

Workshop I+D+i en Radón



Efectos moleculares de radón en cáncer de pulmón. Proyecto Radón ATLAS.

Dra. Virginia Calvo de Juan, MD, PhD

Servicio de Oncología Médica

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda



AGENDA

Introducción

Radón y fuentes de radiación

Epidemiología del cáncer de pulmón

Biología del cáncer de pulmón

Factores de riesgo del cáncer de pulmón

Radón y cáncer de pulmón

- Evidencia científica sobre radón y cáncer de pulmón
- Factores adicionales de riesgo
- Interacción entre radón y tabaco
- Carga de enfermedad del radón residencial
- Mortalidad por cáncer de pulmón atribuida a radón
- Radón y susceptibilidad genética
- Radón y alteraciones moleculares
- Radón y cáncer de pulmón de células pequeñas

Conclusiones

INTRODUCCIÓN: ORÍGENES



El radón se descubrió originalmente como Rn-220 (torón) por Ernest Rutherford en 1899



Un año después Friedrich Ernst Dorn observó el radón 222 y le denominó “emanación del radio”



En 1923 se comenzó a emplear el nombre de radón



*National Research Council, 1999. Committee on health risks of exposure to radon (BEIR VI).
In: Health Effects of Exposure to Radon. National Academy Press, Washington, DC*

INTRODUCCIÓN: ¿QUÉ ES EL GAS RADÓN?



El gas radón es un gas noble, incoloro, inodoro e insípido, de origen natural. Es ubicuo



Procede de la descomposición del Uranio-238 en último término



Sus descendientes de vida media corta emiten partículas alfa radioactivas



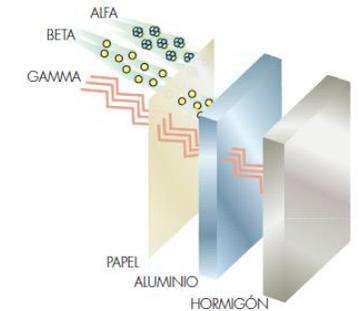
El Radón-222 comprende el 80% de todo el radón en la naturaleza



El radón es la fuente más importante de radiación natural

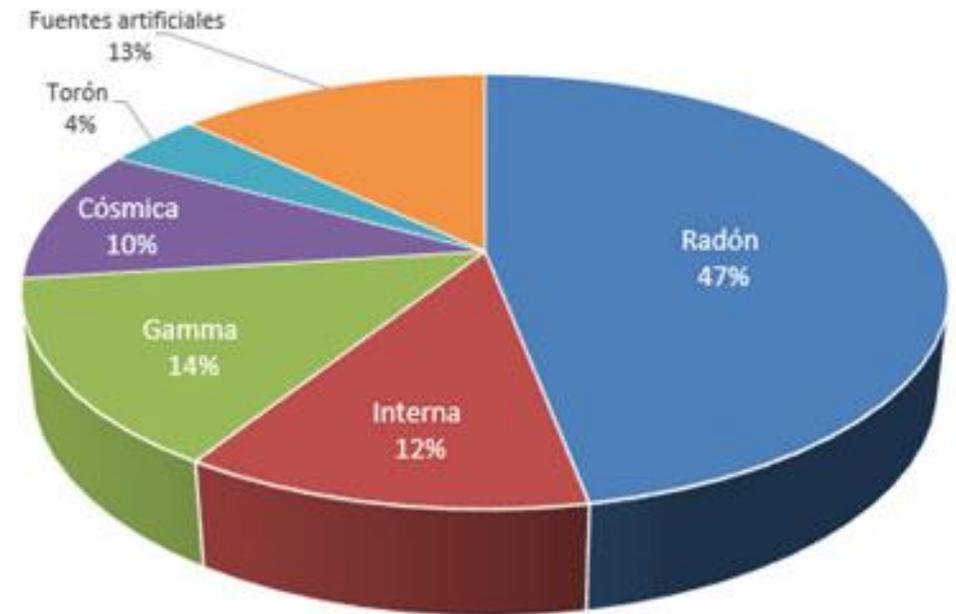


Más de la mitad de la radiación que recibirá un ser humano a lo largo de vida proviene del radón

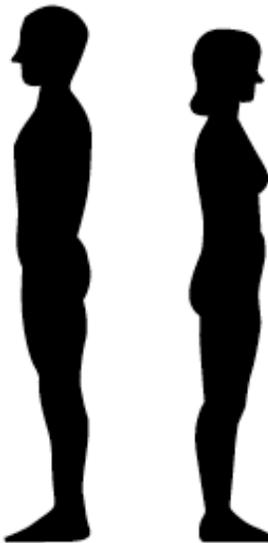


RADÓN Y FUENTES DE RADIACIÓN

- La población general está expuesta a radiaciones ionizantes de origen natural y artificial
- FUENTES NATURALES: 87%
 - Radón: 47%
 - Gamma (corteza terrestre): 14%
 - Interna: 12%
 - Radiación cósmica: 10%
 - Torón: 4%
- FUENTES ARTIFICIALES: 13%
 - Tratamientos médicos: 12%
 - Depósitos radiactivos (lluvia, polvo)
 - Miscelánea
 - Ocupacional



EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PULMÓN: INCIDENCIA

	Male			Female			
Estimated New Cases	Prostate	299,010	29%		Breast	310,720	32%
	Lung & bronchus	116,310	11%		Lung & bronchus	118,270	12%
	Colon & rectum	81,540	8%		Colon & rectum	71,270	7%
	Urinary bladder	63,070	6%		Uterine corpus	67,880	7%
	Melanoma of the skin	59,170	6%		Melanoma of the skin	41,470	4%
	Kidney & renal pelvis	52,380	5%		Non-Hodgkin lymphoma	36,030	4%
	Non-Hodgkin lymphoma	44,590	4%		Pancreas	31,910	3%
	Oral cavity & pharynx	41,510	4%		Thyroid	31,520	3%
	Leukemia	36,450	4%		Kidney & renal pelvis	29,230	3%
	Pancreas	34,530	3%		Leukemia	26,320	3%
	All sites	1,029,080			All sites	972,060	

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PULMÓN: MORTALIDAD

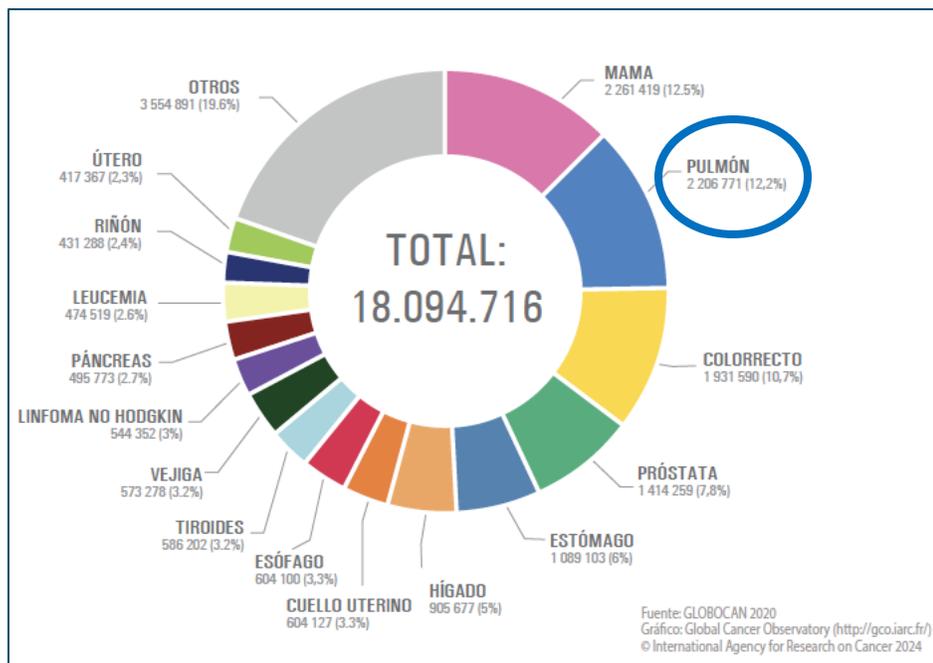
	Male				Female		
Estimated Deaths	Lung & bronchus	65,790	20%		Lung & bronchus	59,280	21%
	Prostate	35,250	11%		Breast	42,250	15%
	Colon & rectum	28,700	9%		Pancreas	24,480	8%
	Pancreas	27,270	8%		Colon & rectum	24,310	8%
	Liver & intrahepatic bile duct	19,120	6%		Uterine corpus	13,250	5%
	Leukemia	13,640	4%		Ovary	12,740	4%
	Esophagus	12,880	4%		Liver & intrahepatic bile duct	10,720	4%
	Urinary bladder	12,290	4%		Leukemia	10,030	3%
	Non-Hodgkin lymphoma	11,780	4%		Non-Hodgkin lymphoma	8,360	3%
	Brain & other nervous system	10,690	3%		Brain & other nervous system	8,070	3%
	All sites	322,800			All sites	288,920	

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PULMÓN: ESPAÑA

➤ En 2024 en España se diagnosticarán:
32.768 nuevos casos de cáncer de pulmón

MUJERES: 10.285 nuevos casos

HOMBRES: 22.483 nuevos casos



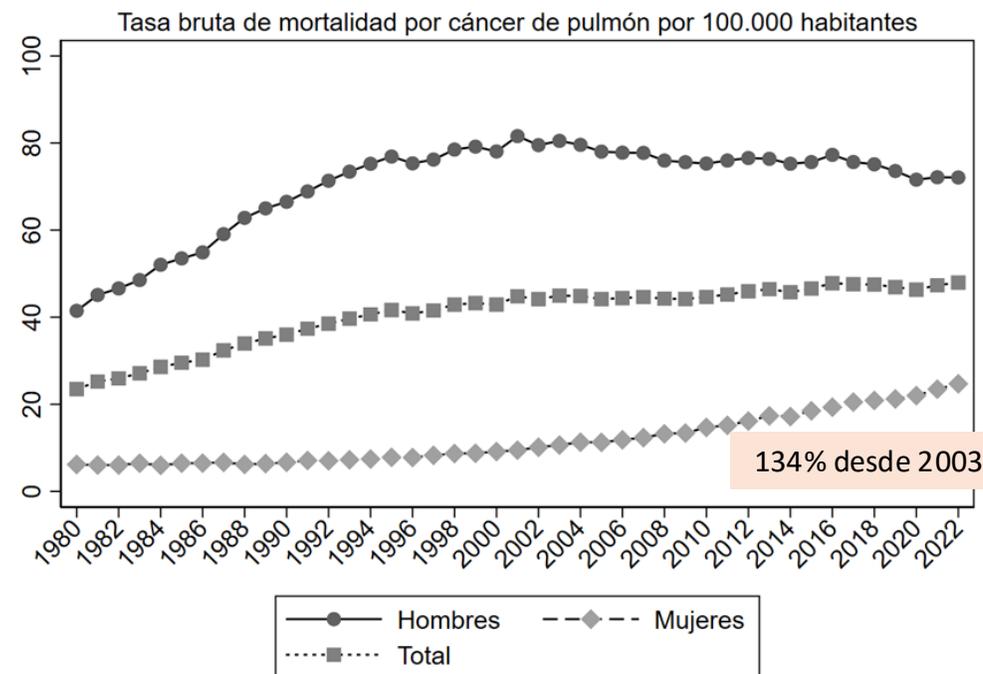
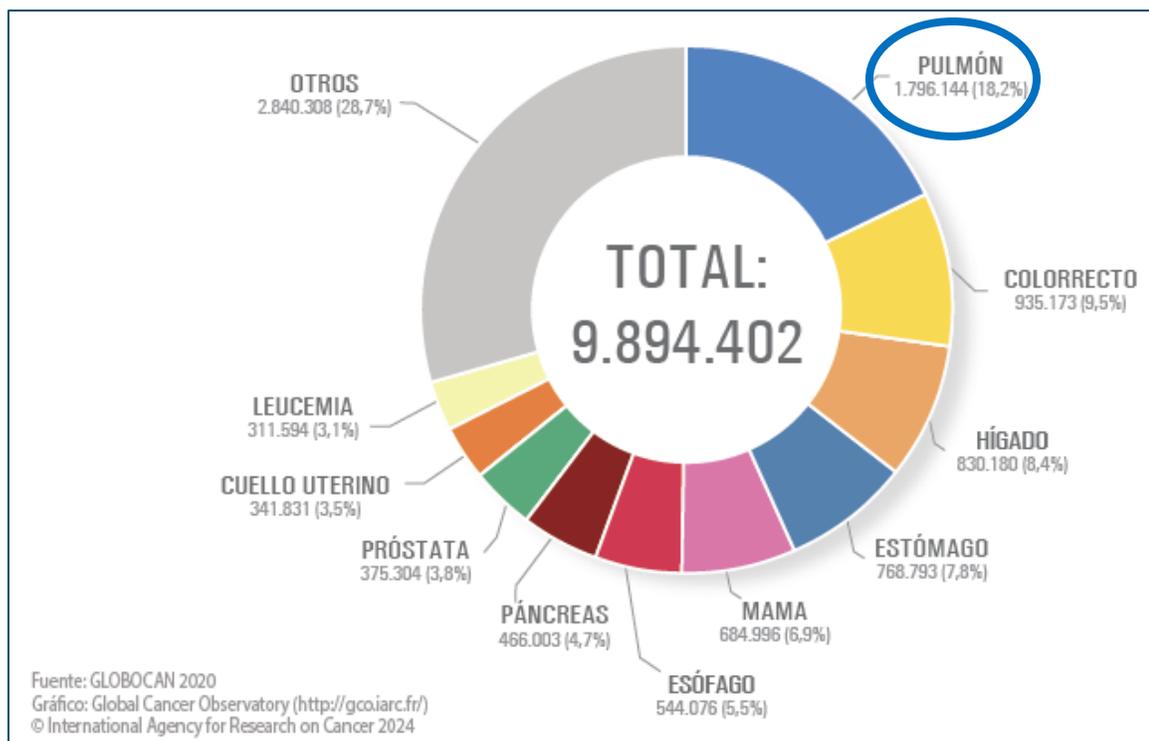
TIPO TUMORAL	N	IC 95% (N)	TB	IC 95% (TB)
Cavidad Oral y Faringe	2.233	(1952 - 2535)	9,0	(7,9 - 10,3)
Esófago	419	(349 - 496)	1,7	(1,4 - 2)
Estómago	2.803	(2553 - 3072)	11,3	(10,3 - 12,4)
Colon	11.855	(10556 - 13253)	48,0	(42,7 - 53,6)
Recto	5.430	(4792 - 6121)	22,0	(19,4 - 24,8)
Colorectal	17.285	(15838 - 18844)	70,0	(64,1 - 76,3)
Hígado	1.522	(1305 - 1760)	6,2	(5,3 - 7,1)
Vesícula biliar	1.112	(901 - 1361)	4,5	(3,6 - 5,5)
Páncreas	4.777	(4366 - 5215)	19,3	(17,7 - 21,1)
Faringe	885	(788 - 1000)	3,8	(3,2 - 4,5)
Pulmón	10.285	(9552 - 11063)	41,6	(38,7 - 44,8)
Melanoma de piel	4.150	(3899 - 5099)	20,8	(19,9 - 23,8)
Mama	36.395	(32157 - 40993)	147,3	(130,1 - 165,9)
Cérvix Uterino	2.259	(1882 - 2682)	9,1	(7,6 - 10,9)
Cuerpo Uterino	7.305	(6273 - 8424)	29,6	(25,4 - 34,1)
Ovario	3.716	(3256 - 4218)	15,0	(13,2 - 17,1)
Riñón (sin pelvis)	3.048	(2395 - 3811)	12,3	(9,7 - 15,4)
Vejiga urinaria	3.850	(3124 - 4675)	15,6	(12,6 - 18,9)
Encéfalo y sistema nervioso	2.088	(1813 - 2387)	8,4	(7,3 - 9,7)
Tiroides	4.775	(4539 - 5019)	19,3	(18,4 - 20,3)
Linfoma de Hodgkin	775	(680 - 880)	3,1	(2,8 - 3,6)
Linfomas no hodgkinianos	4.637	(4095 - 5222)	18,8	(16,6 - 21,1)
Mieloma	1.477	(1231 - 1752)	6,0	(5 - 7,1)
Leucemias	2.476	(1957 - 3080)	10,0	(7,9 - 12,5)
Otros	7.210	(6561 - 7898)	29,2	(26,6 - 32)
Todos excepto piel no mel.	124.986	(119964 - 130455)	505,8	(485,5 - 527,9)

TIPO TUMORAL	N	IC 95% (N)	TB	IC 95% (TB)
Cavidad Oral y Faringe	5.370	(4456 - 6396)	22,7	(18,8 - 27)
Esófago	1.850	(1617 - 2108)	7,8	(6,8 - 8,9)
Estómago	4.065	(3720 - 4433)	17,2	(15,7 - 18,7)
Colon	17.793	(16021 - 19690)	75,2	(67,7 - 83,2)
Recto	9.216	(8299 - 10181)	38,9	(35,1 - 43)
Colorrectal	27.009	(25014 - 29137)	114,1	(105,7 - 123,1)
Hígado	5.334	(4624 - 6107)	22,5	(19,5 - 25,8)
Vesícula biliar	1.246	(995 - 1543)	5,3	(4,2 - 6,5)
Páncreas	5.209	(4773 - 5673)	22,0	(20,2 - 24)
Faringe	2.758	(2487 - 3228)	11,8	(10,2 - 13,8)
Pulmón	22.483	(21026 - 24008)	95,0	(88,8 - 101,4)
Melanoma de piel	3.725	(3020 - 4535)	15,7	(12,8 - 19,2)
Próstata	30.316	(24459 - 36776)	128,1	(103,3 - 155,4)
Testículo	1.549	(1405 - 1707)	6,5	(5,9 - 7,2)
Riñón (sin pelvis)	6.160	(5150 - 7301)	26,0	(21,8 - 30,8)
Vejiga urinaria	18.247	(15781 - 20931)	77,1	(66,7 - 88,4)
Encéfalo y sistema nervioso	2.331	(2003 - 2685)	9,8	(8,5 - 11,3)
Tiroides	1.570	(1437 - 1720)	6,6	(6,1 - 7,3)
Linfoma de Hodgkin	898	(794 - 1012)	3,8	(3,4 - 4,3)
Linfomas no hodgkinianos	6.069	(5170 - 7062)	25,6	(21,8 - 29,8)
Mieloma	1.836	(1608 - 2089)	7,8	(6,8 - 8,8)
Leucemias	3.385	(2751 - 4110)	14,3	(11,6 - 17,4)
Otros	10.230	(9272 - 11266)	43,2	(39,2 - 47,6)
Todos excepto piel no mel.	161.678	(154449 - 169610)	683,0	(652,5 - 716,5)

EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PULMÓN: ESPAÑA

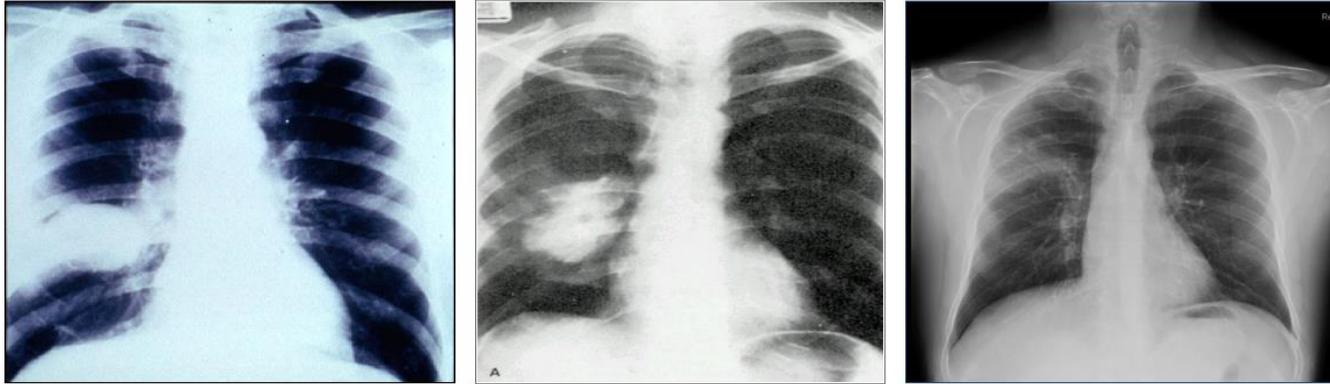
- En 2022 en España fallecieron por cáncer de pulmón: 22.727 personas (= suma de muertes por cáncer de mama, próstata y colon)

- Mortalidad que permanece estable en hombres pero que se ha incrementado un 5,4% en mujeres, respecto a 2021



CÁNCER DE PULMÓN

- RADIOGRAFÍA SIMPLE – CÁNCER DE PULMÓN



- TAC – CÁNCER DE PULMÓN (masa en LSD y adenopatía paratraqueal derecha)

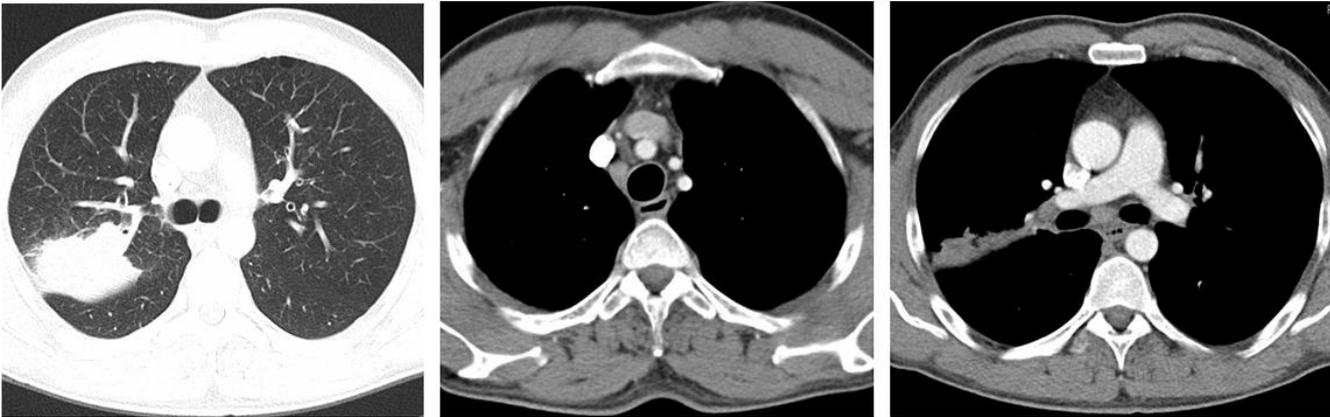
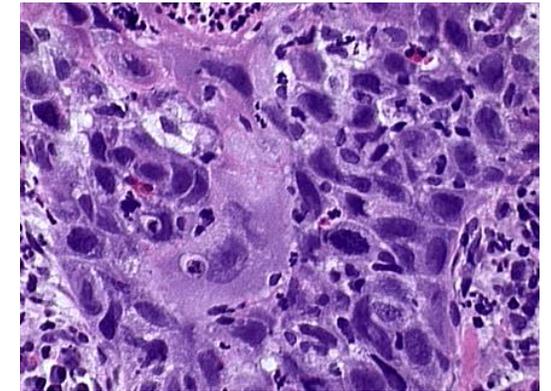


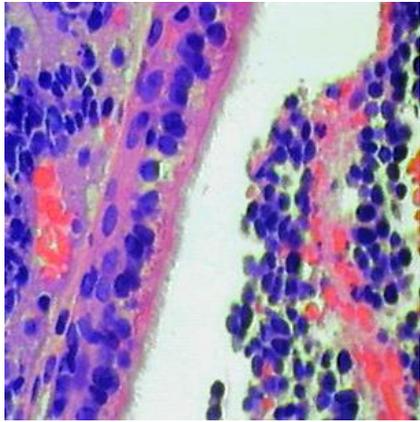
IMAGEN MACROSCÓPICA



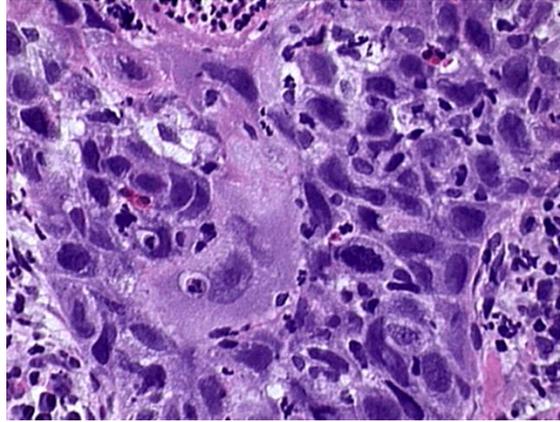
IMAGEN MICROSCÓPICA



HISTOLOGÍA DEL CÁNCER DE PULMÓN

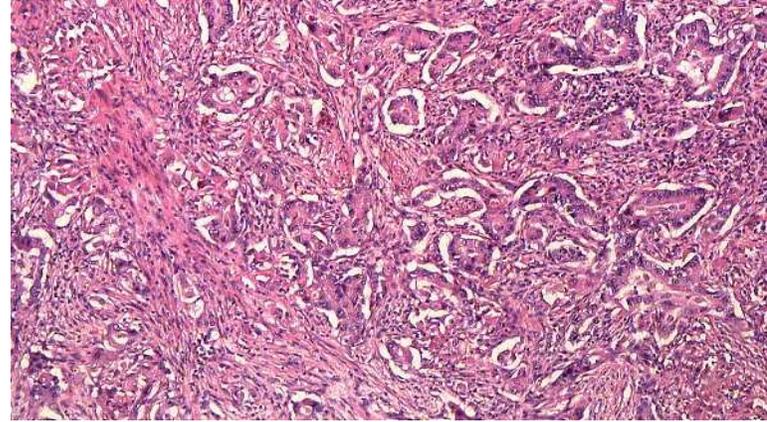


CARCINOMA DE PULMÓN DE CÉLULA PEQUEÑA (15%)

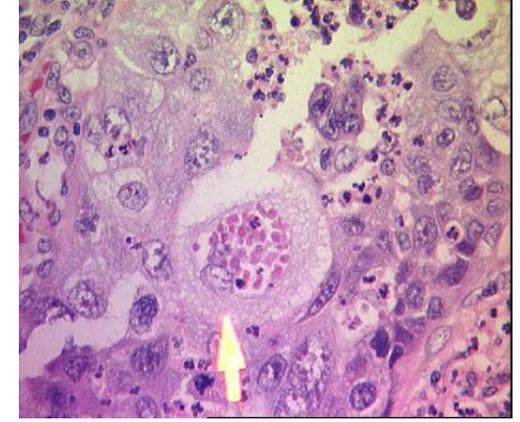


CARCINOMA DE PULMÓN DE CÉLULA NO PEQUEÑA (85%)

CARCINOMA ESCAMOSO

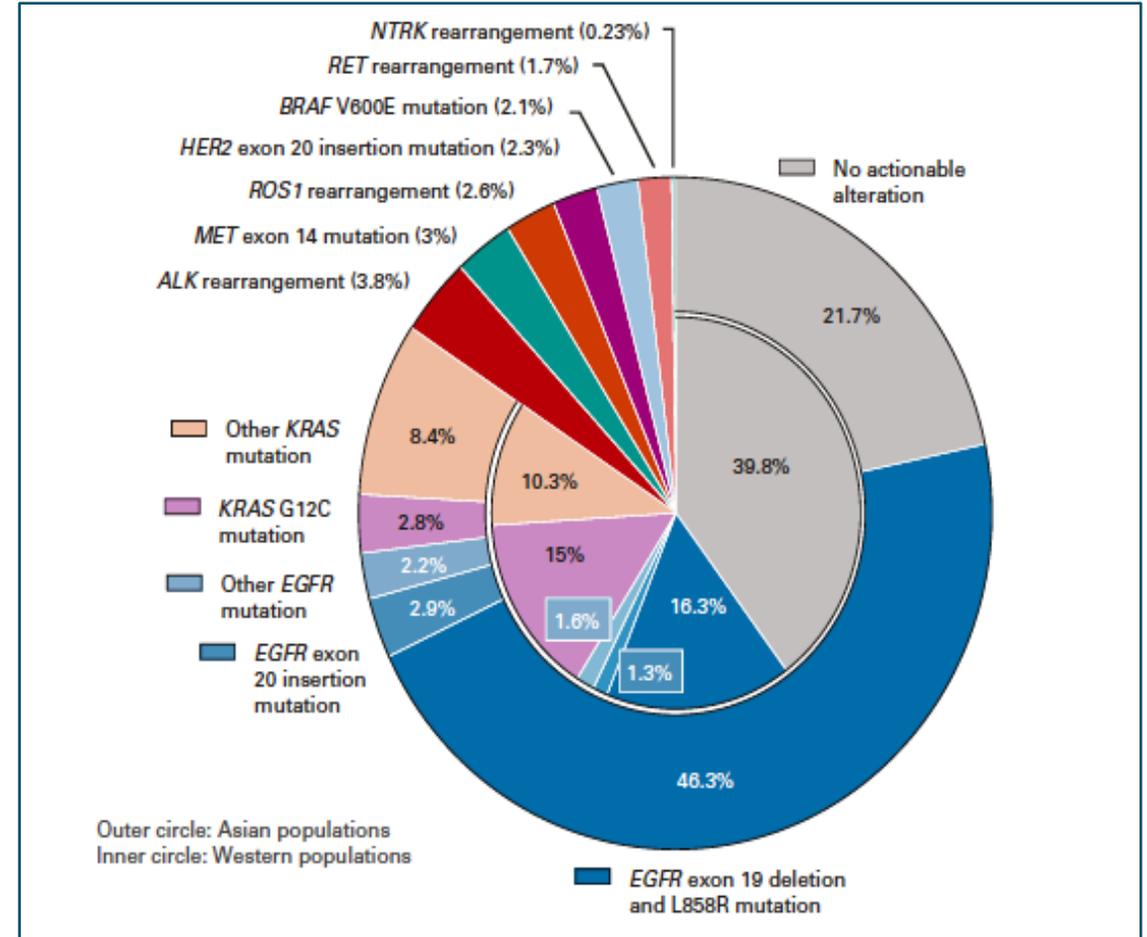
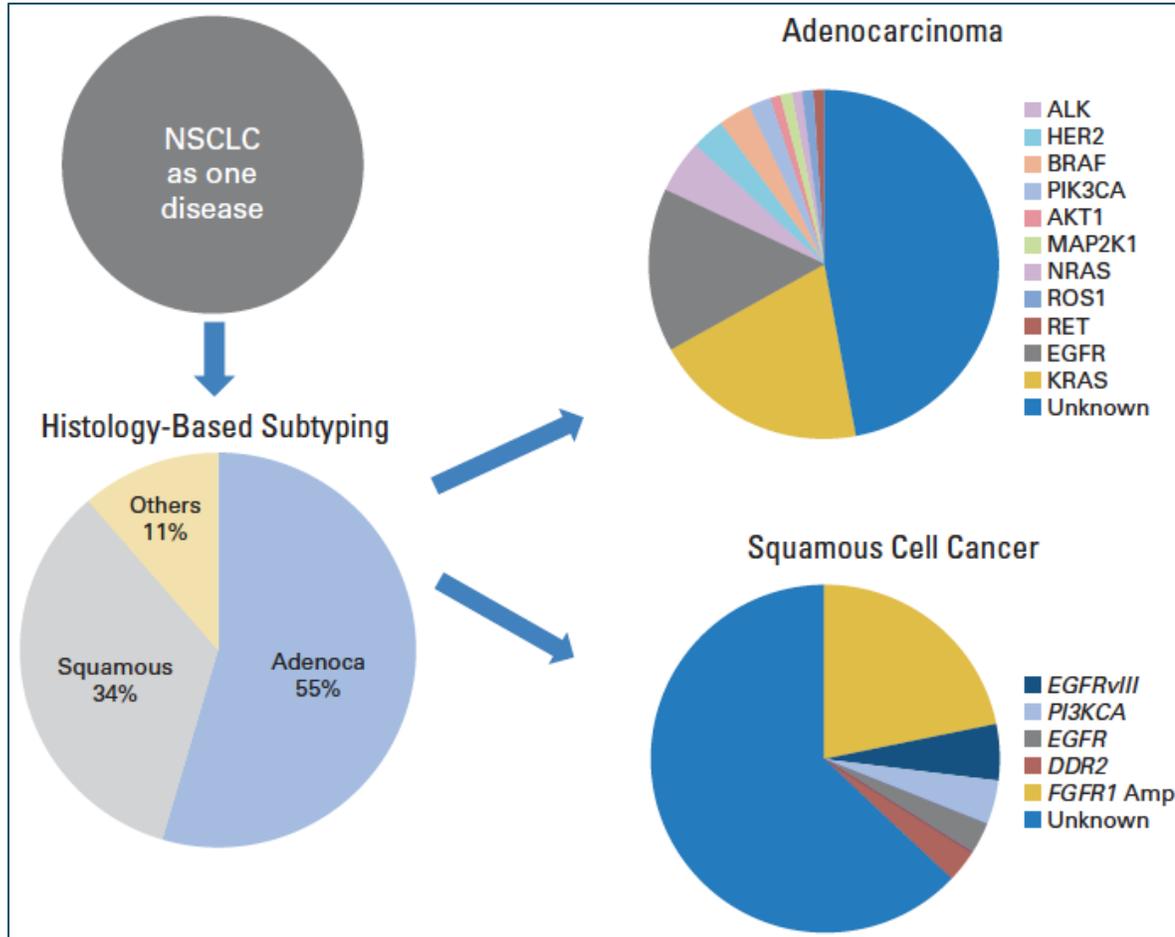


ADENOCARCINOMA



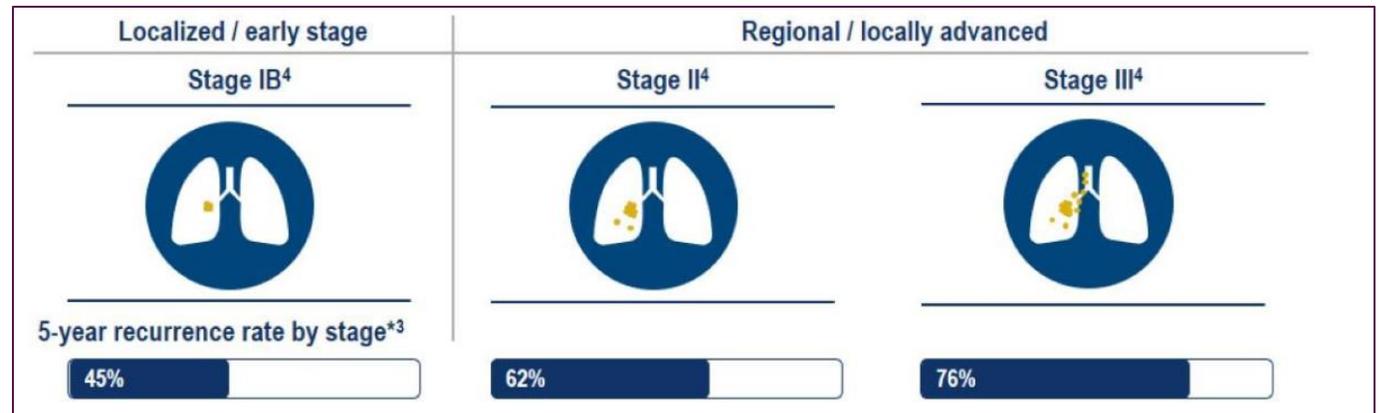
CARCINOMA DE CÉLULA GRANDE

BIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PULMÓN



ESTADIFICACIÓN DEL CÁNCER DE PULMÓN

- El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) representa hasta el 85% de todos los cánceres de pulmón.
- En el momento del diagnóstico:
 - Estadio I-II (enfermedad localizada): 20%
 - Estadio III (enfermedad localmente avanzada): 30%
 - Estadio IV: 50%
- Supervivencia a 5 años:
 - Global: 10-20%
 - Pacientes en estadio I: 68-92%
 - Pacientes en estadio II: 53-60%
 - Pacientes en estadio III: 13-36%



FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE PULMÓN

- **INTRÍNSECOS (no modificables):**

- Sexo
- Edad
- Susceptibilidad genética
- Antecedentes familiares de cáncer
- Enfermedades respiratorias previas

- **EXTRÍNSECOS (modificables o prevenibles):**

- Tabaco
- **Radón residencial:** 3-14% de los casos de cáncer de pulmón a nivel mundial
- Dieta
- Ocupación y ciertas actividades de tiempo libre
- Contaminación

CÓDIGO EUROPEO CONTRA EL CÁNCER

12 formas de reducir el riesgo de cáncer

- 1 No fume. No consuma ningún tipo de tabaco.
- 2 Haga de su casa un hogar sin humo. Apoye las políticas antitabaco en su lugar de trabajo.
- 3 Mantenga un peso saludable.
- 4 Haga ejercicio a diario. Limite el tiempo que pasa sentado.
- 5 Coma saludablemente:
 - Consuma gran cantidad de cereales integrales, legumbres, frutas y verduras.
 - Limite los alimentos hipercalóricos (ricos en azúcar o grasa) y evite las bebidas azucaradas.
 - Evite la carne procesada; limite el consumo de carne roja y de alimentos con mucha sal.
- 6 Limite el consumo de alcohol, aunque lo mejor para la prevención del cáncer es evitar las bebidas alcohólicas.
- 7 Evite una exposición excesiva al sol, sobre todo en niños. Utilice protección solar. No use cabinas de rayos UVA.
- 8 En el trabajo, protéjase de las sustancias cancerígenas cumpliendo las instrucciones de la normativa de protección de la salud y seguridad laboral.

9 Averigüe si está expuesto a la radiación procedente de altos niveles naturales de radón en su domicilio y tome medidas para reducirlos.

- debe.
- La terapia hormonal sustitutiva (THS) aumenta el riesgo de determinados tipos de cáncer. Limite el tratamiento con THS.
- 11 Asegúrese de que sus hijos participan en programas de vacunación contra:
 - la hepatitis B (los recién nacidos)
 - el virus del papiloma humano (VPH) (las niñas).
 - 12 Participe en programas organizados de cribado del cáncer:
 - colorrectal (hombres y mujeres)
 - de mama (mujeres)
 - cervicouterino (mujeres).

El Código Europeo contra el Cáncer se centra en medidas que cada ciudadano puede tomar para contribuir a prevenir el cáncer. El éxito de la prevención del cáncer exige que las políticas y acciones gubernamentales apoyen estas acciones individuales.

Para saber más sobre el Código Europeo contra el Cáncer, consulte la página: <http://cancer-code-europe.iarc.fr>



RADÓN Y CÁNCER DE PULMÓN: EVIDENCIA CIENTÍFICA

- Siglo XVI: se comienza a observar la relación causal del radón y las enfermedades respiratorias debido a la mortalidad observada en determinados grupos de mineros
- Siglo XIX: se descubre que dicha mortalidad era debida al cáncer de pulmón
- 1987: Comité sobre los Efectos Biológicos de las Radiaciones Ionizantes (BEIR IV “Biological Effects of Ionizing Radiation”
 - Análisis de los estudios realizados sobre el radón en mineros y en animales
 - Asocia el riesgo de padecer cáncer de pulmón con la exposición a radón
- 1999: BEIR VI (actualización del estudio BEIR IV)
 - Radón como segundo factor de riesgo de cáncer de pulmón después del tabaco

*Biological Effects of Ionizing Radiation IV Report (1988). Health risks of radon and other internally deposited Alpha-emitters;
Biological Effects of Ionizing Radiation VI Report (1999). Health effects of exposure to indoor radon*

RADÓN Y CÁNCER DE PULMÓN: EVIDENCIA CIENTÍFICA

- 1987: la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (USEPA) establece el valor de 148 Bq/m³ como la concentración de radón a partir de la cual deberían tomarse medidas de reducción en los domicilios
- 1988: la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer (IARC) clasifica el radón como carcinógeno humano
- La OMS ha recomendado bajar el nivel de acción a 100 Bq/m³



International Agency for
Research on Cancer (IARC)



IARC, 1988. *Man-made mineral fibers and radon*. In: *IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks of Humans, vol 43*. WHO Press, Lyon, p.1988, 1988; World Health Organization (WHO), 2009. *Handbook on Indoor Radon: a Public Health Perspective*. WHO, Geneva, 2009

RADÓN Y CÁNCER DE PULMÓN: EVIDENCIA CIENTÍFICA

- En la población general: 3 análisis agrupados (europeo, norteamericano y chino) identifican la relación entre el radón residencial y el cáncer de pulmón:
 - incremento en el riesgo de cáncer de pulmón derivado del radón residencial, del 16% (IC95%: 5-31%), del 11% (IC95%: 0-28%) y del 13% (IC95%: 1-36%) respectivamente
 - no varía ante cambios de edad o sexo
 - relación incremental (a mayor exposición, mayor riesgo) de carácter lineal, sin que se pueda determinar un nivel umbral por debajo del cual no exista riesgo
 - efecto sinérgico entre el radón y el tabaco

BMJ Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies

S Darby, D Hill, A Auvinen, J M Barros-Dios, H Baysson, F Bochicchio, H Deo, R Falk, F Forastiere,

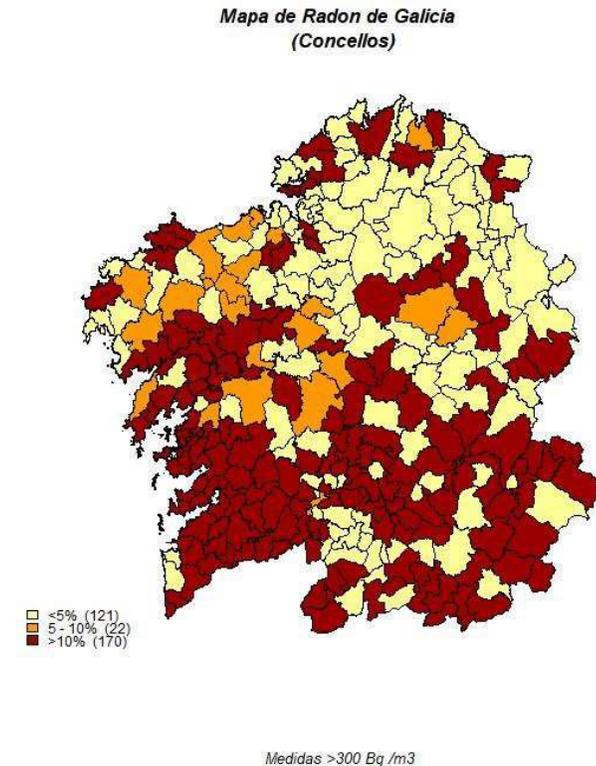
- Pooled análisis de 7.148 casos y 14.208 controles reclutados de 13 estudios de casos y controles de 9 países europeos.
- Es el estudio más citado sobre radón y CP.
- Sirvió de inicio al International Radon Project de la OMS.

	N.º de estudios incluidos	N.º de casos de cáncer de pulmón	N.º de controles	Periodo de exposición (años) ^a	Incremento porcentual del riesgo de cáncer de pulmón por cada 100 Bq/m ³ de aumento de la concentración de radón	
					basado en el radón medido	basado en la concentración media de radón a largo plazo ^b
Análisis agrupados de estudios sobre el radón en el interior de las viviendas						
Europeo (Darby et al. 2005, 2006)	13	7 148	14 208	5-35	8 (3, 16)	16 (5, 31)
Norteamericano (Krewski et al. 2005, 2006)	7	3 662	4 966	5-30	11 (0, 28)	-
Chino (Lubin et al. 2004)	2	1 050	1 995	5-30	13 (1, 36)	-
Media ponderada de los resultados de los anteriores análisis agrupados					10	-20 ^c

Darby S, et al. *BMJ* 2005;330/7485:223-7; Darby S, et al. *Scand J Work Environ Health* 2006;32 Suppl1:1-83; Krewski D, et al. *Epidemiology* 2005;16:137-45; Krewski D, et al. *J Toxicol Environ Health A* 2006;69:533-97; Lubin JH, et al. *Int J Cancer* 2004;109:132-7

RADÓN Y CÁNCER DE PULMÓN: EVIDENCIA CIENTÍFICA EN ESPAÑA

- Galicia es una zona de riesgo por radón residencial
- Más del 20% de las viviendas cuentan con unas mediciones de concentración de radón en sus hogares $> 200 \text{ Bq/m}^3$
- La mayoría de los estudios están centrados en esta área geográfica



RADÓN Y CÁNCER DE PULMÓN: EVIDENCIA CIENTÍFICA EN ESPAÑA

1^{er} estudio:
1992-1994

Autor, Año	Tipo, lugar	Tamaño Muestral	Resultados
Barros-Dios <i>et al.</i> 2002	Santiago de Compostela, Galicia. España	163 casos y 241 controles	Riesgos de 2,73 (IC95% 1,12-5,48); 2,48 (IC95% 1,29-6,79) y 2,96 (IC95% 1,29-6,79) para los expuestos a 37-55,1; 55,2-147,9 y 148 Bq/m ³ o más, tomando como referencia los expuestos a menos de 37 Bq/m ³
Llorca J <i>et al.</i> 2007	Cantabria. España	86 casos y 172 controles	Riesgo de 0,95 (IC95% 0,33-2,65) para los expuestos a >37 Bq/m ³ , tomando como referencia los expuestos a menos de 37 Bq/m ³
Barros-Dios <i>et al.</i> 2012	Ourense y Santiago de Compostela, Galicia. España	349 casos y 513 controles	Riesgos de 1,87 (IC95% 1,21-2,88); 2,25 (IC95% 1,32-3,84) y 2,21 (IC95% 1,33-3,69) para los expuestos a 50-100, 101-147 y más de 148 Bq/m ³ comparados con los expuestos a menos de 50 Bq/m ³ respectivamente
LCRINS Torres-Durán M <i>et al.</i> 2014	Galicia y Asturias. España	192 casos y 329 controles	Nunca fumadores. Riesgo de 2,42 (IC95% 1,45-4,06) para los expuestos a > 200 Bq/m ³ comparados con los expuestos < 100 Bq/m ³

RADÓN Y CÁNCER DE PULMÓN: EVIDENCIA CIENTÍFICA EN ESPAÑA

Autor, Año	Tipo, lugar	Tamaño Muestral	Resultados
Barbosa-Lorenzo <i>et al.</i> 2015	Galicia. España	Población por municipios gallegos de 1980 a 2009	Correlación significativa entre RME por cáncer de pulmón en varones y la concentración de radón
Barbosa-Lorenzo <i>et al.</i> 2017	Galicia. España	1,932 individuos	Riesgo de 1.2 (95%CI: 0.5-2.8), para los expuestos a 50 Bq/m ³ o más
LCRINS Lorenzo-González M <i>et al.</i> 2019	Galicia, Asturias, Castilla y León, Madrid. España	523 casos y 892 controles	Riesgos de 1,14 (IC59% 0,80-1,64); 1,25 (IC95% 0,85-1,85) y 1,73 (IC95% 1,27-2,35) para los expuestos a 101-147; 148-199 y 200 Bq/m ³ o más.
Lorenzo-González M <i>et al.</i> 2020	Galicia. España	1.842 casos y 1.862 controles	Riesgos de 1,61 (IC59% 1,25-2,08); 1,64 (IC95% 1,25-2,15); 1,81 (IC95% 1,31-2,45) y 2,06 (IC95% 1,61-2,64) para los expuestos a 51-100; 101-147; 148-199 y más de 199 Bq/m ³ .

RADÓN Y CÁNCER DE PULMÓN: EVIDENCIA CIENTÍFICA EN ESPAÑA

- España es el país de la Unión Europea (UE) con más estudios disponibles sobre la relación entre radón y cáncer de pulmón
- Estudios realizados en cuatro Comunidades Autónomas que han incluido a más de 4000 participantes
- En los últimos 30 años se han realizado al menos 5 estudios multicéntricos, hospitalarios y de casos y controles

Table 1 Epidemiological studies on radon and health effects carried out in Spain

References	Title
Barros-Dios [19]	Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies
Ruano-Ravina [33]	Analysis of the relationship between p53 immunohistochemical expression and risk factors for lung cancer, with special emphasis on residential radon exposure
Llorca [34]	No evidence of a link between household radon concentrations and lung cancer in Cantabria, Spain
Ruano-Ravina [35]	Is there a specific mutation of p53 gene due to radon exposure? A systematic review
Barros-Dios [24]	Residential radon exposure, histologic types, and lung cancer risk. A case-control study in Galicia, Spain
Torres-Durán [25]	Lung cancer in never-smokers: a case-control study in a radon-prone area (Galicia, Spain)
Ruano-Ravina [36]	Genetic susceptibility, residential radon, and lung cancer in a radon-prone area
Ruano-Ravina [37]	Residential radon exposure and esophageal cancer. An ecological study from an area with high indoor radon concentration (Galicia, Spain)
Torres-Durán [27]	Residential radon and lung cancer characteristics in never-smokers
Ruano-Ravina [38]	Residential radon, EGFR mutations and ALK alterations in never-smoking lung cancer cases
Barbosa-Lorenzo [39]	Radon and stomach cancer
Lorenzo-González [40]	Residential radon in Galicia: a cross-sectional study in a radon-prone area
Ruano-Ravina [41]	Residential radon exposure and brain cancer: an ecological study in a radon-prone area (Galicia, Spain)
López-Abente [42]	Residential radon and cancer mortality in Galicia, Spain
Lorenzo-González [26]	Lung cancer and residential radon in never-smokers: A pooling study in the Northwest of Spain
Mezquita [43]	Indoor Radon in EGFR- and BRAF-Mutated and ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer Patients
Lorenzo-González [44]	Residential radon, genetic polymorphisms in DNA damage and repair-related
Ruano-Ravina [45]	Indoor radon in Spanish workplaces. A pilot study before the introduction of the European Directive 2013/59/Euratom
Casal-Mouriño [46]	Lung cancer survival in never-smokers and exposure to residential radon: Results of the LCRINS study
Gómez-Anca [47]	Radon Exposure and Neurodegenerative Disease
Conde-Sampayo [48]	Exposure to Residential Radon and COPD: A Systematic Review
Rodríguez-Martínez [29]	Residential Radon and Small Cell Lung Cancer. Final Results of the Small Cell Study
Ruano-Ravina [49]	Lung cancer mortality attributable to residential radon exposure in Spain and its regions
Ruano-Ravina [50]	Indoor Radon Exposure and COPD, Synergic Association? A Multicentric, Hospital-Based Case-Control Study in a Radon-Prone Area
Mauriz-Barreiro [51]	Radon exposure and inflammatory bowel disease in a radon-prone area
Martín-Gisbert [52]	Lung cancer mortality attributable to residential radon: a systematic scoping review

RADÓN Y CÁNCER DE PULMÓN: FACTORES ADICIONALES DE RIESGO

- **FACTORES EXTRÍNSECOS (MODIFICABLES)**

- **Tabaco:** el radón ejerce un efecto sinérgico con el tabaco en el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón
- **Ocupación:** El trabajo en lugares cerrados o subterráneos entraña también un mayor riesgo de cáncer de pulmón cuando existen concentraciones elevadas de radón interior
- **Residencia:** la ubicación de la residencia no es tan modificable como las características de la misma. En este sentido, existen medidas de rehabilitación en viviendas y edificios

- **FACTORES INTRÍNSECOS (NO MODIFICABLES)**

- **Sexo:** no parece haber una relación clara de asociación
- **Edad:** tampoco es un factor de riesgo en el cáncer atribuible al radón
- **Susceptibilidad genética**

RADÓN Y CÁNCER DE PULMÓN: INTERACCIÓN ENTRE RADÓN Y TABACO

- El riesgo de cáncer de pulmón aumenta en un 16% con cada incremento de 100 Bq/m³ en la concentración media de radón a largo plazo
- La relación dosis-respuesta es lineal, es decir, que el riesgo de cáncer de pulmón aumenta de forma proporcional al aumento de exposición al radón
- El riesgo de cáncer de pulmón es mayor para los fumadores debido a los efectos sinérgicos del radón y el tabaquismo (el riesgo asociado al radón de un fumador es 25 veces superior al de un no fumador)
- El PRIMER factor de riesgo del cáncer de pulmón en NUNCA FUMADORES y el SEGUNDO en FUMADORES y EXFUMADORES

RADÓN Y CÁNCER DE PULMÓN: RADÓN RESIDENCIAL

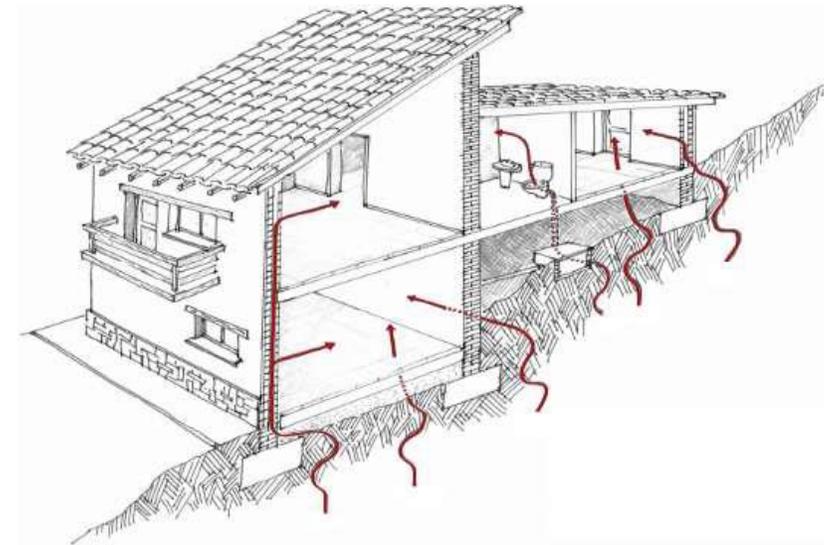
- El radón se produce de forma natural en el subsuelo, y alcanza a la superficie
- Se produce más radón en zonas graníticas que en arcillosas o calcáreas
 - Se debe a que el contenido de uranio y torio en el granito es mayor en este tipo de suelos que en otros como las areniscas, carbonatadas o basálticas



RADÓN Y CÁNCER DE PULMÓN: RADÓN RESIDENCIAL

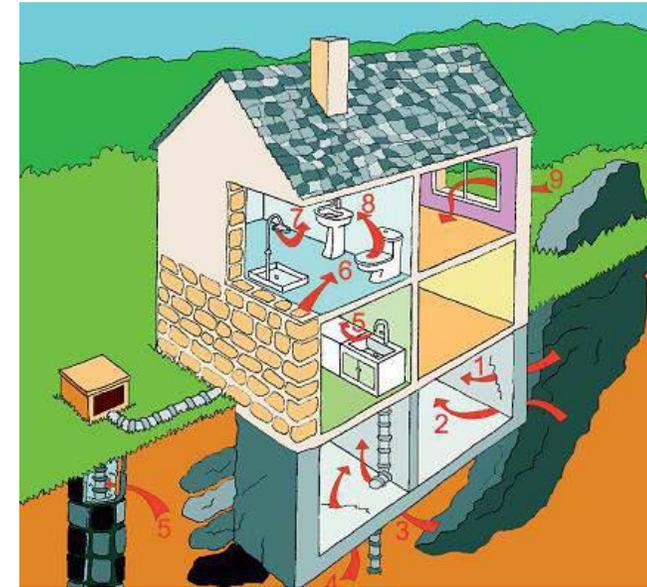
- Al aire libre el radón se diluye rápidamente, presentando concentraciones medias muy bajas (entre 5 Bq/m^3 y 15 Bq/m^3)
- En espacios cerrados las concentraciones de radón son más elevadas, en especial en lugares como minas, cuevas y plantas de tratamiento de aguas
- En edificios (como viviendas, escuelas y oficinas), las concentraciones de radón varían de $< 10 \text{ Bq/m}^3$ hasta $> 10.000 \text{ Bq/m}^3$

- El radón puede acceder a los edificios a través de:
 - ✓ Terreno bajo el que está construida la vivienda
 - ✓ Los materiales utilizados para su construcción
 - ✓ Aguas subterráneas



RADÓN Y CÁNCER DE PULMÓN: RADÓN RESIDENCIAL

- El radón tiende a acumularse en el interior de las edificaciones
- Las vías de penetración en los espacios interiores son múltiples, pero la más importante es a través de grietas en suelos y paredes
- El factor que más influye en su concentración es el sustrato geológico sobre el que se asienta la vivienda
- Como es más denso que el aire, tiende a tener concentraciones más elevadas en los pisos inferiores y sótanos
- El material de construcción contribuye en torno a un 20% de la concentración de radón interior



RADÓN Y CÁNCER DE PULMÓN: CARGA DE ENFERMEDAD DEL RADÓN RESIDENCIAL

- El concepto de carga de enfermedad se refiere al número de casos de cáncer de pulmón atribuibles al radón residencial
- La OMS estima que en todo el mundo la concentración media de radón en interiores es de 39 Bq/m³, y entre un 3 y un 14% de los casos de cáncer de pulmón en el mundo están relacionados con el radón residencial

RADÓN Y CÁNCER DE PULMÓN: MORTALIDAD POR CÁNCER DE PULMÓN ATRIBUIDA AL RADÓN

- En Europa, el radón es responsable de un 9% de las muertes por cáncer de pulmón
- En España se estima que el radón es el causante de aproximadamente el 4% de todas las muertes por cáncer de pulmón
- La mortalidad atribuible al efecto combinado del radón y el tabaco está en torno al 22% para los expuestos a niveles $> 148 \text{ Bq/m}^3$

RADÓN Y CÁNCER DE PULMÓN: RADÓN Y SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA

Genetic Susceptibility, Residential Radon, and Lung Cancer in a Radon Prone Area

Alberto Ruano-Ravina, PharmD, MPH, PhD,† Marco F Pereyra, MD,‡
María Tojo Castro, MSc, PhD,§|| Mónica Pérez-Ríos, PharmD, MPH, PhD,*†
José Abal-Arcá, MD,¶ and Juan Miguel Barros-Dios, MD, MPH, PhD*†#*

- Los genes GSTM1 y GSTT1 detoxifican compuestos carcinogénicos haciéndolos más hidrosolubles
- Ambos están delecionados aproximadamente en el 50 y 20% de los caucásicos
- Los sujetos con uno o ambos genes ausentes presentan mayor riesgo de cáncer de pulmón
- La ausencia de GSTM1 y GSTT1 aumenta el riesgo de cáncer de pulmón debido a radón residencial

TABLE 3. Residential Radon Exposure and GSTM1 Effect on Lung Cancer Risk

Indoor Radon Exposure (Bq/m ³)	GSTM1 (Cases, Controls); OR ^{a,b} (95% CI)		Restricted to Moderate/Heavy Smokers (> 10 Pack-Years During Lifetime)	
	Present	Null	Present	Null
0–50	41, 95 1 (—)	27, 80 0.87 (0.44–1.70)	33, 44 1 (—)	23, 38 0.95 (0.45–2.00)
51–147	77, 138 1.39 (0.80–2.40)	58, 79 2.32 (1.26–4.26)	69, 55 1.74 (0.93–3.24)	48, 28 2.70 (1.33–5.48)
>147	28, 46 1.52 (0.75–3.06)	24, 23 2.64 (1.18–5.91)	25, 21 2.16 (0.97–4.82)	19, 13 2.41 (0.97–5.99)

^aAdjusted for age, sex and tobacco consumption.

^bTotal sample (n = 716).

^cn = 416.

RADÓN Y CÁNCER DE PULMÓN: RADÓN Y SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA

Lung Cancer 135 (2019) 10–15



Contents lists available at ScienceDirect

Lung Cancer

journal homepage: www.elsevier.com/locate/lungcan



Residential radon, genetic polymorphisms in DNA damage and repair-related*



María Lorenzo-González^{a,b}, Alberto Ruano-Ravina^{b,c,d,*}, María Torres-Durán^e, Karl T. Kelsey^d, Mariano Provencio^f, Isaura Parente-Lamelas^g, Virginia Leiro-Fernández^e, Iria Vidal-García^h, Olalla Castro-Añónⁱ, Cristina Martínez^j, Antonio Golpe-Gómez^k, María Torres-Español^l, José Abal-Arca^g, Carmen Montero-Martínez^h, Alberto Fernández-Villar^e, Juan M. Barros-Dios^{b,c,m}

- **Objetivo:** analizar la relación de las mutaciones de GSTT1, GSTM1, XRCC1, ERCC1, ERCC2, XRCC3, OGG1 y Alfa-1-Antitripsina (AAT) con el riesgo de cáncer de pulmón en nunca fumadores, y determinar si existe una modificación del efecto entre estos polimorfismos y la exposición residencial al radón
- **Resultados:** ciertos polimorfismos en los genes implicados en la reparación del ADN y los portadores de la delección GSTM1 tienen un mayor riesgo de cáncer de pulmón en los nunca fumadores expuestos al radón residencial

Archivos de Bronconeumología 58 (2022) 311–322

Sociedad Española
de Neumología
y Cirugía Torácica
SEPAR

ARCHIVOS DE
Bronconeumología

www.archbronconeumol.org



Original Article

Radon, Tobacco Exposure and Non-Small Cell Lung Cancer Risk Related to BER and NER Genetic Polymorphisms[☆]



José Ramón Enjo-Barreiro^{a,b,c}, Alberto Ruano-Ravina^{b,c,d,*}, Mónica Pérez-Ríos^{b,c,d}, Karl Kelsey^e, Leonor Varela-Lema^b, María Torres-Durán^f, Isaura Parente-Lamelas^g, Mariano Provencio-Pulla^h, Iria Vidal-Garcíaⁱ, María Piñeiro-Lamas^c, José A. Fernández-Villar^g, Juan M. Barros-Dios^{a,b,c}

- **Objetivo:** evaluar si la asociación de la exposición al radón con el cáncer de pulmón estaba modulada por polimorfismos genéticos localizados en las vías de reparación del ADN, principalmente las vías BER y NER
- **Resultados:** ciertos polimorfismos genéticos pueden modificar el efecto de la exposición al radón en la aparición del cáncer de pulmón

RADÓN Y CÁNCER DE PULMÓN: RADÓN Y ALTERACIONES MOLECULARES

original article

Annals of Oncology 19, 1038-1114, 2008
doi:10.1093/annonc/mdn008
Published online 20 September 2007

Analysis of the relationship between p53 immunohistochemical expression and risk factors for lung cancer, with special emphasis on residential radon exposure

A. Ruano-Ravina^{1,2*}, R. Pérez-Becerra³, M. Fraga³, K. T. Kelsey⁴ & J. M. Barros-Dios^{1,5}
*Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Galicia, Agency for Health Technology Assessment, Galicia; Department of Health, Santiago de Compostela; Department of Pathological Anatomy, Santiago de Compostela Clinical University Hospital, Santiago de Compostela, Spain; ³Department of Genetics and Complex Diseases, Harvard School of Public Health, Harvard University, Boston, MA, USA; ⁴Preventive Medicine Service, Santiago de Compostela Clinical University Hospital, Santiago de Compostela, Spain

- No se conocen totalmente los mecanismos por los que el radón puede causar cáncer de pulmón
- No hay una diana molecular identificada
- Se especula con el **daño al ADN**, el **daño a genes reparadores de ADN** y **alteración de vías celulares importantes**
 - Al inhalarse, el radón y sus productos de desintegración se adhieren a las células de las vías respiratorias. La radiación emitida por el radón (partículas alfa) puede causar **rupturas en las cadenas de ADN**, lo que lleva a **mutaciones** y, en última instancia, a la formación de células malignas. Estas mutaciones afectan **genes que regulan el crecimiento y la reparación celular**, incluyendo **genes supresores de tumores** como **TP53** y **RB1**, y **oncogenes** como **KRAS**.
 - Estrés oxidativo: **aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS)** y **especies reactivas de nitrógeno (RNS)**, que pueden dañar proteínas, lípidos y el ADN, contribuyendo a la **inestabilidad genómica**, favoreciendo el desarrollo y la progresión del cáncer.
 - **Alteraciones de vías de señalización celular** como MAPK, PI3K/AKT y NF-kB pueden llevar a una proliferación celular descontrolada.
 - **Cambios epigenéticos** como la **metilación del ADN** y la **modificación de histonas**, lo cual altera la expresión de genes sin cambiar la secuencia de ADN, pueden suprimir la actividad de genes supresores de tumores y promover genes oncogénicos.
 - **Impacto sobre el microambiente tumoral**: el daño celular y la inflamación crónica inducida por el radón pueden atraer células inmunes que liberan factores proinflamatorios, favoreciendo un entorno que estimula el crecimiento tumoral.
- La radiación alfa no necesita entrar en una célula para producir alteraciones moleculares

RADÓN Y CÁNCER DE PULMÓN: RADÓN Y ALTERACIONES MOLECULARES

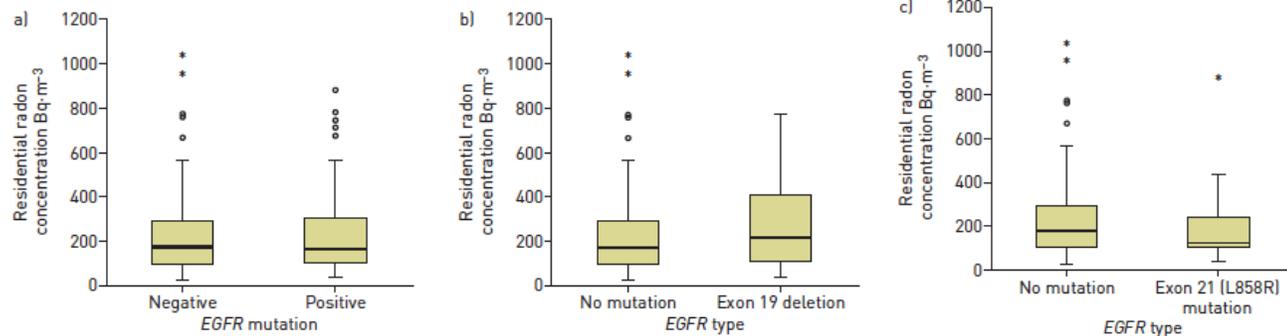
ORIGINAL ARTICLE
LUNG CANCER

Residential radon, *EGFR* mutations and *ALK* alterations in never-smoking lung cancer cases

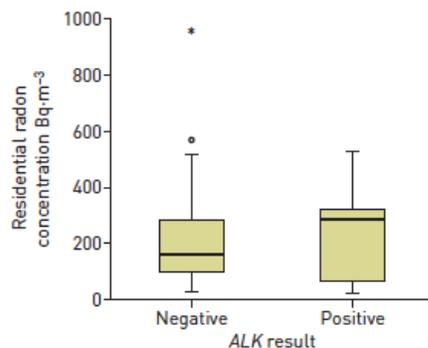
Alberto Ruano-Ravina^{1,2,3}, María Torres-Durán⁴, Karl T. Kelsey³, Isaura Parente-Lamelas⁵, Virginia Leiro-Fernández⁴, Ihab Abdulkader⁶, José Abal-Arca⁵, Carmen Montero-Martínez⁷, Iria Vidal-García⁷, Margarita Amenedo⁸, Olalla Castro-Añón⁹, Antonio Golpe-Gómez¹⁰, Javier González-Barcala¹⁰, Cristina Martínez¹¹, Rosirys Guzmán-Taveras¹¹, Mariano Provencio¹², María José Mejuto-Martí¹³, Alberto Fernández-Villar⁴ and Juan Miguel Barros-Dios^{1,2,14}

N=323 casos de cáncer de pulmón en nunca fumadores

42% EGFR



N=12/80 ALK



- Los niveles residenciales de radón fueron dos veces superiores en los pacientes con deleciones del exón 19 en comparación con los pacientes con mutaciones en el exón 21 (L858R) (216 frente a 118 Bq/m³), un resultado cercano a la significación estadística
- ALK traslocados, niveles de radón dos veces superiores a los ALK negativos (290 frente a 164 Bq/m³, respectivamente)

RADÓN Y CÁNCER DE PULMÓN: RADÓN Y ALTERACIONES MOLECULARES

Registro de Tumores Torácicos

Sub-estudio RTT-ATLAS-Radón

Fecha inicio estudio RTT-ATLAS-radón: 01/03/2023

Nº centros participantes: 89 (todos los que participan en el Registro de tumores torácicos) especialmente aquellos que participan en el estudio RTT-ATLAS

Total de pacientes a incluir: 500

Pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón no células pequeñas, estadio IV, EGFR no mutado y ALK no traslocado, que vayan a iniciar o hayan iniciado recientemente una 1ª línea de tratamiento y que tengan informe de resultados por NGS (local o centralizada-RTT-ATLAS)

Julio 2024:

Pacientes registrados 305



Fecha: 01/Marzo/2023

Fundación Gecp

RADÓN Y CÁNCER DE PULMÓN: RADÓN Y ALTERACIONES MOLECULARES

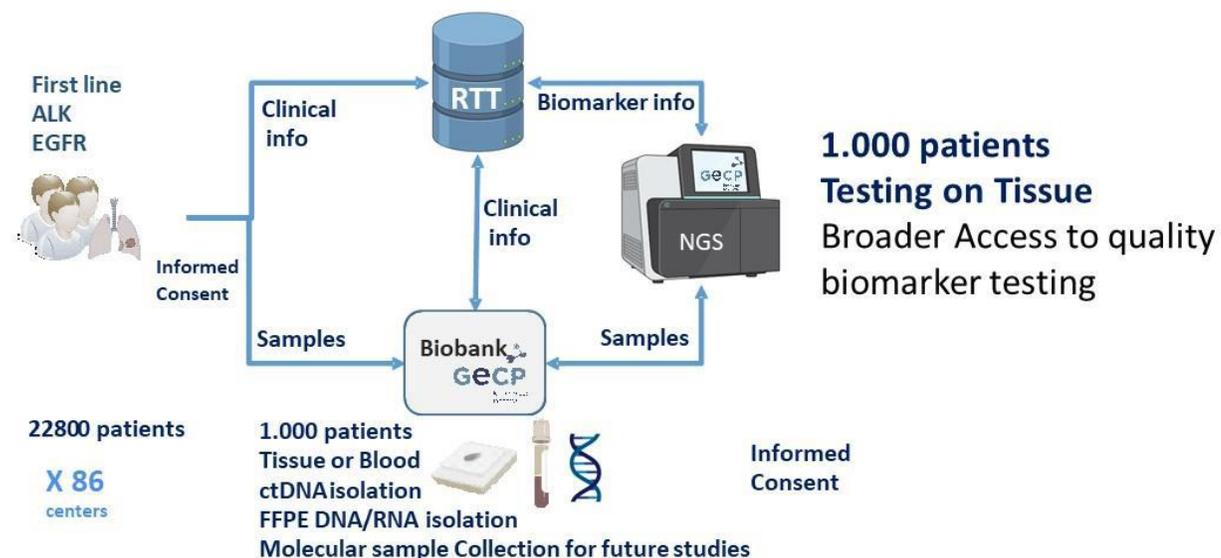


➤ RTT:

- Estudio observacional (No-EPA), multicéntrico, en pacientes con cáncer de pulmón y otros tumores torácicos para conocer la epidemiología descriptiva del cáncer de pulmón y otros tumores torácicos en España, así como datos clínicos, histológicos, diagnósticos, tratamientos recibidos y factores pronósticos.
- Julio 2024:
 - Estatus de centros:
 - Nº centros abiertos: 90
 - Pacientes registrados: 34221

➤ ATLAS:

- Plataforma del GECP de pruebas NGS de biomarcadores para el cáncer de pulmón.
- Julio 2024:
 - Pacientes registrados: 572



RADÓN Y CÁNCER DE PULMÓN: RADÓN Y ALTERACIONES MOLECULARES

➤ **Objetivos:**

- Conocer si la exposición a gas radón en viviendas se asocia con las alteraciones genómicas que se determinen en el seno del estudio ATLAS empleando NGS.
- Valorar si la exposición a gas radón en viviendas puede estar asociada con características diferenciales al diagnóstico de la enfermedad en el estudio ATLAS (sexo, edad al diagnóstico, tipo histológico, estadio al diagnóstico)
- Analizar si la exposición a gas radón juega un papel en la supervivencia del cáncer de pulmón a 3 y 5 años del diagnóstico.
- Promover el conocimiento del gas radón entre los sujetos participantes y la población general.

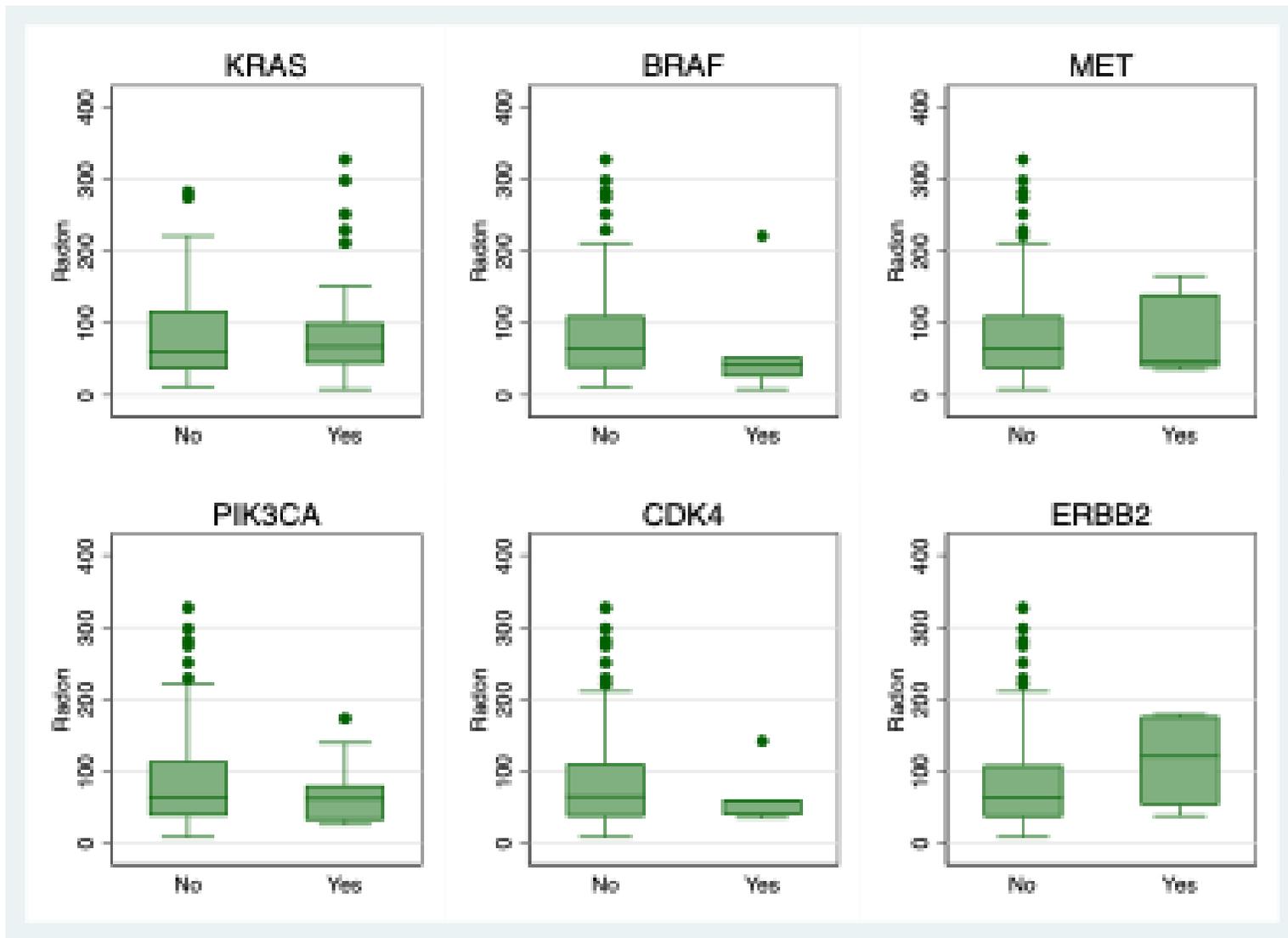
RADÓN Y CÁNCER DE PULMÓN: RADÓN Y ALTERACIONES MOLECULARES

Características	N=120	%
• Edad al diagnóstico	65 (58,5-71)	
Sexo		
• Varón	81	67,5
• Mujer	39	32,5
Hábito tabáquico		
• Nunca fumador	6	5,0
• Exfumador	57	47,5
• Fumador	55	45,8
• Desconocido	2	1,7
Histología		
• Adenocarcinoma	83	69,2
• Adenoescamoso	1	0,8
• Neuroendocrino	1	0,8
• Escamoso	21	17,5
• Indiferenciado/NOS	13	10,8
• Otros	1	0,8

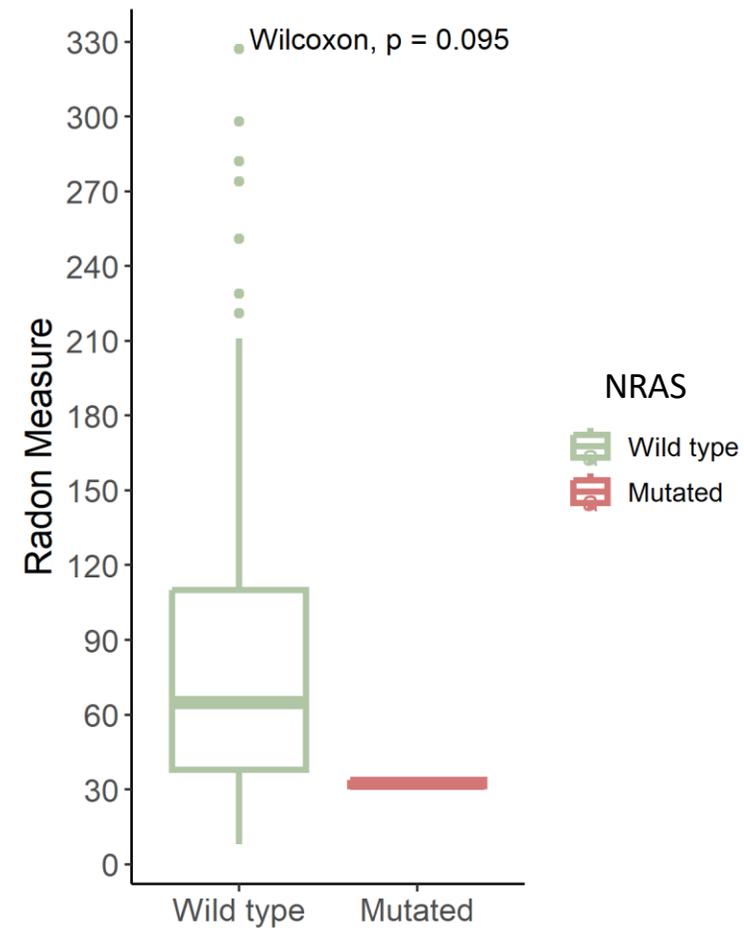
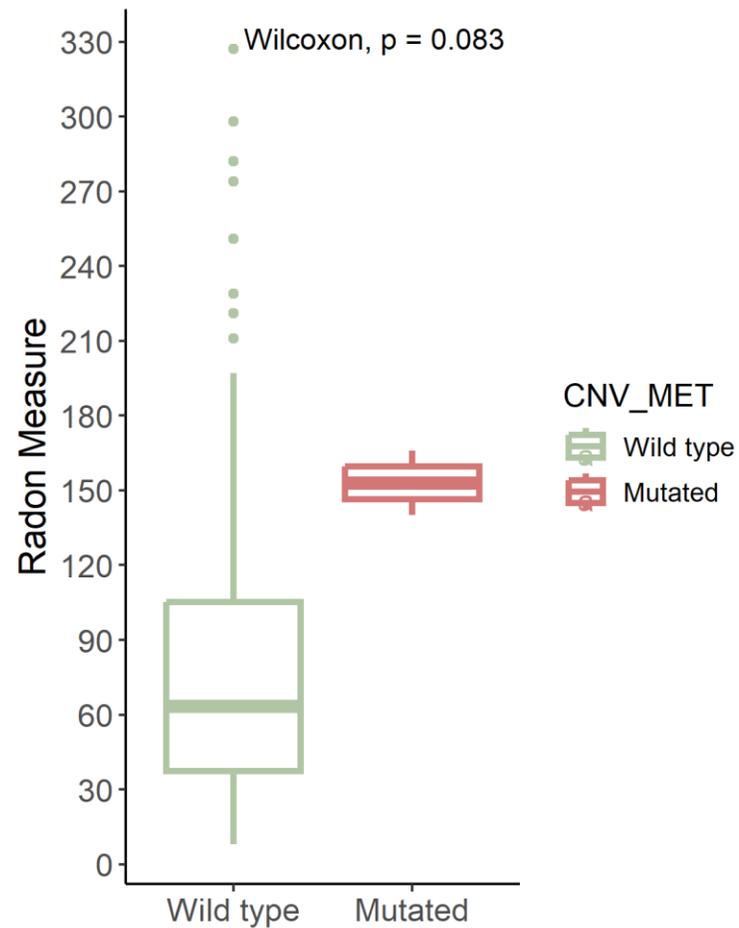
- Mediciones de radón: 120
 - <100 Bq/m³: 86 (71,7%)
 - ≥100 Bq/m³: 34 (28,3%)

RADÓN Y CÁNCER DE PULMÓN: RADÓN Y ALTERACIONES MOLECULARES

Alteraciones moleculares	N=120	%
KRAS		
• No	72	60,0
• Sí	48	40,0
BRAF		
• No	115	95,8
• Sí	5	4,2
MET		
• No	115	95,8
• Sí	5	4,2
PIK3CA		
• No	106	88,3
• Sí	14	11,7
CDK4		
• No	115	95,8
• Sí	5	4,2
ERBB2		
• No	116	96,7
• Sí	4	3,3

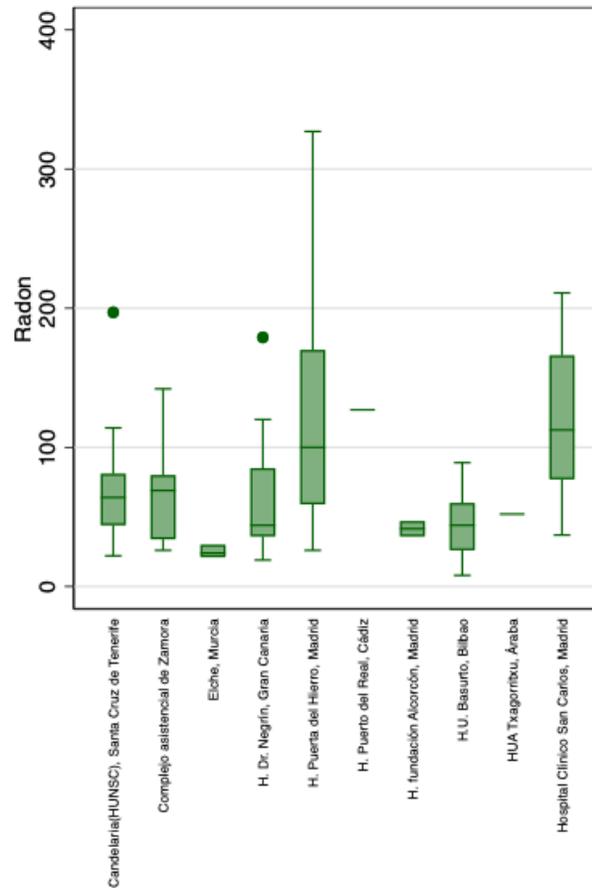


RADÓN Y CÁNCER DE PULMÓN: RADÓN Y ALTERACIONES MOLECULARES

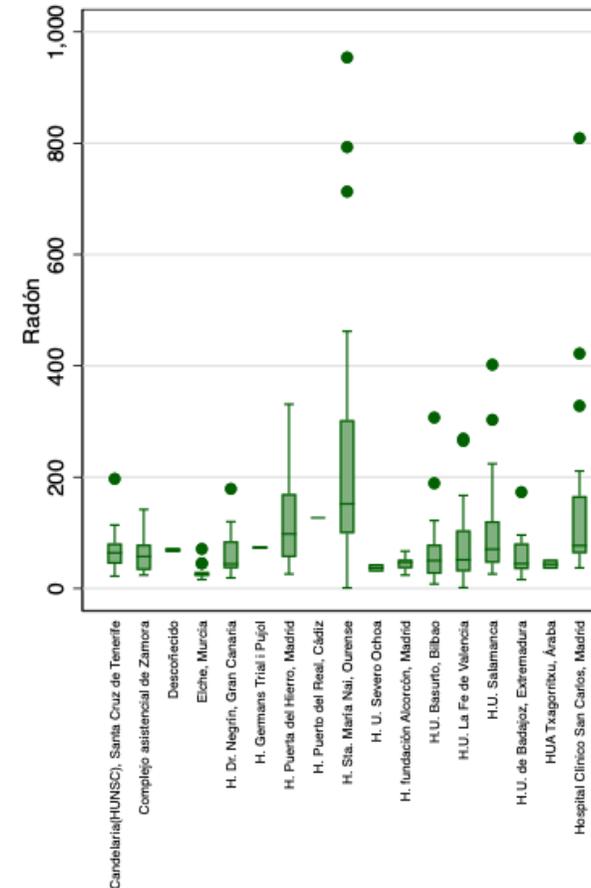


RADÓN Y CÁNCER DE PULMÓN: RADÓN Y ALTERACIONES MOLECULARES

- Boxplot de los 120 pacientes con mediciones de radón y NGS



- Boxplot de los más de 300 pacientes con mediciones de radón sin NGS



RADÓN Y CÁNCER DE PULMÓN: RADÓN Y ALTERACIONES MOLECULARES



PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
INFORME DE EVALUACIÓN

DATOS GENERALES

EXPEDIENTE	PI22/01603
INVESTIGADOR PRINCIPAL	CALVO DE JUAN, VIRGINIA
TÍTULO	Radón residencial y alteraciones moleculares en cáncer de pulmón de células no pequeñas
CENTRO DE REALIZACIÓN	INSTITUTO DE INVESTIGACION SANITARIA DEL HOSPITAL UNIV. PUERTA DE HIERRO -SEGOVIA DE ARANA
CENTRO SOLICITANTE	FUNDACION INVESTIGACION BIOMEDICA HOSPITAL PUERTA DE HIERRO
COMISIÓN TÉCNICA DE EVALUACIÓN	Cáncer

RADÓN Y CÁNCER DE PULMÓN: RADÓN Y ALTERACIONES MOLECULARES

➤ **Objetivo principal:**

- Estudiar la asociación entre la concentración de radón residencial y las alteraciones moleculares en una cohorte prospectiva de pacientes diagnosticados con CPCNP utilizando técnicas de *Next-Generation Sequencing* (NGS).

➤ **Objetivos secundarios:**

- Evaluar la relación entre las concentraciones de radón y las características clínicas y demográficas de los pacientes diagnosticados: edad, sexo, estadio al diagnóstico, diversos aspectos de su estilo de vida, con especial énfasis en el consumo de tabaco y características de la vivienda.
- Evaluar la relación entre las concentraciones de radón y las características patológicas y las alteraciones moleculares detectadas mediante NGS.
- Analizar la tasa de supervivencia al año de los pacientes reclutados en los primeros 12 meses en función de la exposición a radón.
- Correlacionar el mapa de mortalidad con la exposición a radón.
- Evaluar los resultados de la NGS y correlacionarlos con el consumo de tabaco de los pacientes incluidos.
- Evaluar si hay diferencias en las alteraciones moleculares encontrados en los análisis de NGS y las características clínicas de los pacientes como edad al diagnóstico, sexo e histología.

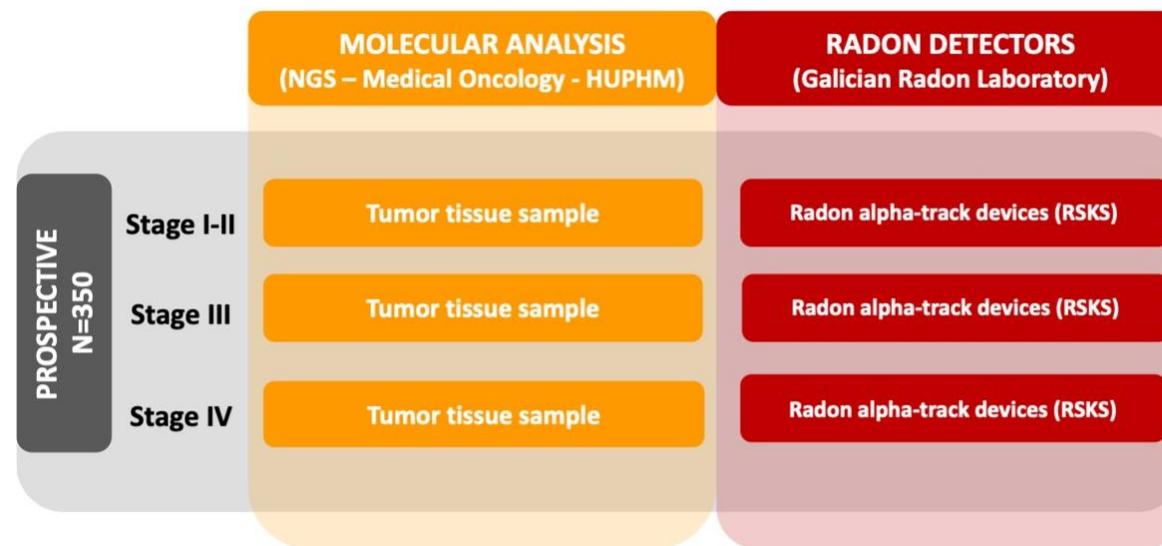
RADÓN Y CÁNCER DE PULMÓN: RADÓN Y ALTERACIONES MOLECULARES

➤ Sujetos del estudio

1. Criterios de inclusión: Serán elegibles todos los pacientes mayores de 18 años, con diagnóstico confirmado de CPCNP y con una esperanza de vida estimada de al menos 3 meses. Los pacientes deberán firmar el consentimiento informado.

2. Criterios de exclusión: Se excluirán aquellos pacientes que no dispongan de una muestra tumoral para el análisis molecular. Los pacientes deben haber vivido en el mismo domicilio durante un periodo superior a 3 meses antes de su inclusión. Se excluirá a los pacientes con neoplasias malignas previas.

3. Estimación del tamaño de la muestra: un número mínimo de 350 pacientes.



RADÓN Y CÁNCER DE PULMÓN: RADÓN Y ALTERACIONES MOLECULARES

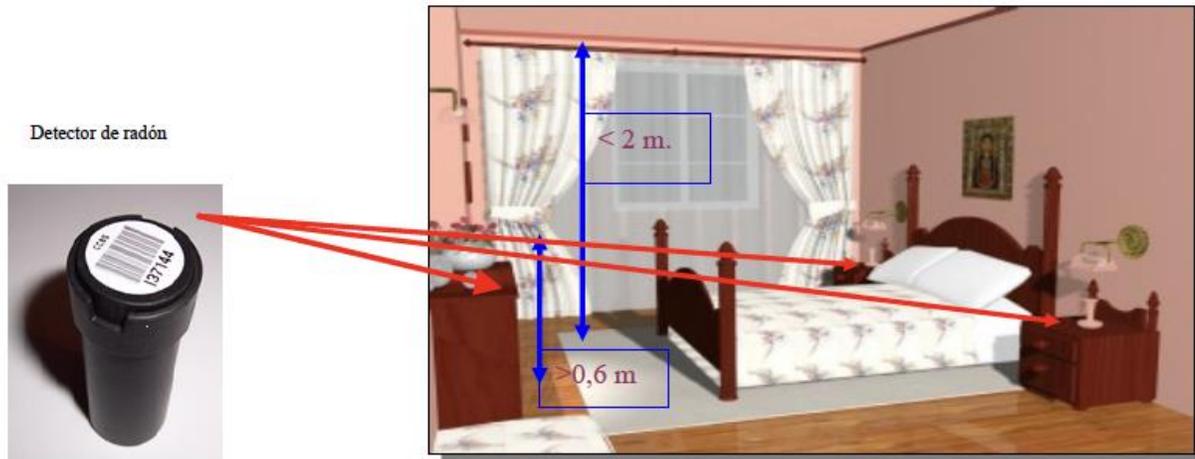
➤ Cuestionario:

		Código cuestionario ¹ <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> P d H	
RADÓN RESIDENCIAL Y ALTERACIONES MOLECULARES EN CPCNP			
Persona de contacto			
Nombre		Primer apellido	
Segundo apellido			
Calle/Plaza		Número	Piso
CP	Municipio	Lugar	
Parroquia		Provincia	
Tel. fijo		Tel. móvil	
e-mail			
Datos del detector			
Código del detector (introducir el código que aparece en el bote de plástico): <input type="text"/>			
Fecha de colocación		de <input type="text"/> de <input type="text"/>	
Fecha de retirada		de <input type="text"/> de <input type="text"/>	

Datos y características de la vivienda de colocación			
Municipio en el que fue colocado	CP	Lugar	
Parroquia	Provincia		
Tipo de vivienda	Unifamiliar aislada <input type="checkbox"/>	Casa adosada <input type="checkbox"/>	Piso <input type="checkbox"/>
Antigüedad de la vivienda	_____ años	Número de personas que habitan en la vivienda	
Tipo de habitación o lugar en el que estuvo colocado el detector	Dormitorio <input type="checkbox"/>	Salita pequeña <input type="checkbox"/>	Garaje <input type="checkbox"/>
	Buhardilla <input type="checkbox"/>	Sótano <input type="checkbox"/>	Pasillo <input type="checkbox"/>
	Aseo <input type="checkbox"/> NO		
Otro (especificar cuál): _____			
Altura de piso en la que estuvo colocado el detector (-1 por debajo del nivel de la calle y 0 nivel de la calle)		Nº de pisos de la vivienda	
¿Aire acondicionado?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	¿Estuvo conectado durante la medición?	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> A VECES <input type="checkbox"/>
Descripción del tipo de construcción	Material exterior: Piedra <input type="checkbox"/> Ladrillo <input type="checkbox"/> Madera <input type="checkbox"/> Otros: _____		
	Material interior: Piedra <input type="checkbox"/> Ladrillo <input type="checkbox"/> Madera <input type="checkbox"/> Otros: _____		
Nº años de permanencia en la casa	_____ años	Tiempo de permanencia fuera de la residencia habitual cada año (vacaciones, fines de semana, trabajo,...)	
Tiene lareira	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Utilización de oct. – mar. (veces por semana)	Durante _____ años
Tiene cocina de leña	SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	Utilización de oct. – mar. (veces por semana)	Durante _____ años

RADÓN Y CÁNCER DE PULMÓN: RADÓN Y ALTERACIONES MOLECULARES

➤ Mediciones de radón:



RADÓN Y CÁNCER DE PULMÓN: RADÓN Y ALTERACIONES MOLECULARES



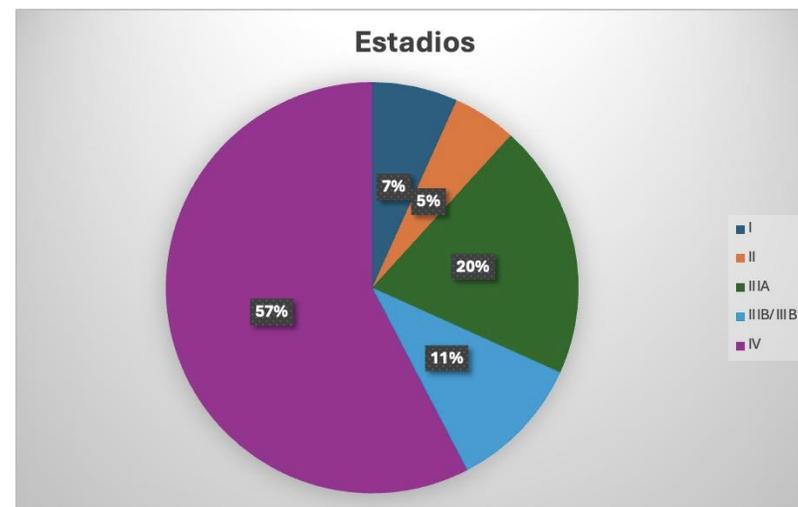
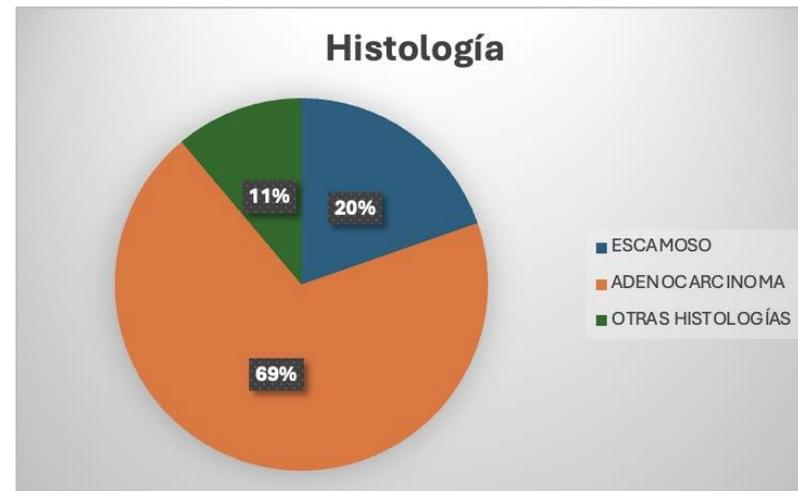
➤ **Análisis moleculares:**

- El análisis molecular se llevará a cabo en el laboratorio de biopsia líquida del Servicio de Oncología Médica.
- Se extraerá ADN y ARN de tejido tumoral parafinado (48 formalinixed paraffin-embedded: FFPE) utilizando el kit truXTRAC FFPE total NA. Se utilizarán al menos 5 cortes de 10 micras.
- La celularidad será comprobada previamente por el patólogo. Sólo se procesarán aquellas muestras con más de un 40% de muestra tumoral.
- Se generarán las librerías usando el kit Oncomine Comprehensive Assay que detecta SNVs, CNVs, fusiones e indels de relevancia en 161 genes driver.
- Las muestras serán secuenciadas en un secuenciador Ion S5 plus disponible en el laboratorio.
- Para el análisis de los datos se usarán plataformas Torrent server e Ion Reporter.

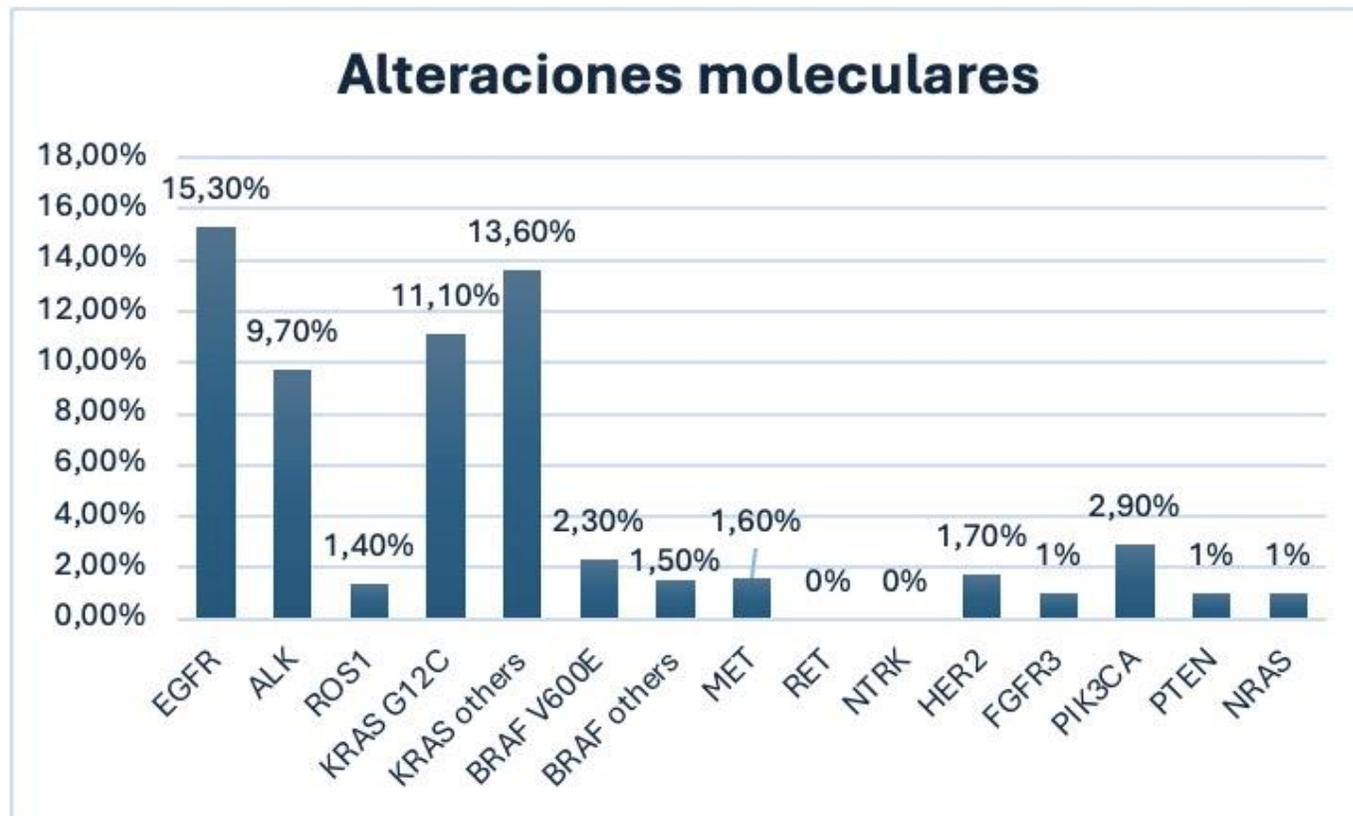
RADÓN Y CÁNCER DE PULMÓN: RADÓN Y ALTERACIONES MOLECULARES

N=231

Características	N=180	%
Sexo		
• Varón	75	58,3
• Mujer	105	41,7
Histología		
• Adenocarcinoma	125	69,4
• Escamoso	36	20
• Indiferenciado/NOS	12	6,7
• Otros	7	3,9
Estadios		
• IA	8	4,5
• IB	4	2,2
• IIA	2	1,1
• IIB	7	3,9
• IIIA	36	20,0
• IIIB	13	7,3
• IIIC	6	3,4
• IVA	30	16,8
• IVA	73	40,8



RADÓN Y CÁNCER DE PULMÓN: RADÓN Y ALTERACIONES MOLECULARES

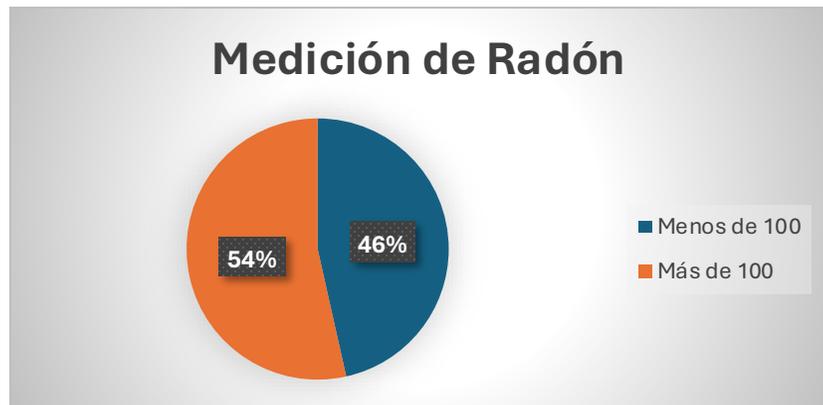


Características	N=180	%
Alteraciones moleculares		
• No	41	22,7
• Sí	100	55,6
• Pendientes	39	21,7

RADÓN Y CÁNCER DE PULMÓN: RADÓN Y ALTERACIONES MOLECULARES

- Mediciones de radón: 86 118
- Mínimo: 26 Bq/m³
- Máximo: 1035 Bq/m³

- Analítico con radón > 100 Bq/m³
 - Chi-Cuadrado: No significativo



Pruebas de chi-cuadrado de Pearson					
		Radon.100			
EGFR	Chi-cuadrado	.000	KRAS G12C	Chi-cuadrado	.058
	df	1		df	1
	Sig.	.991 ^a		Sig.	.810 ^a
ALK	Chi-cuadrado	2.546	KRAS OTRAS	Chi-cuadrado	1.018
	df	1		df	1
	Sig.	.111 ^a		Sig.	.313
ROS1	Chi-cuadrado	1.627	BRAF	Chi-cuadrado	1.168
	df	1		df	1
	Sig.	.202 ^{a,b}		Sig.	.280 ^{a,b}
			MET	Chi-cuadrado	1.931
				df	1
				Sig.	.165 ^{a,b}
			HER2	Chi-cuadrado	.
				df	.
				Sig.	.

RADÓN Y CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS PEQUEÑAS



Mini-review

Residential radon and small cell lung cancer. A systematic review^{*,†}

Ángeles Rodríguez-Martínez^{a,b}, María Torres-Durán^{b,c}, Juan M. Barros-Dios^{b,d,e}, Alberto Ruano-Raviña^{b,d,*}

^a Service of Medical Oncology, University Hospital Complex of Pontevedra, Spain

^b Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Santiago de Compostela, Spain

^c Service of Neurology, University Hospital Complex of Vigo, Spain

^d CIBER de Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP, Spain

^e Service of Preventive Medicine, University Hospital Complex of Santiago de Compostela, Spain

ARTICLE INFO

Article history:
Received 27 February 2018
Received in revised form
4 April 2018
Accepted 6 April 2018

Keywords:

ABSTRACT

Residential radon exposure is considered the second cause of lung cancer and the first in never smokers. Nevertheless, the association between the different histological types of lung cancer and radon is not completely clear, and radon effect on small cell lung cancer is not completely understood. We aim to assess the effect of residential radon exposure on the risk of small cell lung cancer (SCLC) in general population and miners through a systematic review applying predefined inclusion and exclusion criteria. 16 studies were included. Most of them point to a relationship between indoor radon and SCLC, though some investigations show no association. When comparing the risk of SCLC due to radon exposure with

SMALL CELL STUDY

- Se incluyeron 375 casos y 902 controles
- Se observó que el radón aumentaba el riesgo de CPCP con una relación dosis-respuesta y una interacción con el consumo de tabaco



Invited Commentary | Oncology

Small Cell Lung Cancer—A Neglected Disease With More Data Needed

Alberto Ruano-Raviña, MPH, PhD; Mariano Provencio-Pulla, MD, PhD; Mónica Pérez-Ríos, MPH, PhD

Small cell lung cancer (SCLC) is a poorly understood disease. Data about the epidemiologic factors, survival time, and molecular pathways of SCLC are needed to obtain a better understanding of the deadliest histologic type of lung cancer. Tseng et al¹ provide a comprehensive approach to evaluating this disease using the Taiwan Cancer Registry with data from 2009 to 2018. Some key messages are clear from the results of the study. First, there has been a decrease in the incidence SCLC in the Taiwanese population since 2009, but the decrease was not observed among never-smokers with SCLC; second, there was little difference between never- vs ever-smoker survival, with a higher difference in men; third, never-smokers were slightly older compared with smokers; and fourth, overall survival was only 7.8 months.

Small cell lung cancer frequency varies between countries. In Taiwan, SCLC accounted for 9% of all lung cancers; however, Surveillance, Epidemiologic, and End Results data report that SCLC is associated with approximately 15% of all lung cancer in the US, and a Spanish study sets this figure at 12.6%.^{2,3} Tobacco consumption is clearly the most important risk factor of SCLC, and this histologic type of cancer is associated with tobacco consumption more than other types of cancer. For this reason, studies analyzing the causes of SCLC in never-smokers are scarce and needed. Notwithstanding, data from Tseng et al¹ and other studies⁴ suggest a possible increase in the incidence of SCLC in never-smokers, and some authors^{3,4} have speculated about the role of indoor

+ Related article

Author affiliations and article information are listed at the end of this article.

Archivos de Bronconeumología 58 (2022) 542–546



ARCHIVOS DE Bronconeumología

www.archbronconeumol.org



Original Article

Residential Radon and Small Cell Lung Cancer. Final Results of the Small Cell Study

Ángeles Rodríguez-Martínez^{a,b}, Alberto Ruano-Raviña^{b,c,d,*}, María Torres-Durán^e, Mariano Provencio^f, Isaura Parente-Lamelas^g, Iria Vidal-García^h, Cristina Martínezⁱ, Jesús Hernández-Hernández^j, Ihab Abdulkader-Nallib^k, Olalla Castro-Añón^l, Leonor Varela-Lema^{b,c,d}, María Piñeiro-Lamas^c, Paula Sales Fidalgo^m, Alberto Fernández-Villar^e, Juan Barros-Dios^{b,c,n}, Mónica Pérez-Ríos^{b,c,d}



Rodríguez-Martínez A, et al. *Cancer Letters* 2018;426:57-62; Rodríguez-Martínez A, et al. *Archivos de Bronconeumología* 2022;58:542-6; Ruano-Raviña A, et al. *JAMA Netw Open* 2022;5(3):e224837

RADÓN Y CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS PEQUEÑAS



Review Article

Genome Wide Association Studies in Small-Cell Lung Cancer. A Systematic Review

José Ramón Enjo-Barreiro,^{1,2,#} Alberto Ruano-Ravina,^{1,3,4} Mónica Pérez-Ríos,^{1,3,4} Karl Kelsey,⁵ Juan Miguel Barros-Dios,^{1,3,4} Leonor Varela-Lema^{1,3,4}

- El objetivo del estudio fue explorar la evidencia disponible obtenida mediante estudios GWAS (estudios de asociación del genoma completo) para el CPCP utilizando una revisión sistemática.
- La sobreexpresión de ASCL1 y ciertas variantes genéticas en el clúster CHRNA5/A3/B4 podrían aumentar el riesgo de desarrollar CPCP al incrementar los niveles de nAChR, especialmente en personas expuestas a la nicotina del tabaco. Sin embargo, aún no se comprende por completo cómo estos genes y receptores facilitan el crecimiento del cáncer.

CONCLUSIONES

- El radón es el segundo factor de riesgo del cáncer de pulmón, primero en nunca fumadores
- Existe una importante interacción con el consumo de tabaco
- El 4% de toda la mortalidad por cáncer de pulmón puede deberse a la exposición a gas radón
- Es necesario profundizar en los mecanismos biológicos por los que el radón produce cáncer de pulmón
- La exposición a gas radón podría influir en la supervivencia del cáncer de pulmón y existen dianas moleculares que parecen verse afectadas por la exposición
- Existen otros factores de riesgo del cáncer de pulmón, como la ocupación, la dieta o determinadas actividades de tiempo libre cuya importancia está infraestimada
- Si no se mide no se sabe
- Es necesario concienciar a la población, personal sanitario y administraciones
- Son claves las tareas de mapeo y aumentar el número de mediciones para estimar mejor la concentración de radón en áreas pequeñas y poder así planificar políticas sanitarias

AGRADECIMIENTOS



- Lucía Martín-Gisbert
- Cristina Candal-Pedreira