

ARTICLE / INVESTIGACIÓN

Índice para predecir el riesgo de cáncer de pulmón

Index to predict the risk of lung cancer

Adonis Frómata Guerra ¹, Alexis Álvarez Aliaga ¹, Leodanis Aldana Zamora ¹, Sandra Amalia Sánchez Figueredo¹,

DOI. 10.21931/RB/2022.07.03.44

¹ Hospital General Provincial "Carlos Manuel de Céspedes" Bayamo. Granma, Cuba
Autor para la correspondencia. E-mail: adonisfrometaguerra@gmail.com

Resumen. El cáncer de pulmón es la consecuencia de un crecimiento incontrolado y anormal de las células del pulmón, su incidencia y mortalidad es elevada en todo el mundo. El objetivo de este trabajo fue diseñar un índice para predecir el riesgo de desarrollar el cáncer de pulmón. Se realizó un estudio de casos y testigos desde el 1ro de enero de 2018 hasta 30 de junio de 2020, en pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón en el hospital general universitario "Carlos Manuel de Céspedes" de Bayamo provincia de Granma. Los factores de mayor valor patogénico fueron índice tabáquico (OR = 5,21; IC = 2,57 a 10,55; p = 0,000) la fibrosis pulmonar (OR = 4,06; IC = 1,61 a 10,23; p = 0,000) y el antecedente familiar de cáncer (OR = 3,30; IC = 1,50 a 7,06; p = 0,000) todos de forma independiente. El índice clasificó correctamente al 78 % de los pacientes, con una sensibilidad (70,0 %) y la especificidad (86,0 %). Un área bajo la curva ROC de 0,802 (IC 95 % = 0,706 a 0,818; p = 0,000) indica que el índice discrimina mejor que el azar el riesgo de desarrollar el cáncer de pulmón de forma significativa. También la prueba de Hosmer y Lemeshow indica buena calibración del índice (p 0,489). El índice diseñado, a partir de los factores de riesgo independientes, permite predecir, el riesgo de desarrollar el cáncer de pulmón con adecuada validez.

Palabras claves: cáncer de pulmón, factores de riesgo, índice

Abstract: Lung cancer results from uncontrolled and abnormal growth of lung cells; its incidence and mortality are high worldwide. This work aimed to design an index to predict the risk of developing lung cancer. A case-control study was conducted from January 1, 2018, to June 30, 2020, in patients diagnosed with lung cancer at the "Carlos Manuel de Céspedes" University General Hospital in Bayamo, Granma province. The factors with the highest pathogenic value were smoking index (OR = 5.21; CI = 2.57 to 10.55; p = 0.000) pulmonary fibrosis (OR = 4.06; CI = 1.61 to 10.23; p = 0.000) and family history of cancer (OR = 3.30; CI = 1.50 to 7.06; p = 0.000) all independently. The index correctly classified 78% of patients, with sensitivity (70.0%) and specificity (86.0%). An area under the ROC curve of 0.802 (95 % CI = 0.706 to 0.818; p = 0.000) indicates that the index significantly discriminates better than the risk of developing lung cancer. Also, the Hosmer and Lemeshow test indicate good index calibration (p 0.489). The index designed based on the independent risk factors allows adequate validity to predict the risk of developing lung cancer.

Keywords: lung cancer, risk factors, index.

Introducción

El cáncer de pulmón (CP) es la consecuencia de un crecimiento incontrolado y anormal de las células del pulmón, ocasionando alteraciones funcionales respiratorias por invasión local o bien en otros órganos por invasión a distancia de ganglios linfáticos, hígado, cerebro y glándulas suprarrenales entre otros¹.

A nivel global de todos los cánceres, el (CP) es el más frecuente para ambos sexos. Según pronosticó American Cancer Society ² en el año 2018, se diagnosticarían 234 030 nuevos casos representando el 14 % de todos los cánceres diagnosticados y un total de 155 870 fallecimientos lo cual significó uno de cada cuatro muertes por cáncer. Dentro de esta definición se agrupan el Cáncer de Pulmón de Células No Pequeñas (CPCNP) y el Cáncer de células pequeñas (CPCP) y se excluyen los tumores pleomórficos, sarcomatoide, carcinoide y los derivados de las glándulas salivares³.

En relación a este tipo de cáncer supera la suma de las muertes por cáncer de colon, próstata y mama. En el momento del diagnóstico más del 40% de los pacientes tienen una enfermedad localmente avanzada, en la que las posibilidades de curación son escasas y la supervivencia a los cinco años es de apenas el 15%^{3,4}.

Tanto es así, que el cáncer de pulmón persiste como un desafío para la medicina, porque a pesar de los avances en las técnicas de diagnóstico y en los recursos terapéuticos, continúan siendo pobres los resultados del tratamiento, evidenciados por las escasas curaciones en relación con la cantidad de enfermos asistidos⁴.

A nivel mundial, los casos y las muertes por cáncer de pulmón están aumentando. En 2018, GLOBOCAN estimó 2,09 millones de nuevos casos (11,6% del total de casos de cáncer) y 1,76 millones de muertes (18,4% del total de muertes por cáncer), 4,5 tasas superiores a las reportadas

Citation: Frómata Guerra A , Álvarez Aliaga A, Aldana Zamora L , Sánchez Figueredo S A. Índice para predecir el riesgo de cáncer de pulmón. *Revis Bionatura* 2022;7(3) 44. <http://dx.doi.org/10.21931/RB/2022.07.03.44>

Received: 13 March 2022 / **Accepted:** 25 July 2022 / **Published:** 15 August 2022

Publisher's Note: Bionatura stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Copyright: © 2022 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



en 2012 (1,8 millones de nuevos casos y 1,6 millones de muertes),⁶ lo que la convierte en el cáncer más frecuente y causa de muerte por cáncer en hombres y mujeres combinados y en las mujeres, el tercer tipo de cáncer más común y la segunda causa más común de cáncer muerte⁵.

Según datos del anuario estadístico de 2019, la tasa incidencia de cáncer en Cuba en el año 2019 fue de 39,1 por 100 000 habitantes con una mortalidad de 50,1 por 100 000 habitantes⁵. Evidenciándose el mal pronóstico de estos enfermos.

Si interesante, como en comparación con otros tipos de cáncer que han aumentado significativamente su supervivencia en las últimas 3 décadas, la del cáncer de pulmón permanece a la cola junto con la del cáncer de páncreas, siendo su supervivencia a los 5 años de aproximadamente el 13% en Europa⁶ y del 16% en los Estados Unidos⁷. Las razones son múltiples e incluyen la ausencia de pruebas de cribado efectivas, el estadio avanzado de la enfermedad en el momento del diagnóstico (65% de los pacientes debutan con enfermedad localmente avanzada o metastásica), desigualdades socioeconómicas en el acceso a los sistemas sanitarios y el reto constante para obtener diagnósticos anatómo-patológicos precisos⁸.

Por lo antes mencionado, la batalla contra la mortalidad en esta neoplasia, es el diagnóstico precoz, lo que hace necesario la identificación de un grupo de factores que permitan estimar el riesgo de CP y a la vez sirvan de base para el diagnóstico precoz.

Muchos son los factores hipotéticamente relacionados con el riesgo de ocurrencia del cáncer de pulmón, donde sobresale el hábito de fumar el cual constituye el principal factor de riesgo de cáncer de pulmón¹.

Aproximadamente un 85% de los pacientes con CP tienen antecedentes de tabaquismo, y cerca del 50% han sido fumadores anteriormente (lo que se define como mantenerse libre del hábito durante al menos 12 meses antes del diagnóstico). El riesgo de desarrollar CP se correlaciona con el número de cigarrillos fumados al día y con el período de tiempo acumulado de consumo de cigarrillos. Los pacientes con unos antecedentes de tabaquismo de al menos 20-30 cajetillas-años (una cajetilla al día durante 20-30 años) corren un riesgo sustancialmente mayor de desarrollar cáncer de pulmón^{9,10}.

Dado que solo el 11% de los grandes fumadores desarrollan cáncer de pulmón, parece que la susceptibilidad genética a este tipo de cáncer puede influir también. Los pacientes con antecedentes familiares de CP precoz (antes de los 60 años) tienen el doble de riesgo de desarrollar la enfermedad. Parece que las mujeres son más propensas que los hombres a desarrollar esta entidad con el mismo grado de exposición al tabaco, aunque se desconoce la razón. En los últimos años ha aumentado el número de personas diagnosticadas de CP que nunca han fumado. Por el momento se desconoce la causa de este fenómeno¹¹.

Tanto es así, que sí se eliminase el consumo de tabaco, el CP no estaría en los primeros puestos en cuanto a la incidencia de cáncer. De esta manera, cualquier diagnóstico precoz debe ser dirigido a fumadores. Muchos aspectos del consumo de tabaco influyen en el riesgo de CP: duración del hábito, intensidad, profundidad de la inhalación o tipo de tabaco consumido. Se sabe que la duración del hábito tiene mayor influencia que la intensidad; así pues, una persona que haya fumado un paquete diario durante 20 años tendrá menos riesgo de cáncer de pulmón que una persona que haya fumado medio paquete durante 40 años, habiendo fu-

mado ambos 20 paquetes-año¹².

Se estima que la exposición ocupacional al amianto cuadruplica el riesgo de desarrollar CP, y el tabaquismo tiene un efecto aditivo. Se observa un período de latencia de varias décadas entre la exposición al amianto y la aparición del CP, y el riesgo depende tanto del tiempo de exposición como de la cantidad y el tipo de fibras de amianto¹⁰⁻¹².

También se ha correlacionado la exposición al radón con el desarrollo del 5-8% de los casos de cáncer de pulmón^{9,10}. La exposición doméstica al radón, procedente de la desintegración radiactiva del uranio, es muy elevada en determinadas regiones geográficas. La Environmental Protection Agency recomienda que la concentración doméstica de radón no supere los 4 picocuries/l de aire, y existen remedios muy simples para limitar la exposición al radón por encima de ese umbral. La exposición a radiaciones ionizantes en forma de radioterapia o de pruebas frecuentes de diagnóstico radiológico se asocia igualmente a un mayor riesgo de desarrollar CP y también en menor medida la exposición a metales como el arsénico, el níquel y el cromo, a la sílice y la contaminación aérea general, incluido el humo de los combustibles de biomasa como el carbón y la madera^{3,4,11}.

Se debe tener alto nivel de sospecha del CP y dentro de lo posible establecerlo con certeza mediante rigurosas pruebas científicas a todo paciente con exposiciones ocupacionales. Existe asociación entre la incidencia de cáncer pulmón y la exposición a níquel, cromo, asbesto, alquitrán, arsénico, productos radiactivos, berilio, cobre, cloroetil-metil-éter, cobalto, tintas de imprenta y cloruro de vinilo. Hay un efecto sinérgico entre tabaquismo y exposición al asbesto, también la mutación del gen supresor p53 es más frecuentemente hallado en tumores de pacientes expuestos al humo de tabaco que en aquellos que no lo habían sido¹⁰⁻¹².

Por otra parte, hay evidencias epidemiológicas sobre el papel protector de la ingesta de frutas y verduras frescas¹.

Sin embargo, a pesar de la existencia de numerosas investigaciones el CP y sus factores de riesgo, se justifica seguir investigando por las razones siguientes: aún es la neoplasia más frecuente con elevada mortalidad y supervivencia corta, no siempre los factores riesgo es igual en las diferentes latitudes, y la existencia de pocas herramientas útiles para predecir el riesgo de CP.

Basado en los elementos mencionados antes en la presente investigación se propone como objetivo diseñar un índice para predecir el riesgo de desarrollar el cáncer de pulmón.

Materiales y Métodos

Diseño metodológico

Se realizó un estudio de casos y testigos desde el 1ro de enero de 2018 hasta 30 de junio de 2020, en pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón en el hospital general universitario "Carlos Manuel de Céspedes" de Bayamo provincia de Granma.

Para evitar los sesgos de selección se incluyeron, de forma consecutiva, a todos los pacientes que cumplan los criterios definidos para el estudio. Así mismo, se tomó como aseguramiento, para prevenir los sesgos de observación, la recogida prospectiva de los datos por al menos dos investigadores por separado y su confrontación posterior para evitar omisiones.

Se tuvo presente para la investigación a todos los pacientes con el mencionado diagnóstico y se distribuyó un control por cada caso diagnosticado (1:1).

Grupo de casos (incidentes): estuvo constituido por los pacientes evaluados en consulta de diagnóstico de cáncer de pulmón, según resultado de citología o biopsia.

Grupo de control: fue constituido por los pacientes que están expuestos a los factores de riesgos y no se diagnosticó cáncer de pulmón, los mismos se tomaron de las salas de medicina interna y áreas de salud aledañas al hospital.

Criterios de inclusión:

1. Edad \geq 18 años.
2. Pacientes con diagnóstico de cáncer de pulmón atendido en el período 2018-2020 a su egreso hospitalario, según historia clínica, suministrada por el departamento de estadística del hospital universitario: "Carlos Manuel de Céspedes" de Bayamo, Granma.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes cuyas historias clínicas resultaron ilegibles.
2. Pacientes cuyas historias clínicas estaban incompletas, imposible recopilar las variables establecidas en esta investigación.

Búsqueda y selección de los factores de riesgo hipotéticos. Para decidir aquellas variables que se incluyeron en el índice, se realizó una búsqueda sistemática y exhaustiva de todos los artículos potencialmente relevantes; seleccionados mediante criterios explícitos y reproducibles, además, de valorar el diseño metodológico; finalmente se efectuó la síntesis de los datos obtenidos y la interpretación de los resultados. Fueron empleadas para dicha búsqueda, bases de datos bibliográficas electrónicas como: MEDLINE, EMBASE, Hinari, PubMed Central, Ebsco y SciELO. También, revisiones sistemáticas de la Cochrane, sumarios de revistas, resúmenes de congresos, tesis de grado, así como contactos con colegas experimentados en la materia (consulta a expertos).

La pregunta clínica de interés y los criterios de inclusión y exclusión de los estudios fueron los siguientes: ¿Cuáles son los factores de riesgo para la enfermedad objeto de investigación? seguido se localizó y seleccionó las investigaciones relevantes y, posteriormente, la extracción y análisis de los datos de cada estudio.

Operacionalización de las variables:

Variable dependiente se definió la presencia o ausencia de cáncer de pulmón.

Variabes independientes:

Edad: se consideró la edad exacta en años cumplidos

Sexo: según estado biológico masculino y femenino

Antecedentes de enfermedad pulmonar: Por el interrogatorio y/o historia clínica. Se estableció en diferentes categorías: (EPOC, bronquiectasia, tuberculosis pulmonar, asma bronquial, fibrosis pulmonar) presente o ausente a cada una de ellas por separado.

Factores de riesgos: fumador se definió al que ha fumado regularmente por un año o más y fuma actualmente.

Fumador pasivo: expuesto al humo espirado por fumadores activos durante largos períodos de tiempo.

Exfumador: dejó de fumar al menos en los últimos 6 meses antes de la entrevista.

APF: Por el interrogatorio EPOC: Por los criterios clínicos y espirométricos establecidos.

Antecedente familiar de cáncer de pulmón, factor de riesgo ambiental o laboral.

A cada una de ellas por separado a los fumadores se les calculo índice paqueteteaño= número de cigarrillos fumados al día/ 20) x años de consumo

Tipos histológicos: según informes de los diferentes medios de diagnósticos histológicos. En las categorías de adenocarcinoma, células escamosas, células gigantes, células pequeñas, mucoepidermoide, carcinosarcoma, tumor carcinoide a cada una de ellas por separado.

Procesamiento y análisis de la información

La base de datos se confeccionó en el paquete estadístico profesional SPSS 25.0 para Windows, se aplicó tanto la estadística exploratoria como la confirmatoria. Se utilizó una microcomputadora CORE i3. El procesamiento y el análisis de la información se realizarán gráfico de tendencia, para estimar la tendencia de la incidencia del cáncer de pulmón. Gráficos de barras para expresar la relación entre los tipos histológicos y los factores de riesgos, la relación entre las formas de presentación del cáncer de pulmón y los factores de riesgo, relación de la edad. Para todo el análisis estadístico se empleará el paquete estadístico SPSS versión 25.0.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se basó en una estrategia bivariada, la misma consistió en la determinación del Odds Ratios (OR) para cada uno de los factores de riesgo hipotéticamente influyente en la aparición del CP en un paciente, así como en la estimación de sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%). Para cada uno de los factores de riesgo se aprobó la hipótesis de que el OR poblacional fuese significativo mayor de 1, con un nivel de significación estadística de $p < 0,05$. Para cada variable se probó la hipótesis nula de que su distribución era igual en los casos como en los controles.

Se realizó, además, un análisis multivariante mediante la técnica de regresión logística binaria con el objetivo de identificar cuáles factores tiene una influencia significativa sobre la aparición del cáncer de pulmón, a la vez que se controlaban el resto. Se generaron varios modelos predictivos sobre la evolución a partir de algunas variables clínicas, biológicas y sociodemográficas. Se empleó el procedimiento de introducción por pasos hacia atrás (backward stepwise), mediante el cálculo del estadístico de Wald. Para la generación de los modelos se emplearon condiciones restrictivas, el valor de significación límite para la introducción de las variables fue 0.05 y para la salida 0.10. Los coeficientes de las variables introducidas en cada modelo se interpretaron en términos de Odds Ratios cuyos IC se calcularon al 95%.

La selección de las variables candidatas a aparecer en los modelos logísticos finales se llevó a cabo en función de la información aportada por el análisis bivariante y por los sucesivos modelos multivariantes. Se aplicó también la prueba de Hosmer-Lemeshow para evaluar la bondad de ajuste del modelo. El paquete estadístico SPSS versión 25,0 para Windows, se utilizó para todo el análisis estadístico realizado.

Construcción del índice.

Se consideró que el índice debería estar formado por ítems que se integrarán en un índice global que tomaría la forma de una combinación lineal entre los ítems: $I = W1X-1 + W2X2 + \dots + WKXK$.

Donde Xi es la i-ésima variable que constituyera factor de riesgo en cada análisis estadístico y Wi es el "peso" escogido para dicha variable. Así, la fase de construcción se basó en la selección de los ítems que conformarían el indicador y la búsqueda de las ponderaciones que debería llevar cada ítem en la combinación lineal.

El índice se derivó del análisis de regresión logística binaria, se consideró los puntos de corte que otorgaran mayor aporte al modelo y que a su vez fueran clínicamente significativos. A cada variable retenida por el modelo se le asignó un puntaje mediante la aproximación exponente beta y se aproximó a números enteros.

Posteriormente, se procedió a clasificar el riesgo en una escala ordinal, al dividir la distribución del índice en tres zonas enmarcadas por los percentiles 50 y 90. Así, se llega a la propuesta de un índice de riesgo, que puede clasificarse como una variable ordinal con cuatro categorías de menor a mayor riesgo.

Comparación de los diferentes modelos

una vez confeccionado el índice, se aplicaron de inmediato y fueron sometidos a un estudio de cribaje. A cada modelo se calculó la capacidad predictiva: sensibilidad, especificidad, tasa de falsos positivos (1- Especificidad), valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, el coeficiente de probabilidad positivo y el negativo y la precisión general de la prueba. ⁽¹³⁾

-Sensibilidad: representa la probabilidad de que un individuo esté enfermo, habiendo dado positivo en la prueba diagnóstica (riesgo alto).

-Especificidad: representa la probabilidad de que un individuo esté sano, con un resultado negativo en la prueba diagnóstica (riesgo no alto).

-Valor predictivo positivo: proporción de personas con un resultado positivo en la prueba diagnóstica (riesgo alto) que tienen la enfermedad.

-Valor predictivo negativo: proporción de personas con un resultado negativo en la prueba diagnóstica (riesgo no alto) que no tienen la enfermedad.

Mediante el análisis de los datos que generaron las curvas características operativas del receptor (COR) se determinó la capacidad de discriminación de la escala. La comparación de las áreas bajo la curva de los diferentes modelos permitió identificar la capacidad predictiva. También se estimó la bondad de ajuste del modelo, mediante la prueba de Hosmer y Lemeshow, la calibración. Un valor de la prueba mayor de 0,05 es expresión de buena calibración.

Métodos científicos empleados

Como métodos teóricos se emplearon, el análisis y la síntesis, la inducción deducción, el hipotético deductivo, el histórico lógico y como empírico el experimental.

Método del análisis y la síntesis: el método de análisis y la síntesis se empleó en la apropiación de las relaciones y nexos por medio de la descomposición del todo en sus partes y el proceso inverso del objeto de estudio, es decir, analizar cada uno de los factores relacionados con la aparición del CP.

El método de la inducción y la deducción: se utilizó para ir

de lo particular a lo general y de hechos generales a otros de menor generalidad en la investigación.

Método hipotético-deductivo: se usó en la elaboración de respuestas anticipadas para deducir consecuencias probables, partiendo de un conjunto de datos empíricos.

Método histórico lógico: se empleó en la elaboración de los antecedentes y en el estudio del comportamiento de las variables seleccionadas.

Resultados

Aspectos éticos de la investigación

El estudio se realizó a base de datos tomados de la práctica. No se ensayaron nuevas medidas terapéuticas. Se garantizó la confidencialidad de los datos. Se aplicaron las normativas bioéticas de la Declaración de Helsinki para los

Variables	Categoría	Número	(%)
Sexo	Masculino	124	41,33
	Femenino	176	58,67
Antecedentes de familiares de cáncer	Sí	108	36
	No	192	64
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Sí	42	14
	No	258	86
Bronquiectasia	Sí	12	4
	No	288	96
Tuberculosis pulmonar	Sí	5	1,6
	No	295	98,4
Asma bronquial	Sí	29	9,67
	No	271	90,33
Fibrosis pulmonar	Sí	65	21,67
	No	235	78,33
Fumador	Sí	112	37,33
	No	188	62,67
Exfumador	Sí	58	19,33
	No	242	80,67

Table 1. Caracterización de la muestra. Variables cualitativas N = 300

estudios biomédicos. El proyecto cuenta con la aprobación del Comité de Ética institucional para las investigaciones.

La descripción de las características generales de la muestra se realizó en la tabla 1. Se puede apreciar que hubo pre-

Variables	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. Desviación
Edad	300	18	102	58,55	15,863
Índice tabáquico	300	0,000	75,000	14,33	16,155

Table 2 Caracterización de la muestra. Variables cualitativas N = 300

dominio del sexo femenino (176 para un 58,6 %) también sobresale el hábito de fumar y el antecedente de familiares de cáncer para un 37,3 % y de un 36 %, respectivamente.

En la tabla 2 se muestra que la edad media fue de 58,55 (desviación estándar de 15,863) y del índice tabáquico de 14,33 (desviación estándar de 16,155).

La asociación entre los factores sociodemográficos y hábitos tóxicos con riesgo de desarrollar el cáncer de pulmón, se representan en la tabla 3. Se evidencia el valor del índice tabáquico $\geq 14,5$ como el factor más relevante al elevar la probabilidad de desarrollar el cáncer de pulmón a 7,137

veces (IC: 3, 77 a 12,218; $p = 0,000$) seguido del hábito de fumar independientemente del tiempo de fumador (OR = 4,25; IC = 3, 77 a 12,218; $p = 0,000$) y el antecedente familiar de cáncer (OR = 2,84; IC = 1,78 a 4,54; $p = 0,000$) ambos de forma significativa.

Variables	Con cáncer de pulmón		Sin cáncer de pulmón		OR	Intervalo de confianza al 95%		*p
	No	%	No	%		Inferior	Superior	
	N= 150		N= 150					
Índice tabáquico $\geq 14,5$								
Sí	102	75,0	34	25,0	7,13	3,77	12,21	0,000
No	48	29,26	116	70,73				
Hábito de fumar								
Sí	80	71,4	32	28,6	4,25	2,56	7,04	0,000
No	70	37,23	118	62,77				
Antecedentes de familiares de cáncer								
Sí	95	62,5	57	37,5	2,84	1,78	4,54	0,000
No	55	37,16	93	62,84				
Edad ≥ 65 años								
Sí	70	64,81	38	35,19	2,51	1,546	4,083	0,000
No	80	41,70	112	58,30				
Sexo								
Masculino	46	36,8	79	63,2	0,403	0,25	1,64	0,087
Femenino	104	59,1	72	40,9				

*p = 0,000 indica $< 0,001$

Table 3. Índice para predecir el riesgo de cáncer de pulmón. Factores sociodemográficos, hábitos tóxicos y riesgo de desarrollar el cáncer de pulmón.

Variables	Con cáncer de pulmón		Sin cáncer de pulmón		OR	Intervalo de confianza al 95%		*p
	No	%	No	%		Inferior	Superior	
	N= 150		N= 150					
Fibrosis pulmonar								
Sí	52	80	13	20	5,63	2,90	10,90	0,000
No	98	41,5	138	58,5				
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica								
Sí	28	65,1	15	34,9	2,08	1,06	4,07	0,030
No	122	47,47	135	52,53				
Antecedentes de bronquiectasia								
Sí	9	69,2	4	30,8	2,346	0,70	7,79	0,153
No	141	49,1	146	50,9				
Antecedentes de asma bronquial								
Sí	13	43,3	17	56,7	0,748	0,35	1,60	0,453
No	137	50,74	133	49,26				

*p = 0,000 indica $< 0,001$

Table 4. Índice para predecir el riesgo de cáncer de pulmón. Enfermedades pulmonares y riesgo de desarrollar el cáncer de pulmón.

En la tabla 4 se observa la asociación entre las enfermedades pulmonares y riesgo de desarrollar el cáncer de pulmón. La fibrosis pulmonar resultó ser el factor más importante al elevar el mencionado riesgo a 5,63 veces (IC: 2,90 a 10,90; $p = 0,000$) le continuó en orden de importancia la EPOC (OR = 2,08; IC = 1,06 a 4,07; $p = 0,000$) de forma significativa.

El modelo de regresión binaria, como parte del análisis multivariante (tabla 5) demostró el valor patogénico del índice tabáquico, al asociarse con el riesgo de cáncer de pulmón en más de cinco veces (OR = 5,21; IC = 2,57 a 10,55; $p = 0,000$) seguido de la fibrosis pulmonar (OR = 4,06; IC = 1,61 a 10,23; $p = 0,000$) y el antecedente familiar de cáncer (OR = 3,30; IC = 1,50 a 7,06; $p = 0,000$) todos de forma independiente.

En la tabla 6 se muestra el índice para predecir el riesgo de cáncer de pulmón en su forma cuantitativa pura a partir de los coeficientes de regresión y por categorías de riesgo y la morbilidad por las mencionadas categorías. Se puede apreciar que con la medida que se incrementa el riesgo según las categorías también se incrementa la morbilidad, donde clasificar en categoría 3 (riesgo alto) el 70,3 % de los pacientes tenían cáncer de pulmón.

La comparación de los valores promedios del índice en pacientes con y sin diagnóstico de CP se muestran en la tabla 7. Se encontró que los valores promedios del índice en los pacientes con CP fue más de cuatro veces superior ($X^2 = 6,37$; $p = 0,000$).

Variables	β	*p	OR	Intervalo de confianza al 95%	
				Inferior	Superior
Índice tabáquico	1,652	0,000	5,21	2,57	10,55
Fibrosis pulmonar	1,403	0,003	4,06	1,61	10,23
Antecedentes familiar de cáncer	1,195	0,002	3,30	1,54	7,06
Fumador	0,808	0,023	2,24	1,11	4,49
Edad \geq 65 años	0,473	0,113	1,60	0,89	2,88
EPOC	-1,185	0,009	0,25	0,08	1,70
Constante	-6,516	0,000	0,001		

*p = 0,000 indica < 0,001 Prueba de Hosmer y Lemeshow p = 0,689

Table 5. Índice para predecir el riesgo de cáncer de pulmón. Modelo de regresión binaria.

Ítems	Ponderación	
	Presente	Ausente
Índice tabáquico	5	0
Fibrosis pulmonar	4	0
Antecedentes de enfermedad pulmonar	3	0
Fumador	2	0
Categorías de riesgo y morbilidad		
Categorías	Pacientes	Morbilidad
Categoría 1: riesgo bajo (0 a 3)	137	8,6 %
Categoría 2: riesgo moderado (3 a 6)	53	20,6 %
Categoría 3: riesgo alto (7 a 15)	122	70,6 %

Table 6. Índice para predecir el riesgo de cáncer de pulmón

	Cáncer de pulmón	N	Media	Desviación estándar
Índice	Sí	150	6,37	3,68
	No	151	2,64	3,42

$p = 0,000$

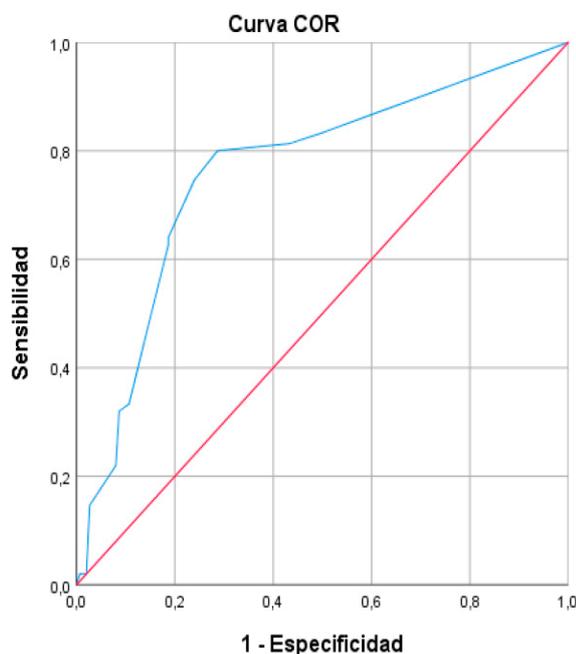
Table 7. Comparación de los valores promedios del índice en pacientes con y sin diagnóstico de cáncer de pulmón.

En la tabla 8 se observa que el índice tuvo la capacidad de clasificar correctamente al 78 % de los pacientes, con una sensibilidad (70,0 %) y la especificidad (86,0 %). El valor predictivo positivo (83,3 %) y el negativo 74,14 %) todo lo cual indican que la escala fue capaz de discernir de forma adecuada a los individuos con CP de los que no lo tienen.

En la figura 1 se observa la capacidad de predicción del índice para desarrollar del CP. Un área bajo la curva ROC ligeramente superior a 0,50 (área = 0,802; IC 95 % = 0,706 a 0,818; $p = 0,000$) lo que indica que el índice discrimina mejor que el azar el riesgo de desarrollar el cáncer de pul-

Parámetros		Intervalo de confianza al 95%	
		Inferior	Superior
Paciente correctamente clasificados	78,00	73,15	82,85
Sensibilidad	70,00	62,33	77,67
Especificidad	86,00	80,11	91,89
Valor predictivo positivo	83,33	76,43	90,24
Valor predictivo negativo	74,14	67,34	80,93
Coefficiente de probabilidad positivo	5,00	3,32	7,54
Coefficiente de probabilidad negativo	0,35	0,27	0,45

Tabla 8. Validación interna del índice



Área bajo la curva

Área	Desviación estándar	p	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
0,802	0,029	0,000	0,706	0,818

Figura 1. Evaluación de la capacidad predictiva del índice de riesgo para el desarrollo de cáncer de pulmón de forma significativa.

En la tabla 9 se representa la relación entre los casos observados y esperados en todos los niveles de riesgo, y se consideró adecuada. Los pasos primero y segundo lo ocupan pacientes con puntuaciones de bajo riesgo, las puntuaciones de riesgo moderado hasta fracción del tercer paso y de ahí en adelante los pacientes con puntuaciones de riesgo alto y muy alto, abarcan la mayor proporción de enfermos esperados y observados. La prueba de Hosmer y Lemeshow indica buena calibración del índice (p 0,489).

Discusión

Los investigadores en muchos centros médicos de todo el mundo están realizando estudios sobre la prevención, la detección temprana y el tratamiento del cáncer de pulmón. De ahí, que la identificación de los factores asociados con el desarrollo de CP, significa un primer paso hacia el control del riesgo en pacientes vulnerables y un llamado al Sistema de Salud Pública a extender las investigaciones en este sentido.

Pasos	Cáncer de pulmón = sí		Cáncer de pulmón = no		Total
	Observado	Esperado	Observado	Esperado	
1	0	0,367	2	1,633	2
2	7	10,174	37	33,826	44
3	13	15,693	27	24,307	40
4	12	8,840	49	52,160	61
5	24	25,176	13	11,824	37
6	18	15,456	10	12,544	28
7	20	18,790	3	4,210	23
8	27	28,109	3	1,891	30
9	29	27,394	7	8,606	36

Prueba de Hosmer y Lemeshow $p = 0,489$

Table 9. Comparación entre morbilidad observada y esperada en el índice. Proceso de calibración.

Tal como se demuestra en la literatura consultada el CP es más frecuente en los hombres, en edades medias y superiores; en los cuales predomina el hábito de fumar como el factor de riesgo más importante, aunque la contribución de la genética está cobrando cada vez más importancia¹⁻⁴.

Identificación de los factores asociados al riesgo de CP

El hábito de fumar y el índice tabáquico elevado son los factores de riesgo más importante, tal como lo demuestra varias series⁹⁻¹¹.

Los pacientes con unos antecedentes de tabaquismo de al menos 20-30 cajetillas-años (una cajetilla al día durante 20-30 años) corren un riesgo sustancialmente mayor de desarrollar cáncer de pulmón¹¹.

El riesgo de padecer cáncer de pulmón para los fumadores es muchas veces mayor que para los no fumadores. Cuanto más tiempo fume y cuantas más cajetillas consuma al día, mayor será su riesgo. Lo cual es independiente del tipo de cigarro (los puros y las pipas tienen casi la misma probabilidad de causar cáncer de pulmón que los cigarrillos. Sin embargo, la intensidad del consumo es de mayor peso como se demuestra en algunas series⁸⁻¹⁰ y coinciden con la presente investigación.

Fumar cigarrillos con bajo contenido de alquitrán o "light" aumenta el riesgo de cáncer de pulmón tanto como los cigarrillos corrientes. Asimismo, fumar cigarrillos de mentol podría aumentar el riesgo aún más, ya que el mentol puede permitir que los fumadores inhalen más profundamente^{11,12}. El humo del tabaco contiene gran número de carcinógenos y procarcinógenos, produce por demás mutaciones en oncogenes y genes tumorales supresores, que constituyen la causa principal del CP¹⁴.

El abandono de este hábito se asocia a una reducción gradual del riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, aunque sin llegar a alcanzar nunca al de una persona que no ha fumado nunca¹.

Varias son las explicaciones sobre la implicación del humo del tabaco en el desarrollo del cáncer en general y el de pulmón en particular, entre ellas se puede citar que contiene al menos 70 sustancias químicas que provocan cáncer,

conocidas como cancerígenos. Cada vez que se inhala ese humo, esas sustancias químicas ingresan al flujo sanguíneo, que luego las transporta a todas las del cuerpo. Muchas de estas sustancias químicas pueden dañar el ADN. Un ADN dañado puede hacer que las células se multipliquen de una manera distinta a la que no deberían, y estas células atípicas pueden convertirse en cáncer¹⁴⁻¹⁹.

Fumar daña las vías respiratorias y alveolos pulmonares. Este daño comienza temprano en los fumadores, y la función pulmonar continúa empeorando mientras la persona fume^{1,2}.

Fumar tabaco es sin duda alguna el mayor factor de riesgo para el cáncer de pulmón, aunque a menudo interactúa con otros factores. Los fumadores expuestos a otros factores de riesgo conocidos, como el radón y el asbesto, están en un riesgo aún mayor. No toda persona que fuma padece cáncer de pulmón. Por lo tanto, existen otros factores, como factores genéticos, que probablemente desempeñen un rol (como se puede apreciar en la presente investigación)¹⁴⁻¹⁸.

El antecedente familiar de cáncer como factor de riesgo para el cáncer en general y el pulmonar en particular ha sido evidenciado en múltiples estudios^{11,12,19}. Las explicaciones al respecto están en relación con los cambios genéticos que pueden derivar en cáncer de pulmón. Existe una susceptibilidad genética para desarrollar esta enfermedad, que puede presentarse en líneas celulares germinales y ser transmitida hereditariamente o puede aparecer de novo por mutaciones esporádicas²⁰.

Los científicos saben cómo algunos de estos factores de riesgo para el cáncer de pulmón pueden producir ciertos cambios en el ADN de las células en los pulmones. Estos cambios pueden ocasionar un crecimiento anormal de las células y algunas veces cáncer. El ADN es el químico en nuestras células que conforma nuestros genes, y que controla cómo funcionan nuestras células. El ADN proviene de ambos padres, y no solo influye en nuestra apariencia. También puede influir en nuestro riesgo de padecer ciertas enfermedades, como lo son algunos tipos de cáncer^{20,21}.

Tanto es así, que algunas personas heredan mutaciones del ADN de sus padres, lo cual aumenta considerablemente el riesgo de padecer ciertos cánceres. Sin embargo, no se

crea que las mutaciones hereditarias por sí solas causen muchos de los cánceres de pulmón¹⁹⁻²¹.

No obstante, los genes parecen desempeñar un papel importante en algunas familias con un historial de cáncer de pulmón. Por ejemplo, las personas con ciertos cambios hereditarios en el ADN de un cromosoma particular (cromosoma 6) tienen una probabilidad mayor de padecer cáncer de pulmón, incluso si no fuman o solo fuman un poco²⁰⁻²³. Algunas personas heredan un mecanismo de reparación de ADN deficiente que las hace más propensas a tener cambios en el ADN. Las personas con enzimas reparadoras de ADN que no funcionan normalmente pueden ser especialmente vulnerables a químicos que causan cáncer y a radiación²⁴.

Los registros más recientes muestran que más de la mitad de los nuevos diagnósticos se hacen en personas con más de 65 a 70 años de edad. Tanto es así, que dos de cada tres pacientes diagnosticados con cáncer de pulmón tienen más de 65 años^{1,26-28}, tal como ocurrió en la presente investigación.

La incidencia máxima del cáncer de pulmón se produce en personas de más de 70 años de edad, pero en personas que fuman desde edades más tempranas, el riesgo empieza a ser aparente a partir de los 40 años. Es raro desarrollar cáncer de pulmón antes de esta edad²⁹. Lo cual coincide con la investigación.

Con el envejecimiento de la población general, la patología tumoral es un problema médico bastante frecuente en el anciano, donde se diagnostica un número elevado de tumores malignos, algunos en porcentajes similares a los que aparecen en otros grupos de edad, y otros, con ciertas diferencias porcentuales a favor de los ancianos³⁰.

Sin dudas, la edad avanzada es el factor de riesgo más importante para la mayoría de cánceres. La posibilidad de presentar cáncer aumenta a medida que se envejece y cuando se combina con otros factores de riesgo, fumar aumenta el riesgo de cáncer de pulmón^{31,32}.

Existen algunas explicaciones al respecto, entre ellas la inmunidad relacionada al tumor, existe la evidencia en modelos animales que hay una pérdida de la inmunidad específica del tumor asociada a la edad progresiva^{23,24}.

El envejecimiento celular inhibe el cáncer mediante el arresto celular con el riesgo de transformación maligna. Por otro lado, esta senescencia puede secretar las moléculas que pueden estimular las células premalignas a formar los tumores, sugiriendo que la respuesta es antagonísticamente pleiotrófica^{24,30-32}.

El sexo no mostró mayor riesgo en hombres que en mujeres, lo que coincide con algunas investigaciones^{1,12,16,17}.

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte en 28 países de todo el mundo. En España esta situación es aún peor, con un futuro poco alentador como consecuencia del cambio en el hábito tabáquico en las mujeres³³. Además, de su incorporación masiva a un hábito de riesgo, las mujeres que fuman son más susceptibles que los varones a desarrollar cáncer de pulmón³³.

Tras un diagnóstico de cáncer de pulmón, las mujeres tienen diferencias en el tipo histológico y, en términos generales, viven más que los varones. En relación con el tratamiento, las mujeres tienen mejores supervivencias tras cirugía en tumores localizados. También viven más tras quimioterapia en tumores de células pequeñas y en los no microcíticos avanzados^{1,33-34}.

Estos datos nos obligan a cambiar la creencia de que el cáncer de pulmón es una enfermedad que afecta principalmente al sexo masculino y a conocer las peculiaridades

que puede presentar en las mujeres⁵.

La fibrosis pulmonar y la EPOC dentro de sus complicaciones más relevantes destaca la hipertensión pulmonar y el cáncer de pulmón, descrito hasta en un 47 % de los casos, siendo determinante en la supervivencia de estos pacientes³⁶⁻³⁸. Lo cual es coincidente con EL presente trabajo.

Estudios en la literatura demuestran que 1 de cada 10 pacientes con fibrosis pulmonar y enfisema desarrollan cáncer de pulmón, con una prevalencia variable que alcanza hasta el 48% en estudios de necropsia^{38,39}.

Algunos autores como Sakai⁴⁰ consideran que el mayor riesgo de cáncer de pulmón en esos pacientes es debido al «triple efecto» de la concurrencia de los efectos del tabaquismo, el enfisema y la fibrosis pulmonar. El humo del cigarrillo es el principal agente causal del cáncer de pulmón (90% de los casos), mientras que la presencia de enfisema ha demostrado ser un factor de riesgo independiente para su desarrollo^{39,40}.

Respaldando esta última observación, en casi 2 tercios de los casos con cáncer de pulmón según Portillo y su grupo³⁸. Lo antes comentados serían explicaciones a los hallazgos de la presente serie.

Los antecedentes de bronquiectasia y asma bronquial, no resultaron tener relación con el riesgo de desarrollar un cáncer de pulmón según varios autores lo cual coincide con la investigación^{41,42}.

Sin embargo, otros autores encuentran asociación, explicando que no saben si verdaderamente es el asma en sí lo que causa este aumento del riesgo de cáncer pulmonar. De hecho, existe la posibilidad de que “un mecanismo común cause a la vez el asma y el cáncer, por ejemplo, una inflamación crónica que produzca un exceso de radicales libres”, sustancias que pueden dañar el material genético y contribuir con ello al proceso canceroso⁴².

El autor considera que serán necesarias nuevas investigaciones antes de asegurar una relación causal entre estas dos entidades y el riesgo de cáncer de pulmón.

En la presente investigación es relevante el lugar que ocupa como factor independiente el índice tabáquico, así como el de la fibrosis pulmonar, el antecedente familiar de cáncer y ser fumador independientemente de la cantidad de los cigarrillos consumidos.

Estos factores tienen además una relación causal y directamente proporcional con la asociación del desarrollo del cáncer de pulmón. Explicaciones que quedaron expuestas en párrafos anteriores, al tratar cada factor por separado.

Construcción y validación de los índices

El principio a tener en cuenta en la reducción de la incidencia del cáncer es su prevención, actuando en la transformación y control de los factores de riesgo de mayor importancia.

En aras de dar solución a la problemática, se creó un índice basado en los principales factores de riesgo encontrados en la tesis.

Al no contarse con la evidencia de que exista un índice capaz de predecir el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, por lo que se procedió a construir y validar un índice para calcular el mencionado riesgo, que se ajusten al contexto donde se desarrolló la investigación y respondan a una necesidad probabilística de morbilidad en poblaciones vulnerables.

La validación interna evidenció que el índice propuesto tiene adecuada capacidad para predecir el desarrollo de

- vices task force recommendation statement. *JAMA* [Internet]. 2021;325(10):962–70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2021.1117>
16. Tindle HA, Stevenson Duncan M, Greevy RA, Vasani RS, Kundu S, Massion PP, et al. Lifetime smoking history and risk of lung cancer: Results from the Framingham heart study. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2018 [citado el 12 de septiembre de 2022];110(11):1201–7. Disponible en: <https://academic.oup.com/jnci/article/110/11/1201/4996947>
17. Zahnd WE, Eberth JM. Lung cancer screening utilization: A Behavioral Risk Factor Surveillance System analysis. *Am J Prev Med* [Internet]. 2019;57(2):250–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amepre.2019.03.015>
18. Aldrich MC, Mercaldo SF, Sandler KL, Blot WJ, Grogan EL, Blume JD. Evaluation of USPSTF lung cancer screening guidelines among African American adult smokers. *JAMA Oncol* [Internet]. 2019;5(9):1318–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.1402>
19. Yu F, Xiao R, Li X, Hu Z, Cai L, He F. Combined effects of lung disease history, environmental exposures, and family history of lung cancer to susceptibility of lung cancer in Chinese non-smokers. *Respir Res* [Internet]. 2021;22(1):210. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s12931-021-01802-z>
20. Reyes ER, Lugo EC, Guerra IR, Herrera Isidró JA. Polimorfismos en genes de reparación del ADN y su relación con el cáncer de pulmón [Internet]. *Sld.cu*. [citado el 12 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://convencionsalud.sld.cu/index.php/convencionsalud22/2022/paper/view-PDFInterstitial/2658/1128>
21. Hernández-Pedro N, Soca-Chafre G, Alaez-Versón C, Carrillo-Sánchez K, Avilés-Salas A, Vergara E, et al. Mutational profile by targeted next generation sequencing of non-small cell lung cancer in the Mexican population. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2019;61(3):308–17. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21149/10113>
22. Herbst RS, Heymach JV, Lippman SM. Lung cancer. *N Engl J Med*. 2008 Sep 25;359(13):1367–80.
23. Swanton C, Govindan R. Clinical implications of genomic discoveries in lung cancer. *N Engl J Med*. 2016; 374:1864–1873.
24. Brainard J, Farver C. The diagnosis of non-small cell lung cancer in the molecular era. *Mod Pathol*. 2019.
25. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science*. 2015; 348:124–128.
26. AECC: Asociación Española Contra el Cáncer [Internet]. Madrid: AECC; [citado 20 Ene 2018]. Riesgos asociados al cáncer de pulmón: Mujer [aprox. 3 pantallas]. Disponible en: <https://www.aecc.es/es/todo-sobre-cancer/prevencion/no-fumes/riesgos-asociados/mujer>
27. Masters, G. A.; Temin, S.; Azzoli, C. G.; Giaccone, G. et al. Systemic therapy for stage IV Non–Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015; 30, 3488–3515.
28. Brambilla E, Travis WD. Lung cancer. In: *World Cancer Report*, Stewart BW, Wild CP (Eds), World Health Organization, Lyon 2014.
29. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics 2016. *CA Cancer J Clin*. 2016; 66:7.
30. Mongil Poce R. Diagnóstico y estadificación. 8ª Edición de la clasificación TNM del cáncer de pulmón. *Rev Esp Patol Torac* [Internet]. 2017 [citado 20 junio de 2020]; 29 (2): 63–65. Disponible en: <https://www.neumosur.net/files/publicaciones/consensos/CAPITULO-6-4.pdf>
31. Hernández S, Verdecia G, González B; Morera A; Luaces Álvarez P, Lorenzo L, et al. Immunosenescence markers: relationships with lung cancer [Internet]. *Amelica.org*. [citado el 12 de septiembre de 2022]. Disponible en: <http://portal.amelica.org/amelijatsRepo/444/4441978033/4441978033.pdf>
32. Rascón-Pacheco RA, González-León M, Arroyave-Loaiza MG, Borja-Aburto VH. Incidencia, mortalidad y costos de la atención por cáncer de pulmón en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2019;61(3):257–64. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.21149/9808>
33. Cayuela L, Asuero Llanes A, Rodríguez-Domínguez S, Chávez-Conde M, Cayuela A. Análisis espacial de la mortalidad por cáncer de pulmón en España con especial referencia a Andalucía (2013-2017). *Open Respiratory Archives* [Internet]. 2020; Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.opresp.2020.03.006>
34. Jemal A, Miller KD, Ma J, Siegel RL, Fedewa SA, Islami F, et al. Higher lung cancer incidence in young women than young men in the United States. *N Engl J Med* [Internet]. 2018;378(21):1999–2009. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1715907>
35. Jeon KH, Shin DW, Han K, Kim D, Yoo JE, Jeong S-M, et al. Female reproductive factors and the risk of lung cancer in postmenopausal women: a nationwide cohort study. *Br J Cancer* [Internet]. 2020;122(9):1417–24. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41416-020-0789-7>
36. Wang W, Dou S, Dong W, Xie M, Cui L, Zheng C, et al. Impact of COPD on prognosis of lung cancer: from a perspective on disease heterogeneity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* [Internet]. 2018 [citado el 12 de septiembre de 2022]; 13:3767–76. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/COPD.S168048>
37. Szalontai K, Gémes N, Furák J, Varga T, Neuperger P, Balog JÁ, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: Epidemiology, biomarkers, and paving the way to lung cancer. *J Clin Med* [Internet]. 2021;10(13):2889. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10132889>
38. Portillo K, Pérez-Rodas N, García-Olivé I, Guasch-Arriaga I, Centeno C, Serra P, et al. Cáncer de pulmón en pacientes con combinación de fibrosis pulmonar y enfisema y fibrosis pulmonar idiopática. Estudio descriptivo en una serie española. *Arch Bronconeumol*. 2017;53(6):304–310.
39. Villar Álvarez F, Muguza Trueba I, Belda Sanchis J, Molins López-Rodó L, Rodríguez Suárez PM, Sánchez de Cos Escuin J, et al. Sumario ejecutivo de las recomendaciones SEPAR de diagnóstico y tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas. *Arch Bronconeumol*. 2016; 52:378–88.
40. Sakai T, Hara J, Yamamura K, et al. Histopathological Type of Lung Cancer and Underlying Driver Mutations in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) versus Patients with Asthma and COPD Overlap: A Single-Center Retrospective Study. *Turk Thorac J*. 2020;21(2):75–79. Published 2020 March 1. doi:10.5152/TurkThoracJ.2019.18100.
41. Kantor ED, Hsu M, Du M, Signorello LB. Allergies and Asthma in Relation to Cancer Risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019;28(8):1395–1403. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-18-1330.

42. Jian ZH, Huang JY, Lin FC, Nfor ON, Jhang KM, Ku WY, et al. The use of corticosteroids in patients with COPD or asthma does not decrease lung squamous cell carcinoma. *BMC Pulm Med.* 2015; 15:154. Published 2015 Dec 3. doi:10.1186/s12890-015-0153-5.