,2	78	49,9
[80,84]	387	432,2	52	38,9
[≥85]	209	346,1	39	31,1

Test Chí-Cuadrado. n: número de casos. Incidencia: número de casos/10<sup>5</sup> hombres/mujeres. Los grados de significación estadística vienen expresados en el texto.

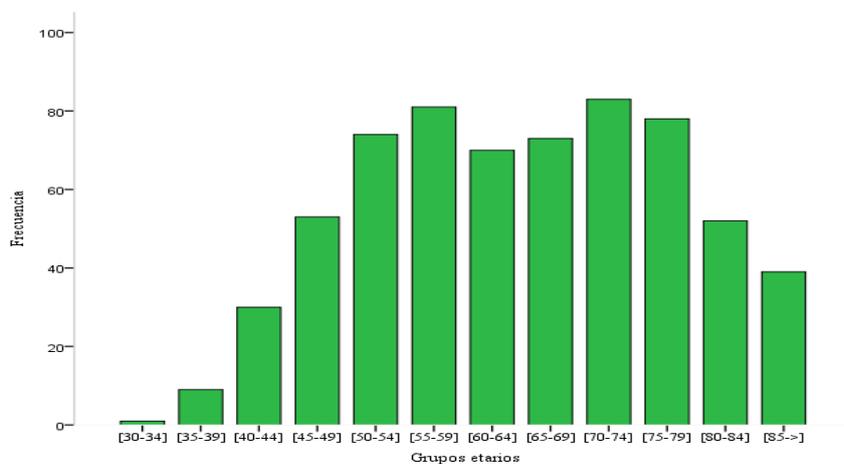
**Figura R16.** Distribución de frecuencias de la muestra de estudio por grupos etarios.



**Figura R17.** Distribución de frecuencias por grupos etarios de hombres con CB.



**Figura R18.** Distribución de frecuencias por grupos etarios de mujeres con CB.



Con el objeto de poder comparar los resultados obtenidos en las incidencias del CB en la provincia de Castellón con otras incidencias, se han estandarizado los resultados de aquellas con respecto a la población europea en ambos sexos. Así la incidencia estandarizada promedio en hombres ha sido de 77,1/100.000 varones, y en mujeres de 12,5/100.000 mujeres ( $p < 0,001$ ). Por otra parte, analizada la evolución de la incidencia estandarizada durante el periodo de tiempo de estudio (2004 - 2017), hemos encontrado que la misma ha sufrido cambios estadísticamente significativos tanto en hombres ( $p < 0,05$ ) como en mujeres ( $p < 0,005$ ). Estos resultados quedan expuestos en la tabla R31.

**Tabla R31.** Incidencia estandarizada respecto a la población europea, anual y por sexos, del CB en la provincia de Castellón.

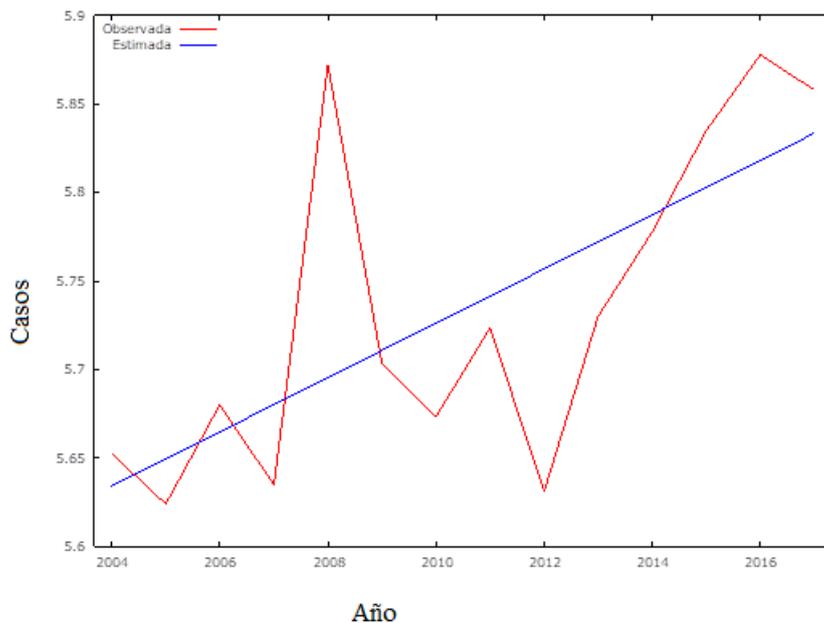
Año	Hombres		Mujeres	
	Incidencia	IC 95%	Incidencia	IC 95%
2004	82,9	72,4 - 93,3	7,7	4,5 - 10,9
2005	77,7	67,7 - 87,6	8,7	5,3 - 12,0
2006	77,9	68,0 - 87,8	12,2	8,1 - 15,9
2007	80,6	70,5 - 90,7	5,2	2,8 - 7,6
2008	91,9	81,4 - 102,5	11,3	7,7 - 14,8
2009	78,5	68,7 - 88,2	11,8	8,0 - 15,6
2010	69,4	60,4 - 78,4	13,7	9,7 - 17,7
2011	73,5	64,4 - 82,6	11,8	8,1 - 15,6
2012	66,8	58,2 - 75,5	10,7	7,2 - 14,2
2013	73,4	64,4 - 82,4	11,1	7,5 - 14,7
2014	72,5	63,6 - 81,5	15,7	11,5 - 19,9
2015	71,7	62,9 - 80,5	19,5	14,9 - 24,1
2016	74,4	65,6 - 83,3	20,3	15,7 - 24,9
2017	74,3	65,5 - 83,1	16,1	12,0 - 20,2

Test Chí-cuadrado. Incidencia: número de casos/10<sup>5</sup> habitantes / hombres / mujeres. Los grados de significación estadística vienen expresados en el texto.

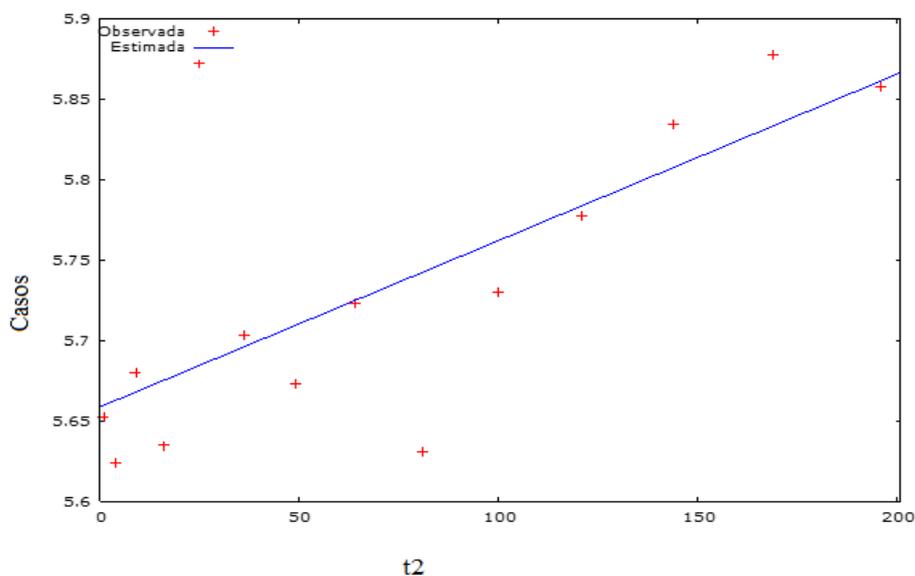
Al estudiar la evolución temporal, hemos encontrado que existe una tendencia lineal al aumento de incidencia del CB; es decir, los casos van aumentando a lo largo del tiempo de

manera lineal y no cuadrática, sin que el momento del diagnóstico presente ninguna estacionalidad. Estos resultados pueden apreciarse en las figuras R19 y R20.

**Figura R19.** Gráfico de tendencia lineal en el tiempo en escala logarítmica.



**Figura R20.** Gráfico de tendencia cuadrática en escala logarítmica.



## 6.- ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA.

### 6.1.- SUPERVIVENCIA GLOBAL Y POR SEXOS.

La supervivencia global media de la muestra ha sido de 27,8 meses, y la mediana de 7,3 meses, con una probabilidad de supervivencia al año del 38,3 %, a los dos años del 25 %, a los tres años del 17,3 %, a los cuatro años del 14,8 % y a los cinco años del 12,7 % ( $p < 0,005$ ). Estos resultados están expresados en las tablas R32 y R33, y en la figura R21.

**Tabla R32.** Supervivencia global del CB en meses.

Media	IC 95%		Mediana	IC 95%	
	Límite inferior	Límite superior		Límite inferior	Límite superior
27,8	26,2	29,5	7,3	6,9	7,8

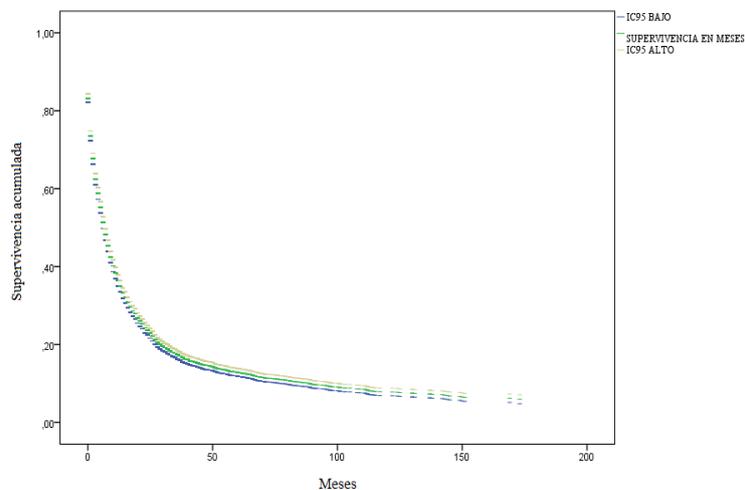
IC 95%: intervalo de confianza al 95 %.

**Tabla R33.** Probabilidad global de supervivencia tras el diagnóstico de CB.

Tiempo	%	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior
1 año	38,3	36,8	39,7
2 años	25,0	24,0	26,6
3 años	17,3	16,2	18,4
4 años	14,8	13,7	15,9
5 años	12,7	11,7	13,7

Test Chí-cuadrado. % porcentaje. IC 95%: intervalo de confianza al 95%. Los grados de significación estadística vienen expresados en el texto.

**Figura R21.** Supervivencia global del CB.



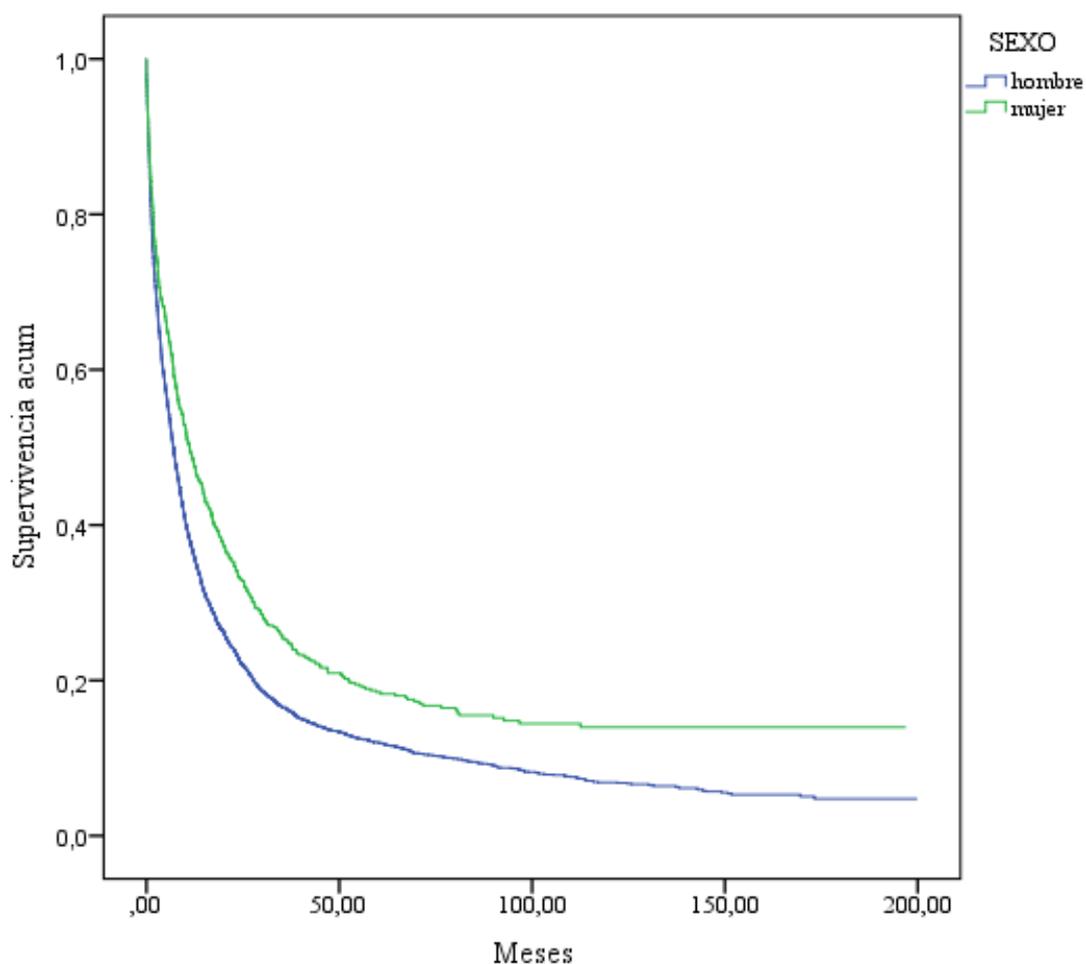
Analizada la supervivencia global por sexos, hemos encontrado que la supervivencia de las mujeres ha sido significativamente mayor que la de los hombres (41,3 vs 25,6 meses) ( $p < 0,001$ ). Estos resultados están reflejados en la tabla R34.

<b>Tabla R34.</b> Supervivencia en meses por “sexos”.						
<b>Sexo</b>	<b>Media</b>	<b>IC 95%</b>		<b>Mediana</b>	<b>IC 95%</b>	
		Límite inferior	Límite superior		Límite inferior	Límite superior
Hombre	25,6	24,0	27,3	6,9	6,5	7,4
Mujer	41,3	35,9	46,6	11,2	9,0	13,4
		Chi-cuadrado			p	
<b>Log Rank</b>		37,7			<0,001	
IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. Los grados de significación estadística vienen expresados en el texto.						

Analizada la probabilidad de supervivencia en el tiempo por sexos, también hemos encontrado como tendencia que para cualquier tiempo transcurrido tras el diagnóstico de CB la probabilidad de supervivencia en las mujeres ha sido mayor que en los hombres; sin embargo, en este caso las diferencias encontradas no han sido estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ). Estos resultados están expuestos en la tabla R35 y en la figura R22.

<b>Tabla R35.</b> Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico según el sexo.		
<b>Tiempo</b>	<b>%</b>	
	<b>Hombres</b>	<b>Mujeres</b>
1 año	36,6	49,0
2 años	23,0	33,2
3 años	16,3	25,1
4 años	13,6	20,8
5 años	12,0	18,4
Test Chí-cuadrado. % porcentaje. Los grados de significación estadística vienen expresados en el texto.		

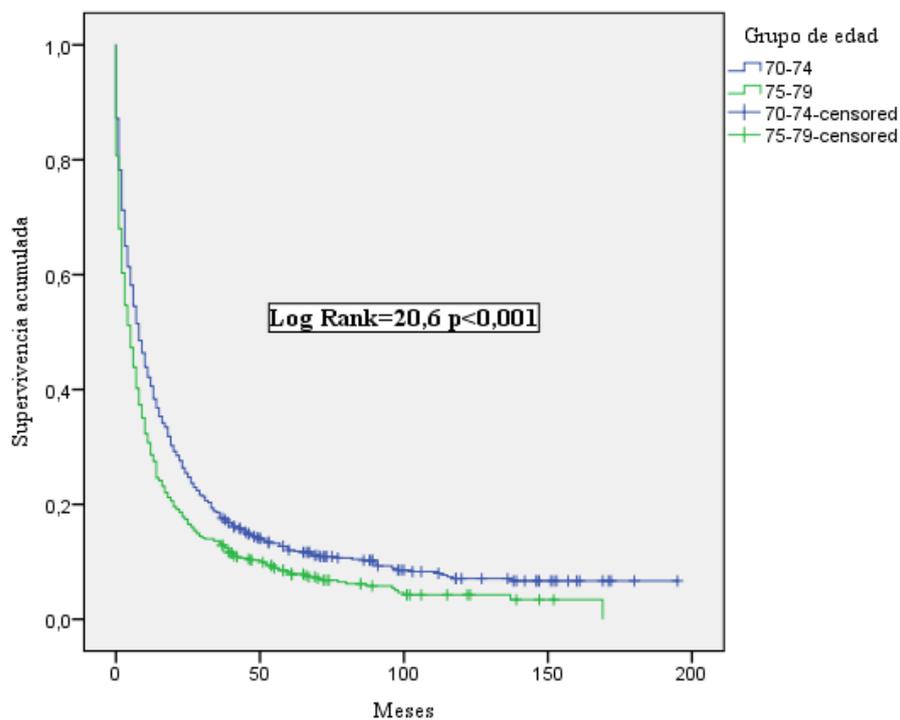
**Figura R22.** Supervivencia del CB por sexos.



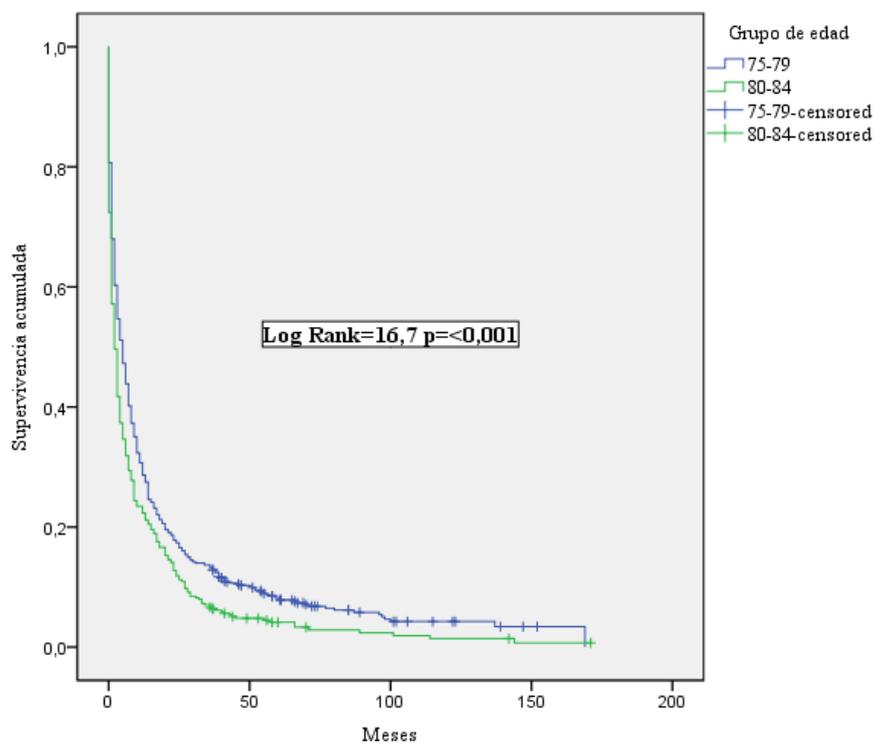
## 6.2.- SUPERVIVENCIA POR GRUPOS ETARIOS.

Analizada la supervivencia global por grupos etarios hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ellos ( $p < 0,001$ ), aunque, por lo general, ésta se ha mantenido sin grandes variaciones y sin un patrón temporal definido hasta el grupo de edad de los 70-74 años. Es a partir de este grupo de edad cuando ya encontramos diferencias significativas con el grupo de 75-79 años y siguientes ( $p < 0,001$ ). Estos resultados quedan expuestos en la tabla R36 y las figuras R23 y R24.

**Figura R23.** Supervivencia de los grupos de edad de 70-74 y 75-79 años.



**Figura R24.** Supervivencia de los grupos de edad de 75-79 y 80-84 años.

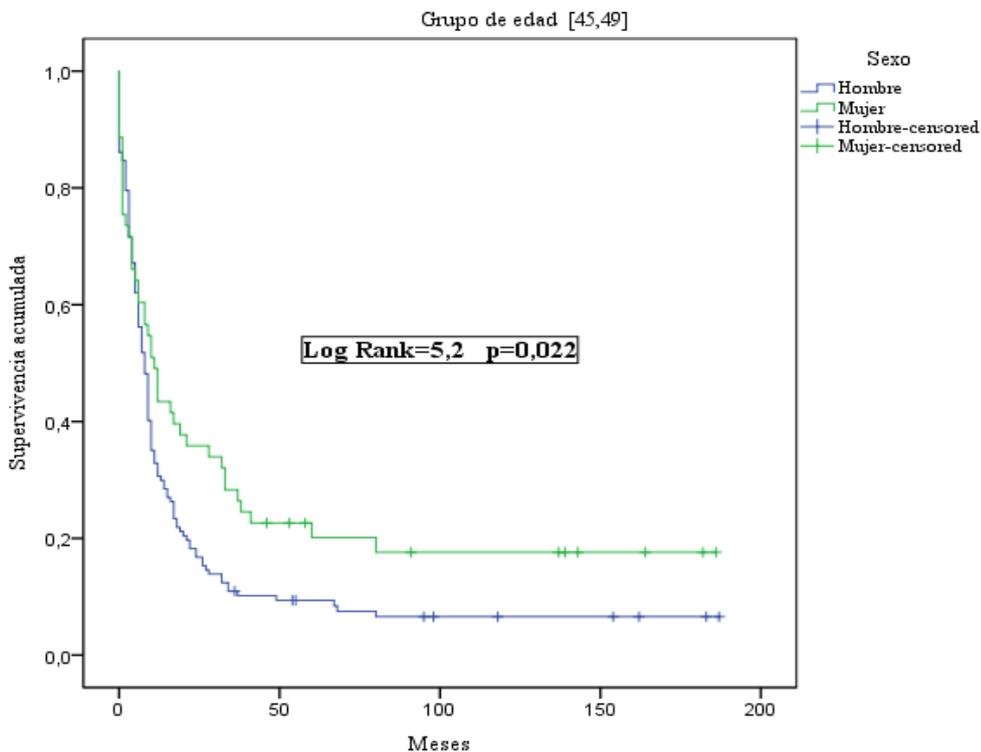


<b>Tabla R36. Supervivencia media global en meses por “grupos etarios”.</b>						
<b>Grupos etarios</b>	<b>Media</b>	<b>IC 95%</b>		<b>Mediana</b>	<b>IC 95%</b>	
		Límite inferior	Límite superior		Límite inferior	Límite superior
[30-34]	38,6	0,0	96,2	1,3	0,0	12,8
[35-39]	46,8	17,3	76,3	8,8	7,2	10,4
[40-44]	44,9	29,3	60,4	11,7	5,8	17,6
[45-49]	29,3	21,5	37,1	9,0	7,4	10,5
[50-54]	37,9	31,1	44,7	9,9	7,7	12,1
[55-59]	36,4	30,4	42,3	10,8	9,0	12,5
[60-64]	37,2	31,9	42,5	11,2	9,5	12,8
[65-69]	29,1	25,1	33,1	8,0	6,8	9,2
[70-74]	28,4	24,5	32,3	8,4	7,3	9,7
[75-79]	18,4	15,4	21,4	5,0	3,9	6,2
[80-84]	11,4	9,0	13,8	2,9	2,3	3,5
[≥85]	6,5	5,2	7,8	2,2	1,3	3,0
		Chi-cuadrado			p	
<b>Log rank</b>		330,7			<0,001	
IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. Los grados de significación estadística vienen expresados en el texto.						

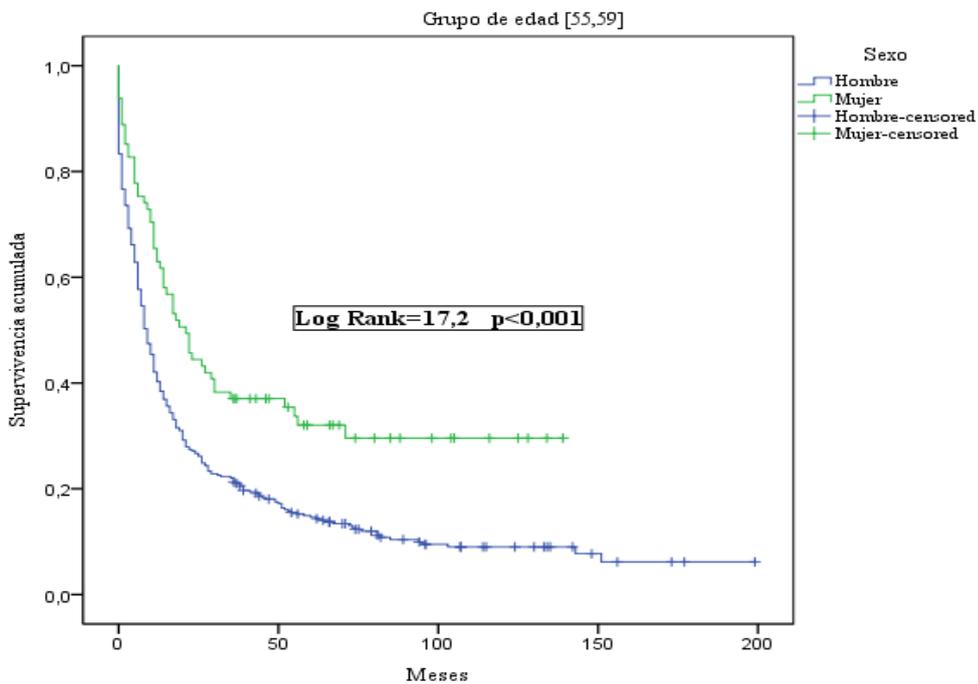
Analizada la posible existencia de diferencias de género en la supervivencia media global de cada grupo etario hemos encontrado que el patrón de evolución de la supervivencia ha sido similar en ambos sexos, y que la supervivencia de las mujeres ha sido significativamente mayor que la de los hombres en los grupos de 35-39 años ( $p < 0,05$ ), 45-49 años ( $p < 0,05$ ), 55-59 años ( $p < 0,001$ ), 65-69 años ( $p < 0,05$ ), 70-74 años ( $p < 0,005$ ), y 75-79 años ( $p < 0,01$ ). En el resto de grupos no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ). Estos resultados quedan reflejados en la tabla R37, y en las figuras R25, R26, R27, R28 y R29.

<b>Tabla R37. Supervivencia media en meses por “grupos etarios” y “sexo”.</b>							
Grupos etarios	Sexo	Media	IC 95 %		Mediana	IC 95 %	
			Límite inferior	Límite superior		Límite inferior	Límite superior
[30-34]	Hombre	51,2	0,0	122,5	12,4	0,0	30,3
	Mujer	0,7	0,7	0,7	0,7	0,0	0,0
[35-39]	Hombre	32,3	0,0	65,3	8,8	1,2	16,3
	Mujer	61,8	14,7	108,9	10,9	2,7	19,1
[40-44]	Hombre	53,0	31,2	74,8	7,4	1,1	13,7
	Mujer	24,6	14,2	34,9	12,8	0,0	25,9
[45-49]	Hombre	23,2	15,4	31,0	8,8	6,9	10,6
	Mujer	45,2	26,7	63,7	11,2	6,7	15,7
[50-54]	Hombre	36,7	29,3	44,0	9,7	7,2	12,2
	Mujer	38,6	24,6	52,6	12,6	4,9	20,4
[55-59]	Hombre	30,9	25,2	36,5	9,0	7,4	10,5
	Mujer	53,4	40,5	66,3	21,5	15,1	28,0
[60-64]	Hombre	35,5	30,3	40,7	11,0	9,1	12,8
	Mujer	48,8	31,4	66,3	12,1	6,7	17,6
[65-69]	Hombre	27,5	23,5	31,5	7,6	6,2	8,9
	Mujer	44,0	28,4	59,5	10,8	4,3	17,2
[70-74]	Hombre	26,0	22,1	29,9	7,7	6,4	9,1
	Mujer	42,4	29,4	55,4	16,8	10,8	22,9
[75-79]	Hombre	16,9	13,9	19,9	4,8	3,8	5,9
	Mujer	26,1	16,8	35,3	7,5	3,7	11,2
[80-84]	Hombre	11,2	8,8	13,7	2,9	2,3	3,5
	Mujer	11,7	4,2	19,3	2,7	0,6	4,7
[≥85]	Hombre	6,3	4,9	7,7	2,3	1,5	3,2
	Mujer	7,6	3,6	11,6	1,6	0,3	2,9
		Chi-cuadrado			p		
<b>Log Rank</b>		30,1			<0,001		
IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. Los grados de significación estadística vienen expresados en el texto.							

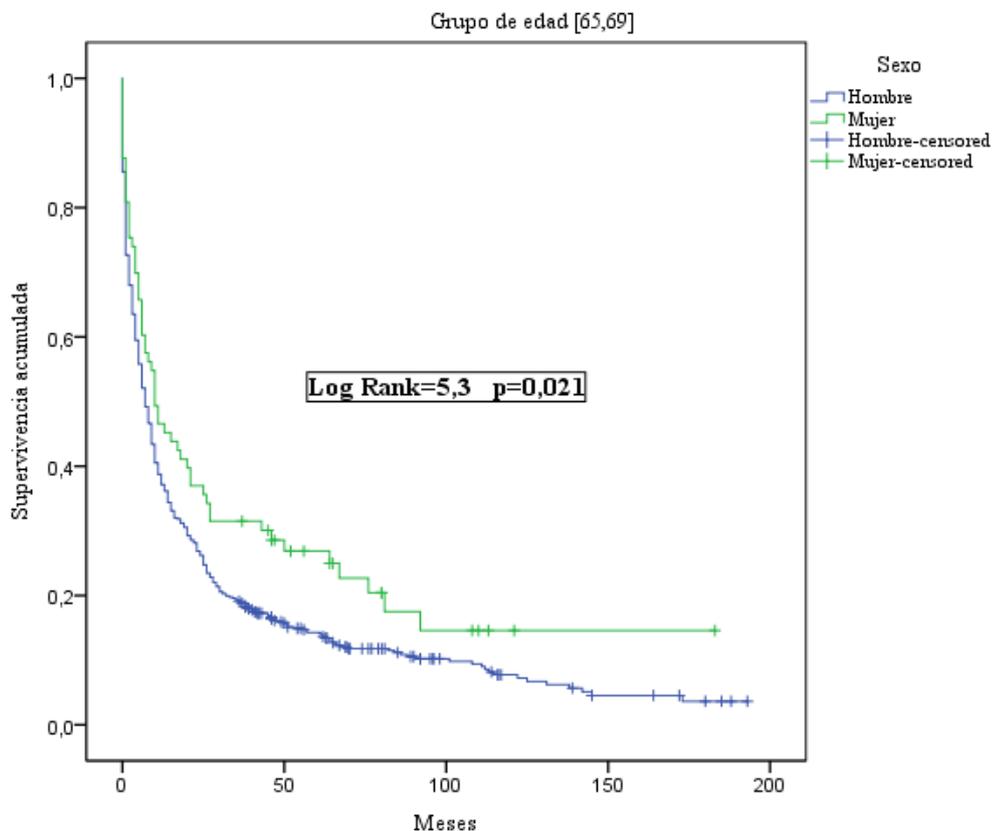
**Figura R25.** Supervivencia en ambos sexos en el grupo de edad de 45-49 años.



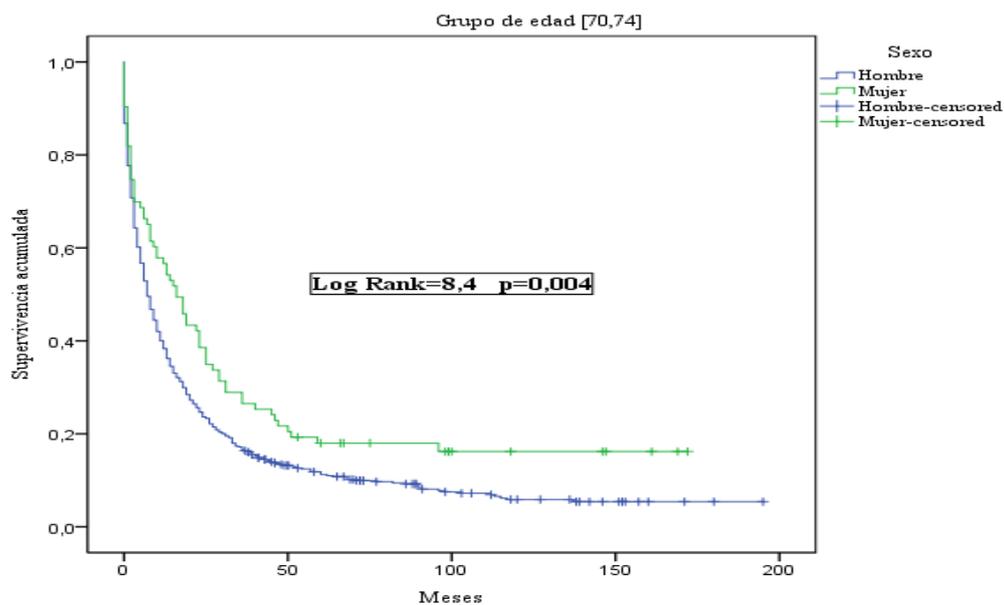
**Figura R26.** Supervivencia en ambos sexos en el grupo de edad de 55-59 años.



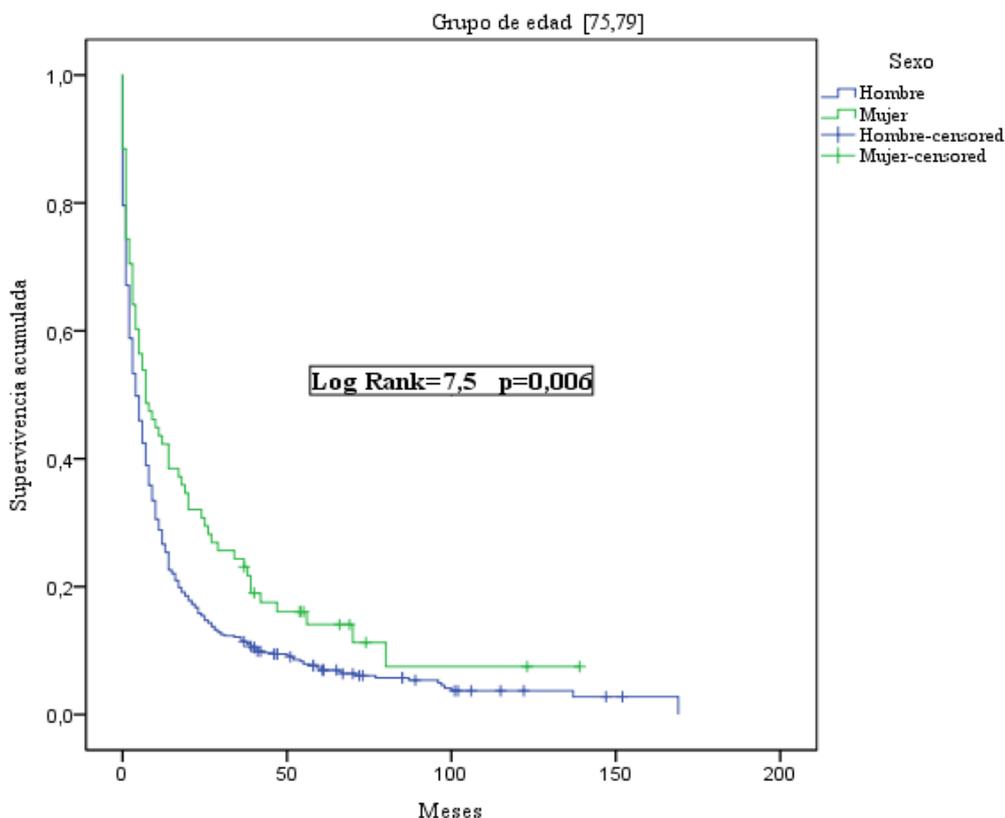
**Figura R27.** Supervivencia en ambos sexos en el grupo de edad de 65-69 años.



**Figura R28.** Supervivencia en ambos sexos en el grupo de edad de 70-74 años.



**Figura R29.** Supervivencia en ambos sexos en el grupo de edad de 75-79 años.



### 6.3.- SUPERVIVENCIA SEGÚN TIPO HISTOLÓGICO.

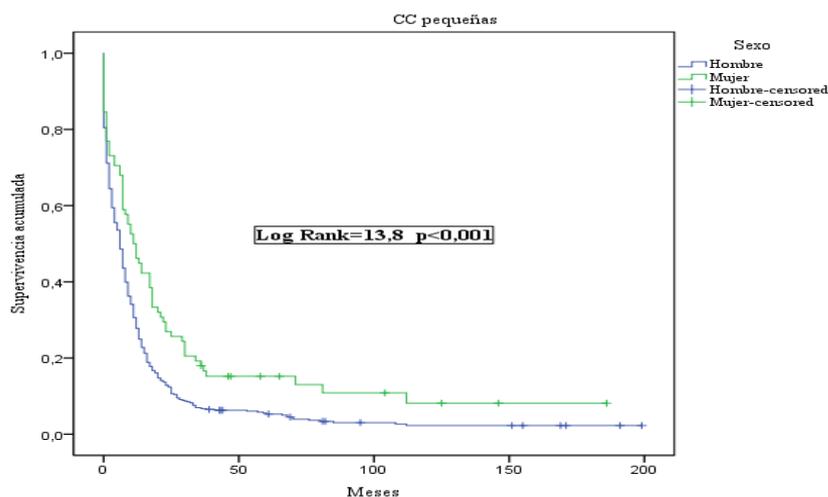
Analizada la supervivencia global según el tipo histológico, el de mayor supervivencia ha sido el tipo glándulas salivales, con 62,0 meses de promedio, y el de supervivencia más corta el carcinoma de células no pequeñas, con 12,3 meses ( $p < 0,001$ ). La supervivencia global del adenocarcinoma, tipo histológico más frecuente, ha sido de 35,2 meses. Analizada la posible existencia de diferencias estadísticamente significativas entre la supervivencia de los distintos tipos histológicos, hemos encontrado diferencias entre las supervivencias del carcinoma de células pequeñas (CBCP) y el carcinoma de células no pequeñas (CBNCP) ( $p < 0,001$ ), entre el carcinoma de células pequeñas y el carcinoma de células de grandes ( $p < 0,05$ ), y entre el carcinoma de células grandes y el carcinoma epidermoide ( $p < 0,001$ ). No hemos encontrado diferencias significativas, sin embargo, entre las supervivencias globales del carcinoma epidermoide y del adenocarcinoma ( $p > 0,05$ ), que han sido los dos tipos histológicos más frecuentes, entre el adenocarcinoma y el de tipo glándulas salivales ( $p > 0,05$ ), ni tampoco entre el de tipo glándulas salivales y el carcinoma ( $p > 0,05$ ). Estos resultados están expuestos en la tabla R38.

<b>Tabla R38.</b> Supervivencia global en meses según el “tipo histológico”.						
Tipo histológico	Media	IC 95%		Mediana	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior		Límite inferior	Límite superior
CC pequeñas	17,7	14,4	20,9	7,1	6,2	8,0
CC no pequeñas	12,3	10,5	14,1	2,3	1,8	2,8
CC grandes	24,3	18,9	29,7	6,7	5,4	7,9
Epidermoide	35,0	31,6	38,5	10,9	9,7	12,2
Adenocarcinoma	35,2	31,7	38,7	10,1	9,0	11,2
Tipo glándulas salivales	62,0	5,9	118,1	21,5	0,0	53,6
Carcinoide	59,2	42,2	76,1	9,0	6,1	12,0
Adenoescamoso	52,1	19,7	84,4	9,5	7,0	12,1
Otros	23,1	6,8	39,4	6,8	1,6	12,1
		Chi-cuadrado			p	
<b>Log Rank</b>		393,7			<0,001	

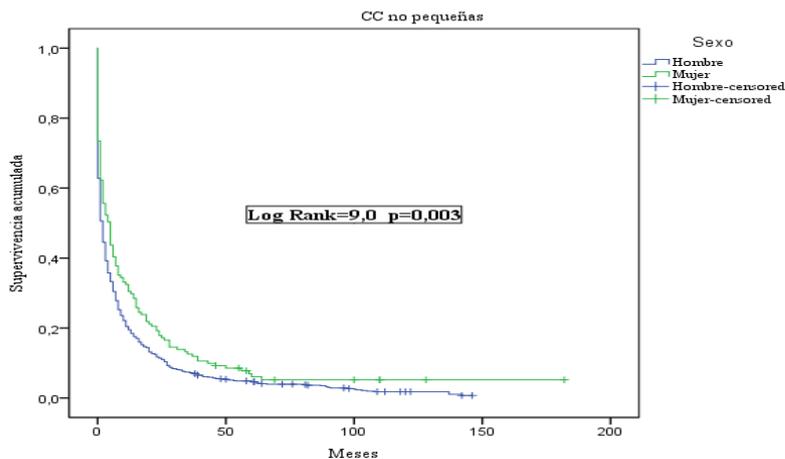
IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. CC: cáncer de células. Los grados de significación estadística vienen expresados en el texto.

Analizada la posible influencia del sexo sobre la supervivencia global de cada tipo histológico hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre hombres y mujeres en el carcinoma de células pequeñas ( $p < 0,001$ ), en el carcinoma de células no pequeñas ( $p < 0,005$ ), en el adenocarcinoma ( $p < 0,001$ ), y en el carcinoide ( $p < 0,05$ ). En el resto de tipos histológicos no hemos encontrado diferencias significativas ( $p > 0,05$ ). Estos resultados están expuestos en las figuras R30, R31, R32 y R33 y en la tabla R39.

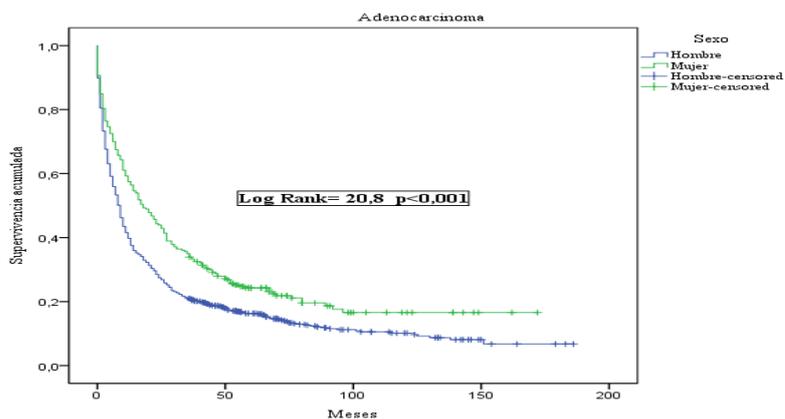
**Figura R30.** Supervivencia del cáncer de células pequeñas en ambos sexos.



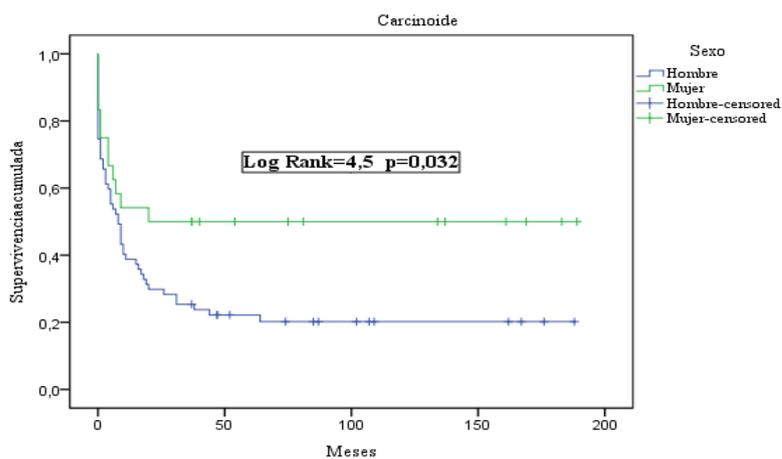
**Figura R31.** Supervivencia del cáncer de células no pequeñas en ambos sexos.



**Figura R32.** Supervivencia del adenocarcinoma en ambos sexos.



**Figura R33.** Supervivencia del carcinoma carcinoide en ambos sexos.



**Tabla R39.** Supervivencia en meses según el “tipo histológico y sexo”.

Tipo histológico	Sexo	Media	IC 95%		Mediana	IC 95%	
			Límite inferior	Límite superior		Límite inferior	Límite superior
CC pequeñas	Hombre	15,2	12,2	18,3	6,7	5,6	7,8
	Mujer	31,5	19,4	43,6	11,5	7,6	15,5
CC no pequeñas	Hombre	11,0	9,4	12,7	2,1	1,7	2,6
	Mujer	19,1	12,5	25,8	5,1	3,0	7,1
CC grandes	Hombre	22,7	17,3	28,2	6,4	5,1	7,7
	Mujer	29,9	16,4	43,3	10,2	4,2	16,2
Epidermoide	Hombre	34,9	31,4	38,4	11,0	9,6	12,4
	Mujer	35,5	17,7	53,3	9,2	6,2	12,2
Adenocarcinoma	Hombre	31,4	27,6	35,1	9,0	7,9	10,0
	Mujer	46,7	39,0	54,3	18,1	13,0	23,1
Tipo glándulas salivales	Hombre	56,0	0,0	123,6	21,5	0,0	45,4
	Mujer	23,4	0,0	52,8	2,2	0,0	0,0
Carcinoide	Hombre	45,8	28,2	63,4	8,7	4,4	13,0
	Mujer	97,1	60,1	134,1	20,5	0,0	0,0
Adenoescamoso	Hombre	47,6	16,5	78,8	9,6	0,0	22,2
	Mujer	44,2	0,0	112,1	4,5	0,1	8,9
Otros	Hombre	13,9	4,9	22,9	6,8	2,9	10,8
	Mujer	57,5	2,7	112,3	15,1	0,0	41,5
		Chi-cuadrado			p		
<b>Log Rank</b>		40,6			<0,001		

IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. CC: cáncer de células. Los grados de significación estadística vienen expresados en el texto.

#### 6.4.- SUPERVIVENCIA SEGÚN EL ESTADIO CLÍNICO Y PATOLÓGICO.

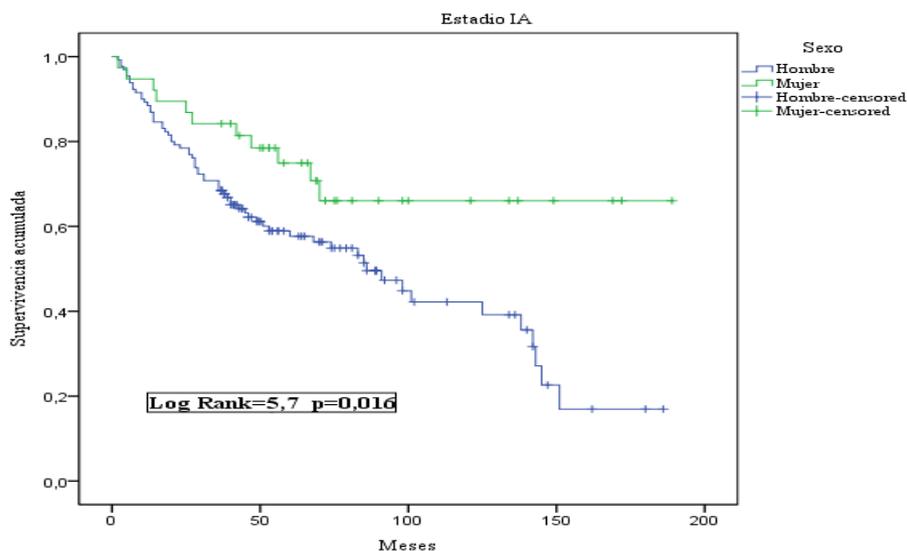
El análisis de la supervivencia por estadios clínicos ha mostrado que la misma ha disminuido a medida que aumenta el estadio. En este sentido, y como era de esperar, el estadio IA fue el que ha presentado una mayor supervivencia (102,3 meses) en contraposición al estadio IV, con tan sólo 12,4 meses ( $p < 0,001$ ). En relación con el resto de estadios, y estudiada la posible existencia de diferencias significativas entre las supervivencias globales dependiendo de los mismos, hemos encontrado que éstas han sido significativas entre el estadio IA y IB ( $p < 0,05$ ), IIB y IIIA ( $p < 0,001$ ), IIIA y IIIB ( $p < 0,001$ ), y IIIB y IV ( $p < 0,001$ ). Las diferencias encontradas entre los estadios IB y IIA, y IIA y IIB no han sido, sin embargo, estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ). Estos resultados quedan reflejados en la tabla R40.

**Tabla R40.** Supervivencia global en meses por “estadios clínicos”.

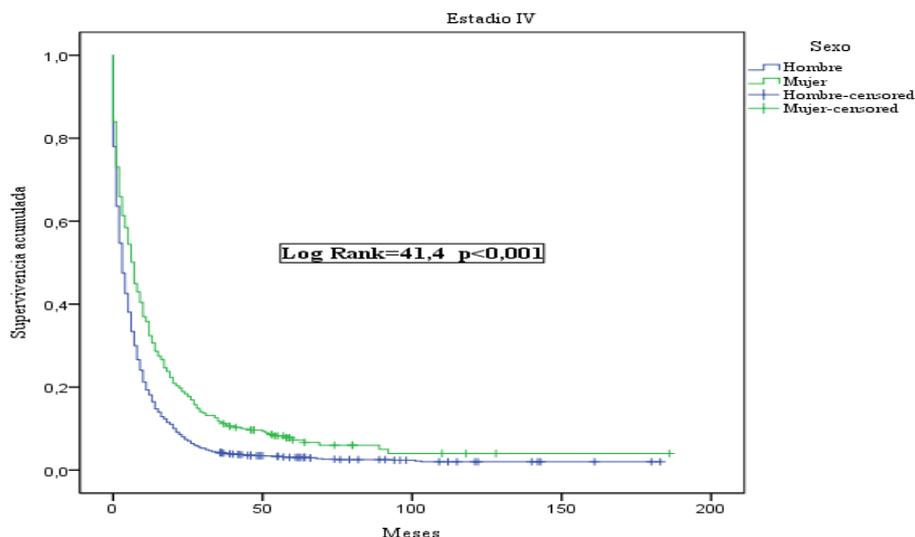
Estadio	Media	IC 95%		Mediana	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior		Límite inferior	Límite superior
IA	102,3	89,3	115,4	98,0	60	135,9
IB	89,9	76,3	103,6	56,0	31,9	80,2
IIA	68,1	54,3	81,9	39,4	23,0	55,8
IIB	63,0	51,5	74,5	30,9	17,9	43,9
IIIA	40,9	34,9	46,8	16,3	14,1	18,5
IIIB	27,1	23,3	30,9	11,7	9,8	13,6
IV	12,4	11,0	13,8	3,9	3,5	4,3
D	21,7	18,1	25,2	4,2	3,1	5,2
<b>Log Rank</b>		Chi-cuadrado		p		
		975,8		<0,001		

IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. D: desconocido. Los grados de significación estadística vienen expresados en el texto.

Al analizar la supervivencia por estadios en ambos sexos, hemos encontrado que la tendencia general es a que las mujeres tengan una supervivencia más alta que la de los hombres para cualquier estadio clínico; sin embargo, estas diferencias sólo han adquirido significación estadística en los estadios IA ( $p < 0,05$ ) y IV ( $p < 0,001$ ). En el resto de estadios las diferencias no han sido estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ). Estos resultados quedan reflejados en las figuras R34 y R35 y en la tabla R41.

**Figura R34.** Supervivencia en ambos sexos en el estadio IA.

**Figura R35.** Supervivencia en ambos sexos en el estadio IV.



**Tabla R41.** Supervivencia en meses por “estadio y sexo”.

Estadio	Sexo	Media	IC 95%		Mediana	IC 95%	
			Límite inferior	Límite superior		Límite inferior	Límite superior
IA	Hombre	91,7	78,1	105,3	86,1	60,3	111,9
	Mujer	138,2	112,9	163,5	0,0	0,0	0,0
IB	Hombre	84,2	70,4	98,1	54,1	37,2	70,9
	Mujer	108,5	71,6	145,3	80,3	0,0	179,5
IIA	Hombre	64,4	50,1	78,8	34,1	16,1	52,0
	Mujer	95,7	59,3	132,2	67,6	38,2	97,1
IIB	Hombre	57,7	45,8	69,6	23,9	12,5	35,2
	Mujer	77,6	52,1	103,0	45,0	0,0	104,7
IIIA	Hombre	40,7	34,4	47,1	15,7	13,6	17,7
	Mujer	40,3	24,4	56,3	21,2	16,2	26,1
IIIB	Hombre	25,8	22,0	29,7	11,1	9,3	12,9
	Mujer	34,0	21,5	46,5	16,8	11,4	22,3
IV	Hombre	10,9	9,6	12,3	3,6	3,2	4,0
	Mujer	19,6	15,0	24,2	7,0	5,8	8,1
D	Hombre	19,4	16,0	22,8	4,2	3,1	5,2
	Mujer	35,8	22,8	48,9	4,6	0,9	8,4

	Chi-cuadrado	p
<b>Log Rank</b>	55,2	<0,001

IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. D: desconocido. Los grados de significación estadística vienen expresados en el texto.

Analizada la supervivencia global media de los casos en que se pudo llevar a cabo el tratamiento quirúrgico hemos encontrado que la supervivencia ha sido mayor en los casos operados que en los no operados, con independencia del tamaño tumoral y del grado de afectación ganglionar ( $p < 0,001$ ). Estos resultados están expuestos en la tabla R42.

No obstante lo anterior, y en relación con el tamaño tumoral (pT), para el análisis de la supervivencia entre los casos operados hemos agrupado los grupos pT1, pT1a y pT1b en un solo grupo llamado pT1, y lo mismo hemos hecho en el caso del grupo pT2, obteniendo la supervivencia media y mediana de ambos grupos. Al compararlos hemos encontrado la existencia de diferencias significativas entre las supervivencias del grupo pT1 y pT2 ( $p < 0,001$ ), y pT3 y pT4 ( $p < 0,05$ ), pero no entre las supervivencias de los grupos pT2 y pT3 ( $p > 0,05$ ). Estos resultados están expuestos en la tabla R42.

**Tabla R42.** Supervivencia global en meses según el “tamaño del tumor post-cirugía vs no cirugía”.

pT	Media	IC 95%		Mediana	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior		Límite inferior	Límite superior
1	121,0	101,8	140,1	125,8	77,6	173,9
1a	75,0	65,7	84,3	0,0	0,0	0,0
1b	90,4	76,1	104,6	0,0	0,0	0,0
2	86,5	73,1	100,0	49,9	20,0	79,7
2a	76,6	64,0	89,2	64,7	0,0	0,0
2b	57,1	41,7	72,4	80,5	0,1	160,9
3	66,0	52,6	79,4	51,9	25,5	78,3
4	38,9	22,7	55,1	14,6	3,7	25,4
No cirugía	19,7	18,4	21,1	6,1	5,7	6,5
		Chi-cuadrado			p	
<b>Log Rank</b>		570,0			<0,001	

IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. pT: tamaño tumoral postcirugía. Los grados de significación estadística vienen expresados en el texto.

En relación con el pN la diferencia de supervivencia de los operados versus no operados ha sido significativamente mayor para todos los pN ( $p < 0,001$ ). Así mismo, dentro de los pacientes intervenidos, también hemos encontrado diferencias significativas entre los tumores operados en estadio pN0 y pN1 ( $p < 0,001$ ) y pN1 y pN2 ( $p < 0,05$ ), pero no entre pN2 y pN3 ( $p > 0,05$ ). Estos resultados quedan reflejados en la tabla R43.

<b>Tabla R43.</b> Supervivencia global según el “número de ganglios afectados postcirugía vs no cirugía”.						
pN	Media	IC 95%		Mediana	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior		Límite inferior	Límite superior
0	114,0	104,0	124,0	117,1	86,3	147,9
1	79,3	64,4	94,1	56,5	33,3	79,6
2	47,9	34,9	60,9	26,0	14,2	37,8
3	60,9	13,7	108,1	8,1	6,5	9,6
No cirugía	19,7	18,4	21,1	6,1	5,7	6,5
		Chi-cuadrado			p	
<b>Log Rank</b>		574,8			<0,001	
IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. pN: número de ganglios afectados postcirugía. Los grados de significación estadística vienen expresados en el texto.						

Distribuida la muestra de estudio por sexos hemos encontrado que dichas diferencias se han mantenido tanto en hombres como en mujeres (operados vs no operados) ( $p < 0,001$ ). Así, en relación con el tamaño tumoral (pT), la supervivencia de las mujeres ha sido significativamente mayor que las de los hombres en caso de los estadios pT1 ( $p < 0,05$ ) y pT3 ( $p < 0,05$ ). No hemos encontrado diferencias, sin embargo, entre los tumores que al operarse se encontraban en un estadio pT2 o pT4 ( $p > 0,05$ ). Estos resultados quedan expuestos en la tabla R44.

En relación con el pN, la diferencia de supervivencia de los operados versus no operados ha sido significativamente mayor en todos los casos en mujeres ( $p < 0,005$ ), pero no en los hombres ( $p > 0,05$ ). En relación con los casos operados, la supervivencia de las mujeres ha sido significativamente mayor que la de los hombres para los tumores operados en estadio pN0 ( $p < 0,005$ ), mientras que para el resto de estadios (pN1, pN2 y pN3) las diferencias no han sido estadísticamente significativas ( $p > 0,05$ ). Estos resultados se muestran en la tabla R45.

**Tabla R44.** Supervivencia en meses según el “tamaño del tumor post-cirugía vs no cirugía” y “sexo”.

pT	Sexo	Media	IC 95%		Mediana	IC 95%	
			Límite inferior	Límite superior		Límite inferior	Límite superior
1	Hombre	111,2	90,6	131,8	103,0	57,1	148,9
	Mujer	161,1	126,4	195,8	0,0	0,0	0,0
1a	Hombre	67,0	57,5	76,5	0,0	0,0	0,0
	Mujer	89,1	75,1	103,0	0,0	0,0	0,0
1b	Hombre	71,9	58,5	85,3	0,0	0,0	0,0
	Mujer	97,9	75,3	120,5	0,0	0,0	0,0
2	Hombre	86,7	71,9	101,5	56,0	20,3	91,8
	Mujer	83,2	52,3	114,0	37,6	27,4	47,9
2a	Hombre	71,7	57,3	86,2	51,8	33,2	70,5
	Mujer	64,5	50,8	78,2	0,0	0,0	0,0
2b	Hombre	49,4	31,3	67,6	0,0	0,0	0,0
	Mujer	80,7	80,4	80,9	80,5	0,0	0,0
3	Hombre	58,0	44,5	71,6	38,2	15,8	60,5
	Mujer	102,8	72,4	133,2	0,0	0,0	0,0
4	Hombre	39,4	22,7	56,1	14,6	5,6	23,6
	Mujer	21,7	21,7	21,7	21,7	0,0	0,0
No cirugía	Hombre	18,7	17,3	20,0	5,8	5,4	6,2
	Mujer	26,7	22,2	31,1	7,8	6,4	9,2
			Chi-cuadrado		p		
<b>Log Rank</b>			23,8		<0,001		

IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. pT: tamaño tumoral postcirugía. Los grados de significación estadística vienen expresados en el texto.

**Tabla R45.** Supervivencia en meses según el “número de ganglios afectados postcirugía vs no cirugía” y “sexo”.

pN	Sexo	Media	IC 95%		Mediana	IC 95%	
0	Hombre	104,9	93,8	116,0	97,8	74,9	120,7
	Mujer	147,0	128,1	165,8	0,0	0,0	0,0
1	Hombre	78,2	62,3	94,2	53,4	28,1	78,7
	Mujer	78,4	48,1	108,7	67,6	39,7	95,6
2	Hombre	43,0	31,2	54,8	25,2	8,3	42,2
	Mujer	63,6	28,3	98,9	31,3	7,6	55,0
3	Hombre	31,1	0,9	61,3	7,5	6,4	8,7
	Mujer	98,3	9,6	187,0	34,3	0,0	0,0
No cirugía	Hombre	18,6	17,3	20,0	5,8	5,4	6,2
	Mujer	26,6	22,2	31,1	7,8	6,4	9,2
			Chi-cuadrado		p		
<b>Log Rank</b>			23,0		<0,001		
IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. pN: número de ganglios afectados postcirugía. Los grados de significación estadística vienen expresados en el texto.							

#### 6.5.- SUPERVIVENCIA SEGÚN LA LOCALIZACIÓN DEL TUMOR.

Analizada la supervivencia global según la topografía o localización del tumor, hemos observado que los tumores localizados en los lóbulos superior, medio e inferior han presentado una mayor supervivencia global que los localizados en pulmón, tráquea o bronquios, existiendo diferencias altamente significativas ( $p < 0,001$ ) entre las distintas localizaciones. Estos resultados quedan expuestos en la tabla R46.

<b>Tabla R46.</b> Supervivencia global en meses según la “localización del tumor”.						
Topografía	Media	IC 95%		Mediana	IC 95%	
Tráquea	20,8	0,0	42,8	5,9	0,0	16,4
Bronquio	25,4	17,3	33,5	6,7	5,5	7,8
Lóbulo superior	31,0	28,4	33,6	9,1	8,3	10,0
Lóbulo medio	33,7	23,3	44,1	9,5	6,5	12,5
Lóbulo inferior	32,0	27,8	36,3	8,6	7,4	9,7
Pulmón	20,7	18,3	23,1	4,7	4,0	5,3
			Chi-cuadrado		p	
<b>Log Rank</b>			98,4		<0,001	
IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. Los grados de significación estadística vienen expresados en el texto.						

## 6.6.- SUPERVIVENCIA SEGÚN EL AÑO DE DIAGNÓSTICO.

En relación con la supervivencia global según el año de diagnóstico hemos encontrado cambios de supervivencia estadísticamente significativos durante este tiempo, aunque sin un patrón definido ( $p < 0,001$ ). En este sentido, la figura R35 y la tabla R47 muestran la supervivencia media y la mediana anual desde 2004 hasta 2017.

<b>Tabla R47. Supervivencia global en meses según el “año de diagnóstico”.</b>						
Año	Media	IC 95%		Mediana	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior		Límite inferior	Límite superior
2004	18,5	14,5	22,6	6,9	5,7	8,1
2005	23,4	18,2	28,6	7,1	5,1	9,2
2006	20,4	15,8	24,9	5,7	4,3	7,0
2007	21,9	17,4	26,4	6,3	4,6	8,1
2008	22,5	18,2	26,7	6,2	4,8	7,6
2009	22,9	18,3	27,5	6,7	5,5	7,8
2010	19,0	15,3	22,7	6,8	5,2	8,3
2011	22,9	19,0	26,7	8,0	5,6	10,4
2012	18,9	15,3	22,6	6,1	4,5	7,6
2013	21,8	18,4	25,2	7,6	6,3	8,9
2014	21,8	18,8	24,8	9,6	6,9	12,2
2015	22,3	19,6	25,1	9,6	7,5	11,8
2016	19,6	17,4	21,9	10,0	7,7	12,2
2017	17,4	15,4	19,3	8,2	6,0	10,3
		Chi-cuadrado			p	
<b>Log Rank</b>		64,4			<0,001	
IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. Los grados de significación estadística vienen expresados en el texto.						

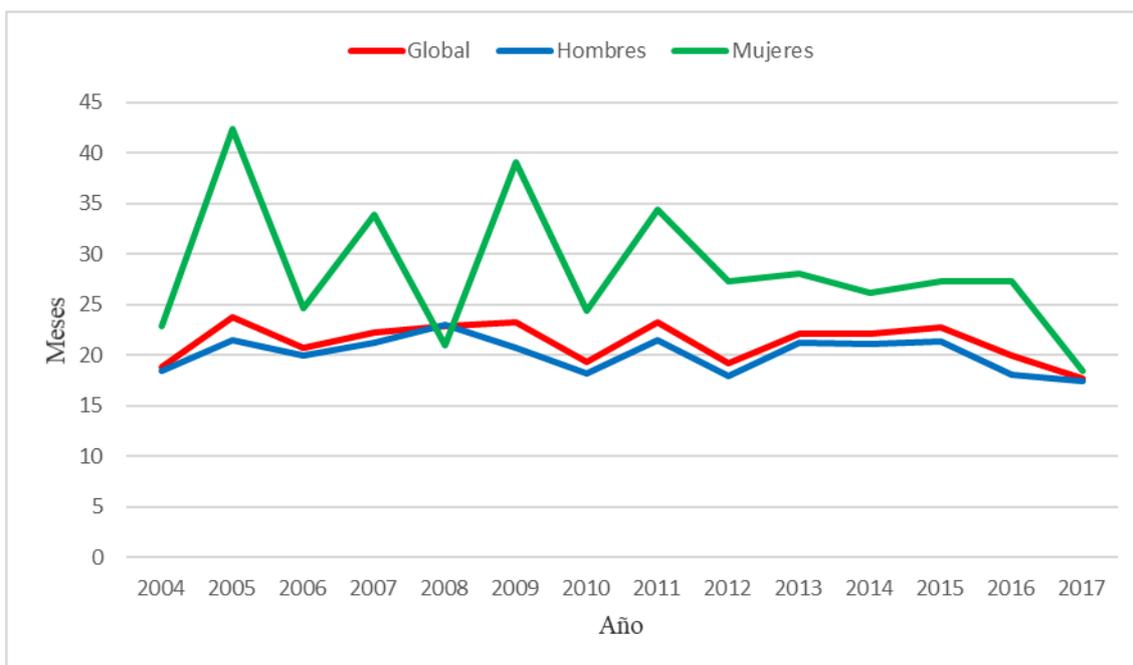
Analizado si las diferencias entre las supervivencias según el año de diagnóstico eran significativas en ambos sexos hemos encontrado que las mismas se han mantenido con independencia de si se trataba de hombres o mujeres ( $p < 0,001$ ). Estos resultados quedan expuestos en la tabla R48 y R49 y en la figura R36.

**Tabla R48.** Supervivencia en meses según el “año de diagnóstico” en “hombres”.

Sexo	Año	Media	IC 95%		Mediana	IC 95%	
			Límite inferior	Límite superior		Límite inferior	Límite superior
Hombres	2004	18,1	13,9	22,3	6,7	5,5	8,0
	2005	21,2	16,1	26,3	6,8	5,2	8,5
	2006	19,7	14,8	24,6	4,6	3,2	6,0
	2007	20,9	16,5	25,4	6,3	4,5	8,1
	2008	22,6	18,0	27,2	6,2	4,6	7,8
	2009	20,4	15,9	25,0	6,3	4,8	7,7
	2010	17,9	14,0	21,9	5,9	4,0	7,8
	2011	21,0	17,1	25,0	7,2	5,2	9,2
	2012	17,6	14,0	21,3	6,0	4,4	7,7
	2013	20,9	17,3	24,4	7,3	6,0	8,6
	2014	20,8	17,6	24,1	8,9	6,8	10,9
	2015	21,0	18,0	24,0	9,5	7,6	11,5
	2016	17,8	15,4	20,2	8,4	6,5	10,3
	2017	17,1	15,0	19,2	8,3	6,1	10,5
		Chi-cuadrado			p		
<b>Log Rank</b>		57,3			0,001		

IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. Los grados de significación estadística vienen expresados en el texto.

**Figura R36.** Supervivencia media anual según el año de diagnóstico.



<b>Tabla R49.</b> Supervivencia en meses según el “año de diagnóstico” en “mujeres”.							
Sexo	Año	Media	IC 95%		Mediana	IC 95%	
			Límite inferior	Límite superior		Límite inferior	Límite superior
Mujeres	2004	22,4	7,5	37,3	8,1	5,4	10,8
	2005	41,7	19,3	64,0	19,9	6,5	33,2
	2006	24,3	11,8	36,7	10,9	5,1	16,7
	2007	33,5	9,8	57,1	5,8	1,2	10,5
	2008	20,7	9,3	32,2	6,2	2,5	9,9
	2009	38,5	22,1	54,7	11,7	7,0	16,4
	2010	24,1	14,5	33,7	9,2	5,9	12,4
	2011	33,9	21,2	46,6	12,1	4,3	19,9
	2012	26,9	14,4	39,4	6,1	1,8	10,4
	2013	27,7	17,9	37,4	9,1	7,1	11,2
	2014	25,8	18,5	33,0	12,8	6,3	19,3
	2015	26,9	20,8	33,1	14,3	1,1	27,6
	2016	26,9	21,5	32,3	18,5	11,6	25,4
	2017	18,2	13,4	22,9	7,5	1,2	13,9
<b>Log Rank</b>		Chi-cuadrado			p		
		57,3			0,001		
IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. Los grados de significación estadística vienen expresados en el texto.							

Analizada la existencia de diferencias significativas entre la supervivencia global media de los quinquenios 2004 - 2008 y 2013 – 2017, hemos encontrado que la supervivencia del segundo quinquenio ha sido significativamente mayor que la del primero ( $p < 0,001$ ). Estos resultados quedan expuestos en la tabla R50.

<b>Tabla R50.</b> Supervivencia global media en meses de los “quinquenios 2004-2008 y 2013-2017”.						
Quinquenios	Media	IC 95%		Mediana	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior		Límite inferior	Límite superior
2004 a 2008	21,9	19,7	24,1	6,0	5,3	6,6
2013 a 2017	24,2	22,6	25,8	9,0	8,1	9,8
		Chi-cuadrado			p	
<b>Log rank</b>		45,8			<0,001	
IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. Los grados de significación estadística vienen expresados en el texto.						

Al comparar las probabilidades de supervivencia de 2004 y 2017 en función del tiempo transcurrido desde el diagnóstico, hemos encontrado que las de 2017 han sido superiores a las de 2004 para cualquier tiempo transcurrido, tanto desde el punto de vista global como en hombres y mujeres; sin embargo, desde el punto de vista global, sólo han sido estadísticamente significativos los aumentos del 3º y 4º año ( $p < 0,05$ ). Dado que aun no han transcurrido 5 años desde 2017 hasta la actualidad, hemos analizado la probabilidad del 5º año de 2004 con la de 2016 (18,7 %), no encontrando diferencias significativas entre ellas ( $p > 0,05$ ). Los resultados en hombres han coincidido con los globales. En las mujeres tampoco hemos encontrado cambios significativos en los dos primeros años ( $p > 0,05$ ); sin embargo, la significación estadística encontrada para los cambios producidos en el 3º y 4º año ha sido mayor ( $p < 0,005$ ) y, al contrario que en los casos anteriores, al comparar la del 5º año de 2004 con la de 2016 (29,3 %) también hemos encontrado aumentos altamente significativos ( $p < 0,001$ ). No hemos encontrado diferencias de género (hombres vs mujeres) entre las probabilidades de supervivencia para un mismo año ( $p > 0,05$ ); sin embargo, el aumento de supervivencia del 2º año ha sido significativamente mayor en los hombres ( $p < 0,05$ ) que en las mujeres, en tanto que lo contrario ha ocurrido en el 5º año ( $p < 0,05$ ). Estos resultados quedan expuestos en las tablas R51 y R52.

**Tabla R51.** Probabilidades de supervivencia en el año 2004.

Tiempo	%		
	Global	Hombres	Mujeres
1 año	33,4	33,1	40,5
2 años	18,9	17,6	29,9
3 años	11,8	11,6	13,5
4 años	9,1	8,8	7,7
5 años	8,3	8,3	7,2

Test Chí-cuadrado. % porcentaje. Los grados de significación estadística vienen expresados en el texto.

**Tabla R52.** Probabilidades de supervivencia en el año 2017.

Tiempo	%		
	Global	Hombres	Mujeres
1 año	41,9	41,3	44,1
2 años	29,1	28,2	32,6
3 años	25,0	25,0	26,6
4 años	25,0	24,1	26,6
5 años	-	-	-

Test Chí-cuadrado. % porcentaje. Los grados de significación estadística vienen expresados en el texto.

## 6.7.- SUPERVIVENCIA SEGÚN DEPARTAMENTOS SANITARIOS.

Analizada la supervivencia global según los diferentes departamentos sanitarios no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ellos ( $p > 0,05$ ); si bien el de Vinaròs es quien ha presentado mejores y el de Sagunto peores datos (31,4 vs 25,5 meses). Estos resultados pueden observarse en la tabla R53.

<b>Tabla R53.</b> Supervivencia global en meses por “departamentos sanitarios”.						
Departamento Sanitario	Media	IC 95%		Mediana	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior		Límite inferior	Límite superior
Vinaròs	31,4	26,7	36,0	7,4	6,0	8,9
Castellón	26,1	23,8	28,4	7,2	6,6	7,8
La Plana	28,7	25,8	31,6	7,3	6,4	8,2
Sagunto	25,5	20,0	30,9	8,3	6,7	9,8
			Chi-cuadrado		p	
<b>Log Rank</b>			3,1		0,362	
IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. Los grados de significación estadística vienen expresados en el texto.						

<b>Tabla R54.</b> Supervivencia en meses por “departamentos sanitarios” y “sexo”.							
Departamento Sanitario	Sexo	Media	IC 95%		Mediana	IC 95%	
			Límite inferior	Límite superior		Límite inferior	Límite superior
Vinaròs	Hombre	29,1	24,2	33,9	6,8	5,5	8,1
	Mujer	41,9	29,4	54,5	11,2	8,0	14,4
Castellón	Hombre	24,1	21,7	26,4	6,7	6,0	7,4
	Mujer	38,3	31,0	45,7	10,9	7,9	13,9
La Plana	Hombre	26,9	24,0	29,9	7,1	6,2	8,0
	Mujer	39,4	30,0	48,8	9,3	6,4	12,3
Sagunto	Hombre	20,7	15,8	25,7	7,3	5,9	8,7
	Mujer	54,4	32,9	75,8	25,9	20,6	31,3
			Chi-cuadrado		p		
<b>Log Rank</b>			38,2		<0,001		
IC 95 %: intervalo de confianza al 95 %. Los grados de significación estadística vienen expresados en el texto.							

La diferencia de supervivencia global encontrada entre mujeres y hombres (41,3 vs 25,6 meses) ( $p < 0,001$ ) se ha mantenido de manera estadísticamente significativa en los cuatro departamentos sanitarios ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las supervivencias de los hombres ( $p > 0,05$ ) ni de las mujeres ( $p > 0,05$ ) dependiendo del departamento sanitario al que pertenecían. Estos resultados quedan expuestos en la tabla R54.

En relación con el tratamiento llevado a cabo, los pacientes pertenecientes a los departamentos de Vinaròs, Castellón, y La Plana recibieron tratamiento con quimioterapia y/o radioterapia en el Consorcio Hospitalario Provincial de Castellón, en tanto que el tratamiento quirúrgico fue realizado, en su caso, en el Hospital Universitario Politécnico La Fe de Valencia. Los pacientes pertenecientes al departamento de Sagunto (Valencia), por el contrario, recibieron cualquier modalidad de tratamiento en el Hospital Clínico Universitario de Valencia. Analizada la posible existencia de diferencias significativas en la supervivencia según el hospital donde se realizó el tratamiento no hemos encontrado diferencias en ningún caso ( $p > 0,05$ ). Estos resultados quedan expuestos en la tabla R55.

<b>Tabla R55.</b> Supervivencia global en meses según el “hospital de referencia”.						
Provincia	Media	IC 95%		Mediana	IC 95%	
		Límite inferior	Límite superior		Límite inferior	Límite superior
Castellón	28,0	26,3	29,7	7,3	6,8	7,7
Valencia	25,5	20,0	30,9	8,3	6,7	9,8
		Chi-cuadrado			p	
<b>Log Rank</b>		0,004			0,947	
IC95 %: intervalo de confianza al 95 %. Los grados de significación estadística vienen expresados en el texto.						

#### 6.8.- ANÁLISIS MULTIVARIANTE. REGRESIÓN DE COX.

Finalmente, al analizar la influencia de las distintas covariables clínicas sobre la supervivencia con la regresión de Cox hemos encontrado una correlación positiva, es decir una mayor supervivencia, en el sexo femenino (RR 0,741 IC 95% 0,674-0,814  $p < 0,001$ ), en tanto que la correlación ha sido negativa, es decir una menor supervivencia, con: la edad al

diagnóstico (RR 1,023 IC 95% 1,020-1,026 p <0,001), ), tipo histológico (p <0,001), estadio clínico (p <0,001), localización del tumor (p <0,001), técnica diagnóstica (p <0,001), tamaño del tumor (p <0,001), y año del diagnóstico (p <0,001). Con el resto de variables no hemos encontrado ninguna correlación significativa. Estos resultados están expuestos en la tabla R56(1) y R56(2).

<b>Tabla R56(1). Análisis multivariante. Regresión de Cox.</b>			
<b>Variable</b>	<b>RR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Sexo</b>	0,741	0,674-0,814	<0,001
<b>Edad</b>	1,023	1,020-1,026	<0,001
<b>Estadio</b>			<0,001
IB/IA	1,258	0,923-1,713	0,146
IIA/IA	1,713	1,241-2,365	<0,001
IIB/IA	1,761	1,311-2,367	<0,001
IIIA/IA	2,595	2,020-3,333	<0,001
IIIB/IA	3,184	2,488-4,075	<0,001
IV/IA	5,952	4,704-7,529	<0,001
D/ IA	3,482	2,724-4,452	<0,001
<b>Tipo histológico</b>			<0,001
CC pequeñas/CC no pequeñas	0,855	0,766-0,955	0,005
CC grandes/CC no pequeñas	0,807	0,705-0,924	0,002
Epidermoide/CC no pequeñas	0,663	0,604-0,727	<0,001
Adenocarcinoma/CC no pequeñas	0,687	0,626-0,754	<0,001
Tipo gl. salivales/CC no pequeñas	0,565	0,182-1,760	0,325
Carcinoide/CC no pequeñas	0,689	0,534-0,889	0,004
Adenoescamoso/CC no pequeñas	0,635	0,366-1,101	0,106
Otros/CC no pequeñas	0,844	0,528-1,351	0,480
<b>Topografía*</b>			<0,001
Tráquea/pulmón	1,093	0,489-2,446	0,828
Bronquio/pulmón	0,854	0,714-1,021	0,084
Lóbulo superior/pulmón	0,836	0,776-0,901	<0,001
Lóbulo medio/pulmón	0,852	0,697-1,040	0,116
Lóbulo inferior/pulmón	0,853	0,776-0,938	0,001
Regresión de Cox. RR: riesgo relativo. IC 95%: intervalo de confianza al 95 %. CC: cáncer de células. gl: glándulas. D: desconocido.			

\*En la topografía del tumor la comparación se ha realizado de delante hacia atrás.

<b>Tabla R56(2). Análisis multivariante. Regresión de Cox (Cont).</b>			
<b>Variable</b>	<b>RR</b>	<b>IC 95%</b>	<b>p</b>
<b>Técnica diagnóstica</b>			<0,001
Imagen/CD	0,238	0,175-0,325	<0,001
Citología TP o MTX/CD	0,150	0,109-0,207	<0,001
Histología MTX/CD	0,190	0,136-0,267	<0,001
Histología TP/CD	0,157	0,115-0,214	<0,001
<b>Año de diagnóstico</b>			<0,001
2005/2004	0,888	0,749-1,053	0,173
2006/2004	1,023	0,865-1,209	0,795
2007/2004	0,962	0,812-1,141	0,659
2008/2004	0,859	0,729-1,012	0,070
2009/2004	0,843	0,711-1,000	0,050
2010/2004	0,961	0,810-1,140	0,649
2011/2004	0,742	0,627-0,880	0,001
2012/2004	0,884	0,742-1,053	0,167
2013/2004	0,778	0,655-0,924	0,004
2014/2004	0,787	0,663-0,924	0,006
2015/2004	0,742	0,625-0,881	0,001
2016/2004	0,704	0,593-0,836	<0,001
2017/2004	0,735	0,617-0,875	0,001
<b>Tamaño</b>	1,000	1,000-1,000	<0,001
Regresión de Cox. RR: riesgo relativo. IC 95%: intervalo de confianza al 95 %. CD: certificado de defunción. TP: tumor primario. MTX: metástasis.			



## **V.- DISCUSIÓN.**



## **V.- DISCUSIÓN.**

El presente trabajo analiza principalmente las características anatomopatológicas, clínicas, y epidemiológicas del carcinoma broncogénico en la provincia de Castellón en el periodo de tiempo comprendido entre 2004 y 2017, así como la influencia de ciertas variables sobre la incidencia y supervivencia del mismo.

La importancia y utilidad de este estudio creemos que radica en el valor que los datos obtenidos puedan tener a la hora de establecer políticas de prevención, y de establecer protocolos de manejo de esta enfermedad en los diferentes departamentos sanitarios de la provincia de Castellón con los recursos hospitalarios disponibles.

### **1.- CONSIDERACIONES SOBRE EL SISTEMA DE INFORMACIÓN SOBRE CÁNCER (SIC) DE LA COMUNITAT VALENCIANA Y EL REGISTRO DE TUMORES DE CASTELLÓN.**

Tal y como ya ha sido comentado en la Introducción, el Sistema de Información sobre Cáncer (SIC) de la Comunidad Valenciana es la entidad encargada de recoger, almacenar, analizar e interpretar de manera sistemática y continuada los datos sobre casos de cáncer, con la finalidad de contribuir a caracterizar, comparar y evaluar el impacto de los procesos malignos en la Comunidad Valenciana. Dentro del SIC se encuentra incluido el Registro de Tumores de Castellón, base de datos a partir de la cual ha sido realizado el presente trabajo.

El SIC de la Comunidad Valenciana tiene como objetivos: cubrir las necesidades informativas epidemiológicas de incidencia, supervivencia, historia natural y otros de los tumores diagnosticados y / o tratados en los servicios sanitarios de la Comunidad Valenciana, proporcionar información epidemiológica de validez contrastada sobre los tumores, permitir el estudio de posibles diferencias en cuanto a la distribución geográfica, favorecer el análisis de los factores asociados a la presentación, y proveer indicadores que posibiliten la comparación de la situación en la Comunidad Valenciana con otros territorios. En este sentido, el Registro de Tumores de Castellón, representa el estándar de oro en lo que se refiere al suministro de información sobre la incidencia del cáncer en la población de Castellón.

La información proporcionada por el Registro de tumores de Castellón ha resultado útil para el cumplimiento de la mayoría de objetivos; sin embargo, creemos que su eficacia en relación con el análisis de los factores asociados a la presentación, en este caso, del carcinoma broncogénico hubiera sido mayor si en su base de datos hubieran estado recogidos, además, otros datos que consideramos de relevancia para ese fin.

Así, el registro presenta una recogida de la información de los casos de CB diagnosticados en la sanidad pública de la provincia de Castellón muy exhaustiva aunque no completa, ya que aquellos casos diagnosticados en la sanidad privada no han sido recogidos en su totalidad, si bien es cierto que se está trabajando en este sentido.

Por otra parte, estos registros podrían servir para identificar las posibles causas del cáncer, y para evaluar el impacto de las actividades de control de esta enfermedad. Así, la presencia o ausencia de antecedentes de exposición a los principales factores etiopatogénicos conocidos del mismo, tales como el tabaquismo, ocupación laboral, EPOC, fibrosis pulmonares, etc, creemos que hubiera contribuido a comprender mejor la relación entre dichos factores y la mayoría de variables de estudio de nuestro trabajo. En este sentido, y por poner un ejemplo, poseer información sobre la existencia o no de antecedentes de tabaquismo, cuantía y tipo de tabaco fumado hubiera proporcionado valiosa información sobre la relación entre el hábito tabáquico y el tipo histológico de CB en la provincia de Castellón, y/o los cambios en la incidencia del CB y su relación con los cambios en el hábito tabáquico. De hecho, en trabajos donde se recoge el antecedente de tabaquismo, éste estuvo presente en el 84,7 % (Miravet et al, 2001) y el 88,1 % (Miravet et al, 2004) de los pacientes de estudio.

Ahondando en este punto, la base de datos tampoco especifica si existe historia familiar de CB. Creemos que este dato podría resultar importante, sobre todo teniendo en cuenta las actuales investigaciones relacionadas con las cada vez más abundantes alteraciones genéticas detectadas en relación con la biología del carcinoma broncogénico.

Otra limitación importante en nuestra opinión es que el Registro de Tumores de Castellón tampoco especifica el tratamiento recibido por los pacientes. En nuestro trabajo únicamente hemos podido deducir los pacientes que habían recibido tratamiento quirúrgico cuando en sus datos figuraba el estadio patológico (pTNM), que se establece a partir de las piezas quirúrgicas. No sabemos, sin embargo, si estos pacientes recibieron también tratamiento quimioterápico o radioterápico coadyuvante, ni tampoco el tratamiento recibido por el resto de pacientes sin datos sobre su pTNM, sin poder descartar tampoco que alguno de ellos pudiera haber sido intervenido y no se haya especificado la extensión patológica en la base de datos.

Estas limitaciones creemos que son importantes para el estudio pormenorizado de la etiopatogenia del CB y para el análisis de la incidencia y supervivencia, y aunque la base de

datos ha proporcionado una amplia y valiosa información epidemiológica, de hecho ha permitido la realización del presente trabajo, el número de campos que recoge en la actualidad es limitado, por lo que la ausencia de los mismos (tabaquismo, antecedentes familiares, tratamientos recibidos, etc) ha hecho que en nuestro análisis la interferencia de posibles factores de confusión no haya podido ser completamente eliminada.

A pesar de estas limitaciones cabe señalar que la información recogida en el Registro de Tumores de Castellón cumple con los criterios de la Asociación Internacional de Registros de Cáncer (IACR) (Bray et al, 2015), y que resulta esencial para la realización de estudios como el que presentamos.

## **2.- CONSIDERACIONES SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS GENERALES DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO EN LA PROVINCIA DE CASTELLÓN.**

Los resultados obtenidos a partir del presente trabajo indican que en el periodo de tiempo comprendido entre 2004 y 2017, el carcinoma broncogénico más frecuente en la provincia de Castellón ha sido el adenocarcinoma, seguido del carcinoma epidermoide, que el CB ha sido más frecuente en hombres que en mujeres en una proporción de 5,7/1, que es más frecuente que aparezca en la década de los sesenta años ( $67,5 \pm 11,3$  años), si bien en los mujeres ha aparecido más precozmente que en los hombres ( $64,5 \pm 13,0$  vs  $68,1 \pm 10,9$  años). Durante este periodo, el CB se ha localizado con mayor frecuencia en el lóbulo superior del pulmón derecho, y se ha diagnosticado mayormente por técnicas citohistológicas (85,7 %) aunque ya en estadios avanzados (IIIB y IV), por lo que muy pocos eran operables en el momento del diagnóstico (10,6 %). Estas características no se han visto influidas por la edad ni por el sexo de los pacientes. Nuestros resultados también han indicado que sigue siendo un carcinoma con una alta tasa de mortalidad, pues al finalizar el estudio el número de pacientes fallecidos (89,1 %) superaba ampliamente al de vivos (10,9 %), y este hecho no se ha visto modificado por el sexo, tipo histológico, ni por la localización del tumor. El estadio clínico y la extensión; sin embargo, sí que han influido, pues aunque ambos han condicionado el número de vivos y fallecidos, esto sólo ha sido a partir del estadio IB y de la extensión regional. Finalmente, no hemos encontrado diferencias significativas entre las características del carcinoma broncogénico dependiendo del departamento sanitario al que pertenecían los pacientes.

## 2.1.- EDAD DE PRESENTACIÓN.

La edad de presentación media del CB encontrada en nuestro estudio (global:  $67,5 \pm 11,3$  años; hombres  $68,1 \pm 10,9$  años; mujeres:  $64,5 \pm 13,0$  años) es similar a la aportada en el estudio epidemiológico más importante realizado a este respecto en nuestro país (Sánchez de Cos et al, 2006); sin embargo, en un estudio más reciente realizado en Orense (Parente et al, 2011), la edad de las mujeres fue ligeramente más alta ( $67 \pm 13$  años) que la encontrada por Sánchez de Cos et al (2006) y por nosotros. Con antelación a estos resultados, Miravet et al realizaron sendos estudios sobre la población diagnosticada de CB del departamento sanitario de Vinaròs (Castellón) entre 1993 y 2002 (Miravet et al, 2001; Miravet et al, 2004). En el primero de ellos (Miravet et al, 2001), la edad media de los pacientes fue de  $67,0 \pm 12,3$  años, en tanto que en el segundo (Miravet et al, 2004) fue de  $66,8 \pm 11,8$  años. En este segundo estudio, la edad media de las mujeres fue de  $69,8 \pm 14,0$  años y la de los varones, de  $66,4 \pm 11,5$  años, al contrario de lo encontrado en el presente estudio.

La edad de presentación encontrada en nuestro trabajo también es muy similar a la de otras casuísticas nacionales (Marzo, Mercadé, 1999; Sánchez de Cos et al, 2000; Montero et al, 2003) y europeas (Mäkitaro et al, 1999); si bien resulta llamativa la diferencia entre la edad de presentación en las mujeres encontrada por nosotros ( $64,5 \pm 13,0$  años) y la encontrada por Montero et al (2003) en el área de A Coruña, que fue significativamente más baja ( $56,5 \pm 14,8$  años). Si comparamos la edad de presentación encontrada en el presente trabajo con la de un registro hospitalario español de pacientes tratados en servicios de oncología (Provencio et al, 2019), podemos observar que, globalmente, la edad de estos pacientes es ligeramente más baja ( $63,9 \pm 10,2$  años) que la encontrada por nosotros; sin embargo, dado que estos servicios sólo recogen los datos de aquellos pacientes que presentan menos comorbilidades y, por tanto, son susceptibles de recibir tratamientos más activos, y no de todos los pacientes diagnosticados, en este caso, de CB, este dato podría presentar un sesgo y ser consecuencia de la existencia de un factor de confusión.

Así pues, a partir de nuestros resultados y de los resultados encontrados por la mayoría de autores, parece que pueda deducirse que el carcinoma broncogénico aparece más frecuentemente en la década de los 60 años, tanto en hombres como en mujeres.

## 2.2.- DIFERENCIAS DE GÉNERO.

En relación con la distribución por sexos, la relación hombre/mujer de 5,7/1 encontrada en nuestro trabajo se sitúa muy por debajo de la encontrada por Sánchez de Cos et al

(2006) en un estudio multicéntrico a nivel nacional, que fue de 8,5/1. Cabe destacar, sin embargo, las diferencias encontradas entre distintas zonas de nuestro país. Así, en Mérida la proporción encontrada fue de 39/1, en Orense de 4,1/1, y en el departamento sanitario de Vinaròs, en el periodo de tiempo comprendido entre 1993 y 2002, de 7,4/1 (Miravet et al, 2004), lo cual, en comparación con los resultados actuales para este mismo departamento sanitario (5,1/1), indica la existencia de un aumento proporcional de casos en las mujeres con respecto a los hombres. La relación hombre/mujer encontrada en nuestro estudio aún se mantiene, sin embargo, muy por debajo de la de países como Estados Unidos, donde se acerca a la unidad, aunque con diferencias notables entre los distintos estados. Estas diferencias posiblemente guarden relación con el diferente momento en que empezaron a incorporarse las mujeres al hábito tabáquico, demostrando que no hemos alcanzado el techo como en otros países, donde incluso ya está descendiendo la incidencia en los últimos años (NCI, 2020). El porcentaje de mujeres encontrado en nuestro estudio (14,8 %) es mayor que el comunicado por Sánchez de Cos et al (2008), que fue del 10,2 %, muy similar al encontrado en Orense por Parente et al (2011), que fue del 14,7 %, y mucho menor que el reportado últimamente para Europa por el European Cancer Information System (ECIS, 2021), y para Estados Unidos por el National Cancer Institute (Henley et al, 2020).

### 2.3.- TIPOS HISTOLÓGICOS.

En nuestro trabajo, el tipo histológico más frecuente encontrado en ambos sexos ha sido el adenocarcinoma (28,3 %), seguido del carcinoma epidermoide (25,1 %). Estos resultados coinciden con los aportados por otros autores (Thun et al, 1997; Stellman et al, 1997; Navarro et al, 2017; Byun et al, 2018; Li, Lu, 2018; Salas, Ibáñez, 2019). Hasta finales del siglo pasado, sin embargo, el carcinoma epidermoide era el tipo histológico más frecuente en hombres mientras que en las mujeres ya era el adenocarcinoma (Izarzugaza, 1992; Thun et al, 1997; Stellman et al, 1997; Marzo, Mercadé, 1999; Mäkitaro et al, 1999; Monferrer et al, 1999; Sánchez de Cos et al, 2000; Sánchez de Cos et al, 2003; Miravet et al, 2004, Parente et al, 2011, Domínguez, 2016; Byun et al, 2018; Salas, Ibáñez, 2019), si bien hubo estudios donde ya se empezó a detectar un cambio de tendencia en nuestro país (Rezola, Sanzo, 1999; Miravet et al, 2004) e, incluso, ya resultó ser la variante histológica más frecuente en USA (Travis, Travis, Devesa, 1995).

En relación con el carcinoma epidermoide, en nuestro trabajo ha supuesto el 25,1 % de los casos, coincidiendo en este sentido con lo publicado por Herbst, Heymach y Lippman (2008), en el que supuso el 25 % de todos los tumores de pulmón. Este cambio de frecuencia de

un tipo histológico a otro se ha producido de forma progresiva, si bien en USA y otros países europeos esta evolución ha resultado más precoz (Barta, Powell, Wisnivesky, 2019, Lu et al, 2019). A pesar de su, también, fuerte asociación con el tabaco, el adenocarcinoma constituye el tipo histológico más frecuentemente diagnosticado en gente no fumadora (Herbst, Heymach, Lippman, 2008; Li, Lu, 2018).

El carcinoma epidermoide es, sin embargo, el tipo histológico más relacionado con el tabaco, ya que el 90% de los mismos se desarrolla en pacientes fumadores (Ramírez, Bombí; 1986; Herbst, Heymach, Lippman, 2008). Es bien conocido que el principal factor de riesgo del CB es el tabaco. Tal y como ya ha sido comentado, en nuestro estudio no hemos podido analizar y valorar este ni otros antecedentes relacionados con la etiopatogenia del CB, dado que la base de datos del SIC no los recoge. No obstante, en un estudio de Miravet et al (2004), en el que el tipo histológico más frecuente resultó ser el carcinoma epidermoide, el 97% de los varones y el 15,6% de las mujeres con CB eran fumadores o exfumadores, habiéndose triplicado la frecuencia del hábito tabáquico en las mujeres con respecto a la encontrada en otro estudio previo realizado por los mismos autores (Miravet et al, 2001). Estos datos son muy similares a los encontrados en otros trabajos para varones pero inferiores para mujeres, probablemente por su incorporación más tardía al hábito tabáquico (GECBSOCALPAR, 2000; Sánchez de Cos et al, 2000). Aunque no se ha demostrado completamente, se ha sugerido que la disminución de los alquitranes y el aumento de las nitrosaminas en los cigarrillos filtrados pueda ser la causa del cambio del tipo histológico dominante, de células escamosas a adenocarcinoma (Stellman et al, 1997).

En cuanto al carcinoma de células pequeñas, se ha publicado que tras la disminución del consumo de tabaco sucedida en el mundo occidental en los últimos años su incidencia se ha estabilizado en torno al 15 % del total de CB (Reck, Rabe, 2017). En nuestro trabajo dicho tipo histológico ha supuesto el 12,4%, ligeramente inferior al publicado por los anteriores autores.

Dentro de los cuatro tipos histológicos de CB más habituales (adenocarcinoma, carcinoma epidermoide, carcinoma de células grandes y carcinoma de células pequeñas), el carcinoma de células grandes ha resultado ser el menos frecuente (7,3 %), coincidiendo con lo publicado por Navarro et al (2017), para quienes dicho tipo histológico es también el menos frecuente, representando tan solo el 10 % del total de CB.

Al agrupar los diferentes tipos histológicos en un grupo de carcinomas broncogénicos de células pequeñas (CBCP) y otro de células no pequeñas (CBNCP), nuestros resultados han mostrado un 12,4 % de casos de CBCP y un 87,6 % de caso de CBNCP, siendo los mismos muy similares a los resultados aportados por otros estudios nacionales (Sánchez de Cos et al, 2008), europeos (ECIS, 2021), o americanos (NCI, 2019). En relación con el carcinoma de células no

pequeñas de nuestro trabajo; es decir, aquel CB de células no pequeñas en el que el Registro de Tumores de Castellón no especificaba el tipo histológico, en nuestro trabajo ha supuesto el 23,9 %, muy por encima del porcentaje descrito a nivel europeo (10 %), aunque con grandes variaciones entre países (Francisci et al, 2015).

#### 2.4.- ESTADIO CLÍNICO.

La estadificación TNM de los pacientes de nuestro estudio se realizó en el 40,5 % de los casos a partir de la 6ª edición de la clasificación TNM (2004 - 2009) (Mountain, 1997), y en el 58,4 % a partir de la 7ª edición (2010 - 2017) (Navarro et al, 2007). En el 1,1 % restante no se pudo determinar.

En el momento del diagnóstico, el 49,7 % de los pacientes ya se encontraban en estadio IV, y el 12,2 % en estadio IIIB, lo cual indica que en el momento del diagnóstico el 61,9 % de los pacientes ya no era tributario de tratamiento quirúrgico. Estas cifras son muy similares a las aportadas por otros autores para nuestro país (Miravet et al, 2004; Sánchez de Cos et al, 2006; Provencio et al, 2019), y para el resto del mundo (Walters et al, 2013; NCI, 2019; Chang, Fang, Gu, 2020; Siegel, Miller, Jemal, 2020). En un estudio de ámbito hospitalario sobre cáncer de pulmón que incluía sólo mujeres, el porcentaje de pacientes en estadio IV en el momento del diagnóstico fue, incluso, superior (57,6 %) (Garrido et al, 2019).

Recientemente, en un estudio de base poblacional en Estados Unidos se ha visto que el número de casos en estadio IV era mayor en hombres que en mujeres (Tolwin, Gillis, Peled, 2020), sin embargo, nuestros resultados han mostrado una mayor proporción de mujeres (54,3 %) que de hombres (48,9 %), en este caso quizás porque en las primeras la supervivencia es mayor.

Por otra parte, y tal y como ya ha sido comentado con anterioridad, creemos que estas diferencias también podrían ser atribuidas a la procedencia de los datos, ya que los registros de ámbito hospitalario sólo recogen los datos de aquellos pacientes que presentan menos comorbilidades y, por tanto, son susceptibles de recibir tratamientos más activos, y no de todos los pacientes diagnosticados de CB, con lo que esta diferencia podría presentar un sesgo y ser consecuencia de la existencia de un factor de confusión. Para Navarro et al (2017), más del 70 % de los casos de CB se diagnostican con la enfermedad ya localmente avanzada o metastásica.

En relación con los casos en los que no se pudo obtener el TNM (desconocido), en nuestro estudio ha supuesto el 1,1 % del total de la muestra. Otros estudios realizados en otras zonas de nuestro país han obtenido resultados diferentes. Así, Miravet et al (2004), comunicaron

un 0,8 %, Sánchez de Cos et al (2003) un 2,8 %, y Garrido et al (2019) un 15,2 %, cifras muy superiores a las anteriores.

Los casos de nuestro estudio en los que no se pudo obtener el TNM (1,1 %) vivieron menos de un mes, y todos estaban diagnosticados de carcinoma no microcítico (CBNCP). Por lo general, la existencia de pacientes con TNM desconocido es debido a que son pacientes cuya situación clínica y pronóstico a corto plazo es muy malo, por lo que habitualmente no se suelen realizar esfuerzos diagnósticos más allá del diagnóstico citohistológico cuando es posible, y de la utilización de técnicas de imagen, limitándose el tratamiento a la aplicación de medidas paliativas (Sánchez de Cos et al, 2006, Domínguez, 2016).

En todo caso, el estadio desconocido ha ido disminuyendo de manera significativa con el paso de los años, mientras que, por el contrario, ha aumentado el número de casos diagnosticados en estadio I y/o II, a pesar de que en nuestro estudio sólo un 7,2 % de los casos fueron diagnosticados en estadio I, y un 5,7 % en estadio II. Probablemente estos cambios estén relacionados con los avances en las técnicas diagnósticas, que habrían permitido una estadificación más precisa (Sánchez de Cos et al, 2006; Domínguez, 2016). En este sentido, la importancia de las modificaciones en las clasificaciones del TNM están dirigidas precisamente a conseguir una mayor precisión pronóstica, lo que debería traducirse en un aumento de la supervivencia (Goldstraw et al, 2007).

## 2.5.- LOCALIZACIÓN DEL TUMOR.

Los resultados de nuestro estudio han mostrado que la localización más frecuente del CB, en los casos en que pudo determinarse, fue en el pulmón derecho (43,5 %), siendo la localización unilateral, en cualquier caso, mucho más frecuente que la bilateral. En relación con la topografía, la localización en lóbulo superior fue mucho más frecuente (42,2 %) que la de cualquier otra localización conocida.

En relación con este punto, no hemos encontrado literatura que haga mención de ello. Únicamente en el Plan Oncológico 2002 – 2006, de la Dirección General de Salud Pública, de la Conselleria de Sanitat (OPC, 2004), se hace referencia, sin entrar en mayor detalle, a que las localizaciones más frecuentes del CB en la Comunidad Valenciana son: la tráquea, bronquios y pulmón, con un claro predominio del sexo masculino, al igual que ocurre en el resto de España. En nuestro estudio, sin embargo, los tumores localizados en tráquea y/o grandes bronquios han supuesto únicamente el 3,6 %.

## 2.6.- TÉCNICA DIAGNÓSTICA.

En relación con la técnica diagnóstica, el 76,3 % de los casos de nuestro estudio fue diagnosticado mediante técnicas histológicas, bien por biopsia del tumor primario o de las metástasis, y un 9,4 % por citología del tumor primario o de sus metástasis. En el 13,2 % el diagnóstico se realizó únicamente mediante técnicas de imagen, y en el 1,1 % a partir del certificado de defunción. El tamaño tumoral sólo pudo obtenerse en el 17,3 % de los casos, siendo el tamaño promedio de  $40,9 \pm 22,3$  mm.

En la inmensa mayoría de casos se llega al diagnóstico de certeza a través de técnicas histológicas. En este sentido se han publicado porcentajes que han oscilado entre el 96,7 % (Miravet et al, 2004) y el 99,0 % (Miravet et al (2001); sin embargo, casi todos los estudios de carácter epidemiológico sobre CB refieren proporciones no despreciables de casos en que no se pudo obtener una confirmación citohistológica del diagnóstico de CB. En nuestro estudio estos casos han supuesto el 14,3% del total de la muestra, de los cuales el 13,2% se diagnosticó mediante técnicas de imagen, siendo esto lo habitual cuando se trata de pacientes con mala situación clínica (Mäkitaro et al 1999; Gregor et al, 2001; Sánchez de Cos et al, 2006), y el 1,1% a través del certificado de defunción, fuente poco o nada utilizada en otros estudios pero que sí se contempla en los registros de tumores. Con respecto a este punto, los resultados de nuestro estudio son similares a los publicados en Finlandia (Mäkitaro et al, 1999), Australia y Dinamarca (Walters et al, 2013), pero muy inferiores a los de Escocia (25%) (Gregor et al, 2001) y Reino Unido (26 %) (Walters et al, 2013). En nuestro país las cifras publicadas son muy dispares, lo que podría explicarse por el hecho de ser estudios de ámbito hospitalario y dirigidos por servicios de neumología, variando entre el 0% de Ávila y el 18,7% de Mérida (Sánchez de Cos et al, 2003).

## 2.7.- TRATAMIENTOS.

El Registro de Tumores de Castellón no recoge el tratamiento recibido por los pacientes, lo que supone una limitación importante para el análisis e interpretación de los resultados referentes a la supervivencia, pero sí recoge los valores de pT y pN, que se corresponden con el tamaño del tumor y el número de ganglios infiltrados por células tumorales de los pacientes que han sido operados. Esta circunstancia nos ha permitido estimar, si bien de forma indirecta, que del total de la muestra ( $n = 4.346$ ) habían sido operados 464 pacientes (10,6 %), si bien no podemos especificar si en el registro existen pacientes también operados en los

que no se ha hecho constar el estadio patológico, ni tampoco si los pacientes operados han recibido otros tratamientos coadyuvantes y, en caso afirmativo, cuáles.

Este porcentaje de pacientes intervenido de nuestro estudio se encontraría en la parte media de los aportados en nuestro país por otros trabajos, que oscilan entre el 2,5 % de Mérida y el 20,6 % de La Coruña, siendo el 14,9 % el promedio (Sánchez de Cos et al, 2008). En el departamento sanitario de Vinaròs fueron publicados porcentajes que oscilaron entre el 22 % (Miravet et al, 2004) y el 23 % (Miravet et al, 2001), porcentajes similares a los aportados en otros estudios (Marzo, Mercadé, 1999; Mäkitaro et al, 1999).

Al distribuir los pacientes operados por sexos, hemos encontrado que proporcionalmente han sido operadas más mujeres (16,6 %) que hombres (11,1 %), lo cual coincide con los resultados de un estudio de ámbito hospitalario realizado en Orense (Parente et al, 2011), y de otros estudios realizados en Europa, Estados Unidos y Japón (Yoshida et al, 2016, Kinoshita et al, 2017, Jemal et al, 2018).

El aumento de la realización de tratamientos con cirugía en los últimos años podría estar en relación con la introducción de las nuevas técnicas quirúrgicas, y con la mejor estadificación del mediastino con la ecobroncoscopia y el PET-TAC (Sánchez de Cos et al, 2008).

## 2.8.- PRONÓSTICO DEL CARCINOMA BRONCOGÉNICO.

En enero de 2020 finalizó la recogida de datos de nuestro estudio, permaneciendo vivos en esa fecha tan solo el 10,9 % (n = 440 pacientes) del total de la muestra (n = 4.346), lo que es indicativo de la alta letalidad del CB. Estas cifras son similares a las aportadas por Sánchez de Cos et al (2008) (12,9 %) en un estudio realizado en nuestro país.

No obstante, y tal y como ya ha sido reflejado en el apartado de Resultados, el número de casos intervenidos ha ido aumentando a partir del año 2012 (figura R2), coincidiendo con el aumento del número de pacientes que permanecían vivos (figura R4). A este hecho habría que añadir la introducción de los nuevos fármacos incluidos dentro del grupo de terapias dirigidas e inmunoterapia, dado que se han comunicado aumentos de supervivencia desde el inicio de su utilización (Mok et al, 2009; Zhou et al, 2011; Rosell et al, 2012; Sequist et al, 2013; Haaland et al, 2014; Soria et al, 2015; Antonia et al, 2017; Antonia et al, 2018).

### 3.- CONSIDERACIONES SOBRE EL ANÁLISIS DE LA INCIDENCIA.

La tasa bruta global del CB durante el periodo de estudio en la provincia de Castellón encontrada en nuestro estudio ha sido de 53,4 casos/ $10^5$  habitantes. Distribuida por sexos, la tasa de incidencia ha sido de 90,9 casos/ $10^5$  en hombres y de 15,7 casos / $10^5$  en mujeres. La tasa de incidencia estandarizada global con respecto a la población europea ha sido de 44,8 casos / $10^5$  habitantes, y distribuida por sexos, de 77,1 casos / $10^5$  en hombres y de 12,5 casos / $10^5$  en mujeres.

Al principio, las tasas de incidencia de cáncer de pulmón de nuestro país se calculaban básicamente a partir de los registros provinciales de cáncer de aquellas provincias donde existían, por lo que dichas tasas no abarcaban a todo el territorio nacional. Los primeros trabajos realizados fuera de estos registros sobre una amplia población fueron de base hospitalaria, presentando oscilaciones importantes entre los distintos territorios; así, en Torrelavega la incidencia bruta fue de 85,7 casos / $10^5$  varones mientras que en Cáceres fue de 114,4 casos / $10^5$  varones. En las mujeres, por su parte, las tasas oscilaron entre los 2,5 casos / $10^5$  mujeres de Mérida y los 23,4 casos / $10^5$  mujeres de Orense (Sánchez de Cos et al, 2006).

Las tasas de incidencia actuales a nivel nacional son de 95,4 casos / $10^5$  hombres y de 33,1 casos / $10^5$  mujeres las brutas, y de 66,5 casos / $10^5$  hombres y de 22,1 casos / $10^5$  mujeres las estandarizadas (ECIS, 2021), por lo que comparadas con las obtenidas en nuestro trabajo hace que las incidencias brutas encontradas por nosotros se encuentren ligeramente por debajo de la media nacional en ambos sexos; sin embargo, nuestra incidencia estandarizada en hombres es mayor que la nacional. A este respecto, hay que destacar que en España, la incidencia del CB ha ido aumentando de forma muy importante en los últimos años, calculándose que es de, aproximadamente, 15.400 casos nuevos por año (Navarro et al, 2017).

A nivel de la Comunidad Valenciana, en el Plan Oncológico de la Comunidad Valenciana 2007-2010 (OPC, 2007), se recogió una tasa de incidencia estimada de cáncer de tráquea, bronquios y pulmón para ambos sexos de 44,15 casos / $10^5$  habitantes, siendo en frecuencia el segundo tumor maligno para ambos sexos. Por sexo, hubo un claro predominio de afectación masculina, ya que de cada diez casos, ocho se dieron en los hombres. En el año 2004 se calculó que se diagnosticaron 77,4 casos por cada cien mil hombres, y 11,6 casos por cada cien mil mujeres. Los hombres tuvieron una tasa de incidencia ajustada por población europea de 67,7 casos / $10^5$  hombres, y las mujeres de 9,6 casos / $10^5$  mujeres (OPC, 2007). En el año 2007 por cada cien mil mujeres se diagnosticaron 11 casos de cáncer de pulmón (OPC, 2011). Posteriormente, en el año 2015 el número de casos diagnosticados en hombres fue de 2.185, con una tasa de incidencia de 101,5 casos / $10^5$  hombres. Supuso el 15 % de todos los tumores en

hombres, y la edad media de las personas diagnosticadas fue de 69 años. En los tres primeros años de recogida de datos de incidencia (2007-2009), el cáncer de pulmón ocupó el segundo lugar por frecuencia en hombres. A partir de 2010 pasó a ocupar el tercer lugar, por detrás del cáncer de próstata, recto-colon y ano (Salas, Ibáñez, 2019). En las mujeres, el número de casos en 2015 fue de 652 casos, con una tasa de incidencia de 25,6 casos /10<sup>5</sup> mujeres. Supuso el 6 % de todos los tumores. La edad media de diagnóstico fue de 65 años. En las mujeres, la frecuencia del CB ha ido escalando posiciones desde el año 2010, en que se situó en el quinto lugar, cuarto en el 2013, y tercero en 2015, por detrás del cáncer de mama, recto-colon y ano. El número de casos y las tasas se han duplicado, pasando de 305 casos y una tasa de 13,2 casos /10<sup>5</sup> mujeres en 2007 a 652 casos y una tasa de 25,6 casos /10<sup>5</sup> mujeres en 2015. En el año 2007 el riesgo en las mujeres de desarrollar un CB era de 1/110, y para 2015 se estimó que estaría en 1/60 (Salas, Ibáñez, 2019). Los hombres tuvieron una tasa de incidencia similar a la de Europa (EU28) (97,7 casos /10<sup>5</sup> hombres), y ligeramente superior a la de España (95,2 casos /10<sup>5</sup> hombres). Las mujeres tuvieron una incidencia similar a la de España (26,5 casos /10<sup>5</sup> mujeres) y notablemente inferior a la de Europa (46,5 casos /10<sup>5</sup> mujeres), según las estimaciones para 2018 del ECIS (European Cancer Information System) (Salas, Ibáñez, 2019). Tal y como puede observarse, en conjunto las incidencias descritas en este párrafo han ido aumentando, llegando a superar con el tiempo las encontradas en el presente trabajo.

En la actualidad, nuestros resultados han mostrado una incidencia estandarizada con respecto a la población europea de 77,1 casos /10<sup>5</sup> en hombres y de 12,5 casos /10<sup>5</sup> en mujeres. La estandarización de las mismas ha permitido la comparación de nuestros resultados con los de los países de nuestro entorno. Así, Portugal presenta unas incidencias estandarizadas de 53,0 casos /10<sup>5</sup> hombres y de 15,8 casos /10<sup>5</sup> mujeres; Francia, de 70,6 casos /10<sup>5</sup> hombres y de 31,9 casos /10<sup>5</sup> mujeres; e Italia, de 55,9 casos /10<sup>5</sup> hombres y de 24,1 casos /10<sup>5</sup> mujeres (ECIS, 2021). En todos los casos, nuestra incidencia en varones ha sido superior a la de los países de nuestro entorno en hombres pero bastante inferior en mujeres. Estos resultados se repiten cuando comparamos la incidencia estandarizada de la Provincia de Castellón con la de la Unión Europea, que actualmente es de 63,6 casos /10<sup>5</sup> hombres y de 30,7 casos /10<sup>5</sup> mujeres (ECIS, 2021).

Las tasas de incidencia de CB varían entre regiones como reflejo de los diferentes patrones históricos de exposición al tabaco, lo cual incluye la duración e intensidad de dicha exposición, tipo de tabaco, grado de inhalación, y la evolución de estos patrones en el tiempo, comúnmente llamado de “epidemia de tabaco” (De Alencar, Formiga, De Lima, 2020). Recientes estadísticas (Bray et al, 2018) muestran que las más altas tasas de incidencia de CB entre hombres se dan en Micronesia/Polinesia, extremo oriente y la mayor parte de Europa,

especialmente en los países del este. En África las tasas son generalmente bajas, aunque también se encuentran tasas intermedias y altas en varios países del norte y regiones del sur del continente, en particular en Marruecos (31,9 casos /10<sup>5</sup> hombres) y Sudáfrica (28,2 casos /10<sup>5</sup> hombres). Entre mujeres, las tasas de incidencia más altas se encuentran en Norteamérica, norte y oeste de Europa, y Australia/Nueva Zelanda. Curiosamente, las tasas entre las mujeres chinas son similares a las de las mujeres de los países de Europa occidental, tales como Francia, a pesar de las considerables diferencias entre la prevalencia del hábito tabáquico de estas dos poblaciones. Esta similitud en tasas puede ser explicada por la continua exposición al humo del carbón utilizado para cocinar y calentar la casa en China (Bray et al, 2018).

Analizadas y comparadas las incidencias brutas anuales globales de la provincia por año de estudio no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las de 2004 y 2017 (54,0 casos /10<sup>5</sup> habitantes vs 60,8 casos /10<sup>5</sup> habitantes). Una vez distribuida la muestra total por sexos, hemos seguido sin encontrar diferencias significativas en hombres (97,5 casos/10<sup>5</sup> hombres vs 100,1 casos/10<sup>5</sup> hombres); sin embargo, en las mujeres el aumento ha sido muy significativo, pasando de 10,2 casos /10<sup>5</sup> mujeres en 2004 a 22,1 casos /10<sup>5</sup> mujeres en 2017, datos que nos situarían en la parte media de los resultados publicados para varones y en la parte media alta para mujeres (Sánchez de Cos et al, 2006). De estos resultados se deduce que si bien la incidencia bruta de CB en la provincia de Castellón no ha aumentado significativamente de manera global y en hombres durante el periodo de estudio, lo cierto es que tampoco han presentado ninguna tendencia a disminuir. En mujeres, por el contrario, la incidencia prácticamente se ha duplicado durante el periodo de estudio. Existen autores que creen que aún estamos lejos de alcanzar el cénit y empezar a detectar disminuciones, lo cual relacionan con la incorporación más tardía de la mujer al hábito tabáquico (Izarzugaza 1992; Sánchez et al, 2010). En Estados Unidos se ha encontrado un aumento de la incidencia en mujeres jóvenes (Jemal et al, 2018), que nosotros no hemos objetivado en nuestro estudio; sin embargo, no podemos descartar que pueda producirse en un futuro, dado el retraso que llevamos en la evolución del CB en las mujeres en relación con otros países. En cualquier caso, aún estamos lejos del pico de incidencia en mujeres alcanzado en Estados Unidos en 2007, que fue de 51,3 casos /10<sup>5</sup> mujeres, y que en 2015 ya había descendido a 44,2 casos /10<sup>5</sup> mujeres (Lu et al, 2019). En este sentido, y contrariamente a nuestros resultados, existen autores para los que la incidencia del CB está disminuyendo dos veces más rápido en hombres que en mujeres, reflejando las históricas diferencias entre el inicio y el abandono del hábito de fumar (Harris, 1983; OPC, 2004; Jemal et al, 2012). Sin embargo, para estos autores, el tabaco no explica totalmente la

mayor incidencia de CB recientemente reportada en las mujeres jóvenes comparado con los hombres nacidos en la década de los 60 (Jemal et al, 2018).

Por otra parte, y en relación con nuestros resultados, llama la atención el que durante el periodo de tiempo entre 2004 y 2017 la incidencia no haya seguido ningún patrón temporal definido a lo largo de los años, excepto en las mujeres, y que las mayores incidencias se hayan registrado coincidiendo con los últimos años de recogida de datos.

Así pues, y a modo de resumen, nuestros datos no coinciden con los publicados en referencia a países como Estados Unidos, Reino Unido y los países del norte de Europa, en los que se observa un llamativo descenso de la incidencia del CB (NCI, 2019; ECIS, 2021), ni tampoco con los publicados a nivel nacional, donde también se aprecia dicho descenso, aunque de manera más lenta (Sánchez et al, 2010). Los diferentes autores creen que estos descensos están directamente relacionados con las políticas de control del tabaquismo; sin embargo, y más concordante con nuestros resultados, para Navarro et al (2017), en España la incidencia del CB ha ido aumentando de forma muy importante en los últimos años.

Las variaciones en la incidencia del cáncer reflejan las diferencias en el diagnóstico precoz y en la prevalencia de los factores de riesgo, tales como el hábito tabáquico y otros, de tal forma que las variaciones geográficas más grandes se suelen producir en aquellos tipos de tumores potencialmente más prevenibles (Islami et al, 2018). Así, por ejemplo, en USA las tasas de incidencia y de mortalidad por CB del estado de Kentucky, donde históricamente siempre ha existido la tasa más alta de fumadores, son 3-4 veces más altas que las del estado de Utah, donde se encuentra la tasa más baja (Siegel, Miller, Jemal, 2020).

La variabilidad encontrada en la incidencia a nivel nacional y europeo también aparece entre los diferentes departamentos sanitarios de la provincia de Castellón, aunque en menor escala. Así, en el departamento sanitario de Vinaròs, la incidencia bruta global encontrada ha sido ligeramente inferior a la provincial (50,7 casos/10<sup>5</sup> habitantes vs 53,4 casos /10<sup>5</sup> habitantes), al igual que la incidencia en hombres (84,4 casos /10<sup>5</sup> hombres vs 90,9 casos /10<sup>5</sup> hombres); sin embargo, en el caso de las mujeres ha sido ligeramente superior (16,4 casos /10<sup>5</sup> mujeres vs 15,7 casos /10<sup>5</sup> mujeres). En relación con un estudio previo realizado en el departamento sanitario de Vinaròs sobre la evolución del carcinoma broncopulmonar en el norte de la provincia de Castellón entre 1993 y 2002 (Miravet et al, 2004), la incidencia bruta por sexos fue de 92,8 casos /10<sup>5</sup> hombres y de 16,2 casos /10<sup>5</sup> mujeres, por lo que en comparación con las encontradas en el presente trabajo se observa una tendencia a la disminución en los hombres, en tanto que la incidencia en las mujeres prácticamente no ha variado. En otro estudio epidemiológico previo sobre cáncer de pulmón en el norte de la provincia de Castellón estos

mismos autores (Miravet et al, 2001) encontraron una tasa de incidencia estandarizada a la población mundial de 31,2 casos /10<sup>5</sup> hombres y año, situándose en ese momento en la parte más baja de las encontradas en Asturias, País Vasco, Baleares (Marzo, Mercadé, 1999), Castilla y León (GECBSOCALPAR, 2000), y Extremadura (Sánchez de Cos et al, 2000), y sólo ligeramente por encima de la registrada en la provincia de Soria (GECBSOCALPAR, 2000), con 29,9 casos/10<sup>5</sup> hombres. Dicha incidencia se encontraba muy por debajo de la nacional (51,7 casos /10<sup>5</sup> hombres) y europea (55,6 casos /10<sup>5</sup> hombres), respectivamente (Black et al, 1997). En relación con el sexo femenino, la tasa que registraron (4,5 casos /10<sup>5</sup> mujeres) fue de las más altas de nuestro país (Black et al, 1997), junto a las de Menorca, Asturias (Marzo, Mercadé, 1999), y Castilla León (GECBSOCALPAR, 2000), pero inferior a la Europea (10,3 casos /10<sup>5</sup> mujeres) (Black et al, 1997).

En relación con el departamento sanitario de Castellón, la incidencia bruta global encontrada ha sido ligeramente inferior a la provincial (51,2 casos/10<sup>5</sup> habitantes vs 53,4 casos /10<sup>5</sup> habitantes), al igual que la incidencia en hombres (86,7 casos /10<sup>5</sup> hombres vs 90,9 casos /10<sup>5</sup> hombres). En las mujeres, por el contrario, han sido prácticamente iguales (15,5 casos /10<sup>5</sup> mujeres vs 15,7 casos /10<sup>5</sup> mujeres). Monferrer et al (1999), en un trabajo retrospectivo realizado en el área de salud 02 de la provincia de Castellón, obtuvieron una tasa cruda de incidencia similar en varones, y muy inferior globalmente y en mujeres, en relación con las obtenidas por Miravet et al (2001) en el norte de la provincia de Castellón.

Los resultados del departamento de La Plana han mostrado que la incidencia bruta global ha sido ligeramente superior a la provincial (56,6 casos/10<sup>5</sup> habitantes vs 53,4 casos /10<sup>5</sup> habitantes), al igual que la incidencia en hombres (97,9 casos /10<sup>5</sup> hombres vs 90,9 casos /10<sup>5</sup> hombres). Como en el caso anterior, las incidencias en las mujeres han sido prácticamente iguales (15,5 casos /10<sup>5</sup> mujeres vs 15,2 casos /10<sup>5</sup> mujeres).

Finalmente, las poblaciones situadas en la provincia de Castellón pertenecientes al departamento sanitario de Sagunto han mostrado una incidencia bruta global claramente superior a la provincial (61,1 casos /10<sup>5</sup> habitantes vs 53,4 casos /10<sup>5</sup> habitantes). Igualmente las incidencias brutas distribuidas por sexos han sido claramente superiores a las provinciales y al del resto de departamentos sanitarios, tanto en hombres (103,3 casos /10<sup>5</sup> hombres vs 90,9 casos /10<sup>5</sup> hombres) como en mujeres (17,8 casos /10<sup>5</sup> mujeres vs 15,2 casos /10<sup>5</sup> mujeres).

Cuando hemos analizado las diferencias entre los diferentes departamentos sanitarios no hemos encontrado significación estadística entre ellas; sin embargo, creemos que su ausencia no implica necesariamente la ausencia de significación clínica (Álvarez, 2008), pues lo cierto es que durante el periodo de estudio en el departamento de Sagunto se diagnosticaron 10 casos más de CB por cada 100.000 habitantes que en el departamento de Vinaròs, lo cual creemos

importante con independencia de la existencia o no de significación estadística. Clásicamente las diferencias encontradas entre diferentes territorios han sido atribuidas a la diferente distribución poblacional, al hábito tabáquico y/o al ámbito urbano o rural (Miravet et al, 2001, Salas, Ibáñez, 2019). Por otra parte, no hemos podido comparar las tasas de incidencias de los departamentos sanitarios de La Plana y Sagunto encontradas en este trabajo con las de otras publicaciones debido a que no hemos encontrado literatura al respecto.

Al distribuir la incidencia bruta por grupos etarios hemos encontrado que ésta ha ido aumentando de forma progresiva con la edad hasta el grupo de 60-65 años, a partir del cual el aumento ha ido enlenteciéndose hasta detenerse en el grupo de 75-79 años, momento en el que se ha alcanzado el pico (242,6 casos /10<sup>5</sup> habitantes) y ha empezado a disminuir. Esta evolución ha sido muy similar a la encontrada en ambos sexos por separado, si bien en los hombres el aumento ha sido progresivo hasta el grupo de 65-69 años, alcanzándose el pico en el grupo de 75-79 años (435,2 casos /10<sup>5</sup> hombres). En las mujeres el pico se ha alcanzado en el grupo de los 70-74 años (52,8 casos /10<sup>5</sup> mujeres). La evolución de la incidencia en los hombres es similar a la publicada a nivel nacional y europeo, si bien en el caso de las mujeres es muy inferior (ECIS, 2021). Si comparamos la evolución de la incidencia en hombres y mujeres encontrada en nuestro trabajo, observamos en el primer caso un aumento progresivo, ya desde los 40-44 años, que no cesa hasta los 60-65 años; sin embargo, en las mujeres el aumento es lineal, y no cesa hasta alcanzar su pico en el grupo de 70-74 años. Este aumento de la incidencia en mujeres también ha sido observado a nivel comunitario (Salas, Ibáñez, 2019), nacional (Sánchez et al, 2010; Martín-Sánchez et al, 2018), e internacional (Wong et al, 2017). Este hecho debería de traer como consecuencia el establecer como uno de los principales objetivos de cualquier política sanitaria el prevenir el tabaquismo de forma general, pero con más interés, si cabe, en la población femenina.

#### **4.- CONSIDERACIONES SOBRE EL ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA.**

En enfermedades crónicas, tales como el cáncer, la supervivencia se mide como una probabilidad de permanecer vivo durante una determinada cantidad de tiempo. La supervivencia al año o a los cinco años son a menudo expresados como indicadores de la seriedad de una enfermedad y como pronóstico. Típicamente, el pronóstico del cáncer se valora determinando el porcentaje de pacientes que sobrevive al menos cinco años después del diagnóstico, teniendo en cuenta que en realidad el evento considerado no es que se produzca o no la muerte, sino que la muerte sea consecuencia directa de la enfermedad (Pita, 1995).

#### 4.1.- SUPERVIVENCIA GLOBAL.

De acuerdo con nuestros resultados, la supervivencia global media de la muestra de nuestro estudio ha sido de 27,8 meses, la probabilidad de supervivencia al año ha sido del 38,3 %, a los dos años del 25 %, a los tres años del 17,3 %, a los cuatro años del 14,8 % y a los cinco años del 12,7 %.

De acuerdo con la OMS, el CB es la principal causa mundial de mortalidad por cáncer y por enfermedades relacionadas con el tabaco, siendo su supervivencia global a los 5 años para todos los estadios, de sólo el 18 % (Suda et al, 2017; De Groot et al, 2018; Siegel, Miller, Jemal, 2018), bastante superior a la encontrada por nosotros.

Otros autores han publicado también resultados al respecto. Así, Malmberg et al (1996), en un estudio sueco con datos poblacionales y basado en pacientes susceptibles de tratamiento quirúrgico, comunicaron una supervivencia a los 5 años del 8,3%. Zahir y Mirtalebi, (2012), por su parte, comunicaron una supervivencia media a los 5 años del 17,7 %; para Howlander et al (2015), la probabilidad de supervivencia al año oscilaba entre el 15,7 % y el 17,4 %; Woodard, Jones y Jablons (2016), encontraron una supervivencia media a los 5 años de entre el 16 % y el 20 %. Para Álvarez et al (2016), la probabilidad de supervivencia a los 5 años fue inferior al 15 %. Para la American Cancer Society (2019), la supervivencia media es de sólo el 23% para todos los estadios. Más recientemente, Chang, Fang y Gu (2020) han comunicado tasas de supervivencia a los 5 años del 15%, y Siegel, Miller y Jemal (2020) han publicado supervivencias a los 5 años para los CB diagnosticados entre 2009 y 2015, del 19 %. En general, estos resultados no concuerdan con los encontrados por nosotros, de sólo un 12,7 %. Por el contrario, resultados basados en la evidencia (Hsia et al, 2018; Yang et al, 2018; Jao et al, 2018), han mostrado que la supervivencia global del cáncer de pulmón en población asiática a los 5 años es del 12 %, lo cual es concordante con nuestros resultados.

En España, la probabilidad de supervivencia al año es del 37,7% (vs 38,3 %) y a los 5 años del 10,7 % (vs 12,7 %). En el conjunto de Europa, la probabilidad de supervivencia al año es del 39,0 % (vs 38,3 %), y a los 5 años del 13,0 % (vs 12,7 %) (Francisci et al, 2015), datos muy similares a los resultados de nuestro estudio. Existe, sin embargo, cierta variabilidad entre los distintos países. Así, en Portugal la probabilidad de supervivencia al año es del 37,3 % (vs 38,3 %), y a los 5 años del 11,2 % (vs 12,7 %); en Italia la probabilidad de supervivencia al año es del 42,3 % (vs 38,3 %), y a los 5 años del 14,3% (vs 12,7 %); y en Francia la supervivencia al año es del 43,2 % (vs 38,3 %), y a los 5 años del 13,8 % (vs 12,7 %) (Francisci et al, 2015).

Salvo en el caso de Portugal, las probabilidades de supervivencia al 1º y 5º año son ligeramente superiores a las encontradas en nuestro estudio.

En estudios publicados y referidos a periodos anteriores a 2004, la probabilidad de supervivencia al año fue del 36,2 %, a los 2 años del 18,5 %, y a los 3 años del 13,8 % (Sánchez de Cos et al, 2008). En el trabajo de Miravet et al (2004), la supervivencia media global a los 5 años en el departamento sanitario de Vinaròs fue de 15,7 meses, y la probabilidad de supervivencia a los 5 años del 7,2 %, ligeramente inferior a la de otro estudio previo (Miravet et al, 2001) en que, si bien no hubo variaciones a nivel de la supervivencia global, la probabilidad de supervivencia a los 5 años fue del 7,6 %. Dichas probabilidades de supervivencia se encontraban muy por debajo de las encontradas en este trabajo, y también de las encontradas en ese tiempo en USA (14 %) (Travis, Travis, Devesa, 1995), Europa (15 %) (Bonino et al, 1999), y las publicadas para la provincia de Guipúzcoa (12,6 %) (Rezola, Sanzo, 1999); si bien eran superiores a las aportadas por Arias et al (1992) para la provincia de Zaragoza, y similares a la del área de A Coruña (Marzo, Mercadé, 1999).

Así pues, a pesar de los avances diagnósticos y terapéuticos, este grupo de cánceres sigue siendo altamente letal, pues por lo general menos del 15% de los pacientes logran sobrevivir cinco años tras su diagnóstico.

El carcinoma broncogénico (CB) es el más frecuente a nivel mundial (11,6 % de todos los casos) y el que más muertes ha producido en la última década (18,4 % -25,0 %), tanto en hombres como en mujeres (Ferlay et al, 2015; Navarro et al, 2017; Bray et al, 2018; Smida, Bruno, Stabile, 2020; Siegel, Miller, Jemal, 2020), produciendo a nivel mundial 1,7 millones de muertes por año (Bray et al, 2018). La incidencia de CB es aproximadamente igual a la de su mortalidad (Babar, Raj, Anjum, 2020), ya que, la tasa de incidencia-a-mortalidad (incidence-to mortality), entendida como el cociente entre el número de muertes producidas por un tipo de cáncer determinado en un año dado y el número de casos recientemente diagnosticados de ese cáncer en el mismo año, es de 1,14 por cada 10<sup>5</sup> hombres y 1,23 casos por cada 10<sup>5</sup> mujeres (Wong et al, 2017). En la actualidad se estima que el CB supone el 12,9 % de todos los cánceres diagnosticados (Wong et al, 2017).

En la Comunidad Valenciana es el cáncer que más muertes produce en ambos sexos, seguido del de colon y recto (OPC, 2011), siendo, por tanto, una enfermedad de mal pronóstico. Se ha sugerido que su alta mortalidad puede ser considerada como un buen indicador para estimar la frecuencia de este tumor (OPC, 2007).

#### 4.2.- SUPERVIVENCIA POR SEXOS.

Analizada la supervivencia global por sexos, hemos encontrado que la supervivencia de las mujeres ha sido significativamente mayor que la de los hombres (41,3 vs 25,6 meses).

Analizada la probabilidad de supervivencia en el tiempo por sexos, también hemos encontrado como tendencia que para cualquier tiempo transcurrido tras el diagnóstico de CB la probabilidad de supervivencia en las mujeres era mayor que en los hombres: 49,0 % vs 36,6 % al primer año, 33,2 %, vs 23,0 % al segundo año, 25,1 % vs 16,3 %, al tercer año, 20,8 % vs 13,6 % al cuarto año, y 18,4 % vs 12,0 % al quinto año, respectivamente. Por tanto, es evidente que la supervivencia global de las mujeres es significativamente mayor que la de los hombres; sin embargo, cuando comparamos las probabilidades de supervivencia por año transcurrido tras el diagnóstico, si bien se mantiene la misma tendencia, se pierde, sin embargo, dicha significación.

Estas diferencias en la supervivencia por sexos se mantienen en la Comunidad Valenciana, donde la supervivencia estimada a los 5 años es del 11,5 % en hombres y del 17,5 % en mujeres (Salas, Ibáñez, 2019), datos muy similares a los encontrados en este trabajo. También a nivel nacional, y en países de nuestro entorno como Portugal, Francia e Italia, la probabilidad de supervivencia en las mujeres es mayor que en los hombres. Lo mismo ocurre en toda la Unión Europea, con una probabilidad de supervivencia al año en mujeres del 42,0 % y a los 5 años del 14,5 %, mientras que en los hombres es del 36,5 % y del 10,4 %, respectivamente (Francisci et al, 2015; ECIS, 2021). También encontramos diferencias en el mismo sentido en Estados Unidos, aunque las mismas han ido disminuyendo en los últimos años (NCI, 2019), y en Japón (Kinoshita et al, 2017). En un metaanálisis publicado en 2011 se concluyó que las mujeres vivían más que los hombres, independientemente del estadio al diagnóstico, tipo histológico y hábito tabáquico (Nakamura et al, 2011). En contra de los resultados descritos, Miravet et al (2004), no encontraron diferencias significativas entre la supervivencia de hombres y mujeres en un estudio realizado sobre la evolución del carcinoma broncopulmonar entre los años 1993 y 2002 en el departamento sanitario de Vinaròs, como tampoco las encontraron Parente et al (2011), en un estudio realizado en Orense, entre 1999 y 2006.

No obstante los resultados obtenidos, coincidentes con los de la mayoría de autores reseñados, existen autores que predicen que este modelo se invertirá para el año 2045 si persisten las actuales tendencias en las mujeres en relación con el hábito tabáquico (Siegel et al, 2015). En este mismo sentido, un análisis global reciente ha pronosticado que la mortalidad por CB en la población femenina aumentará un 43 % entre 2015 y 2030 (Martín-Sánchez et al, 2018), probablemente debido al aumento de las tasas de incidencia en este grupo de población.

En el cáncer broncogénico, las diferencias de supervivencia entre sexos han sido explicadas clásicamente por la diferente relación exposición/consumo de tabaco entre hombres y mujeres; sin embargo, deben existir otros factores que influyan en ellas (Salas, Ibáñez, 2019). Así, estas diferencias también se han atribuido: 1) al diagnóstico más precoz del CB en las mujeres, es decir en estadios más tempranos, lo cual permitiría el tratamiento quirúrgico, 2) a la mayor incidencia de mutaciones en el EGFR, lo que permitiría la aplicación de tratamientos específicos con terapias dirigidas e inmunoterapia (Pinto et al, 2018), y 3) al hallazgo de adenocarcinomas en las mujeres en los estudios de cribado con TAC de baja dosis (Jemal et al, 2018, Kinoshita et al, 2017, Francisci et al, 2015, De Alencar, Formiga, De Lima, 2020).

Un punto que queda por aclarar, sin embargo, es el del posible papel de los estrógenos en la carcinogénesis, progresión, pronóstico, y respuesta al tratamiento del CB (Smida, Bruno, Stabile, 2020).

En este sentido, el CB en no fumadores es diagnosticado más frecuentemente en mujeres, en ocasiones con antecedentes de infección por el virus del papiloma (Li et al, 2009). Suelen ser adenocarcinomas en pacientes que tienden a ser más jóvenes, que responden mejor al tratamiento, y que, por tanto, tienen mejor pronóstico debido a la más frecuente aparición de “mutaciones procesables” (actionable mutations), las cuales posibilitan tratamientos dirigidos con inhibidores del receptor de la tirosinkinasa (De Alencar, Formiga, De Lima, 2020). Por ejemplo, los reordenamientos de ALK son más frecuentes en adenocarcinomas de no fumadores que en los carcinomas de células escamosas y/o en los adenocarcinomas de fumadores (Smolle, Pichler, 2019).

En relación con los estrógenos, y tal y como ya ha sido comentado en la Introducción de este trabajo, las distintas características epidemiológicas, histológicas y biológicas del CBNCP en hombres y mujeres, junto con los abundantes datos preclínicos y clínicos existentes en la actualidad, han evidenciado que el  $\beta$ -estradiol podría jugar un importante papel en la carcinogénesis, pronóstico y respuesta al tratamiento del CBNCP; sin embargo, el papel de la vía de los estrógenos en el desarrollo del CBNCP es polifacético y, como ya se ha comentado, aún no está totalmente definido (Smida, Bruno, Stabile, 2020).

En efecto, coincidiendo con otros estudios (Provencio et al, 2019), nuestros resultados han mostrado que la incidencia del CB en hombres ha sido mayor que la de las mujeres para cualquier grupo de edad, y que la mayor incidencia en las mujeres se ha dado en edades en las que éstas se encuentran ya claramente en periodo menopáusico, lo cual iría en contra del supuesto papel carcinogénico de los estrógenos. Además, existen datos que apuntan a que los

ciclos menstruales largos y la paridad podrían ser factores protectores frente al cáncer de pulmón (North, Christiani, 2013).

Estos datos no contraindican, sin embargo, el posible papel de los estrógenos como factores promotores del mantenimiento y desarrollo de la enfermedad. Así, las diferentes mutaciones conducentes al desarrollo del CB expresarían un aumento del número de receptores en las células tumorales para el  $\beta$ -estradiol y la enzima aromatasa (Rodríguez et al, 2008; Stabile et al, 2011), lo que aumentaría la síntesis local de  $\beta$ -estradiol (Niikawa et al, 2008) y explicaría, a su vez, sus efectos proliferativos sobre el tumor (Stabile et al, 2002; Hershberger et al, 2009), y su acción moduladora sobre el microambiente tumoral, a través de la regulación del número y función de las células estromales (Péqueux et al, 2012), mieloides (Chen et al, 2005; Qian, Pollard, 2010) y linfocitarias infiltrantes del tumor (Dannenfelser et al, 2017), y de los puntos de control inmunitario (Yang et al, 2017).

Es razonable, por tanto, marcar la vía de los ER como objetivo terapéutico, e investigar mediante más estudios clínicos el efecto de los antiestrógenos e inhibidores de la aromatasa en el tratamiento del CB. A este respecto ya existen estudios que han mostrado que en modelos de xenoinjerto de CB, la administración del antiestrógeno fulvestrant da como resultado la supresión del crecimiento del tumor (Stabile et al, 2002; Siegfried et al, 2017; Márquez-Garbán et al, 2019; Almotlak, Farooqui, Siegfried, 2020), que la administración de fulvestrant previene la carcinogénesis en ratones expuestos al carcinógeno del tabaco NNK, lo que sugiere el posible valor del uso de los antiestrógenos como agente protector contra el CB inducido por el tabaco (Stabile et al, 2012), que inhibidores de la aromatasa, como el anastrozol y el exemestane, son efectivos a la hora de inhibir el crecimiento y la incidencia de CBNCP en modelos murinos (Weinberg et al, 2005; Stabile et al, 2012; Stabile et al, 2018), y que el uso combinado de fulvestrant y anastrozol posee un efecto inhibitorio sinérgico sobre la iniciación y progresión de los tumores pulmonares en los modelos anteriormente descritos (Stabile et al, 2012). Asimismo, se ha evaluado el uso de antiestrógenos en combinación con inhibidores de la tirosinkinasa, observándose un efecto antitumoral superior al de la monoterapia (Stabile et al, 2005; Siegfried et al, 2012; Siegfried et al, 2017; Almotlak, Farooki, Siegfried, 2019). Por otra parte, se ha visto que las mujeres postmenopáusicas en tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos y progestágenos tienen un incremento de la mortalidad por CB (Ganti et al, 2006; Chlebowski et al, 2010), y que el riesgo de muerte por CB durante el tratamiento hormonal sustitutivo disminuye tras el abandono del tratamiento (Chlebowski et al, 2016). El riesgo de desarrollar un CB con el tratamiento hormonal sustitutivo es tiempo dependiente, ya que al cabo de 10 años o más de tratamiento dicho riesgo ha aumentado hasta un 50 % (Slatore et al, 2010).

#### 4.3.- SUPERVIVENCIA POR GRUPOS ETARIOS.

Analizada la supervivencia global por grupos etarios hemos encontrado que ésta se ha mantenido sin grandes variaciones y sin un patrón temporal definido hasta el grupo de edad de los 70-74 años, a partir del cual ya ha empezado a disminuir de manera significativa. Analizada la posible existencia de diferencias de género en la supervivencia media global de cada grupo etario hemos encontrado que el patrón es similar en hombres y mujeres, y que la supervivencia de las mujeres ha sido mayor que la de los hombres, de manera significativa, en los grupos de 35-39 años, 45-49 años, 55-59 años, 65-69 años, 70-74 años, y 75-79 años, y no significativa en los grupos de 50-54 años y 60-64 años, habiendo sido inferior en el grupo de 40-44 años. Estos resultados concuerdan, además, con la influencia de la edad sobre el estado final vital encontrada en nuestro trabajo, ya que al finalizar la recogida de datos (enero de 2020) la edad de los vivos era de  $62,7 \pm 9,9$  años, en tanto que la de las personas fallecidas era de  $68,1 \pm 11,4$  años. Es evidente, por tanto, que la supervivencia del CB disminuye en los grupos de mayor edad.

Los resultados de nuestro estudio son concordantes con los publicados a nivel nacional (Sánchez de Cos et al, 2008) e internacional (Francisci et al, 2015; Lu et al, 2019), donde la supervivencia fue mayor en los grupos de menor edad.

El patrón seguido por las diferencias de supervivencia entre hombres y mujeres por grupos etarios ha sido muy similar al encontrado recientemente en Hungría por Bogos et al (2021) y al de otros países europeos (ECIS, 2021). El origen de estas diferencias no está bien establecido, siendo probable que sea multifactorial (Kinoshita et al, 2017, Bogos et al, 2021).

La distribución de la mortalidad del carcinoma broncogénico según edad y sexo representa 90 de cada cien muertes en mayores de 55 años, tanto en hombres como en mujeres. La franja de 55 a 75 años supone 47,2 de estas muertes cada 100 en los hombres, mientras que en las mujeres es del 37 cada cien (OPC; 2007). Es, además, el tumor más frecuente en hombres entre los 30 a 54 años (OPC, 2011). El promedio de edad al que mueren los pacientes de CB es de 40 o más años en hombres y de 60 o más años en mujeres (Siegel, Miller, Jemal, 2020).

#### 4.4.- SUPERVIVENCIA SEGÚN EL TIPO HISTOLÓGICO.

De acuerdo con los resultados del presente trabajo, el tipo histológico con mayor supervivencia global ha sido el tipo glándulas salivales, con 62,0 meses de promedio, aunque por desgracia ha sido también el menos frecuente; y el de supervivencia más corta, el conjunto de tumores catalogados como de “carcinomas de células no pequeñas”, con 12,3 meses. La

supervivencia global del adenocarcinoma, tipo histológico más frecuente, ha sido de 35,2 meses, la del carcinoma epidermoide de 35,0 meses, la del carcinoma de células grandes de 24,3 meses, y la del de células pequeñas (CBCP) de 17,7 meses. Analizada la posible existencia de diferencias entre las supervivencias de los distintos tipos histológicos más frecuentes, hemos encontrado que el CBCP ha tenido una supervivencia significativamente menor que la del carcinoma de células grandes, y que la de éste ha sido inferior, a su vez, a la del adenocarcinoma y carcinoma epidermoide; sin embargo, no hemos encontrado diferencias significativas entre las supervivencias de estos dos últimos, por lo que es evidente que la supervivencia de los tipos indiferenciados ha sido menor que la del resto de tipos histológicos. Nuestros resultados han puesto también de manifiesto este hecho en la situación vital final de los pacientes (vivos vs fallecidos) al finalizar la recogida de datos.

Estos resultados contrastan con los publicados en Europa, Estados Unidos y Japón, donde los diferentes autores han encontrado supervivencias del adenocarcinoma significativamente mayores que las del carcinoma epidermoide (Francisci et al, 2015; Kinoshita et al, 2017; NCI. 2019). Por otra parte, desde hace años la supervivencia media de los pacientes con CBCP permanece estancada. Según las distintas series, la mediana de supervivencia para pacientes con enfermedad limitada es de 15 a 20 meses, y para aquellos con enfermedad extendida, de 8-11 meses. Por otra parte, la supervivencia a 5 años es aproximadamente el 20 % en los casos de enfermedad limitada, y menor del 5 % en los de enfermedad extendida (López-González et al, 2017). La mediana de supervivencia global del carcinoma de células pequeñas de nuestro estudio ha sido de 7,1 meses.

En el trabajo realizado por Miravet et al (2004) sobre la evolución del carcinoma broncopulmonar en el departamento sanitario de Vinaròs entre 1993 y 2002, estos autores encontraron que la peor supervivencia correspondió al CBCP con 11,4 meses de promedio, y que las supervivencias del resto de tipos histológicos fueron de 16,5 meses para el carcinoma epidermoide, 15,2 meses para el adenocarcinoma, y 14,8 meses para el carcinoma de células grandes, no existiendo diferencias significativas entre los distintos tipos histológicos. Estos resultados coincidieron con los encontrados previamente por Marzo y Mercadé (1999), y Rezola y Sanzo (1999,) y, posteriormente, por Sánchez de Cos et al (2008). Es evidente, por tanto que los resultados del presente estudio han mejorado los encontrados por Miravet et al (2004) y el resto de autores citados, para cualquier tipo histológico.

Analizada la posible influencia del sexo sobre la supervivencia global de cada tipo histológico hemos encontrado que la supervivencia de las mujeres ha sido mayor que la de los hombres, de forma significativa en el carcinoma de células pequeñas, en el carcinoma de células

no pequeñas, en el adenocarcinoma, y en el carcinoide, y de forma no significativa en el carcinoma epidermoide y en el carcinoma de células grandes.

La mayor supervivencia de las mujeres en estos casos ha sido atribuida por diferentes autores (Yoshida et al,2016; Kinoshita et al, 2017; Jemal et al, 2018) a la realización de diagnósticos en estadios más iniciales, al aumento de detección de casos en los estudios de cribado con TAC de baja dosis, que se realizan tanto en Estados Unidos como en Japón, y que, como consecuencia de lo anterior, traen consigo un aumento de intervenciones quirúrgicas. Antes de la realización de las pruebas de screening, en USA la mayoría de CB diagnosticados en estadios precoces fueron como consecuencia de hallazgos incidentales (Jemal et al, 2018). Deben existir, sin embargo, otras causas que expliquen estas diferencias, pues en España no se realizan estudios de cribado y la supervivencia de las mujeres también es mayor que la de los hombres. En Europa se ha realizado recientemente un estudio de cribado con TAC de baja dosis que ha demostrado disminuir la mortalidad en más del 20 %, aunque con una aplicación muy desigual en los países (De Koning et al, 2018). Lo más probable es que este aumento sea de causa multifactorial, por lo que habrán de realizarse más estudios que puedan explicar estas diferencias de forma concluyente.

#### 4.5.- SUPERVIVENCIA SEGÚN EL ESTADIO CLÍNICO.

El análisis de la supervivencia por estadios clínicos ha mostrado que la misma ha ido disminuyendo a medida que aumentaba el estadio. En este sentido, y como era de esperar, el estadio IA ha sido el que ha presentado una mayor supervivencia (102,3 meses) en contraposición al estadio IV, con tan sólo 12,4 meses. En relación con el resto de estadios, y estudiada la posible existencia de diferencias significativas entre las supervivencias globales dependiendo de los mismos, hemos encontrado que éstas han sido significativas entre el estadio IA y IB, IIB y IIIA, IIIA y IIIB, y IIIB y IV. Las diferencias encontradas entre los estadios IB y IIA, y IIA y IIB no han sido, sin embargo, significativas. En este sentido, Salas e Ibáñez (2019), también comunican diferencias estadísticamente significativas entre las supervivencias relativas de los diferentes estadios, tanto en hombres como en mujeres, a excepción de las de los estadios I y II en hombres. Nuestros resultados también han puesto de manifiesto este hecho en la situación vital final de los pacientes (vivos vs fallecidos), pues al finalizar la recogida de datos sólo en el estadio IA el número de vivos era mayor que el de fallecidos; en el resto de estadios se han invertido las diferencias (mayor número de fallecidos que de vivos), incrementándose éstas a medida que aumentaba el estadio.

Al analizar la supervivencia por estadios en ambos sexos, hemos encontrado el mismo patrón de evolución en ambos sexos; sin embargo, la tendencia general ha sido que las mujeres tuvieran una supervivencia más alta que la de los hombres para cualquier estadio clínico. En este sentido, (Barquín et al, 2020) han comunicado en un estudio realizado en nuestro país en pacientes oncológicos en estadio IV tratados, una mayor supervivencia en mujeres (19 meses de mediana) que en hombres (10 meses de mediana), independientemente de la existencia de mutaciones en el EGFr, Estas cifras son superiores a las encontradas en nuestro estudio, que han sido de 7,0 y 3,6 meses de mediana, respectivamente. No obstante, es importante hacer notar que la supervivencia encontrada en nuestro trabajo es global, en tanto que la publicada en el trabajo de Barquin et al (2020) hace referencia a casos tratados, lo cual supone un sesgo importante.

Nuestros resultados coinciden en líneas generales con los aportados por otros autores. Así, y por orden cronológico, en la literatura encontramos que Sánchez de Cos et al (2008), comunicaron supervivencias en nuestro país de 24,5 meses de mediana en los estadios I y II, de 9 meses en los estadios IIIA y IIIB, y de 5 meses en el estadio IV, cifras muy inferiores a las encontradas en nuestro estudio. Roberts et al (2010), encontraron que el tiempo de supervivencia media de los pacientes en estadio IV osciló entre 3 meses y 1 año; para Bach et al (2012), por su parte, la tasa de supervivencia de los pacientes con enfermedad localizada llegó hasta el 55,2 %; sin embargo, sólo un 16 % de los pacientes eran diagnosticados en estadios iniciales de la enfermedad; para Woodard, Jones y Jablons (2016), la supervivencia media fue de alrededor del 73 % en el estadio IA, y del 13 % en el estadio IV. La 8ª edición de la clasificación TNM del CB mostró una supervivencia global por estadio clínico a los 2 y 5 años que osciló entre el 97 % y 92 % para pacientes en estadio I, y entre el 10 % y 0 % para pacientes en estadio IV, respectivamente (Goldstraw et al, 2016). Otros resultados basados en la evidencia (Hsia et al, 2018; Yang et al, 2018; Jao et al, 2018), han mostrado que la supervivencia global del cáncer de pulmón en población asiática a los 5 años es del 70-85 % para el estadio I; menos del 30 % para la enfermedad localmente avanzada, y menos del 5 % para los enfermos con metástasis. El National Cancer Institute (NCI, 2019), ha comunicado tasas de supervivencia a los 5 años del 57.4 % para el estadio I, y del 5,2 % para estadios avanzados con metástasis. Para Siegel, Miller, Jemal (2020), la tasa de supervivencia relativa a los 5 años es del 5 %; sin embargo, esa misma tasa de supervivencia para estadios iniciales con enfermedad localizada es del 57 %. Finalmente, para Myers y Wallen (2020), más del 80 % de los pacientes con CB avanzado han fallecido a los 5 años.

Así pues, en el análisis por estadios se observa que la supervivencia va descendiendo progresivamente a medida que aumentan estos, produciéndose un descenso brusco en el estadio IV (cáncer con metástasis a distancia), tanto en hombres como en mujeres (Salas, Ibáñez, 2019).

La mayoría de los CB se encuentran en un estadio avanzado en el momento de su diagnóstico (Siegel, Miller, Jemal, 2018), por lo que, a pesar de los avances producidos en el tratamiento, su pronóstico sigue siendo malo (Myers, Wallen, 2020). Estas altas tasas de mortalidad del CB son atribuibles, al menos en parte, a su diagnóstico en estadios avanzados, con diseminación regional y a distancia en aproximadamente el 80 % de los casos, y a que en estos estadios el tratamiento es menos efectivo. De ahí que el papel esencial de un diagnóstico precoz para la supervivencia del CB esté bien establecido (NCI, 2019).

En relación con el estadio patológico, nuestros resultados han mostrado que el tamaño del tumor (pT) y el número de ganglios afectados (pN) influyen sobre las tasas de supervivencia, de tal forma que, por lo general, ésta disminuye a medida que aumenta el tamaño tumoral y el número de ganglios afectados. Así, al comparar el tamaño del tumor hemos encontrado la existencia de diferencias significativas entre las supervivencias del grupo pT1 y pT2, y pT3 y pT4, pero no entre las supervivencias de los grupos pT2 y pT3, lo cual concuerda con los resultados encontrados al analizar la supervivencia según los estadios clínicos (cTNM), y con los publicados en la octava edición del TNM (Travis et al, 2015; Goldstraw et al, 2016; Detterbeck et al, 2016b). Estas diferencias de supervivencia según el tamaño del tumor también han sido objetivadas en el caso de los mesoteliomas (Nowak et al, 2016).

En relación con el número de ganglios afectados tras la cirugía, también hemos encontrado diferencias significativas entre los tumores operados en estadio pN0 y pN1, y pN1 y pN2, pero no entre pN2 y pN3; sin embargo, en la octava edición del TNM se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos (Detterbeck et al, 2016b).

Al distribuir la muestra de estudio por sexos hemos encontrado que tanto hombres como mujeres han seguido el mismo patrón general, y que la supervivencia en las mujeres ha sido significativamente mayor que la de los hombres en los estadios pT1 y pT3, pero no en los estadios pT2 y pT4. En relación con el pN, la supervivencia de las mujeres ha sido significativamente mayor que la de los hombres para los tumores operados en estadio pN0, mientras que para el resto de estadios (pN1, pN2 y pN3) las diferencias no han sido estadísticamente significativas.

Nuevamente se pone de manifiesto la importancia de un diagnóstico precoz, ya que su realización implica un tamaño tumoral menor y un menor número de ganglios afectados, lo cual

trae consigo un aumento de la supervivencia, incluso entre pacientes intervenidos quirúrgicamente.

#### 4.6.- SUPERVIVENCIA SEGÚN LA LOCALIZACIÓN DEL TUMOR.

Analizada la supervivencia global según la localización del tumor, hemos observado que los tumores localizados en los lóbulos superior, medio e inferior han presentado una mayor supervivencia global que los localizados en pulmón, tráquea o bronquios, existiendo diferencias altamente significativas entre las distintas localizaciones; sin embargo, al analizar la relación de esta variable con el estadio final hemos encontrado que al finalizar la recogida de datos el número de fallecidos (>85 %) era mucho mayor que el de vivos (<15 %) para cualquier localización.

No podemos comparar nuestros resultados con los de otros autores, dado que no hemos encontrado literatura al respecto.

#### 4.7.- SUPERVIVENCIA SEGÚN EL TRATAMIENTO.

Tal y como ya ha sido comentado con anterioridad, el Registro de Tumores de Castellón no recoge el tratamiento recibido por los pacientes, por lo que el análisis realizado a este respecto en nuestro estudio ha tenido que ser necesariamente muy limitado. En efecto, del total de la muestra de estudio únicamente hemos podido deducir aquellos pacientes que habían sido operados en aquellos casos en los que en sus datos estaba especificado el estadio patológico (pTNM), que se obtiene a partir de las piezas quirúrgicas; sin embargo, no sabemos si en el registro están incluidos todos los pTNM de los pacientes operados, si recibieron algún tratamiento coadyuvante, ni tampoco el tratamiento recibido por los pacientes no operados.

Con todas estas limitaciones, y una vez analizada la supervivencia global media de los casos en los que sabemos que se pudo llevar a cabo el tratamiento quirúrgico, hemos encontrado que la supervivencia ha sido mayor en los casos operados que en los no operados, con independencia del tamaño tumoral y del grado de afectación ganglionar en el momento de la intervención quirúrgica. Estos resultados no se han visto influidos por el sexo de los pacientes.

En pocos puntos existe tanta unanimidad en la literatura científica como en el de que el tratamiento quirúrgico en cualquier estadio clínico aumenta la supervivencia de los pacientes con carcinoma broncogénico. Así, Miravet et al (2004) encontraron una mayor supervivencia en pacientes tratados con cirugía, con una diferencia muy significativa respecto a lo no intervenidos. En su trabajo, la media de supervivencia en pacientes tratados quirúrgicamente fue

de 37,7 meses, y en el resto de 11,8 meses. Marzo y Mercadé (1999), y Padilla et al (1999), en sendos trabajos previos, también encontraron una mayor supervivencia en aquellos pacientes a los que se les practicó una resección quirúrgica. En los trabajos de Sánchez de Cos et al (2008) y Parente et al (2010), también se comunicó que la supervivencia fue mayor en los pacientes operados que en los que no se pudo intervenir quirúrgicamente, a pesar de que Taylor et al (2012) y Kelsey et al (2013) han comunicado entre un 23,0 % y un 29,1 % de recidivas en pacientes intervenidos en estadios iniciales con fines curativos.

En relación con el sexo, se han publicado trabajos referidos tanto a Europa como a Estados Unidos y Japón que comunican que entre pacientes intervenidos la supervivencia de las mujeres es mayor que la de los hombres, sin que se conozca la razón de ello (Yoshida et al, 2016; Kinoshita et al, 2017; Jemal et al, 2018).

Así pues, la cirugía, considerada como factor pronóstico de supervivencia, ha demostrado que mejora la supervivencia respecto a los pacientes que no la han recibido. Sin embargo, podrían existir covariables que influyeran en la diferente supervivencia de los pacientes con y sin cirugía, tales como el tipo histológico, estadio, quimio y radioterapia, etc. Para minimizar estas diferencias y poder evaluar mejor el efecto de la cirugía se ha desarrollado el “pareamiento por puntaje de propensión” o PSM (Propensity Score Matching) (Song et al, 2020). Antes del PSM el tiempo medio de supervivencia de los pacientes que habían sido intervenidos quirúrgicamente fue significativamente mayor que el de quienes no habían sido intervenidos, lo cual estuvo en concordancia con los resultados encontrados tras la aplicación del PSM (Song et al, 2020).

Los estudios de supervivencia del cáncer son fundamentales para conocer la eficacia del tratamiento; sin embargo, hasta la introducción de los nuevos tratamientos la mayoría de los trabajos correspondían a series quirúrgicas (Mountain et al, 1987; Mañé et al, 1994; Malmberg et al, 1996; Padilla et al, 1999) y, por tanto, ofrecían una visión muy sesgada de este dato, pues incluía sólo a pacientes con menor extensión tumoral, edad, comorbilidad, y mejor estado general. Es a partir de los estudios que incluían la quimioterapia tradicional, la radioterapia, y la introducción de los nuevos tratamientos con las terapias dirigidas y la inmunoterapia, cuando los estudios de supervivencia han adoptado una visión más global. En este sentido hay publicados gran cantidad de trabajos dirigidos a evaluar la efectividad de los nuevos tratamientos en términos de aumentos de la supervivencia.

Así, Miravet et al (2004) ya encontraron en su trabajo una mejoría pequeña, aunque estadísticamente significativa, de la supervivencia de los pacientes en estadio IIIB y IV que recibieron quimioterapia respecto a los que sólo recibieron tratamiento paliativo, resultados que coincidieron con los de otros estudios que valoraron las ventajas de la quimioterapia en este tipo

de pacientes con enfermedad extendida, incluso con buena calidad de vida (Cullen et al, 1999; Vansteenkiste et al, 2001; Sánchez de Cos, 2002).

Para el NSCLCCG (1995), Albain et al (2005); Burdett, Stewart, Rydzewska, (2006), Aupérin et al (2010), y Navarro et al (2017), el tratamiento coadyuvante con cirugía, quimioterapia y/o radioterapia parece ser que disminuye el riesgo de muerte y mejora la supervivencia a los 5 años.

Más recientemente, la introducción de las nuevas terapias dirigidas (fármacos antiangiogénicos, inhibidores de la tirosinkinasa, etc) e inmunoterapia (fármacos inhibidores de los puntos de control inmunitario) ha demostrado una mejoría significativa de la supervivencia y de la calidad de vida en comparación con el mejor tratamiento de soporte (Shepherd et al, 2000; Hanna et al, 2004; Reck et al, 2014; Postow, Callahan, Wolchok, 2015; Brahmer et al, 2015; Borghaei et al, 2015; Herbst et al, 2016).

Asimismo, las inmunoterapias dirigidas a los puntos de control inmunitario, incluidas PD-1 / PD-L1 y la proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA-4), anticuerpos monoclonales u otros productos bioterapéuticos, incluidas las células T modificadas por el receptor de antígeno quimérico (CAR), y las vacunas contra el cáncer, han logrado beneficios notables en el tratamiento de múltiples cánceres (Mahoney, Rennert, Freeman, 2015, Anwer et al, 2017; Klausen et al, 2019), especialmente del CBNCP (Ohaegbulam et al, 2015; Bryan, Donington, 2019).

Provencio et al (2019) y Garrido et al (2019), comunican que la introducción de las nuevas terapias dirigidas y de la inmunoterapia han conseguido aumentos significativos de la supervivencia, fundamentalmente en mujeres no fumadoras y diagnosticadas de adenocarcinoma.

Antonia et al (2017) y Antonia et al (2018), también comunican aumentos de la supervivencia tras la introducción de la inmunoterapia, advirtiendo de que puede que sea aún pronto para evaluar su verdadero efecto sobre la supervivencia, dada su reciente introducción en el tratamiento del carcinoma broncogénico, por lo que serán necesarios más estudios en el futuro.

Finalmente, en los pacientes con CBCP, tanto en casos de enfermedad limitada como extendida, no hay duda del beneficio de la quimioterapia en comparación con el mejor tratamiento de soporte (Ettinger et al, 2005; Baas et al, 2006; Horn et al, 2009).

A pesar de los aumentos de supervivencia comunicados en los anteriores estudios, y de acuerdo con los resultados del presente trabajo, habrá que convenir que el tratamiento quirúrgico para cualquier estadio clínico es el más eficaz en términos de supervivencia, que cualquier otra terapéutica convencional que no lo incluya, teniendo en cuenta que la

combinación de cirugía, quimioterapia, la radioterapia es sólo moderadamente eficaz en estadios avanzados (Guida et al, 2008; Zhou et al, 2018; Bryan, Donington, 2019), y que la introducción de las nuevas terapias dirigidas e inmunoterapia de momento parece ser que sólo han permitido pequeños avances en este sentido. En cualquier caso, los estudios sobre incidencia, mortalidad y supervivencia a realizar en un futuro resultarán esenciales para conocer el impacto de los avances terapéuticos en esta enfermedad (Miravet et al, 2004; Antonia et al, 2017; Antonia et al, 2018).

#### 4.8.- SUPERVIVENCIA SEGÚN EL AÑO DE DIAGNÓSTICO.

En relación con la supervivencia según el año de diagnóstico, y dado que en los estudios de supervivencia ésta se mide en términos de probabilidad de estar vivo al cabo de un determinado tiempo (Pita, 1995), nuestros resultados han mostrado que las probabilidades de estar vivo para cualquier periodo de tiempo tras los primeros 5 años de diagnóstico han sido mayores en 2017 que las que habían en 2004. Por tanto, claramente han aumentado. Así, en términos globales la probabilidad de supervivencia en el primer año ha aumentado un 8,5 %, en el segundo un 10,2 %; en el tercero un 13,2 %, en el cuarto un 15,9 %, y en el quinto (referido a 2016), un 10,4 %. En hombres, las diferencias porcentuales han sido de un 8,2 % el primer año, un 10,6 % el segundo, un 13,4 % el tercero, un 15,3 % el cuarto, y un 7,6 % el quinto (referido a 2016). Finalmente, en mujeres las diferencias porcentuales han sido de un 3,6 % el primer año, un 2,7 % el segundo año, un 13,1 % el tercero, un 18,9 % el cuarto año, y un 22,1 % el quinto año (referido a 2016). No hemos encontrado diferencias de género (hombres vs mujeres) entre las probabilidades de supervivencia para un mismo año; sin embargo, el aumento de supervivencia del 2º año ha sido significativamente mayor en los hombres que en las mujeres, en tanto que lo contrario ha ocurrido en el 5º año.

Cuando hemos analizado la evolución de la supervivencia desde el punto de vista del promedio y de la mediana del tiempo vivido por los pacientes de estudio, los resultados no son, sin embargo, tan optimistas ya que, aunque hemos encontrado aumentos de supervivencia estadísticamente significativos durante el periodo de tiempo de este estudio, lo cierto es que la supervivencia media global en el año 2017 (17,4 meses) no ha sido superior que la que existía en 2004 (18,5 meses). Comparadas las medianas, sí hemos observamos que la de 2017 ha sido ligeramente superior a la de 2004 (8,2 vs 6,9 meses). Los años de mayor supervivencia en términos de media aritmética fueron 2009 y 2011 (22,9 meses), y 2016 en términos de mediana (10,0 meses), y 2017 el de supervivencia más corta en términos de media aritmética (17,4 meses), y 2006 en términos de mediana (5,7 meses). La diferencia entre las supervivencias

medias de 2004 y 2017 ha supuesto una pérdida de 1,1 meses, en tanto que la diferencia entre las medianas ha supuesto una ganancia de 1,3 meses.

En los hombres hemos encontrado que la supervivencia media global en el año 2017 (17,1 meses) tampoco ha sido superior a la que existía en 2004 (18,1 meses). Comparadas las medianas también hemos observado que la de 2017 era ligeramente superior a la de 2004 (8,3 vs 6,7 meses). El año de mayor supervivencia en términos de media aritmética fue 2008 (22,6 meses), y 2015 en términos de mediana (9,5 meses), y los de supervivencia más corta fueron 2017 en términos de media aritmética (17,1 meses), y 2006 en términos de mediana (4,6 meses). La diferencia entre las supervivencias medias de 2004 y 2017 ha supuesto una pérdida de 1,0 mes, en tanto que la diferencia entre las medianas ha supuesto una ganancia de 1,6 meses.

En las mujeres, por su parte, hemos encontrado que la supervivencia media global en el año 2017 (18,2 meses) tampoco ha sido superior a la que existía en 2004 (22,4 meses). Comparadas las medianas hemos observado en este caso que la de 2017 ha sido inferior a la de 2004 (7,5 vs 8,1 meses). El año de mayor supervivencia, tanto en términos de media aritmética (41,7 meses) como de mediana (19,9 meses) fue 2005, y el de supervivencia más corta fue 2017 en términos de media aritmética (18,2 meses), y 2007 en términos de mediana (5,8 meses). La diferencia entre las supervivencias medias entre 2004 y 2017 ha supuesto una pérdida de 3,2 meses, en tanto que la diferencia entre las medianas ha supuesto una pérdida de 0,6 meses.

Analizada la existencia de diferencias entre la supervivencia global media de los quinquenios 2004-2008 y 2013-2017 sí hemos encontrado que la supervivencia del segundo quinquenio ha sido significativamente mayor que la del primero (24,2 vs 21,9), habiendo supuesto una ganancia de 2,3 meses. En relación con las medianas, la del segundo quinquenio (9,0 meses) también ha sido mayor que la del primero (6,0 meses), siendo la ganancia en este caso de 3,0 meses. Estos resultados ya serían más concordantes con los encontrados al analizar las probabilidades de supervivencia.

Las diferencias encontradas al analizar la evolución de las supervivencias promedio y las medianas han tenido en algún momento del periodo de tiempo estudiado significación estadística, y podríamos concluir que las probabilidades de supervivencia del cáncer de pulmón han aumentado durante el periodo de estudio y que la supervivencia del segundo quinquenio ha aumentado respecto a la del primero; sin embargo; nuevamente debemos diferenciar entre significación estadística y clínica, pues lo cierto es que en términos de tiempo vivido nuestros resultados resultan dramáticos, ya que en la provincia de Castellón, al finalizar la recogida de datos en 2017, la supervivencia ha disminuido un promedio de 5,5 meses en los hombres y 23,5 meses en las mujeres en relación con la existente en algún momento del periodo de tiempo comprendido entre 2004 y 2017. En el conjunto de la muestra utilizada en este estudio los

pacientes pueden haber recibido cualquier modalidad de tratamiento, por lo que los resultados obtenidos deberían hacernos pensar que quizás las políticas sanitarias llevadas a cabo en relación con el tabaquismo y otros factores relacionados con la etiopatogenia del carcinoma broncogénico deberían ser revisadas, en la necesidad de buscar y encontrar algún método de screening que permita un diagnóstico precoz del carcinoma broncogénico y, en consecuencia, su tratamiento quirúrgico, el único cuya eficacia real hoy por hoy está fuera de toda duda y, finalmente, que quizás haya que esperar para conocer el impacto de los nuevos tratamientos con fármacos de última generación sobre la supervivencia e, incluso, revisarse los protocolos de tratamiento actuales con vistas a mejorar la relación coste/beneficio.

Al comparar nuestros resultados con los de otros autores hemos encontrado que:

Rovira et al (1993), comunicaron una tasa cruda media de mortalidad por cáncer de tráquea, bronquios y pulmón para el área sanitaria 01, que abarca todo el norte de la provincia de Castellón, de 34,7 casos /10<sup>5</sup> habitantes, 64,5 casos /10<sup>5</sup> varones, y 6,8 casos /10<sup>5</sup> mujeres.

En el año 2004, el cáncer que más muertes produjo en la Comunidad Valenciana en ambos sexos fue el de pulmón, seguido de los de colon-recto y mama. De las 9.681 muertes debidas al cáncer, 2.022 fueron por tumores de tráquea, bronquios y pulmón. Las tasas de mortalidad ajustadas por población europea fueron de 68,4 casos /10<sup>5</sup> hombres frente a 8,2 casos /10<sup>5</sup> mujeres. El cáncer de tráquea, bronquios y pulmón supuso la muerte de 29,2 de cada cien muertes por cáncer para los hombres, ocupando el primer lugar de la mortalidad por tumores, y 6,9 muertes por cien mujeres, ocupando en éstas el tercer lugar de frecuencia, tras el cáncer de mama y el colorrectal. En el estudio de la mortalidad en el periodo 1995-2004 se apreció un descenso de la mortalidad por CB en hombres; sin embargo, en las mujeres se apreció un aumento de mortalidad por cáncer de pulmón y boca-faringe, posiblemente relacionado con su incorporación posterior al hábito tabáquico (OPC, 2007).

De acuerdo con la Oficina del Plan de Cáncer de la Dirección General de Salud Pública (OPC, 2011), en el año 2008 este tumor ocupaba el primer lugar en cuanto a la mortalidad en hombres. De cada 100 muertes 32 fueron por este grupo tumoral, y aunque las tasas en hombres presentaban tendencia a la disminución desde hacía más de una década, continuaba siendo el grupo tumoral con un porcentaje mayor (30 %) de años de vida perdidos del total. Por cada 100 mujeres que morían de cáncer 8 casos lo hacían por cáncer de pulmón. La tasa de mortalidad era de 9 casos /10<sup>5</sup> mujeres, existiendo una tendencia al alza ligera pero continuada. El porcentaje de años potenciales de vida perdidos para las mujeres era del 13,4 %, el mayor después del cáncer de mama.

En el año 2015, se notó una cierta tendencia a la baja en hombres en comparación con años anteriores, ya que el carcinoma broncogénico supuso el 29 % del total de muertes por

cáncer (1.966 muertes), aunque seguía ocupando la primera posición con una tasa de 92,4 muertes /10<sup>5</sup> hombres. Era el grupo tumoral con mayor número de años potenciales de vida perdidos (30,4 %). En las mujeres, por el contrario, con una tasa de mortalidad de 9,9 muertes por 10<sup>5</sup> mujeres (190 muertes), había ido aumentando desde el año 2.000 hasta duplicarse en 2015, con una tasa de 17,8 muertes /10<sup>5</sup> mujeres (464 muertes). En ese año supuso el 11 % de la mortalidad por todos los tumores. En este grupo de población el incremento porcentual desde el año 2000 hasta 2015 fue del 81 %, y el porcentaje de años potenciales de vida perdidos del 17,8 % (GBD 2017, 2018; Salas Ibáñez, 2019).

Estos mismos autores (Salas, Ibáñez, 2019), al comparar la supervivencia entre las cohortes diagnosticadas en 2004-2008 y 2009-2013, observaron que los datos en cáncer de pulmón no eran estadísticamente significativos ni presentan tendencias apreciables.

En Europa, en el año 2012, el carcinoma broncogénico fue responsable de 270.000 muertes, el 21 % de todas las producidas por cáncer (Stewart, Wild, 2014; Malvezzi et al, 2015). En el proyecto Globocan 2012, se observó que el carcinoma broncogénico era el segundo en frecuencia en hombres (tras el de próstata); sin embargo, era el que más muertes producía. En las mujeres, pasó de ser el tercer tipo de cáncer que más muertes producía, tras el de colon y mama en 2015 (Ferlay et al, 2015), al que más muertes produce en la actualidad (Smida, Bruno, Stabile, 2020).

Existen autores (Sanford, Scott, 2009; Li et al, 2014; Osmani et al, 2018; Lou et al, 2018), para los que la mediana de supervivencia global ha aumentado significativamente en las dos últimas décadas, desde 12,4 meses en pacientes diagnosticados entre 2004 y 2009, a 14,8 meses para pacientes diagnosticados entre 2010 y 2013. Estos datos contrastan fuertemente con los encontradas por nosotros, donde las medianas de supervivencia sólo han aumentado de 6,0 meses, para los pacientes diagnosticados entre 2004 y 2008, a 9,0 meses, para los diagnosticados entre 2013 y 2017.

Siegel, Miller y Jemal (2020), por su parte, han publicado que a partir de 2017 la tasa global de mortalidad por CB ha caído desde su pico en 1991, que fue de 215,1 muertes /10<sup>5</sup> habitantes. La caída global del 29 % a partir de 2017 (152,4 muertes /10<sup>5</sup> habitantes) se traduce en una estimación de 2.902.200 muertes menos por cáncer (1.983.000 en hombres y 919.200 en mujeres) que se hubieran producido en caso de que se hubiese mantenido el pico de 1991. El número de muertes evitadas es mayor en hombres que en mujeres debido a que el pico de la tasa de mortalidad fue más alto y la disminución de las tasas más rápidas que en las mujeres. En relación con el sexo, la tasa de mortalidad ha caído un 51 % en hombres desde su pico en 1991, y un 26 % en mujeres desde su pico en 2002, habiéndose acelerado la disminución de la tasa de mortalidad por CB en hombres desde aproximadamente un 3 % anual entre 2008 y 2013, a un 5

% entre 2013 y 2017. En las mujeres la caída en las tasas de mortalidad ha sido del 2 % al 4 %, produciendo la mayor caída anual en la mortalidad global por cáncer un 2,2 % desde 2016 a 2017. Aun así, el CB causó más muertes en 2017 que el conjunto de tumores de mama, próstata, recto-colon y SNC.

Estos datos también contrastan en parte con los encontrados en nuestro estudio donde, si bien hemos encontrado un aumento de las probabilidades de supervivencia con el tiempo (2017 > 2004), no se ha apreciado, sin embargo, ninguna tendencia a la disminución de la mortalidad en hombres ni en mujeres. Para Siegel, Miller y Jemal (2020), el constante aumento de las tasas de mortalidad por cáncer de pulmón en hombres durante la mayor parte del siglo XX fue debido a la alta tasa de fumadores existente en aquel momento; sin embargo, el abandono del hábito, juntamente con un diagnóstico más precoz, y las mejoras en el tratamiento habrían dado como resultado un continuo descenso en las tasas de mortalidad por cáncer.

En cualquier caso, a la hora de comparar los diferentes estudios de supervivencia del carcinoma broncogénico hay que tener en cuenta los años que abarcan, pues las diferencias se podrían explicar en parte por los métodos diagnósticos existentes en ese momento y por los tratamientos aplicados, que no siempre son comparables (Rezola, Sanzo, 1999; Miravet et al, 2004).

Nuestros datos son demostrativos, en cualquier caso, de la escasa supervivencia del carcinoma broncogénico, de que a pesar de lo apuntado por Siegel, Miller y Jemal (2020), sigue diagnosticándose en fases avanzadas, por lo que el porcentaje de pacientes que pueden beneficiarse de la cirugía es bajo, y de que los nuevos tratamientos han supuesto, en todo caso, y por el momento, un aumento muy pequeño de la supervivencia.

#### 4.9.- SUPERVIVENCIA SEGÚN EL DEPARTAMENTO SANITARIO.

La variabilidad en la incidencia del CB está bien establecida no sólo entre países (Cortés et al, 2020), sino también entre las distintas zonas geográficas de nuestro país, tal y como ha quedado registrado en diferentes estudios realizados a tal efecto (Sánchez de Cos et al, 2006; Sánchez de Cos et al, 2008; Sánchez de Cos et al, 2013; Provencio et al, 2019). Así, por ejemplo, entre los 37,5 millones de pacientes diagnosticados de cáncer entre 2000 y 2015 en los 71 países recogidos en el programa CONCORD, las diferencias en las tasas de supervivencia a los 5 años entre países fue muy amplia. Por ejemplo, la supervivencia a los 5 años del CB fue aproximadamente del 33 % en Japón, pero sólo del 4 % en India (Allemani et al, 2018).

Por tanto, profundizar en los datos específicos de supervivencia del cáncer de cada país puede revelar la influencia de variaciones raciales, étnicas o regionales (DeSantis et al,

2019), reflejar diferencias en la distribución por edades de la población, en la prevalencia y distribución de los principales factores de riesgo (incluyendo el grado de desarrollo económico del país y los factores sociales y de estilo de vida asociados), en la disponibilidad para realizar cribados y un diagnóstico precoz (Bray et al, 2018), en la capacidad para proporcionar un tratamiento efectivo y, también, en la capacidad para proporcionar cuidados de calidad (Cortés et al, 2020).

En países con salud pública universal, los fármacos antineoplásicos esenciales son gratis para los pacientes a través de los seguros de salud, la seguridad social, o cuidados de salud proporcionados por el gobierno basados en impuestos (Wirtz et al, 2017). El uso óptimo de estos tratamientos depende también de la calidad, rapidez, eficacia, y coordinación de varios servicios: laboratorio, imagen, cirugía y radioterapia (Shulman et al, 2016). Existen varios factores que impiden el acceso a los fármacos antineoplásicos en general. Incluso en el caso de antineoplásicos considerados esenciales y que están incluidos en las listas de medicamentos nacionales de un país, el coste puede que imposibilite su uso, puede ser prescrito de forma inapropiada, que no haya infraestructuras adecuadas, o que la calidad del medicamento no esté garantizada (Cortés et al, 2020).

A nivel de la Comunidad Valenciana, según la Oficina del Plan de Cáncer de la Dirección General de Salud Pública (OPC, 2007), y con anterioridad Miravet et al (2004), la distribución de la mortalidad por CB en el periodo de tiempo comprendido entre los años 2001 y 2004 mostró para los hombres un patrón costa-interior, con una concentración radial en torno a la ciudad de Valencia, que se extendía de norte a sur a lo largo de los municipios de la provincia de Valencia. En mujeres pudo observarse que la mortalidad por esta causa, en su evolución temporal, parecía ir concentrándose espacialmente en determinadas zonas de la provincia de Alicante que coincidían en tener un alto porcentaje de población de origen extranjero, principalmente proveniente de países de Europa occidental, por lo que pudo estar produciéndose una importación de riesgo, ya que las mujeres de países como Reino Unido o Alemania se incorporaron al consumo de tabaco antes que las españolas.

En posteriores informes de la Oficina del Plan de Cáncer de la Dirección General de Salud Pública (OPC, 2011) se ha seguido observando un patrón que se extiende de norte a sur y de costa a interior, tanto en hombres como en mujeres, de tal modo que, en gran medida, el mayor número de muertes por CB se produce en la costa de nuestro territorio (Salas, Ibáñez, 2019).

Al analizar la supervivencia global de los cuatro departamentos sanitarios de la provincia de Castellón no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ellos; si bien el de Vinaròs es el que ha presentado mejores datos y el de Sagunto los peores

(31,4 vs 25,5 meses). La diferencia de supervivencia global encontrada entre mujeres y hombres (41,3 vs 25,6 meses) también se ha mantenido de manera estadísticamente significativa en los cuatro departamentos sanitarios; sin embargo, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las supervivencias de los hombres de cada departamento ni tampoco entre las mujeres.

En cualquier caso, y a pesar de que no haber encontrado diferencias significativas entre las supervivencias globales de los diferentes departamentos, la tendencia que hemos encontrado debería describirse como de sur a norte, ya que el departamento de Sagunto ha sido el que menor y el de Vinaròs el que mayor supervivencia ha presentado. De nuestros resultados no es posible inferir ningún patrón costa-interior o viceversa, ya que los departamentos de salud están delimitados y numerados en sentido descendente, de norte a sur, y cada departamento contiene tanto los municipios de la costa como del interior.

Por otra parte, parece lógica la falta de diferencias significativas entre los distintos departamentos sanitarios, dado que se encuentran en una zona cuya extensión geográfica es pequeña, y que entre ellos no existen grandes diferencias raciales, en las edades de la población, en los estilos de vida, en el grado de desarrollo económico de las diferentes comarcas, en la disponibilidad de poder realizar un diagnóstico precoz, y/o en el acceso a cualquier tipo de tratamiento. Buena prueba de ello es que los diferentes hospitales públicos donde se han llevado a cabo los tratamientos no han influido en las tasas de supervivencia, entre otras cosas porque todos los hospitales disponen de los mismos medios y, además, los protocolos de tratamiento están muy estandarizados (Provencio et al, 2019, Garrido et al,2019).

Podría aducirse que la provincia de Castellón ha recibido en los últimos años un gran número de población inmigrante, sobre todo procedente de Europa del este, del Magreb y del África subsahariana, con diferentes estilos de vida y hábitos culturales; sin embargo, esta población no se ha concentrado en ninguna zona geográfica específica sino que se ha dispersado de forma difusa por toda la provincia, por lo que cualquier influencia que hayan podido tener sobre las tasas de supervivencia encontradas en este trabajo no se han reflejado a nivel interdepartamental.

## **5.- ÚLTIMAS CONSIDERACIONES.**

Este trabajo ha podido ser llevado a cabo gracias a los datos contenidos en el Registro de Tumores de Castellón, lo cual es buena prueba de que cumple, al menos en parte, con los objetivos para los que fue creado. Creemos que la información que actualmente proporciona mejoraría sustancialmente si recogiera datos como la existencia de antecedentes personales de

tabaquismo y características del mismo, antecedentes familiares de carcinoma broncogénico, y/o el tratamiento recibido por cada paciente. En cualquier caso, la inclusión en el Sistema de Información sobre Cáncer (SIC) del Registro de Tumores de Castellón, del Registro de Tumores Infantiles de la Comunidad Valenciana, y del Sistema de Información Oncológico (SIO) de la Comunidad Valenciana, ya permitiría comparar los resultados de nuestro estudio con los de otros similares referidos a las provincias de Valencia y Alicante, por lo que dejamos el tema planteado para posteriores estudios.

El presente estudio ha proporcionado una información bastante precisa de la situación actual del cáncer broncogénico y de su evolución desde 2004 hasta 2017 en la provincia de Castellón, en relación con sus características generales y sus tasas de incidencia y supervivencia.

En relación con sus características generales, nuestros resultados coinciden en líneas generales con los de la mayoría de autores, destacando que en la provincia de Castellón el carcinoma broncogénico es más frecuente en hombres, suele aparecer en la sexta década de la vida, el tipo histológico más frecuente en ambos sexos es el adenocarcinoma, cuando hace unos años en hombres era el carcinoma epidermoide (Miravet et al, 2001; Miravet et al, 2004), y que se sigue diagnosticando más frecuentemente en estadios avanzados y, por tanto, ya no operables.

En cuanto a la tasa de incidencia y su evolución, las incidencia bruta y estandarizada han presentado ligeras variaciones frente a las del resto de España y países de nuestro entorno, siendo destacable que la incidencia bruta y en hombres en la provincia de Castellón no ha sufrido cambios significativos durante el periodo de estudio en tanto que la de las mujeres ha aumentado.

En relación con la supervivencia, los resultados encontrados en este trabajo no pueden considerarse como buenos. La probabilidad de supervivencia global a los 5 años ha sido del 12,7 %, muy similar a la publicada por otros autores para los que, salvo contadas excepciones, siempre ha estado por debajo del 15 %. No hay mejor indicador del mal pronóstico y de la alta letalidad de esta enfermedad, a pesar de que hay autores que defienden que las tasas de mortalidad son un mejor indicador de los progresos contra el cáncer que las tasas de incidencia o de supervivencia, dado que están menos afectadas por los sesgos derivados de los cambios en las técnicas diagnósticas (Welch, Schwartz, Woloshin, 2000).

Tampoco la evolución de la supervivencia en la provincia de Castellón ha sido buena en términos de tiempo vivido, ya que tanto si se contempla desde el punto de vista de la supervivencia media como de la mediana, el aumento de supervivencia entre los años 2004 y 2017 ha sido, cuando se ha podido objetivar (diferencia de supervivencia entre primer y último

quinquenio), y en el mejor de los casos, de entre 2 y 3 meses. Estos resultados contrastan de forma importante con los encontrados cuando hemos analizado la evolución de la supervivencia en términos de probabilidad, donde hemos encontrado una tendencia cuando no un aumento claro de la misma en ambos sexos para cualquier tiempo transcurrido tras el diagnóstico.

Finalmente, la regresión de Cox nos ha permitido analizar la influencia de las distintas covariables clínicas sobre la supervivencia. Dicho análisis ha mostrado la existencia de una correlación positiva, es decir una mayor supervivencia, en el sexo femenino y el año de diagnóstico; en tanto que la correlación ha sido negativa; es decir, una menor supervivencia, con: la edad al diagnóstico, tipo histológico, estadio clínico, localización del tumor, técnica diagnóstica, y tamaño del tumor. En este sentido, nuestros resultados concuerdan con los encontrados a nivel nacional por Sánchez de Cos et al (2008), y a nivel internacional por Tian et al (2020), Song et al (2020), y Bogos et al (2021).

A las variables antes mencionadas habría que añadir la del tratamiento recibido (Song et al, 2020) ya que, a pesar de las limitaciones de nuestro trabajo en este sentido, y de los avances terapéuticos con las nuevas terapias dirigidas y la inmunoterapia, lo que ha quedado claro es que el paciente no operado está en clara desventaja frente al operado.

En relación con el efecto de los nuevos tratamientos sobre las tasas de supervivencia quizás cualquier análisis realizado en este momento pudiera ser prematuro, dado el poco tiempo transcurrido desde su introducción. En cualquier caso, lo que parece evidente es que, además de tiempo, se requieren más y mejores marcadores para detectar a aquellos pacientes con mayores probabilidades de beneficiarse de los tratamientos antineoplásicos, y una revisión de los protocolos de tratamiento que mejore la relación coste/beneficio.

## **VI.- CONCLUSIONES.**



## VI.- CONCLUSIONES.

Tras el análisis bibliográfico, la valoración de los resultados obtenidos, y las consideraciones y discusión de los mismos, podemos establecer las siguientes conclusiones:

1.- Durante el periodo de tiempo comprendido entre 2004 y 2017, las características anatomopatológicas, clínicas, y epidemiológicas del carcinoma broncogénico en la provincia de Castellón han coincidido en general con las del resto de series nacionales e internacionales publicadas en la literatura científica, las cuales podrían resumirse básicamente en: 1) es más frecuente en el hombre que en la mujer, 2) se presenta con mayor frecuencia en la 6ª década de la vida, 3) el tipo más frecuente en ambos sexos es el adenocarcinoma; 4) se diagnostica habitualmente en estadios ya avanzados, y 5) es de mal pronóstico.

2.- Durante el tiempo de estudio, las tasas de incidencia estandarizada del carcinoma broncogénico en la provincia de Castellón han sido más bajas que las del resto del país. En relación con la media europea, las tasas de incidencia han sido más altas en hombres y mucho más bajas en las mujeres. Las tasas de incidencia brutas, global y en hombres, no han variado durante el tiempo de estudio; sin embargo, la de las mujeres ha ido aumentando con el tiempo hasta duplicarse.

3.- En relación con las tasas globales de supervivencia de los pacientes con carcinoma broncogénico residentes en la provincia de Castellón, éstas han sufrido aumentos significativos en términos de probabilidad en ambos sexos; sin embargo, y en la práctica, el tiempo promedio vivido por los pacientes en 2017 no ha sido superior al de 2004, ni en hombres ni en mujeres. Únicamente al comparar los tiempos de supervivencia media y la mediana del primer y último quinquenio hemos podido encontrar alguna mejora muy modesta de la misma.

4.- La pertenencia a un determinado departamento sanitario no ha influido en las tasas de incidencia bruta registradas ni tampoco en las de supervivencia. Otras variables que podrían

haber influido en las mismas, tales como antecedentes de tabaquismo o antecedentes familiares de carcinoma broncogénico, no han podido ser valoradas al no estar recogidas en la base de datos utilizada para la realización del presente trabajo.

5.- Las diferentes variables independientes y/o intervinientes utilizadas en este trabajo influyen de diferente manera sobre la supervivencia del carcinoma broncogénico. Así, la supervivencia se ha correlacionado positivamente con: el sexo femenino, el tratamiento quirúrgico, y el año de diagnóstico; y negativamente con: el sexo masculino, edad, tipo histológico, estadio clínico, la localización del tumor, la lateralidad, y la técnica diagnóstica. No ha influido en la supervivencia: el departamento sanitario, ni el hospital donde se ha llevado a cabo el tratamiento.

6.- Dado que en la práctica no se ha conseguido avanzar en el diagnóstico precoz del carcinoma broncogénico, que en la base de datos no estaba especificado el tratamiento recibido por los pacientes, y que ha transcurrido poco tiempo desde su introducción, creemos que en este trabajo no procede valorar la eficacia de los nuevos fármacos incluidos dentro del grupo de terapias dirigidas e inmunoterapia. Sin embargo, en términos de supervivencia, los pacientes no operados siguen estando en desventaja frente a los operados.

7.- Finalmente, y aunque mejorable, creemos que el Sistema de Información sobre Cáncer (SIC) de la Comunidad Valenciana, cumple los objetivos para los que fue creado y diseñado.

## **VII.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.**



## VII.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

Abdel-Wahab N, Shah M, Suarez-Almazor ME. Adverse events associated with immune checkpoint blockade in patients with cancer: a systematic review of case reports. PLoS One [Internet]. 2016;11(7):e0160221. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4966895/>

Abel AM, Yang C, Thakar MS, Malarkannan S. Natural Killer cells: development, maturation, and clinical utilization. Front Immunol [Internet]. 2018;9:1869. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6099181/>

Aedma SK, Kasi A. Li Fraumeni syndrome. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 [actualizado 13 ene 2020] Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532286/>

Agustí Vidal A, Estapé Rodríguez J. Cáncer de Pulmón. Pronóstico. En: Agustí Vidal A, editor. Neumología básica. Madrid: IDEPSA; 1986. p. 276-9.

Ahmadzada T, Kao S, Reid G, Boyer M, Mahar A, Cooper WA. An update on predictive biomarkers for treatment selection in non-small cell lung cancer. J Clin Med [Internet]. 2018;7(6):153. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6025105/>

Ahn HK, Jeon K, Yoo H, Han B, Lee SJ, Park H, et al. Successful treatment with Crizotinib in mechanically ventilated patients with ALK positive non-small-cell lung cancer. J Thorac Oncol [Internet]. 2013;8(2):250-3. Disponible en:

<https://www.jto.org/action/showPdf?pii=S1556-0864%2815%2932749-0>

Albain KS, Swann RS, Rusch VR, Turrisi AT, Shepherd FA, Smith CJ, et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial. Lancet [Internet]. 2009;374(9687):379-86. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4407808/pdf/nihms-137952.pdf>

- Albain KS, Unger J, Gotay CC, Davies AM, Edelman M, Herbst RS, et al. Toxicity and survival by sex in patients with advanced non-small cell lung carcinoma (NSCLC) on modern southwest oncology group (SWOG) trials. *J Clin Oncol*. 2007;25 Suppl 18: 7549.
- Alberg AJ, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. *Chest*. 2003;123 (1 Suppl):21S-49S.
- Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37.513.025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet [Internet]*. 2018;391(10125):1023-75. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5879496/>
- Almotlak AA, Farooqui M, Siegfried JM. Inhibiting pathways predicted from a steroid hormone gene signature yields synergistic antitumor effects in NSCLC. *J Thorac Oncol [Internet]*. 2020;15(1):62-79. Disponible en: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(19\)33523-3/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(19)33523-3/fulltext)
- Álvarez R. Interpretación en los estudios de investigación de la significación estadística, es decir la *p*. *JANO*. 2008;1894:44-6.
- Álvarez FV, Trueba IM, Sanchis JB, López-Rodó LM, Rodríguez Suárez PM, de Cos JS, et al. Recomendaciones SEPAR de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Arch Bronconeumol [Internet]*. 2016;52 Suppl 1:2-62. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/es-pdf-S0300289616301983>
- Amadou A, Achatz MIW, Hainaut P. Revisiting tumor patterns and penetrance in germline TP53 mutation carriers: temporal phases of Li-Fraumeni syndrome. *Curr Opin Oncol*. 2018;30(1):23-29.
- American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2019 [Internet]. Atlanta: American Cancer Society; 2019. Disponible en: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2019/cancer-facts-and-figures-2019.pdf>
- Anderson G. Paramalignant syndromes in lung cancer. London: Heinemann; 1973.

Annicotte JS, Chavey C, Servant N, Teyssier J, Bardin A, Licznar A, et al. The nuclear receptor liver receptor homolog-1 is an estrogen receptor target gene. *Oncogene* [Internet]. 2005;24(55):8167-75. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2259230/>

Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;377:1919-29. Disponible en:

[https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1709937?url\\_ver=Z39.882003&rfr\\_id=ori:rid:cr\\_ossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1709937?url_ver=Z39.882003&rfr_id=ori:rid:cr_ossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov)

Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;379:2342-50. Disponible en:

[https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1809697?url\\_ver=Z39.882003&rfr\\_id=ori:rid:cr\\_ossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%200pubmed](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1809697?url_ver=Z39.882003&rfr_id=ori:rid:cr_ossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed)

Anwer F, Shaukrat AA, Zahid U, Husnain M, McBride A, Persky D, et al. Donor origin CAR T cells: graft versus malignancy effect without GVHD, a systematic review. *Immunotherapy* [Internet]. 2017;9(2):123-30. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5827793/>

Apostolou P, Papisotiriou I. Current perspectives on CHEK2 mutations in breast cancer. *Breast Cancer (Dove Med Press)* [Internet]. 2017;9:331-5. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5439543/>

Arcucci A, Ruocco MR, Granato G, Sacco AM, Montagnani S. Cancer: an oxidative crosstalk between solid tumor cells and cancer associated fibroblasts. *Biomed Res Int* [Internet]. 2016;2016:4502846. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4993917/>

Arias J, De Gregorio MA, Alfonso ER, Conget F, Abós MD, Matarredona A. Cáncer de pulmón en la provincia de Zaragoza (1980-1985). *Arch Bronconeumol*. 1992;28:212-6.

Arnold AM, Seymour L, Smylie M, Ding K, Ung Y, Findlay B, et al. Phase II study of Vandetanib or placebo in small-cell lung cancer patients after complete or partial response to induction chemotherapy with or without radiation therapy: National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Study BR.20. *J Clin Oncol* [Internet]. 2007;25(27):4278-84.

Disponible en:

[https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2007.12.3083?url\\_ver=Z39.882003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2007.12.3083?url_ver=Z39.882003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)

Auerbach O, Frasca JM, Parks VR, Carter HW. A comparison of World Health Organization (WHO) classification of lung tumors by light and electron microscopy. *Cancer*. 1982;50(10):2079-88.

Aupérin A, Le Péchoux C, Rolland E, Curran WJ, Furuse K, Fournel P, et al. Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010;28(13):2181-90. Disponible en:

[https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.26.2543?url\\_ver=Z39.882003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2009.26.2543?url_ver=Z39.882003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)

Avancini A, Sartori G, Gkountakos A, Casali M, Trestini I, Tregnago D, et al. Physical activity and exercise in lung cancer care: Will promises be fulfilled? *Oncologist* [Internet]. 2020;25(3):e555-e569. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7066706/>

Azzoli CG, Kris MG, Pfister DG. Cisplatin versus Carboplatin for patients with metastatic non-small-cell lung cancer-an old rivalry renewed. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2007;99(11):828-9. Disponible en:

<https://academic.oup.com/jnci/article/99/11/828/2544307>

Baas P, Belderbos JSA, Senan S, Kwa HB, Van Bochove A, Van Tinteren H, et al. Concurrent chemotherapy (Carboplatin, Paclitaxel, Etoposide) and involved-field radiotherapy in limited stage small cell lung cancer: A dutch multicenter phase II study. *Br J Cancer*. 2006 [Internet];94(5):625-30. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2361215/pdf/94-6602979a.pdf>

- Babar L, Raj MS, Anjum F. Lung cancer screening. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2020. [actualizado 18 feb 2020]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537283/?report=printable>
- Babey H, Quéré G, Descourt R, Le Calloch R, Lanfranco L, Nousbaum JB. Immune-checkpoint inhibitors to treat cancers in specific immunocompromised populations: a critical review. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2018;18(10):981-9.
- Bach PB, Mirkin JN, Oliver TK, Azzoli CG, Berry DA, Brawlwy OW, et al. Benefits and harms of CT screening for lung cancer: a systematic review. *JAMA* [Internet]. 2012;307(22):2418-29. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3709596/pdf/nihms465275.pdf>
- Baik CS, Myall NJ, Wakelee HA. Targeting BRAF-mutant non-small cell lung cancer: from molecular profiling to rationally designed therapy. *Oncologist* [Internet]. 2017;22(7):786-96. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5507646/>
- Bailey-Wilson JE, Amos CI, Pinney SM, Petersen GM, de Andrade M, Wiest JS, et al. A major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q23-25. *Am J Hum Genet* [Internet]. 2004;75(3):460-74. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1182024/>
- Bakris GL, Mulopulos GP, Korchik R, Ezdinli EZ, Ro J, Yoon BH. Pulmonary scar carcinoma. A clinicopathologic analysis. *Cancer.* 1983;52(3):493-7.
- Ballester B, Milara J, Cortijo J. Idiopathic pulmonary fibrosis and lung cancer: mechanisms and molecular targets. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2019;20(3):593. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6387034/>
- Barbacid M. Ras genes. *Annu Rev Biochem* [Internet]. 1987;56:779-827. Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.bi.56.070187.004023>
- Barlesi F, Mazieres J, Merlio JP, 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). *Lancet.* 2016;387(10026):1415-26.

- Barquín M, Calvo V, García-García F, Nuñez B, Sánchez-Herrero E, Serna-Blasco R, et al. Sex is a strong prognostic factor in stage IV non-small-cell lung cancer patients and should be considered in survival rate estimation. *Cancer Epidemiol.* 2020;67:101737.
- Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung cancer. *Ann Glob Health* [Internet]. 2019;85(1):8. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6724220/pdf/agh-85-1-2419.pdf>
- Bassett DJ, Fisher AB. Metabolic response to carbon monoxide by isolated rat lungs. *Am J Physiol.* 1976a;230(3):658-63.
- Bassett DJ, Fisher AB. Pentose cycle activity of the isolated perfused rat lung. *Am J Physiol.* 1976b;231(5 Pt 1):1527-32.
- Bassett DJ, Fisher AB. Stimulation of rat lung metabolism with 2,4-dinitrophenol and phenazine methosulfate. *Am J Physiol.* 1976c;231(3):898-902.
- Bassett DJ, Hamosh M, Hamosh P, Rabinowitz JL. Pathways of palmitate metabolism in the isolated rat lung. *Exp Lung Res.* 1981;2(1):37-47.
- Bates GJ, Fox SB, Han C, Leek RD, Garcia JF, Harris AL, et al. Quantification of regulatory T cells enables the identification of high-risk breast cancer patients and those at risk of late relapse. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006;24(34):5373-80. Disponible en:  
[https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2006.05.9584?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2006.05.9584?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
- Bauer DE, Hatzivassiliou G, Zhao F, Andreadis C, Thompson CB. ATP citrate lyase is an important component of cell growth and transformation. *Oncogene* [Internet]. 2005;24(41):6314-22. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/1208773>
- Beane JE, Mazzilli SA, Campbell JD, Duclos G, Krysan K, Moy C, et al. Molecular subtyping reveals immune alterations associated with progression of bronchial premalignant lesions. *Nat Commun* [Internet]. 2019;10(1):1856. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6478943/>

- Bell DW, Gore I, Okimoto RA, Godin-Heymann N, Sordella R, Mulloy R, et al. Inherited susceptibility to lung cancer may be associated with the T790M drug resistance mutation in EGFR. *Nat Genet.* 2005;37(12):1315-6.
- Bell DW, Varley JM, Szydlo TE, Kang DH, Wahrer DC, Shannon KE, et al. Heterozygous germ line hCHK2 mutations in Li-Fraumeni syndrome. *Science.* 1999;286(5449):2528-31.
- Bezjak A, Temin S, Franklin G, Giaccone G, Govindan R, Johnson ML, et al. Definitive and adjuvant radiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement of the American Society for Radiation Oncology evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol [Internet].* 2015;33(18):2100-5. Disponible en:  
[https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2014.59.2360?url\\_ver=Z39.882003&rfr\\_id=ori:rid:cr\\_ossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2014.59.2360?url_ver=Z39.882003&rfr_id=ori:rid:cr_ossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
- Biegging KT, Mello SS, Attardi LD. Unravelling mechanisms of p53-mediated tumour suppression. *Nat Rev Cancer [Internet].* 2014;14(5):359-70. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4049238/pdf/nihms-594488.pdf>
- Bingle L, Brown NJ, Lewis CE. The role of tumour-associated macrophages in tumour progression: implications for new anticancer therapies. *J Pathol.* 2002;196(3):254-65.
- Black RJ, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. Cancer incidence and mortality in the European Union: cancer registry data and estimates of national incidence for 1990. *Eur J Cancer.* 1997;33:1075-107.
- Bogos K, Kiss Z, Tamási L, Ostoros G, Müller V, Urbán L, et al. Improvement in Lung Cancer Survival: 6-Year Trends of Overall Survival at Hungarian Patients Diagnosed in 2011-2016. *Pathol Oncol Res [Internet].* 2021;27:603937. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8262181/pdf/pore-27-603937.pdf>
- Bonino F, Capocaccia R, Esteve J, Gatta G, Hakulinen T, Micheli A, et al. Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE-2 study. IARC Scientific Publications n° 151. Lyon: IARC; 1999.

- Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(17):1627-39. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5705936/pdf/nihms922145.pdf>
- Bouchardy C, Benhamou S, Schaffar R, Verkooijen HM, Fioretta G, Schubert H, et al. Lung cancer mortality risk among breast cancer patients treated with anti-estrogens. *Cancer* [Internet]. 2011;117(6):1288-95. Disponible en:  
<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cncr.25638>
- Boyle P, Autier P, Bartelink H, Baselga J, Boffetta P, Burn J, et al. European code against cancer and scientific justification: third version (2003). *An Oncol*. 2003;14(7):973-1005.
- Brabender J, Danenberg KD, Metzger R, Schneider PM, Park J, Salonga D, et al. Epidermal Growth Factor Receptor and HER2-neu mRNA expression in non-small cell lung cancer is correlated with survival. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2001;7(7):1850-5. Disponible en:  
<https://clincancerres.aacrjournals.org/content/7/7/1850.long>
- Brahmer J, Reckamp KL, Baas P, Crinò L, Eberhardt WEE, Poddubskaya E, et al. Nivolumab versus Docetaxel in advanced squamous-cell non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(2):123-35. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4681400/pdf/nihms739447.pdf>
- Brahmer JR, Tykodi SS, Chow LQM, Hwu WJ, Topalian SL, Hwu P, et al. Safety and activity of anti-PD-L1 antibody in patients with advanced cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2012;366(26):2455-65. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3563263/>
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018;68(6):394-424. Disponible en:  
<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21492>
- Bray F, Znaor A, Cueva P, Korir A, Swaminathan R, Ullrich A, et al. Planificación y desarrollo de registros de cáncer de base poblacional en los países de ingresos bajos y medios. *Lyon*

- Cedex: Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer; 2015. Disponible en:  
<https://publications.jarc.fr > media > download>
- Brennan P, Hainaut P, Boffetta P. Genetics of lung-cancer susceptibility. *Lancet Oncol.* 2011;12(4):399-408.
- Brody R, Zhang Y, Ballas M, Siddiqui MK, Gupta P, Barker C, et al. PD-L1 Expression in advanced NSCLC: insights into risk stratification and treatment selection from a systematic literature review. *Lung Cancer* [Internet]. 2017;112:200-15. Disponible en:  
[https://www.lungcancerjournal.info/article/S0169-5002\(17\)30444-0/fulltext](https://www.lungcancerjournal.info/article/S0169-5002(17)30444-0/fulltext)
- Brownson RC, Alavanja MC, Caporaso N, Simoes EJ, Chang JC. Epidemiology and prevention of lung cancer in nonsmokers. *Epidemiol Rev* [Internet]. 1998;20(2):218-36. Disponible en:  
<https://academic.oup.com/epirev/article/20/2/218/435981>
- Brunelli L, Caiola E, Marabese M, Brogginini M, Pastorelli R. Capturing the metabolomic diversity of KRAS mutants in non-small-cell lung cancer cells. *Oncotarget* [Internet]. 2014;5(13):4722-31. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4148094/>
- Bryan DS, Donington JS. The role of surgery in management of locally advanced non-small cell lung cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2019;20(4):27.
- Burdett SS, Stewart LA, Rydzewska L. A Systematic review and meta-analysis of the literature: chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2006;1(7):611-21. Disponible en:  
<https://www.jto.org/action/showPdf?pii=S1556-0864%2815%2930371-3>
- Burdett SS, Stewart LA, Rydzewska L. Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2007;(3):CD006157. Disponible en:  
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD006157.pub2/full>

Busch SE, Hanke ML, Kargl J, Metz HE, MacPherson D, Houghton AM. Lung cancer subtypes generate unique immune responses. *J Immunol* [Internet]. 2016;197(11):4493-4503. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5116260/>

Butler EB, Zhao Y, Muñoz-Pinedo C, Lu J, Tan M. Stalling the engine of resistance: targeting cancer metabolism to overcome therapeutic resistance. *Cancer Res* [Internet]. 2013;73(9):2709-17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3644012/>

Byun J, Schwartz AG, Lusk C, Wenzlaff AS, de Andrade M, Mandal D, et al. Genome-wide association study of familial lung cancer. *Carcinogenesis* [Internet]. 2018;39(9):1135-40. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6148967/pdf/bgy080.pdf>

Califano R, Greystoke A, Lal R, Thompson J, Popat S. Management of Ceritinib therapy and adverse events in patients with ALK-rearranged non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* [Internet]. 2017;111:51-8. Disponible en: <https://spiral.imperial.ac.uk/handle/10044/1/54441>

Cancer.NET [Internet]. Alexandria (VA): 2005-2018 American Society of Clinical Oncology (ASCO) [actualizado 20 mar 2020; citado 3 abr 2020]. Disponible en: <https://www.cancer.net/>

Cannon-Albright LA, Carr SR, Akerley W. Population-based relative risks for lung cancer based on complete family history of lung cancer. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2019;14(7):1184-91. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6592768/pdf/nihms-1530516.pdf>

Cao D, Xu H, Xu X, Guo T, Ge W. High tumor mutation burden predicts better efficacy of immunotherapy: a pooled analysis of 103078 cancer patients. *Oncoimmunology* [Internet]. 2019;8(9):e1629258. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/2162402X.2019.1629258>

Caron O, Frebourg T, Benusiglio PR, Foulon S, Brugières L. Lung Adenocarcinoma as Part of the Li-Fraumeni Syndrome Spectrum: Preliminary Data of the LIFSCREEN Randomized Clinical Trial. *AMA Oncol* [Internet]. 2017;3(12):1736-7. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5824279/>

Carter O. Small cell carcinoma of the lung. *Am J Surg Pathol*. 1983;7(8):787-95.

Carter D, Eggleston J. Tumors of the lower respiratory track. Washington: American Forces Institute of Pathology; 1980.

Castella J, Puzo MC, Rodríguez-Arias JM. Cáncer de Pulmón. Manifestaciones clínicas y radiológicas. En: Agustí Vidal A, editor. *Neumología básica*. Madrid: IDEPSA; 1986. p. 266-75.

Cavanagh H, Rogers KMA. The role of BRCA1 and BRCA2 mutations in prostate, pancreatic and stomach cancers. *Hered Cancer Clin Pract* [Internet]. 2015;13(1):16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4521499/>

CGARN (Cancer Genome Atlas Research Network). Comprehensive molecular profiling of lung adenocarcinoma. *Nature* [Internet]. 2014;511(7511):543-50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4231481/>

Chang L, Fang S, Gu W. The molecular mechanism of metabolic remodeling in lung cancer. *J Cancer* [Internet]. 2020;11(6):1403-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6995370/>

Chen L, Han X. Anti-PD-1/PD-L1 therapy of human cancer: past, present, and future. *J Clin Invest* [Internet]. 2015;125(9):3384-91. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4588282/>

Chen QY, Jiao DM, Wu YQ, Chen J, Wang J, Tang XL, et al. MiR-206 Inhibits HGF-induced epithelial-mesenchymal transition and angiogenesis in non-small cell lung cancer via c-Met /PI3k/Akt/mTOR Pathway. *Oncotarget* [Internet]. 2016;7(14):18247-61. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4951285/>

Chen JJW, Lin YC, Yao PL, Yuan A, Chen HY, Shun CT, et al. Tumor-associated macrophages: the double-edged sword in cancer progression. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005;23(5):953-64. Disponible en:

[https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2005.12.172?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2005.12.172?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)

Chen DS, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. *Immunity* [Internet]. 2013;39(1):1-10. Disponible en: [https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613\(13\)002963?\\_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761313002963%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/immunity/fulltext/S1074-7613(13)002963?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS1074761313002963%3Fshowall%3Dtrue)

Chen G, Sun X, Ren H, Wan X, Huang H, Ma X et al. The mortality patterns of lung cancer between 1990 and 2013 in Xuanwei, China. *Lung Cancer*. 2015;90(2):155-60.

Cherk MH, Foo SS, Poon AMT, Knight SR, Murone C, Papenfuss AT, et al. Lack of correlation of hypoxic cell fraction and angiogenesis with glucose metabolic rate in non-small cell lung cancer assessed by 18F-fluoromisonidazole and 18F-FDG PET. *J Nucl Med* [Internet]. 2006;47(12):1921-6. Disponible en: <http://jnm.snmjournals.org/content/47/12/1921.long>

Chiang CT, Demetriou AN, Ung N, Choudhury N, Ghaffarian K, Ruderman DL, et al. mTORC2 contributes to the metabolic reprogramming in EGFR tyrosine-kinase inhibitor resistant cells in non-small cell lung cancer. *Cancer Lett* [Internet]. 2018 [citado 14 abr 2020];434:152-9. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030438351830483X?via%3Dihub>

Chiang MJ, Whitney P Jr, Massaro D. Protein metabolism in lung: use of isolated perfused lung to study protein degradation. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1979;47(1):72-8.

Chlebowski RT, Anderson GL, Manson JE, Schwartz AG, Wakelee H, Gass M, et al. Lung cancer among postmenopausal women treated with estrogen alone in the women's health initiative randomized trial. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2010;102(18):1413-21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2943522/>

Chlebowski RT, Wakelee H, Pettinger M, Rohan T, Liu J, Simon M, et al. Estrogen plus progestin and lung cancer: follow-up of the women's health initiative randomized trial. *Clin Lung Cancer* [Internet]. 2016;17(1):10-7.e1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6855180/>

- Choughule A, Noronha V, Joshi A, Desai S, Jambhekar N, Utture S, et al. Epidermal growth factor receptor mutation subtypes and geographical distribution among Indian non-small cell lung cancer patients. *Indian J Cancer* [Internet]. 2013 [citado 6 abr 2020];50(2),107-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5808828/>
- Chu SC, Hsieh CJ, Wang TF, Hong MK, Chu TY. Antiestrogen use in breast cancer patients reduces the risk of subsequent lung cancer: a population-based study. *Cancer Epidemiol.* 2017;48:22-8.
- Churg A. The fine structure of large cell undifferentiated carcinoma of the lung. Evidence for its relation to squamous cell carcinomas and adenocarcinomas. *Hum Pathol.* 1978;9(2):143-56.
- Citri A, Yarden Y. EGF-ERBB signalling: towards the system level. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2006;7(7):505-16.
- Colbert LH, Hartman TJ, Tangrea JA, Pietinen P, Virtamo J, Taylor PR, et al. Physical activity and lung cancer risk in male smokers. *Int J Cancer* [Internet]. 2002;98(5):770-3. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ijc.10156>
- Colby TV, Carrington CB. Pulmonary lymphomas: current concepts. *Hum Pathol.* 1983;14(10):884-7.
- Conforti F, Pala L, Bagnardi V, De Pas T, Martinetti M, Viale G, et al. Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2018;19(6):737-46.
- Conforti F, Pala L, Bagnardi V, Viale G, De Pas T, Pagan E, et al. Sex-based heterogeneity in response to lung cancer immunotherapy: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2019;111(8):772-81. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6695312/pdf/djz094.pdf>
- Constantinidou A, Alifieris C, Trafalis DT. Targeting Programmed Cell Death -1 (PD-1) and Ligand (PD-L1): A new era in cancer active immunotherapy. *Pharmacol Ther.* 2019;194:84-106.

Corso CD, Rutter CE, Park HS, Lester-Coll NH, Kim AW, Wilson LD, et al. Role of chemoradiotherapy in elderly patients with limited-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015;33(36):4240-6. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4678178/pdf/zlj4240.pdf>

Cortés J, Pérez-García JM, Llombart-Cussac A, Curigliano G, El Saghir NS, Cardoso F, et al. Enhancing global access to cancer medicines. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2020;70(2):105-24. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21597>

Costea T, Vlad OC, Miclea LC, Ganea C, Szöllösi J, Mocanu MM. Alleviation of Multidrug Resistance by Flavonoid and Non-Flavonoid Compounds in Breast, Lung, Colorectal and Prostate Cancer. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020; 8;21(2):401. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7013436/pdf/ijms-21-00401.pdf>

Cramer SF, Meyer JS, Kraner JF, Camel M, Mazur MT, Tenenbaum MS. Metastasizing leiomyoma of the uterus. S-phase fraction, estrogen receptor, and ultrastructure. *Cancer*. 1980;45(5):932-7.

Crinò L, Dansin E, Garrido P, Griesinger F, Laskin J, Pavlakis N, et al. Safety and efficacy of first-line Bevacizumab-based therapy in advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (SAiL, MO19390): a phase 4 study. *Lancet Oncol*. 2010;11(8):733-40.

Crunkhorn S. Anticancer agents: ACC inhibition suppresses lung cancer. *Nat Rev Drug Discov*. 2016;15(11):750.

Csanadi A, Kayser C, Donauer M, Gumpp V, Aumann K, Rawluk J, et al. Prognostic value of malic enzyme and ATP-citrate lyase in non-small cell lung cancer of the young and the elderly. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(5):e0126357. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4427316/>

Cullen MH, Billingham L, Woodroffe C, Chetiyarandana A, Gower N, Joshi R. Mitomicyn, ifosfamide and cisplatin in unresectable non-small cell lung cancer: effects on survival and quality of life. *J Clin Oncol* 1999;17:3188-94.

- Curran EM, Berghaus LJ, Verneti NJ, Saporita AJ, Lubahn DB, Estes DM. Natural Killer cells express estrogen receptor-alpha and estrogen receptor-beta and can respond to estrogen via a non-estrogen receptor-alpha-mediated pathway. *Cell Immunol*. 2001;214(1):12-20.
- Currie E, Schulze A, Zechner R, Walther TC, Farese RV Jr. Cellular fatty acid metabolism and cancer. *Cell Metab [Internet]*. 2013;18(2):153-61. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3742569/>
- Curry JM, Tuluc M, Whitaker-Menezes D, Ames JA, Anantharaman A, Butera A, et al. Cancer metabolism, stemness and tumor recurrence: MCT1 and MCT4 are functional biomarkers of metabolic symbiosis in head and neck cancer. *Cell Cycle [Internet]*. 2013;12(9):1371-84. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3674065/>
- Cybulski C, Górski B, Huzarski T, Masojć B, Mierzejewski M, Debniak T, et al. CHEK2 is a multiorgan cancer susceptibility gene. *Am J Hum Genet [Internet]*. 2004a;75(6):1131-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1182149/>
- Cybulski C, Huzarski T, Górski B, Masojć B, Mierzejewski M, Debniak T, et al. A novel founder CHEK2 mutation is associated with increased prostate cancer risk. *Cancer Res [Internet]*. 2004b;64(8):2677-9. Disponible en: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/64/8/2677.long>
- Dahabreh IJ, Terasawa T, Castaldi PJ, Trikalinos TA. Systematic review: Anti-epidermal growth factor receptor treatment effect modification by KRAS mutations in advanced colorectal cancer. *Ann Intern Med* 2011;154(1):37-49.
- Dai Y, Wei Q, Schwager C, Hanne J, Zhou C, Herfarth K, et al. Oncogene addiction and radiation oncology: effect of radiotherapy with photons and carbon ions in ALK-EML4 translocated NSCLC. *Radiat Oncol [Internet]*. 2018;13(1):1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5756447/>
- Dail DH, Liebow AA, Gmelich JT, Friedman PJ, Miyai K, Myer W, et al. Intravascular bronchiolar and alveolar tumor of the lung. An analysis of twenty cases of a peculiar sclerosing endothelial tumor. *Cancer*. 1983;51(3):452-64.

- Dannenfelser R, Nome M, Tahiri A, Ursini-Siegel J, Vollan HKM, Haakensen VD, et al. Data-driven analysis of immune infiltrate in a large cohort of breast cancer and its association with disease progression, ER activity, and genomic complexity. *Oncotarget* [Internet]. 2017;8(34):57121-33. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5593630/>
- Davidson SM, Papagiannakopoulos T, Olenchock BA, Heyman JE, Keibler MA, Luengo A, et al. Environment impacts the metabolic dependencies of Ras-driven non-small cell lung cancer. *Cell Metab* [Internet]. 2016;23(3):517-28. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4785096/>
- De Alencar VTL, Formiga MN, De Lima VCC. Inherites lung cáncer: a review. *Ecancermedalscience* [Internet]. 2020;14,1008. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7039693/>
- De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):23-34.
- De Castro J, Tagliaferri P, de Lima VCC, Ng S, Thomas M, Arunachalam A, et al. Systemic therapy treatment patterns in patients with advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): PIVOTAL study. *Eur J Cancer Care (Engl)* [Internet]. 2017;26(6): e12734. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5697695/>
- De Groot PM, Wu CC, Carter BW, Munden RF. The epidemiology of lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* [Internet]. 2018;7(3):220-33. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6037963/>
- De Koning H, Van Der Aalst C, Ten Haaf K, Oudkerk M. Effects of volume CT lung cancer screening: mortality results of the NELSON randomised-controlled population-based trial. *J Thorac Oncol*. 2018;13(10):S185.
- De Mello RA, Liu DJ, Aguiar PN, Tadokoro H. EGFR and EML4-ALK updated therapies in non-small cell lung cancer. *Recent Pat Anticancer Drug Discov*. 2016;11(4):393-400.

- De Ruyscher D, Pijls-Johannesma M, Bentzen SM, Minken A, Wanders R, Lutgens L, et al. Time between the first day of chemotherapy and the last day of chest radiation is the most important predictor of survival in limited-disease small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006;24(7):1057-63. Disponible en:  
[https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.02.9793?url\\_ver=Z39.882003&rfr\\_id=ori:rid:cr\\_ossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%200pubmed](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.02.9793?url_ver=Z39.882003&rfr_id=ori:rid:cr_ossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed)
- Deng S, Clowers MJ, Velasco WV, Castaneda MR, Moghaddam SJ. Understanding the complexity of the tumor microenvironment in K-ras mutant lung cancer 2020r: finding an alternative path to prevention and treatment. *Front Oncol* [Internet]. 2020;9:1556. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6987304/>
- Depierre A, Milleron B, Moro-Sibilot D, Chevret S, Quoix E, Lebeau B, et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (Except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2002;20(1):247-53. Disponible en:  
[https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2002.20.1.247?url\\_ver=Z39.882003&rfr\\_id=ori:rid:cr\\_ossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%200pubmed](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2002.20.1.247?url_ver=Z39.882003&rfr_id=ori:rid:cr_ossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200pubmed)
- DeSantis CE, Miller KD, Goding Sauer A, Jemal A, Siegel RL. Cancer statistics for African Americans, 2019. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2019;69(3):211-33. Disponible en:  
<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21555>
- Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The eighth edition lung cancer stage classification. *Chest*. 2017;151(1):193-203.
- Detterbeck FC, Chansky K, Groome P, Bolejack V, Crowley J, Shemanski L, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Methodology and Validation Used in the Development of Proposals for Revision of the Stage Classification of NSCLC in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2016a;11(9):1433-46. Disponible en:  
<https://www.jto.org/action/showPdf?pii=S1556-0864%2816%2930616-5>
- Detterbeck FC, Marom EM, Arenberg DA, Franklin WA, Nicholson AG, Travis WD, et al. The IASLC lung cancer staging project: background data and proposals for the application of

TNM staging rules to lung cancer presenting as multiple nodules with ground glass or lepidic features or a pneumonic type of involvement in the forthcoming eighth edition of the TNM classification. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2016b;11(5):666-80. Disponible en: <https://www.jto.org/action/showPdf?pii=S1556-0864%2816%2900432-9>

Dick FA, Goodrich DW, Sage J, Dyson NJ. Non-canonical functions of the RB protein in cancer. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2018;18(7):442-51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6693677/>

Dieu-Nosjean MC, Antoine M, Danel C, Heudes D, Wislez M, Poulot V, et al. Long-term survival for patients with non-small-cell lung cancer with intratumoral lymphoid structures. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008;26(27):4410-7. Disponible en: [https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2007.15.0284?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2007.15.0284?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)

Digennaro M, Sambiasi D, Tommasi S, Pilato B, Diotaiuti S, Kardhashi A, et al. Hereditary and non-hereditary branches of family eligible for BRCA test: cancers in other sites. *Hered Cancer Clin Pract* [Internet]. 2017;15:7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5445420/>

Ding X, Chen Y, Yang J, Li G, Niu H, He R, et al. Characteristics of familial lung cancer in Yunnan-Guizhou Plateau of China. *Front Oncol* [Internet]. 2018;8:637. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6305406/>

Ding L, Getz G, Wheeler DA, Mardis ER, McLellan MD, Cibulskis K, et al. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature* [Internet]. 2008;455 (7216):1069-75. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2694412/>

Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* [Internet]. 1994;309(6959):901-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2541142/pdf/bmj00460-0017.pdf>

Domblides C, Canellas A, Wislez M, Fallet V, Antoine M, Crequit P, et al. Lung cancer in HIV-infected patients. *Bull Cancer*. 2018;105(1):111-9.

- Domínguez A. Análisis descriptivo de la supervivencia y el tiempo de demora en el proceso diagnóstico-terapéutico del cáncer de pulmón en mujeres y su relación con la mortalidad [tesis]. Sevilla: Universidad de Sevilla; 2016.
- Donehower LA, Soussi T, Korkut A, Liu Y, Schultz A, Cardenas M, et al. Integrated analysis of TP53 gene and pathway alterations in the cancer genome atlas. *Cell Rep* [Internet]. 2019;28(5):1370-84. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7546539/pdf/nihms-1633512.pdf>
- Donev IS, Wang W, Yamada T, Li Q, Takeuchi S, Matsumoto K, et al. Transient PI3K inhibition induces apoptosis and overcomes HGF-mediated resistance to EGFR-TKIs in EGFR mutant lung cancer. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2011;17(8):2260-9. Disponible en: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/17/8/2260.long>
- Dong ZY, Zhong WZ, Zhang XC, Su J, Xie Z, Liu SY, et al. Potential predictive value of TP53 and KRAS mutation status for response to PD-1 blockade immunotherapy in lung adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2017;23(12):3012-24. Disponible en: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/23/12/3012.long>
- Doria-Rose VP, Marcus PM, Szabo E, Tockman MS, Melamed MR, Prorok PC. Cancer screening by sputum cytology revisited: a combined mortality analysis from the Johns Hopkins Lung Project and the Memorial Sloan-Kettering Lung Study. *Cancer*. 2009 [Internet];115(21):5007-17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2767423/pdf/nihms140769.pdf>
- Dos Santos Silva I. Epidemiología del Cáncer: Principios y Métodos. Lyon: Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer. Organización Mundial de la Salud; 1999.
- Duan P, Hu C, Quan C, Yi X, Zhou W, Yuan M, et al. Body mass index and risk of lung cancer: systematic review and dose-response meta-analysis. *Sci Rep* [Internet]. 2015;5:16938. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4652238/>
- Duruiseaux M, Rouquette I, Adam J, Cortot A, Cazes A, Gibault L, et al. Efficacy of PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors and PD-L1 testing in thoracic cancers. *Ann Pathol*. 2017;37(1):61-78.

Dyson NJ. RB1: a prototype tumor suppressor and an enigma. *Genes Dev* [Internet]. 2016;30(13):1492-502. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4949322/>

Easton DF. How many more breast cancer predisposition genes are there? *Breast Cancer Res* [Internet]. 1999;1(1):14-7. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC138504/>

ECIS-European Cancer Information System [Internet]. Brussels: Joint Research Centre; 2021. Cancer burden statistics and trends across Europe. Disponible en:

<https://ecis.jrc.ec.europa.eu/>

El-Osta H, Jafri S. Predictors for clinical benefit of immune checkpoint inhibitors in advanced non-small-cell lung cancer: A Meta-Analysis. *Immunotherapy*. 2019;11(3):189-99.

Ernst A, Silvestri GA, Johnstone D, American College of Chest Physicians. Interventional pulmonary procedures: guidelines from the American College of Chest Physicians. *Chest* [Internet]. 2003;123(5):1693-717. Disponible en:

<https://journal.chestnet.org/action/showPdf?pii=S0012-3692%2815%2933706-5>

Ettinger DS, Berkey BA, Abrams RA, Fontanesi J, Machtay M, Duncan PJ, et al. Study of paclitaxel, etoposide, and cisplatin chemotherapy combined with twice-daily thoracic radiotherapy for patients with limited-stage small-cell lung cancer: A Radiation Therapy Oncology Group 9609 Phase II Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005;23(22):4991-8. Disponible en:

[https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.00.414?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.00.414?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)

Facchinetti F, Rossi G, Bria E, Soria JC, Besse B, Minari R, et al. Oncogene addiction in non-small cell lung cancer: focus on ROS1 inhibition. *Cancer Treat Rev*. 2017;55:83-95.

Fan L, Feng Y, Wan H, Shi G, Niu W. Clinicopathological and demographical characteristics of non-small cell lung cancer patients with ALK rearrangements: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(6):e100866. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4069179/>

Fan TW, Lane AN, Higashi RM, Farag MA, Gao H, Bousamra M, et al. Altered regulation of metabolic pathways in human lung cancer discerned by (13)C Stable Isotope-Resolved Metabolomics (SIRM). *Mol Cancer* [Internet]. 2009;8:41. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2717907/>

Farago AF, Azzoli CG. Beyond ALK and ROS1: RET, NTRK, EGFR and BRAF gene rearrangements in non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* [Internet]. 2017;6(5):550-559. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5653525/>

Farago AF, Taylor MS, Doebele RC, Zhu VW, Kummar S, Spira AI, et al. Clinicopathologic features of non-small-cell lung cancer harboring an NTRK gene fusion. *JCO Precis Oncol* [Internet]. *JCO Precis Oncol*. 2018;2018:PO.18.00037. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6132056/>

Feinberg T, Herbig J, Kohl I, Las G, Cancilla JC, Torrecilla JS, et al. Cancer metabolism: the volatile signature of glycolysis-in vitro model in lung cancer cells. *J Breath Res*. 2017;11(1):016008.

Ferguson MK, Lehman AG. Sleeve lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2003;76(6):1782-8. Disponible en:

<https://www.annalsthoracicsurgery.org/action/showPdf?pii=S0003-4975%2803%2901243-8>

Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin DM, Piñeros M, et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer* [Internet]. 2019;144(8):1941-53. Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ijc.31937>

Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al, editores. *Cancer Today* (powered by GLOBOCAN 2018) IARC CancerBase No. 15. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2018. Disponible en:

<https://publications.iarc.fr/Databases/Iarc-Cancerbases/Cancer-Today-Powered-By-GLOBOCAN-2018--2018>

- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* [Internet]. 2015;136(5):E359-86. Disponible en:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.29210>
- Ferrara R, Auger N, Auclin E, Besse B. Clinical and translational implications of RET rearrangements in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2018;13(1):27-45. Disponible en: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(17\)32866-6/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(17)32866-6/fulltext)
- Fife BT, Bluestone JA. Control of peripheral T-cell tolerance and autoimmunity via the CTLA-4 and PD-1 pathways. *Immunol Rev*. 2008; 224:166-82.
- Finlay CA, Hinds PW, Levine AJ. The p53 proto-oncogene can act as a suppressor of transformation. *Cell* [Internet]. 1989;57(7):1083-93. Disponible en:  
[https://www.cell.com/cell/pdf/00928674\(89\)900457.pdf?\\_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2F0092867489900457%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/pdf/00928674(89)900457.pdf?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2F0092867489900457%3Fshowall%3Dtrue)
- Fisher AB. Intermediary metabolism of the lung. *Environ Health Perspect* [Internet]. 1984;55:149-58. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1568362/>
- Fisher AB, Dodia C. Lung as a model for evaluation of critical intracellular PO<sub>2</sub> and PCO. *Am J Physiol*. 1981;241(1):E47-50.
- Fisher AB, Furia L, Chance B. Evaluation of redox state of isolated perfused rat lung. *Am J Physiol*. 1976;230(5):1198-204.
- Fisher AB, Huber GA, Bassett DJ. Oxidation of alpha-glycerophosphate by mitochondria from lungs of rabbits, sheep and pigeons. *Comp Biochem Physiol B*. 1975;50(1):5-8.
- Fischer B, Lassen U, Mortensen J, Larsen S, Loft A, Bertelsen A, et al. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT. *N Engl J Med* [Internet]. 2009;361(1):32-9. Disponible en:

[https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0900043?url\\_ver=Z39.882003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa0900043?url_ver=Z39.882003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%200www.ncbi.nlm.nih.gov)

Fisher AB, Scarpa A, LaNoue KF, Bassett D, Williamson JR. Respiration of rat lung mitochondria and the influence of  $Ca^{+2}$  on substrate utilization. *Biochemistry*. 1973;12(7):1438-45.

Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, MacIntyre MF, et al. The global burden of cancer 2013. *JAMA Oncol* [Internet]. 2015;1(4):505-27. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4500822/pdf/emss-64123.pdf>

Francisci S, Minicozzi P, Pierannunzio D, Ardanaz E, Eberle A, Grimsrud TK. Survival patterns in lung and pleural cancer in Europe 1999–2007: Results from the EURO CARE-5 study. *Eur J Cancer*. 2015;51(15):2242-53.

Fry DW, Harvey PJ, Keller PR, Elliott WL, Meade M, Trachet E, et al. Specific inhibition of cyclin-dependent kinase 4/6 by PD 0332991 and associated antitumor activity in human tumor xenografts. *Mol Cancer Ther* [Internet]. 2004;3(11):1427-38. Disponible en: <https://mct.aacrjournals.org/content/3/11/1427.long>

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):768-77.

Fumarola C, Bonelli MA, Petronini PG, Alfieri RR. Targeting PI3K/AKT/mTOR pathway in non small cell lung cancer. *Biochem Pharmacol*. 2014;90(3):197-207.

Gabrilovich DI, Ostrand-Rosenberg S, Bronte V. Coordinated regulation of myeloid cells by tumours. *Nat Rev Immunol* [Internet]. 2012;12(4):253-68. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3587148/>

Gadgeel SM. Sequencing of ALK inhibitors in ALK+ non-small cell lung cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2017;18(6):36.

Gadgeel SM, Wozniak A. Preclinical rationale for PI3K/Akt/mTOR pathway inhibitors as therapy for Epidermal Growth Factor Receptor inhibitor-resistant non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2013;14(4):322-32.

Gainor JF, Varghese AM, Ou SH, Kabraji S, Awad MM, Katayama R, et al. ALK rearrangements are mutually exclusive with mutations in EGFR or KRAS: An analysis of 1,683 patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res [Internet]*. 2013;19(15):4273-81. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3874127/>

Ganti AK, Sahmoun AE, Panwalkar AW, Tendulkar KK, Potti A. Hormone Replacement Therapy Is Associated With Decreased Survival in Women With Lung Cancer. *J Clin Oncol [Internet]*. 2006;24(1):59-63. Disponible en: [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.02.9827?url\\_ver=Z39.882003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.02.9827?url_ver=Z39.882003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)

Gariani J, Martin SP, Hachulla AL, Karenovics W, Adler D, Soccal PM, et al. Noninvasive pulmonary nodule characterization using transcutaneous bioconductance: preliminary results of an observational study. *Medicine (Baltimore) [Internet]*. 2018;97(34):e11924. Disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6113006/pdf/medi-97-e11924.pdf>

Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, Prabhaskar K, Syrigos KN, Goksel T, et al. Ramucirumab plus Docetaxel versus placebo plus Docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicentre, double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384(9944):665-73.

Garon EB, Rizvi NA, Hui R, Leigh N, Balmanoukian AS, Eder JP, et al. Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med [Internet]*. 2015;372(21):2018-28. Disponible en: [https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1501824?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1501824?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)

Garon EB, Siegfried JM, Stabile LP, Young PA, Marquez-Garban DC, Park DJ, et al. Randomized phase II study of fulvestrant and erlotinib compared with erlotinib alone in patients with advanced or metastatic non-small cell lung cancer. *Lung Cancer [Internet]*. 2018;123:91-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6118115/>

- Garrido P, Viñolas N, Isla D, Provencio M, Majem M, Artal A, et al. Lung cancer in Spanish women: The WORLD07 project. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2019;28(1):e12941.
- Gaspar LE, Gay EG, Crawford J, Putnam JB, Herbst RS, Bonner JA. Limited-stage small-cell lung cancer (stages I-III): observations from the National Cancer Data Base. *Clin Lung Cancer*. 2005;6(6):355-60.
- Gazdar A, Robinson L, Oliver D, Xing C, Travis WD, Soh J, et al. Hereditary lung cancer syndrome targets never smokers with germline EGFR gene T790M mutations. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2014;9(4):456-63. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4509739/>
- GBD 2017. Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet* [Internet]. 2018;392(10159):1736-88. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6227606/>
- Ge J, Yao B, Huang J, Wu X, Bao H, Ou Q, et al. Molecular genetic characterization reveals linear tumor evolution in a pulmonary sarcomatoid carcinomas patient with a novel PHF20-NTRK1 fusion: A case report. *BMC Cancer* [Internet]. 2019. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6580622/>
- GECBSOCALPAR (Grupo de estudio del Carcinoma Broncopulmonar de la SOCALPAR) Incidencia del carcinoma broncopulmonar en Castilla-León durante el año 1997. Estudio multicéntrico de la Sociedad Castellano-Leonesa de Patología Respiratoria (SOCALPAR). *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2000;36:313-8. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/es-pdf-S0300289615301502>
- Geng Y, Shao Y, He W, Hu W, Xu Y, Chen J, et al. Prognostic role of tumor-infiltrating lymphocytes in lung cancer: a meta-analysis. *Cell Physiol Biochem* [Internet]. 2015;37(4):1560-71. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/FullText/438523>

- Gettinger SN, Choi J, Mani N, Sanmamed MF, Datar I, Sowell R, et al. A dormant TIL phenotype defines non-small cell lung carcinomas sensitive to immune checkpoint blockers. *Nat Commun* [Internet]. 2018;9(1):3196. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6086912/>
- Ghandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;378:2078-92. Disponible en:  
<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1801005?articleTools=true>
- Giaccone G, Debruyne D, Felip E, Chapman PB, Grant SC, Millward M, et al. Phase III study of adjuvant vaccination with Bc2/bacille Calmette-Guerin in responding patients with limited-disease small-cell lung cancer (European Organisation for Research and Treatment of Cancer 08971-08971B; Silva Study). *J Clin Oncol* [Internet]. 2005;23(28):6854-64. Disponible en:  
[https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.17.186?url\\_ver=Z39.882003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.17.186?url_ver=Z39.882003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
- Ginsberg RJ, Rubinstein LV. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 1995;60(3):615-22. Disponible en:  
[https://www.annalsthoracicsurgery.org/article/0003-4975\(95\)00537-U/pdf](https://www.annalsthoracicsurgery.org/article/0003-4975(95)00537-U/pdf)
- Global Burden of Disease Cancer Collaboration, Fitzmaurice C, Akinyemiju TF, Al Lami FH, Alam T, Alizadeh-Navaei R, et al. Global, regional, and national cancer incidence, mortality, years of life lost, years lived with disability, and disability-adjusted life-years for 29 cancer groups, 1990 to 2016: A systematic analysis for the global burden of disease study. *JAMA Oncol* [Internet]. 2018;4(11):1553-68. Disponible en:  
<https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2683251>
- Go H, Kim DW, Kim D, Keam B, Kim TM, Lee SH, et al. Clinicopathologic analysis of ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer and proposal of a diagnostic algorithm. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2013;8(11):1445-50. Disponible en:  
[https://www.jto.org/article/S1556-0864\(15\)32178-X/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(15)32178-X/fulltext)

- Goldgar DE, Easton DF, Cannon-Albright LA, Skolnick MH. Systematic population-based assessment of cancer risk in first-degree relatives of cancer probands. *J Natl Cancer Inst.* 1994;86(21):1600-8.
- Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (eighth) edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2016;11(1):39-51. Disponible en: <https://spiral.imperial.ac.uk/handle/10044/1/31538>
- Goldstraw P, Crowley J, Chansky K, Dorothy 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* [Internet]. 2007;2(8):706-14. Disponible en: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(15\)31298-3/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(15)31298-3/fulltext)
- Gong T, Cui L, Wang H, Wang H, Han N. Knockdown of KLF5 suppresses hypoxia-induced resistance to cisplatin in NSCLC cells by regulating HIF-1 $\alpha$ -dependent glycolysis through inactivation of the PI3K/Akt/mTOR pathway. *J Transl Med* [Internet]. 2018;16(1):164. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6000925/>
- Gorodetska I, Kozeretska I, Dubrovskaya A. BRCA Genes: The role in genome stability, cancer stemness and therapy resistance. *J Cancer* [Internet]. 2019;10(9):2109-2127. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6548160/>
- Gould MK, Donington J, Lynch WR, Mazzone PJ, Midthun DE, Naidich DP, et al. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013; 143 Suppl 5:e93S-e120S.
- Gould V, Linnoila I, Memoli V, Warsen W. Neuroendocrine cells and neuroendocrine neoplasms of the lung. *Pathology Annual.* 1983;18(1):287-330.
- Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thum M. Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2001;51(1):15-36. Disponible en:

<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.3322/canjclin.51.1.15>

Gregor A, Thomson CS, Brewster DH, Stroner PL, Davidson J, Fergusson R, et al. Management and survival of patients with lung cancer in Scotland diagnosed in 1995: results of a national population-based study. *Thorax* [Internet]. 2001;56:212-7. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1758769/pdf/v056p00212.pdf>

Greillier L, Tomasini P, Barlesi F. The clinical utility of tumor mutational burden in non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* [Internet]. 2018;7(6):639-46. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6249623/>

Grigg C, Rizvi NA. PD-L1 Biomarker testing for non-small cell lung cancer: truth or fiction? *J Immunother Cancer* [Internet]. 2016;4:48. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4986262/>

Guida C, Maione P, Rossi A, Bareschino M, Schettino C, Barzaghi D, et al. Combined chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: current status and future development. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2008;68(3):222-32.

Guinee DG Jr, Travis WD, Trivers GE, De Benedetti VM, Cawley H, Welsh JA, et al. Gender comparisons in human lung cancer: analysis of p53 mutations, anti-p53 serum antibodies and C-erbB-2 expression. *Carcinogenesis*. 1995;16(5):993-1002.

Guo RX, Wei LH, Tu Z, Sun PM, Wang JL, Zhao D, et al. 17 Beta-estradiol activates PI3K/Akt signaling pathway by estrogen receptor (ER)-dependent and ER-independent mechanisms in endometrial cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2006;99(1):9-18.

Guppy M, Leedman P, Zu X, Russell V. Contribution by different fuels and metabolic pathways to the total ATP turnover of proliferating MCF-7 breast cancer cells. *Biochem J* [Internet]. 2002;364(Pt 1):309-15. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1222574/>

Gupta R, Dastane AM, Forozan F, Riley-Portuguez A, Chung F, Lopategui J, et al. Evaluation of EGFR abnormalities in patients with pulmonary adenocarcinoma: the need to test neoplasms

- with more than one method. *Mod Pathol* [Internet]. 2009;22(1):128-33. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/modpathol2008182>
- Haaland B, Tan PS, de Castro GJr, Lopes G. Meta-analysis of first-line therapies in advanced non-small-cell lung cancer harboring EGFR-activating Mutations. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2014;9(6):805-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4219539/pdf/jto-9-805.pdf>
- Haeryfar SM, Nagy E, Baral E, Krepart G, Lotocki R, Berczi I. Antiestrogens affect both pathways of killer cell-mediated oncolysis. *Anticancer Res*. 2000;20(3A):1849-53.
- Hamilton DH, Griner LM, Keller JM, Hu X, Southall N, Marugan J, et al. Targeting estrogen receptor signaling with fulvestrant enhances immune and chemotherapy-mediated cytotoxicity of human lung cancer. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2016;22(24):6204-16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5143224/>
- Han J, Li E, Chen L, Zhang Y, Wei F, Liu J, et al. The CREB coactivator CRTC2 controls hepatic lipid metabolism by regulating SREBP1. *Nature*. 2015;524(7564):243-6.
- Han M, Zhang T, Yang L, Wang Z, Ruan J, Chang X. Association between NADPH oxidase (NOX) and lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis* [Internet]. 2016;8(7):1704-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4958839/>
- Hanna N, Schneider M. Enhancement of tumor metastasis and suppression of Natural Killer cell activity by beta-estradiol treatment. *J Immunol*. 1983;130(2):974-80.
- Hanna N, Shepherd FA, Fossella FV, Pereira JR, De Marinis F, von Pawel J, et al. Randomized phase III trial of Pemetrexed versus Docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* [Internet]. 2004;22(9):1589-97. Disponible en: [https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2004.08.163?url\\_ver=Z39.882003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2004.08.163?url_ver=Z39.882003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
- Hannahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* [Internet]. 2000;100(1):57-70. Disponible en:

[https://www.cell.com/cell/fulltext/S00928674\(00\)816839?\\_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867400816839%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S00928674(00)816839?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0092867400816839%3Fshowall%3Dtrue)

Hannahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* [Internet]. 2011;144(5):646-74. Disponible en:

<https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S0092-8674%2811%2900127-9>

Haraguchi S, Koizumi K, Hioki M, Hisayoshi T, Hirata T, Shimizu K. Hereditary factors in multiple primary malignancies associated with lung cancer. *Surg Today*. 2007;37(5):375-8.

Hardie DG. AMPK: Positive and negative regulation, and its role in whole-body energy homeostasis. *Curr Opin Cell Biol*. 2015;33:1-7.

Hardie DG, Ashford MLJ. AMPK: regulating energy balance at the cellular and whole body levels. *Physiology (Bethesda)* [Internet], 2014;29(2):99-107. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3949207/>

Harris JE. Cigarette smoking among successive birth cohorts of men and women in the United States during 1900-80. *J Natl Cancer Inst*. 1983;71:473-9.

Hart PC, Mao M, de Abreu AL, Ansenberger-Fricano K, Ekoue DN, Ganini D, et al. MnSOD upregulation sustains the Warburg effect via mitochondrial ROS and AMPK-dependent signalling in cancer. *Nat Commun* [Internet]. 2015;6:6053. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4319569/>

Havranek O, Kleiblova P, Hojny J, Lhota F, Soucek P, Trneny M, et al. Association of germline CHEK2 gene variants with risk and prognosis of Non-Hodgkin lymphoma. *PLoS One* [Internet]. 2015;10(10):e0140819. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4624763/>

Hellmann MD, Nathanson T, Rizvi H, Creelan BC, Sanchez-Vega F, Ahuja A, et al. Genomic features of response to combination immunotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Cancer Cell* [Internet]. 2018;33(5):843-852.e4. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5953836/>

- Henley SJ, Ward EM, Scott S, Ma J, Anderson RN, Firth AU, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part I: National cancer statistics. *Cancer* [Internet]. 2020;15;126(10):2225-49. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7299151/pdf/nihms-1570835.pdf>
- Herbst RS, Baas P, Kim D-W, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han J-Y, et al. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016;387(10027):1540-50.
- Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung Cancer. Molecular origins of cancer (lung cancer). *N Engl J Med*. 2008;359(13):1367-80.
- Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature*. 2018;553(7689):446-54.
- Hershberger PA, Stabile LP, Kanterewicz B, Rothstein ME, Gubish CT, Land S, et al. Estrogen receptor beta (ERbeta) subtype-specific ligands increase transcription, p44/p42 Mitogen Activated Protein Kinase (MAPK) activation and growth in human non-small cell lung cancer cells. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2009;116(1-2):102-9. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2722836/>
- Hershberger PA, Vasquez AC, Kanterewicz B, Land S, Siegfried JM, Nichols M. Regulation of endogenous gene expression in human non-small cell lung cancer cells by estrogen receptor ligands. *Cancer Res* [Internet]. 2005;65(4):1598-605. Disponible en:  
<https://cancerres.aacrjournals.org/content/65/4/1598.long>
- Hirsch FR, Scagliotti GV, Langer CJ, Varella-Garcia M, Franklin WA. Epidermal Growth Factor family of receptors in preneoplasia and lung cancer: Perspectives for targeted therapies. *Lung Cancer*. 2003;41 Suppl 1:S29-42.
- Hirsch FR, Suda K, Wiens J, Bunn PA Jr. New and emerging targeted treatments in advanced non-small-cell lung cancer. *Lancet*. 2016;388(10048):1012-24.

Ho VM, Schaffer BE, Karnezis AN, Park KS, Sage J. The retinoblastoma gene Rb and its family member p130 suppress lung adenocarcinoma induced by oncogenic K-Ras. *Oncogene* [Internet]. 2009;28(10):1393-9. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2834234/>

Hoffman RM, Sanchez R. Lung cancer screening. *Med Clin North Am* [Internet]. 2017;101(4):769-85. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7368999/pdf/nihms-1595308.pdf>

Hofman P. ALK in non-small cell lung cancer (NSCLC) pathobiology, epidemiology, detection from tumor tissue and algorithm diagnosis in a daily practice. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2017;9 (8). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5575610/>

Hong SR, Hur J, Moon YW, Han K, Chang S, Kim JY, et al. Predictive factors for treatment response using dual-energy computed tomography in patients with advanced lung adenocarcinoma. *Eur J Radiol*. 2018;101:118-23.

Horn L, Bernardo P, Sandler A, Wagner H, Levitan N, Levitt ML, et al. A phase II study of Paclitaxel + Etoposide + Cisplatin + concurrent radiation therapy for previously untreated limited stage small cell lung cancer (E2596): A trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Thorac Oncol*. 2009 [Internet];4(4):527-33. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3528175/pdf/nihms311605.pdf>

Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* [Internet]. 2013;143 Suppl 5:e278S-e313S. Disponible en:

<https://journal.chestnet.org/action/showPdf?pii=S0012-3692%2816%2962127-X>

Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Bishop K, Alterkruse SF, et al, editors. *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2013*. Bethesda: National Cancer Institute; 2015.

Hsia TC, Liang JA, Li CC, Chien CR. Comparative effectiveness of concurrent chemoradiotherapy versus EGFR-tyrosine kinase inhibitors for the treatment of clinical stage

- IIIb lung adenocarcinoma patients with mutant EGFR. *Thorac Cancer* [Internet]. 2018;9(11):1398-405. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6209772/pdf/TCA-9-1398.pdf>
- Hsieh IS, Cheng FJ, Tu CY, Chen CH, Hsia TC, Wang BW, et al. 12P Cigarette smoke promotes proliferation of non-small cell lung cancer (NSCLC) via enhancing glucose uptake and glycolysis. *J Thorac Oncol*. 2018;13 Suppl 4:S6–S7.
- Hsu LH, Liu KJ, Tsai MF, Wu CR, Feng AC, Chu NM, et al. Estrogen adversely affects the prognosis of patients with lung adenocarcinoma. *Cancer Sci* [Internet]. 2015;106(1):51-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4317775/>
- Imai H, Yamada Y, Minemura H, Sugiyama T, Kotake M, Kaira K, et al. Topotecan monotherapy for the treatment of relapsed small cell lung cancer in elderly patients: A retrospective analysis. *Thorac Cancer* [Internet]. 2018;9(12):1699-706. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6275829/pdf/TCA-9-1699.pdf>
- Imamura Y, Morikawa T, Liao X, Lochhead P, Kuchiba A, Yamauchi M, et al. Specific mutations in KRAS codons 12 and 13, and patient prognosis in 1075 BRAF wild-type colorectal cancers. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2012;18(17):4753-63. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3624899/pdf/nihms453698.pdf>
- Inamura K, Yokouchi Y, Kobayashi M, Sakakibara R, Ninomiya H, Subat S, et al. Tumor B7-H3 (CD276) expression and smoking history in relation to lung adenocarcinoma prognosis. *Lung Cancer*. 2017;103:44-51.
- INE (Instituto Nacional de Estadística) [base de datos en Internet]. Defunciones según la causa de muerte en España, 2018. Madrid: Ministerio de Asuntos Económicos y Transformación Digital [Consultado el 13 ene 2019]. Disponible en: <http://www.ine.es>
- Islami F, Goding Sauer A, Miller KD, Siegel RL, Fedewa SA, Jacobs EJ, et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018;68(1):31-54. Disponible en:  
<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21440>

Izarzugaza I. El cáncer de pulmón en España. Revisión epidemiológica. Arch Bronconeumol. 1992;28:311-20.

Jackute J, Zemaitis M, Pranys D, Sitkauskiene B, Miliauskas S, Bajoriunas V, et al. The prognostic influence of tumor infiltrating Foxp3(+)CD4(+), CD4(+) and CD8(+) T cells in resected non-small cell lung cancer. J Inflamm (Lond) [Internet]. 2015;12:63. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4657296/>

Jahr S, Hentze H, Englisch S, Hardt D, Fackelmayer FO, Hesch RD, et al. DNA fragments in the blood plasma of cancer patients: quantitations and evidence for their origin from apoptotic and necrotic cells. Cancer Res [Internet]. 2001;61(4):1659-65. Disponible en: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/61/4/1659.long>

Jamal-Hanjani M, Wilson GA, McGranahan N, Birkbak NJ, Watkins TBK, Veeriah S, et al. Tracking the evolution of non-small-cell lung cancer. N Engl J Med [Internet]. 2017;376(22):2109-21. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1616288?articleTools=true>

Jancik S, Drabek J, Radzioch D, Hajduch M. Clinical relevance of KRAS in human cancers. J Biomed Biotechnol [Internet]. 2010;2010:150960. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2896632/>

Janoueix-Lerosey I, Schleiermacher G, Delattre O. Molecular pathogenesis of peripheral neuroblastic tumors. Oncogene [Internet]. 2010;29(11):1566-79. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/onc2009518.pdf>

Jao K, Tomasini P, Kamel-Reid S, Korpanty GJ, Mascaux C, Sakashita S, et al. The prognostic effect of single and multiple cancer-related somatic mutations in resected non-small-cell lung cancer. Lung Cancer. 2018;123:22-9.

Jaureguizar Oriol A, Arrieta Narváez PL. Cáncer de pulmón. Medicina. 2018;12(65):1803-11.

Jemal A, Ma J, Rosenberg PS, Siegel R, Anderson WF. Increasing lung cancer death rates among young women in southern and midwestern States. J Clin Oncol [Internet]. 2012;30(22):2739-44. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3402885/pdf/zlj2739.pdf>

Jemal A, Miller KD, Ma J, Siegel RL, Fedewa SA, Islami F, et al. Higher lung cancer incidence in young women than young men in the United States. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;378(21):1999-2009. Disponible en:

[https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1715907?url\\_ver=Z39.88-](https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1715907?url_ver=Z39.88-)

[2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Aacrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub++0www.ncbi.nlm.nih.gov](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6299138/)

Jemal A, Thun MJ, Ries LA, Howe HL, Weir HK, Center MM, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2005, featuring trends in lung cancer, tobacco use, and tobacco control. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2008;100(23):1672-94. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2639291/>

Jeon SM, Hay N. The double-edged sword of AMPK signaling in cancer and its therapeutic implications. *Arch Pharm Res* [Internet]. 2015;38(3):346-57. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5789788/>

Jetschke K, Viehweger H, Freesmeyer M, Warnke JP, Mawrin C. Primary pineal malignant melanoma with B-Raf V600E mutation: a case report and brief review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)*. 2015;157(7):1267-70.

Ji H, Houghton AM, Mariani TJ, Perera S, Kim CB, Padera R. K-ras activation generates an inflammatory response in lung tumors. *Oncogene* [Internet]. 2006;25(14):2105-12.

Disponible en: <https://www.nature.com/articles/1209237>

Jia Q, Wu W, Wang Y, Alexander PB, Sun C, Gong Z, et al. Local mutational diversity drives intratumoral immune heterogeneity in non-small cell lung cancer. *Nat Commun* [Internet]. 2018;9(1):5361. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6299138/>

Jia Q, Zhou J, Chen G, Shi Y, Yu H, Guan P, et al. Diversity index of mucosal resident T lymphocyte repertoire predicts clinical prognosis in gastric cancer. *Oncoimmunology* [Internet]. 2015;4 (4), e1001230. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4485732/>

Jiang G, Chen C, Zhu Y, Xie D, Dai J, Jin K, et al. Shanghai Pulmonary Hospital Experts Consensus on the management of ground-glass nodules suspected as lung adenocarcinoma (Version 1). *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* [Internet]. 2018;21(3):147-59. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5973030/pdf/zgfazz-21-3-147.pdf>

Jiang L, Xiao L, Sugiura H, Huang X, Ali A, Kuro-o M, et al. Metabolic reprogramming during TGF $\beta$ 1-induced epithelial-to-mesenchymal transition. *Oncogene* [Internet]. 2015;34(30):3908-16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4387121/>

Jones RG, Thompson CB. Tumor suppressors and cell metabolism: a recipe for cancer growth. *Genes Dev* [Internet]. 2009;23(5):537-48. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2763495/>

Jonsson S, Thorsteinsdottir U, Gudbjartsson DF, Jonsson HH, Kristjansson K, Arnason S, et al. Familial risk of lung carcinoma in the Icelandic population. *JAMA* [Internet]. 2004;292(24):2977-83. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/200052>

Jung CY, Antonia SJ. Tumor immunology and immune checkpoint inhibitors in non-small cell lung cancer. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* [Internet]. 2018;81(1):29-41. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5771744/>

Kaldma A, Klepinin A, Chekulayev V, Mado K, Shevchuk I, Timohhina N, et al. An in situ study of bioenergetic properties of human colorectal cancer: the regulation of mitochondrial respiration and distribution of flux control among the components of ATP synthasome. *Int J Biochem Cell Biol*. 2014;55:171-86.

Kanwal M, Ding XJ, Cao Y. Familial risk for lung cancer. *Oncol Lett* [Internet]. 2017;13(2):535-42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5351216/>

Kanwal M, Ding XJ, Ma ZH, Li LW, Wang P, Chen Y, et al. Characterization of germline mutations in familial lung cancer from the chinese population. *Gene*. 2018;641:94-104.

Kasthuber ER, Lowe SW. Putting p53 in context. Cell [Internet]. 2017;170(6):1062-78.

Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5743327/pdf/nihms900860.pdf>

Kato S, Han SY, Liu W, Otsuka K, Shibata H, Kanamaru R, et al. Understanding the function-structure and function-mutation relationships of p53 tumor suppressor protein by high-resolution missense mutation analysis. Proc Natl Acad Sci U S A [Internet]. 2003;100(14):8424-9. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC166245/>

Kazlauskas A. Lysophosphatidic acid contributes to angiogenic homeostasis. Exp Cell Res. 2015;333(2):166-70.

Keir ME, Butte MJ, Freeman GJ, Sharpe AH. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. Annu Rev Immunol [Internet]. 2008;26:677-704. Disponible en:

[https://www.annualreviews.org/doi/full/10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed](https://www.annualreviews.org/doi/full/10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed)

Kelsey CR, Higgins KA, Peterson BL, Chino JP, Marks LB, D'Amico TA, et al. Local recurrence after surgery for non-small cell lung cancer: a recursive partitioning analysis of multi-institutional data. J Thorac Cardiovasc Surg [Internet]. 2013;146(4):768-773.e1. Disponible en: <https://www.jtcvs.org/action/showPdf?pii=S0022-5223%2813%2900606-5>

Keridani D, Magkouta S, Chouvardas P, Karavana V, Glynos K, Roumelioti F, et al. Cigarette smoke-induced emphysema exhausts early cytotoxic CD8<sup>+</sup> T cell responses against nascent lung cancer cells. J Immunol [Internet]. 2018;201(5):1558-69. Disponible en:

<https://www.jimmunol.org/content/201/5/1558.long>

Kerr JS, Baker NJ, Bassett DJ, Fisher AB. Effect of perfusate glucose concentration on rat lung glycolysis. Am J Physiol. 1979;236(3):E229-33.

Kerr EM, Gaude E, Turrell FK, Frezza C, Martins CP. Mutant KRAS copy number defines metabolic reprogramming and therapeutic susceptibilities. Nature [Internet]. 2016;531(7592):110-3. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4780242/>

- Kerr EM, Martins CP. Metabolic rewiring in mutant K-ras lung cancer. *FEBS J* [Internet]. 2018;285(1):28-41. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6005344/>
- Keselman A, Fang X, White PB, Heller NM. Estrogen signaling contributes to sex differences in macrophage polarization during asthma. *J Immunol* [Internet]. 2017;199(5):1573-83. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5576568/>
- Kim HO, Choi CM. Current status of immunotherapy for lung cancer and future perspectives. *Tuberc Respir Dis (Seoul)* [Internet]. 2020;83(1):14-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6953488/>
- Kim H, Goo JM, Suh YJ, Park CM, Kim YT. Implication of total tumor size on the prognosis of patients with clinical stage IA lung adenocarcinomas appearing as part-solid nodules: does only the solid portion size matter? *Eur Radiol*. 2019;29(3):1586-94.
- Kim SM, Yun MR, Hong YK, Solca F, Kim JH, Kim HJ, et al. Glycolysis inhibition sensitizes non-small cell lung cancer with T790M mutation to irreversible EGFR inhibitors via translational suppression of Mcl-1 by AMPK activation. *Mol Cancer Ther* [Internet]. 2013;12(10):2145-56. Disponible en: <https://mct.aacrjournals.org/content/12/10/2145.long>
- Kinoshita FL, Ito Y, Morishima T, Miyashiro I, Nakayama T. Sex differences in lung cancer survival: long-term trends using population-based cancer registry data in Osaka, Japan. *Jpn J Clin Oncol* [Internet]. 2017;47(9):863-9. Disponible en: <https://academic.oup.com/jjco/article/47/9/863/3924405>
- Klapper LN, Glathe S, Vaisman N, Hynes NE, Andrews GC, et al. The Erb-2/HER2 oncoprotein of human carcinoma may function solely as a shared coreceptor for multiple growth factors. *Proc Natl Acad Sci USA* [Internet]. 1999;96(9):4995-5000. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC21805/pdf/pq004995.pdf>
- Klausen U, Jørgensen NGD, Grauslund JH, Holmström MO, Andersen MH. Cancer immune therapy for lymphoid malignancies: recent advances. *Semin Immunopathol*. 2019;41(1):111-24.

- Knower KC, Chand AL, Eriksson N, Takagi K, Miki Y, Sasano H, et al. Distinct nuclear receptor expression in stroma adjacent to breast tumors. *Breast Cancer Res Treat.* 2013;142(1):211-23.
- Kocher F, Hilbe W, Seeber A, Pircher A, Schmid T, Greil R, et al. Longitudinal analysis of 2293 NSCLC patients: a comprehensive study from the TYROL registry. *Lung Cancer.* 2015;87(2):193-200.
- Koeller DR, Chen R, Oxnard GR. Hereditary lung cancer risk: recent discoveries and implications for genetic counseling and testing. *Curr Genet Med Rep.* 2018;6:83-8.
- Kohler LN, Garcia DO, Harris RB, Oren E, Roe DJ, Jacobs ET. Adherence to diet and physical activity cancer prevention guidelines and cancer outcomes: A systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev [Internet].* 2016;25(7):1018-28. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4940193/pdf/nihms-791625.pdf>
- Kohno T, Ichikawa H, Totoki Y, Yasuda K, Hiramoto M, Nammo T, et al. KIF5B-RET fusions in lung adenocarcinoma. *Nat Med [Internet].* 2012;18(3):375-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6430196/>
- Koppenol W, Bounds PL, Dang CV. Otto Warburg's contributions to current concepts of cancer metabolism. *Nat Rev Cancer.* 2011;11(5):325-37.
- Kradin RL, Mark EJ. Benign lymphoid disorders of the lung, with a theory regarding their development. *Hum Pathol.* 1983;14(10):857-67.
- Kreuzer M, Boffetta P, Whitley E, Ahrens W, Gaborieau V, Heinrich J, et al. Gender differences in lung cancer risk by smoking: a multicentre case-control study in Germany and Italy. *Br J Cancer [Internet].* 2000;82(1):227-33. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2363175/>
- Kroemer G, Pouyssegur J. Tumor cell metabolism: cancer's Achilles' heel. *Cancer Cell [Internet].* 2008;13(6):472-82. Disponible en: [https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108\(08\)00160-8](https://www.cell.com/cancer-cell/fulltext/S1535-6108(08)00160-8)

Ksienski D, Wai ES, Croteau N, Freeman AT, Chan A, Fiorino L, et al. Pembrolizumab for advanced nonsmall cell lung cancer: efficacy and safety in everyday clinical practice. *Lung Cancer*. 2019;133:110-6.

Kukita Y, Okami J, Yoneda-Kato N, Nakamae I, Kawabata T, Higashiyama M, et al. Homozygous inactivation of CHEK2 is linked to a familial case of multiple primary lung cancer with accompanying cancers in other organs. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* [Internet]. 2016;2(6):a001032. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5111006/>

Kure EH, Ryberg D, Hewer A, Phillips DH, Skaug V, Baera R, et al. P53 mutations in lung tumours: relationship to gender and lung DNA adduct levels. *Carcinogenesis* [Internet]. 1996;17(10):2201-5. Disponible en:  
<https://academic.oup.com/carcin/article/17/10/2201/273044>

Kuroda J, Nakagawa K, Yamasaki T, Nakamura K, Takeya R, Kuribayashi F, et al. The superoxide-producing NAD(P)H oxidase Nox4 in the nucleus of human vascular endothelial cells. *Genes Cells* [Internet]. 2005;10(12):1139-51. Disponible en:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1365-2443.2005.00907.x>

Kvale PA, Simoff M, Prakash UBS, American College of Chest Physicians. Lung cancer. palliative care. *Chest*. 2003;123 Suppl 1:284S-311S.

Ladanyi M, Pao W. Lung adenocarcinoma: guiding EGFR-targeted therapy and beyond. *Mod Pathol* [Internet]. 2008;21(Suppl 2):S16-22. Disponible en:  
<https://www.nature.com/articles/3801018>

Lane DP, Crawford LV. T antigen is bound to a host protein in SV40-transformed cells. *Nature*. 1979;278(5701):261-3.

Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, Papadimitrakopoulou VA, Patnaik A, Powell SF, et al. Carboplatin and Pemetrexed with or without Pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016;17(11):1497-1508. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6886237/>

- Latimer KM, Mott TF. Lung cancer: diagnosis, treatment principles, and screening. *Am Fam Physician* [Internet]. 2015;91(4):250-6. Disponible en:  
<https://www.aafp.org/afp/2015/0215/afp20150215p250.pdf>
- Laurent-Puig P, Cayre A, Manceau G, Buc E, Bachet JB, Lecomte T, et al. Analysis of PTEN, BRAF, and EGFR status in determining benefit from Cetuximab therapy in wild-type KRAS metastatic colon cancer. *J Clin Oncol* 2009 [Internet];27(35):5924-30. Disponible en:  
<https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2008.21.6796>
- Le T, Gerber DE. ALK Alterations and inhibition in lung cancer. *Semin Cancer Biol* [Internet]. 2017;42:81-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5316306/>
- Le A, Lane AN, Hamaker M, Bose S, Gouw A, Barbi J, et al. Glucose-independent glutamine metabolism via TCA cycling for proliferation and survival in B cells. *Cell Metab* [Internet]. 2012;15(1):110-21. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3345194/>
- Le Fevre PG. Transport of carbohydrates by animal cells. *Metabolic pathways*. En: Hokin LE, editor. *Metabolic Transport*, VI. New York: Academic Press; 1972. p. 385-454.
- Lee YJ, Kim JH, Kim SK, Ha SJ, Mok TS, Mitsudomi T, et al. Lung cancer in never smokers: Change of a mindset in the molecular era. *Lung Cancer*. 2011;72(1):9-15.
- Lee CK, Man J, Lord S, Cooper W, Links M, GebSKI V, et al. Clinical and Molecular characteristics associated with survival among patients treated with checkpoint inhibitors for advanced non-small cell lung carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* [Internet]. 2018;4(2):210-6. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5838598/>
- Lee IM, Sesso HD, Paffenbarger RS. Physical activity and risk of lung cancer. *Int J Epidemiol* [Internet]. 1999;28(4):620-5. Disponible en:  
<https://academic.oup.com/ije/article/28/4/620/721692>

- Lee TF, Tseng YC, Chang WC, Chen YC, Kao YR, Chou TY, et al. YAP1 is essential for tumor growth and is a potential therapeutic target for EGFR-dependent lung adenocarcinomas. *Oncotarget* [Internet]. 2017;8(52):89539-51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5685690/>
- Lee SM, Woll PJ, Rudd R, Ferry D, O'Brien M, Middleton G, et al. Anti-angiogenic therapy using thalidomide combined with chemotherapy in small cell lung cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2009;101(15):1049-57. Disponible en: <https://academic.oup.com/jnci/article/101/15/1049/918817>
- Lee CK, Wu Y-L, Ding PN, Lord SJ, Inoue A, Zhou C, et al. Impact of specific epidermal growth factor receptor (EGFR) mutations and clinical characteristics on outcomes after treatment with EGFR tyrosine kinase inhibitors versus chemotherapy in EGFR-mutant lung cancer: A meta-analysis. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015;33(17):1958-65. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2014.58.1736>
- Leroy B, Anderson M, Soussi T. Tp53 Mutations in human cancer: database reassessment and prospects for the next decade. *Hum Mutat* [Internet]. 2014;35(6):672-88. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/humu.22552>
- Levidou G, Saetta AA, Gigelou F, Karlou M, Papanastasiou P, Stamatelli A, et al. ERK/pERK expression and B-raf mutations in colon adenocarcinomas: correlation with clinicopathological characteristics. *World J Surg Oncol* [Internet]. 2012;10:47. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3320554/>
- Levine AJ, Oren M. The first 30 years of p53: growing ever more complex. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2009;9(10):749-58. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2771725/pdf/nihms-151613.pdf>
- Li XB, Gu JD, Zhou QH. Review of aerobic glycolysis and its key enzymes - new targets for lung cancer therapy. *Thorac Cancer* [Internet]. 2015;6(1):17-24. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4448463/>

- Li H, Hu J, Wu S, Wang L, Cao X, Zhang X, et al. Auranofin-mediated inhibition of PI3K/AKT/mTOR axis and anticancer activity in non-small cell lung cancer cells. *Oncotarget* [Internet]. 2016;7(3):3548-58. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4823126/>
- Li X, Li J, Wu P, Zhou L, Lu B, Ying K, et al. Smoker and non-smoker lung adenocarcinoma is characterized by distinct tumor immune microenvironments. *Oncoimmunology* [Internet]. 2018;7(10):e1494677. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6169585/>
- Li C, Lu H. Adenosquamous carcinoma of the lung. *Onco Targets Ther* [Internet]. 2018;11:4829-35. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6098426/pdf/ott-11-4829.pdf>
- Li N, Ou W, Ye X, Sun HB, Zhang L, Fang Q, et al. Pemetrexed-carboplatin adjuvant chemotherapy with or without Gefitinib in resected stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer harbouring EGFr mutations: a randomized, phase II study. *Ann Surg Oncol*. 2014;21(6):2091-6.
- Li H, Schmid-Bindert G, Wang D, Zhao Y, Yang X, Su B, et al. Blocking the PI3K/AKT and MEK/ERK signaling pathways can overcome Gefitinib-resistance in non-small cell lung cancer cell lines. *Adv Med Sci*. 2011;56(2):275-84.
- Li Y, Tsai YC, Chen YC, Christiani DC. Human papilloma virus and female lung adenocarcinoma. *Semin Oncol*. 2009;36(6):542-52.
- Licker M, Triponez F, Diaper J, Karenovics W, Bridevaux PO. Preoperative evaluation of lung cancer patients, *Curr Anesthesiol Rep* [Internet]. 2014;4:124-34. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s40140-014-0049-6.pdf>
- Lim E, Baldwin D, Beckles M, Duffy J, Entwisle J, Faivre-Finn C, et al. Guidelines on the radical management of patients with lung cancer. *Thorax* [Internet]. 2010;65 Suppl 3:1-27. Disponible en: [https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/65/Suppl\\_3/iii1.full.pdf](https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/65/Suppl_3/iii1.full.pdf)

Lin JJ, Ritterhouse LL, Ali SM, Bailey M, Schrock AB, Gainor JF, et al. ROS1 fusions rarely overlap with other oncogenic drivers in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2017;12(5):872-7. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5403618/>

Lindelöf B, Eklund G. Analysis of hereditary component of cancer by use of a familial index by site. *Lancet*. 2001;358(9294):1696-8.

Lingling Z, Jiewei L, Li W, Danli Y, Jie Z, Wen L, et al. Molecular regulatory network of PD-1/PD-L1 in non-small cell lung cancer. *Pathol Res Pract* [Internet]. 2020;216(4):152852. Disponible en:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0344033819327542?via%3Dihub>

Linzer DI, Levine AJ. Characterization of a 54K dalton cellular SV40 tumor antigen present in SV40-transformed cells and uninfected embryonal carcinoma cells. *Cell*. 1979;17(1):43-52.

Longmore WJ, Mourning JT. Lactate production in isolated perfused rat lung. *Am J Physiol*. 1976;231(2):351-4.

López-Encuentra A. Neoplasias. Clasificación de las neoplasias respiratorias. Carcinoma. Epidemiología y estadificación del carcinoma broncogénico. En: Martín-Escribano P, Ramos-Seisdedos G, Sanchis-Aldás, J, editores. *Medicina Respiratoria*. 2ª ed. Madrid: Aula Médica Ediciones; 2006. p. 1065-80.

López-González JL, Navarro-Expósito F, Losada C, Castillo C, Álvarez-Mon M. Cáncer de pulmón microcítico. Otros tumores torácicos: mesotelioma, timoma y tumores geminales mediastínicos. *Medicine*. 2017;12(31):1825-32.

López-Ríos F, De Castro J, Concha A, Garrido P, Gómez-Román J, Isla D, et al. Actualización de las recomendaciones para la determinación de biomarcadores en el carcinoma de pulmón avanzado de célula no pequeña. Consenso Nacional de la Sociedad Española de Anatomía Patológica y de la Sociedad Española de Oncología Médica. *Rev Esp Patol*. 2015;48(2):80-9.

- Lothar SA, Harding GA, Musto G, Navaratnam S, Pitz MW. Antiestrogen use and survival of women with non-small cell lung cancer in Manitoba, Canada. *Horm Cancer* [Internet]. 2013;4(5):270-6. Disponible en: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/s12672-013-0149-7.pdf>
- Lou Y, Dholaria B, Soyano A, Hodge D, Cochuyt J, Manochakian R, et al. Survival trends among non-small-cell lung cancer patients over a decade: Impact of initial therapy at academic centers. *Cancer Med* [Internet]. 2018;7(10):4932-42. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6198232/>
- Lou Y, Pecot CV, Tran HT, DeVito VJ, Tang XM, Heymach JV, et al. Germline mutation of T790M and dual/multiple EGFR mutations in patients with lung adenocarcinoma. *Clin Lung Cancer* [Internet]. 2016;17(2):e5-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5119523/>
- Love GL, Daroca PJ Jr. Bronchogenic sarcomatoid squamous cell carcinoma with osteoclast-like giant cells. *Hum Pathol*. 1983;14(11):1004-6.
- Lu T, Yang X, Huang Y, Zhao M, Li M, Ma K et al. Trends in the incidence, treatment, and survival of patients with lung cancer in the last four decades. *Cancer Manag Res* [Internet]. 2019;11 943–53. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6345192/pdf/cmar-11-943.pdf>
- Luan B, Yoon YS, Le Lay J, Kaestner KH, Hedrick S, Montminy M. CREB pathway links PGE2 signaling with macrophage polarization. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2015;112(51):15642-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4697393/>
- Luo W, Tian P, Wang Y, Xu H, Chen L, Tang C, et al. Characteristics of genomic alterations of lung adenocarcinoma in young never-smokers. *Int J Cancer* [Internet]. 2018;143(7):1696-705. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6175072/>
- 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* [Internet]. 2004;350(21):2129-39.

Disponible en: [https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa040938?url\\_ver=Z39.88-2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa040938?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)

Mah V, Márquez D, Alavi M, Maresh EL, Zhang L, Yoon N, et al. Expression levels of estrogen receptor beta in conjunction with aromatase predict survival in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* [Internet]. 2011;74(2):318-25. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3175023/>

Mah V, Seligson DB, Li A, Márquez DC, Wistuba II, Elshimali Y, et al. Aromatase expression predicts survival in women with early-stage non small cell lung cancer. *Cancer Res* [Internet]. 2007;67(21):10484-90. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3581354/>

Mahoney KM, Rennert PD, Freeman GJ. Combination cancer immunotherapy and new immunomodulatory targets. *Nat Rev Drug Discov*. 2015;14(8):561-84.

Majmundar N, Shao B, Assina R. Lung adenocarcinoma presenting as intramedullary spinal cord metastasis: case report and review of literature. *J Clin Neurosci*. 2018;52:124-31.

Mäkitaro R, Pääkkö P, Huhti E, Bloigu R, Kinnula VL. An epidemiological study of lung cancer: history and histological types in a general population in northern Finland. *Eur Respir J* [Internet]. 1999;13:436-40. Disponible en: <https://erj.ersjournals.com/content/erj/13/2/436.full.pdf>

Malmberg R, Bergman B, Branchög I, Larsson S, Olling S, Wernstedt L. Lung cancer in West Sweden 1976-1985. A study of trends and survival with special reference to surgical treatment. *Acta Oncol* [Internet]. 1996;35(2):185-92. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.3109/02841869609098500?needAccess=true>

Malvezzi M, Bertuccio P, Rosso T, Rota M, Levi F, La Vecchia C, et al. European cancer mortality predictions for the year 2015: does lung cancer have the highest death rate in EU women? *Ann Oncol* [Internet]. 2015;26(4):779-86. Disponible en: <https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2931458-9>

- Manser RL, Irving LB, Stone C, Byrnes G, Abramson M, Campbell D. Screening for lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]; 2004;(1):CD001991. Disponible en:  
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001991.pub2/full>
- Mañé JM, Estapé J, Sánchez-Lloret J, Grau JJ, Palombo H, Agusti C, et al. Age and clinical characteristics of 1433 patients with lung cancer. *Age Ageing*. 1994;23(1):28-31.
- Marano L, Roviello F. The distinctive nature of HER2-positive gastric cancers. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(3):271-3.
- Marchetti A, Martella C, Felicioni L, Barassi F, Salvatore S, Chella A, et al. EGFR mutations in non-small-cell lung cancer: analysis of a large series of cases and development of a rapid and sensitive method for diagnostic screening with potential implications on pharmacologic treatment. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005;23(4):857-65. Disponible en:  
[https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.08.043?url\\_ver=Z39.88-2003&rft\\_id=ori:rid:crossref.org&rft\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.08.043?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed)
- Marcus PM, Bergstralh EJ, Zweig MH, Harris A, Offord KP, Fontana RS. Extended lung cancer incidence follow-up in the Mayo Lung Project and overdiagnosis. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2006;98(11):748-56. Disponible en:  
<https://academic.oup.com/jnci/article/98/11/748/2521598>
- Marín Pérez A. Cáncer de Pulmón. Diagnóstico de naturaleza. En: Agustí Vidal A, editor. *Neumología básica*. Madrid: IDEPSA; 1986. p. 280-2.
- Mark EJ. *Lung biopsy interpretation*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1984.
- Márquez-Garbán DC, Deng G, Comin-Anduix B, Garcia AJ, Xing Y, Chen HW, et al. Antiestrogens in combination with immune checkpoint inhibitors in breast cancer immunotherapy. *J Steroid Biochem Mol Biol* [Internet]. 2019;193:105415. Disponible en:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960076019300366?via%3Dihub>
- Martín-Sánchez JC, Lunet N, Gonzalez-Marron A, Lidón-Moyano CL, Matilla-Santander N, Clèries R, et al. Projections in Breast and Lung Cancer Mortality among Women: A Bayesian

- Analysis of 52 Countries Worldwide. *Cancer Res.* 2018 [Internet];78(15):4436-42. Disponible en: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/78/15/4436.long#>
- Martínez P, Peters S, Stammers T, Soria JC. Immunotherapy for the first-line treatment of patients with metastatic non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2019;25(9):2691-8. Disponible en: <https://clincancerres.aacrjournals.org/content/clincanres/25/9/2691.full.pdf>
- Martucci F, Pascale M, Valli MC, Pesce GA, Froesch P, Giovanella L, et al. Impact of 18F-FDG PET/CT in Staging Patients With Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2020;6:336. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7025551/pdf/fmed-06-00336.pdf>
- Marzo M, Mercadé F. Estadísticas. *Cáncer.* Jano 1999;56:2478-82.
- Mascaux C, Iannino N, Martin B, Paesmans M, Berghmans T, Dusart M, et al. The role of RAS oncogene in survival of patients with lung cancer: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Br J Cancer* [Internet]. 2005;92(1):131-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2361730/>
- Mastafa MG, Cross CE. Lung cell mitochondria: rapid oxidation of glycerol-L-phosphate but slow oxidation of 3-hydroxybutyrate. *Am Rev Respir Dis.* 1974;109(2):301-3.
- Mattson ME, Pollack ES, Cullen JW. What are the odds that smoking will kill you? *Am J Public Health* [Internet]. 1987;77(4):425-31. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1646951/pdf/amjph00255-0021.pdf>
- Mayes PA. Vía de la pentosa fosfato y otras vías del metabolismo de las hexosas. En: Murray RK, Mayes PA, Granner DK, Rodwell VW, editores. *Bioquímica de Harper.* México, D.F.: El Manual Moderno; 1994. p. 235-46.
- McBride KA, Ballinger ML, Killick E, Kirk J, Tattersall MHN, Eeles RA, et al. Li-Fraumeni syndrome: cancer risk assessment and clinical management. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11(5):260-71.

- McGranahan N, Furness AJ, Rosenthal R, Ramskov S, Lyngaa R, Saini SK, et al. Clonal neoantigens elicit t cell immunoreactivity and sensitivity to immune checkpoint blockade. *Science* [Internet]. 2016;351(6280):1463-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4984254/>
- Medes G, Thomas A, Weinhouse S. Metabolism of neoplastic tissue. IV. A study of lipid synthesis in neoplastic tissue slices in vitro. *Cancer Res* [Internet]. 1953;13(1):27-9. Disponible en: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/13/1/27.full-text.pdf>
- Mehta J. Molecular epidemiology of Epidermal Growth Factor receptor mutations in lung cancers in Indian population. *Indian J Cancer* [Internet]. 2013;50(2):102-6. Disponible en: <http://www.indianjancer.com/article.asp?issn=0019509X;year=2013;volume=50;issue=2;spage=102;epage=106;aulast=Mehta>
- Melamed MR, Flehinger BJ, Zaman MB, Heelan RT, Perchick WA, Martini N. Screening for early lung cancer. Results of the Memorial Sloan-Kettering Study in New York. *Chest*. 1984;86(1):44-53.
- Meléndez B, Van Campenhout C, Rorive S, Rimmelink M, Salmon I, D'Haene N. Methods of measurement for tumor mutational burden in tumor tissue. *Transl Lung Cancer Res* [Internet]. 2018;7(6):661-667. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6249625/>
- Mendelson K, Evans T, Hla T. Sphingosine 1-phosphate signaling. *Development* [Internet]. 2014;141(1):5-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3865745/>
- Menéndez JA, Lupu R. Fatty acid synthase and the lipogenic phenotype in cancer pathogenesis. *Nat Rev Cancer*. 2007;7(10):763-77.
- Mersch J, Jackson MA, Park M, Nebgen D, Peterson SK, Singletary C, et al. Cancers associated with BRCA1 and BRCA2 mutations other than breast and ovarian. *Cancer* [Internet]. 2015;121(2): 269-75. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4293332/>

Metro G, Chiari R, Bennati C, Cenci M, Ricciuti B, Puma F, et al. Clinical outcome with platinum-based chemotherapy in patients with advanced nonsquamous EGFR wild-type non-small-cell lung cancer segregated according to KRAS mutation status. *Clin Lung Cancer*. 2014;15(1):86-92.

Metro G, Tazza M, Matocci R, Chiari R, Crinò L. Optimal management of ALK-positive NSCLC progressing on Crizotinib. *Lung Cancer*. 2017;106:58-66.

Mezawa Y, Orimo A. The roles of tumor- and metastasis-promoting carcinoma-associated fibroblasts in human carcinomas. *Cell Tissue Res*. 2016;365(3):675-89.

Michalarea V, Calcasola M, Cane P, Tobal K, Izatt L, Spicer J. EGFR-mutated lung cancer in Li-Fraumeni syndrome. *Lung Cancer*. 2014;85(3):485-7.

Miki Y, Clyne CD, Suzuki T, Moriya T, Shibuya R, Nakamura Y, et al. Immunolocalization of liver receptor homologue-1 (LRH-1) in human breast carcinoma: possible regulator of insitu steroidogenesis. *Cancer Lett*. 2006;244(1):24-33.

Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens D, Futreal PA, Harshman K, Tavtigian S, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. *Science*. 1994;266(5182):66-71.

Mills SE, Cooper PH, Walker AN, Kron IL. Atypical carcinoid tumor of the lung. A clinicopathologic study of 17 cases. *Am J Surg Pathol*. 1982;6(7):643-54.

Mills CD, Ley K. M1 and M2 macrophages: the chicken and the egg of immunity. *J Innate Immun* [Internet]. 2014;6(6):716-26. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4429858/>

Miravet L, Paradís S, Peláez M, Arnal M, Cabadés F. Evolución del carcinoma broncopulmonar en el norte de la provincia de Castellón, 1993-2002. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2004;40(12):553-7. Disponible en:  
<https://www.archbronconeumol.org/es-pdf-S030028960475591X>

- Miravet L, Peláez S, Paradís A, Arnal M, Cabadés F. Estudio epidemiológico del cáncer de pulmón en el norte de la provincia de Castellón. Arch Bronconeumol [Internet]. 2001;37:298-301. Disponible en:  
<https://www.archbronconeumol.org/es-pdf-S0300289601750983>
- Mizojiri R, Asano M, Tomita D, Banno H, Nii N, Sasaki M, et al. Discovery of novel selective acetyl-CoA carboxylase (ACC) 1 inhibitors. J Med Chem. 2018;61(3):1098-117.
- Mo J, Hu X, Gu L, Chen B, Khadaroo PA, Shen Z, et al. Smokers or non-smokers: who benefits more from immune checkpoint inhibitors in treatment of malignancies? An up-to-date meta-analysis. World J Surg Oncol [Internet]. 2020;18(1):15. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6971889/>
- Mok TS, Wu Y-L, Thongprasert S, Yang C-H, Chu D-T, Saijo N, et al. Gefitinib or Carboplatin-Paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. N Engl J Med [Internet]. 2009;361(10):947-57. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa0810699?articleTools=true>
- Monferrer R, Marín M, Aguar MC, Royo JA, Lillo A, Sáez-Royuela A. Aspectos epidemiológicos del carcinoma broncopulmonar en Castellón (Área 02). Arch Bronconeumol. 1999;35(Supl 2):98.
- Montero C, Rosales M, Otero I, Blanco M, Rodríguez G, Peterga S, et al. Cáncer de pulmón en el Área Sanitaria de A Coruña: incidencia, abordaje clínico y supervivencia. Arch Bronconeumol. 2003;39(5):209-16. Disponible en:  
<https://www.archbronconeumol.org/es-cancer-pulmon-el-area-sanitaria-articulo-S0300289603753630>
- Mouliere F, Thierry AR. The Importance of examining the proportion of circulating DNA originating from tumor, microenvironment and normal cells in colorectal cancer patients. Expert Opin Biol Ther. 2012;12 Suppl 1:S209-15.
- Mountain CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. Chest. 1997;111(6):1710-7.

Mountain CF, Lukeman JM, Hammar SP, Chamberlain DW, Coulson WF, Page DL, et al. Lung cancer classification: the relationship of disease extent and cell type to survival in a clinical trials population. *J Surg Oncol*. 1987;35(3):147-56.

Munden RF, Swisher SS, Stevens CW, Stewart DJ. Imaging of the patient with non-small cell lung cancer. *Radiology*. 2005;237(3):803-18.

Musolf AM, Simpson CL, de Andrade M, Mandal D, Gaba C, Yang P, et al. Familial lung cancer: a brief history from the earliest work to the most recent studies. *Genes (Basel)* [Internet]. 2017;8(1):36. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5295030/>

Myers DJ, Wallen JM. Cancer, Lung Adenocarcinoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. [actualizado 11 ene 2019]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519578/>

Nakamura H, Ando K, Shinmyo T, Morita K, Mochizuki A, Kurimoto N, et al. Female gender is an independent prognostic factor in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2011;17(5):469-80. Disponible en: [https://www.jstage.jst.go.jp/article/atcs/17/5/17\\_oa.10.01637/\\_pdf/-char/en](https://www.jstage.jst.go.jp/article/atcs/17/5/17_oa.10.01637/_pdf/-char/en)

Nakamura T, Ishizaka Y, Nagao M, Hara M, Ishikawa T. Expression of the Ret proto-oncogene product in human normal and neoplastic tissues of neural crest origin. *J Pathol*. 1994;172(3):255-60.

Nan X, Xie C, Yu X, Liu J. EGFR TKI as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer. *Oncotarget* [Internet]. 2017;8(43):75712-26. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5650459/>

Nanavaty P, Alvarez MS, Alberts WM. Lung cancer screening: advantages, controversies, and applications. *Cancer Control* [Internet]. 2014;21(1):9-14. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/107327481402100102>

Navani N, Brown JM, Nankivell M, Woolhouse I, Harrison RN, Jeebun V, et al. Suitability of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens for subtyping and

- genotyping of non-small cell lung cancer: a multicenter study of 774 patients. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2012;185(12):1316-22. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3378660/pdf/AJRCCM185121316.pdf>
- Navani N, Nankivell M, Lawrence DR, Lock S, Makker H, Baldwin DR, et al. Lung cancer diagnosis and staging with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with conventional approaches: an open-label, pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2015;3(4):282-9. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4648022/>
- Navarro Expósito F, López González JL, Castillo C, Losada C, Álvarez-Mon Soto M. Cáncer de pulmón no microcítico. *Medicine*. 2017;12(31):1811-24.
- NCBI (National Center for Biotechnology Information, U.S.) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine; 1988 [actualizado 5 abr 2020]. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/4914>
- NCI (National Cancer Institute) [Internet]. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2016. Rockville (MD): National Cancer Institute; 2019 [actualizado 14 feb 2020] Disponible en:  
[https://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2016](https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016)
- Ng TL, Liu Y, Dimou A, Patil T, Aisner DL, Dong Z, et al. Predictive value of oncogenic driver subtype, programmed death-1 ligand (PD-L1) score, and smoking status on the efficacy of PD-1/PD-L1 inhibitors in patients with oncogene-driven non-small cell lung cancer. *Cancer* [Internet]. 2019;125(7):1038-1049. Disponible en:  
<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ncr.31871>
- Nguyen TT, Tran E, Nguyen TH, Do PT, Huynh TH, Huynh H. The role of activated MEK-ERK pathway in quercetin-induced growth inhibition and apoptosis in A549 lung cancer cells. *Carcinogenesis* [Internet]. 2004;25(5):647-59. Disponible en:  
<https://academic.oup.com/carcin/article/25/5/647/2390638>
- Nguyen TT, Tran E, Ong CK, Lee SK, Do PT, Huynh TT, et al. Kaempferol-induced growth inhibition and apoptosis in A549 lung cancer cells is mediated by activation of MEK-MAPK. *J Cell Physiol*. 2003;197(1):110-21.

Niikawa H, Suzuki T, Miki Y, Suzuki S, Nagasaki S, Akahira J, et al. Intratumoral estrogens and estrogen receptors in human non-small cell lung carcinoma. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2008;14(14):4417-26. Disponible en:

<https://clincancerres.aacrjournals.org/content/14/14/4417.long>

NLSTRT (National Lung Screening Trial Research Team), Aberle DR, Berg CD, Black WC, Church TR, Fagerstrom RM, et al. The National Lung Screening Trial: overview and study design. *Radiology* [Internet]. 2011a;258(1):243-53. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3009383/pdf/091808.pdf>

NLSTRT (National Lung Screening Trial Research Team), Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med* [Internet]. 2011b;365(5):395-409. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4356534/>

Noguchi T, Ward JP, Gubin M, Arthur CD, Lee SH, Hundal J, et al. Temporally distinct PD-L1 expression by tumor and host cells contributes to immune escape. *Cancer Immunol Res* [Internet]. 2017;5(2):106-17. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5510474/>

Noh JM, Choi DH, Baek H, Nam SJ, Lee JE, Kim JW, et al. Associations between BRCA mutations in high-risk breast cancer patients and familial cancers other than breast or ovary. *J Breast Cancer* [Internet]. 2012;15(3):283-7. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3468781/>

North CM, Christiani DC. Women and lung cancer: what is new? *Semin Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2013;25(2):87-94. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3827695/pdf/nihms501305.pdf>

Nowak AK, Chansky K, Rice DC, Pass HI, Kindler HL, Shemanski L, Billé A, et al. The IASLC Mesothelioma Staging Project: Proposals for Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Pleural Mesothelioma. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2016;11(12):2089-99. Disponible en:

[https://www.jto.org/article/S1556-0864\(16\)31070-X/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(16)31070-X/fulltext)

NSCLCCG (Non-Small Cell Lung Cancer Collaborative Group). Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. *BMJ* [Internet]. 1995;311(7010):899-909. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2550915/pdf/bmj00613-0017.pdf>

O'Connor GT, Hatabu H. Lung cancer screening, radiation, risks, benefits, and uncertainty. *JAMA* [Internet]. 2012;307(22):2434-5. Disponible en:

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1182842>

Offin M, Rizvi H, Tenet M, Ni A, Sanchez-Vega F, Li BT, et al. Tumor mutation burden and efficacy of EGFR-tyrosine kinase inhibitors in patients with EGFR-mutant lung cancers. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2019;25(3):1063-69. Disponible en:

[https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30045933/?from\\_term=Offin+M+et+al%2C+2019&from\\_pos=1](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30045933/?from_term=Offin+M+et+al%2C+2019&from_pos=1)

Oh IJ, Hur JY, Park CK, Kim YC, Kim SJ, Lee MK, et al. Clinical activity of pan-HER inhibitors against HER2-mutant lung adenocarcinoma. *Clin Lung Cancer*. 2018;19(5):e775-e781.

Ohaegbulam KC, Assal A, Lazar-Molnar E, Yao Y, Zang X. Human cancer immunotherapy with antibodies to the PD-1 and PD-L1 Pathway. *Trends Mol Med* [Internet]. 2015;21(1):24-33.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4282825/>

Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, Tamura T, Nakagawa K, Negoro S, et al. Randomized phase III study of Cisplatin plus Irinotecan versus Carboplatin plus Paclitaxel, Cisplatin plus Gemcitabine, and Cisplatin plus Vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: four-arm cooperative study in Japan. *Ann Oncol* [Internet]. 2007;18(2):317-23. Disponible en:

<https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2937601-X>

Okamoto H, Watanabe K, Kunikane H, Yokoyama A, Kudoh S, Asakawa T, et al. Randomised phase III trial of Carboplatin plus Etoposide vs split doses of Cisplatin plus Etoposide in elderly or poor-risk patients with extensive disease small-cell lung cancer: JCOG 9702. *Br J Cancer* [Internet]. 2007;97(2):162-9. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2360311/pdf/6603810a.pdf>

Okazaki I, Ishikawa S, Sohara Y. Genes Associated with susceptibility to lung adenocarcinoma among never smokers suggest the mechanism of disease. *Anticancer Res* [Internet]. 2014;34(10):5229-40. Disponible en:

<http://ar.iijournals.org/content/34/10/5229.long>

Oken MM, Hocking WG, Kvale PA, Andriole GL, Buys SS, Church TR, et al. Screening by chest radiograph and lung cancer mortality: the prostate, lung, colorectal, and ovarian (PLCO) randomized trial. *JAMA* [Internet]. 2011;306(17):1865-73. Disponible en:

<https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/1104579>

Okike N, Bernatz PE, Woolner LB. Carcinoid tumors of the lung. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 1976;22(3):270-7. Disponible en:

[https://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975\(10\)64915-6/pdf](https://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003-4975(10)64915-6/pdf)

Olivo-Marston SE, Mechanic LE, Mollerup S, Bowman ED, Remaley AT, Forman MR, et al. Serum estrogen and tumor-positive estrogen receptor-alpha are strong prognostic classifiers of non-small-cell lung cancer survival in both men and women. *Carcinogenesis* [Internet]. 2010;31(10):1778-86. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2981456/>

OPC (Oficina del Plan de Cáncer. Dirección General de Salud Pública), editor. Plan oncológico de la Comunidad Valenciana 2002-2006 [monografía en Internet]. Valencia: Generalitat. Conselleria de Sanitat; 2004. Disponible en:

<http://publicaciones.san.gva.es/publicaciones/documentos/PLAN%20ONCOLOGICO.pdf>

OPC (Oficina del Plan de Cáncer. Dirección General de Salud Pública), editor. Plan oncológico de la Comunidad Valenciana 2007-2010 [monografía en Internet]. Valencia: Generalitat. Conselleria de Sanitat; 2007. Disponible en:

<http://publicaciones.san.gva.es/publicaciones/documentos/V.1219-2007.pdf>

OPC (Oficina del Plan de Cáncer. Dirección General de Salud Pública), editor. Plan oncológico de la Comunidad Valenciana 2011-2014 [monografía en Internet]. Valencia: Generalitat. Conselleria de Sanitat; 2011. Disponible en:

<http://publicaciones.san.gva.es/publicaciones/documentos/V.4223-2011.pdf>

- Orita H, Coulter J, Lemmon C, Tully E, Vadlamudi A, Medghalchi SM, et al. Selective inhibition of fatty acid synthase for lung cancer treatment. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2007 [citado 18 abr 2020];13(23):7139-45. Disponible en:  
<https://clincancerres.aacrjournals.org/content/13/23/7139.long>
- Osann KE, Anton-Culver H, Kurosaki T, Taylor T. Sex differences in lung-cancer risk associated with cigarette smoking. *Int J Cancer*. 1993;54(1):44-8.
- Osmani L, Askin F, Gabrielson E, Li QK. Current WHO guidelines and the critical role of immunohistochemical markers in the subclassification of non-small cell lung carcinoma (NSCLC): moving from targeted therapy to immunotherapy. *Semin Cancer Biol* [Internet]. 2018;52(Pt 1):103-9. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5970946/>
- Ostman A, Augsten M. Cancer-associated fibroblasts and tumor growth--bystanders turning into key players. *Curr Opin Genet Dev*. 2009;19(1):67-73.
- Osugi J, Yamaura T, Muto S, Okabe N, Matsumura Y, Hoshino M, et al. Prognostic impact of the combination of glucose transporter 1 and ATP citrate lyase in node-negative patients with non-small lung cancer. *Lung Cancer*. 2015;88(3):310-8.
- Oxnard GR, Miller VA, Robson ME, Azzoli CG, Pao W, Ladanyi M, et al. Screening for germline EGFR T790M mutations through lung cancer genotyping. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2012;7(6):1049-52. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3354706/>
- Ozcan Kara P, Kara T, Kara Gedik G, Kara F, Sahin O, Ceylan Gunay E, et al. The role of fluorodeoxyglucose-positron emission tomography/computed tomography in differentiating between benign and malignant adrenal lesions. *Nucl Med Commun*. 2011;32(2):106-12.
- Padilla J, Calvo V, García A, Pastor J, Blasco E, París F. Pronóstico tras resección quirúrgica del carcinoma broncogénico no anaplásico de células pequeñas, según la nueva normativa de estadificación: análisis de 1433 pacientes. *Arch Bronconeumol*. 1999;35:483-7.

- Paliwal P, Rajappa S, Santa A, Mohan M, Murthy S, Lavanya N. Clinical profile and outcomes of patients with stage IV adenocarcinoma of lung: A tertiary cancer center experience. *Indian J Cancer* [Internet]. 2017;54(1):197-202. Disponible en: <https://www.indianjcancer.com/article.asp?issn=0019509X;year=2017;volume=54;issue=1;epage=197;epage=202;aulast=Paliwal>
- Pan ZK, Ye F, Wu X, An HX, Wu JX. Clinicopathological and prognostic significance of programmed cell death ligand 1 (PD-L1) expression in patients with non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *J Thorac Dis* [Internet]. 2015;7(3):462-70. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4387432/>
- Papadimitrakopoulou V. Development of PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors and their application in personalized therapy for non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2012;7(8):1315-26. Disponible en: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(15\)32699-X/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(15)32699-X/fulltext)
- 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* [Internet]. 2011;47(2):61-5. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/es-pdf-S0300289610003327>
- Park YR, Bae SY, Ji W, Seo EJ, Lee JC, Kim HR, et al. GAB2 Amplification in squamous cell lung cancer of non-smokers. *J Korean Med Sci* [Internet]. 2017;32(11):1784-91. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5639058/>
- Parlo RA, Coleman PS. Continuous pyruvate carbon flux to newly synthesized cholesterol and the suppressed evolution of pyruvate-generated CO<sub>2</sub> in tumors: further evidence for a persistent truncated Krebs cycle in hepatomas. *Biochim Biophys Acta*. 1986;886(2):169-76.
- Parry EM, Gable DL, Stanley SE, Khalil SE, Antonescu V, Florea L, et al. Germline mutations in DNA repair genes in lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2017;12(11):1673-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5659909/>

- Pastorino U, Silva M, Sestini S, Sabia F, Boeri M, Cantarutti A, et al. Prolonged lung cancer screening reduced 10-year mortality in the MILD trial: new confirmation of lung cancer screening efficacy. *Ann Oncol* [Internet]. 2019;30(7):1162-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6637372/>
- Patel SP, Kurzrock R. PD-L1 Expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy. *Mol Cancer Ther* [Internet]. 2015;14(4):847-56. Disponible en: <https://mct.aacrjournals.org/content/14/4/847.long>
- Patnaik A, Rosen LS, Tolaney SM, Tolcher AW, Goldman JW, Gandhi L, et al. Efficacy and safety of Abemaciclib, an inhibitor of CDK4 and CDK6, for patients with breast cancer, non-small cell lung cancer, and other solid tumors. *Cancer Discov* [Internet]. 2016;6(7):740-53. Disponible en: <https://cancerdiscovery.aacrjournals.org/content/6/7/740.long>
- Paulsen EE, Kilvaer TK, Khanehkenari MR, Al-Saad S, Hald SM, Andersen S, et al. Assessing PDL-1 and PD-1 in non-small cell lung cancer: a novel immunoscore approach. *Clin Lung Cancer* [Internet]. 2017;18(2):220-33. Disponible en: [https://www.clinical-lung-cancer.com/article/S1525-7304\(16\)30235-2/fulltext](https://www.clinical-lung-cancer.com/article/S1525-7304(16)30235-2/fulltext)
- Pavlakakis E, Stiewe T. P53's extended reach: the mutant p53 secretome. *Biomolecules* [Internet]. 2020;10(2):307. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7072272/pdf/biomolecules-10-00307.pdf>
- Paz-Ares L, de Marinis F, Dediu M, Thomas M, Pujol JL, Bidoli P, et al. Maintenance therapy with Pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with Pemetrexed plus Cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): A double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):247-55.
- Paz-Ares L, Tan T-H, O'Byrne K, Zhang L, Hirsh V, Boyer M, et al. Afatinib versus Gefitinib in patients with EGFR mutation-positive advanced non-small-cell lung cancer: overall survival data from the phase IIb LUX-Lung 7 Trial. *Ann Oncol* [Internet]. 2017;28(2):270-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5391700/pdf/mdw611.pdf>

Pelosof L, Ahn C, Gao A, Horn L, Madrigales A, Cox J, et al. Proportion of never-smoker non-small cell lung cancer patients at three diverse institutions. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2017;109(7):djw295. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6279285/>

Péqueux C, Raymond-Letron I, Blacher S, Boudou F, Adlanmerini M, Fouque MJ, et al. Stromal estrogen receptor- $\alpha$  promotes tumor growth by normalizing an increased angiogenesis. *Cancer Res* [Internet]. 2012;72(12):3010-9. Disponible en:

<https://cancerres.aacrjournals.org/content/72/12/3010.long>

Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, et al. Alectinib versus Crizotinib in untreated ALK-Positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2017;377(9):829-38. Disponible en:

[https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1704795?url\\_ver=Z39.882003&rfr\\_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub++0pubmed](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1704795?url_ver=Z39.882003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub++0pubmed)

Petersen RP, Pham DK, Burfeind WR, Hanish SI, Toloza EM, Harpole DHJr, et al. Thoracoscopic lobectomy facilitates the delivery of chemotherapy after resection for lung cancer. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2007;83(4):1245-9. Disponible en:

<https://www.annalsthoracicsurgery.org/action/showPdf?pii=S0003-4975%2806%2902544-6>

Petrelli F, Borgonovo K, Cabiddu M, Ghilardi M, Barni S. Cetuximab and panitumumab in KRAS wild-type colorectal cancer: a meta-analysis. *Int J Colorectal Dis*. 2011;26(7):823-33.

Pijls-Johannesma MCG, De Ruyscher D, Lambin P, Rutten I, Vansteenkiste JF. Early versus late chest radiotherapy for limited stage small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2005;(1):CD004700. Disponible en:

<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD004700.pub2/epdf/full>

Pinto JA, Vallejos CS, Ráez LE, Mas LA, Ruiz R, Torres-Roman JS et al. Gender and outcomes in non-small cell lung cancer: an old prognostic variable comes back for targeted therapy and immunotherapy? *ESMO Open* [Internet]. 2018;3(3):e000344. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5905840/>

- Pirker R, Pereira JR, Szczesna A, von Pawel J, Krzakowski M, Ramlau R, et al. Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): An open-label randomised phase III trial. *Lancet*. 2009;373(9674):1525-31.
- Pita S. Investigación: Análisis de supervivencia. *Cad Aten Primaria* [Internet]. 1995;2:130-5. Disponible en: <https://www.fisterra.com/formacion/metodologia-investigacion/>
- Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet PJ, Quoix E, Baik CS, et al. Dabrafenib plus Trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016;17(7):984-93. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4993103/>
- Polanczyk MJ, Hopke C, Vandenbark AA, Offner H. Treg suppressive activity involves estrogen-dependent expression of programmed death-1 (PD-1). *Int Immunol* [Internet]. 2007;19(3):337-43. Disponible en: <https://academic.oup.com/intimm/article/19/3/337/826144>
- Polivka J Jr, Janku F. Molecular targets for cancer therapy in the PI3K/AKT/mTOR pathway. *Pharmacol Ther*. 2014;142(2):164-75.
- PORT. Postoperative Radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet*. 1998;352(9124):257-63.
- Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *J Clin Oncol* [Internet]. 2015;33(17):1974-82. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4980573/pdf/zlj1974.pdf>
- Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint blockade. *N Engl J Med*. 2018;378(2):158-68.
- Pouysségur J, Dayan F, Mazure NM. Hypoxia signalling in cancer and approaches to enforce tumour regression. *Nature*. 2006;441(7092):437-43.

- Pratilas CA, Hanrahan AJ, Halilovic E, Persaud Y, Soh J, Chitale D, et al. Genetic predictors of MEK dependence in non-small cell lung cancer. *Cancer Res* [Internet]. 2008;68(22):9375-83. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2649746/>
- Prior IA, Lewis PD, Mattos C. A comprehensive survey of Ras mutations in cancer. *Cancer Res* [Internet]. 2012;72(10):2457-67. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3354961/>
- Provencio M, Carcereny E, Rodríguez-Abreu D, López-Castro R, Guirado M, Camps C, et al. Lung cancer in Spain: information from the Thoracic Tumors Registry (TTR study). *Transl Lung Cancer Res*. 2019;8(4):461-75. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6749109/pdf/tlcr-08-04-461.pdf>
- Qian BZ, Pollard JW. Macrophage diversity enhances tumor progression and metastasis. *Cell* [Internet]. 2010;141(1):39-51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4994190/>
- Radzikowska E, Roszkowski K, Głaz P. Lung cancer in patients under 50 years old. *Lung Cancer*. 2001;33(2-3):203-11.
- Ramalingam S, Pawlish K, Gadgeel S, Demers R, Kalemkerian GP. Lung cancer in young patients: analysis of a surveillance, epidemiology, and end results database. *J Clin Oncol*. 1998;16(2):651-7.
- Rami-Porta R, Call S, Doms C, Obiols C, Sánchez M, Travis WD, et al. Lung cancer staging: a concise update. *Eur Respir J* [Internet]. 2018;51:1800190. Disponible en: <https://doi.org/10.1183/13993003.00190-2018>.
- Ramírez J, Bombí JA. Cáncer de pulmón. Histopatología. En: Agustí Vidal A, editor. *Neumología básica*. Madrid: IDEPSA; 1986. p. 260-5.
- Ramírez-Calvo M, García-Casado Z, Fernández-Serra A, de Juan I, Palanca S, Oltra S, et al. Implementation of massive sequencing in the genetic diagnosis of hereditary cancer syndromes: diagnostic performance in the hereditary cancer programme of the Valencia

- Community (FamCan-NGS). Hered Cancer Clin Pract [Internet]. 2019;17:3. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6339395/>
- Ramming KP. Surgery for pulmonary metastases. Surg Clin North Am. 1980;60(4):815-24.
- Rea G, Rudrappa M. Lobectomy [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [actualizado 26 Jul 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31971762/>
- Ready NE, Pang HH, Gu L, Otterson GL, Thomas SP, Miller AA, et al. Chemotherapy with or without maintenance Sunitinib for untreated extensive-stage small-cell lung cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study-CALGB 30504 (Alliance). J Clin Oncol [Internet]. 2015;33(15):1660-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4429175/pdf/zlj1660.pdf>
- Reck M, Kaiser R, Mellempgaard A, Douillard JY, Orlov S, Krzakowski M, et al. Docetaxel plus Nintedanib versus Docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. Lancet Oncol. 2014;15(2):143-55.
- Reck M, Rabe KF. Precision diagnosis and treatment for advanced non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2017;377(9):849-61.
- Reck M, von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III trial of Cisplatin plus Gemcitabine with either placebo or Bevacizumab as first-line therapy for nonsquamous non-small-cell lung cancer: AVAIL. J Clin Oncol [Internet]. 2009;27(8):1227-34. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2007.14.5466>
- REDECAN. Red Española de Registros de Cáncer. [último acceso el 10/12/21]. Disponible en: <http://redecan.org>.
- Regales L, Balak MN, Gong Y, Politi K, Sawai A, Le C, et al. Development of new mouse lung tumor models expressing EGFR T790M mutants associated with clinical resistance to kinase inhibitors. PLoS One [Internet]. 2007;2(8):e810. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1950079/>

- Reguart N, Viñolas N. Cáncer de Pulmón. En: Rozman C, Cardellach F, Nicolás JM, Cervera R, editores. Farreras-Rozman. Medicina Interna. Vol I. 19ª ed. Barcelona: Elsevier; 2020. p. 1015-7.
- Rezola R, Sanzo JM. Incidencia, tendencia y supervivencia del cáncer de pulmón, por tipo histológico, en Guipuzkoa (1993-1992). Rev Clin Esp. 1999;199:208-14.
- Rhoades RA. Net uptake of glucose, glycerol, and fatty acids by the isolated perfused rat lung. Am J Physiol. 1974;226(1):144-9.
- Rhoades RA, Shaw ME, Eskew ML, Wali S. Lactate metabolism in perfused rat lung. Am J Physiol. 1978;235(6):E619-23.
- Ribalta T, Bombí JA, Mestres C, Letang E, Cardesa A. Afectación pulmonar en la esclerosis tuberosa y su relación con el síndrome de la linfangiomatosis. Aportación de un caso de autopsia. Patología. 1983;16:309-19.
- Ricciuti B, Brambilla M, Metro G, Baglivo S, Matocci R, Pirro M, et al. Targeting NTRK fusion in non-small cell lung cancer: rationale and clinical evidence. Med Oncol [Internet]. 2017;34(6):105. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12032-017-0967-5>
- Rienhoff WF Jr. A clinical analysis and follow up study of 502 cases of carcinoma of the lung. Dis Chest. 1950;3:257-89.
- Rinehart J, Adjei AA, Lorusso PM, Waterhouse D, Hecht JR, Natale RB, et al. Multicenter phase II study of the oral MEK inhibitor, CI-1040, in patients with advanced non-small-cell lung, breast, colon, and pancreatic cancer. J Clin Oncol [Internet]. 2004;22(22):4456-62. Disponible en: [https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2004.01.185?url\\_ver=Z39.882003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.2004.01.185?url_ver=Z39.882003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
- Ringerike T, Blystad FD, Levy FO, Madshus IH, Stang E. Cholesterol is important in control of EGF receptor kinase activity but EFG receptors are not concentrated in caveolae. J Cell Sci [Internet]. 2002;115(Pt 6):1331-40. Disponible en: <https://jcs.biologists.org/content/115/6/1331.long>

- Risch N. The genetic epidemiology of cancer: interpreting family and twin studies and their implications for molecular genetic approaches. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2001;10(7):733-41. Disponible en:  
<https://cebp.aacrjournals.org/content/10/7/733.long>
- Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, Kvistborg P, Makarov V, Havel JJ, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science* [Internet]. 2015;348(6230):124-8. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4993154/>
- Roberts ME, Neville E, Berrisford RG, Antunes G, Ali NJ, BTS Pleural Disease Guideline Group. Management of a malignant pleural effusion: British thoracic society pleural disease guideline 2010. *Thorax* [Internet]. 2010;65 Suppl 2:ii32-40. Disponible en:  
[https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/65/Suppl\\_2/ii32.full.pdf](https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/65/Suppl_2/ii32.full.pdf)
- Rock CL, Doyle C, Demark-Wahnefried W, Meyerhardt J, Courneya KS, Schwartz AL, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2012;62(4):243-74. Disponible en:  
<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21142>
- Rodríguez E, Colom A, Rodríguez-Arias JM, Puzo C, Castella J, Cornudella R. Cáncer de pulmón y síndrome de vena cava superior. *Med Clin*, 1982;78:433-6.
- Rodríguez Feigelson HS, Deka A, Patel AV, Jacobs EJ, Thun MJ, et al. Postmenopausal hormone therapy and lung cancer risk in the cancer prevention study II nutrition cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2008;17(3):655-60. Disponible en:  
<https://cebp.aacrjournals.org/content/17/3/655.long>
- Rodríguez-Lara V, Peña-Mirabal E, Baez-Saldaña R, Esparza-Silva AL, García-Zepeda E, Cerbon Cervantes MA, et al. Estrogen receptor beta and CXCR4/CXCL12 expression: differences by sex and hormonal status in lung adenocarcinoma. *Arch Med Res*. 2014;45(2):158-69.
- Röhrig F, Schulze A. The multifaceted roles of fatty acid synthesis in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2016;16(11):732-49.

Rolfo C, Ruiz R, Giovannetti E, Gil-Bazo I, Russo A, Passiglia F, et al. Entrectinib: A potent new TRK, ROS1, and ALK inhibitor. *Expert Opin Investig Drugs*. 2015;24(11):1493-500.

Rosa UW, Prolla JC, Gasta ES. Cytology in diagnosis of cancer affecting the lung. Results in 1,000 consecutive patients. *Chest*. 1973;63(2):203-7.

Rosell R, Carcereny E, Gervais R, Vergnenegre A, Massuti B, Felip E, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): A multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):239-46.

Rosell J, Nordenskjöld B, Bengtsson NO, Fornander T, Hatschek T, Lindman H, et al. Long-term effects on the incidence of second primary cancers in a randomized trial of two and five years of adjuvant tamoxifen. *Acta Oncol* [Internet]. 2017;56(4):614-7. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/0284186X.2016.1273547>

Rossi A, Di Maio M, Chiodini P, Rudd RM, Okamoto H, Skarlos DM, et al. Carboplatin- or Cisplatin-based chemotherapy in first-line treatment of small-cell lung cancer: The COCIS meta-analysis of individual patient data. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012;30(14):1692-8. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2011.40.4905>

Routy B, Le Chatelier E, Derosa L, Duong CPM, Alou MT, Daillère R, et al. Gut microbiome influences efficacy of PD-1-based immunotherapy against epithelial tumors. *Science* [Internet]. 2018;359(6371):91-7. Disponible en: <https://science.sciencemag.org/content/359/6371/91.long>

Rovira M, Barrué M, Giner A, García J, García C, editores. Análisis de la situación de salud. Área 01. Valencia: Generalitat Valenciana, Conselleria de Sanitat i Consum; 1993.

Rowell NP, Williams CJ. Radical radiotherapy for stage I/II non-small cell lung cancer in patients not sufficiently fit for or declining surgery (medically inoperable): A systematic review. *Thorax* [Internet]. 2001;56(8):628-38. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1746110/pdf/v056p00628.pdf>

- Rusch V, Klimstra D, Venkatraman E, Pisters PW, Langenfeld J, Dmitrovsky E. Overexpression of the Epidermal Growth Factor Receptor and its ligand transforming Growth Factor Alpha is frequent in resectable non-small cell lung cancer but does not predict tumor progression. *Clin Cancer Res* [Internet]. 1997;3(4):515-22. Disponible en:  
<https://clincancerres.aacrjournals.org/content/3/4/515.full-text.pdf>
- Russell K, Healy B, Pantarotto J, Laurie SA, MacRae R, Sabri E, et al. Prognostic factors in the radical nonsurgical treatment of stage IIIB non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer*. 2014;15(3):237-43.
- Sacher AG, Gandhi L. Biomarkers for the clinical use of PD-1/PD-L1 inhibitors in non-small-cell lung cancer: A review. *JAMA Oncol*. 2016;2(9):1217-22.
- Salas Trejo D, Ibáñez Cabanell J, coordinadores. Estrategia contra el cáncer de la Comunitat Valenciana 2019-2022 [monografía en Internet]. Valencia: Generalitat. Conselleria de Sanitat Universal i Salut Pública; 2019. Disponible en:  
<https://socvalped.com/wp-content/uploads/2019/06/EstrategiaCancer20190121.pdf>.
- Salgia R. MET in lung cancer: biomarker selection based on scientific rationale. *Mol Cancer Ther* [Internet]. 2017;16(4):555-65. Disponible en:  
<https://mct.aacrjournals.org/content/16/4/555.long>
- Sánchez MJ, Payer T, De Angelis R, Larrañaga N, Capocaccia R, Martínez C, CIBERESP Working Group. Cancer incidence and mortality in Spain: estimates and projections for the period 1981-2012. *Ann Oncol* [Internet]. 2010;21:30-6. Disponible en:  
<https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2956985-X>
- Sánchez de Cos J. Nuevas dianas terapéuticas en el cáncer de pulmón. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2002;38:386-91. Disponible en:  
<https://www.archbronconeumol.org/es-pdf-S0300289602752447>
- Sánchez de Cos J, Miravet L, Abal J, Núñez A, Hernández J, Castañar A M, et al. Estudio multicéntrico epidemiológico-clínico de cáncer de pulmón en España (estudio EpicliCP-2003). *Arch Bronconeumol*. 2006 [Internet];42(9):446-52. Disponible en:  
<https://www.archbronconeumol.org/es-pdf-S0300289606706871>

Sánchez de Cos J, Miravet L, Abal J, Núñez A, Muñoz J, García L, et al. Lung cancer survival in Spain and pronostic factors: A prospective, multiregional study. *Lung Cancer*. 2008;59(2):246-54.

Sánchez de Cos J, Riesco JA, Antón J, Díaz P, Márquez L, Medina JF, et al. Incidencia del carcinoma broncopulmonar en Extremadura durante el año 1998. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2000;36:381-4. Disponible en:  
<https://www.archbronconeumol.org/es-pdf-S0300289615301381>

Sánchez de Cos J, Serra M, Hernández J, Hernández H, otros miembros del GCCB-II. Registro del grupo cooperativo de cáncer de pulmón-II de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Estudio descriptivo. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2013;49(11):462-7. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/es-pdf-S0300289613001506>

Sandler A, Gray R, Perry MC, Brahmer J, Schiller JH, Dowlati A, et al. Paclitaxel-carboplatin alone or with Bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2006;355(24):2542-50. Disponible en:  
<https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa061884?articleTools=true>

Sanford M, Scott LJ. Gefitinib: A review of its use in the treatment of locally advanced/metastatic non-small cell lung cancer. *Drugs*. 2009;69(16):2303-28.

Santi A, Kugeratski FG, Zanivan S. Cancer associated fibroblasts: the architects of stroma remodeling. *Proteomics* [Internet]. 2018;18(5-6):e1700167. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5900985/>

Santoro M, Carlomagno F, Hay ID, Herrmann MA, Grieco M, Melillo R, et al. Ret Oncogene activation in human thyroid neoplasms is restricted to the papillary cancer subtype. *J Clin Invest* [Internet]. 1992;89(5):1517-22. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC443023/>

Sappington D, Helms S, Siegel E, Penney RB, Jeffus S, Bartter T, et al. Diagnosis of lung tumor types based on metabolomic profiles in lymph node aspirates. *Cancer Treat Res Commun* [Internet]. 2018;14:1-6. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7173633/pdf/nihms-1580041.pdf>

Scaglia N, Igal RA. Inhibition of stearyl-CoA desaturase 1 expression in human lung adenocarcinoma cells impairs tumorigenesis. *Int J Oncol* [Internet]. 2008;33(4):839-50.

Disponible en: <https://www.spandidos-publications.com/ijo/33/4/839>

Scagliotti GV, Longo M, Novello S. Nonsmall cell lung cancer in never smokers. *Curr Opin Oncol*. 2009;21(2):99-104.

Scagliotti GV, Parikh P, Von Pawel J, Biesma B, Vansteenkiste J, Manegold C, et al. Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with vinorelbine plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2008 [Internet];26(21):3543-51. Disponible en:

<https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2007.15.0375>

Schmitz KH, Courneya KS, Matthews C, Demark-Wahnefried W, Galvão DA, Pinto BM, et al. American College of Sports Medicine roundtable on exercise guidelines for cancer survivors. *Med Sci Sports Exerc* [Internet]. 2010;42(7):1409-26. Disponible en:

[https://journals.lww.com/acsmmsse/Fulltext/2010/07000/American\\_College\\_of\\_Sports\\_Medicine\\_Roundtable\\_on.23.aspx](https://journals.lww.com/acsmmsse/Fulltext/2010/07000/American_College_of_Sports_Medicine_Roundtable_on.23.aspx)

Scholz RW. Lipid metabolism by rat lung in vitro. Utilization of citrate by normal and starved rats. *Biochem J* [Internet]. 1972;126(5):1219-24. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1178545/>

Scholz RW, Evans RM. Pulmonary fatty acid synthesis. II. Amino acids as fatty acid precursors in rat lung. *Am J Physiol*. 1977;232(4):E364-9.

Schuchardt A, D'Agati V, Larsson-Blomberg L, Costantini F, Pachnis V. Defects in the kidney and enteric nervous system of mice lacking the tyrosine kinase receptor Ret. *Nature*. 1994;367(6461):380-3.

Schulze A, Harris AL. How cancer metabolism is tuned for proliferation and vulnerable to disruption. *Nature*. 2012;491(7424):364-73.

Schumacher TN, Schreiber RD. Neoantigens in cancer immunotherapy. *Science* [Internet]. 2015;348(6230):69-74 2015. Disponible en:

<https://science.sciencemag.org/content/348/6230/69.long>

Schwartz AM, Rezaei MK. Diagnostic surgical pathology in lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3<sup>rd</sup> ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* [Internet]. 2013;143 (5 Suppl):e251S-e262S. Disponible en:

<https://journal.chestnet.org/action/showPdf?pii=S0012-3692%2813%2960297-4>

Screpanti I, Felli MP, Toniato E, Meco D, Martinotti S, Frati L, et al. Enhancement of natural-killer-cell susceptibility of human breast-cancer cells by estradiol and v-Ha-ras Oncogene. *Int J Cancer*. 1991;47(3):445-9.

Seemann MD, Seemann O, Luboldt W, Bonél H, Sittek H, Dienemann H, et al. Differentiation of malignant from benign solitary pulmonary lesions using chest radiography, spiral CT and HRCT. *Lung Cancer*. 2000;29(2):105-24.

Sellers TA, Bailey-Wilson JE, Elston RC, Wilson AF, Elston GZ, Ooi WL, et al. Evidence for mendelian inheritance in the pathogenesis of lung cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1990;82(15):1272-9.

Sellers K, Fox MP, Bousamra M 2<sup>nd</sup>, Slone SP, Higashi RM, Miller DM, et al. Pyruvate carboxylase is critical for non-small-cell lung cancer proliferation. *J Clin Invest* [Internet]. 2015;125(2):687-98. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4319441/>

Sequist LV, Yang JC-H, Yamamoto N, O'Byrne K, Hirsh V, Mok T, et al. Phase III study of Afatinib or Cisplatin plus Pemetrexed in patients with metastatic lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J Clin Oncol* [Internet]. 2013;31(27):3327-34. Disponible en:

<https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2012.44.2806>

Sharma P, Hu-Lieskovan S, Wargo JA, Ribas A. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy. *Cell* [Internet]. 2017;168(4):707-23. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5391692/>

- Shaw AT, Kim D-W, Mehra R, Tan DS-W, Felip E, Chow LQ-M, et al. Ceritinib in ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;370(13):1189-97. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4079055/pdf/nihms584317.pdf>
- Shaw AT, Kim D-W, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn M-J, et al. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2013;368(25):2385-94. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1214886?articleTools=true>
- Shaw ME, Rhoades RA. Substrate metabolism in the perfused lung: response to changes in circulating glucose and palmitate levels. *Lipids*. 1977;12(11):930-5.
- Shen Z, Rodríguez-García M, Patel MV, Barr FD, Wira CR. Menopausal status influences the expression of programmed death (PD)-1 and its ligand PD-L1 on immune cells from the human female reproductive tract. *Am J Reprod Immunol* [Internet]. 2016;76(2):118-25. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4942364/>
- Shepherd FA, Dancey J, Ramlau R, Mattson K, Gralla R, O'Rourke M, et al. Prospective randomized trial of Docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2000;18(10):2095-103.
- Shigematsu H, Gazdar AF. Somatic mutations of Epidermal Growth Factor Receptor signaling pathway in lung cancers. *Int J Cancer* [Internet]. 2006;118(2):257-62. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.21496>
- Shigematsu H, Takahashi T, Nomura M, Majmudar K, Suzuki M, Lee H, et al. Somatic mutations of the HER2 kinase domain in lung adenocarcinomas. *Cancer Res* [Internet]. 2005;65(5):1642-6. Disponible en: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/65/5/1642.long>
- Shin SJ, Kim H, Baek JH, Ahn JJ, Jegal Y, Seo KW, et al. Prospective phase II trial of a combination of fixed dose rate infusion of gemcitabine with cisplatin and UFT as a first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung carcinoma. *Lung Cancer*. 2008;60(1):83-91.

- Shulman LN, Wagner CM, Barr R, Lopes G, Longo G, Robertson J, et al. Proposing essential medicines to treat cancer: methodologies, processes, and outcomes. *J Clin Oncol* [Internet]. 2016;34(1):69-75. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5070565/>
- Siddiqui F, Bae K, Langer CJ, Coyne JC, Gamerman V, Komaki R, et al. The influence of gender, race, and marital status on survival in lung cancer patients: analysis of radiation therapy oncology group trials. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2010;5(5):631-9. Disponible en: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(15\)32136-5/fulltext](https://www.jto.org/article/S1556-0864(15)32136-5/fulltext)
- Siegel RL, Fedewa SA, Miller KD, Goding-Sauer A, Pinheiro PS, Martinez-Tyson D, et al. Cancer statistics for Hispanics/Latinos, 2015. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2015;65(6):457-80. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21314>
- Siegel RL, Ma J, Zou A, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2014; 64(1):9-29. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21208>
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018;68(1):7-30. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21442>
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2020;70(1):7-30. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21590>
- Siegfried JM, Farooqui M, Rothenberger NJ, Dacic S, Stabile LP. Interaction between the estrogen receptor and fibroblast growth factor receptor pathways in non-small cell lung cancer. *Oncotarget* [Internet]. 2017;8(15):24063-76. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5421827/>
- Siegfried JM, Gubish CT, Rothstein ME, Henry C, Stabile LP. Combining the multitargeted tyrosine kinase inhibitor Vandetanib with the antiestrogen Fulvestrant enhances its antitumor effect in non-small cell lung cancer. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2012;7(3):485-95. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3288546/>

- Siegfried JM, Stabile LP. Estrogenic steroid hormones in lung cancer. *Semin Oncol* [Internet]. 2014;41(1):5-16. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4001725/>
- Silvestri GA, González AV, Jantz MA, Margolis ML, Gould MK, Tanoue LT, et al. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3<sup>rd</sup> ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* [Internet]. 2013;143(5 Suppl): e211S-e250S. Disponible en: <https://journal.chestnet.org/action/showPdf?pii=S0012-3692%2813%2960296-2>
- Sinner WN. Pulmonary neoplasms diagnosed with transthoracic needle biopsy. *Cancer*. 1979;43(4):1533-40.
- Slatore CG, Chien JW, Au DH, Satia JA, White E. Lung cancer and hormone replacement therapy: association in the vitamins and lifestyle study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010;28(9):1540-6. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2849773/>
- Slebos RJ, Kibbelaar RE, Dalesio O, Kooistra A, Stam J, Meijer CJ, et al. K-ras oncogene activation as a prognostic marker in adenocarcinoma of the lung. *N Engl J Med* [Internet]. 1990;323(9):561-5. Disponible en: [https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199008303230902?url\\_ver=Z39.882003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM199008303230902?url_ver=Z39.882003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
- Smida T, Bruno TC, Stabile LP. Influence of estrogen on the NSCLC microenvironment: a comprehensive picture and clinical implications. *Front Oncol* [Internet]. 2020;10:137. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7039860/>
- Smith RA, Andrews KS, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, et al. Cancer screening in The United States, 2018: A review of current American Cancer Society Guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2018;68(4):297-316. Disponible en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21446>

- Smolle E, Leithner K, Olschewski H. Oncogene addiction and tumor mutational burden in non-small-cell lung cancer: clinical significance and limitations. *Thorac Cancer*. 2020 [Internet]; 2020;11(2):205-15. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6997016/>
- Smolle E, Pichler M. Non-smoking-associated lung cancer: a distinct entity in terms of tumor biology, patient characteristics and impact of hereditary cancer predisposition. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2019;11(2):204. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6406530/>
- Snyder A, Makarov V, Merghoub T, Yuan J, Zaretsky JM, Desrichard A, et al. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;371(23):2189-99. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4315319/>
- Sok M, Ravnik J, Ravnik M. Preoperative total serum cholesterol as a prognostic factor for survival in patients with resectable non-small-cell lung cancer. *Wien Klin Wochenschr*. 2009;121(9-10):314-7.
- Solé M, Bombí JA, Llebaría C, Cid M, Villalta J, Cardesa A. Cáncer de pulmón, análisis de los hallazgos anatomopatológicos en una serie de 100 autopsias. *Arch Bronconeumol*. 1984;20:164-8.
- Solomon JP, Benayed R, Hechtman JF, Ladanyi M. Identifying patients with NTRK fusion cancer. *Ann Oncol* [Internet]. 2019;30 Suppl 8:viii16-viii22. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6859817/>
- Solomon BJ, Mok T, Kim D-W, Wu Y-L, Nakagawa K, Mekhail T, et al. First-line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;371(23):2167-77. Disponible en: [https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1408440?url\\_ver=Z39.88c2003&rfr\\_id=ori:rid:crossref.org&rfr\\_dat=cr\\_pub%20%20pubmed](https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1408440?url_ver=Z39.88c2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed)
- Song C-K, Guo Z-X, Shen X-Y, Wang Y-J, Wang Q-W, Yu D-H, et al. Prognostic Factors Analysis and Nomogram Construction of Dual Primary Lung Cancer: A Population Study. *Biomed Res Int* [Internet]. 2020;2020:7206591. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7049836/pdf/BMRI2020-7206591.pdf>

Soon YY, Stockler MR, Askie LM, Boyer MJ. Duration of chemotherapy for advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009;27(20):3277-83. Disponible en:  
<https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2008.19.4522>

Soria JC, Mauguén A, Reck M, Sandler AB, Saijo N, Johnson DH, et al. Systematic review and meta-analysis of randomised, phase II/III trials adding Bevacizumab to platinum-based chemotherapy as first-line treatment in patients with advanced non-small-cell lung cancer. *Ann Oncol* [Internet]. 2013;24(1):20-30. Disponible en:  
<https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2937058-9>

Soria JC, Wu Y-L, Nakagawa K, Kim S-W, Yang J-J, Ahn MJ, et al. Gefitinib plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in EGFR-mutation-positive non-small-cell lung cancer after progression on first-line Gefitinib (IMPRESS): A phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):990-8.

Sosa V, Moliné T, Somoza R, Paciucci R, Kondoh H, Lleonart ME. Oxidative stress and cancer: an overview. *Ageing Res Rev*. 2013;12(1):376-90.

Sotgia F, Martinez-Outschoorn UE, Pavlides S, Howell A, Pestell RG, Lisanti MP. Understanding the Warburg effect and the prognostic value of stromal caveolin-1 as a marker of a lethal tumor microenvironment. *Breast Cancer Res* [Internet]. 2011;13(4):213. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3236330/>

Spigel DR, Hainsworth JD, Yardley DA, Raefsky E, Patton J, Peacock N, et al. Tracheoesophageal fistula formation in patients with lung cancer treated with chemoradiation and Bevacizumab. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010;28(1):43-8. Disponible en:  
<https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2009.24.7353>

Spiro SG, Gould MK, Colice GL, American College of Chest Physicians. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2<sup>nd</sup> Edition). *Chest*. 2007;132 (3 Suppl):149S-60S.

Spiro SG, James LE, Rudd RM, Trask CW, Tobias JS, Snee M, et al. Early compared with late radiotherapy in combined modality treatment for limited disease small-cell lung cancer: A London lung cancer group multicenter randomized clinical trial and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2006 [Internet];24(24):3823-30. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2005.05.3181>

Srinivasamaharaj S, Salame BK, Rios-Perez J, Kloecker G, Perez CA. The role of Alectinib in the treatment of advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2016;16(12):1227-33.

Srivastava MK, Andersson Å, Zhu L, Harris-White M, Lee JM, Dubinett S, et al. Myeloid suppressor cells and immune modulation in lung cancer. *Immunotherapy* [Internet]. 2012;4(3):291-304. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3324285/>

Stabile LP, Dacic S, Land SR, Lenzner DE, Dhir R, Acquafondata M, et al. Combined analysis of estrogen receptor beta-1 and progesterone receptor expression identifies lung cancer patients with poor outcome. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2011;17(1):154-64. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3064257/>

Stabile LP, Davis ALG, Gubish CT, Hopkins TM, Luketich JD, Christie N, 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* [Internet]. 2002;62(7):2141-50. Disponible en: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/62/7/2141.long>

Stabile LP, Farooqui M, Kanterewicz B, Abberbock S, Kurland BF, Diergaard B, et al. Preclinical evidence for combined use of aromatase inhibitors and NSAIDs as preventive agents of tobacco-induced lung cancer. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2018;13(3):399-412. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5825271/>

Stabile LP, Lyker JS, Gubish CY, Zhang W, Grandis JR, Siegfried JM. Combined targeting of the estrogen receptor and the epidermal growth factor receptor in non-small cell lung cancer shows enhanced antiproliferative effects. *Cancer Res* [Internet]. 2005;65(4):1459-70. Disponible en: <https://cancerres.aacrjournals.org/content/65/4/1459.long>

- Stabile LP, Rothstein ME, Cunningham DE, Land SR, Dacic S, Keohavong P, et al. Prevention of tobacco carcinogen-induced lung cancer in female mice using antiestrogens. *Carcinogenesis* [Internet]. 2012;33(11):2181-9. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3584962/>
- Stackhouse E, Harrison E, Ellis F. Primary mixed malignancies of lung. Carcinosarcoma and blastoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1969;57(3):385-99.
- Stefan MP. Genetic linkage analysis. *Jama Neurol.* 1999;56:667-72.
- Stellman SD, Muscat JE, Thompson S, Hoffmann D, Wynder EL. Risk of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the lung in relation to lifetime filter cigarette smoking. *Cancer.* 1997;80(3):382-8.
- Stewart BW, Wild CP. World Cancer Report 2014 [Internet]. Disponible en:  
<http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports / World-Cancer-Report-2014>.
- Suda K, Rozeboom L, Furugaki K, Yu H, Melnick MAC, Ellison K, et al. Increased EGFR phosphorylation correlates with higher Programmed Death Ligand-1 expression: Analysis of TKI-resistant lung cancer cell lines. *Biomed Res Int* [Internet]. 2017; 2017:7694202. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5651099/>
- Suda K, Tomizawa K, Mitsudomi T. Biological and clinical significance of KRAS mutations in lung cancer: An oncogenic driver that contrasts with EGFR mutation. *Cancer Metastasis Rev.* 2010;29(1):49-60.
- Sullivan FM, Farmer E, Mair FS, Treweek S, Kendrick D, Jackson C, et al. Detection in blood of autoantibodies to tumour antigens as a case-finding method in lung cancer using the EarlyCDT®-Lung Test (ECLS): study protocol for a randomized controlled trial. *BMC Cancer* [Internet]. 2017;17(1):187. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5346215/>

Suvà ML, Riggi N, Bernstein BE. Epigenetic reprogramming in cancer. Science [Internet]. 2013;339(6127):1567-70. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3821556/>

Suzuki M, Shigematsu H, Hiroshima K, Iizasa T, Nakatani Y, Minna JD, et al. Epidermal Growth Factor Receptor expression status in lung cancer correlates with its mutation. Hum Pathol. 2005;36(10):1127-34.

Svensson RU, Parker SJ, Eichner LJ, Kolar MJ, Wallace M, Brun SN, et al. Inhibition of acetyl-CoA Carboxylase suppresses fatty acid synthesis and tumor growth of non-small-cell lung cancer in preclinical models. Nat Med [Internet]. 2016;22(10):1108-19. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5053891/>

Svensson RU, Shaw RJ. Lipid synthesis is a metabolic liability of non-small cell lung cancer. Cold Spring Harb Symp Quant Biol [Internet]. 2016;81:93-103. Disponible en:

<http://symposium.cshlp.org/content/81/93.long>

Swierczynski J, Hebanowska A, Sledzinski T. Role of abnormal lipid metabolism in development, progression, diagnosis and therapy of pancreatic cancer. World J Gastroenterol [Internet]. 2014;20(9):2279-303. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3942833/>

Syrigos KN, Vansteenkiste J, Parikh P, von Pawel J, Manegold C, Martins RG, et al. Prognostic and predictive factors in a randomized phase III trial comparing Cisplatin-Pemetrexed versus Cisplatin-Gemcitabine in advanced non-small-cell lung cancer. Ann Oncol [Internet]. 2010;21(3):556-61. Disponible en:

<https://www.annalsofncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2819%2938316-4>

Ta HQ, Ivey ML, Frierson HF Jr, Conaway MR, Dziegielewski J, Larner JM, et al. Checkpoint kinase 2 negatively regulates androgen sensitivity and prostate cancer cell growth. Cancer Res [Internet]. 2015;75(23):5093-105. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4668217/>

Takeda K. Overcoming resistance to EGFR-TKI in lung cancer. Gan To Kagaku Ryoho. 2009;36(4):552-6.

- Takeuchi K, Soda M, Togashi Y, Suzuki R, Sakata S, Hatano S, et al. RET, ROS1 and ALK fusions in lung cancer. *Nat Med*. 2012;18(3):378-81.
- Tallen G, Riabowol K. Keep-ING balance: tumor suppression by epigenetic regulation. *FEBS Lett* [Internet]. 2014;588(16):2728-42. Disponible en:  
<https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1016/j.febslet.2014.03.011>
- Tamiya A, Koh Y, Isa SI, Kubo A, Ando M, Saka H. Impact of somatic mutations on prognosis in resected non-small-cell lung cancer: the Japan Molecular Epidemiology for Lung Cancer Study. *Cancer Med* [Internet]. 2020;9(7):2343-51. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7131842/>
- Tan C-S, Cho B-C, Soo RA. Next-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in epidermal growth Factor receptor -mutant non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. 2016;93:59-68.
- Tanaka A, Sakaguchi S. Regulatory T cells in cancer immunotherapy. *Cell Res* [Internet]. 2017;27(1):109-118. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5223231/>
- Tang JM, He QY, Guo RX, Chang XJ. Phosphorylated AKT overexpression and loss of PTEN expression in non-small cell lung cancer confers poor prognosis. *Lung Cancer*. 2006;51(2):181-91.
- Tanoue LT, Tanner NT, Gould MK, Silvestri GA. Lung cancer screening. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2015;191(1):19-33. Disponible en:  
<https://www.atsjournals.org/doi/pdf/10.1164/rccm.201410-1777CI>
- Tanvetyanon T, Robinson LA, Schell MJ, Strong VE, Kapoor R, Coit DG, et al. Outcomes of adrenalectomy for isolated synchronous versus metachronous adrenal metastases in non-small-cell lung cancer: A systematic review and pooled analysis. *J Clin Oncol*. 2008;26(7):1142-7.

Taylor MD, Nagji AS, Bhamidipati CM, Theodosakis N, Kozower BD, Lau CL, et al. Tumor recurrence after complete resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2012;93(6):1813-20. Disponible en:

<https://www.annalsthoracicsurgery.org/action/showPdf?pii=S0003-4975%2812%2900648-0>

Thierry AR, El Messaoudi S, Gahan PB, Anker P, Stroun M. Origins, Structures, and functions of circulating DNA in oncology. *Cancer Metastasis Rev* [Internet]. 2016;35(3):347-76. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5035665/>

Thomas L, Kwok Y, Martin Edelman J. Management of paraneoplastic syndromes in lung cancer. *Curr Treat Options Oncol*. 2004;5(1):51-62.

Thomas A, Xi L, Carter CA, Rajan A, Khozin S, Szabo E, et al. Concurrent molecular alterations in tumors with germ line Epidermal Growth Factor receptor T790M mutations. *Clin Lung Cancer* [Internet]. 2013;14(4):452-6. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5002228/>

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* [Internet]. 1997;89(21):1580-6. Disponible en:

<https://academic.oup.com/jnci/article/89/21/1580/2526511>

Tian T, Zhang P, Zhong F, Sun C, Zhou J, Hu W. Nomogram construction for predicting survival of patients with non-small cell lung cancer with malignant pleural or pericardial effusion based on SEER analysis of 10,268 patients. *Oncol Lett* [Internet]. 2020;19(1):449-59. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6923903/pdf/ol-19-01-0449.pdf>

Tibaldi C, Giovannetti E, Vasile E, Boldrini L, Gallegos-Ruiz MI, Bernardini I, et al. Inherited germline T790M mutation and somatic Epidermal Growth Factor receptor mutations in non-small cell lung cancer patients. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2011;6(2):395-6. Disponible en: [https://www.jto.org/article/S1556-0864\(15\)31948-1/pdf](https://www.jto.org/article/S1556-0864(15)31948-1/pdf)

Tierney DF. Lung metabolism and biochemistry. *Annu Rev Physiol*. 1974;36:209-31.

Tokuhata GK, Lilienfeld AM. Familial aggregation of lung cancer in humans. *J Natl Cancer Inst.* 1963a;30:289-312.

Tokuhata GK, Lilienfeld AM. Familial aggregation of lung cancer among hospital patients. *Public Health Rep* [Internet]. 1963b;78(4):277-83. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1915246/>

Tolosa EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence. *Chest.* 2003;123 (1 Suppl):137S-146S.

Tolwin Y, Gillis R, Peled N. Gender and lung cancer-SEER-based analysis. *Ann Epidemiol.* 2020;46:14-9.

Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, Gettinger SN, Smith DC, McDermott DF, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2012;366(26):2443-54. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3544539/>

Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2015;65(2):87-108. Disponible en:  
<https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21262>

Toyooka S, Tsuda T, Gazdar AF. The TP53 gene, tobacco exposure, and lung cancer. *Hum Mutat* [Internet]. 2003;21(3):229-39. Disponible en:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/humu.10177>

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* [Internet]. 2015;10(9):1243-60. Disponible en:  
<https://www.jto.org/action/showPdf?pii=S1556-0864%2815%2933571-1>

Travis WD, Brambilla E, Noguchi M, Nicholson AG, Geisinger K, Yatabe Y, et al. Diagnosis of lung cancer in small biopsies and cytology: implications of the 2011 International Association

- for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification. Arch Pathol Lab Med [Internet]. 2013;137(5):668-84. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4509741/pdf/nihms-708231.pdf>
- Travis WD, Travis LB, Devesa SS. Lung cancer. Cancer. 1995;75(1 Suppl):191-202.
- Traynor AM, Schiller JH, Stabile LP, Kolesar JM, Eickhoff JC, Dacic S, et al. Pilot study of gefitinib and fulvestrant in the treatment of post-menopausal women with advanced non-small cell lung cancer. Lung Cancer [Internet]. 2009;64(1):51-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3164240/>
- Tu CY, Cheng FJ, Chen CM, Wang SL, Hsiao YC, Chen CH, et al. Cigarette smoke enhances oncogene addiction to c-MET and desensitizes EGFR-expressing non-small cell lung cancer to EGFR TKIs. Mol Oncol [Internet]. 2018;12(5):705-23. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5928373/>
- Ung YC, Maziak DE, Vanderveen JA, Smith CA, Gulenchyn K, Lacchetti C, et al. 18Fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis and staging of lung cancer: a systematic review. J Natl Cancer Inst [Internet]. 2007;99(23):1753-67. Disponible en: <https://academic.oup.com/jnci/article/99/23/1753/1746079>
- Vaitheesvaran B, Xu J, Yee J, Q-Y L, Go VL, Xiao GG, et al. The Warburg effect: a balance of flux analysis. Metabolomics [Internet]. 2015;11(4):787-96. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4507278/>
- Vale CL, Tierney JF, Fisher D, Adams RA, Kaplan R, Maughan TS, et al. Does anti-EGFR therapy improve outcome in advanced colorectal cancer? A systematic review and meta-analysis. Cancer Treat Rev. 2012;38(6):618-25.
- Valtorta E, Misale S, Sartore-Bianchi A, Nagtegaal ID, Paraf F, Lauricella C, et al. KRAS gene amplification in colorectal cancer and impact on response to EGFR-targeted therapy. Int J Cancer [Internet]. 2013;133(5):1259-65. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.28106>

- Van Allen EM, Miao D, Schilling B, Shukla SA, Blank C, Zimmer L, et al. Genomic correlates of response to CTLA-4 blockade in metastatic melanoma. *Science* [Internet]. 2015;350(6257):207-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5054517/>
- Van Eijk R, Licht J, Schrupf M, Talebian Yazdi M, Ruano D, Forte GI, et al. Rapid KRAS, EGFR, BRAF and PIK3CA mutation analysis of fine needle aspirates from non-small-cell lung cancer using allele-specific qPCR. *PLoS One* [Internet]. 2011;6(3):e17791. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3050927/pdf/pone.0017791.pdf>
- Vander Heiden MG. Targeting cancer metabolism: a therapeutic window opens. *Nat Rev Drug Discov*. 2011;10(9):671-84.
- Vander Heiden MG, Cantley LC, Thompson CB. Understanding the Warburg effect: the metabolic requirements of cell proliferation. *Science* [Internet]. 2009;324(5930):1029-33. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2849637/>
- Vanderwalde A, Spetzler D, Xiao N, Gatalica Z, Marshall J. Microsatellite instability status determined by next-generation sequencing and compared with PD-L1 and tumor mutational burden in 11,348 patients. *Cancer Med* [Internet]. 2018;7(3):746-56. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5852359/>
- Vansteenkiste JF, Vandebroek JE, Nackaerts KL, Weynants P, Valcke YJ, Verresen DA, et al. Clinical-benefit response in advanced non-small-cell lung cancer: a multicentre prospective randomised phase III study of single agent gemcitabine versus cisplatinvandesine. *Ann Oncol* [Internet]. 2001;12:1221-30. Disponible en: [https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534\(19\)54289-2/pdf](https://www.annalsofncology.org/article/S0923-7534(19)54289-2/pdf)
- Veldore VH, Patil S, Satheesh CT, Shashidhara HP, Tejaswi R, Prabhudesai SA, et al. Genomic profiling in a homogeneous molecular subtype of non-small cell lung cancer: An effort to explore new drug targets. *Indian J Cancer* [Internet]. 2015;52(2):243-8. Disponible en: <http://www.indianjancer.com/article.asp?issn=0019509X;year=2015;volume=52;issue=2;spage=243;epage=248;aulast=Veldore>

Vélez M, Arango BA, Pérez CA, Santos ES. Safety and efficacy of Pemetrexed in maintenance therapy of non-small cell lung cancer. *Clin Med Insights Oncol* [Internet]. 2012;6:117-24. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3290110/pdf/cmo-6-2012-117.pdf>

Verschakelen JA, De Wever W, Bogaert J. Role of computed tomography in lung cancer staging. *Curr Opin Pulm Med*. 2004;10(4):248-55.

Villalví JR, Pasarín MI, Nebot M, Borrell C. Mortalidad por cáncer de pulmón: inicio del declive en varones de Barcelona- *Med Clin (Barc)*. 2001;117(19):727-31.

Villar F, Muguruza I, Belda J, Molins L, Rodríguez PM, Sánchez de Cos J, et al. Executive summary of the SEPAR recommendations for the diagnosis and treatment of non-small cell lung cancer. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2016;52(7):378-88. Disponible en:

<https://www.archbronconeumol.org/es-pdf-S0300289616300163>

Visca P, Sebastiani V, Botti C, Diodoro MG, Lasagni RP, Romagnoli F, et al. Fatty acid synthase (FAS) is a marker of increased risk of recurrence in lung carcinoma. *Anticancer Res* [Internet]. 2004;24(6):4169-73. Disponible en:

<http://ar.iijournals.org/content/24/6/4169.long>

Vokes EE, Herndon JE 2nd, Kelley MJ, Cicchetti MG, Ramnath N, Neill H, et al. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III non-small-cell lung cancer: cancer and leukemia group B. *J Clin Oncol* [Internet]. 2007;25(13):1698-704. Disponible en:

<https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2006.07.3569>

Vousden KH, Prives C. Blinded by the light: The growing complexity of p53. *Cell* [Internet]. 2009;137(3):413-31. Disponible en:

<https://www.cell.com/action/showPdf?pii=S0092-8674%2809%2900459-0>

Vriens K, Christen S, Parik S, Broekaert D, Yoshinaga K, Talebi A, et al. Evidence for an alternative fatty acid desaturation pathway increasing cancer plasticity. *Nature* [Internet]. 2019;566(7744):403-6. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6390935/>

- Wagenvoort C, Beetstra A, Spijker L. Capillary hemangiomas of the lungs. *Histopathology*. 1978;2(6):401-6.
- Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, Keegan TH, Feskanich D, Clarke CA, et al. Lung cancer incidence in never smokers. *J Clin Oncol* [Internet]. 2007;25(5):472-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2764546/>
- Walker S, Bibby AC, Maskell NA. Current best practice in the evaluation and management of malignant pleural effusions. *Ther Adv Respir Dis* [Internet]. 2017;11(2):105-14. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5933635/pdf/10.1177\\_1753465816671697.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5933635/pdf/10.1177_1753465816671697.pdf)
- Walter JE, Heuvelmans MA, de Jong PA, Vliegenthart R, van Ooijen PMA, Peters RB, et al. Occurrence and lung cancer probability of new solid nodules at incidence screening with low-dose CT: Analysis of data from the randomised, controlled NELSON trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(7):907-16.
- Walter DM, Yates TJ, Ruiz-Torres M, Kim-Kiselak C, Gudiel AA, Deshpande C, et al. RB constrains lineage fidelity and multiple stages of tumour progression and metastasis. *Nature* [Internet]. 2019;569(7756):423-7. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6522292/>
- Walters S, Maringe C, Coleman MP, Peake MD, Butler J, Young N, et al. Lung cancer survival and stage at diagnosis in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK: a population-based study, 2004–2007. *Thorax* [Internet]. 2013;68:551–64. Disponible en: <https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/68/6/551.full.pdf>
- Walunas TL, Lenschow DJ, Bakker CY, Linsley PS, Freeman GJ, Green JM, et al. CTLA-4 can function as a negative regulator of T cell activation. *Immunity*. 1994;1(5):405-13.
- Wan JCM, Massie C, Garcia-Corbacho J, Mouliere F, Brenton JD, Caldas C, et al. Liquid biopsies come of age: towards implementation of circulating tumour DNA. *Nat Rev Cancer*. 2017;17(4):223-38.

- Wang PF, Chen Y, Song SY, TWang TJ, Ji WJ, Li SW, et al. Immune-related adverse events associated with anti-PD-1/PD-L1 treatment for malignancies: a meta-analysis. *Front Pharmacol* [Internet]. 2017;8:730. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5651530/>
- Wang S, Cowley LA, Liu XS. Sex differences in cancer immunotherapy efficacy, biomarkers, and therapeutic strategy. *Molecules* [Internet]. 2019;24(18):3214. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6767080/>
- Wang R, Hu H, Pan Y, Li Y, Ye T, Li C, et al. RET fusions define a unique molecular and clinicopathologic subtype of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010;30(35):4352-9. Disponible en: <https://ascopubs.org/doi/pdf/10.1200/JCO.2012.44.1477>
- Wang Y, Wang S, Xu S, Qu J, Liu B. Clinicopathologic features of patients with non-small cell lung cancer harboring the EML4-ALK fusion gene: A meta-analysis. *PLoS One* [Internet]. 2014;9(10):e110617. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4215846/>
- Wang R, Yin Z, Liu L, Gao W, Li W, Shu Y, et al. Second primary lung cancer after breast cancer: a population-based study of 6,269 women. *Front Oncol* [Internet]. 2018;8:427. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6189405/>
- Wang S, Zhang J, He Z, Wu K, Liu XS. The Predictive power of tumor mutational burden in lung cancer immunotherapy response is influenced by patients' sex. *Int J Cancer* [Internet]. 2019a;145(10):2840-9. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ijc.32327>
- Wang Y, Zhang X, Tan W, Fu J, Zhang W. Significance of fatty acid synthase expression in non-small cell lung cancer. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*. 2002;24(3):271-3.
- Wang GZ, Zhang L, Zhao XC, Gao SH, Qu LW, Yu H, et al. The aryl hydrocarbon receptor mediates tobacco-induced PD-L1 expression and is associated with response to immunotherapy. *Nat Commun* [Internet]. 2019b;10(1):1125. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6408580/>

- Ward PS, Thompson CB. Metabolic reprogramming: a cancer hallmark even Warburg did not anticipate. *Cancer Cell* [Internet]. 2012;21(3):297-308. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3311998/>
- Warth A, Muley T, Dienemann H, Goeppert B, Stenzinger A, Schnabel PA, et al. ROS1 expression and translocations in non-small-cell lung cancer: clinicopathological analysis of 1478 cases. *Histopathology*. 2014;65(2):187-94.
- Wee S, Jagani Z, Xiang KX, Loo A, Dorsch M, Yao YM, et al. PI3K pathway activation mediates resistance to MEK inhibitors in KRAS mutant cancers. *Cancer Res* [Internet]. 2009;69(10):4286-93. Disponible en:  
<https://cancerres.aacrjournals.org/content/canres/69/10/4286.full.pdf>
- Weinberg OK, Márquez-Garban DC, Fishbein MC, Goodglick L, Garban HJ, Dubinett SM, et al. Aromatase inhibitors in human lung cancer therapy. *Cancer Res* [Internet]. 2005;65(24):11287-91. Disponible en:  
<https://cancerres.aacrjournals.org/content/65/24/11287.long>
- Weinhouse S, Warburg O, Burk D, Schade AL. On respiratory impairment in cancer cells. *Science* [Internet]. 1956;124(3215):267-72. Disponible en:  
<https://science.sciencemag.org/content/124/3215/267/tab-pdf>
- Weir BA, Woo MS, Getz G, Perner S, Ding L, Beroukhim R, et al. Characterizing the cancer genome in lung adenocarcinoma. *Nature* [Internet]; 2007;450(7171):893-8. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2538683/>
- Welch HG, Schwartz LM, Woloshin S. Are increasing 5-year survival rates evidence of success against cancer? *JAMA*. 2000;283(22):2975-8.
- Wherry EJ. T cell exhaustion. *Nat Immunol*. 2011;12(6):492-9.
- WHO. The World Health Organization Histological typing of lung tumors, 2<sup>nd</sup> edition. *Am J Clinic Pathol*. 1982;77(2):123-36.

- Winder T, Mundlein A, Rhomberg S, Dirschmid K, Hartmann BL, Knauer M, et al. Different types of K-Ras mutations are conversely associated with overall survival in patients with colorectal cancer. *Oncol Rep* [Internet]. 2009;21(5):1283-7. Disponible en: <https://www.spandidos-publications.com/or/21/5/1283#>
- Winther-Larsen A, Demuth C, Fledelius J, Madsen AT, Hjorthaug K, Meldgaard P, et al. Correlation between circulating mutant DNA and metabolic tumour burden in advanced non-small cell lung cancer patients. *Br J Cancer* [Internet]. 2017;117(5):704-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5572172/>
- Wirtz VJ, Hogerzeil HV, Gray AL, Bigdeli M, de Joncheere CP, Ewen MA, et al. Essential medicines for universal health coverage. *Lancet* [Internet]. 2017;389(10067):403-76. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7159295/pdf/main.pdf>
- Wolfe RR, Hochachka PW, Trelstad RL, Burke JF. Lactate oxidation in perfused rat lung. *Am J Physiol*. 1979;236(3):E276-82.
- Wong MCS, Lao XQ, Ho KF, Goggins WB, Tse SLA. Incidence and mortality of lung cancer: global trends and association with socioeconomic status. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(1):14300. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-017-14513-7>
- Woodard GA, Jones KD, Jablons DM. Lung Cancer staging and prognosis. *Cancer Treat Res* [Internet]. 2016;170:47-75. Disponible en: [https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-319-40389-2\\_3](https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-319-40389-2_3)
- Wooster R, Bignell G, Lancaster J, Swift S, Seal S, Mangion J, et al. Identification of the breast cancer susceptibility gene BRCA2. *Nature*. 1995;378(6559):789-92.
- Wu R, Galan-Acosta L, Norberg E. Glucose metabolism provide distinct prosurvival benefits to non-small cell lung carcinomas. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015;460(3):572-7.
- Xiao D, Pan H, Li F, Wu K, Zhang X, He J. Analysis of ultra-deep targeted sequencing reveals mutation burden is associated with gender and clinical outcome in lung adenocarcinoma. *Oncotarget* [Internet]. 2016;7(16):22857-64. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5008406/>

Xu-Monette ZY, Zhou J, Young KH. PD-1 expression and clinical PD-1 Blockade in B-cell lymphomas. *Blood* [Internet]. 2018;131(1):68-83. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5755041/>

Yamamoto H, Higasa K, Sakaguchi M, Shien K, Soh J, Ichimura K, et al. Novel germline mutation in the transmembrane domain of HER2 in familial lung adenocarcinomas. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2014;106(1):djt338. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3906987/>

Yamamoto H, Yatabe Y, Toyooka S. Inherited lung cancer syndromes targeting never smokers. *Transl Lung Cancer Res* [Internet]. 2018;7(4):498-504. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6131180/>

Yang Y, Dong J, Sun K, Zhao L, Zhao F, Wang L, et al. Obesity and incidence of lung cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* [Internet]. 2013;132(5):1162-9. Disponible en:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.27719>

Yang P, Ebbert JO, Sun Z, Weinshilboum RM. Role of the glutathione metabolic pathway in lung cancer treatment and prognosis: a review. *J Clin Oncol*. 2006;24(11):1761-9.

Yang L, Huang F, Mei J, Wang X, Zhang Q, Wang H, et al. Posttranscriptional control of PD-L1 expression by 17 $\beta$ -estradiol via PI3K/Akt signaling pathway in ER $\alpha$ -positive cancer cell lines. *Int J Gynecol Cancer* [Internet]. 2017;27(2):196-205. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5258765/>

Yang Z, Li H, Wang Z, Yang Y, Niu J, Liu Y, et al. Microarray expression profile of long non-coding RNAs in human lung adenocarcinoma. *Thorac Cancer* [Internet]. 2018;9(10):1312–22.

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6166069/pdf/TCA-9-1312.pdf>

Yang SH, Mechanic LE, Yang P, Landi MT, Bowman ED, Wampfler J, et al. Mutations in the tyrosine kinase domain of the Epidermal Growth Factor receptor in non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2005;11(6):2106-10. Disponible en:

<https://clincancerres.aacrjournals.org/content/11/6/2106.long>

- Yang IV, Schwartz DA. The next generation of complex lung genetic studies. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2012;186(11):1087-94. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3530203/>
- Yang P, Schwartz AG, McAllister AE, Swanson GM, Aston CE. Lung cancer risk in families of nonsmoking probands: heterogeneity by age at diagnosis. *Genet Epidemiol*. 1999;17(4):253-73.
- 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*. 2015 [Internet];16(2):141-51. Disponible en: [https://core.ac.uk/reader/33508403?utm\\_source=linkout](https://core.ac.uk/reader/33508403?utm_source=linkout)
- Yano K. Lipid metabolic pathways as lung cancer therapeutic targets: a computational study. *Int J Mol Med* [Internet]. 2012;29(4):519-29. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3573709/>
- Yarden Y, Sliwkowski MX. Untangling the ErbB signalling network. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001;2(2):127-37.
- Ye L, Pu C, Tang J, Wang Y, Wang C, Qiu Z, et al. Transmembrane-4 L-six Family member-1 (TM4SF1) promotes non-small cell lung cancer proliferation, invasion and chemo-resistance through regulating the DDR1/Akt/ERK-mTOR Axis. *Respir Res* [Internet]. 2019;20(1):106. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6542073/>
- Yeager H Jr, Massaro D. Glucose metabolism and glycoprotein synthesis by lung slices. *J Appl Physiol*. 1972;32(4):477-82.
- Yesner R, Carter D. Pathology of carcinoma of the lung. Changing patterns. *Clin Chest Med*. 1982;3(2):257-89.

- Ying H, Kimmelman AC, Lyssiotis CA, Hua S, Chu GC, Fletcher-Sananikone E, et al. Oncogenic Kras maintains pancreatic tumors through regulation of anabolic glucose metabolism. *Cell* [Internet]. 2012;149(3):656-70. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3472002/>
- Yip PY. Phosphatidylinositol 3-kinase-AKT-mammalian target of Rapamycin (PI3K-Akt-mTOR) signaling pathway in non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* [Internet]. 2015;4(2):165-76. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4384220/>
- Yoshida A, Kohno T, Tsuta K, Wakai S, Arai Y, Shimada Y, et al. ROS1-rearranged lung cancer: A clinicopathologic and molecular study of 15 surgical cases. *Am J Surg Pathol*. 2013;37(4):554-62.
- Yoshida Y, Murayama T, Sato Y, Suzuki Y, Saito H, Nomura Y. Gender Differences in Long-Term Survival after Surgery for Non-Small Cell Lung Cancer. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;64(6):507-14.
- Yu HA, Arcila ME, Harlan-Fleischut M, Stadler Z, Ladanyi M, Berger MF, et al. Germline EGFR T790M mutation found in multiple members of a familial cohort. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2014;9(4):554-8. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4412273/>
- Zahir ST, Mirtalebi M. Survival of patients with lung cancer, Yazd, Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* [Internet]. 2012;13(9):4387-91. Disponible en:  
[http://journal.waocp.org/article\\_26859\\_fdb1d20e74d52c137f4a5c9c245c7a10.pdf](http://journal.waocp.org/article_26859_fdb1d20e74d52c137f4a5c9c245c7a10.pdf)
- Zaidi N, Swinnen JV, Smans K. ATP-citrate lyase: a key player in cancer metabolism. *Cancer Res* [Internet]. 2012;72(15):3709-14. Disponible en:  
<https://cancerres.aacrjournals.org/content/72/15/3709.long>
- Zehir A, Benayed R, Shah RH, Syed A, Middha S, Kim HR, et al. Mutational landscape of metastatic cancer revealed from prospective clinical sequencing of 10,000 patients. *Nat Med* [Internet]. 2017;23(6):703-13. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5461196/>

- Zeng C, Wu Q, Wang J, Yao B, Ma L, Yang Z, et al. NOX4 supports glycolysis and promotes glutamine metabolism in non-small cell lung cancer cells. *Free Radic Biol Med.* 2016;101:236-48.
- Zeng L, Xu Q, Yang N, Lizaso A, Zhang Y. Third left pulmonary lobe. *Thorax* [Internet]. 2021;76(5):525. Disponible en: <https://thorax.bmj.com/content/thoraxjnl/76/5/525.full.pdf>
- Zhang Y, Wang L, Zhang M, Jin M, Bai C, Wang X. Potential mechanism of interleukin-8 production from lung cancer cells: an involvement of EGF-EGFR-PI3K-Akt-Erk pathway. *J Cell Physiol.* 2012;227(1):35-43.
- Zhang Y, Xia M, Jin K, Wang S, Wei H, Fan C, et al. Function of the c-Met receptor tyrosine kinase in carcinogenesis and associated therapeutic opportunities. *Mol Cancer* [Internet]. 2018;17(1):45. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5817860/>
- Zhao N, Zhang XC, Yan HH, Yang JJ, Wu YL. Efficacy of Epidermal Growth Factor receptor inhibitors versus chemotherapy as second-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with wild-type EGFR: A meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Lung Cancer.* 2014;85(1):66-73.
- Zhou Y, Chen C, Zhang X, Fu S, Xue C, Ma Y, et al. Immune-checkpoint Inhibitor plus chemotherapy versus conventional chemotherapy for first-line treatment in advanced non-small cell lung carcinoma: A systematic review and meta-analysis. *J Immunother Cancer* [Internet]. 2018;6(1):155. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6303974/>
- Zhou C, Wu Y-L, Chen G, Feng J, Liu X-Q, Wang C, et al. Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): A multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2011;12(8):735-42.
- Zhou J, Zhang S, Chen X, Zheng X, Yao Y, Lu G, Zhou J. Palbociclib, a selective CDK4/6 inhibitor, enhances the effect of selumetinib in RAS-driven non-small cell lung cancer. *Cancer Lett.* 2017;408:130-7.

Zieba M, Suwalski M, Kwiatkowska S, Piasecka G, Grzelewska-Rzymowska I, Stolarek R, et al. Comparison of hydrogen peroxide generation and the content of lipid peroxidation products in lung cancer tissue and pulmonary parenchyma. *Respir Med* [Internet]. 2000;94(8):800-5. Disponible en:  
[https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111\(00\)90825-4/pdf](https://www.resmedjournal.com/article/S0954-6111(00)90825-4/pdf)