



**UNIVERSIDAD
DE BURGOS**

**EVOLUCION Y FACTORES PREDICTORES DEL
CÁNCER DE PULMÓN**

TESIS DOCTORAL

Don. Fernando Gustavo Gutiérrez Herrero

DIRECTORES

Dr. D. Jerónimo Javier González Bernal

Dr. Dña. Josefa González Santos

UNIVERSIDAD DE BURGOS

Doctorado en Avances en Ciencia y Biotecnología
Alimentarias

AGRADECIMIENTOS

"Nada en la vida debe ser temido, solo comprendido. Ahora es el momento de comprender más, para temer menos."

Marie Curie.

Este trabajo no habría sido posible sin el apoyo y la dedicación de muchas personas a lo largo de este proceso.

En primer lugar, a mi esposa Alejandra, mi compañera de vida y la persona más importante en todo este camino. Por su amor incondicional, por estar siempre a mi lado y por brindarme el soporte emocional que tanto he necesitado en los momentos más desafiantes, gracias. A mi hijo Santiago, cuya energía y alegría me recordaron cada día por qué vale la pena esforzarse. Vosotros sois mi mayor fuente de inspiración.

A mis padre, Begoña y Fernando, por haberme inculcado desde pequeño el valor del esfuerzo, el estudio y la perseverancia; pero sobre todo la importancia del amor y el respeto a las personas. Gracias por estar conmigo en cada paso del camino.

A mis hermanos, Cristina, Carlos y Elena, sus risas, su fuerza y su cariño han sido esenciales para mantenerme concentrado y motivado.

Quiero agradecer de manera muy especial a mis directores de tesis, Jerónimo y Pepi, por su orientación, su tiempo y sus valiosas enseñanzas. Gracias por guiarme con sabiduría y por creer en mí y en este proyecto desde el inicio. Podría decirse: "lo que el COVID unió que no lo separe nadie".

A Sandra, por su inconmensurable ayuda en la redacción y organización de esta tesis. Su dedicación y su meticuloso trabajo hicieron una diferencia enorme, y no podría haber completado esta tarea sin su valioso aporte. ¡Chapeau!

Finalmente, quisiera citar una reflexión que combina las dos fuerzas más poderosas en la vida: el amor y la física cuántica. Hipócrates, considerado el padre de la medicina dijo:

"La ciencia de la medicina no es solo una ciencia, sino también un arte que debe ser ejercido con amor y compasión por el paciente."

En la física cuántica, las partículas subatómicas pueden estar "entrelazadas", lo que significa que lo que le sucede a una partícula influye instantáneamente en la otra, sin importar la distancia entre ellas. Esta idea de entrelazamiento ha sido interpretada, de manera metafórica, como un reflejo de cómo las personas que se aman están conectadas profundamente, aunque estén lejos o no se vean afectadas por el tiempo y el espacio de manera común.

De la misma manera, el amor es esa energía que, como las partículas cuánticas, actúa de formas invisibles pero transformadoras, creando conexiones profundas más allá del tiempo y el espacio. Realizad vuestro trabajo con amor y perdurara por siempre.

Gracias a todos los que me han acompañado en este viaje.

ÍNDICE

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS	13
ÍNDICE DE FIGURAS	17
ÍNDICE DE ACRÓNIMOS.....	21
RESUMEN	26
ABSTRACT	31
1. INTRODUCCIÓN	36
1.1. Planteamiento del problema	38
1.2. Fisiopatología del cáncer de pulmón	43
1.3. Diagnóstico	46
1.4. Tratamiento de cáncer de pulmón	52
1.5. Pronóstico.....	57
2. OBJETIVOS.....	61
2.1. Objetivo principal	63
2.2. Objetivos específicos.....	63
3. HIPÓTESIS	65
3.1. Hipótesis principal.....	67
3.2. Hipótesis específicas	67
4. MATERIAL Y MÉTODO	69
4.1. Estudio transversal.....	71
4.2. Instrumentos de evaluación y variables	72
4.3. Consideraciones éticas	74
4.4. Análisis estadístico	75
5. RESULTADOS	78
5.1. Evolución del cáncer de pulmón a lo largo de 16 años en Burgos.	80
5.2. Impacto de la pandemia COVID-19 en el diagnóstico del cáncer de bronquios y pulmón en la región de Burgos.	89
5.3. Características clínicas y tomográficas de la mutación EGFR y la translocación de ALK en el adenocarcinoma de pulmón.....	95
6. DISCUSIÓN	104
6.1. Evolución del cáncer de pulmón en la región de Burgos a lo largo de 16 años.....	108
6.2. Impacto de la pandemia COVID-19 en el diagnóstico de neoplasia maligna de bronquios y pulmón en la región de Burgos.....	109

6.3. Características clínicas y tomográficas de la mutación EGFR y traslocación ALK en el adenocarcinoma de pulmón	112
6.4. Limitaciones del estudio	114
6.5. Implicaciones prácticas y futuras líneas de investigación.....	115
7. CONCLUSIONES.....	118
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	123

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Resumen de variables del estudio	73
Tabla 2. Características clínicas y sociodemográficas de la muestra.....	80
Tabla 3. Prueba Chi-cuadrado para determinar la asociación entre edad y año de diagnóstico	82
Tabla 4. Prueba chi-cuadrado para determinar la asociación entre el género y el año de diagnóstico.	83
Tabla 5. Prueba Chi-square para determinar la asociación entre el tipo de cancer de pulmón y el año de diagnóstico.	84
Tabla 6. Prueba Chi-cuadrado para determinar la asociación entre el estadio diagnóstico y el año de diagnóstico.	85
Tabla 7. Prueba Chi-cuadrado para determinar la asociación entre el género y el tipo de cáncer.	87
Tabla 8. Características sociodemográficas y clínicas de la muestra.....	89
Tabla 9. Prueba Chi-cuadrado para determinar la asociación entre la pandemia y la edad.	90
Tabla 10. Prueba Chi-cuadrado para determinar la asociación entre el periodo pre- pandémico y pandémico y el género.....	91
Tabla 11. Prueba Chi-cuadrado para determinar la asociación entre la pandemia y el estadio de cáncer.	91
Tabla 12. Prueba Chi-cuadrado para determinar la asociación entre la pandemia y la mortalidad.	92
Tabla 13. Prueba ANOVA para comparar los años de supervivencia con la pandemia.	93
Tabla 14. ANOVA para comparar los años de supervivencia comparando el año de pandemia con respecto al periodo prepandémico, considerando los diferentes estadios del cáncer.	94
Tabla 15. Características clínicas y sociodemográficas de la muestra.....	95
Tabla 16. Prueba ANOVA para determinar la asociación entre mutaciones y edad y tiempo de supervivencia.....	97
Tabla 17. Prueba Chi-cuadrado para determinar la asociación entre mutaciones y género, estadio, mortalidad, tabaquismo y complicaciones de la enfermedad.	99

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Evolución del género, edad, tipo y etapa del cáncer. Análisis por género entre 2000 y 2016: valor $p = 0.005$. Análisis por edad entre 2000 y 2016: valor $p = 0.249$. Análisis por tipo de cáncer entre 2000 y 2016: valor $p = 0.0001$. Análisis por etapa del cáncer entre 2000 y 2016: valor $p = 0.052$ 81

ÍNDICE DE ACRÓNIMOS

OMS	Organización Mundial de la Salud
REDECAN	Red Española de Registros de Cáncer
GLOBOCAN	Red Global de Registros de Cáncer
ADN	Ácido desoxirribonucleico
HAP	Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos
EGFR	Receptor del factor del crecimiento epidermal
ALK	Linfoma anaplásico con cinasa positiva
TCBD	Tomografía computarizada de baja dosis
CPCNP	Cáncer de Células No Pequeñas
CPCP	Cáncer de Células Pequeñas
KRAS	Virus del sarcoma de rtata de Kirsten
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular
NLST	Estudio Nacional de Cribado del Cáncer de Pulmón
TC	Tomografía computarizada
PET-TC	Tomografía por emisión de positrones
FDG	Fluorodesoxiglucosa
RM	Resonancia magnética
EBUS	Broncoscopia con ultrasonido endobronquial
PAAF	Biopsia por aspiración con aguja fina
TNM	Tumor, Nódulo, Metástasis
TKI	Tirosina quinasa
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
RT-PCR	Rección en cadena de la polimerasa en tiempo real
ddPCR	Reacción en cadena de la polimerasa digital
FISH	Hibridación in situ fluorescente
NGS	Secuenciación de la próxima generación
ctDNA	Ácido desoxirribonucleico tumoral circulante
ARN	Ácido ribonucleico
SBRT	Radioterapia Estereotáctica Corporal
ANOVA	Análisis de Varianza
DE	Desviación Estándar

IQR	Rango Intercuartil
------------	--------------------

RESUMEN

El cáncer de pulmón continúa siendo una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial, destacando la necesidad de estudios que exploren tanto su evolución como los factores que influyen en su diagnóstico y tratamiento. Esta tesis doctoral analiza los factores predictivos del cáncer de pulmón en la región de Burgos a lo largo de un período de 20 años (2000-2021), evaluando el impacto de la pandemia de COVID-19 en el diagnóstico y la supervivencia de los pacientes, así como las características clínicas y tomográficas de las mutaciones en EGFR y ALK en casos de adenocarcinoma de pulmón.

En el primer eje del estudio, se realiza un análisis longitudinal de la incidencia, mortalidad y supervivencia del cáncer de pulmón, revelando tendencias epidemiológicas específicas de la región. Los resultados destacan una clara variación en la prevalencia de tipos de cáncer de pulmón entre géneros, con una mayor incidencia de adenocarcinoma en mujeres y de carcinoma epidermoide en hombres. Este análisis proporciona información valiosa para optimizar las políticas de salud pública y los programas de cribado en la región.

El segundo eje aborda los efectos de la pandemia de COVID-19, identificando una disminución en la supervivencia y una alteración en el diagnóstico temprano durante los años críticos de la pandemia. Los pacientes diagnosticados durante la pandemia presentaron un menor tiempo de supervivencia en comparación con aquellos diagnosticados previamente, subrayando la necesidad de desarrollar estrategias resilientes para mantener la atención oncológica en tiempos de crisis.

El tercer eje del estudio examina las mutaciones en EGFR y ALK en adenocarcinomas de pulmón, resaltando su relevancia para la personalización de los tratamientos. Los pacientes con mutación en EGFR mostraron una supervivencia significativamente mayor que aquellos sin alteraciones genéticas, lo que refuerza la importancia de identificar estas mutaciones para optimizar las terapias dirigidas. Además, se evidenció una mayor prevalencia de mutaciones en pacientes no fumadores, y una correlación significativa entre características tomográficas y mutaciones genéticas.

Los resultados de esta investigación tienen implicaciones directas para la práctica clínica y las políticas de salud, proponiendo mejoras en la detección temprana y tratamiento del cáncer de pulmón, así como en la adaptación de los sistemas de salud ante emergencias globales. Asimismo, subrayan la importancia de continuar investigando sobre los factores genéticos y clínicos asociados al cáncer de pulmón para mejorar el pronóstico de los pacientes.

Este estudio multidimensional contribuye de manera significativa al conocimiento del cáncer de pulmón, ofreciendo nuevas perspectivas sobre su manejo y prevención, y abriendo futuras líneas de investigación que podrían extenderse a otras regiones y contextos sanitarios.

ABSTRACT

Lung cancer remains one of the leading causes of mortality worldwide, underscoring the need for studies that explore both its progression and the factors influencing its diagnosis and treatment. This doctoral thesis examines predictive factors for lung cancer in the region of Burgos over a 20-year period (2000-2021), evaluating the impact of the COVID-19 pandemic on diagnosis and patient survival, as well as the clinical and tomographic characteristics of EGFR and ALK mutations in cases of lung adenocarcinoma.

The first part of the study provides a longitudinal analysis of the incidence, mortality, and survival rates of lung cancer, revealing specific epidemiological trends in the region. The results highlight a clear variation in the prevalence of lung cancer types between genders, with a higher incidence of adenocarcinoma in women and squamous cell carcinoma in men. This analysis offers valuable insights to optimize public health policies and screening programs in the region.

The second part addresses the effects of the COVID-19 pandemic, identifying a reduction in survival and disruption in early diagnosis during the critical years of the pandemic. Patients diagnosed during the pandemic exhibited shorter survival times compared to those diagnosed before it, emphasizing the need to develop resilient strategies to maintain cancer care in times of crisis.

The third part of the study examines EGFR and ALK mutations in lung adenocarcinomas, highlighting their relevance for personalized treatments. Patients with EGFR mutations showed significantly longer survival compared to those without genetic alterations, reinforcing the importance of identifying these mutations to optimize targeted therapies. Additionally, a higher prevalence of mutations was found in non-smoking patients, and a significant correlation was observed between tomographic characteristics and genetic mutations.

The findings of this research have direct implications for clinical practice and health policies, proposing improvements in early detection and treatment of lung cancer, as well as in adapting health systems during global emergencies. Furthermore, the study underscores the importance of continued research into the genetic and clinical factors associated with lung cancer to improve patient prognosis.

This multidimensional study significantly contributes to the understanding of lung cancer, offering new perspectives on its management and prevention, and opening future lines of research that could be extended to other regions and healthcare contexts.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Planteamiento del problema

El cáncer de pulmón es, en la actualidad, una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), representa aproximadamente el 11.4% de todos los nuevos diagnósticos de cáncer y es responsable del 18% de las muertes por cáncer globalmente, lo que lo convierte en la principal causa de muerte oncológica tanto en hombres como en mujeres, cobrándose 22.717 defunciones en España durante el año 2023 (1–3). A pesar de los avances en la prevención y tratamiento del cáncer, la tasa de supervivencia a cinco años sigue siendo baja en comparación con otros tipos de neoplasias malignas, lo que pone de relieve la agresividad de la enfermedad y la urgencia de mejorar las estrategias para su detección temprana y tratamiento efectivo (4,5).

La importancia del cáncer de pulmón radica no solo en su alta incidencia y mortalidad, sino también en los enormes costos económicos y sociales que acarrea (6,7). Los sistemas sanitarios de todo el mundo enfrentan una carga significativa debido a los recursos necesarios para su manejo, lo que incluye hospitalizaciones prolongadas, tratamientos multimodales (cirugía, quimioterapia, radioterapia, inmunoterapia), cuidados paliativos y la pérdida de productividad debido a la morbilidad y mortalidad prematura de los pacientes (8–11). Según estimaciones recientes, el costo económico del cáncer de pulmón supera los 188 mil millones de dólares anuales a nivel global, lo que subraya su impacto no solo en términos de salud pública, sino también en el ámbito socioeconómico (9,12).

La carga del cáncer de pulmón no se distribuye de manera uniforme en todo el mundo. Existen notables diferencias entre las regiones de altos ingresos y aquellas de ingresos bajos y medianos. En los países desarrollados, donde se han implementado políticas más estrictas de control del tabaco y mejores programas de cribado, las tasas de incidencia han mostrado una tendencia decreciente. Sin embargo, en muchas regiones de ingresos bajos y medianos, la incidencia sigue aumentando, impulsada por el crecimiento en el consumo de tabaco, la falta de políticas efectivas de control del tabaquismo y la exposición ocupacional a carcinógenos como el asbesto y la contaminación del aire (4,5,13–16).

En América Latina, por ejemplo, se ha observado un incremento preocupante en la incidencia de cáncer de pulmón en las últimas décadas (17). Factores como el envejecimiento poblacional, el aumento del tabaquismo en mujeres, la urbanización y la exposición a la contaminación del aire han contribuido a esta tendencia (17–19). Asimismo, en países asiáticos

como China e India, donde se concentra una gran parte de la población mundial, la exposición a humo de biomasa y la creciente contaminación ambiental juegan un papel crucial en el aumento de la incidencia de esta enfermedad (18,20–26).

Tradicionalmente, la incidencia del cáncer de pulmón en España ha sido considerablemente más alta en hombres debido a la mayor prevalencia histórica del tabaquismo en la población masculina (27). No obstante, en las últimas décadas, la tasa de incidencia en hombres ha comenzado a estabilizarse e incluso a descender ligeramente, reflejo de las políticas de control del tabaco implementadas desde la Ley Antitabaco de 2005, que restringió el consumo de cigarrillos en espacios públicos (28,29). Por el contrario, la incidencia en mujeres ha experimentado un aumento sostenido, lo que se atribuye al retraso en la adopción del hábito de fumar por parte de la población femenina durante la segunda mitad del siglo XX y a la continua exposición al tabaco en ciertas cohortes de edad (27,29).

Estas diferencias de género también se manifiestan a nivel regional. Comunidades autónomas con históricas tasas de tabaquismo en hombres, como Asturias y Galicia, presentan las incidencias más altas en varones (30). En cambio, en regiones como Madrid y Cataluña, el crecimiento de la incidencia en mujeres ha sido más notable, en consonancia con el aumento del tabaquismo femenino en estas zonas urbanas y metropolitanas (31–33).

Concretamente en España, el cáncer de pulmón representa la tercera causa más común de cáncer, con una incidencia anual de aproximadamente 29,000 casos nuevos en hombres y 11,000 en mujeres, según los datos del Registro Español de Tumores (REDECAN) de 2023 (34). Sin embargo, el patrón de incidencia y mortalidad no es uniforme en todo el país, observándose diferencias significativas entre comunidades autónomas. Estas desigualdades están influenciadas por diversos factores, como las variaciones en el consumo de tabaco, la exposición a contaminantes ambientales y ocupacionales, así como las políticas regionales de prevención y detección (30–32,34).

No obstante, el cáncer de pulmón ha evolucionado significativamente en las últimas décadas, reflejando cambios tanto en su incidencia como en su distribución demográfica y características histológicas. Según el informe Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) de 2020, el cáncer de pulmón contribuye al 11.4% de todos los casos de cáncer y al 18% de las muertes por cáncer a nivel mundial. En 2020, se reportaron 2.21 millones de nuevos casos y 1.8 millones de muertes, consolidándose como la principal causa de mortalidad por cáncer en todo el mundo.

Esta tendencia también se observa en España, donde en 2022 se registraron 22,727 muertes por cáncer de pulmón, representando el 19.7% de todas las muertes por cáncer. Es la principal causa de muerte por cáncer en hombres (24.7%) y la segunda en mujeres (12.7%), después del cáncer de mama.

Las estadísticas españolas muestran un cambio notable en la incidencia del cáncer de pulmón por género. En el año 2000, se reportaron 17,363 casos, con una mayoría de casos en hombres (15,477) y una menor proporción en mujeres (1,889). Para 2016, los casos aumentaron a 22,187, con un incremento significativo en mujeres (4,563 casos) en comparación con los hombres (17,624) (35). Este aumento en la incidencia en mujeres refleja cambios en los patrones de tabaquismo, ya que las mujeres comenzaron a fumar en mayores cantidades más tarde que los hombres y también tardaron más en dejar el hábito (31,35,36). Este fenómeno se originó en la década de 1970, con un aumento en la prevalencia del tabaquismo entre las mujeres que alcanzó su punto máximo en la década de 1990 (35).

Las tendencias histológicas del cáncer de pulmón también han cambiado. Histologías como el carcinoma de células escamosas y el carcinoma de células pequeñas, que están estrechamente asociadas con el tabaquismo, han disminuido en relevancia a nivel mundial (15,16,37). En España, sin embargo, el carcinoma de células escamosas sigue siendo predominante en hombres (15). Por otro lado, el adenocarcinoma, que tiene una menor asociación con el tabaquismo, ha emergido como el tipo histológico dominante en ambos sexos, explicando prácticamente todo el aumento en la incidencia en mujeres.(4,38) Estas variaciones están relacionadas con cambios en el diseño y la composición de los cigarrillos (15,37).

El principal factor de riesgo asociado a esta patología sigue siendo el tabaquismo, responsable de más del 85% de casos en todo el mundo (16). El riesgo de cáncer de pulmón está directamente relacionado con la duración del hábito de fumar, la cantidad de cigarrillos fumados diariamente y la profundidad de la inhalación (2,16,37). La exposición prolongada al humo del tabaco introduce una variedad de sustancias carcinogénicas en los pulmones, incluyendo compuestos como el alquitrán, el benzopireno, el formaldehído y el arsénico, entre otros. Estos agentes carcinógenos causan daño al ADN de las células pulmonares, desencadenando mutaciones genéticas que pueden llevar al desarrollo de tumores malignos (39–41). Aunque las políticas de control del tabaco han logrado reducir significativamente las tasas de fumadores en algunas regiones, especialmente en los países de altos ingresos, el

tabaquismo sigue siendo prevalente en muchos países de ingresos medios y bajos. Además, el fenómeno de la exposición al humo de segunda mano y el auge del consumo de cigarrillos electrónicos y otros dispositivos de vaporización suponen nuevas amenazas emergentes en la lucha contra esta enfermedad (4,16).

Además del tabaco, existen otros factores de riesgo bien establecidos, como la exposición ocupacional a sustancias carcinógenas (asbesto, radón), la contaminación del aire y las predisposiciones genéticas. El asbesto (asbesto), un grupo de minerales fibrosos naturales compuestos por silicatos de magnesio y hierro, es conocido por aumentar el riesgo de cáncer de pulmón, particularmente cuando se inhala durante actividades laborales como la construcción, la demolición o la reparación de edificios (42–44). Otros carcinógenos ocupacionales incluyen productos químicos como el arsénico, el cromo, el níquel y los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), que pueden estar presentes en ambientes industriales y mineros (45–47).

El radón es un gas radioactivo natural que se forma por la descomposición del uranio en el suelo, el agua y algunos materiales de construcción (48). La exposición prolongada al radón, especialmente en ambientes cerrados mal ventilados, puede aumentar significativamente el riesgo de cáncer de pulmón (49–51). Se estima que el radón es responsable de una proporción significativa de casos de cáncer de pulmón en personas que nunca han fumado (47).

En las últimas décadas, se ha observado un creciente interés en el estudio de los mecanismos genéticos subyacentes al desarrollo del cáncer de pulmón en individuos no fumadores, que representan hasta el 25% de los casos diagnosticados en algunas regiones(52). Estos casos, en su mayoría, están relacionados con alteraciones genéticas específicas, como mutaciones en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y reordenamientos en la quinasa del linfoma anaplásico (ALK) (53,54).

En España, la exposición a contaminantes ambientales, como el radón, ha sido identificada como un factor de riesgo significativo en regiones del noroeste del país, especialmente en Galicia y zonas de Castilla y León, donde los niveles de radón en las viviendas son más elevados debido a las características geológicas de estas regiones (51,55). Asimismo, la exposición ocupacional a carcinógenos como el asbesto sigue siendo un problema en España. Aunque el uso del asbesto fue prohibido en 2001, muchos trabajadores que estuvieron expuestos a esta sustancia en décadas anteriores siguen en riesgo de desarrollar mesotelioma y otros tipos de

cáncer pulmonar. Regiones con una fuerte tradición industrial, como el País Vasco y Cataluña, presentan una mayor prevalencia de casos de cáncer relacionados con exposiciones laborales (30,32,49).

Por otro lado, uno de los principales problemas que enfrenta el cáncer de pulmón es su diagnóstico tardío (56,57). Aproximadamente el 70-75% de los casos son diagnosticados en estadios avanzados (III y IV), cuando las opciones de tratamiento curativo son limitadas (58). En las etapas iniciales, el cáncer de pulmón es asintomático o presenta síntomas inespecíficos que pueden confundirse con afecciones respiratorias comunes, lo que dificulta su detección precoz (59–61). Los programas de cribado basados en tomografía computarizada de baja dosis (TCBD) han mostrado potencial en la reducción de la mortalidad en poblaciones de alto riesgo, pero su implementación sigue siendo limitada en muchas regiones debido a barreras económicas, logísticas y de acceso a los servicios de salud (62,63).

En nuestro país, aún no se ha implementado un programa nacional de cribado para el cáncer de pulmón, lo que podría contribuir a reducir la mortalidad, especialmente en poblaciones de alto riesgo, como fumadores crónicos y exfumadores (63,64). Sin embargo, algunas iniciativas piloto se han puesto en marcha a nivel autonómico, como en Cataluña, donde se está evaluando la viabilidad y eficacia del cribado en grupos específicos de riesgo (32).

Este retraso en la implementación de programas de cribado a nivel nacional refleja una desigualdad en el acceso a la detección precoz, ya que los recursos y la infraestructura para realizar estos programas varían entre las comunidades autónomas (64,65). Mientras que regiones con mayor capacidad tecnológica, como Madrid y Cataluña, podrían ser capaces de implementar estos programas de manera más efectiva, otras regiones más desfavorecidas en términos de recursos sanitarios podrían enfrentar mayores dificultades (55,65).

En cuanto al tratamiento, aunque se han logrado avances significativos en los últimos años con el desarrollo de terapias dirigidas e inmunoterapia, estas opciones terapéuticas no están exentas de limitaciones. Un porcentaje significativo de pacientes no presenta mutaciones genéticas que los hagan candidatos a terapias dirigidas, y la respuesta a la inmunoterapia puede ser variable (66,67). Además, la resistencia adquirida a estos tratamientos sigue siendo un problema significativo, lo que subraya la necesidad de continuar investigando nuevos enfoques terapéuticos que mejoren el pronóstico de estos pacientes (28,29,32).

Por tanto, el pronóstico del cáncer de pulmón sigue siendo desfavorable, con una tasa de supervivencia a cinco años que ronda el 15-20% en la mayoría de los países (8,17,20,22,27,30,31,68). Esta cifra es considerablemente inferior en comparación con otros tipos de cáncer, como el cáncer de mama o el cáncer de próstata, que han experimentado importantes avances en la mejora de la supervivencia gracias a la detección precoz y las opciones terapéuticas más efectivas (68).

Además de la baja supervivencia, el cáncer de pulmón tiene un impacto devastador en la calidad de vida de los pacientes. Los síntomas debilitantes, como la disnea, el dolor torácico, la tos crónica y el agotamiento físico, afectan tanto a la capacidad funcional como al bienestar psicológico de los pacientes. Estos factores, sumados a la alta carga emocional y económica que representa la enfermedad para las familias, hacen que el cáncer de pulmón sea una de las enfermedades con mayor impacto negativo en la calidad de vida (59–61,69).

En conclusión, el cáncer de pulmón sigue siendo uno de los mayores desafíos de salud a nivel global debido a su alta incidencia, mortalidad y el significativo impacto socioeconómico que genera. A pesar de los avances en la comprensión de sus factores de riesgo y el desarrollo de nuevas terapias, el diagnóstico tardío y la naturaleza agresiva de la enfermedad siguen siendo los principales obstáculos para mejorar el pronóstico de los pacientes. Es fundamental continuar investigando tanto en la prevención y detección temprana, como en el desarrollo de tratamientos más efectivos y personalizados que aborden las necesidades específicas de los diferentes subgrupos de pacientes.

1.2. Fisiopatología del cáncer de pulmón

El cáncer de pulmón se origina en las células epiteliales del tracto respiratorio, que sufren alteraciones genéticas acumulativas debido a la exposición a carcinógenos, tanto exógenos (como el tabaco y otros contaminantes) como endógenos (como mutaciones genéticas espontáneas) (70). La fisiopatología del cáncer de pulmón implica un proceso complejo que incluye la iniciación, promoción y progresión del cáncer, afectando la regulación de la proliferación celular, la apoptosis, la diferenciación y la respuesta inmunitaria (71).

El cáncer de pulmón puede dividirse en dos grandes categorías según su histología: cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP), que representa el 85% de los casos, y cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP), que constituye el 15% restante (70,72–74). La

fisiopatología varía en cierta medida entre estos tipos, pero ambos comparten mecanismos comunes de carcinogénesis.

El proceso fisiopatológico del cáncer de pulmón comienza con la exposición a agentes carcinógenos que generan daño en el ADN celular. Este daño puede ser reparado por mecanismos endógenos de reparación del ADN. Sin embargo, si los mecanismos fallan o la exposición a los carcinógenos es continua, se acumulan mutaciones que alteran genes clave implicados en el control de la proliferación celular, la apoptosis y la reparación del ADN. Estas mutaciones afectan protooncogenes, genes supresores de tumores y genes reguladores de la apoptosis (70,71,75).

- Protooncogenes: Son genes normales que, cuando mutan, se convierten en oncogenes que impulsan el crecimiento celular descontrolado. Entre los más comúnmente alterados en el cáncer de pulmón se encuentran el gen KRAS, que se activa en una gran proporción de los CPCNP, y el EGFR (receptor del factor de crecimiento epidérmico), cuya mutación promueve la proliferación y supervivencia de las células tumorales.
- Genes supresores de tumores: Son genes que regulan el ciclo celular y promueven la apoptosis en células dañadas. El gen TP53, que codifica la proteína p53, es uno de los genes más frecuentemente mutados en el cáncer de pulmón, especialmente en pacientes fumadores. La pérdida de función de p53 permite que las células con daño en su ADN continúen dividiéndose sin control.
- Alteraciones en los mecanismos de reparación del ADN: La exposición crónica a carcinógenos como el tabaco o el radón causa mutaciones acumulativas que superan la capacidad de reparación del ADN, lo que aumenta el riesgo de carcinogénesis.

Una vez que las células epiteliales bronquiales han sufrido mutaciones suficientes para volverse malignas, comienzan a proliferar de manera descontrolada y a formar masas tumorales. La progresión del cáncer de pulmón involucra varios procesos clave (70–72,75–77):

1. Invasión local: A medida que las células cancerosas crecen, invaden los tejidos circundantes, incluido el parénquima pulmonar, la pleura, los vasos sanguíneos y los nervios.
2. Angiogénesis: Para soportar su rápido crecimiento, los tumores inducen la formación de nuevos vasos sanguíneos a través de la liberación de factores proangiogénicos como el

factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). La angiogénesis es fundamental para el suministro de oxígeno y nutrientes a las células tumorales.

3. Metástasis: El cáncer de pulmón es conocido por su alta capacidad metastásica, diseminándose a través de la sangre y el sistema linfático a órganos distantes, como los ganglios linfáticos, el hígado, los huesos y el cerebro. Este proceso ocurre cuando las células tumorales adquieren la capacidad de moverse a través de la matriz extracelular, penetrar en los vasos sanguíneos o linfáticos, y colonizar otros tejidos (78).

Además, cabe destacar que el cáncer de pulmón es notable por su alta heterogeneidad tanto intra- como intertumoral. Incluso dentro de un mismo tumor, las células pueden mostrar perfiles genéticos y fenotípicos diferentes. Esta heterogeneidad se debe a la evolución clonal, donde diferentes subclones de células cancerosas adquieren mutaciones adicionales a medida que el tumor crece y se adapta a su entorno. Esto tiene implicaciones clínicas significativas, ya que puede hacer que el tumor sea más resistente a los tratamientos convencionales y que responda de manera desigual a terapias dirigidas. Por otro lado, el crecimiento y la progresión del cáncer de pulmón también dependen de su interacción con el microambiente tumoral, que incluye células inmunitarias, fibroblastos, células endoteliales y la matriz extracelular. Las células tumorales secretan factores que alteran el microambiente, promoviendo la inflamación crónica y la inmunosupresión, lo que permite al tumor evadir la respuesta inmunitaria del huésped.

1.2.1 Cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP)

El CPCNP representa la gran mayoría de los casos de cáncer de pulmón y se divide en tres subtipos principales (2,74,79,80):

- Adenocarcinoma: Es el subtipo más común de CPCNP, especialmente en no fumadores y en mujeres. Generalmente, se origina en las células que secretan moco en los bronquios periféricos. Las mutaciones en EGFR, KRAS, y ALK son comunes en este subtipo, lo que lo convierte en un objetivo importante para las terapias dirigidas.
- Carcinoma escamoso: Generalmente asociado con el tabaquismo, se desarrolla en las células que recubren los bronquios proximales. Se caracteriza por la mutación en TP53 y la pérdida de función del gen supresor de tumores RB1. Histológicamente, se observa queratinización y formación de puentes intercelulares.

- Carcinoma de células grandes: Este subtipo es menos común y es un diagnóstico de exclusión, ya que no presenta las características específicas de los otros tipos. Tiende a ser más agresivo y puede encontrarse en cualquier parte del pulmón.

1.2.2 Cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP)

El CPCP es más agresivo que el CPCNP y tiene una alta tasa de crecimiento y diseminación temprana (81,82). Aproximadamente el 70% de los pacientes con CPCP son diagnosticados en un estadio avanzado con metástasis (83). Se origina en células neuroendocrinas del pulmón y tiene una fuerte asociación con el tabaquismo (81,82). El CPCP suele responder inicialmente bien a la quimioterapia y la radioterapia, pero la mayoría de los pacientes experimentan recurrencias rápidas debido a la resistencia adquirida (81,83,84).

Este tipo de cáncer se caracteriza por mutaciones en genes reguladores del ciclo celular como RB1 y TP53, que permiten que las células tumorales proliferen de manera incontrolada (81,82).

1.3. Diagnóstico

El diagnóstico temprano del cáncer de pulmón es crucial para mejorar el pronóstico y la supervivencia, ya que la mayoría de los casos se diagnostican en etapas avanzadas, cuando las opciones terapéuticas son más limitadas (58,61). La evaluación diagnóstica del cáncer de pulmón incluye un conjunto de técnicas, desde la anamnesis clínica, las pruebas de imagen y el análisis histológico, hasta estudios moleculares avanzados que permiten clasificar el tipo de tumor y personalizar el tratamiento.

El cáncer de pulmón es frecuentemente asintomático en sus etapas iniciales, lo que dificulta su detección temprana. Los síntomas suelen aparecer cuando la enfermedad ya ha progresado, y pueden incluir tos persistente, disnea (dificultad para respirar), dolor torácico, hemoptisis (esputo con sangre) y pérdida de peso (58,59). Debido a esta presentación clínica tardía, el diagnóstico temprano depende en gran medida de la detección proactiva en individuos de alto riesgo (62,63).

En la actualidad, el cribado del cáncer de pulmón en poblaciones de riesgo elevado (como fumadores de larga duración) se realiza mediante tomografía computarizada de baja dosis (TCBD) (62,85). Estudios como el National Lung Screening Trial (NLST) en Estados Unidos

han demostrado que el cribado con TCBD reduce significativamente la mortalidad por cáncer de pulmón al permitir el diagnóstico en etapas más tempranas (86).

En España, aunque el cribado no está completamente implementado a nivel nacional, algunas regiones, como Cataluña, han desarrollado programas piloto de cribado. Estos programas están orientados a individuos de alto riesgo, como fumadores de más de 50 años, y se encuentran en fase de evaluación para determinar su viabilidad y costo-efectividad en la reducción de la mortalidad por cáncer de pulmón (32,55,64,65).

El primer paso en la evaluación diagnóstica de un paciente con sospecha de cáncer de pulmón es una historia clínica detallada y un examen físico exhaustivo. Es fundamental indagar sobre hábitos tabáquicos (incluyendo cantidad de cigarrillos fumados y duración del hábito), exposición a carcinógenos ocupacionales como el asbesto, radón, o sustancias químicas industriales; y los antecedentes familiares, para identificar posibles componentes genéticos o hereditarios en el desarrollo del cáncer (7,56).

Además de los síntomas respiratorios, la anamnesis también puede revelar signos de enfermedad metastásica, como dolor óseo o neurológico, y síndrome paraneoplásico, que puede manifestarse como hipercalcemia o síndromes neurológicos (58,59).

En segundo lugar, las pruebas de imagen son fundamentales para la evaluación del cáncer de pulmón, tanto para la detección inicial como para la caracterización del tumor, la evaluación de la extensión de la enfermedad y la planificación del tratamiento (87–89).

- Radiografía de tórax: Es a menudo el primer estudio de imagen solicitado ante la sospecha de cáncer de pulmón. Puede mostrar masas pulmonares, colapso lobar, derrame pleural o ensanchamiento del mediastino. Sin embargo, la sensibilidad de la radiografía de tórax es limitada, especialmente para tumores pequeños o en áreas periféricas del pulmón.
- Tomografía computarizada (TC) torácica: La TC es el pilar del diagnóstico por imagen del cáncer de pulmón. Proporciona imágenes detalladas que permiten caracterizar el tamaño, la localización y las características de la masa pulmonar, así como evaluar el compromiso linfático mediastínico y detectar metástasis a distancia. La TC con contraste es útil para distinguir entre estructuras vasculares y tumorales y para evaluar la invasión local del tumor.

- Tomografía por emisión de positrones (PET-TC): La PET-TC es una técnica de imagen funcional que utiliza un radiotrazador (fluorodeoxiglucosa, FDG) para evaluar el metabolismo de las células tumorales. Es útil para la evaluación de la extensión de la enfermedad, especialmente para detectar metástasis ocultas, y para diferenciar entre lesiones benignas y malignas. La PET-TC también tiene un papel crucial en la planificación de tratamientos quirúrgicos o radioterápicos, ya que permite una estadificación precisa del cáncer.
- Resonancia magnética (RM): Aunque no se utiliza rutinariamente para el diagnóstico del cáncer de pulmón, la RM es útil para evaluar la extensión tumoral en casos complejos, como la invasión de estructuras torácicas como la columna vertebral o el cerebro en presencia de metástasis. La RM es particularmente valiosa en la evaluación de metástasis cerebrales, que son comunes en el cáncer de pulmón avanzado.

Una vez detectada una lesión sospechosa en los estudios de imagen, es necesario obtener una muestra de tejido para confirmar el diagnóstico y determinar el tipo histológico del tumor. Los métodos más comunes para la obtención de muestras son (56,88):

- Broncoscopia: Es el método de elección cuando el tumor está localizado en las vías respiratorias centrales. Permite la visualización directa del tumor y la obtención de muestras mediante biopsia o cepillado bronquial. Además, se pueden realizar técnicas de broncoscopia con ultrasonido endobronquial (EBUS) para evaluar y biopsiar ganglios linfáticos mediastínicos sospechosos.
- Biopsia por aspiración con aguja fina (PAAF): Se realiza generalmente bajo guía de tomografía computarizada (TC) y es útil para obtener muestras de tumores periféricos o masas localizadas fuera del árbol bronquial. Es una técnica mínimamente invasiva y de alta precisión para la obtención de tejido tumoral.
- Mediastinoscopia: Se utiliza para la estadificación de los ganglios linfáticos mediastínicos en casos donde se sospecha invasión ganglionar. Es un procedimiento quirúrgico que permite la obtención de muestras de tejido para confirmar la presencia de células tumorales.
- Toracocentesis: En pacientes con derrame pleural, la toracocentesis permite obtener muestras del líquido pleural para evaluar la presencia de células malignas. Si se detectan

células cancerosas en el líquido pleural, esto generalmente indica una enfermedad en estadio avanzado.

- Biopsia quirúrgica: En casos donde no es posible obtener una muestra adecuada mediante los métodos menos invasivos, se puede recurrir a la biopsia quirúrgica (toracoscopia o toracotomía). Esta técnica también permite la resección del tumor en pacientes que son candidatos para cirugía curativa.

Una vez que se ha confirmado el diagnóstico histológico, es crucial realizar una estadificación precisa para determinar la extensión de la enfermedad. El sistema de estadificación más utilizado es el sistema TNM (Tumor, Node, Metastasis), que clasifica el cáncer de pulmón en función de tres parámetros (90):

- T (Tumor): Tamaño y extensión del tumor primario.
- N (Node): Afectación de los ganglios linfáticos regionales.
- M (Metástasis): Presencia de metástasis a distancia.

La estadificación TNM permite clasificar el cáncer en diferentes estadios (del I al IV), lo que es esencial para determinar el tratamiento más adecuado y el pronóstico del paciente. En general, los cánceres en estadio I y II son candidatos para tratamientos quirúrgicos curativos, mientras que los cánceres en estadios más avanzados (III y IV) requieren enfoques terapéuticos más complejos, como quimioterapia, radioterapia o inmunoterapia (90–93).

En los últimos años, los análisis moleculares han cobrado una importancia creciente en el diagnóstico de cáncer de pulmón, especialmente en el cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) (94). Las pruebas genéticas permiten identificar mutaciones específicas que pueden ser blanco de terapias dirigidas. Algunas de las mutaciones más comunes que se analizan incluyen:

- Mutaciones en EGFR (53,95–98): Presentes en un 10-15% de los pacientes con CPCNP, especialmente en no fumadores. Estas mutaciones permiten el uso de inhibidores de tirosina quinasa (TKI) dirigidos contra EGFR, como el gefitinib y erlotinib.
- Reordenamientos de ALK y ROS1 (54,66,95,99,100): Estos reordenamientos genéticos son responsables de la activación constitutiva de las vías de señalización celular. Los pacientes con estas alteraciones responden bien a los inhibidores de ALK, como el crizotinib y alectinib, a inhibidores de ROS1.

- Mutaciones en KRAS (101–103): Aunque hasta hace poco no existían tratamientos dirigidos contra KRAS, recientes avances en inhibidores específicos para mutaciones en KRAS G12C han abierto nuevas opciones terapéuticas.
- Alteraciones en MET, BRAF y HER2 (102–104): Aunque menos comunes, estas mutaciones también representan oportunidades para terapias dirigidas.

La detección de mutaciones en los pacientes con cáncer de pulmón implica la realización de pruebas moleculares avanzadas sobre muestras de tejido tumoral o, en algunos casos, biopsias líquidas a partir de muestras de sangre. Entre las pruebas más comunes para identificar estas alteraciones genéticas se encuentran:

- Secuenciación Sanger (105,106): Aunque ha sido la técnica tradicional para la detección de mutaciones puntuales, como las del gen EGFR, su uso se ha visto limitado por la baja sensibilidad y la necesidad de una mayor cantidad de ADN tumoral. Suele emplearse cuando se tiene una mutación específica ya conocida.
- Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (52,107): Técnicas de PCR, como la PCR en tiempo real (RT-PCR) y la PCR digital (ddPCR), permiten la detección rápida y precisa de mutaciones puntuales. Es particularmente útil en mutaciones como las de EGFR, pero tiene limitaciones para detectar alteraciones complejas o reordenamientos, como los de ALK y ROS1.
- Hibridación in situ fluorescente (FISH) (108–110): Esta técnica es la referencia para detectar reordenamientos genéticos, como en ALK y ROS1. La FISH utiliza sondas fluorescentes para unirse a secuencias específicas de ADN, permitiendo visualizar cambios en la estructura cromosómica. Aunque es muy precisa, es un proceso laborioso y costoso.
- Secuenciación de la próxima generación (NGS) (111–113): La NGS ha revolucionado el análisis genético al permitir la detección simultánea de múltiples mutaciones, incluso en muestras de tejido pequeñas o escasas. Esta técnica es capaz de identificar mutaciones puntuales, inserciones/deleciones, reordenamientos y alteraciones en múltiples genes (como EGFR, ALK, KRAS, BRAF, MET y ROS1) en una sola prueba. Sin embargo, la NGS es costosa y los tiempos de análisis pueden retrasar las decisiones terapéuticas, especialmente en los sistemas de salud con recursos limitados.

- Biopsia líquida (114–116): La biopsia líquida, basada en el análisis de ADN tumoral circulante (ctDNA) en sangre, es una técnica menos invasiva que puede detectar mutaciones genéticas sin necesidad de una biopsia tisular. Tiene el potencial de ser una herramienta de monitorización para detectar recaídas o la aparición de nuevas mutaciones. Sin embargo, su sensibilidad es menor en tumores tempranos, y su implementación generalizada aún enfrenta desafíos tecnológicos y económicos.

Las pruebas moleculares avanzadas ofrecen una alta precisión en la identificación de mutaciones genéticas, pero presentan una serie de desafíos importantes como el coste elevado de las técnicas de secuenciación NGS o la FISH, lo que limita su accesibilidad, especialmente en sistemas de salud pública. En España, aunque algunas pruebas moleculares están cubiertas por el sistema nacional de salud, su disponibilidad puede variar según la comunidad autónoma y los recursos del hospital; la disponibilidad limitada: la infraestructura tecnológica para llevar a cabo análisis genéticos avanzados no está disponible en todos los centros hospitalarios (117,118). Los pacientes a menudo deben ser referidos a hospitales de referencia o laboratorios especializados, lo que genera demoras en el diagnóstico y tratamiento; tiempos de espera: El tiempo necesario para obtener resultados de pruebas como la NGS puede retrasar la decisión terapéutica, en especial en pacientes con cáncer de pulmón avanzado, que requieren una intervención rápida (119). El proceso, que incluye la obtención de muestras, el análisis y la interpretación de los resultados, puede tardar varias semanas, lo que tiene un impacto negativo en el pronóstico de algunos pacientes; calidad de la muestra (120,121): La cantidad y calidad del tejido obtenido en una biopsia pueden no ser suficientes para realizar todas las pruebas moleculares necesarias, lo que obliga a repetir el procedimiento o limitar el número de mutaciones analizadas.

El análisis molecular del tumor es esencial para personalizar el tratamiento y mejorar el pronóstico, ya que permite a los médicos elegir terapias que ataquen directamente las alteraciones genéticas del cáncer. Estos tratamientos específicos son más efectivos y menos tóxicos en comparación con la quimioterapia tradicional, permitiendo un manejo más personalizado y eficaz del cáncer de pulmón (53,94,122). Dado que las pruebas moleculares actuales son costosas, complejas y pueden dilatarse en el tiempo, existe una necesidad urgente de desarrollar métodos predictivos más accesibles y rápidos para identificar la presencia de mutaciones en pacientes con cáncer de pulmón. Algunos enfoques prometedores que están en investigación incluyen:

- Modelos predictivos basados en datos clínicos y radiológicos (123,124): Herramientas para predecir la presencia de mutaciones genéticas a partir de imágenes de tomografía computarizada (TC), analizando el grado de espiculación y la densidad del nódulo, o utilizando datos clínicos como el historial de tabaquismo, el sexo y la localización del tumor.
- Biomarcadores no invasivos (125,126): Además de la biopsia líquida, otros biomarcadores no invasivos, como los microARN circulantes, las proteínas plasmáticas y las firmas metabólicas, están siendo investigados para predecir mutaciones en el cáncer de pulmón. Estos biomarcadores podrían proporcionar una alternativa menos costosa y más rápida para seleccionar a los pacientes que se beneficiarían de pruebas moleculares más exhaustivas.
- Paneles de mutaciones simplificados (127–129): En lugar de realizar secuenciaciones completas de todo el exoma o genoma, se están desarrollando paneles de mutaciones simplificados que se enfocan en un número limitado de genes clave, reduciendo el coste y el tiempo de análisis sin comprometer significativamente la precisión diagnóstica.
- Algoritmos clínico-genómicos (130,131): En base a datos de cohortes de pacientes, los algoritmos clínico-genómicos podrían proporcionar predicciones más personalizadas sobre la probabilidad de que un paciente presente ciertas mutaciones, reduciendo la necesidad de pruebas invasivas. Estos modelos integran factores clínicos, patológicos y moleculares para estimar el riesgo de mutación con alta precisión.

1.4. Tratamiento de cáncer de pulmón

El tratamiento del cáncer de pulmón ha avanzado significativamente en las últimas décadas, adaptándose a los distintos subtipos histológicos y moleculares de la enfermedad, así como a su estadio clínico. Las opciones terapéuticas actuales incluyen cirugía, radioterapia, quimioterapia, terapias dirigidas e inmunoterapia, y se suelen aplicar de manera combinada según las características del tumor y del paciente. La selección del tratamiento adecuado depende de múltiples factores, como el tipo de cáncer de pulmón (de células no pequeñas o de células pequeñas), la presencia de mutaciones genéticas, el estadio de la enfermedad y el estado general del paciente.

1.4.1 Tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP)

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) es la forma más común de cáncer de pulmón, representando alrededor del 85% de los casos (80). Los enfoques terapéuticos varían según el estadio de la enfermedad y las características moleculares del tumor.

La cirugía sigue siendo la opción de tratamiento más eficaz y curativa para los pacientes con CPCNP en estadios tempranos (I y II), cuando el tumor está localizado y no se ha diseminado a los ganglios linfáticos u otras áreas del cuerpo (132). Existen varios tipos de procedimientos quirúrgicos, dependiendo de la localización y extensión del tumor (133–135):

- Lobectomía: Se trata del procedimiento estándar para la mayoría de los casos, en el que se extirpa un lóbulo completo del pulmón afectado.
- Segmentectomía o resección en cuña: Se realiza cuando el paciente no puede tolerar una lobectomía debido a la función pulmonar comprometida, eliminando solo una parte del lóbulo pulmonar.
- Neumonectomía: En casos donde el tumor está localizado en el centro del pulmón o afecta a varios lóbulos, se extirpa un pulmón completo.

El tratamiento quirúrgico puede complementarse con quimioterapia adyuvante para reducir el riesgo de recurrencia en pacientes con enfermedad en estadio II o IIIA (132).

La radioterapia juega un papel importante tanto como tratamiento curativo en estadios tempranos, para pacientes que no son candidatos a cirugía, como en el tratamiento paliativo en estadios avanzados.

- Radioterapia estereotáctica corporal (SBRT) (136,137): Esta técnica avanzada permite administrar altas dosis de radiación de manera precisa a los tumores pequeños y localizados en los estadios iniciales. La SBRT ha demostrado tasas de control local comparables a las de la cirugía en pacientes no operables.
- Radioterapia convencional (138,139): Se utiliza en combinación con quimioterapia en pacientes con CPCNP en estadio III que tienen compromiso ganglionar mediastínico, y en pacientes con enfermedad avanzada que presentan síntomas derivados del crecimiento tumoral.

En estadios avanzados, la radioterapia también se emplea para aliviar síntomas como el dolor óseo o la obstrucción de las vías respiratorias, así como para tratar metástasis cerebrales (137).

Por otro lado, la quimioterapia sigue siendo uno de los pilares del tratamiento en pacientes con CPCNP en estadios localmente avanzados (IIIA y IIIB) o metastásicos (estadio IV). Los regímenes más utilizados combinan un agente basado en platino (cisplatino o carboplatino) con otros fármacos citotóxicos, como el pemetrexed o el paclitaxel.

- Quimioterapia neoadyuvante: Se administra antes de la cirugía en pacientes con tumores localmente avanzados para reducir el tamaño del tumor y mejorar las probabilidades de resección completa.
- Quimioterapia adyuvante: Se utiliza después de la cirugía para eliminar cualquier célula tumoral residual y reducir el riesgo de recurrencia.

Por último, uno de los avances más significativos en el tratamiento del CPCNP ha sido el desarrollo de terapias dirigidas que atacan mutaciones genéticas específicas del tumor. Estas terapias han demostrado una mayor eficacia y menor toxicidad en comparación con la quimioterapia convencional en pacientes que presentan ciertas alteraciones moleculares.

- Inhibidores de EGFR (98,140): Los pacientes con mutaciones activadoras en el gen EGFR pueden ser tratados con inhibidores de tirosina quinasa (TKI) de EGFR, como el gefitinib, erlotinib y osimertinib. Estas terapias han demostrado mejorar la supervivencia libre de progresión en comparación con la quimioterapia en pacientes con CPCNP avanzado.
- Inhibidores de ALK y ROS1 (109): Los reordenamientos genéticos en los genes ALK y ROS1 son tratados eficazmente con inhibidores específicos como el crizotinib, ceritinib y alectinib, que bloquean las vías de señalización celular aberrantes y detienen el crecimiento tumoral.
- Inhibidores de BRAF y MEK (103): Los pacientes con mutaciones en BRAF (como BRAF V600E) pueden beneficiarse de combinaciones de inhibidores de BRAF (como dabrafenib) e inhibidores de MEK (como trametinib).
- Inhibidores de MET (141,142): Las alteraciones en MET, como las amplificaciones o mutaciones, pueden tratarse con inhibidores de MET como capmatinib.

- Inhibidores de KRAS (101): Recientemente, se han desarrollado inhibidores para la mutación KRAS G12C, como el sotorasib, que ofrecen nuevas opciones terapéuticas para pacientes con esta mutación previamente no tratable.

Además, la inmunoterapia ha emergido como una opción de tratamiento transformadora para el CPCNP, especialmente en la enfermedad avanzada o metastásica. Los inhibidores de puntos de control inmunitario, como los anticuerpos anti-PD-1 y anti-PD-L1, han demostrado resultados prometedores al restaurar la capacidad del sistema inmunológico para atacar las células tumorales (143–146).

- Inhibidores de PD-1/PD-L1 (143,145): Fármacos como el pembrolizumab, nivolumab y atezolizumab bloquean las proteínas que inhiben la respuesta inmune, permitiendo que las células T del sistema inmunológico ataquen al tumor. El pembrolizumab, en particular, ha mostrado ser más eficaz que la quimioterapia en primera línea para pacientes con alta expresión de PD-L1.
- Combinación de inmunoterapia y quimioterapia (144,146): En pacientes con CPCNP avanzado, la combinación de inmunoterapia con quimioterapia ha demostrado mejorar la supervivencia general en comparación con la quimioterapia sola, incluso en aquellos con baja expresión de PD-L1.

1.4.2 Tratamiento del cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP)

El cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) representa aproximadamente el 15% de los casos de cáncer de pulmón y se caracteriza por su comportamiento agresivo y rápido crecimiento (81). Debido a su tendencia a diseminarse tempranamente, el tratamiento suele ser sistémico desde el diagnóstico.

La quimioterapia es el tratamiento estándar para el CPCP, debido a su alta sensibilidad inicial a los agentes citotóxicos. Los regímenes de quimioterapia más comunes incluyen cisplatino o carboplatino combinado con etopósido. En general, los pacientes responden bien al tratamiento inicial, pero la mayoría experimenta una recaída rápida. En pacientes con CPCP limitado que son tratados con éxito mediante quimioterapia y radioterapia, puede considerarse la quimioterapia adyuvante para prolongar la remisión (147).

Asimismo, en el CPCP limitado, la radioterapia torácica combinada con quimioterapia puede mejorar las tasas de supervivencia. También se utiliza la radioterapia profiláctica craneal (PCI) para reducir el riesgo de metástasis cerebrales, ya que el CPCP tiene una alta propensión a diseminarse al cerebro (148).

Recientemente, la inmunoterapia ha mostrado resultados prometedores en el tratamiento del CPCP avanzado. Fármacos como atezolizumab y durvalumab, en combinación con quimioterapia, han mejorado la supervivencia global en pacientes con CPCP metastásico en comparación con la quimioterapia sola. La inmunoterapia está siendo evaluada también como tratamiento de mantenimiento en pacientes que responden bien a la quimioterapia inicial (149).

1.4.3 Enfoques integrados de cuidados paliativos

En pacientes con cáncer de pulmón avanzado o metastásico, el control de los síntomas y la mejora de la calidad de vida se convierten en objetivos clave del tratamiento. Los cuidados paliativos, integrados de manera temprana en el manejo de la enfermedad, son fundamentales para aliviar el dolor, la disnea, la tos y otros síntomas debilitantes asociados con la progresión tumoral (150).

- Radioterapia paliativa (151,152): Se utiliza para reducir los síntomas derivados de la compresión tumoral en estructuras vitales, como las vías respiratorias o los huesos. Puede aliviar el dolor óseo, la disnea causada por la obstrucción de las vías respiratorias, y tratar las metástasis cerebrales.
- Quimioterapia paliativa (153): En pacientes con enfermedad avanzada, la quimioterapia no solo prolonga la supervivencia, sino que también puede aliviar los síntomas al reducir la carga tumoral. La elección de los regímenes de quimioterapia paliativa tiene en cuenta la tolerancia del paciente y la minimización de efectos adversos.
- Cuidados paliativos integrales (154,155): Estos incluyen no solo intervenciones médicas, sino también apoyo psicológico, nutricional y social, adaptado a las necesidades del paciente y su familia. La atención integral tiene como objetivo mejorar la calidad de vida desde el diagnóstico y durante todo el curso de la enfermedad.

En resumen, la terapia multimodal y los enfoques integrados permiten una personalización del tratamiento del cáncer de pulmón que optimiza los resultados clínicos.

1.5. Pronóstico

En general, el cáncer de pulmón tiene una supervivencia baja en comparación con otros tipos de cáncer debido a su diagnóstico tardío y su comportamiento biológico agresivo. La tasa global de supervivencia a 5 años en todos los estadios y tipos histológicos de cáncer de pulmón es de aproximadamente el 20% (156). No obstante, el pronóstico de cáncer de pulmón depende de varios factores, incluidos el tipo histológico, el estadio de la enfermedad al momento diagnóstico, la presencia de mutaciones moleculares, la respuesta al tratamiento y las condiciones generales del paciente. Asimismo, los avances en diagnóstico molecular, terapias dirigidas e inmunoterapia han mejorado significativamente el pronóstico en ciertos subgrupos de pacientes (157).

El factor más determinante en el pronóstico del cáncer de pulmón es el estadio en el que se encuentra la enfermedad al momento del diagnóstico. Los pacientes diagnosticados en estadios tempranos (TNM I-II) tienen el mejor pronóstico, con tasas de supervivencia a 5 años que pueden alcanzar el 60-80% tras el tratamiento quirúrgico curativo. La mayoría de estos casos pueden ser tratados con cirugía y, en algunos casos, con radioterapia o quimioterapia adyuvante. En la etapa TNM III, la enfermedad se ha diseminado a otros órganos, como el cerebro, los huesos o el hígado. Las tasas de supervivencia a 5 años en esta etapa caen a menos del 5%, aunque los avances en terapias dirigidas e inmunoterapia están comenzando a mejorar estos resultados en subgrupos específicos (158,159).

Por otro lado, el tipo histológico también juega un papel clave en el pronóstico del cáncer de pulmón. El CPCNP tiene un pronóstico más favorable en comparación con el cáncer de células pequeñas. Dentro del CPCNP, el adenocarcinoma es el tipo más común, seguido del carcinoma epidermoide. Los adenocarcinomas tienden a diagnosticarse en etapas más tempranas y tienen una supervivencia ligeramente mejor que los carcinomas epidermoides. Además, el descubrimiento de mutaciones genéticas ha cambiado el pronóstico para ciertos subgrupos de pacientes con CPCNP avanzado (157,160). Las terapias dirigidas contra mutaciones en genes como EGFR, ALK, ROS1 y, más recientemente, KRAS y MET, han mejorado significativamente la supervivencia y la calidad de vida en pacientes con estas alteraciones moleculares. Los pacientes con mutaciones activadoras de EGFR, tratadas con

inhibidores de tirosina quinasa (TKI), así como los inhibidores específicos para reordenamientos de ALK y ROS1 pueden experimentar supervivencias libres de progresión de hasta 18-24 meses en comparación con los 6-12 meses de la quimioterapia tradicional. La supervivencia global también ha mejorado, llegando a 3-4 años en algunos casos (95,140).

El CPCP es más agresivo, con una alta tasa de crecimiento y una propensión a la diseminación rápida. La mayoría de los casos se diagnostican en estadios avanzados, lo que resulta en una supervivencia muy baja a largo plazo, con tasas de supervivencia a 5 años menores al 10% en enfermedad limitada, y menos del 2% en enfermedad extensa (157).

Por último, destacar la respuesta inicial al tratamiento como otro factor crucial en el pronóstico. Los pacientes que responden bien a la quimioterapia, radioterapia o terapias dirigidas tienden a tener una mejor supervivencia en comparación con aquellos cuya enfermedad progresa rápidamente a pesar del tratamiento (61).

Por todo esto, el pronóstico del cáncer de pulmón sigue enfrentándose a grandes retos, especialmente en cuanto a la detección precoz. El diagnóstico en etapas avanzadas sigue siendo una barrera importante para mejorar las tasas de supervivencia global. La implementación del cribado con TC de baja dosis en poblaciones de riesgo es una estrategia que ha mostrado reducir la mortalidad en países donde se ha implementado (63,85) .

Además, el desarrollo de nuevos tratamientos dirigidos a mutaciones raras o a mecanismos de resistencia adquirida, junto con nuevas combinaciones de inmunoterapia, abre camino hacia un mejor control de la enfermedad a largo plazo.

Dado el panorama del cáncer de pulmón descrito hasta el momento, caracterizado por diagnósticos tardíos y mortalidad elevada, se considera imprescindible seguir realizando estudios que aborden las múltiples dimensiones de la enfermedad. En este contexto, la presente tesis doctoral se justifica no solo por la necesidad de mejorar el pronóstico de los pacientes, sino también por el desafío que supone adaptar las estrategias de diagnóstico y tratamiento a los cambios epidemiológicos y clínicos que han surgido en las últimas décadas.

Este estudio, centrado en la región de Burgos, aporta una visión completa del cáncer de pulmón en un ámbito regional a lo largo de 20 años. En primer lugar, se examina la evolución del cáncer de pulmón en dicha región, lo que permite comprender las tendencias a largo plazo en términos de incidencia, mortalidad, etc. Este análisis longitudinal es de gran importancia

para identificar patrones específicos que pueden variar a otras regiones o contextos geográficos, ofreciendo información clave para optimizar las políticas de salud pública y los programas de cribado regionales.

Por otro lado, se aborda una cuestión emergente durante el transcurso del estudio: el impacto de la pandemia COVID-19 en el diagnóstico de cáncer de pulmón. Durante la pandemia, los sistemas de salud han sufrido importantes alteraciones, y es esencial cuantificar cómo estas interrupciones afectaron la detección temprana y la intervención terapéutica en una enfermedad en la que el tiempo es crucial. Este análisis no solo pretende evaluar las repercusiones inmediatas de la pandemia, sino también proponer estrategias de mitigación para futuras crisis sanitarias, lo que podría mejorar el pronóstico de los pacientes y la capacidad de los sistemas de salud para adaptarse a situaciones de emergencia.

Finalmente, el estudio también se centra en las características clínicas y tomográficas de dos de las mutaciones más relevantes en el adenocarcinoma pulmonar, las alteraciones en EGFR y ALK. Dado el papel crucial de estas mutaciones en la respuesta a las terapias dirigidas, este estudio explora cómo predecir y manejar estas alteraciones genéticas en la práctica clínica, proponiendo enfoques que no solo optimicen el tratamiento de los pacientes con mutaciones conocidas, sino que también mejoren la identificación de estos casos sin necesidad de pruebas costosas o demoradas.

El valor de este trabajo reside en la integración de estas tres dimensiones: un análisis longitudinal a gran escala, un estudio del impacto de un evento crítico como la pandemia de COVID-19, y una investigación sobre las mutaciones clave en el cáncer de pulmón. Esta visión multidimensional contribuirá de manera significativa al conocimiento del cáncer de pulmón en contextos locales y globales, mejorando tanto el manejo clínico como las estrategias de prevención y detección. La combinación de estos enfoques puede proporcionar nuevas perspectivas sobre cómo optimizar los recursos diagnósticos y, en última instancia, mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo principal

- 2.1.1. Examinar la evolución del cáncer de pulmón en la población de Burgos durante un período de 16 años (2000-2016) y el impacto de la pandemia de COVID-19 (2019-2021) en el mismo, analizando variables como la edad, el sexo, la histología, el estadio del diagnóstico, la mortalidad y la supervivencia, así como evaluando las características clínicas y tomográficas asociadas con mutaciones en EGFR y reordenamientos de ALK en pacientes con adenocarcinoma de pulmón.

2.2. Objetivos específicos

- 2.2.1. Examinar la evolución del cáncer de pulmón en la población de Burgos durante los últimos años, centrándose en variables como la edad, el sexo, la histología y el estadio del diagnóstico.
- 2.2.2. Analizar retrospectivamente el impacto de la pandemia COVID-19 en el diagnóstico, la mortalidad y la supervivencia de las neoplasias malignas de bronquio y pulmón en la región de Burgos.
- 2.2.3. Evaluar las características clínicas y tomográficas que permiten predecir la presencia de mutaciones en EGFR y reordenamientos de ALK en pacientes con adenocarcinoma de pulmón.

3. HIPÓTESIS

3.1. Hipótesis principal

- 3.1.1. Existirán diferencias significativas en la evolución del cáncer de pulmón en la población de Burgos durante el período de 16 años (2000-2016) y durante la pandemia de COVID-19 (2019-2021), en relación con variables como la edad, el sexo, la histología, el estadio del diagnóstico, la mortalidad y la supervivencia. Además, las características clínicas y tomográficas permitirán predecir la presencia de mutaciones en EGFR y reordenamientos de ALK en pacientes con adenocarcinoma de pulmón.

3.2. Hipótesis específicas

- 3.2.1. Existirán cambios significativos en la distribución por edad, sexo, histología y estadio del diagnóstico de los pacientes con cáncer de pulmón en Burgos a lo largo del período de 16 años (2000-2016).
- 3.2.2. Existirá una relación estadísticamente significativa entre la pandemia de COVID-19 y los cambios en el diagnóstico, la mortalidad y la supervivencia de las neoplasias malignas de bronquio y pulmón en la región de Burgos.
- 3.2.3. Existirá una asociación estadísticamente significativa entre las características clínicas y tomográficas y la presencia de mutaciones en EGFR y reordenamientos de ALK en pacientes con adenocarcinoma de pulmón.

4. MATERIAL Y MÉTODO

4.1. Estudio transversal

4.1.1. Diseño del estudio y participantes

Se diseñó un estudio observacional, transversal, no experimental, llevado a cabo en la ciudad de Burgos, España, durante los años 2000 a 2021. El objetivo general del estudio fue analizar la incidencia, características clínicas y tomográficas, así como las tendencias de las neoplasias malignas del pulmón, incluyendo adenocarcinomas con mutaciones en EGFR y traslocaciones en ALK, y evaluar el impacto de la pandemia de COVID-19 en la supervivencia y el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico.

Los participantes fueron seleccionados a partir de registros de anatomía patológica del Hospital Universitario de Burgos. La inclusión de los pacientes se realizó mediante un muestreo no probabilístico basado en criterios clínicos, asegurando la representatividad de los diferentes periodos de estudio. Los pacientes fueron seleccionados de acuerdo a los siguientes criterios:

- Periodo 2000-2016: Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón por el servicio de Neumología del Complejo Asistencial Universitario de Burgos, en los años 2000, 2004, 2008, 2012 y 2016. Este enfoque permitió capturar la variabilidad y las tendencias a lo largo del tiempo en la incidencia y características del cáncer de pulmón.
- Periodo 2013 – 2017: Se incluyeron pacientes diagnosticados con adenocarcinoma de pulmón con mutaciones en EGFR y traslocaciones en ALK, cuyos datos fueron obtenidos de los registros de anatomía patológica del hospital, abarcando desde el 30 de julio de 2013 hasta el 30 de octubre de 2017.
- Periodo 2019-2021: Se incluyeron todos los pacientes diagnosticados con neoplasias malignas del bronquio y pulmón durante el año inmediatamente anterior y posterior al 31 de marzo de 2020, fecha en la que se declaró oficialmente la pandemia de COVID-19. Esto permitió comparar la incidencia y la supervivencia antes y durante la pandemia.

Los criterios de inclusión para el estudio fueron: tener un diagnóstico confirmado de cáncer de pulmón o bronquio mediante métodos histológicos o clinicoradiológicos, y haber firmado un consentimiento informado para la inclusión y uso de datos clínicos y sociodemográficos.

4.1.2. Procedimiento

Para la recolección de datos en este estudio, se llevó a cabo una revisión exhaustiva de los registros clínicos y anatomopatológicos del Complejo Asistencial Universitario de Burgos. El proceso de recopilación de datos se realizó de manera sistemática y uniforme para garantizar la integridad y consistencia de la información.

Los datos clínicos de los pacientes fueron extraídos de los registros del servicio de Neumología y del departamento de anatomía patológica del hospital. Se utilizó una plantilla estandarizada para la recopilación de datos, la cual fue diseñada específicamente para este estudio. La plantilla incluyó secciones para cada una de las variables de interés, permitiendo una captura homogénea y detallada de la información.

4.2. Instrumentos de evaluación y variables

En el marco de este estudio integral, diseñado para analizar las características clínicas y evolutivas del cáncer de pulmón a lo largo de los años y durante la pandemia de COVID-19, se emplearon inversos instrumentos y variables para asegurar una evaluación exhaustiva y uniforme. A continuación, se describen los instrumentos de recolección de datos y las variables consideradas, los cuales sustentaron los tres artículos derivados de este estudio.

4.2.1. Instrumentos de evaluación

- Plantilla de registro clínico: Se utilizó una plantilla estandarizada para la recopilación de datos clínicos y demográficos. Esta herramienta permitió la recolección homogénea y sistemática de información relevante sobre los pacientes, garantizando consistencia en los datos a lo largo del estudio. La plantilla incluyó campos para registrar detalles esenciales como el diagnóstico, el tipo de cáncer, y el estadio de la enfermedad.
- Histopatología y diagnóstico clínico: Los diagnósticos de cáncer de pulmón fueron confirmados mediante métodos histológicos y clinico-radiológicos. Además, cuando el estudio se ha enfocado en subtipos específicos, como los cánceres con mutaciones en EGFR y translocaciones en ALK, se incluyó una sección dedicada a los resultados de las pruebas genéticas y moleculares.

4.2.2. Variables

En esta investigación se analizaron diversas variables con el objetivo de evaluar las características clínicas, sociodemográficas y genéticas de los pacientes con cáncer de pulmón a lo largo de varios años y en diferentes contextos. A continuación, en la tabla 1 se presentan las variables seleccionadas, organizadas en categorías que permiten una visión integral del estudio:

Tabla 1. Resumen de variables del estudio

Categoría	Variable	Descripción	Tipo	Categorías/Unidad de medida
Demográficas	Edad al diagnóstico	Edad del paciente en el momento del diagnóstico	Continua	Años
	Sexo	Sexo del paciente	Categórica	Hombre / Mujer
	Historial de tabaquismo	Antecedentes de consumo de tabaco del paciente	Categórica	Fumador actual, exfumador, nunca fumador.
Clínicas	Estadio de la enfermedad	Estadio clínico del cáncer al momento del diagnóstico	Categórica	I, II, III, IV
	Histología del cáncer	Tipo histológico del cáncer de pulmón	Categórica	Epidermoide, Adenocarcinoma, Microcítico, Células Grandes, Otros
	Complicaciones clínicas	Complicaciones asociadas al cáncer de pulmón	Categórica	Enfisema, necrosis, nódulos satelitales, linfagitis, derrame pleural
	Tiempo de supervivencia	Tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta la muerte o último seguimiento.	Continua	Meses
Genéticas	Mutaciones EGFR	Presencia de mutaciones en el gen EGFR	Categórica	Presente / Ausente
	Translocaciones ALK	Presencia de translocaciones en el gen ALK	Categórica	Presente / Ausente
	Tipo de mutación EGFR	Especificidad de la mutación en el gen EGFR	Categórica	Exon 19, Exón 21, otros

Como se aprecia en la tabla, la edad de los pacientes al momento del diagnóstico se registró y agrupó en rangos específicos para facilitar el análisis, que incluyó categorías como menores de 30 años, 30-39 años, 40-49 años, 50-59 años, 60-69 años, 70-79 años, 80-89 años,

y 90 años o más. Esta categorización permite observar la distribución de la enfermedad a lo largo de diferentes etapas de la vida.

El sexo de los pacientes se clasificó en masculino y femenino, permitiendo evaluar posibles diferencias en la incidencia y características del cáncer de pulmón entre los géneros. Además, el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico se registró utilizando la clasificación estándar de etapas I, II, III o IV, lo cual es fundamental para entender la extensión del cáncer y su impacto en el pronóstico del paciente.

El historial de tabaquismo de los pacientes también se documentó, categorizando a los individuos como fumadores actuales, exfumadores o nunca fumadores, para investigar la relación entre el tabaquismo y las características del cáncer de pulmón. Además, se especificaron los tipos de mutaciones EGFR encontradas, tales como mutaciones en el exón 19 o en el exón 20, permitiendo un análisis detallado de la influencia de estas mutaciones en el pronóstico y características clínicas del cáncer.

Se identificó el tipo histológico del cáncer de pulmón, diferenciando entre epidermoide, adenocarcinoma, microcítico, células grandes u otros tipos, para analizar la variabilidad del cáncer y su relación con otras variables. También se documentaron diversas complicaciones clínicas asociadas al cáncer, como enfisema, necrosis, nódulos satelitales, linfangitis y derrame pleural, evaluando su impacto en la evolución y tratamiento del cáncer.

El tiempo de supervivencia de los pacientes se calculó desde el diagnóstico hasta el fallecimiento o el último seguimiento disponible, expresado en meses, lo que proporciona una medida clave del pronóstico general.

La presencia de mutaciones en el gen EGFR, una alteración genética significativa en el cáncer de pulmón se registró, clasificando a los pacientes en aquellos con mutación EGFR y aquellos sin ella. De manera similar, se determinó la presencia de translocaciones en el gen ALK, otra alteración relevante, agrupando a los pacientes en función de si presentaban translocaciones ALK o no.

4.3.Consideraciones éticas

El protocolo de este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Clínica de la Universidad de Burgos (ref. IO-xxxx), asegurándose de que se cumplieran en todo momento los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki. Además, se garantizó el cumplimiento de la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales.

Todos los pacientes incluidos en el estudio participaron de manera voluntaria y proporcionaron su consentimiento informado previo, habiendo sido adecuadamente informados sobre los objetivos y procedimientos de la investigación. Se respetó estrictamente la confidencialidad de los datos personales, asegurando su anonimización antes del análisis, para proteger la privacidad de los participantes.

Asimismo, se tomó especial precaución en la gestión y almacenamiento de los datos recopilados, para prevenir cualquier acceso no autorizado y garantizando la integridad y confidencialidad de la información durante todo el proceso de investigación.

4.4. Análisis estadístico

El análisis estadístico se llevó a cabo utilizando el software SPSS versión 28 (IBM-Inc., Chicago, IL, USA), estableciendo un valor de $p < 0.05$ de significación estadística. Se emplearon métodos descriptivos e inferenciales para examinar las variables del estudio, con el objetivo de identificar diferencias significativas y patrones relevantes en la incidencia y características del cáncer de pulmón a lo largo del tiempo, así como para evaluar el impacto de la pandemia en los resultados clínicos.

Para el análisis descriptivo, se presentaron las principales características clínicas y sociodemográficas de los pacientes mediante tablas y gráficos. Las variables categóricas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes, mientras que las variables continuas se describieron utilizando medidas de tendencia central y dispersión. Dado que la edad siguió una distribución normal según la prueba de Kolmogorov-Smirnov, esta se reportó como media $\pm$ desviación estándar. Por otro lado, el tiempo de supervivencia, que no siguió una distribución normal, se expresó en términos de mediana (rango intercuartílico), proporcionando así una representación más precisa de la dispersión de los datos.

En el análisis inferencial, se realizaron comparaciones entre los períodos anteriores y posteriores al inicio de la pandemia utilizando pruebas ANOVA paramétricas para evaluar diferencias en el tiempo de supervivencia. Aunque el tiempo de supervivencia no se distribuyó normalmente, se optó por pruebas paramétricas debido a la robustez demostrada de la ANOVA en contextos con distribuciones no normales (161).

Para evaluar las asociaciones entre las variables categóricas, se llevaron a cabo pruebas de chi-cuadrado. Estas pruebas permitieron determinar si existían diferencias significativas entre las frecuencias esperadas y observadas en las distintas categorías. Se consideraron significativos aquellos residuos corregidos con valores absolutos mayores a 1.96 o menores a -1.96, lo que indicó la presencia de diferencias significativas entre las categorías comparadas.

5. RESULTADOS

A continuación, se presentan los hallazgos de la investigación de acuerdo con los artículos que conforman la tesis, que hacen referencia a cada uno de los objetivos específicos previamente planteados.

5.1. Evolución del cáncer de pulmón a lo largo de 16 años en Burgos.

La tabla 2 y la figura 1 describen las principales características sociodemográficas y clínicas de los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón, así como su evolución porcentual durante los años analizados. Para visualizar si las tendencias en los gráficos eran significativas, se analizaron las diferencias entre los años 2000 y 2016. El valor p se incluyó en el pie de la Figura X.

Tabla 2. Características clínicas y sociodemográficas de la muestra.

	2000	2004	2008	2012	2016
Pacientes diagnosticados, <i>n</i>	146	116	152	116	128
Gender					
Hombre, <i>n</i> (%)	132 (90.4)	105 (90.5)	126 (82.9)	97 (83.6)	100 (78.1)
Mujer, <i>n</i> (%)	14 (9.6)	11 (9.5)	26 (17.1)	19 (16.4)	28 (21.9)
Edad, Media $\pm$ SD	65.14 $\pm$ 11.58	67.16 $\pm$ 11.67	67.03 $\pm$ 11.80	68.03 $\pm$ 11.07	65.69 $\pm$ 9.18
<30 años, <i>n</i> (%)	1 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
30–39 años, <i>n</i> (%)	2 (1.4)	2 (1.7)	1 (0.7)	1 (0.9)	0 (0.0)
40–49 años, <i>n</i> (%)	7 (4.8)	7 (6.0)	8 (5.3)	4 (3.4)	5 (3.9)
50–59 años, <i>n</i> (%)	35 (24.0)	24 (20.7)	36 (23.7)	24 (20.7)	27 (21.1)
60–69 años, <i>n</i> (%)	42 (28.8)	25 (21.6)	36 (23.7)	34 (29.3)	54 (42.2)
70–79 años, <i>n</i> (%)	46 (31.5)	42 (36.2)	50 (32.9)	34 (29.3)	33 (25.8)
80–89 años, <i>n</i> (%)	13 (8.9)	15 (12.9)	17 (11.2)	18 (15.5)	8 (6.3)
≥ 90 años, <i>n</i> (%)	0 (0.0)	1 (0.9)	4 (2.6)	1 (0.9)	1 (0.8)
Tipo de cáncer					
Epidermoide, <i>n</i> (%)	38 (26.0)	26 (22.4)	25 (16.4)	24 (20.7)	35 (27.3)
Microcytic, <i>n</i> (%)	23 (15.8)	10 (8.6)	21 (13.8)	15 (12.9)	21 (16.4)
Adenocarcinoma, <i>n</i> (%)	34 (23.3)	24 (20.7)	42 (27.6)	42 (36.2)	55 (43.0)
Large cell, <i>n</i> (%)	17 (11.6)	17 (14.7)	34 (22.4)	20 (17.2)	0 (0.0)
Others, <i>n</i> (%)	22 (15.1)	35 (30.2)	2 (1.3)	3 (2.6)	17 (13.3)
Estadio					
I, <i>n</i> (%)	9 (6.2)	3 (2.6)	22 (14.5)	9 (7.8)	18 (14.1)
II, <i>n</i> (%)	6 (4.1)	5 (4.3)	6 (3.9)	11 (9.5)	14 (10.9)
III, <i>n</i> (%)	48 (32.9)	32 (27.6)	38 (25.0)	37 (31.9)	37 (28.9)
IV, <i>n</i> (%)	61 (41.8)	68 (58.6)	79 (52.0)	58 (50.0)	57 (44.5)

DE = Desviación estandar.

Evolución y factores predictores del cáncer de pulmón

La muestra total del estudio consistió en 658 pacientes, de los cuales 560 (85.11%) eran hombres y 98 (14.89%) eran mujeres. La edad media fue de 66.55 ± 11.58 años

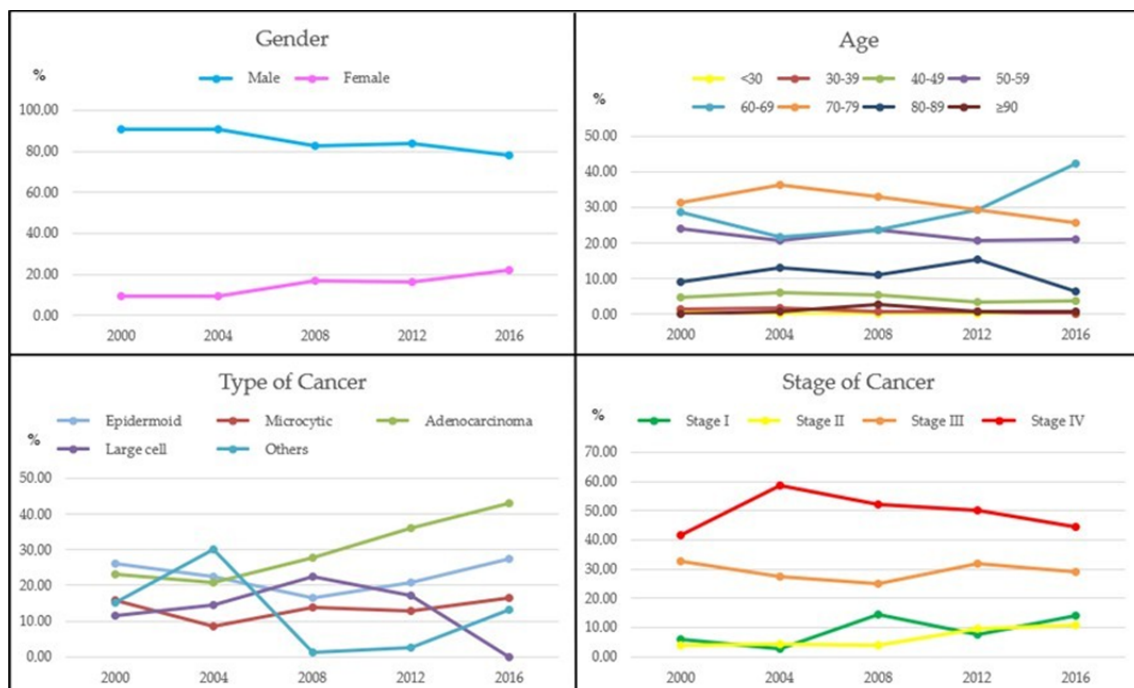
Como se puede ver en la Tabla X y en el primer gráfico de la Figura X, los hombres representaron un porcentaje mucho más alto que las mujeres en todos los años estudiados. Sin embargo, se puede ver que el porcentaje de hombres está disminuyendo y el porcentaje de mujeres está aumentando progresivamente con el paso de los años.

Con respecto a la edad, apenas se diagnosticaron casos de cáncer de pulmón en la población menor de 40 y mayor de 89 años. En contraste, la mayoría de los casos diagnosticados se concentraron en pacientes de entre 50 y 79 años.

La evolución del tipo de cáncer también ha cambiado a lo largo de los años. Algunos tipos, como el cáncer de pulmón epidermoide y microcítico, han mantenido porcentajes similares entre el primer y el último año analizado. Sin embargo, mientras que el cáncer de pulmón de células grandes ha disminuido, el adenocarcinoma de pulmón ha aumentado considerablemente, representando el 42.97% de todos los casos diagnosticados.

En casi la mitad (49.09%) del total de casos diagnosticados durante todos los años analizados, el estadio de la enfermedad ya era estadio IV, 29.18% en estadio III, 6.37% en estadio II y 9.27% todavía en estadio I. En los casos restantes (6.08%), no se pudo determinar el estadio de la enfermedad.

Figura 1. Evolución del género, edad, tipo y etapa del cáncer. Análisis por género entre 2000 y 2016: valor $p = 0.005$. Análisis por edad entre 2000 y 2016: valor $p = 0.249$. Análisis por tipo de cáncer entre 2000 y 2016: valor $p = 0.0001$. Análisis por etapa del cáncer entre 2000 y 2016: valor $p = 0.052$.



5.1.1. Evolución del cáncer de pulmón en relación a la edad de diagnóstico

La tabla 3 a continuación muestra los resultados inferenciales obtenidos después de asociar los grupos de edad con los años de diagnóstico de cáncer de pulmón. A continuación, se proporciona una explicación detallada de la tabla.

Tabla 3. Prueba Chi-cuadrado para determinar la asociación entre edad y año de diagnóstico

		2000	2004	2008	2012	2016
<30	Recuento	1	0	0	0	0
	Recuento esperado	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
	Residuo corregido	1.9	-0.5	-0.5	-0.5	-0.5
30-39	Recuento	2	2	1	1	0
	Recuento esperado	1.3	1.1	1.4	1.1	1.2
	Residuo corregido	0.7	1.0	-0.4	-0.1	-1.2
40-49	Recuento	7	7	8	4	5
	Recuento esperado	6.9	5.5	7.2	5.5	6.0
	Residuo corregido	0.1	0.7	0.4	-0.7	-0.5
50-59	Recuento	35	24	36	24	27
	Recuento esperado	32.4	25.7	33.7	25.7	28.4
	Residuo corregido	0.6	-0.4	0.5	-0.4	-0.3
60-69	Recuento	42	25	36	34	54
	Recuento esperado	42.4	33.7	44.1	33.7	37.2
	Residuo corregido	-0.1	-2.0	-1.7	0.1	3.7

$\chi^2(658) = 32.609, p = 0.250$.

La tabla anterior presenta el recuento observado y el recuento esperado para diferentes grupos de edad en los años de diagnóstico de cáncer de pulmón. También se incluyen los residuales corregidos, que muestran la diferencia entre el recuento observado y el esperado. Un valor absoluto de residual corregido mayor que 1.96 o menor que -1.96 indicaría una diferencia significativa.

Como se puede observar, el valor de p es mayor a 0.05, lo que significa que no hay una diferencia estadísticamente significativa entre las frecuencias esperadas y las frecuencias observadas en función de la edad de los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón.

5.1.2. Evolución del cáncer de pulmón en relación con el género

La tabla 4 muestra los resultados inferenciales obtenidos tras asociar el género de los pacientes con los años de diagnóstico de cáncer de pulmón.

Tabla 4. Prueba chi-cuadrado para determinar la asociación entre el género y el año de diagnóstico.

		2000	2004	2008	2012	2016
Male	Recuento	132	105	126	97	100
	Recuento esperado	124.3	98.7	129.4	98.7	108.9
	Residuo corregido	2.0	1.8	-0.9	0.5	-2.5
Female	Recuento	14	11	26	19	28
	Recuento esperado	21.7	17.3	22.6	17.3	19.1
	Residuo corregido	-2.0	-1.8	0.9	0.5	2.5

$X^2(658) = 11.631, p = 0.020$.

Los resultados obtenidos de la Tabla 4 revelan una asociación estadísticamente significativa entre el género de los pacientes y los años de diagnóstico de cáncer de pulmón ($p = 0.020$).

En el año 2000, se observa que el número de hombres diagnosticados (132) fue significativamente mayor al esperado (124.3), mientras que el número de mujeres diagnosticadas (14) fue significativamente menor al esperado (21.7). Esto se evidencia por los residuales corregidos de 2.0 para hombres y -2.0 para mujeres, indicando una diferencia significativa en estos valores.

En el año 2016, la tendencia se invierte. El número de hombres diagnosticados (100) fue menor al esperado (108.9), mientras que el número de mujeres diagnosticadas (28) fue mayor al esperado (19.1). Los residuales corregidos de -2.5 para hombres y 2.5 para mujeres reflejan esta diferencia significativa.

Estos hallazgos indican una tendencia decreciente en la incidencia de cáncer de pulmón en hombres, acompañada por un aumento en mujeres a lo largo de los años estudiados. Esta evolución podría estar relacionada con cambios en los patrones de exposición a factores de riesgo, como el tabaquismo, y diferencias en los comportamientos de salud entre hombres y mujeres. La significativa disminución en hombres y el aumento en mujeres destacan la importancia de considerar el género en las estrategias de prevención y diagnóstico temprano del cáncer de pulmón.

5.1.3. Evolución del tipo de cáncer de pulmón

Los resultados obtenidos de la tabla 5 muestran una asociación estadísticamente altamente significativa ($p = 0.0001$) entre la tipología de cáncer de pulmón y el año de diagnóstico.

Tabla 5. Prueba Chi-square para determinar la asociación entre el tipo de cancer de pulmón y el año de diagnóstico.

		2000	2004	2008	2012	2016
Epidermoid	Count	38	26	25	24	35
	Expected count	32.9	27.5	30.5	25.6	31.5
	Corrected residual	1.2	-0.4	-1.3	-0.4	0.8
Microcytic	Count	23	10	21	15	21
	Expected count	20.0	16.7	18.5	15.5	19.1
	Corrected residual	0.8	-2.0	0.7	-0.2	0.5
Adenocarcinoma	Count	34	24	42	42	55
	Expected count	43.9	36.7	40.6	31.0	41.9
	Corrected residual	-2.1	-2.8	0.3	1.8	2.8
Large cell	Count	17	17	34	20	0
	Expected count	19.6	16.4	18.1	15.2	18.7
	Corrected residual	-0.7	0.2	4.5	1.5	-5.3
Others	Count	22	35	2	3	17
	Expected count	17.6	14.7	16.3	13.6	16.8
	Corrected residual	1.3	6.3	-4.3	-3.4	0.1

$X^2(602) = 103.097, p = 0.0001$.

- Epidermoide y microcítico: Para los tipos de cáncer epidermoide y microcítico, los recuentos observados se mantuvieron en general cerca de los recuentos esperados a lo largo de los años analizados. Las diferencias en los residuales corregidos fueron menores a 1.96, lo que indica que no hubo cambios significativos en la incidencia de estos tipos de cáncer durante el período de estudio.
- Adenocarcinoma: El recuento de adenocarcinomas fue inferior al esperado en los primeros años del estudio, pero mostró un aumento considerable en los últimos años, alcanzando una cifra significativamente mayor al esperado en 2016. Los residuales corregidos para adenocarcinoma fueron negativos en los años 2000 y 2004, pero positivos y superiores a 1.96 en 2012 y 2016. Esto sugiere una tendencia ascendente en la incidencia de adenocarcinomas a lo largo del tiempo, indicando que este tipo de cáncer se ha vuelto cada vez más común.
- Cáncer de Células Grandes: En contraste, el recuento de cáncer de células grandes fue mayor al esperado en 2008, pero descendió drásticamente en 2016, con un recuento de cero casos. Los residuales corregidos para este tipo de cáncer en 2008

fueron positivos (4.5), mientras que en 2016 fueron negativos y muy significativos (-5.3). Esto refleja una disminución considerable en la incidencia de cáncer de células grandes durante el periodo de estudio.

- Otros tipos: Los recuentos de otros tipos de cáncer mostraron una mayor desviación en años específicos. En 2004, la incidencia de otros tipos de cáncer fue notablemente superior a la esperada, con un residual corregido de 6.3. En los años 2008 y 2012, los recuentos fueron inferiores a los esperados, con residuales corregidos de -4.3 y -3.4, respectivamente.

En resumen, la tipología de cáncer de pulmón ha experimentado cambios significativos a lo largo de los años, con un aumento en la incidencia de adenocarcinomas y una notable disminución en el cáncer de células grandes. Los tipos de cáncer epidermoid y microcítico han mostrado una estabilidad en su incidencia durante el período estudiado, mientras que otros tipos han presentado fluctuaciones significativas.

5.1.4. Evolución del estadio del cáncer de pulmón en el momento del diagnóstico.

La Tabla 6 presenta los resultados inferenciales obtenidos al asociar el estadio del cáncer con los años de diagnóstico. La prueba de chi-cuadrado revela una asociación estadísticamente significativa ($p = 0.004$) entre el estadio del cáncer y el año de diagnóstico, lo que indica que la distribución de los estadios varió a lo largo de los años estudiados.

Tabla 6. Prueba Chi-cuadrado para determinar la asociación entre el estadio diagnóstico y el año de diagnóstico.

		2000	2004	2008	2012	2016
Estadio I	Recuento	9	3	22	9	18
	Recuento esperado	12.2	10.7	14.3	11.4	12.4
	Residuo corregido	-1.1	-2.7	2.4	-0.8	1.9
Estadio II	Recuento	6	5	6	11	14
	Recuento esperado	8.4	7.3	9.9	7.8	8.6
	Residuo corregido	-1.0	-1.0	-1.5	1.3	2.2
Estadio III	Recuento	48	32	38	37	37
	Recuento esperado	38.5	33.6	45	35.7	39.1
	Residuo corregido	2.1	-0.4	-1.4	0.3	-0.5
Estadio IV	Recuento	61	68	79	58	57
	Recuento esperado	64.8	56.4	75.8	60.1	65.9

Residuo corregido	-0.8	2.5	0.6	-0.4	-1.8
$\chi^2(618) = 28.826, p = 0.004.$					

Estadio I: En 2004, el recuento de casos en el estadio I fue inferior al esperado, con un residual corregido de -2.7, lo que sugiere una menor incidencia en comparación con la cifra esperada para ese año. Sin embargo, en 2008, el número de casos en estadio I superó el recuento esperado, con un residual corregido de 2.4. Esto indica un aumento en la incidencia de diagnóstico en estadio I durante ese año. A lo largo de los otros años, los recuentos se mantuvieron relativamente cercanos a los valores esperados, con un aumento observado en 2016 (residual corregido de 1.9).

Estadio II: En 2004, el recuento de casos en el estadio II fue menor al esperado, con un residual corregido de -1.0. En contraste, el recuento de casos en este estadio aumentó en 2016, superando el valor esperado, con un residual corregido de 2.2. Este aumento en 2016 sugiere una mayor incidencia de cáncer en estadio II hacia el final del período estudiado.

Estadio III: Los recuentos en estadio III mostraron un comportamiento variable. En 2000, el recuento de casos fue mayor al esperado, con un residual corregido de 2.1. En 2004, el recuento fue ligeramente menor de lo esperado, con un residual corregido de -0.4. Para 2008 y 2012, los recuentos fueron aproximadamente los esperados, con residuos corregidos cercanos a cero. Sin embargo, en 2016, el recuento de casos en estadio III fue menor al esperado, con un residual corregido de -0.5, indicando una disminución en el número de diagnósticos en este estadio.

Estadio IV: En 2004, se observó un recuento superior al esperado de casos en estadio IV, con un residual corregido de 2.5. En otros años, los recuentos en estadio IV variaron con algunos años mostrando menos casos de los esperados, como en 2016, con un residual corregido de -1.8. Esto sugiere que, a lo largo del tiempo, hubo fluctuaciones en la incidencia de cáncer en estadio IV, con un aumento en 2004 y una disminución hacia el final del período estudiado.

En resumen, los resultados muestran una asociación significativa entre el estadio del cáncer y el año de diagnóstico, reflejando cambios en la distribución de los estadios a lo largo del tiempo. Mientras que ciertos estadios como el I y el IV mostraron fluctuaciones significativas en sus recuentos a lo largo de los años, otros como el II y el III presentaron patrones de cambio menos pronunciados.

5.1.5. Asociación entre el género y el tipo de cáncer diagnosticado.

La Tabla 7 presenta los resultados inferenciales obtenidos al asociar el género con el tipo de cáncer diagnosticado. La prueba de chi-cuadrado muestra una asociación altamente significativa ($p = 0.0001$) entre las variables de género y tipo de cáncer, lo que indica que el género influye en el tipo de cáncer de pulmón diagnosticado.

Tabla 7. Prueba Chi-cuadrado para determinar la asociación entre el género y el tipo de cáncer.

		Epidermoide	Microcítico	Adenocarcinoma	Célula grande	Otros
Hombres	Count	142	77	146	76	69
	Expected count	125.4	76.2	166.9	74.6	66.9
	Corrected residual	4.4	.2	-5.0	.5	.7
Mujeres	Count	23	10	21	15	21
	Expected count	20.0	16.7	18.5	15.5	19.1
	Corrected residual	-4.4	-.2	5.0	-.5	-.7

$X^2(602) = 32.181, p=0.0001$

- **Cáncer epidermoide:** El número de hombres diagnosticados con cáncer epidermoide fue superior al esperado, con un residual corregido de 4.4. Este hallazgo sugiere que los hombres tienen una mayor probabilidad de ser diagnosticados con este tipo de cáncer en comparación con la cifra esperada. Por otro lado, el recuento de mujeres diagnosticadas con cáncer epidermoide fue significativamente menor de lo esperado, con un residual corregido de -4.4, indicando una menor incidencia de este tipo de cáncer en mujeres.
- **Cáncer microcítico:** El recuento de casos de cáncer microcítico en hombres fue cercano al esperado, con un residual corregido de 0.2, lo que sugiere que no hubo una desviación significativa en la incidencia de este tipo de cáncer entre los hombres. Para las mujeres, el recuento fue ligeramente inferior al esperado, con un residual corregido de -0.2, indicando una incidencia ligeramente menor en comparación con la cifra esperada.
- **Adenocarcinoma;** El número de hombres diagnosticados con adenocarcinoma fue inferior al esperado, con un residual corregido de -5.0, lo que indica que los hombres tienen una menor probabilidad de ser diagnosticados con adenocarcinoma en comparación con la cifra esperada. En contraste, las mujeres diagnosticadas con adenocarcinoma superaron el recuento esperado, con un residual corregido de 5.0, lo que sugiere una mayor incidencia de adenocarcinoma entre las mujeres.
- **Cáncer de células grandes:** El recuento de cáncer de células grandes en hombres fue cercano al esperado, con un residual corregido de 0.5, indicando que la

incidencia de este tipo de cáncer entre los hombres no se desvió significativamente del valor esperado. Para las mujeres, el recuento fue ligeramente inferior al esperado, con un residual corregido de -0.5, sugiriendo una menor incidencia en comparación con la cifra esperada.

- Otros tipos de cáncer: El recuento de otros tipos de cáncer en hombres fue similar al esperado, con un residual corregido de 0.7, mientras que para las mujeres fue ligeramente inferior al esperado, con un residual corregido de -0.7, indicando que la incidencia de otros tipos de cáncer también se alineó bastante bien con las expectativas.

En resumen, estos resultados evidencian una clara asociación entre el género y el tipo de cáncer de pulmón diagnosticado. Los hombres tienen una mayor probabilidad de ser diagnosticados con cáncer epidermoide y una menor probabilidad de adenocarcinoma en comparación con las mujeres. Por el contrario, las mujeres tienen una mayor probabilidad de ser diagnosticadas con adenocarcinoma y una menor probabilidad de cáncer epidermoide.

5.2. Impacto de la pandemia COVID-19 en el diagnóstico del cáncer de bronquios y pulmón en la región de Burgos.

La Tabla 8 muestra las principales características sociodemográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.

Tabla 8. Características sociodemográficas y clínicas de la muestra.

	Pre-Pandemia	Pandemia
Pacientes diagnosticados, n	154	105
Género		
Hombre, n (%)	122 (79.2)	81 (77.1)
Mujer, n (%)	32 (20.8)	24 (22.9)
Edad, Media $\pm$ SD	68.57 $\pm$ 8.99	69.06 $\pm$ 8.77
40-49 años, n (%)	2 (1.3)	1 (1.0)
50-59 años, n (%)	24 (15.6)	14 (13.3)
60-69 años, n (%)	58 (37.7)	35 (33.3)
70-79 años, n (%)	50 (32.5)	44 (41.9)
80-89 años, n (%)	20 (13.0)	11 (10.5)
Estadio		
I, n (%)	13 (8.5)	11 (10.5)
II, n (%)	12 (7.8)	4 (3.8)
III, n (%)	35 (22.7)	21 (20.0)
IV, n (%)	94 (61.0)	69 (65.7)
Fallecimiento		
No, n (%)	53 (34.4)	52 (49.5)
Si, n (%)	101 (65.6)	53 (50.5)
Número de días de supervivencia desde el diagnóstico, Mediana (IQR)	193.0 (68.5 - 376.5)	160.0 (58.5 - 298.5)

DE = Desviación estándar; IQR = Rango Intercuartil.

La muestra total del estudio estuvo compuesta por 259 pacientes, de los cuales 154 fueron diagnosticados antes de la pandemia y 105 después de la declaración de la pandemia. De estos, 203 (78.4%) eran hombres y 56 (21.6%) eran mujeres. Como se puede ver en la Tabla 7, los hombres representaron un porcentaje mucho mayor tanto antes de la pandemia como durante la pandemia.

La edad media total de los pacientes diagnosticados fue de 68.77 ± 8.89 años. Durante estos dos períodos, no se diagnosticaron casos de neoplasia maligna del bronquio y pulmón en personas menores de 40 años ni mayores de 89 años. En ambos períodos, la mayoría de los casos se diagnosticaron en pacientes de 60 a 79 años.

Casi dos tercios (62.9%) del total de casos diagnosticados durante estos períodos ya estaban en estadio IV, 21.6% en estadio III, 6.2% en estadio II y 9.3% aún en estadio I.

Del total de pacientes diagnosticados, 105 (40.5%) aún sobrevivían al final del seguimiento de este estudio, mientras que 154 (59.5%) fallecieron durante el seguimiento. Entre todos estos pacientes fallecidos, la mediana de días desde el diagnóstico hasta la muerte fue de 181.0 (66.0 - 332.0) días.

5.2.1. Asociación entre el periodo pandémico y la edad

La tabla 9 muestra los resultados inferenciales obtenidos al asociar los grupos de edad con los dos períodos de tiempo analizados, pre-pandemia y pandemia. Como se puede observar, el valor p es mayor a 0.05, lo que indica que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las frecuencias esperadas y las observadas según la edad de los pacientes. Por tanto, la edad de los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón se mantuvo consistentemente distribuida entre los periodos pre-pandemia y pandemia, sin mostrar variaciones estadísticamente significativas.

Tabla 9. Prueba Chi-cuadrado para determinar la asociación entre la pandemia y la edad.

		Pre-Pandemia	Pandemia
40-49	Recuento	2	1
	Recuento esperado	1.8	1.2
	Residuo corregido	0.3	-0.3
50-59	Recuento	24	14
	Recuento esperado	22.6	15.4
	Residuo corregido	0.5	-0.5
60-69	Recuento	58	35
	Recuento esperado	55.3	37.7
	Residuo corregido	0.7	-0.7
70-79	Recuento	50	44
	Recuento esperado	55.9	38.1
	Residuo corregido	-1.6	1.6
80-89	Recuento	20	11
	Recuento esperado	18.4	12.6
	Residuo corregido	0.6	-0.6

$X^2 (259) = 2.467, p = .651$.

5.2.2. Asociación entre el periodo prepandémico y pandémico con respecto al género

La tabla 10 muestra los resultados inferenciales obtenidos al asociar el género de los pacientes con los periodos de tiempo analizados, pre-pandemia y pandemia. Como se puede observar, el valor p es mayor a 0.05, lo que indica que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las frecuencias esperadas y las observadas según el género de los pacientes diagnosticados con neoplasia maligna de bronquios y pulmón.

Tabla 10. Prueba Chi-cuadrado para determinar la asociación entre el periodo pre- pandémico y pandémico y el género.

		Pre-Pandemia	Pandemia
Hombre	Recuento	122	81
	Recuento esperado	120.7	82.3
	Residuo corregido	0.4	-0.4
Mujer	Recuento	32	24
	Recuento esperado	33.3	22.7
	Residuo corregido	-0.4	0.4

$\chi^2 (259) = 0.159, p=.690.$

5.2.3 Asociación entre el periodo prepandémico y pandémico con respecto al estadio de diagnóstico.

La tabla 11 muestra los resultados inferenciales obtenidos al asociar el estadio del cáncer con los periodos de tiempo analizados, pre-pandemia y pandemia. Como se puede observar, el valor p es mayor a 0.05, lo que indica que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre las frecuencias esperadas y las observadas según el estadio del cáncer, manteniéndose entre los periodos pre-pandemia y pandemia sin mostrar variaciones.

Tabla 11. Prueba Chi-cuadrado para determinar la asociación entre la pandemia y el estadio de cáncer.

		Pre-Pandemic	Pandemic
Estadio I	Recuento	13	11
	Recuento esperado	14.3	9.7
	Residuo corregido	-0.6	0.6
Estadio II	Recuento	12	4
	Recuento esperado	9.5	6.5
	Residuo corregido	1.3	-1.3
Estadio III	Recuento	35	21

Evolución y factores predictores del cáncer de pulmón

	Recuento esperado	33.3	22.7
	Residuo corregido	0.5	-0.5
Estadio IV	Recuento	94	69
	Recuento esperado	96.9	66.1
	Residuo corregido	-0.8	0.8

$X^2 (259) = 2.314, p=0.510$.

5.2.3. Asociación entre el periodo prepandémico y pandémico con respecto al estadio de diagnóstico.

La Tabla 12 muestra los resultados inferenciales obtenidos al asociar la mortalidad con los dos periodos de tiempo analizados: pre-pandemia y pandemia. El análisis reveló que hubo una diferencia significativa en la mortalidad entre los dos periodos estudiados ($p = 0.015$). En el periodo pre-pandemia, el número de pacientes fallecidos fue significativamente mayor que el número esperado, con un residual corregido de 2.4. En contraste, durante el periodo de la pandemia, el número de pacientes fallecidos fue significativamente menor que el número esperado, con un residual corregido de -2.4. Esto indica que la mortalidad entre los pacientes diagnosticados con neoplasia maligna de bronquios y pulmón disminuyó significativamente durante la pandemia en comparación con el periodo pre-pandemia.

En conclusión, estos resultados sugieren que la pandemia tuvo un impacto significativo en la mortalidad de los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón, con una reducción notable en el número de fallecimientos durante el periodo de la pandemia en comparación con el periodo pre-pandemia.

Tabla 12. Prueba Chi-cuadrado para determinar la asociación entre la pandemia y la mortalidad.

		Pre-Pandemia	Pandemia
Pacientes no fallecidos	Recuento	53	52
	Recuento esperado	62.4	42.6
	Residuo corregido	-2.4	2.4
Pacientes fallecidos	Recuento	101	53
	Recuento esperado	91.6	62.4
	Residuo corregido	2.4	-2.4

$X^2 (259) = 5.912, p=0.015$.

5.2.4. Asociación entre el periodo prepandémico y pandémico con respecto al estadio de diagnóstico.

La Tabla 13 muestra las diferencias en los años de supervivencia entre los dos periodos analizados: pre-pandemia y pandemia. Como se puede observar, hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p = 0.038$). Los pacientes diagnosticados antes de la pandemia tuvieron un promedio de 253.61 días de supervivencia desde el diagnóstico, con una desviación estándar de 224.30 días. Por otro lado, los pacientes diagnosticados durante la pandemia tuvieron un promedio de 182.43 días de supervivencia desde el diagnóstico, con una desviación estándar de 142.63 días.

Tabla 13. Prueba ANOVA para comparar los años de supervivencia con la pandemia.

	Número de días de supervivencia desde el diagnóstico		ANOVA	
	Media	Desviación estandar	F	Sig. (p)
Pre-Pandemia	253.61	224.30	4.396	0.038
Pandemia	182.43	142.63		

Estos resultados indican que la supervivencia media de los pacientes con cáncer de pulmón fue significativamente menor durante el periodo de la pandemia en comparación con el periodo pre-pandemia. La diferencia en la supervivencia entre los dos periodos puede reflejar el impacto que la pandemia tuvo en la atención y el tratamiento de los pacientes con neoplasia maligna de los bronquios y pulmón.

En conclusión, el periodo de la pandemia estuvo asociado con una reducción en el tiempo medio de supervivencia de los pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón, sugiriendo que las circunstancias extraordinarias de la pandemia pudieron haber afectado negativamente la evolución de estos pacientes.

5.2.5. Asociación entre el periodo prepandémico y pandémico con respecto al estadio de diagnóstico.

La tabla 14 muestra las diferencias en los años de supervivencia entre los periodos pre-pandemia y pandemia, considerando los diferentes estadios de la enfermedad. Como se puede observar, hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p = 0.004$).

Después de analizar múltiples comparaciones entre los diferentes grupos, se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre aquellos pacientes diagnosticados con cáncer en estadio I antes de la pandemia frente al resto de los pacientes, independientemente de su estadio de la enfermedad y de si fueron diagnosticados antes o después de la pandemia. El diagnóstico en estadio I antes de la pandemia mostró un periodo de supervivencia mucho más largo en comparación con los demás.

Además, también hubo diferencias significativas ($p = 0.026$) entre los pacientes diagnosticados con cáncer en estadio IV antes y después de la pandemia. El diagnóstico en estadio IV antes de la pandemia mostró un tiempo de supervivencia más largo en comparación con el diagnóstico en estadio IV durante el periodo de la pandemia.

Tabla 14. ANOVA para comparar los años de supervivencia comparando el año de pandemia con respecto al periodo prepanémico, considerando los diferentes estadios del cáncer.

	Número de días de supervivencia desde el diagnóstico		ANOVA	
	Media	Desviación estandar	F	Sig. (p)
Pre-Pandemia Estadio I	741.50	228.40	3.191	.004
Pre-Pandemia Estadio II	212.89	215.33		
Pre-Pandemia Estadio III	271.18	204.27		
Pre-Pandemia Estadio IV	241.18	218.36		
Pandemia Estadio I	329.50	73.54		
Pandemia Estadio II	195.00	148.81		
Pandemia Estadio III	287.71	132.13		
Pandemia Estadio IV	157.29	202.36		

* p (pre-Pandemia Estadio I vs. Todos los demás grupos) < 0.05 . * p (pre-Pandemia Estadio IV vs. Pandemia Estadio IV) = 0.026.

El análisis reveló que los pacientes diagnosticados con cáncer en estadio I antes de la pandemia tuvieron un periodo de supervivencia significativamente mayor en comparación con los otros grupos, independientemente del estadio de la enfermedad o del periodo de diagnóstico. Además, los pacientes diagnosticados en estadio IV antes de la pandemia también mostraron un periodo de supervivencia significativamente mayor en comparación con aquellos diagnosticados en el mismo estadio durante la pandemia.

Estos hallazgos subrayan la importancia del diagnóstico temprano y sugieren que las interrupciones causadas por la pandemia pueden haber afectado negativamente la supervivencia de los pacientes con cáncer en estadio avanzado.

5.3. Características clínicas y tomográficas de la mutación EGFR y la translocación de ALK en el adenocarcinoma de pulmón.

La Tabla 15 muestra las principales características sociodemográficas y clínicas de los pacientes incluidos en el estudio.

Tabla 15. Características clínicas y sociodemográficas de la muestra.

Género, n (%)	
Hombres	134 (65.7)
Mujeres	70 (34.3)
Edad, Media (IQR)	
66 (59-74)	
Estadio, n (%)	
I	25 (12.3)
II	11 (5.4)
III	29 (14.2)
IV	130 (63.7)
Desconocida	9 (4.4)
Tipo de mutación, n (%)	
Ninguna	158 (77.5)
EGFR	37 (18.1)
ALK	9 (4.4)
Fallecimiento, n (%)	
No	73 (35.8)
Si	119 (58.3)
Desconocido	12 (5.9)
Tiempo de supervivencia (en meses), Media (IQR)	
7 (2-14)	
Fumadores, n (%)	
Fumador actual	73 (35.8)
Ex - fumadores	89 (43.6)
No fumadores	42 (20.6)
Enfisema, n (%)	
No	126 (61.8)
Si	70 (34.3)
Desconocido	8 (3.9)
Necrosis, n (%)	
No	162 (79.4)
Si	34 (16.7)
Desconocido	8 (3.9)
Nódulos satélite, n (%)	
No	142 (69.6)
Si	54 (26.5)
Desconocido	8 (3.9)
Linfagitis, n (%)	
No	166 (81.4)

Si	30 (14.7)
Desconocido	8 (3.9)
Derrame pleural, n (%)	
No	132 (64.7)
Si	64 (31.4)
Desconocido	8 (3.9)

IQR = Rango intercuartil.

La muestra total del estudio estuvo compuesta por 204 pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón. De estos, 134 pacientes (65.7%) eran hombres, lo que representa una mayoría significativa, mientras que 70 pacientes (34.3%) eran mujeres. Esta distribución por género es consistente con la tendencia observada en estudios previos, donde el cáncer de pulmón es más prevalente en hombres que en mujeres.

La edad mediana de los pacientes al momento del diagnóstico fue de 66 años, con un rango intercuartílico (IQR) de 59 a 74 años. El paciente más joven diagnosticado tenía 38 años, mientras que el más anciano tenía 88 años. Esta distribución etaria subraya que el cáncer de pulmón afecta predominantemente a adultos mayores, aunque no excluye a pacientes más jóvenes.

En cuanto a la estadificación de la enfermedad, casi dos tercios (63.7%) de los casos diagnosticados durante este período ya estaban en estadio IV, lo que indica una enfermedad avanzada al momento del diagnóstico. El 14.2% de los casos se encontraban en estadio III, el 5.4% en estadio II, y solo el 12.3% de los pacientes fueron diagnosticados en estadio I, lo que resalta la dificultad en la detección temprana del cáncer de pulmón, un factor crucial para mejorar las opciones de tratamiento y supervivencia.

Respecto a las mutaciones genéticas, el 77.5% de los pacientes no presentaban ninguna mutación conocida. Sin embargo, se identificaron mutaciones en el 22.5% restante de los casos: el 18.1% presentaba mutaciones en el gen EGFR y el 4.4% en el gen ALK. Entre los pacientes con mutaciones en EGFR, la mutación más frecuente se encontró en el exón 19, con 19 casos, seguida por mutaciones en el exón 21, con 15 casos. Estos datos son relevantes dado que las mutaciones en EGFR y ALK pueden influir en las decisiones terapéuticas, particularmente en la administración de terapias dirigidas.

En cuanto a la mortalidad, de los 204 pacientes diagnosticados, 119 (58.3%) fallecieron durante el período de seguimiento, mientras que 73 (35.8%) sobrevivieron hasta el final del estudio. El 5.9% restante de los pacientes no pudo ser seguido debido a la pérdida de contacto o falta de datos. Entre los pacientes fallecidos, el tiempo mediano

desde el diagnóstico hasta la muerte fue de siete meses (IQR 2–14 meses), lo que refleja la agresividad del cáncer de pulmón, especialmente en estadios avanzados.

Analizando los hábitos tabáquicos, se observó que el 35.8% de los pacientes eran fumadores activos al momento del diagnóstico, mientras que el 43.6% eran exfumadores, y el 20.6% nunca había fumado regularmente. Este dato es consistente con el hecho de que el tabaquismo es el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de pulmón, aunque un porcentaje significativo de pacientes nunca fumadores también puede desarrollar la enfermedad, lo cual podría estar relacionado con factores genéticos u otras exposiciones ambientales.

En términos de complicaciones clínicas, la más común fue el enfisema, presente en el 34.3% de los pacientes, seguido por el derrame pleural en el 31.4%, los nódulos satélite en el 26.5%, la necrosis en el 16.7% y la linfangitis en el 14.7%. Estas complicaciones reflejan la severidad y complejidad del manejo del cáncer de pulmón en sus diferentes presentaciones clínicas.

5.3.1. Asociación entre mutaciones y otras variables

En esta sección se presentan los resultados inferenciales obtenidos a través del análisis de varianza (ANOVA) para determinar la asociación entre las mutaciones genéticas (EGFR y ALK), la edad de los pacientes y el tiempo de supervivencia. Los resultados detallados se encuentran en la tabla 16.

Tabla 16. Prueba ANOVA para determinar la asociación entre mutaciones y edad y tiempo de supervivencia

Edad (en años)			ANOVA	
	Media	DE	F	Sig. (p)
Ninguna	65.98	10.076	3.563	0.030*
EGFR	70.41	10.730		
ALK	62.78	7.379		
Tiempo de supervivencia (en meses)			ANOVA	
	Media	DE	F	Sig. (p)
Ninguna	8.70	9.678	3.540	0.032**
EGFR	15.63	10.813		
ALK	11.67	9.960		

DE: Desviación Estandar

* p (Ninguna vs. EGFR) = 0.052; p (Ninguna vs. ALK) = 1.000; p (EGFR vs. ALK) = 0.131

** p (Ninguna vs. EGFR) = 0.029; p (Ninguna vs. ALK) = 1.000; p (EGFR vs. ALK) = 1.000

El análisis ANOVA mostró diferencias significativas entre los grupos en términos de edad media ($F = 3.563$, $p = 0.030$). La edad media de los pacientes sin mutaciones fue de 65.98 años ($DE = 10.076$), mientras que los pacientes con mutación en EGFR presentaron una edad media más alta de 70.41 años ($DE = 10.730$). Por otro lado, los pacientes con la mutación ALK mostraron una edad media de 62.78 años ($DE = 7.379$).

A pesar de que el análisis general mostró una significancia estadística ($p = 0.030$), al realizar comparaciones múltiples entre los tres grupos, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la edad cuando se compararon entre sí los grupos específicos. Esto sugiere que, aunque las diferencias en la edad media entre los grupos existen, no son lo suficientemente grandes como para ser consideradas significativas en análisis post hoc.

En cuanto al tiempo de supervivencia, el análisis ANOVA también reveló diferencias significativas entre los grupos ($F = 3.540$, $p = 0.032$). Los pacientes sin mutaciones presentaron un tiempo de supervivencia medio de 8.70 meses ($DE = 9.678$), mientras que aquellos con mutación en EGFR tuvieron un tiempo de supervivencia significativamente más largo, con una media de 15.63 meses ($DE = 10.813$). Los pacientes con la mutación ALK tuvieron un tiempo de supervivencia medio de 11.67 meses ($DE = 9.960$).

Las comparaciones múltiples indicaron que las diferencias en el tiempo de supervivencia entre los pacientes con mutación EGFR y aquellos sin ninguna mutación o translocación genética fueron estadísticamente significativas ($p = 0.029$). Esto sugiere que la presencia de la mutación EGFR se asocia con una mayor supervivencia en comparación con los pacientes que no presentan ninguna mutación. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas al comparar los tiempos de supervivencia entre los pacientes con mutación ALK y los otros dos grupos.

Por otro lado, la tabla 17 muestra los resultados inferenciales obtenidos al asociar la mutación EGFR y la translocación ALK con el resto de las variables del estudio.

Evolución y factores predictores del cáncer de pulmón

Tabla 17. Prueba Chi-cuadrado para determinar la asociación entre mutaciones y género, estadio, mortalidad, tabaquismo y complicaciones de la enfermedad.

		Ninguna	EGFR	ALK
Hombre	Recuento	113	16	5
	Recuento esperado	103.8	24.3	5.9
	Residuo corregido	3.3	-3.2	-0.7
Mujer	Recuento	45	21	4
	Recuento esperado	54.2	12.7	3.1
	Residuo corregido	-3.3	3.2	0.7
Estadio I	Recuento	20	5	0
	Recuento esperado	19.2	4.6	1.2
	Residuo corregido	0.4	0.2	-1.2
Estadio II	Recuento	8	3	0
	Recuento esperado	8.5	2.0	.05
	Residuo corregido	-0.3	0.8	-0.8
Estadio III	Recuento	23	2	4
	Recuento esperado	22.3	5.4	1.3
	Residuo corregido	0	-1.7	2.6
Estadio IV	Recuento	99.0	26	5
	Recuento esperado	100.0	24.0	6.0
	Residuo corregido	-0.4	0.8	-0.7
No fallecido	Recuento	47	20	6
	Recuento esperado	55.9	13.7	3.4
	Residuo corregido	-3.1	2.4	1.8
Paciente fallecido	Recuento	100	16	3
	Recuento esperado	91.1	22.3	5.6
	Residuo corregido	3.1	-2.4	-1.8
Fumador actual	Recuento	61	9	3
	Recuento esperado	56.4	13.4	3.3
	Residuo corregido	1.6	-1.7	-0.2
Ex fumador	Recuento	83	6	0
	Recuento esperado	68.7	16.3	4.0
	Residuo corregido	4.8	-3.8	-2.7
Nunca fumador	Recuento	12	22	6
	Recuento esperado	30.9	7.3	1.8
	Residuo corregido	-8.0	6.7	3.6
No enfisema	Recuento	83	34	9
	Recuento esperado	98.4	21.9	5.8
	Residuo corregido	-5.5	4.8	2.3
Enfisema	Recuento	70	0	0
	Recuento esperado	54.6	12.1	3.2
	Residuo corregido	5.5	-4.8	-2.3
No necrosis	Recuento	123	31	8
	Recuento esperado	126.5	28.1	7.4
	Residuo corregido	-1.6	1.4	0.5
Necrosis	Recuento	30	3	1
	Recuento esperado	26.5	5.9	1.6

Evolución y factores predictores del cáncer de pulmón

	Residuo corregido	1.6	-1.4	-0.5
Sin	Recuento	111	23	8
nódulos	Recuento esperado	110.8	24.6	6.5
satélite	Residuo corregido	0.1	-0.7	1.1
Nódulos	Recuento	42	11	1
satélite	Recuento esperado	42.2	9.4	2.5
	Residuo corregido	-0.1	0.7	-1.1
No	Recuento	131	28	7
linfagitis	Recuento esperado	129.622	28.8	7.6
	Residuo corregido	0.723.4	-0.4	-0.6
Linfagitis	Recuento	22	6	2
	Recuento esperado	23.4	5.2	1.4
	Residuo corregido	-0.7	0.4	0.6
Sin	Recuento	111	16	5
derrame	Recuento esperado	103.0	22.9	6.1
pleural	Residuo corregido	2.9	-2.8	-0.8
Derrame	Recuento	42	18	4
pleural	Recuento esperado	50.0	11.1	2.9
	Residuo corregido	-2.9	2.8	0.8

* Mutation and gender: $X^2 (204) = 11.063$, $p=0.004$

** Mutation and stage: $X^2 (195) = 9.970$, $p=0.126$

*** Mutation and mortality: $X^2 (192) = 10.113$, $p=0.006$

**** Mutation and smoking: $X^2 (202) = 66.186$, $p=0.000$

***** Mutation and emphysema: $X^2 (196) = 30.603$, $p=0.000$

***** Mutation and necrosis: $X^2 (196) = 2.512$, $p=0.285$

***** Mutation and satellite nodules: $X^2 (196) = 1.612$, $p=0.447$

***** Mutation and lymphangitis: $X^2 (196) = 0.577$, $p=0.749$

***** Mutation and pleural effusion: $X^2 (196) = 8.816$, $p=0.012$

Como se puede observar en la tabla, la prueba de chi-cuadrado reveló una asociación estadísticamente significativa entre la mutación EGFR y el género ($X^2 (204) = 11.063$, $p=0.004$). Los resultados indican que la frecuencia de mutaciones EGFR es significativamente mayor en mujeres en comparación con hombres. En detalle, se observó que 21 mujeres presentaron mutación EGFR frente a solo 16 hombres. Esto sugiere que las mujeres tienen una mayor probabilidad de presentar mutaciones EGFR que los hombres. En contraste, no se encontraron diferencias significativas en la presencia de translocaciones ALK entre hombres y mujeres, ya que tanto hombres como mujeres mostraron una frecuencia similar de estas translocaciones.

Por otro lado, no se encontró una asociación estadísticamente significativa entre las mutaciones y los diferentes estadios de la enfermedad ($X^2 (195) = 9.970$, $p=0.126$). Los datos muestran que la distribución de mutaciones EGFR y translocaciones ALK es bastante homogénea a través de los estadios de la enfermedad. Por ejemplo, las mutaciones EGFR se encontraron en pacientes en todos los estadios de la enfermedad sin

una concentración particular en ningún estadio en particular. Esto sugiere que las mutaciones no están significativamente asociadas con un estadio específico de la enfermedad.

La mortalidad mostró una asociación significativa con las mutaciones ($X^2 (192) = 10.113$, $p=0.006$). Los pacientes con mutación EGFR presentaron una tasa de mortalidad significativamente más baja en comparación con aquellos que no tenían ninguna mutación o translocación genética. Específicamente, de los pacientes fallecidos, 16 tenían mutación EGFR, mientras que 100 no tenían mutaciones ni translocaciones. Esto sugiere que los pacientes con mutación EGFR tienen una mayor probabilidad de sobrevivir más tiempo en comparación con aquellos sin mutaciones genéticas.

Además, el tabaquismo mostró una asociación altamente significativa con las mutaciones ($X^2 (202) = 66.186$, $p=0.000$). Las mutaciones EGFR y las translocaciones ALK se encontraron de manera notablemente más frecuente en pacientes que nunca habían fumado en comparación con aquellos que eran exfumadores. En particular, 22 pacientes nunca fumadores presentaron mutación EGFR, frente a solo 6 exfumadores. Esto sugiere que el hábito de fumar podría estar inversamente asociado con la presencia de estas mutaciones, destacando una mayor prevalencia de mutaciones en pacientes sin historial de tabaquismo.

En relación con las complicaciones clínicas de la enfermedad, se observaron asociaciones significativas en algunos casos:

- Enfisema: Hubo una asociación significativa entre las mutaciones y el enfisema ($X^2 (196) = 30.603$, $p=0.000$). Los pacientes sin ninguna alteración genética mostraron una alta frecuencia de enfisema, mientras que ninguno de los pacientes con mutación EGFR o translocación ALK presentó enfisema. Esto indica que el enfisema es mucho más común en pacientes sin alteraciones genéticas en comparación con aquellos con mutaciones EGFR o translocaciones ALK.
- Derrame pleural: También se encontró una asociación significativa con derrame pleural ($X^2 (196) = 8.816$, $p=0.012$). La frecuencia de derrames pleurales fue mayor de lo esperado en pacientes con mutación EGFR y menor en aquellos sin ninguna alteración genética. Específicamente, 18 pacientes con

mutación EGFR presentaron derrame pleural frente a 16 pacientes sin mutaciones.

Por otro lado, no se encontró una asociación significativa entre las mutaciones y otras complicaciones clínicas como la necrosis ($X^2(196) = 2.512, p=0.285$), los nódulos satélites ($X^2(196) = 1.612, p=0.447$), la linfangitis ($X^2(196) = 0.577, p=0.749$). Estos resultados indican que la presencia de estas complicaciones no está claramente relacionada con las mutaciones EGFR o translocaciones ALK en el contexto del estudio.

Finalmente, al comparar las dos mutaciones más frecuentes de EGFR, el exon 19 y el exon 20, no se encontró una asociación estadísticamente significativa con el resto de las variables estudiadas. Esto sugiere que, a pesar de ser frecuentes, estas mutaciones específicas no muestran diferencias importantes en relación con las variables analizadas en el estudio.

6. DISCUSIÓN

El cáncer de pulmón sigue siendo una de las principales causas de mortalidad a nivel global, viéndose reflejada esta misma problemática en el panorama nacional (1–3). El análisis de la evolución del cáncer de pulmón en la región de Burgos durante los últimos 16 años revela tendencias importantes que reflejan tanto cambios en los patrones demográficos como en las características histológicas de la enfermedad (35). El incremento notable en el número de mujeres diagnosticadas con cáncer de pulmón, junto con una disminución en el porcentaje de casos en hombres, es un hallazgo consistente con las tendencias observadas a nivel internacional. Este fenómeno se puede atribuir al aumento en el tabaquismo entre las mujeres, un factor de riesgo fundamental en el desarrollo del cáncer de pulmón (35). Además, la transición hacia una mayor prevalencia del adenocarcinoma como el tipo histológico dominante en ambos sexos, especialmente en mujeres, pone de relieve los efectos de los cambios en el consumo de tabaco y en la composición de los cigarrillos, factores que podrían estar modulando la evolución de este tipo de cáncer (15,16,37).

Los resultados obtenidos no solo reflejan cambios demográficos, sino que también revelan importantes implicaciones clínicas. La desaparición de algunos tipos histológicos, como el carcinoma de células grandes, y el aumento progresivo del adenocarcinoma entre los pacientes diagnosticados, resalta la necesidad de adaptaciones en los enfoques diagnósticos y terapéuticos. Estos hallazgos coinciden con tendencias observadas a nivel mundial, lo que refuerza la hipótesis de que las modificaciones en los patrones de consumo de tabaco y en la biología del tumor están influyendo en la evolución de esta enfermedad.

La pandemia de COVID-19 ha introducido, además, nuevas barreras para el diagnóstico precoz del cáncer de pulmón, afectando potencialmente tanto la incidencia reportada como la mortalidad asociada (162–165). Las alteraciones en la prestación de servicios sanitarios, junto con la redistribución de recursos para hacer frente a la crisis, podrían haber provocado retrasos significativos en la detección de la enfermedad, lo que ha repercutido en una mayor proporción de diagnósticos en estadios avanzados. Esta situación, similar a lo reportado en otros estudios, subraya la vulnerabilidad de los sistemas de salud ante crisis sanitarias globales, y la necesidad de mejorar la resiliencia en la atención oncológica.

Por último, el análisis molecular de las mutaciones EGFR y traslocaciones ALK en los casos de adenocarcinoma aporta información valiosa sobre la personalización del tratamiento. La prevalencia de mutaciones de EGFR en mujeres y en pacientes no

fumadores, en consonancia con la literatura, sugiere una heterogeneidad en los mecanismos subyacentes a la carcinogénesis (53,94,122). Esta evidencia refuerza la importancia de integrar factores moleculares y clínicos para optimizar las estrategias terapéuticas y mejorar los resultados clínicos en pacientes con cáncer de pulmón.

6.1. Evolución del cáncer de pulmón en la región de Burgos a lo largo de 16 años

El cáncer de pulmón es uno de los retos más importantes a nivel mundial, ya que es la primera causa de muerte por cáncer en hombres y la segunda en mujeres (3). Los datos del último año mostraron un aumento considerable de las mujeres diagnosticadas de cáncer de pulmón, junto con un descenso porcentual de los hombres diagnosticados. Resultados similares a los obtenidos en otros estudios también han mostrado un aumento significativo reciente en mujeres (5,14). La causa más probable es el aumento del principal factor de riesgo de cáncer de pulmón en mujeres, el tabaquismo, ya que las mujeres han ido modificando sus hábitos y aumentando progresivamente su consumo de tabaco (1,166), lo que ha provocado este aumento de la incidencia de cáncer de pulmón.

Como muestran las tendencias globales, debido a los cambios en los patrones de consumo de tabaco, el adenocarcinoma, a pesar de tener una asociación menor con el tabaquismo, ha emergido como el tipo histológico dominante en ambos sexos, especialmente en mujeres (4,38), lo que puede estar directamente relacionado con la evolución y los cambios en el diseño y composición de los cigarrillos (15). Los resultados de este estudio también mostraron una clara evolución en cuanto a la histología de la enfermedad. El cáncer de pulmón de células grandes incluso desapareció en 2016, mientras que el adenocarcinoma aumentó progresivamente hasta representar casi el 43% de todos los casos diagnosticados en 2016. Además, también fueron las mujeres las más propensas a padecer adenocarcinoma.

Otros estudios muestran que el tabaquismo se correlaciona con la edad, siendo la edad media de diagnóstico de 70 años (165). En este estudio, la edad media fue inferior en todos los años analizados, y apenas se diagnosticaron casos en la población menor de 40 años y mayor de 89 años. La mayoría de los casos diagnosticados se concentraron en pacientes de entre 50 y 79 años, en los que el cribado para la detección precoz resulta esencial para aumentar las opciones de tratamiento y las posibilidades de supervivencia (165). Sin embargo, siguen existiendo retos sanitarios globales muy importantes, ya que es frecuente diagnosticar la enfermedad en estadios avanzados (56,167). Casi el 80% del total de casos diagnosticados en este estudio se encontraban en estadios III o IV, una condición que limita significativamente las opciones de supervivencia, aumentando la mortalidad.

6.2. Impacto de la pandemia COVID-19 en el diagnóstico de neoplasia maligna de bronquios y pulmón en la región de Burgos

La neoplasia maligna de bronquio y pulmón plantea un importante reto mundial debido a sus elevadas tasas de incidencia y mortalidad (7,13,14,57). Los pacientes con esta enfermedad son especialmente vulnerables a desarrollar COVID-19 y complicaciones relacionadas (162,165,168,169). Además, la pandemia ha supuesto una carga para el sistema sanitario, lo que probablemente ha provocado retrasos en el diagnóstico del cáncer de pulmón (162–165). Los cambios sistémicos en el acceso y la prestación de asistencia sanitaria durante la pandemia de COVID-19 probablemente influyeron en las prácticas de diagnóstico de las neoplasias malignas de bronquio y pulmón. La reorientación de los recursos sanitarios hacia la gestión de los pacientes con COVID-19, junto con la aplicación de medidas de control de infecciones y cierres patronales, condujo potencialmente a una menor accesibilidad a los servicios de diagnóstico de afecciones no relacionadas con el COVID-19. Esto podría haber provocado retrasos en las revisiones rutinarias, los procedimientos diagnósticos y las citas de seguimiento para los casos sospechosos de cáncer de pulmón. Además, las dudas de los pacientes o el miedo a contraer COVID-19 en los centros sanitarios podrían haber disuadido a las personas de solicitar una evaluación médica oportuna. Estas alteraciones sistémicas pueden haber contribuido a la disminución observada en el número de casos diagnosticados durante el periodo pandémico y podrían haber exacerbado la presentación de casos en estadios más avanzados, subrayando la necesidad de estrategias adaptativas en la prestación de asistencia sanitaria para mantener la vigilancia diagnóstica incluso durante crisis de salud pública (162–165). Se trata de una cuestión evidente, ya que la detección precoz de la enfermedad es esencial; la progresión de la enfermedad puede conducir a desenlaces fatales (170,171). Además, conocer el diagnóstico y el estadio de la enfermedad es vital para proporcionar los cuidados necesarios para controlar los síntomas y mejorar la calidad de vida de los pacientes afectados. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue analizar el impacto de la pandemia de COVID-19 en el diagnóstico, las tasas de mortalidad y el tiempo de supervivencia de los pacientes diagnosticados de esta enfermedad en la región de Burgos.

De forma similar a otros estudios, los resultados de nuestro estudio revelaron un preocupante descenso en el número de pacientes diagnosticados durante el periodo pandémico (171,172). Esta reducción podría atribuirse a varios factores, como la

sobrecarga del sistema sanitario, la redistribución de recursos y la reducción de diversos servicios (172–174). Estos factores combinados pueden haber contribuido a retrasos en la detección del cáncer de pulmón, lo que supone un reto importante, ya que la detección tardía se asocia a menores probabilidades de supervivencia (170,171). En nuestro estudio, la mayoría de los casos se diagnosticaron en estadios avanzados, tanto en el periodo prepandémico como en el pandémico. Estos hallazgos subrayan la importancia de aprender de esta crisis para mejorar la detección precoz y la gestión eficaz de la enfermedad en el futuro (167).

Es crucial reconocer que el cáncer de pulmón no sólo se trata con enfoques médicos, sino que también requiere un enfoque integral, que incluya terapias no farmacológicas y cambios en el estilo de vida (175–178). Aunque los tratamientos médicos son vitales, la adopción de hábitos saludables como dejar de fumar, mantener una dieta equilibrada y realizar ejercicio físico con regularidad puede desempeñar un papel crucial en el control de la enfermedad (176). Sin embargo, durante la pandemia de COVID-19, mantener estos hábitos saludables se ha convertido en un reto aún mayor debido a las restricciones de movimiento, el estrés emocional y la interrupción de los servicios de apoyo (179–181). Estos factores pueden haber contribuido a empeorar los resultados de los pacientes con cáncer de pulmón, en particular los diagnosticados en estadios avanzados.

En contra de lo esperado, se observó una mayor tasa de mortalidad durante el periodo prepandémico en comparación con el periodo pandémico. Es probable que estos datos no reflejen totalmente la realidad, y se justifican por el hecho de que los pacientes diagnosticados durante la pandemia tuvieron un periodo de seguimiento longitudinal más corto. Es probable que la enfermedad progresara en muchos de ellos, y que la muerte se produjera después de finalizar el seguimiento del estudio. Sin embargo, estudios como el de Addabbo et al. (182) también muestran que no hay diferencias significativas en las muertes por cáncer de pulmón antes y durante la pandemia, atribuyendo estos resultados a la eficacia de las medidas adoptadas.

En cuanto al tiempo de supervivencia, los resultados mostraron que los pacientes diagnosticados durante la pandemia tenían un tiempo de supervivencia más corto desde el diagnóstico hasta la fecha de fallecimiento. En concreto, aquellos pacientes diagnosticados de cáncer en un estadio temprano (I) antes de la pandemia tuvieron tiempos de supervivencia mucho más largos que otros pacientes, independientemente del

estadio de la enfermedad y de si fueron diagnosticados antes o después de la pandemia. Este fenómeno pone de manifiesto el doble efecto de la detección y el diagnóstico tardíos durante la pandemia, que se traduce en resultados comprometidos para los pacientes (183).

Además, los pacientes diagnosticados de cáncer en un estadio avanzado (IV) tras la pandemia también demostraron tiempos de supervivencia más cortos en comparación con los que se encontraban en estadios similares de la enfermedad. Esto sugiere que, a pesar de las inherentemente bajas perspectivas de supervivencia en estadios avanzados, los retos planteados por la crisis sanitaria COVID-19 probablemente contribuyeron a retrasos en el diagnóstico y a complejidades en el manejo de los pacientes, así como en la gestión activa de la enfermedad, acelerando su desaparición. Estos hallazgos enfatizan el impacto multifacético de la pandemia en la atención oncológica, incluyendo retrasos en el diagnóstico, alteraciones en los protocolos de tratamiento y retos en el manejo de los estadios avanzados de la enfermedad, todo lo cual culmina en peores resultados para los pacientes.

6.3. Características clínicas y tomográficas de la mutación EGFR y traslocación ALK en el adenocarcinoma de pulmón

En cuanto al sexo, se encontró una asociación significativa entre las mutaciones de EGFR y el género femenino ($p = 0.004$), mientras que los hombres presentaron una mayor prevalencia de ausencia de mutaciones. Este hallazgo es consistente con estudios anteriores que han reportado una mayor frecuencia de mutaciones de EGFR en mujeres, particularmente en no fumadoras (66,100,184,185). La literatura sugiere que factores hormonales o genéticos podrían influir en esta tendencia, lo que podría tener implicaciones en la personalización del tratamiento (66,184).

La supervivencia fue significativamente mayor en pacientes con mutaciones de EGFR en comparación con aquellos sin mutaciones ($p = 0.029$). Este resultado está en línea con la evidencia previa, que indica que los inhibidores de tirosina quinasa dirigidos contra EGFR, como el gefitinib o erlotinib, mejoran significativamente la supervivencia en pacientes con estas mutaciones (54,95,186). Sin embargo, la ausencia de significación estadística en la supervivencia de pacientes con reordenamientos de ALK, a pesar de la tendencia observada, sugiere que el tamaño reducido de la muestra ($n = 9$) puede haber limitado la capacidad del estudio para detectar diferencias significativas.

El análisis del hábito tabáquico reveló una asociación significativa entre ser no fumador y la presencia de mutaciones de EGFR ($p < 0.001$), mientras que los exfumadores mostraron una menor prevalencia de estas mutaciones. Este patrón refuerza la evidencia que indica que el adenocarcinoma de pulmón en no fumadores está frecuentemente asociado con mutaciones de EGFR, posiblemente debido a mecanismos de carcinogénesis diferentes a los inducidos por el tabaco (100,184,185).

En relación a las complicaciones clínicas, se observó que la mutación de EGFR estaba significativamente asociada con la ausencia de enfisema ($p < 0.001$) y la presencia de derrame pleural ($p = 0.012$). La ausencia de enfisema entre los pacientes con mutaciones de EGFR podría estar relacionada con la menor exposición al humo de tabaco, como lo sugieren varios estudios que han reportado un menor riesgo de enfisema en no fumadores (187). Por otro lado, la asociación con el derrame pleural podría indicar una presentación más avanzada de la enfermedad, lo cual es compatible con estudios que han documentado derrame pleural como un hallazgo común en estadios avanzados de cáncer de pulmón con mutaciones de EGFR (188,189).

Por otro lado, es notable que algunas asociaciones encontradas, como aquellas entre las mutaciones y la presencia de necrosis, nódulos satélite o linfangitis, no alcanzaron significación estadística, sugiriendo que estas características pueden no ser predictores independientes confiables de mutaciones en EGFR o ALK. Este hallazgo subraya la complejidad de la biología del cáncer de pulmón y la necesidad de integrar múltiples factores clínicos y moleculares en los modelos predictivos, tal como se ha propuesto en estudios recientes que abogan por un enfoque más holístico en la caracterización de tumores (67,94,190).

6.4. Limitaciones del estudio

A pesar de los hallazgos relevantes presentados en este trabajo, es necesario tener en cuenta algunas limitaciones que podrían haber influido en los resultados y su interpretación.

Una de las principales limitaciones radica en el tamaño reducido de la muestra, consecuencia de tratarse de un estudio unicéntrico. Esta restricción limita la capacidad de generalizar los hallazgos a poblaciones más amplias, y podría no reflejar adecuadamente la diversidad de experiencias y prácticas observadas en otros contextos geográficos o clínicos.

El diseño retrospectivo del estudio introduce, además, ciertos sesgos inherentes, como limitaciones en la disponibilidad y calidad de los datos recopilados, lo que puede influir en la precisión de los resultados. Estas limitaciones son especialmente relevantes en el análisis del impacto de la pandemia de COVID-19, donde los retrasos en el diagnóstico y el tratamiento de las neoplasias malignas de bronquios y pulmón podrían haber sido más pronunciados en otros centros o regiones, generando variaciones que no fueron capturadas en este estudio.

En el caso del análisis de mutaciones genéticas, como las mutaciones del EGFR y las traslocaciones ALK en pacientes con adenocarcinoma de pulmón, el reducido tamaño de la muestra en subgrupos específicos, particularmente en aquellos con reordenamientos de ALK, afecta la capacidad del estudio para detectar asociaciones más sutiles y realizar inferencias más robustas. Esto limita las conclusiones que pueden extraerse sobre la prevalencia y el impacto clínico de estas alteraciones genéticas en la evolución de la enfermedad.

Finalmente, la falta de datos más actualizados y la naturaleza longitudinal del estudio también restringen el análisis a un periodo específico, lo que podría no reflejar con precisión las tendencias más recientes en la incidencia y evolución del cáncer de pulmón. A pesar de estas limitaciones, los resultados obtenidos proporcionan una base sólida para futuras investigaciones, subrayando la necesidad de estudios multicéntricos y con un mayor número de pacientes para mejorar la representatividad y robustez de los hallazgos.

6.5. Implicaciones prácticas y futuras líneas de investigación

Los resultados de este estudio subrayan varias implicaciones prácticas en el tratamiento del cáncer de pulmón, especialmente en contextos de crisis sanitaria como la pandemia de COVID-19. La investigación destaca la importancia de adoptar medidas proactivas para mitigar los efectos negativos de las emergencias de salud pública sobre el diagnóstico y tratamiento oncológico. Ante los retrasos observados en la detección temprana y el tratamiento de pacientes oncológicos durante la pandemia, es fundamental crear y aplicar protocolos más eficaces que permitan una atención continua en situaciones de crisis. La detección precoz y la intervención oportuna se revelan como claves para mejorar la supervivencia y reducir la mortalidad asociada al cáncer de pulmón, lo que implica la necesidad de revisar y adaptar constantemente las estrategias de atención oncológica frente a posibles futuras emergencias sanitarias.

Por otro lado, los hallazgos en torno a las mutaciones genéticas del cáncer de pulmón, como las relacionadas con el EGFR y ALK, tienen una relevancia directa en la personalización de los tratamientos. La identificación de subgrupos específicos de pacientes, como mujeres no fumadoras con mutaciones de EGFR, permite una mejor selección de terapias dirigidas, optimizando tanto la respuesta al tratamiento como la supervivencia. Esta personalización del tratamiento tiene el potencial de convertirse en una herramienta valiosa para mejorar los resultados clínicos en un escenario donde el manejo del cáncer de pulmón es cada vez más complejo. Además, la correlación entre características tomográficas y ciertas mutaciones genéticas proporciona a los clínicos nuevas vías para tomar decisiones diagnósticas y terapéuticas más informadas.

En cuanto a las futuras líneas de investigación, es imperativo ampliar el tamaño de la muestra y extender el estudio a múltiples centros en diversas regiones, no solo a nivel nacional, sino también internacional, para obtener resultados que puedan ser generalizados. Esta ampliación permitiría capturar una mayor diversidad de pacientes y contextos, enriqueciendo la validez externa de los hallazgos. Además, la actualización constante de los datos se presenta como una necesidad para seguir monitorizando las tendencias en la evolución del cáncer de pulmón, especialmente en relación con los avances en terapias dirigidas y las condiciones de crisis globales que puedan afectar la prestación de atención médica.

La continuidad de estudios multicéntricos y longitudinales aportaría una visión más amplia y representativa del impacto del cáncer de pulmón y la eficacia de las

intervenciones terapéuticas. Así mismo, sería conveniente investigar con mayor detalle cómo las políticas de salud y los protocolos de atención pueden ser ajustados para mitigar los efectos adversos sobre el diagnóstico y tratamiento de enfermedades graves, no solo en tiempos de pandemia, sino también frente a otras crisis de salud pública que pudieran surgir en el futuro.

7. CONCLUSIONES

La presente tesis doctoral pone de manifiesto varios hallazgos clave en relación con la evolución del cáncer de pulmón y su manejo en el contexto de la pandemia de COVID-19. En primer lugar, se observa una disminución general en la incidencia de cáncer de pulmón en hombres, mientras que en mujeres los casos continúan en aumento. Este cambio en los patrones de incidencia resalta la necesidad de revisar y ajustar las estrategias de prevención y concienciación específicas para cada género. Además, el análisis histológico revela un aumento significativo en los casos de adenocarcinoma, que representaron el 43% de los diagnósticos en el último año analizado. Este tipo de cáncer, con características particulares, requiere de un enfoque específico en la investigación futura, dado su creciente predominancia.

A pesar de los avances en las técnicas diagnósticas, casi la mitad de los diagnósticos se realizaron en la etapa IV, sin cambios estadísticamente significativos respecto a años anteriores. Esto destaca los continuos desafíos en la detección temprana del cáncer de pulmón y refuerza la necesidad de implementar nuevas estrategias que faciliten un diagnóstico más precoz, mejorando así las tasas de supervivencia de los pacientes.

Los resultados también reflejan una reducción en el número de diagnósticos de neoplasias malignas de bronquio y pulmón durante la pandemia de COVID-19, atribuible a la sobrecarga del sistema sanitario en ese periodo. De manera preocupante, se observó que el diagnóstico durante la pandemia, en especial en las etapas I y IV, estuvo asociado con una menor supervivencia de los pacientes. Este dato resalta la urgencia de optimizar la gestión del cáncer en situaciones de crisis sanitaria, asegurando que los servicios oncológicos puedan seguir funcionando de manera efectiva incluso durante emergencias de salud pública.

En cuanto a las mutaciones genéticas de EGFR y los reordenamientos de ALK en pacientes con adenocarcinoma pulmonar, los hallazgos confirman la utilidad de las características clínicas y tomográficas como herramientas complementarias para la identificación de alteraciones genéticas. Estos avances son fundamentales para personalizar las estrategias terapéuticas, permitiendo una mejor selección de tratamientos dirigidos y mejorando así los resultados clínicos.

En resumen, este estudio subraya la importancia de continuar investigando en varias áreas clave: la adaptación de las estrategias de prevención de cáncer de pulmón a los cambios demográficos, la mejora en las técnicas de diagnóstico precoz, y el desarrollo de

enfoques terapéuticos personalizados. Además, se destaca la necesidad de crear protocolos robustos para el manejo oncológico durante emergencias sanitarias, que permitan minimizar el impacto adverso en la supervivencia de los pacientes diagnosticados en contextos de crisis como la pandemia de COVID-19.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Siegel Mph RL, Miller KD, Sandeep N, Mbbs W, Ahmedin |, Dvm J, et al. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2023 Jan 1 [cited 2024 Jan 27];73(1):17–48. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21763>
2. Ochman B, Kiczmer P, Ziora P, Rydel M, Borowiecki M, Czyżewski D, et al. Incidence of Concomitant Neoplastic Diseases, Tumor Characteristics, and the Survival of Patients with Lung Adenocarcinoma or Squamous Cell Lung Carcinoma in Tobacco Smokers and Non-Smokers—10-Year Retrospective Single-Centre Cohort Study. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 Jan 27];15(6). Available from: </pmc/articles/PMC10046928/>
3. Instituto Nacional de Estadística. *infografia_fallecidos_cancer*. 2023;
4. 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 [cited 2024 Jan 27];11:943. Available from: </pmc/articles/PMC6345192/>
5. Santucci C, Carioli G, Bertuccio P, Malvezzi M, Pastorino U, Boffetta P, et al. Progress in cancer mortality, incidence, and survival: A global overview. *European Journal of Cancer Prevention* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 Jan 27];29(5):367–81. Available from: https://journals.lww.com/eurjcancerprev/fulltext/2020/09000/progress_in_cancer_mortality,_incidence,_and.1.aspx
6. Galindo-Utrero A, San-Román-Montero JM, Gil-Prieto R, Gil-de-Miguel Á. Trends in hospitalization and in-hospital mortality rates among patients with lung cancer in Spain between 2010 and 2020. *BMC Cancer* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Jan 27];22(1):1–12. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-022-10205-2>
7. Pirker R. Conquering lung cancer: current status and prospects for the future. *Pulmonology*. 2020 Sep 1;26(5):283–90.
8. Darbà J, Marsà A. Current status of lung cancer in Spain: a retrospective analysis of patient characteristics, use of healthcare resources and in-hospital mortality. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2020 Jul 2 [cited 2024 Oct 1];36(7):1201–7. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03007995.2020.1765153>
9. Chen S, Cao Z, Prettner K, Kuhn M, Yang J, Jiao L, et al. Estimates and Projections of the Global Economic Cost of 29 Cancers in 204 Countries and Territories From 2020 to 2050. *JAMA Oncol* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 Oct 1];9(4):465–72. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2801798>
10. De Luca G, De Luca G, Buja A, Rivera M, De Polo A, Marchetti M, et al. Estimated direct costs of non-small-cell lung cancer by stage and care phase: a whole disease model. *Eur J Public Health* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 Oct 1];30(Supplement_5). Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/eurpub/ckaa166.1100>
11. Goldsbury DE, Weber MF, Yap S, Rankin NM, Ngo P, Veerman L, et al. Health services costs for lung cancer care in Australia: Estimates from the 45 and Up Study. *PLoS One*. 2020 Aug 31;15(8):e0238018.
12. Hernández V, Alberto J, Hugo MZ, Juárez H, Consuelo A. El cáncer en la economía mundial.

13. Xia C, Dong X, Li H, Cao M, Sun D, He S, et al. Cancer statistics in China and United States, 2022: profiles, trends, and determinants. *Chin Med J (Engl)* [Internet]. 2022 Mar 3 [cited 2024 Jan 27];135(5):584. Available from: [/pmc/articles/PMC8920425/](#)
14. Liu HI, Chiang CJ, Su SY, Jhuang JR, Tsai DR, Yang YW, et al. Incidence trends and spatial distributions of lung adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in Taiwan. *Sci Rep* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Jan 27];13(1). Available from: [/pmc/articles/PMC9887070/](#)
15. Guarga L, Ameijide A, Marcos-Gragera R, Carulla M, Delgadillo J, Borràs JM, et al. Trends in lung cancer incidence by age, sex and histology from 2012 to 2025 in Catalonia (Spain). *Sci Rep* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Jan 27];11(1):23274. Available from: [/pmc/articles/PMC8639747/](#)
16. Bates JHT, Hamlington KL, Garrison G, Kinsey CM. Prediction of lung cancer risk based on age and smoking history. *Comput Methods Programs Biomed* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2024 Jan 27];216. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35114461/>
17. Carioli G, Bertuccio P, Malvezzi M, Boffetta P, Levi F, Negri E, et al. Cancer mortality predictions for 2021 in Latin America. *European Journal of Cancer Prevention* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2024 Oct 1];31(3):217–27. Available from: https://journals.lww.com/eurjcancerprev/fulltext/2022/05000/cancer_mortality_predictions_for_2021_in_latin.1.aspx
18. Raez LE, Nogueira A, Santos ES, Dos Santos RS, Franceschini J, Ron DA, et al. Challenges in lung cancer screening in Latin America. *J Glob Oncol* [Internet]. 2018 Mar 1 [cited 2024 Oct 1];2018(4). Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JGO.17.00040>
19. Raez LE, Cardona AF, Santos ES, Catoe H, Rolfo C, Lopes G, et al. The burden of lung cancer in Latin-America and challenges in the access to genomic profiling, immunotherapy and targeted treatments. *Lung Cancer* [Internet]. 2018 May 1 [cited 2024 Oct 1];119:7–13. Available from: <http://www.lungcancerjournal.info/article/S016950021830271X/fulltext>
20. Huang J, Ngai CH, Deng Y, Tin MS, Lok V, Zhang L, et al. Cancer Incidence and Mortality in Asian Countries: A Trend Analysis. *Cancer Control* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2024 Oct 1];29. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/10732748221095955>
21. Zhang Y, Ren JS, Huang HY, Shi JF, Li N, Zhang Y, et al. International trends in lung cancer incidence from 1973 to 2007. *Cancer Med* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2024 Oct 1];7(4):1479–89. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/cam4.1359>
22. Rajappa S, Singh M, Uehara R, Schachterle SE, Setia S. Cancer incidence and mortality trends in Asia based on regions and human development index levels: an analyses from GLOBOCAN 2020. *Curr Med Res Opin* [Internet]. 2023 [cited 2024 Oct 1];39(8):1127–37. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03007995.2023.2231761>
23. Li H, Zhao M, Fei G, Wang Z, Wang S, Wei P, et al. Epidemiological trends and incidence prediction of lung cancer in China based on the Global Burden of Disease study 2019. *Front Med (Lausanne)*. 2022 Sep 20;9:969487.
24. Brims FJ, McWilliams A, Harden SV., O'Byrne K. Lung cancer: progress with prognosis and the changing state of play. *Medical Journal of Australia* [Internet]. 2022 Apr 18 [cited

- 2024 Oct 1];216(7):334–6. Available from:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.5694/mja2.51474>
25. Luo G, Zhang Y, Etxeberria J, Arnold M, Cai X, Hao Y, et al. Projections of Lung Cancer Incidence by 2035 in 40 Countries Worldwide: Population-Based Study. *JMIR Public Health Surveill* [Internet]. 2023 Feb 17 [cited 2024 Oct 1];9(1):e43651. Available from: <https://publichealth.jmir.org/2023/1/e43651>
26. Rajappa S, Singh M, Uehara R, Schachterle SE, Setia S. Cancer incidence and mortality trends in Asia based on regions and human development index levels: an analyses from GLOBOCAN 2020. *Curr Med Res Opin*. 2023 Aug 3;39(8):1127–37.
27. Cayuela L, Jara-Palomares L, Otero R, Gaeta AM, Cayuela A. Epidemiology of Lung Cancer Mortality in Spain: Updated Information (1982–2021) and Predictions up to 2046. *Respiration* [Internet]. 2023 Dec 18 [cited 2024 Oct 1];102(12):969–77. Available from: <https://dx.doi.org/10.1159/000534276>
28. Redondo-Sánchez D, Marcos-Gragera R, Carulla M, de Munain AL, Gregori CS, Chillarón RJ, et al. Lung, breast and colorectal cancer incidence by socioeconomic status in Spain: A population-based multilevel study. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Oct 1];13(11):2820. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/11/2820/htm>
29. 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* [Internet]. 2019 [cited 2024 Oct 1];8(4):461–75. Available from: <https://tlcr.amegroups.org/article/view/31045/html>
30. Ruano-Ravina A, Varela Lema L, García Talavera M, García Gómez M, González Muñoz S, Santiago-Pérez MI, et al. Lung cancer mortality attributable to residential radon exposure in Spain and its regions. *Environ Res*. 2021 Aug 1;199:111372.
31. Roura P, Puigoriol E, Altimiras J, Batiste-Alentorn E, Dégano IR. Trend and Joinpoint Analysis of Cancer Incidence and 1-Year Mortality in North-East Spain 2005–2020. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 Oct 1];15(23):5527. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/23/5527/htm>
32. Travier N, Fu M, Romaguera A, Martín-Cantera C, Fernández E, Vidal C, et al. 6-Year Risk of Developing Lung Cancer in Spain: Analysis by Autonomous Communities. *Arch Bronconeumol*. 2021 Aug 1;57(8):521–7.
33. Cordoba JF, Morales S, Adaniel C, Rodriguez JV, Galindo ÁR, Salud A. LUNG cancer in Lleida: An epidemiologic study. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2019 May 20 [cited 2024 Oct 1];37(15_suppl):e20003–e20003. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.e20003
34. Red Española de Registros de Cáncer. ESTIMACIONES DE LA INCIDENCIA DEL CÁNCER EN ESPAÑA. 2023 Jan.
35. Bernal M, Gómez G, Gómez F. Incremento notable del cáncer de pulmón en mujeres españolas desde el año 2000. *Oncología (Barcelona)* [Internet]. 2005 [cited 2024 Oct 1];28(6):28–33. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0378-48352005000600004&lng=es&nrm=iso&tlng=es

36. Estadísticas del cáncer [Internet]. [cited 2024 Oct 1]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/estadisticas>
37. Wang X, Wang T, Hua J, Cai M, Qian Z, Wang C, et al. Histological types of lung cancer attributable to fine particulate, smoking, and genetic susceptibility. *Science of The Total Environment*. 2023 Feb 1;858:159890.
38. Hutchinson BD, Shroff GS, Truong MT, Ko JP. Spectrum of Lung Adenocarcinoma. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 2019 Jun 1;40(3):255–64.
39. Desrichard A, Kuo F, Chowell D, Lee KW, Riaz N, Wong RJ, et al. Tobacco Smoking-Associated Alterations in the Immune Microenvironment of Squamous Cell Carcinomas. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2024 Oct 1];110(12):1386–92. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/jnci/djy060>
40. Greillier L, Cortot AB, Viguier J, Brignoli-Guibaudet L, Lhomel C, Eisinger F, et al. Perception of Lung Cancer Risk: Impact of Smoking Status and Nicotine Dependence. *Curr Oncol Rep*. 2018 Feb 5;20(S1):18.
41. Yoshida K, Gowers KHC, Lee-Six H, Chandrasekharan DP, Coorens T, Maughan EF, et al. Tobacco smoking and somatic mutations in human bronchial epithelium. *Nature* 2020 578:7794 [Internet]. 2020 Jan 29 [cited 2024 Oct 1];578(7794):266–72. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-1961-1>
42. Kwak K, Kang D, Paek D. Environmental exposure to asbestos and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2024 Oct 1];79(3):207–14. Available from: <https://oem.bmj.com/content/79/3/207>
43. Kwak K, Paek D, Zoh KE. Exposure to asbestos and the risk of colorectal cancer mortality: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med* [Internet]. 2019 Nov 1 [cited 2024 Oct 1];76(11):861–71. Available from: <https://oem.bmj.com/content/76/11/861>
44. Klebe S, Leigh J, Henderson DW, Nurminen M. Asbestos, Smoking and Lung Cancer: An Update. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2020, Vol 17, Page 258 [Internet]. 2019 Dec 30 [cited 2024 Oct 1];17(1):258. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/1/258/htm>
45. Corrales L, Rosell R, Cardona AF, Martín C, Zatarain-Barrón ZL, Arrieta O. Lung cancer in never smokers: The role of different risk factors other than tobacco smoking. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2020 Apr 1;148:102895.
46. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med*. 2020 Mar 1;41(1):1–24.
47. 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* 2019, Vol 11, Page 204 [Internet]. 2019 Feb 10 [cited 2024 Oct 1];11(2):204. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/11/2/204/htm>
48. Su C, Pan M, Liu N, Zhang Y, Kan H, Zhao Z, et al. Lung cancer as adverse health effect by indoor radon exposure in China from 2000 to 2020: A systematic review and meta-analysis. *Indoor Air* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2024 Oct 1];32(11):e13154. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ina.13154>
49. Richardson DB, Rager E, Demers PA, Do MT, Fenske N, Deffner V, et al. Lung Cancer and Radon: Pooled Analysis of Uranium Miners Hired in 1960 or Later. *Environ Health*

- Perspect [Internet]. 2022 May 1 [cited 2024 Oct 1];130(5). Available from: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/EHP10669>
50. Hofman P, Mani SA, Calin GA, Wistuba II, Bianchi F, Riudavets M, et al. Radon and Lung Cancer: Current Trends and Future Perspectives. *Cancers* 2022, Vol 14, Page 3142 [Internet]. 2022 Jun 27 [cited 2024 Oct 1];14(13):3142. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/13/3142/htm>
 51. Lorenzo-Gonzalez M, Ruano-Ravina A, Torres-Duran M, Kelsey KT, Provencio M, Parente-Lamelas I, et al. Lung cancer risk and residential radon exposure: A pooling of case-control studies in northwestern Spain. *Environ Res.* 2020 Oct 1;189:109968.
 52. Mitiushkina N V., Kholmatov MM, Venina AR, Tiurin VI, Yanus GA, Sokolova TN, et al. PCR-based detection of EGFR, ALK, KRAS and BRAF mutations in Russian patients with lung adenocarcinoma: A single-center experience. *Neoplasma.* 2018;65(6):972–9.
 53. Ellison G, Zhu G, Moulis A, Dearden S, Speake G, McCormack R. EGFR mutation testing in lung cancer: a review of available methods and their use for analysis of tumour tissue and cytology samples. *J Clin Pathol* [Internet]. 2013 Feb 1 [cited 2024 Jun 25];66(2):79–89. Available from: <https://jcp.bmj.com/content/66/2/79>
 54. Jung HA, Park B, Park S, Sun JM, Lee SH, Ahn JS, et al. Clinical trial versus standard of care in EGFR-wild type and ALK- negative lung adenocarcinoma: A propensity-matched analysis. https://doi.org/10.1200/JCO20234116_suppl.e21116 [Internet]. 2023 May 31 [cited 2024 Jun 25];41(16_suppl):e21116–e21116. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e21116
 55. Remon J, Nadal E, Dómine M, Ruffinelli J, García Y, Pardo JC, et al. Malignant pleural mesothelioma: Treatment patterns and outcomes from the Spanish Lung Cancer Group. *Lung Cancer* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 Oct 1];147:83–90. Available from: <http://www.lungcancerjournal.info/article/S0169500220305080/fulltext>
 56. Nooreldeen R, Bach H. Current and Future Development in Lung Cancer Diagnosis. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021 Aug 2 [cited 2024 Jan 27];22(16). Available from: </pmc/articles/PMC8395394/>
 57. Deshpand R, Chandra M, Rauthan A. Evolving trends in lung cancer: Epidemiology, diagnosis, and management. *Indian J Cancer* [Internet]. 2022 Mar 1 [cited 2024 Jan 27];59(5):S90–105. Available from: https://journals.lww.com/indianjcancer/fulltext/2022/59001/evolving_trends_in_lung_cancer__epidemiology,.8.aspx
 58. Sullivan FM, van Beusekom M. Early diagnosis of lung cancer in people most at risk. *British Journal of General Practice* [Internet]. 2020 Dec 1 [cited 2024 Oct 1];70(701):572–3. Available from: <https://bjgp.org/content/70/701/572>
 59. Bernhardson BM, Tishelman C, Rasmussen BH, Hajdarevic S, Malmström M, Hasle TLO, et al. Sensations, symptoms, and then what? Early bodily experiences prior to diagnosis of lung cancer. *PLoS One* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2024 Oct 1];16(3):e0249114. Available from: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0249114>
 60. Cassim S, Chepulis L, Keenan R, Kidd J, Firth M, Lawrenson R. Patient and carer perceived barriers to early presentation and diagnosis of lung cancer: A systematic review. *BMC Cancer* [Internet]. 2019 Jan 8 [cited 2024 Oct 1];19(1):1–14. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-018-5169-9>

61. Ruano-Raviña A, Provencio M, Calvo De Juan V, Carcereny E, Moran T, Rodriguez-Abreu D, et al. Lung cancer symptoms at diagnosis: Results of a nationwide registry study. *ESMO Open* [Internet]. 2020 Nov 19 [cited 2024 Oct 1];5(6):e001021. Available from: <http://www.esmoopen.com/article/S2059702920327563/fulltext>
62. Li Y, Du Y, Huang Y, Zhao Y, Sidorenkov G, Vonder M, et al. Community-based lung cancer screening by low-dose computed tomography in China: First round results and a meta-analysis. *Eur J Radiol* [Internet]. 2021 Nov 1 [cited 2024 Oct 1];144. Available from: <http://www.ejradiology.com/article/S0720048X21004691/fulltext>
63. Snowsill T, Yang H, Griffin E, Long L, Varley-Campbell J, Coelho H, et al. Low-dose computed tomography for lung cancer screening in high-risk populations: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2018 Dec 4;22(69):1–276.
64. Ministerio de Sanidad. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud Actualización aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, el 24 de febrero de 2021. 2021.
65. Zalcman G, Mazieres J, Greillier L, Brosseau S, Lantuejoul S, Do P, et al. Second/third-line nivolumab vs nivo plus ipilimumab in malignant pleural mesothelioma: Long-term results of IFCT-1501 MAPS2 phase IIR trial with a focus on hyperprogression (HPD). *Annals of Oncology*. 2019 Oct;30:v747.
66. Han X, Fan J, Li Y, Cao Y, Gu J, Jia X, et al. Value of CT features for predicting EGFR mutations and ALK positivity in patients with lung adenocarcinoma. *Scientific Reports* 2021 11:1 [Internet]. 2021 Mar 11 [cited 2024 Jun 25];11(1):1–13. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-83646-7>
67. Xie F, Zheng X, Mao X, Zhao R, Ye J, Zhang Y, et al. Next-Generation Sequencing for Genotyping of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration Samples in Lung Cancer. *Annals of Thoracic Surgery* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2024 Jun 25];108(1):219–26. Available from: <http://www.annalsthoracicsurgery.org/article/S0003497519303479/fulltext>
68. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 May [cited 2024 Oct 1];71(3):209–49. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/>
69. Moore BA, Barnett JE. Lung Cancer. *Case Studies in Clinical Psychological Science: Bridging the Gap from Science to Practice* [Internet]. 2021 [cited 2024 Oct 1];(August):1–7. Available from: <https://academic.oup.com/book/33121/chapter/284165853>
70. Pennycuik A, Janes SM. On the origin of lung cancers. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2020 Mar 15 [cited 2024 Oct 2];201(6):646–7. Available from: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/833004v1>.
71. Sainz De Aja J, Dost AFM, Kim CF, Sainz De Aja A, Afm D, Cf K, et al. Alveolar progenitor cells and the origin of lung cancer. *J Intern Med* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2024 Oct 2];289(5):629–35. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/joim.13201>
72. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, et al. Molecular and Morphological Profiling of Lung Cancer: A Foundation for “Next-Generation” Pathologists

- and Oncologists. *Cancers* 2019, Vol 11, Page 599 [Internet]. 2019 Apr 29 [cited 2024 Oct 2];11(5):599. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/11/5/599/htm>
73. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. *Nature Reviews Disease Primers* 2021 7:1 [Internet]. 2021 Jan 14 [cited 2024 Oct 2];7(1):1–20. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-020-00235-0>
74. Wang S, Zhang J, Xu W, Bao H, Fan X, Jiang Y, et al. The spatiotemporal evolution of early-stage non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2019 May 20 [cited 2024 Oct 2];37(15_suppl):8539–8539. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.8539
75. Seguin L, Durandy M, Feral CC. Lung Adenocarcinoma Tumor Origin: A Guide for Personalized Medicine. *Cancers* 2022, Vol 14, Page 1759 [Internet]. 2022 Mar 30 [cited 2024 Oct 2];14(7):1759. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/7/1759/htm>
76. Altorki NK, Markowitz GJ, Gao D, Port JL, Saxena A, Stiles B, et al. The lung microenvironment: an important regulator of tumour growth and metastasis. *Nature Reviews Cancer* 2018 19:1 [Internet]. 2018 Dec 10 [cited 2024 Oct 2];19(1):9–31. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41568-018-0081-9>
77. Osborne JK, Minna JD. Lung Cancer Cell of Origin: Controversy and Clinical Translational Implications. *Cancer Res* [Internet]. 2022 Mar 15 [cited 2024 Oct 2];82(6):972–3. Available from: [/cancerres/article/82/6/972/682060/Lung-Cancer-Cell-of-Origin-Controversy-and](https://cancerres.aacr.org/article/82/6/972/682060/Lung-Cancer-Cell-of-Origin-Controversy-and)
78. Tang WF, Wu M, Bao H, Xu Y, Lin JS, Liang Y, et al. Timing and Origins of Local and Distant Metastases in Lung Cancer. *Journal of Thoracic Oncology* [Internet]. 2021 Jul 1 [cited 2024 Oct 2];16(7):1136–48. Available from: <http://www.jto.org/article/S1556086421017469/fulltext>
79. Relli V, Trerotola M, Guerra E, Alberti S. Abandoning the Notion of Non-Small Cell Lung Cancer. *Trends Mol Med* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2024 Oct 2];25(7):585–94. Available from: <http://www.cell.com/article/S1471491419301017/fulltext>
80. Rampinelli C, Passaro A, Casiraghi M, Fanciullo C. Non-Small Cell Lung Cancer: Common Types. 2020 [cited 2024 Oct 2];47–61. Available from: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-27233-3_3
81. Rudin CM, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. *Nature Reviews Disease Primers* 2021 7:1 [Internet]. 2021 Jan 14 [cited 2024 Oct 2];7(1):1–20. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41572-020-00235-0>
82. Thai AA, Solomon BJ, Sequist L V., Gainor JF, Heist RS. Lung cancer. *The Lancet* [Internet]. 2021 Aug 7 [cited 2024 Oct 2];398(10299):535–54. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673621003123/fulltext>
83. Schwendenwein A, Megyesfalvi Z, Barany N, Valko Z, Bugyik E, Lang C, et al. Molecular profiles of small cell lung cancer subtypes: therapeutic implications. *Mol Ther Oncolytics* [Internet]. 2021 Mar 26 [cited 2024 Oct 2];20:470–83. Available from: <http://www.cell.com/article/S237277052100022X/fulltext>
84. Ruiz-Cordero R, Devine WP. Targeted Therapy and Checkpoint Immunotherapy in Lung Cancer. *Surg Pathol Clin* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2024 Oct 2];13(1):17–33. Available from: <http://www.surgpath.theclinics.com/article/S1875918119300881/fulltext>

85. Sadate A, Occean B V., Beregi JP, Hamard A, Addala T, de Forges H, et al. Systematic review and meta-analysis on the impact of lung cancer screening by low-dose computed tomography. *Eur J Cancer* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2024 Oct 1];134:107–14. Available from: <http://www.ejancer.com/article/S0959804920302392/fulltext>
86. black william. Patient and Physician Guide: National Lung Screening Trial (NLST).
87. Panunzio A, Sartori P. Lung Cancer and Radiological Imaging. *Curr Radiopharm* [Internet]. 2020 May 23 [cited 2024 Oct 2];13(3):238–42. Available from: <https://www.eurekaselect.com/article/106857>
88. Thakur SK, Singh DP, Choudhary J. Lung cancer identification: a review on detection and classification. *Cancer and Metastasis Reviews* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 Oct 2];39(3):989–98. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10555-020-09901-x>
89. 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* [Internet]. 1984 Jul 1 [cited 2024 Oct 2];86(1):44–53. Available from: <http://journal.chestnet.org/article/S0012369215403265/fulltext>
90. Mountain CF. The New International Staging System for Lung Cancer. *Surgical Clinics of North America*. 1987 Oct 1;67(5):925–35.
91. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest* [Internet]. 1997 Jun 1 [cited 2024 Oct 2];111(6):1710–7. Available from: <http://journal.chestnet.org/article/S0012369215470667/fulltext>
92. Paing MP, Hamamoto K, Tungjitkusolmun S, Pintavirooj C. Automatic Detection and Staging of Lung Tumors using Locational Features and Double-Staged Classifications. *Applied Sciences* 2019, Vol 9, Page 2329 [Internet]. 2019 Jun 6 [cited 2024 Oct 2];9(11):2329. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-3417/9/11/2329/htm>
93. Kandathil A, Kay FU, Butt YM, Wachsmann JW, Subramaniam RM. Role of FDG PET/CT in the Eighth Edition of TNM Staging of Non-Small Cell Lung Cancer. <https://doi.org/101148/rg2018180060> [Internet]. 2018 Nov 13 [cited 2024 Oct 2];38(7):2134–49. Available from: <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/rg.2018180060>
94. Shah P, Sands J. Consensus on Molecular Testing in Lung Cancer. *Current Pulmonology Reports* 2018 7:2 [Internet]. 2018 May 19 [cited 2024 Jun 25];7(2):49–55. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13665-018-0201-8>
95. Zhao Y, Wang S, Zhang B, Qiao R, Xu J, Zhang L, et al. Clinical Management of Non-Small Cell Lung Cancer with Concomitant EGFR Mutations and ALK Rearrangements: Efficacy of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors and Crizotinib. *Target Oncol* [Internet]. 2019 Jul 1 [cited 2024 Jun 25];14(2):169–78. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11523-019-00628-6>
96. Wang X, Chen S, Emerson RE, Wu HH, Cramer HM, Curless K, et al. Molecular Testing for EGFR Mutations and ALK Rearrangements in the Cytological Specimens from the Patients with Non-Small Cell Lung Cancer. *Applied Immunohistochemistry and Molecular Morphology* [Internet]. 2019 Feb 1 [cited 2024 Jun 25];27(2):119–24. Available from: https://journals.lww.com/appliedimmunohist/fulltext/2019/02000/molecular_testing_for_egfr_mutations_and_alk.6.aspx

97. Chen Y, Yang Y, Ma L, Zhu H, Feng T, Jiang S, et al. Prediction of EGFR mutations by conventional CT-features in advanced pulmonary adenocarcinoma. *Eur J Radiol* [Internet]. 2019 Mar 1 [cited 2024 Jun 25];112:44–51. Available from: <http://www.ejradiology.com/article/S0720048X19300051/fulltext>
98. Li S, Ding C, Zhang H, Song J, Wu L. Radiomics for the prediction of EGFR mutation subtypes in non-small cell lung cancer. *Med Phys* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2024 Jun 25];46(10):4545–52. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mp.13747>
99. Byakhova MM, Zavalishina LE, Andreeva YY, Tyulyandin SA, Tsimafeyev I V., Imyaninov EN, et al. Epidemiologiya i diagnostika mutatsii v gene ALK u patsientov s nemelkokoletchnym rakom legkogo v Moskovskoi oblasti. *Arkh Patol.* 2020;82(3):18–23.
100. Li M, Zhang L, Tang W, Ma PQ, Zhou LN, Jin YJ, et al. Quantitative features of dual-energy spectral computed tomography for solid lung adenocarcinoma with EGFR and KRAS mutations, and ALK rearrangement: a preliminary study. *Transl Lung Cancer Res* [Internet]. 2019 [cited 2024 Jun 25];8(4):401–12. Available from: <https://tlcr.amegroups.org/article/view/31116/html>
101. Veluswamy R, Mack PC, Houldsworth J, Elkhoully E, Hirsch FR. KRAS G12C–Mutant Non–Small Cell Lung Cancer: Biology, Developmental Therapeutics, and Molecular Testing. *Journal of Molecular Diagnostics* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2024 Oct 2];23(5):507–20. Available from: <http://www.jmdjournal.org/article/S1525157821000386/fulltext>
102. Fois SS, Paliogiannis P, Zinellu A, Fois AG, Cossu A, Palmieri G. Molecular Epidemiology of the Main Druggable Genetic Alterations in Non-Small Cell Lung Cancer. *International Journal of Molecular Sciences* 2021, Vol 22, Page 612 [Internet]. 2021 Jan 9 [cited 2024 Oct 2];22(2):612. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/2/612/htm>
103. Martianov AS, Mitushkina N V., Ershova AN, Martynenko DE, Bubnov MG, Amankwah P, et al. KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and MSI Status in a Large Consecutive Series of Colorectal Carcinomas. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 Oct 2];24(5):4868. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/5/4868/htm>
104. Melosky B, Wheatley-Price P, Juergens RA, Sacher A, Leighl NB, Tsao MS, et al. The rapidly evolving landscape of novel targeted therapies in advanced non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* [Internet]. 2021 Oct 1 [cited 2024 Oct 2];160:136–51. Available from: <http://www.lungcancerjournal.info/article/S0169500221004293/fulltext>
105. Song Z, Xu C, He Y, Li F, Wang W, Zhu Y, et al. Simultaneous Detection of Gene Fusions and Base Mutations in Cancer Tissue Biopsies by Sequencing Dual Nucleic Acid Templates in Unified Reaction. *Clin Chem* [Internet]. 2020 Jan 1 [cited 2024 Oct 2];66(1):178–87. Available from: <https://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2019.308833>
106. Ji X, Che N, Lin R, Chen J, Wu X. Efficient ten-gene analysis of NSCLC tissue samples by next-generation sequencing. *Pathol Res Pract.* 2019 May 1;215(5):1066–70.
107. Rolfo C, Del Re M, Liang W, Li C, He Q, Liang H, et al. Diagnostic Accuracy of Droplet Digital PCR and Amplification Refractory Mutation System PCR for Detecting EGFR Mutation in Cell-Free DNA of Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Front Oncol* [Internet]. 2020 Mar 3 [cited 2024 Jun 25];10:498670. Available from: www.frontiersin.org
108. Tang Z, Wang L, Tang G, Jeffrey Medeiros L. Fluorescence in Situ Hybridization (FISH) for Detecting Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) Rearrangement in Lung Cancer: Clinically Relevant Technical Aspects. *International Journal of Molecular Sciences* 2019, Vol 20,

Page 3939 [Internet]. 2019 Aug 13 [cited 2024 Oct 2];20(16):3939. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/16/3939/htm>

109. Zito Marino F, Rossi G, Cozzolino I, Montella M, Micheli M, Bogina G, et al. Multiplex fluorescence in situ hybridisation to detect anaplastic lymphoma kinase and ROS proto-oncogene 1 receptor tyrosine kinase rearrangements in lung cancer cytological samples. *J Clin Pathol* [Internet]. 2020 Feb 1 [cited 2024 Oct 2];73(2):96–101. Available from: <https://jcp.bmj.com/content/73/2/96>
110. Chrzanowska NM, Kowalewski J, Lewandowska MA, Tylkowski B, Bajek A, Roszkowski K. Use of Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) in Diagnosis and Tailored Therapies in Solid Tumors. *Molecules* 2020, Vol 25, Page 1864 [Internet]. 2020 Apr 17 [cited 2024 Oct 2];25(8):1864. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/25/8/1864/htm>
111. Cainap C, Balacescu O, Cainap SS, Pop LA. Next Generation Sequencing Technology in Lung Cancer Diagnosis. *Biology* 2021, Vol 10, Page 864 [Internet]. 2021 Sep 3 [cited 2024 Oct 2];10(9):864. Available from: <https://www.mdpi.com/2079-7737/10/9/864/htm>
112. Qiu T, Zhi X, Ren S. Recent advance of next-generation sequencing in patients with lung cancer. *Expert Rev Mol Diagn* [Internet]. 2023 Nov 2 [cited 2024 Oct 2];23(11):959–70. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14737159.2023.2260755>
113. Simarro J, Pérez-Simó G, Mancheño N, Ansotegui E, Muñoz-Núñez CF, Gómez-Codina J, et al. Impact of Molecular Testing Using Next-Generation Sequencing in the Clinical Management of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer in a Public Healthcare Hospital. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 Oct 2];15(6):1705. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/6/1705/htm>
114. Kemper M, Krekeler C, Menck K, Lenz G, Evers G, Schulze AB, et al. Liquid Biopsies in Lung Cancer. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 Oct 2];15(5):1430. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/5/1430/htm>
115. Freitas C, Sousa C, Machado F, Serino M, Santos V, Cruz-Martins N, et al. The Role of Liquid Biopsy in Early Diagnosis of Lung Cancer. *Front Oncol* [Internet]. 2021 Apr 16 [cited 2024 Oct 2];11:634316. Available from: www.frontiersin.org
116. Nagasaka M, Uddin MH, Al-Hallak MN, Rahman S, Balasubramanian S, Sukari A, et al. Liquid biopsy for therapy monitoring in early-stage non-small cell lung cancer. *Molecular Cancer* 2021 20:1 [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Oct 2];20(1):1–16. Available from: <https://molecular-cancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-021-01371-1>
117. Arriola E, Bernabé R, Campelo RG, Biscuola M, Enguita AB, López-Ríos F, et al. Cost-Effectiveness of Next-Generation Sequencing Versus Single-Gene Testing for the Molecular Diagnosis of Patients With Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer From the Perspective of Spanish Reference Centers. *JCO Precis Oncol* [Internet]. 2023 Mar [cited 2024 Oct 2];(7). Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/PO.22.00546>
118. 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* [Internet]. 2019 [cited 2024 Oct 2];8(4):461–75. Available from: <https://tlcr.amegroups.org/article/view/31045/html>
119. Kropf J, Kuo E, Cusco J, Tseng J, Laughlin AI, Cheung WL. Impact of tissue biomarker testing by in-house platform on result times in metastatic non-small cell lung cancer. *JCO*

- Oncol Pract [Internet]. 2023 Nov [cited 2024 Oct 2];19(11_suppl):49–49. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/OP.2023.19.11_suppl.49
120. Whooley P, Guinee D, Mandelson MT, Hubka M, Kuppusamy M, Chu F, et al. Comparison of PCR/FISH testing and next generation sequencing (NGS) in molecular diagnosis of advanced-stage lung adenocarcinoma. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2018 Oct 20 [cited 2024 Oct 2];36(30_suppl):262–262. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2018.36.30_suppl.262
121. Megahed A, Zheng D, Chen LH, Haque R, McGary EC. Impact of next generation sequencing on a clinicians' first line treatment decision in patients with stage IV non-small cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2024 Oct 2];41(16_suppl):e21160–e21160. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.e21160
122. Costa PA, Saul EE, Paul Y, Iyer S, da Silva LL, Tamariz L, et al. Prevalence of Targetable Mutations in Black Patients With Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JCO Oncol Pract* [Internet]. 2021 May 11 [cited 2024 Jun 25];17(5):e629–36. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/OP.20.00961>
123. Agazzi GM, Ravanelli M, Roca E, Medicina D, Balzarini P, Pessina C, et al. CT texture analysis for prediction of EGFR mutational status and ALK rearrangement in patients with non-small cell lung cancer. *Radiologia Medica* [Internet]. 2021 Jun 1 [cited 2024 Jun 25];126(6):786–94. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11547-020-01323-7>
124. Ma JW, Li M. Molecular typing of lung adenocarcinoma with computed tomography and CT image-based radiomics: a narrative review of research progress and prospects. *Transl Cancer Res* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2024 Jun 25];10(9):4217–31. Available from: <https://tcr.amegroups.org/article/view/56484/html>
125. Saman H, Raza A, Patil K, Uddin S, Crnogorac-Jurcevic T. Non-Invasive Biomarkers for Early Lung Cancer Detection. *Cancers* 2022, Vol 14, Page 5782 [Internet]. 2022 Nov 24 [cited 2024 Oct 2];14(23):5782. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/23/5782/htm>
126. Herath S, Sadeghi Rad H, Radfar P, Ladwa R, Warkiani M, O'Byrne K, et al. The Role of Circulating Biomarkers in Lung Cancer. *Front Oncol* [Internet]. 2022 Jan 21 [cited 2024 Oct 2];11:801269. Available from: <https://app.biorender.com/biorender-templates>.
127. Endris V, Buchhalter I, Allgäuer M, Rempel E, Lier A, Volckmar AL, et al. Measurement of tumor mutational burden (TMB) in routine molecular diagnostics: in silico and real-life analysis of three larger gene panels. *Int J Cancer* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2024 Oct 2];144(9):2303–12. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ijc.32002>
128. Li Y, Jiang W, Li T, Li M, Li X, Zhang Z, et al. Identification of a small mutation panel of coding sequences to predict the efficacy of immunotherapy for lung adenocarcinoma. *J Transl Med* [Internet]. 2020 Jan 14 [cited 2024 Oct 2];18(1):1–12. Available from: <https://translational-medicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12967-019-02199-6>
129. Leest P van der, Janning M, Rifaella N, Azpurua MLA, Kropidlowski J, Loges S, et al. Detection and Monitoring of Tumor-Derived Mutations in Circulating Tumor DNA Using the UltraSEEK Lung Panel on the MassARRAY System in Metastatic Non-Small Cell Lung

- Cancer Patients. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2024 Oct 2];24(17):13390. Available from: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/17/13390/htm>
130. Maleki N, Zeinali Y, Niaki STA. A k-NN method for lung cancer prognosis with the use of a genetic algorithm for feature selection. *Expert Syst Appl*. 2021 Feb 1;164:113981.
 131. Chabon JJ, Hamilton EG, Kurtz DM, Esfahani MS, Moding EJ, Stehr H, et al. Integrating genomic features for non-invasive early lung cancer detection. *Nature* 2020 580:7802 [Internet]. 2020 Mar 25 [cited 2024 Oct 2];580(7802):245–51. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41586-020-2140-0>
 132. Yuan M, Huang LL, Chen JH, Wu J, Xu Q. The emerging treatment landscape of targeted therapy in non-small-cell lung cancer. *Signal Transduction and Targeted Therapy* 2019 4:1 [Internet]. 2019 Dec 17 [cited 2024 Oct 2];4(1):1–14. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41392-019-0099-9>
 133. Chockalingam A, Konstantinidis M, Koo B, Moon JT, Tran A, Nourouzpour S, et al. Surgical resection, radiotherapy and percutaneous thermal ablation for treatment of stage 1 non-small cell lung cancer: protocol for a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* [Internet]. 2022 Jun 1 [cited 2024 Oct 2];12(6):e057638. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/content/12/6/e057638>
 134. Sedighim S, Frank MI, Heutlinger O, Lee C, Hachey SJ, Keshava HB. A Systematic Review of Short-Term Outcomes of Minimally Invasive Thoracoscopic Surgery for Lung Cancer after Neoadjuvant Systemic Therapy. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023 Aug 1 [cited 2024 Oct 2];15(15):3908. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/15/3908/htm>
 135. Hoy H, Lynch T, Beck M. Surgical Treatment of Lung Cancer. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2019 Sep 1;31(3):303–13.
 136. Shinde A, Li R, Kim J, Salgia R, Hurria A, Amini A. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for early-stage lung cancer in the elderly. *Semin Oncol*. 2018 Aug 1;45(4):210–9.
 137. Eriguchi T, Takeda A, Nemoto T, Tsurugai Y, Sanuki N, Tateishi Y, et al. Relationship between Dose Prescription Methods and Local Control Rate in Stereotactic Body Radiotherapy for Early Stage Non-Small-Cell Lung Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022 Aug 1 [cited 2024 Oct 2];14(15):3815. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/15/3815/htm>
 138. Knap MM, Khan S, Khalil AA, Møller DS, Hoffmann L. Outcome of conventional radiotherapy in small centrally located tumours or lymph nodes: minimal toxicity, remarkable survival but challenging loco-regional control. *Acta Oncol (Madr)* [Internet]. 2023 [cited 2024 Oct 2];62(11):1433–9. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/0284186X.2023.2257872>
 139. Ball D, Mai GT, Vinod S, Babington S, Ruben J, Kron T, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard radiotherapy in stage 1 non-small-cell lung cancer (TROG 09.02 CHISEL): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2019 Apr 1 [cited 2024 Oct 2];20(4):494–503. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1470204518308969/fulltext>
 140. Chen Q, Li Y, Cheng Q, Van Valkenburgh J, Sun X, Zheng C, et al. EGFR Mutation Status and Subtypes Predicted by CT-Based 3D Radiomic Features in Lung Adenocarcinoma. *Onco Targets Ther* [Internet]. 2022 May 30 [cited 2024 Jun 25];15:597–608. Available

from: <https://www.dovepress.com/egfr-mutation-status-and-subtypes-predicted-by-ct-based-3d-radiomic-fe-peer-reviewed-fulltext-article-OTT>

141. Wang C, Lu X. Targeting MET: Discovery of Small Molecule Inhibitors as Non-Small Cell Lung Cancer Therapy. *J Med Chem* [Internet]. 2023 Jun 22 [cited 2024 Oct 3];66(12):7670–97. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/abs/10.1021/acs.jmedchem.3c00028>
142. De Mello RA, Neves NM, Amaral GA, Lippo EG, Castelo-Branco P, Pozza DH, et al. The Role of MET Inhibitor Therapies in the Treatment of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Medicine* 2020, Vol 9, Page 1918 [Internet]. 2020 Jun 19 [cited 2024 Oct 3];9(6):1918. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/6/1918/htm>
143. Li ZQ, Yan HC, Gu JJ, Yang YL, Zhang MK, Fang XJ. Comparative efficacy and safety of PD-1/PD-L1 Inhibitors versus platinum-based chemotherapy for the first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer: a meta analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2020 Oct 1;160:105194.
144. Luo H, Song G, Wang D, Li M, Dai N. Combining PD-1 or PD-L1 inhibitors with chemotherapy is a good strategy for the treatment of extensive small cell lung cancer: A retrospective analysis of clinical studies. *Front Immunol.* 2022 Dec 5;13:1059557.
145. Huo G, Liu W, Chen P. Inhibitors of PD-1 in Non-Small Cell Lung Cancer: A Meta-Analysis of Clinical and Molecular Features. *Front Immunol* [Internet]. 2022 Apr 5 [cited 2024 Oct 3];13:875093. Available from: www.frontiersin.org
146. Pasqualotto E, Moraes FCA de, Chavez MP, Souza MEC, Rodrigues ALS de O, Ferreira ROM, et al. PD-1/PD-L1 Inhibitors plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for Resectable Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2024 Oct 3];15(21):5143. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/21/5143/htm>
147. Yang S, Zhang Z, Wang Q. Emerging therapies for small cell lung cancer. Vol. 12, *Journal of Hematology and Oncology*. BioMed Central Ltd.; 2019.
148. Bogart JA, Waqar SN, Mix MD. Radiation and Systemic Therapy for Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2022 Feb 20 [cited 2024 Oct 3];40(6):661–70. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.21.01639>
149. Petty WJ, Paz-Ares L. Emerging Strategies for the Treatment of Small Cell Lung Cancer: A Review. *JAMA Oncol* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 Oct 3];9(3):419–29. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaoncology/fullarticle/2799492>
150. Kietga G, Mosse W, Agbanglanon P, Compaore B, Nchepo D, Seka E, et al. Palliative Treatment of Locally Advanced Non Metastatic Lung Cancer. *J Cancer Ther* [Internet]. 2021 Feb 8 [cited 2024 Oct 3];12(2):71–7. Available from: <https://www.scirp.org/journal/paperinformation?paperid=107118>
151. Moeller B, Balagamwala EH, Chen A, Creach KM, Giaccone G, Koshy M, et al. Palliative thoracic radiation therapy for non-small cell lung cancer: 2018 Update of an American Society for Radiation Oncology (ASTRO) Evidence-Based Guideline. *Pract Radiat Oncol* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2024 Oct 3];8(4):245–50. Available from: <http://www.practicalradonc.org/article/S1879850018300699/fulltext>

152. Jumeau R, Vilotte F, Durham AD, Ozsahin EM. Current landscape of palliative radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2024 Oct 3];8(Suppl 2):S192–201. Available from: <https://tlcr.amegroups.org/article/view/31107/html>
153. Chen H, Ishihara M, Horita N, Kazahari H, Ochiai R, Tanzawa S, et al. Effect of adjuvant and palliative chemotherapy in large cell neuroendocrine carcinoma of the lung: A systematic review and meta-analysis. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Oct 3];13(23):5948. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6694/13/23/5948/htm>
154. Han E, Wu X, Keirns D, Silberstein PT. Palliative care usage in large cell lung carcinoma: An analysis of the National Cancer Database. *JCO Oncol Pract* [Internet]. 2023 Nov [cited 2024 Oct 3];19(11_suppl):266–266. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/OP.2023.19.11_suppl.266
155. Chen M, Yu H, Yang L, Yang H, Cao H, Lei L, et al. Combined early palliative care for non-small-cell lung cancer patients: a randomized controlled trial in Chongqing, China. *Front Oncol* [Internet]. 2023 Sep 14 [cited 2024 Oct 3];13:1184961. Available from: www.chictr.org.cn
156. Gkikas A, Kakos C, Lampridis S, Godolphin PJ, Patrini D. Preoperative prognostic factors for 5-year survival following pulmonary metastasectomy from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 Oct 3];63(3):59. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/ejcts/ezad059>
157. Araghi M, Fidler-Benaoudia M, Arnold M, Rutherford M, Bardot A, Ferlay J, et al. International differences in lung cancer survival by sex, histological type and stage at diagnosis: an ICBP SURVMARK-2 Study. *Thorax* [Internet]. 2022 Apr 1 [cited 2024 Oct 3];77(4):378–90. Available from: <https://thorax.bmj.com/content/77/4/378>
158. Yu G, Liu X, Li Y, Zhang Y, Yan R, Zhu L, et al. The nomograms for predicting overall and cancer-specific survival in elderly patients with early-stage lung cancer: A population-based study using SEER database. *Front Public Health* [Internet]. 2022 Sep 8 [cited 2024 Oct 3];10:946299. Available from: <http://seer.cancer>.
159. van Laar M, van Amsterdam WAC, van Lindert ASR, de Jong PA, Verhoeff JJC. Prognostic factors for overall survival of stage III non-small cell lung cancer patients on computed tomography: A systematic review and meta-analysis. *Radiotherapy and Oncology* [Internet]. 2020 Oct 1 [cited 2024 Oct 3];151:152–75. Available from: <http://www.thegreenjournal.com/article/S0167814020306745/fulltext>
160. Yang Y, Shen C, Shao J, Wang Y, Wang G, Shen A. Based on the Development and Verification of a Risk Stratification Nomogram: Predicting the Risk of Lung Cancer-Specific Mortality in Stage IIIA-N2 Unresectable Large Cell Lung Neuroendocrine Cancer Compared With Lung Squamous Cell Cancer and Lung Adenocarcinoma. *Front Oncol* [Internet]. 2022 Jun 30 [cited 2024 Oct 3];12:825598. Available from: www.frontiersin.org
161. Blanca MJ, Alarcón R, Arnau J, Bono R, Bendayan R. Datos no normales: ¿es el ANOVA una opción válida? *Psicothema*. 2017;29(4):552–7.
162. Andric M, Stockheim J, Rahimli M, Klös M, Esser T, Soldatovic I, et al. Management of acute appendicitis during COVID-19 pandemic. Single center data from a tertiary care

- hospital in Germany. *Innov Surg Sci* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2024 Mar 21];8(2):39. Available from: [/pmc/articles/PMC10696938/](#)
163. Mazzone PJ, Gould MK, Arenberg DA, Chen AC, Choi HK, Detterbeck FC, et al. Management of Lung Nodules and Lung Cancer Screening During the COVID-19 Pandemic: CHEST Expert Panel Report. *Radiol Imaging Cancer* [Internet]. 2020 May 1 [cited 2024 Jan 28];2(3). Available from: [/pmc/articles/PMC7233408/](#)
164. Haineala B, Zgura A, Badiu DC, Iliescu L, Anghel RM, Bacinschi XE. Lung Cancer, Covid-19 Infections and Chemotherapy. *In Vivo (Brooklyn)* [Internet]. 2021 May 1 [cited 2024 Jan 28];35(3):1877. Available from: [/pmc/articles/PMC8193347/](#)
165. Krist AH, Davidson KW, Mangione CM, Barry MJ, Cabana M, Caughey AB, et al. Screening for Lung Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* [Internet]. 2021 Mar 9 [cited 2024 Jan 27];325(10):962–70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33687470/>
166. Singareddy A, Flanagan ME, Samson PP, Waqar SN, Devarakonda S, Ward JP, et al. Trends in Stage I Lung Cancer. *Clin Lung Cancer* [Internet]. 2023 Mar 1 [cited 2024 Jan 27];24(2):114–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36504141/>
167. Bailey C, Black JRM, Reading JL, Litchfield K, Turajlic S, McGranahan N, et al. Tracking Cancer Evolution through the Disease Course. *Cancer Discov* [Internet]. 2021 Apr 4 [cited 2024 Jan 27];11(4):916. Available from: [/pmc/articles/PMC7611362/](#)
168. Boettcher AN, Hammoud DA, Weinberg JB, Agarwal P, Mendiratta-Lala M, Luker GD. Cancer Imaging and Patient Care during the COVID-19 Pandemic. *Radiol Imaging Cancer* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2024 Jan 28];2(6). Available from: [/pmc/articles/PMC7706101/](#)
169. Aboueshia M, Hussein MH, Attia AS, Swinford A, Miller P, Omar M, et al. Cancer and COVID-19: analysis of patient outcomes. *Future Oncology* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2024 Jan 28];17(26):3499–510. Available from: [/pmc/articles/PMC8284249/](#)
170. Keogh JAJ, Chhor AD, Begum H, Akhtar-Danesh N, Finley C. Impact of the COVID-19 pandemic on non–small-cell lung cancer pathologic stage and presentation. *Canadian Journal of Surgery* [Internet]. 2022 Aug 4 [cited 2024 Jan 28];65(4):E496–503. Available from: [/pmc/articles/PMC9363128/](#)
171. Maringe C, Spicer J, Morris M, Purushotham A, Nolte E, Sullivan R, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2020 Aug 1 [cited 2024 Jan 29];21(8):1023. Available from: [/pmc/articles/PMC7417808/](#)
172. Kasymjanova G, Anwar A, Cohen V, Sultanem K, Pepe C, Sakr L, et al. The Impact of COVID-19 on the Diagnosis and Treatment of Lung Cancer at a Canadian Academic Center: A Retrospective Chart Review. *Current Oncology* [Internet]. 2021 Dec 1 [cited 2024 Jan 28];28(6):4247. Available from: [/pmc/articles/PMC8544580/](#)
173. Trivanović D, Peršurić Ž, Agaj A, Jakopović M, Samaržija M, Bitar L, et al. The Interplay of Lung Cancer, COVID-19, and Vaccines. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022 Dec 1 [cited 2024 Jan 28];23(23). Available from: [/pmc/articles/PMC9738445/](#)
174. Mendonça e Silva DR, Fernandes GA, França e Silva ILA, Curado MP. Cancer stage and time from cancer diagnosis to first treatment during the COVID-19 pandemic. *Semin*

- Oncol [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 Jan 28];50(1):60. Available from: [/pmc/articles/PMC10030331/](#)
175. Mariniello DF, Aronne L, Vitale M, Schiattarella A, Pagliaro R, Komici K. Current challenges and perspectives in lung cancer care during COVID-19 waves. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. 2023 Jul 1 [cited 2024 Jan 28];29(4):239. Available from: [/pmc/articles/PMC10241323/](#)
176. Ligibel JA, Bohlke K, May AM, Clinton SK, Demark-Wahnefried W, Gilchrist SC, et al. Exercise, Diet, and Weight Management during Cancer Treatment: ASCO Guideline. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2022 May 1 [cited 2024 May 28];348. Available from: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.22.00687>
177. Cavalheri V, Granger CL. Exercise training as part of lung cancer therapy. *Respirology* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2024 May 28];25(S2):80–7. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/resp.13869>
178. Messina G, Tartaglia N, Ambrosi A, Porro C, Campanozzi A, Valenzano A, et al. The Beneficial Effects of Physical Activity in Lung Cancer Prevention and/or Treatment. *Life* 2022, Vol 12, Page 782 [Internet]. 2022 May 25 [cited 2024 May 28];12(6):782. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-1729/12/6/782/htm>
179. Zupo R, Castellana F, Sardone R, Sila A, Giagulli VA, Triggiani V, et al. Preliminary Trajectories in Dietary Behaviors during the COVID-19 Pandemic: A Public Health Call to Action to Face Obesity. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2020, Vol 17, Page 7073 [Internet]. 2020 Sep 27 [cited 2024 May 29];17(19):7073. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/19/7073/htm>
180. Caroppo E, Mazza M, Sannella A, Marano G, Avallone C, Claro AE, et al. Will Nothing Be the Same Again?: Changes in Lifestyle during COVID-19 Pandemic and Consequences on Mental Health. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 2021, Vol 18, Page 8433 [Internet]. 2021 Aug 10 [cited 2024 May 29];18(16):8433. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/18/16/8433/htm>
181. Park S, Lee SH, Yaroch AL, Blanck HM. Reported Changes in Eating Habits Related to Less Healthy Foods and Beverages during the COVID-19 Pandemic among US Adults. *Nutrients* 2022, Vol 14, Page 526 [Internet]. 2022 Jan 26 [cited 2024 May 29];14(3):526. Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/14/3/526/htm>
182. Addabbo F, Giotta M, Mincuzzi A, Minerba AS, Prato R, Fortunato F, et al. No Excess of Mortality from Lung Cancer during the COVID-19 Pandemic in an Area at Environmental Risk: Results of an Explorative Analysis. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 2023 Apr 1 [cited 2024 May 29];20(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37107804/>
183. Hamilton AC, Donnelly DW, Loughrey MB, Turkington RC, Fox C, Fitzpatrick D, et al. Inequalities in the decline and recovery of pathological cancer diagnoses during the first six months of the COVID-19 pandemic: a population-based study. *Br J Cancer* [Internet]. 2021 Sep 14 [cited 2024 May 29];125(6):798–805. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34211120/>
184. Ninatti G, Kirienko M, Neri E, Sollini M, Chiti A. Imaging-Based Prediction of Molecular Therapy Targets in NSCLC by Radiogenomics and AI Approaches: A Systematic Review. *Diagnostics* 2020, Vol 10, Page 359 [Internet]. 2020 May 30 [cited 2024 Jun 25];10(6):359. Available from: <https://www.mdpi.com/2075-4418/10/6/359/htm>

185. Thi AM, Tin Tin S, McKeage M, Elwood JM. Utilisation and Determinants of Epidermal Growth Factor Receptor Mutation Testing in Patients with Non-small Cell Lung Cancer in Routine Clinical Practice: A Global Systematic Review. *Target Oncol* [Internet]. 2020 Jun 1 [cited 2024 Aug 12];15(3):279–99. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11523-020-00718-w>
186. Dalurzo ML, Avilés-Salas A, Soares FA, Hou Y, Li Y, Stroganova A, et al. <p>Testing for EGFR Mutations and ALK Rearrangements in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: Considerations for Countries in Emerging Markets</p>. *Onco Targets Ther* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2024 Jun 25];14:4671–92. Available from: <https://www.dovepress.com/testing-for-egfr-mutations-and-alk-rearrangements-in-advanced-non-smal-peer-reviewed-fulltext-article-OTT>
187. Rizzo S, Raimondi S, de Jong EEC, van Elmpt W, De Piano F, Petrella F, et al. Genomics of non-small cell lung cancer (NSCLC): Association between CT-based imaging features and EGFR and K-RAS mutations in 122 patients—An external validation. *Eur J Radiol*. 2019 Jan;110:148–55.
188. Song Z, Wang W, Li M, Liu J, Zhang Y. Cytological-negative pleural effusion can be an alternative liquid biopsy media for detection of EGFR mutation in NSCLC patients. *Lung Cancer* [Internet]. 2019 Oct 1 [cited 2024 Aug 13];136:23–9. Available from: <http://www.lungcancerjournal.info/article/S0169500219305793/fulltext>
189. Pang C, Ma H, Qin J, Wang S, Wan C, Yang T, et al. Pleural effusion as a substitute for tumor tissue in detecting EGFR/ALK mutations in non-small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (United States)* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2024 Aug 13];98(18). Available from: https://journals.lww.com/md-journal/fulltext/2019/05030/pleural_effusion_as_a_substitute_for_tumor_tissue.61.aspx
190. Huo JW, Luo TY, Diao L, Lv FJ, Chen WD, Yu RZ, et al. Using combined CT-clinical radiomics models to identify epidermal growth factor receptor mutation subtypes in lung adenocarcinoma. *Front Oncol* [Internet]. 2022 Aug 18 [cited 2024 Jun 25];12:846589. Available from: <https://www.infervision.com/>,
191. Adgoy ET. Social determinants of non-communicable disease. *MOJ Public Health* [Internet]. 2019 Aug 23 [cited 2024 May 28];Volume 8(Issue 4):149–52. Available from: <https://medcraveonline.com/MOJPH/MOJPH-08-00300.php>
192. Myat Thwin K. Oral Health and Non-Communicable Diseases: How to Integrate? *Medicon Dental Sciences*. 2022 May;
193. Zhou C, Tang J, Sun F, Huang L, Liu M, Kuang D. Continuity of Care plus Whole Process Psychological Intervention for Lung Cancer Patients undergoing Chemotherapy. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*. 2022;2022.
194. Yu J, Huang T, Xu J, Xiao J, Chen Q, Zhang L. Effect of Nursing Method of Psychological Intervention Combined with Health Education on Lung Cancer Patients Undergoing Chemotherapy. *J Healthc Eng*. 2022;2022.
195. Round T, L'Esperance V, Bayly J, Brain K, Dallas L, Edwards JG, et al. COVID-19 and the multidisciplinary care of patients with lung cancer: an evidence-based review and commentary. *Br J Cancer* [Internet]. 2021 Aug 8 [cited 2024 Jan 28];125(5):629. Available from: <https://pmc/articles/PMC8108433/>

196. Moubarak S, Merheb D, Basbous L, Chamseddine N, Bou Zerdan M, Assi HI. COVID-19 and lung cancer: update on the latest screening, diagnosis, management and challenges. <https://doi.org/10.1177/03000605221125047> [Internet]. 2022 Sep 25 [cited 2024 Jan 28];50(9). Available from: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/03000605221125047?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org
197. Conibear J, Nossiter J, Foster C, West D, Cromwell D, Navani N. The National Lung Cancer Audit: The Impact of COVID-19. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* [Internet]. 2022 Nov 1 [cited 2024 Jan 28];34(11):701. Available from: [/pmc/articles/PMC9474418/](https://pmc/articles/PMC9474418/)
198. Ost DE, Chauhan S, Ramdhanie L, Fein A. Editorial: COVID pandemic and Lung cancer: challenges lead to opportunities. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. 2021 Apr 2 [cited 2024 Jan 28];27(4):225. Available from: [/pmc/articles/PMC8183248/](https://pmc/articles/PMC8183248/)
199. Han X, Fan J, Li Y, Cao Y, Gu J, Jia X, et al. Value of CT features for predicting EGFR mutations and ALK positivity in patients with lung adenocarcinoma. *Scientific Reports* 2021 11:1 [Internet]. 2021 Mar 11 [cited 2024 Jun 25];11(1):1–13. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-83646-7>
200. Zalcman G, Mazieres J, Greillier L, Brosseau S, Lantuejoul S, Do P, et al. Second/third-line nivolumab vs nivo plus ipilimumab in malignant pleural mesothelioma: Long-term results of IFCT-1501 MAPS2 phase IIR trial with a focus on hyperprogression (HPD). *Annals of Oncology*. 2019 Oct;30:v747.
201. Mitiushkina N V., Kholmatov MM, Venina AR, Tiurin VI, Yanus GA, Sokolova TN, et al. PCR-based detection of EGFR, ALK, KRAS and BRAF mutations in Russian patients with lung adenocarcinoma: A single-center experience. *Neoplasma*. 2018;65(6):972–9.
202. Han X, Fan J, Li Y, Cao Y, Gu J, Jia X, et al. Value of CT features for predicting EGFR mutations and ALK positivity in patients with lung adenocarcinoma. *Scientific Reports* 2021 11:1 [Internet]. 2021 Mar 11 [cited 2024 Jun 25];11(1):1–13. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-83646-7>
203. Garrido P, Conde E, de Castro J, Gómez-Román JJ, Felip E, Pijuan L, et al. Updated guidelines for predictive biomarker testing in advanced non-small-cell lung cancer: a National Consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clinical and Translational Oncology* [Internet]. 2020 Jul 1 [cited 2024 Aug 12];22(7):989–1003. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12094-019-02218-4>

9. ARTÍCULOS QUE CONFORMAN LA TESIS DOCTORAL
