



TESIS DE DOCTORADO
RADÓN RESIDENCIAL Y CÁNCER
DE PULMÓN DE CÉLULA
PEQUEÑA: UN ESTUDIO
MULTICÉNTRICO DE CASOS Y
CONTROLES.

Ángeles Rodríguez Martínez

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL DE LA UNIVERSIDAD DE
SANTIAGO DE COMPOSTELA
PROGRAMA DE DOCTORADO EN EPIDEMIOLOGÍA Y SALUD PÚBLICA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2021





AUTORIZACIÓN DO DIRECTOR / TITOR DA TESE

**Radón residencial y cáncer de pulmón de
célula pequena: un estudio multicéntrico de
casos y controles.**

D./Dna. Alberto Ruano Raviña

D./Dna. Juan Miguel Barros Dios

INFORMA/N:

**Que a presente tese, correspóndese co traballo realizado por D/Dna. ,
baixo a miña dirección/titorización, e autorizo a súa presentación,
considerando que reúne os requisitos esixidos no Regulamento de
Estudos de Doutoramento da USC, e que como director desta non
incorre nas causas de abstención establecidas na Lei 40/2015.**

**De acordo co indicado no Regulamento de Estudos de Doutoramento,
declara tamén que a presente tese de doutoramento é idónea para ser
defendida en base á modalidade de COMPENDIO DE PUBLICACIÓNS, nos**

que a participación do/a doutorando/a foi decisiva para a súa elaboración e as publicacións se axustan ao Plan de Investigación.

En Santiago de Compostela, a 23 de abril de 2021.

Firmado:

Alberto Ruano Raviña

Juan Miguel Barros Dios







DECLARACIÓN DEL AUTOR DE LA TESIS

Radón residencial y cáncer de pulmón de célula pequeña: un estudio multicéntrico de casos y controles.

Dña. Ángeles Rodríguez Martínez, presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento, y declaro que:

1. La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.
2. En su caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.
3. La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide con la versión enviada en formato electrónico.
4. Confirmando que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados para la obtención de otros títulos.

En Santiago de Compostela, a 23 de abril de 2021.

Firmado: Ángeles Rodríguez Martínez.





Agradecimientos.

Quiero dar las gracias a todas aquellas personas que han hecho posible este trabajo.

En primer lugar gracias a mis codirectores de la tesos, Alberto Ruano y Juan Barros, ejemplos de dedicación y trabajo, en especial a Alberto por su paciencia, sabiduría, ayuda y compromiso infinitos.

Quiero agradecer la colaboración de todos los pacientes que han participado en este estudio, y que han confiado en mí a pesar de las duras circunstancias que atravesaban, así como al resto de los participantes.

Gracias a mis padres, por educarme en el trabajo, enseñarme a esforzarme y celebrar cada pequeño paso en esta carrera de fondo. Por ser mi ejemplo de bondad y generosidad y apoyarme siempre en todas mis decisiones.

Gracias a mi hermano Miguel, por escucharme, ayudarme y por demostrarnos a todos que con entusiasmo y trabajo se puede alcanzar cualquier meta.

Gracias a mis amigas Mariña y María, mi auténtico equipo de investigación, por acompañarme durante todo este camino, por darme ánimos y sobre todo por hacerme reír. Gracias a Paula, por nuestras largas conversaciones cuando más lo necesito. Gracias a Nico, el peor mejor amigo del mundo; a Manu y Odilo, por tantos momentos inolvidables y a Cani y Piki, por ser mi segunda familia.

Muchísimas gracias a Teresa, Simón, Mar, Campe y Monsi; por su cariño y respaldo constante, que hacen imposible el rendirse.

Y por último y en especial, infinitas gracias a Jorge, mi compañero de viaje y de vida, por escucharme, ayudarme y motivarme a diario, por creer en mí, y por hacerme tan plenamente feliz cada día.



PRESENTACIÓN:

La exposición a radón residencial es el segundo factor de riesgo más importante en cáncer de pulmón, después del tabaco, y la primera causa en nunca fumadores. Aunque inicialmente se asoció únicamente como factor de riesgo ocupacional, posteriormente se relacionó su concentración en los domicilios con el incremento de incidencia de cáncer de pulmón. El cáncer de pulmón es un grave problema de salud pública hoy en día, siendo la primera causa de muerte por cáncer en países desarrollados. El carcinoma microcítico de pulmón es la neoplasia pulmonar con peor pronóstico y la más asociada al consumo de tabaco, aunque muy pocos estudios son los que han analizado la influencia de otros factores de riesgo, como la exposición a radón residencial, y los datos recogidos apuntan a que pudiera ser el subtipo histológico de las neoplasias pulmonares más asociado a la exposición a radón residencial. Esta tesis doctoral trata de averiguar el efecto de la exposición a radón residencial en el desarrollo de carcinoma de pulmón de célula pequeña en la población general.

Esta tesis surge como resultado del estudio SMALL CELL, un estudio financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III (FIS 15/01211), multicéntrico, de base hospitalaria, de casos y controles, desarrollado en áreas con elevados niveles de radón residencial, en el que han participado 9 hospitales del noroeste de España y norte de Portugal. El objetivo fue estudiar la asociación entre la concentración de radón residencial y la aparición de cáncer microcítico de pulmón. El protocolo del estudio y los modelos de consentimientos informados del mismo fueron aprobados por el Comité de Ética de Investigación Clínica del Área Sanitaria de Santiago de Compostela, con el número 2015/222.

Esta tesis doctoral está estructurada en ocho capítulos.

La introducción revisa la evidencia científica disponible hasta la actualidad, atendiendo a su vez a la evolución histórica, clínica y epidemiológica en las características del carcinoma microcítico de pulmón y los factores de riesgo implicados en el desarrollo de la enfermedad.

El segundo capítulo presenta la hipótesis y objetivos (principales y secundarios) que se propusieron en esta investigación. El tercer capítulo presenta la metodología del trabajo de investigación realizado,

describiendo los sujetos incluidos y la información obtenida, y el cuarto capítulo resume los resultados. Además, en los resultados, se resumen los cuatro artículos de investigación publicados y aceptados en los cuales se muestran y analizan los datos obtenidos. El primero es una revisión sistemática de la literatura publicada hasta la fecha sobre la relación entre radón residencial y carcinoma de pulmón de célula pequeña. Se incluye también una carta de respuesta a otra recibida sobre esta revisión sistemática. Los siguientes dos artículos presentan los resultados de los estudios realizados, preliminares y finales.

El quinto capítulo es una discusión acerca de los resultados obtenidos en esta tesis y el sexto capítulo muestra las conclusiones e implicaciones de los resultados de este trabajo, así como una breve reflexión sobre posibles líneas futuras. Los capítulos séptimo y octavo exponen la bibliografía y los anexos, respectivamente.

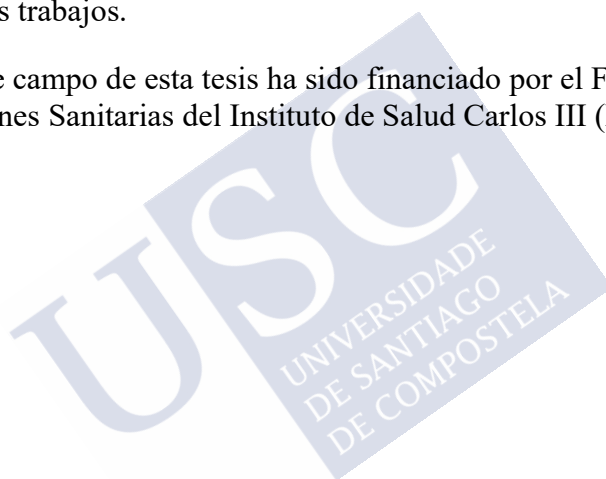
Nota: este trabajo es una tesis doctoral por compendio de artículos, en el que se presentan tres investigaciones publicadas en revistas internacionales y una carta de respuesta a otra recibida sobre el primer artículo. El primer artículo es una revisión sistemática publicada en "*Cancer Letters*", una revista de primer cuartil, con un factor de impacto de 7.360 y que ocupa el puesto 30 de 244 en el ránking de revistas de oncología a nivel mundial según la *Journal Citation Reports*. La carta de respuesta publicada reúne los mismos requisitos. Los artículos sobre resultados preliminares y resultados finales se publicaron en "*Archivos de Bronconeumología*", revista de primer cuartil, ocupando la posición 11 de 64 de revistas internacionales sobre el sistema respiratorio a nivel mundial según la *Journal Citation Reports*, y con un factor de impacto de 4,957.

En lo respectivo a la participación en el desarrollo de los artículos publicados, en el artículo "*Residential radon and small cell lung cancer. A systematic review*" la doctoranda fue la responsable de realizar la búsqueda bibliográfica, revisó y verificó que los estudios seleccionados cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión, realizó el análisis de los datos y preparó el manuscrito para su publicación. En el artículo "*Reply: Residential radon and small cell lung cancer*" la doctoranda colaboró en la elaboración y revisión final del artículo. Sobre la publicación "*Small cell lung cancer. Methodology and preliminary results of the SMALL CELL study*" la doctoranda participó en la recogida de datos, su análisis e interpretación, así como fue la responsable de la

elaboración del manuscrito para publicación. En el último artículo "*Residential radon and small cell lung cancer. Final results of the SMALL CELL study*", la doctoranda participó en la recogida de datos, su análisis e interpretación, así como fue la responsable de la elaboración del manuscrito para su publicación. Los artículos "*Small Cell Lung Cancer. Methodology and preliminary results of the SMALL CELL study*" y "*Residential radon and small cell lung cancer. A systematic review*" fueron premiados en 2017 y 2018 respectivamente por el Colegio Médico de Pontevedra, en la categoría de Mejor Artículo Científico.

En ninguno de los artículos incluidos en esta tesis doctoral existe conflicto de interés de la doctoranda ni ninguno de los coautores de los mencionados trabajos.

El trabajo de campo de esta tesis ha sido financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias del Instituto de Salud Carlos III (FIS 15/01211).





PRESENTATION.

Residential radon exposure is the second most important risk factor for lung cancer, after tobacco, and the first in never smokers. Although it was initially associated only with occupational exposure, it was subsequently associated with an increase in the incidence of lung cancer. Lung cancer is a serious health problem today, being the first cause of cancer death in developed countries. Small cell lung cancer is the lung cancer type with the worst prognosis, and it is the most associated with tobacco consumption, but only a few studies have analyzed the influence of other risk factors, such as indoor radon exposure, and there is some suggestion that small cell lung cancer might be the histological type most associated with radon exposure.

This doctoral thesis aims to assess the effect of residential radon exposure on the risk of small cell lung cancer in general population.

This thesis is a result of the SMALL CELL study, a multicenter, hospital-based, case-control study, developed in a radon prone area comprising 9 hospitals of Northern Spain and Portugal. The objective was to study the association between high levels of indoor radon and the diagnosis of small cell lung cancer. The study protocol and the informed consent models have been approved by the Ethics Committee of Clinical Investigations of the Santiago de Compostela Healthcare area, with the number 2015/222.

This doctoral thesis is structured in eight chapters. The introduction reviews the available evidence regarding the historical evolution and clinical and epidemiological characteristics of small cell lung cancer and the risk factors that have been related to the development of this disease. The second chapter presents the justification and the objectives (main and specific) that were proposed in this investigation. The third chapter presents the methods and subjects involved in the work, and the fourth chapter summarizes the results. This chapter includes the four research papers published or accepted for publication in which the data are collected and analyzed. The first one is a systematic review of the articles published to date on the relationship between exposure to residential

radon and small cell lung cancer. It is also included a reply letter to another letter received on this systematic review. The following two papers present the results of the multicenter case-control study that has been carried out; preliminary and final results. The fifth chapter is a discussion of the results obtained in this thesis. The conclusions and implications of the results of this work are collected in chapter sixth. Chapters seventh and eighth present the bibliography and annexes, respectively.

Note: this is a doctoral thesis in articles in which three studies published in international journals are presented, and a reply letter. The first article is a systematic review published in "*Cancer Letters*", a first quartile journal, with an impact factor of 7.360 and ranking 30 of 244 in oncology journals in the Journal Citation Reports. The reply letter was published in the same journal. Preliminary and final results papers were published in "*Archivos de Bronconeumología*", a first quartile journal, occupying position 11 of 64 on the Respiratory System world journals rank, with an impact factor of 4.957 according to *Journal Citation Reports*.

About the participation in the published articles, in the paper "*Residential radon and small cell lung cancer. A systematic review*" the doctoral student was responsible for conducting the bibliographic research, reviewed and verified selected studies complied with the inclusion and exclusion criteria, performed the data analysis and prepared the manuscript for publication. In the article "*Reply: Residential radon and small cell lung cancer*" the doctoral student collaborated in the preparation and final revision of the article. Regarding the publication "*Small cell lung cancer. Methodology and preliminary results of the SMALL CELL study*", the doctoral student participated in the data collection, analysis and interpretation, as well as was responsible for preparing the manuscript for publication. In the last article "*Residential radon and small cell lung cancer. A case-control study focused on small cell carcinoma*", the doctoral student participated in data collection, analysis and interpretation, as well as was responsible for preparing the manuscript for its publication. The articles "Small Cell Lung Cancer. Methodology and preliminary results of the SMALL CELL study" and "Residential radon and small cell lung cancer. A systematic review" were awarded in 2017 and 2018 respectively by the Medical College of

Pontevedra, in the category of Best Scientific Article.

In none of the articles included in this doctoral thesis is there any conflict of interest of the doctoral student or any of the co-authors of the aforementioned works.

This field work of this thesis has been funded by the Health Research Fund of the Carlos III Health Institute (FIS 15/01211).





RESUMEN.

El cáncer de pulmón es un grave problema para la salud pública, debido a su elevada mortalidad. Uno de sus tipos es el cáncer de célula pequeña (CPCP), que significa en torno al 10-15% de todos los casos. Es el tipo histológico más letal. El principal factor de riesgo es el tabaco, pero existen pocas investigaciones sobre el efecto del radón en el cáncer de pulmón de célula pequeña. Debido a su relativa baja frecuencia, no hay muchas investigaciones sobre la etiología del CPCP y su asociación directa con elevadas concentraciones de radón residencial no ha sido estudiada en profundidad.

Esta investigación pretende analizar el posible vínculo etiológico entre la concentración de radón residencial y el desarrollo de CPCP. Para ello se diseñó un estudio multicéntrico de casos y controles de base hospitalaria, en el que participaron 9 centros hospitalarios del norte de España y Portugal, en el que se incluyeron casos diagnosticados de CPCP entre septiembre de 2015 y agosto de 2019. Se analizó el riesgo de CPCP en relación con la concentración de radón en el domicilio y la posible sinergia entre radón y consumo de tabaco.

El resultado más relevante es la demostración de que existe una asociación estadísticamente significativa entre los sujetos expuestos a concentraciones de radón superiores a los niveles recomendados por la Agencia de Protección Ambiental Norteamericana (148 Bq/m^3) con una Odds Ratio de 2.08 (IC 95%: 1.03 - 4.39) frente a aquellos con concentraciones de radón residencial inferiores a 50 Bq/m^3 . Una modelización adicional indica que la relación existente entre radón y CPCP puede asumirse como lineal. Existe además una sinergia cercana a la significación estadística con el consumo de tabaco.

Palabras clave: cáncer de pulmón de célula pequeña, radón residencial.



RESUMO.

O cancro de pulmón é un grave problema para a saúde pública, dada a súa elevada mortalidade. Un dos seus tipos é o cancro de pulmón de célula pequena (CPCP) que supón arredor do 10-15% dos casos. É o tipo histolóxico máis letal. O principal factor de risco é o tabaco, mais existen poucas investigacións sobre o efecto do radón no cancro de pulmón de célula pequena. Por mor da súa baixa frecuencia, non hai moitas investigacións sobre a etioloxía do CPCP e a súa asociación directa con elevadas concentracións de radón residencial non foi estudada en profundidade.

Esta investigación pretende analizar o posible vínculo etiolóxico entre a concentración de radón residencial e o desenvolvemento de CPCP. Para isto, deseñouse un estudo multicéntrico de casos e controis de base hospitalaria, no que participaron 9 centros hospitalarios do norte de España e Portugal, incluíndo casos diagnosticados de CPCP entre setembro de 2015 e agosto de 2019. Analizouse o risco de CPCP en relación coa concentración de radón no domicilio e a posible sinerxia entre radón e consumo de tabaco.

O resultado máis relevante é a demostración da existencia dunha asociación estadísticamente significativa entre os suxeitos expostos a concentracións de radón superiores aos niveis recomendados pola Axencia de Protección Ambiental Norteamericana (148 Bq/m^3) cunha Odds Ratio (OR) de 2.08 (IC 95%: 1.03 - 4.39) fronte a aqueles con concentracións de radón residencial inferiores a 50 Bq/m^3 . Unha modelización adicional indica que a relación existente entre radón e CPCP pódese asumir como lineal. Existe ademáis unha sinerxia próxima á significación estadística co consumo de tabaco.

Palabras chave: cancro de pulmón de célula pequena, radon residencial.



SUMMARY.

Lung cancer is a serious public health problem due to its high mortality. One of its types is small cell cancer (SCLC), a 10-15% of all cases. It is the most lethal histological type. The main risk factor is tobacco, but there some research had demonstrate the effect of radon on small cell cancer. Due to its relative low frequency, there are not many researches on the etiology of SCLC and its direct association with elevated concentrations of residential radon has not been studied in depth.

This research aims to analyze the possible etiological link between the concentration of residential radon and the development of SCLC. For this, a multicenter hospital-based case-control study was designed, in which 9 hospitals in the north of Spain and Portugal participated, including cases diagnosed of SCLC between September 2015 and August 2019. The study analyzed SCLC risk in relation to the radon concentration at home and the possible synergy between radon and tobacco use.

The most relevant result is the demonstration of a statistically significant association between subjects exposed to radon concentrations higher than the levels recommended by the North American Environmental Protection Agency (148 Bq/m^3) with an Odds Ratio (OR) of 2.08 (95% CI: 1.03 - 4.39) compared to those with residential radon concentrations below 50 Bq/m^3 . Further modeling indicates that the relationship between radon and SCLC can be assumed to be linear. There is also a synergy close to statistical significance with tobacco use.

Keywords: small cell lung cancer, residential radon.



ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS.

GLOBOCAN: Global Cancer Observatory.

CPCP: Cáncer de pulmón de célula pequeña.

Bq: Becquerelio.

OR: Odds Ratio.

IC: Intervalo de Confianza.

SCLC: Small Cell Lung Cancer.

CI: Confidence Interval.

CP: Cáncer de Pulmón.

PAH: Polycyclic Aromatic Hydrocarbons.

IARC: International Agency for Research on Cancer.

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor.

TKI: Inhibidor de Tirosin Kinasa.

mTOR: Mammalian Target of Rapamycin.

VEGF: Vascular Endotelial Growth Factor.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

USEPA: United States Environmental Protection Agency.

ERR: Excess of Relative Risk.

WLM: Working Level Month.

BEIR: Biological Effects of Ionizing Radiation.

EBR: Eficacia Biológica Relativa.

TLE: Transferencia Lineal de Energía.

ROS: Reactive Oxygen Species.

ADN: Ácido desoxirribonucleico.

ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase.

mL: mililitros.

cm: centímetros.

VPH: Virus del Papiloma Humano.

PCR: Polymerase Chain Reaction.

GAM: Generalized Additive Model.



ÍNDICE DE PUBLICACIONES DE LA TESIS.

Todas las publicaciones incluidas en esta tesis reflejan que son parte de ella.

1. Residential radon and small cell lung cancer. A systematic review.

Rodríguez-Martínez Ángeles, Torres-Durán María, Barros-Dios Juan Miguel, Ruano-Ravina Alberto.

Cancer Letters. 2018 Jul 10;426:57-62.

PMID: 29654890

DOI: 10.1016/j.canlet.2018.04.003.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29654890/>

<https://www.clinicalkey.es#!/content/playContent/1-s2.0-S0304383518302647?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0304383518302647%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F>

2. Commentary regarding. Reply: Residential radon and small cell lung cancer. A systematic review.

Ruano-Ravina Alberto, Rodríguez-Martínez Ángeles, Torres-Durán María, Barros-Dios Juan Miguel.

Cancer Letters. 2019 Jun 28;452:266-267.

PMID: 30731108.

DOI: 10.1016/j.canlet.2019.01.036.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30731108/>

<https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S0304383519300564?returnurl=https:%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS0304383519300564%3Fshowall%3Dtrue&referrer=https:%2F%2Fpubmed.ncbi.nlm.nih.gov%2F>

3. Small cell lung cancer. Methodology and preliminary results of the SMALL CELL study.

Ángeles Rodríguez-Martínez, Alberto Ruano-Ravina, María Torres-Durán, Iria Vidal-García, Virginia Leiro-Fernández, Jesús Hernández-Hernández, Silvia García-García, Mariano Provencio, Olalla Castro-Añón, Isaura Parente-Lamelas, Ihab Abdulkader, José Abal-Arca, Carmen Montero-Martínez, Margarita Amenedo, Rosirys Guzmán-Taveras, Alberto Fernández-Villar, Juan Miguel Barros-Dios.

Arch Bronconeumol. 2017 Dec;53(12):675-681.

PMID: 28622908

DOI: 10.1016/j.arbres.2017.04.016

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28622908/>

<https://www.archbronconeumol.org/en-linkresolver-cancer-pulmon-microcitico-metodologia-resultados-S0300289617301412>

4. Residential radon and small cell lung cancer. Final results of the Small Cell Study.

Ángeles Rodríguez-Martínez, Alberto Ruano-Ravina, María Torres-Durán, Mariano Provencio-Pulla, Isaura Parente-Lamela, Iria Vidal-García, Cristina Martínez, Ihab Abdulkader-Nallib, Olalla Castro-Añón, Leonor Varela-Lema, María Piñeiro-Lamas, Paula Sales Fidalgo, Alberto Fernández-Villar, Juan Barros Dios, Mónica Pérez-Ríos.

Archivos de Bronconeumología 2021.Disponible online 19 marzo 2021.

PMID: 33744027

DOI 10.1016/j.arbres.2021.01.027.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33744027/>





ÍNDICE.

1. INTRODUCCIÓN.....	37
1.1. CÁNCER DE PULMÓN Y CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULA PEQUEÑA:	
EPIDEMIOLOGÍA Y EVOLUCIÓN HISTÓRICA.....	39
1.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULA PEQUEÑA.	
.....	41
1.3. FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULA PEQUEÑA.....	43
1.3.1. <i>Tabaquismo.....</i>	43
1.3.2. <i>Radón.....</i>	44
1.3.3. <i>Polución ambiental y exposición a humos de combustión.....</i>	46
1.3.4. <i>Actividades ocupacionales.....</i>	47
1.3.5. <i>Inflamación y patologías no malignas.....</i>	48
1.3.6. <i>Dieta.....</i>	48
1.3.7. <i>Actividades de tiempo libre que implican exposición a</i>	
<i>carcinógenos.....</i>	49
1.3.8. <i>Radioterapia torácica.....</i>	50
1.3.9. <i>Factores endocrinos.....</i>	50
1.3.10. <i>Antecedentes familiares.....</i>	51
1.3.11. <i>Características genéticas y moleculares.....</i>	51
1.4. RADÓN RESIDENCIAL Y SU PAPEL EN EL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULA	
PEQUEÑA.....	54
1.4.1. <i>Asociación histórica con el cáncer de pulmón de célula pequeña:</i>	
<i>estudios en mineros.....</i>	55
1.4.2. <i>Evidencia científica del cáncer de pulmón de célula pequeña y radón</i>	
<i>residencial en población general.....</i>	56
1.4.3. <i>Efectos biológicos de la exposición a radón.....</i>	58
1.4.4. <i>Legislación y políticas de salud pública frente a la exposición a</i>	
<i>radón residencial.....</i>	59
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	66
3. SUJETOS Y MÉTODOS.....	70
3.1. DISEÑO Y ASENTAMIENTO.....	71
3.2. RECOGIDA DE INFORMACIÓN.....	72
3.2.1. <i>Entrevista personal.....</i>	73
3.2.2. <i>Medición de radón residencial.....</i>	74

3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	76
4. RESULTADOS.....	79
4.1. ESTRUCTURA DE LOS RESULTADOS.....	81
4.2. RESUMEN DE RESULTADOS.....	82
5. DISCUSIÓN.....	85
5.1 DISCUSIÓN DE LA HIPÓTESIS A ESTUDIO Y DEL MÉTODO.....	86
5.2 DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	88
5.3 VENTAJAS DE LA INVESTIGACIÓN.....	91
5.4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	93
6. CONCLUSIONES.....	96
6.1 CONCLUSIONES.....	98
IMPLICACIONES.....	100
FUTURO.....	102
7. BIBLIOGRAFÍA.....	104
8. ANEXOS.....	123
8.1. ANEXO 1: APROBACIÓN DEL PROYECTO POR EL COMITÉ ÉTICO DE GALICIA.	125
8.2. ANEXO 2: CUESTIONARIO UTILIZADO EN EL ESTUDIO SMALL CELL.....	128
8.3. ANEXO 3: INSTRUCCIONES PARA LA INSTALACIÓN DEL DETECTOR DE RADÓN.	138
8.4. ANEXO 4: INFORMACIÓN PARA LOS PARTICIPANTES Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	139
8.5 ANEXO 5: PROTOCOLO INVESTIGACIÓN SMALL CELL.....	146
8.6. ANEXO 6: REVISIÓN SISTEMÁTICA.....	149
8.7 ANEXO 7: RESPUESTA A LA CARTA ENVIADA COMENTANDO ASPECTOS DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA.....	155
8.8 ANEXO 8: RESULTADOS QUE DESCRIBEN LAS CARACTERÍSTICAS DEL CÁNCER DE PULMÓN MICROCÍTICO.....	158
8.9 ANEXO 9: RESULTADOS FINALES.....	166
8.10 ANEXO 10: COMUNICACIONES A CONGRESOS, PREMIOS Y OTROS ARTÍCULOS ASOCIADOS A LA TESIS.....	173
8.11 ANEXO 11: PERMISOS PARA LA INCLUSIÓN DE LOS ARTÍCULOS PUBLICADOS Y LAS FIGURAS EN ESTA TESIS.....	176





1. INTRODUCCIÓN.



1.1. Cáncer de pulmón y cáncer de pulmón de célula pequeña: epidemiología y evolución histórica.

El cáncer de pulmón es un grave problema de salud pública a nivel global. Se trata de la neoplasia visceral más frecuente, y la segunda neoplasia con mayor incidencia a nivel mundial (1). Es también la primera causa de muerte por cáncer, tanto en varones como en mujeres en todo el mundo, produciendo cerca de la tercera parte de los fallecimientos por cáncer (2). Según los datos de GLOBOCAN 2020 (1), se han producido 19.3 millones de casos nuevos por cáncer en el mundo, y cerca de 10 millones de muertes causadas por esta enfermedad.

Aproximadamente el 11.4% de los diagnósticos de cáncer a nivel mundial en ambos sexos fue de cáncer de pulmón, diagnosticándose en el año 2020 un total de 2.206.771 de nuevos casos de cáncer de pulmón. Esto la convierte en la segunda neoplasia maligna más diagnosticada. El cáncer de pulmón mundial en ambos sexos causó en el año 2020 un total de 1.796.144 de fallecimientos (18% del total de las muertes por cáncer). En España, en el año 2018 se certificaron 22.133 muertes por cáncer de pulmón, correspondiendo 17.181 a varones y 4.952 a mujeres (3). En cuanto a las neoplasias pulmonares en Galicia, nos encontramos con que es la tercera comunidad autónoma con mayor tasa bruta de mortalidad por cáncer de pulmón, siendo la quinta comunidad española con mayor tasa de mortalidad estandarizada (3).

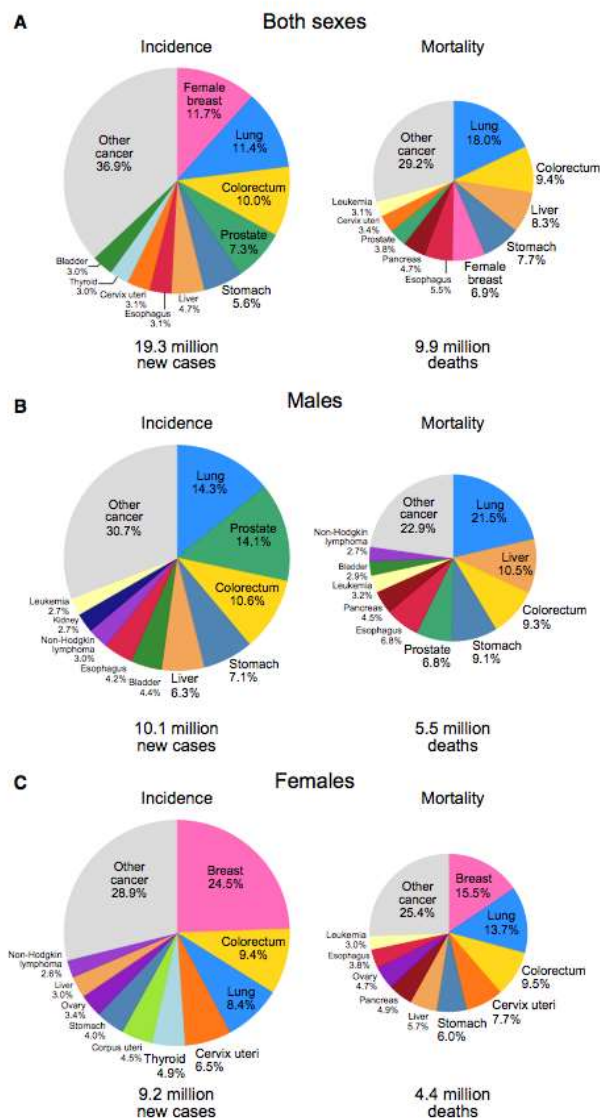


FIGURE 4. Distribution of Cases and Deaths for the Top 10 Most Common Cancers in 2020 for (A) Both Sexes, (B) Men, and (C) Women. For each sex, the area of the pie chart reflects the proportion of the total number of cases or deaths; nonmelanoma skin cancers (excluding basal cell carcinoma for incidence) are included in the "other" category. Source: GLOBOCAN 2020.

Figura 1. Distribución de casos y muertes para los 10 tipos más frecuentes de cáncer en 2020 para (A) ambos sexos, (B) hombres y (C) mujeres. Fuente: GLOBOCAN 2020. Autorizado su uso por la International Agency for Research on Cancer (IARC).

La supervivencia a 5 años del cáncer de pulmón oscila entre el 15-20% en países desarrollados. Aunque la frecuencia en los hombres está disminuyendo, se observa un incremento en los últimos años entre las mujeres, relacionado en gran parte con el aumento del tabaquismo en este grupo, pero existiendo a su vez también un incremento en mujeres nunca fumadoras (4). Esto es más patente en el carcinoma de pulmón de célula pequeña, donde el histórico ratio varón/mujer 3:1 está aproximándose a 1:1 en la actualidad (5), particularmente en los grupos de edad más jóvenes.

El cáncer de pulmón se clasifica en dos grupos, en función de la histología: el cáncer de pulmón de célula pequeña y el cáncer de pulmón de célula no pequeña, en el que predominan el adenocarcinoma y el carcinoma escamoso como principales subgrupos.

Si hablamos de cáncer de pulmón de célula pequeña (CPCP), englobado a su vez en un subtipo de tumores neuroendocrinos, sabemos que supone el 14% de los casos de cáncer de pulmón a nivel mundial (6). Se trata de un tumor epitelial maligno pobremente diferenciado, categorizado como tumor neuroendocrino de alto grado (7). Si bien esta enfermedad no supone la histología más frecuente, sí es considerado como el tipo de neoplasia pulmonar más agresiva, con mayor mortalidad, menor supervivencia y en la que apenas se ha visto mejoría de su gama terapéutica, ni por tanto una mejoría en la respuesta de la enfermedad o su pronóstico, en los últimos 30 años (5). Por ello, en 2017 fue declarada "enfermedad recalcitrante" siendo una de las 5 prioridades de investigación en cáncer por el National Cancer Institute (8) de Estados Unidos.

1.2. Características clínicas del cáncer de pulmón de célula pequeña.

El cáncer de pulmón de célula pequeña es la neoplasia pulmonar con peor pronóstico (9), caracterizándose por su corto tiempo de duplicación celular, su elevada tasa de replicación y su rápida expansión a distancia

mediante metástasis. Por ello, un gran porcentaje de los pacientes diagnosticados de CPCP suelen debutar con enfermedad diseminada al diagnóstico. La localización del tumor primario pulmonar suele ser más central o hilar que periférica (10) y se suele presentar como una gran masa mediastínica con importante componente adenopático asociado, siendo frecuente en la sintomatología al diagnóstico la presencia de disnea y/o tos, secundarios a dicha localización central y al mencionado rápido crecimiento. Por otra parte, según estudios publicados recientemente (11) hasta un 28% de los pacientes diagnosticados en estadio IV no presentan sintomatología alguna al diagnóstico, siendo los síntomas más frecuentes en este estadio la tos, dolor y disnea.

Como se explicaba previamente, es habitual la diseminación hematógena, con frecuentes metástasis viscerales a distancia al diagnóstico, de predominio en encéfalo, médula ósea e hígado, causando éstas a su vez sintomatología secundaria, que también puede ser el motivo inicial de consulta en su debut.

El sistema de estadiaje se establece en base a la extensión al diagnóstico, siendo estadio limitado (según clasificación TNM estadios I, II, III) las neoplasias confinadas en un hemitórax, incluyendo la adenopatía supraclavicular contralateral (12). Menos de un 5% de los diagnósticos se establecen en estadios precoces I o II y alrededor de un 30% se diagnostican en estadio III, siendo por tanto el resto de los debuts un estadio extenso (13) y por tanto una enfermedad incurable y únicamente candidata a tratamiento paliativo. Cabe decir que por el momento no se ha demostrado beneficio en ningún método de screening para el CPCP.

En lo referente a la gran mayoría de pacientes diagnosticados en estadio extenso (estadio IV), el tratamiento consiste en la quimioterapia sistémica, combinada con la inmunoterapia desde hace unos meses, ante los resultados del estudio IMPOWER133 (14) y sólo un 15% logra una respuesta completa. La mediana de supervivencia es de cerca de un año y la tasa de supervivencia a los dos años es del 20%, siendo muy infrecuente alcanzar supervivencias de 5 años (15). Otra característica de esta patología es la habitual buena respuesta inicial al tratamiento con quimioterapia, dado el elevado índice de replicación tumoral que caracteriza a esta neoplasia, con una posterior recaída, algunas incluso antes de seis meses o durante el tratamiento, la cual suele ser más

avanzada y refractaria a tratamiento con quimioterapia u otros agentes (16). Tanto es así, que el CPCP es la única neoplasia sólida en la que los pacientes en respuesta al tratamiento radical, se benefician de una irradiación craneal profiláctica, dada la elevadísima incidencia de metástasis cerebrales presentes a la progresión, frente al resto de pacientes (17).

1.3. Factores de riesgo del cáncer de pulmón de célula pequeña.

El cáncer de pulmón y su etiología siempre han estado muy vinculados a factores de riesgo ambientales, algunos de ellos muy estudiados, como el tabaco y ciertas ocupaciones. Son menos las investigaciones específicamente dirigidas al cáncer de pulmón de célula pequeña, si bien también se han filiado varios factores asociados a un incremento en el desarrollo de esta patología. La mayoría de los datos provienen de estudios dirigidos a cáncer de pulmón en general, en los que posteriormente se analizaron los resultados por subgrupos histológicos, siendo el CPCP uno de ellos.

Se pueden dividir los factores de riesgo en intrínsecos y extrínsecos o ambientales (18), encontrándose en el primer grupo las causas genéticas, hereditarias o familiares, junto con edad, sexo, factores endocrinos y/o patologías previas, y en el segundo grupo todas las demás: tabaquismo, exposición a radón residencial, polución ambiental y combustión de biomasa doméstica/degradación de diésel, actividades ocupacionales de riesgo (trabajadores del uranio, asbesto, berilio, cadmio, arsénico, cromo, gas mostaza, sílice, níquel, degradación del diésel), dieta y consumo de alcohol, actividades de tiempo libre (modelismo, pintura, barnizado) (19) y haber recibido radioterapia o quimioterapia previas.

1.3.1. Tabaquismo.

El principal factor de riesgo de CPCP es el tabaquismo. El tabaco contiene más de 5.000 sustancias químicas diferentes de las cuales más de

60 son carcinógenos humanos demostrados (20). Este concepto ha sido muy estudiado y múltiples investigaciones así lo han avalado desde 1912 (21), aunque su relación causal se estableció en la década de los años 50 del siglo pasado. Se cree que el riesgo de padecer cáncer de pulmón es alrededor de 30 veces mayor para un fumador frente a un nunca fumador (22).

De todos los tipos histológicos de cáncer de pulmón, el CPCP es el más asociado al consumo de tabaco. En los últimos años se han desarrollado múltiples campañas de prevención y concienciación de la sociedad, así como de ayuda en la deshabituación, que han resultado en una disminución del consumo del mismo, con la consiguiente disminución en incidencia y mortalidad de algunas patologías relacionadas (23,24).

El riesgo de cáncer de pulmón aumenta según el número de cigarrillos diarios y el tiempo de duración del consumo tabáquico. Parecen influir también en el riesgo de CP la edad de inicio de consumo, la cantidad de nicotina presente en el tabaco y el grado de inhalación del mismo (25,26). El cese del consumo de tabaco ha demostrado beneficios incluso en pacientes diagnosticados de neoplasias pulmonares en estadios locales, en los que se demostró una disminución de mortalidad por todas las causas, menor tasa de recurrencia tumoral y menor tasa de segundas neoplasias (27). En España, se espera que la incidencia de CPCP aumente en los próximos años debido fundamentalmente al incremento del consumo de tabaco en la mujer. De forma global, la mortalidad por cáncer de pulmón en mujeres españolas ha aumentado un 114% desde 2003 a 2018 (28).

En cuanto al tabaquismo pasivo, se ha demostrado que la exposición a humo ambiental de tabaco supone un incremento de riesgo para la salud, aunque los estudios disponibles para analizar específicamente su efecto en el CPCP son escasos (29,30).

1.3.2. Radón.

El radón-222 es un gas noble, producto de la cadena de desintegración radioactiva cuyo elemento de cabecera es el uranio 238. El radón-222 deriva directamente del radio-226. Es inodoro, incoloro e insípido. Es la forma más habitual de radón y la que presenta una mayor importancia

desde un punto de vista epidemiológico. Los principales descendientes que suponen un problema para la salud son el Polonio 218 y el Polonio 214, ya que en su descomposición a otros elementos emiten partículas alfa radioactivas. Si bien el radón-222 también las emite, su importancia es menor ya que el tiempo de semidesintegración del radón es de 3,8 días, mientras que el de sus otros descendientes (Polonio 218 y Polonio 214 es mucho menor), por lo que en ocasiones se denominan descendientes de vida media corta (31). Se ha demostrado que el radón es la segunda causa de cáncer de pulmón a nivel mundial, y supone un importante problema de salud pública (32), si bien no existen estudios desarrollados específicamente en sujetos con CPCP.

El grupo poblacional en el que hay más estudios es el de los mineros, ya que su exposición a radón es mayor al estar en contacto directo con las rocas de la corteza terrestre de las que proviene el radón procedente del uranio (33,34). Por otro lado, el radón residencial, si bien se ha reportado como un peligro para la salud, no está totalmente integrado por la sociedad como el potencial peligro que supone. A nivel nacional e internacional existen guías de prevención y evaluación de niveles aceptables (35,36). En Galicia hay un mayor conocimiento sobre el radón residencial, ya que sus niveles son los más elevados de toda España (alrededor del 70% de todo el territorio afectado según el Consejo de Seguridad Nuclear) (37). Más datos sobre el radón residencial, y su papel en relación con el CPCP se desarrollarán en el apartado 1.4.

Esta va a ser la principal línea de investigación en esta tesis doctoral: la relación entre el carcinoma de pulmón de célula pequeña y la concentración de radón residencial.

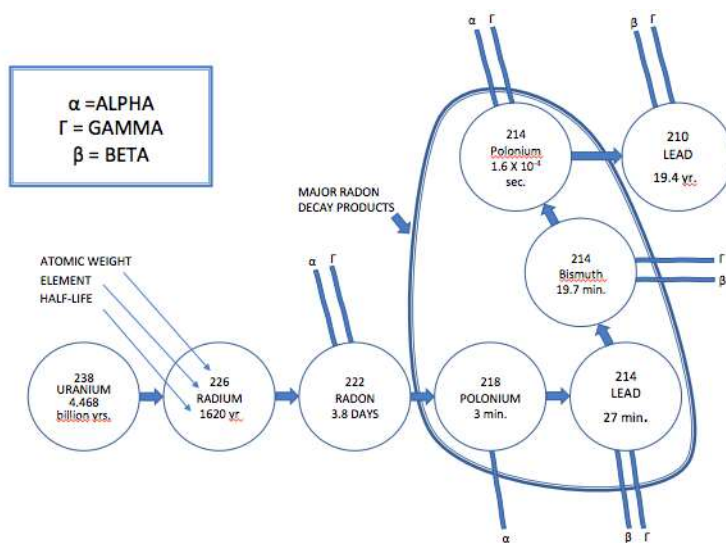


Figura 2. Esquema sobre la desintegración del radón.

Fuente: imagen modificada de Radon Testing Dallas.

1.3.3. Polución ambiental y exposición a humos de combustión.

Varios estudios han demostrado la asociación entre polución ambiental e incremento de incidencia de cáncer de pulmón (38). Esto parece estar más vinculado especialmente a lugares con tráfico rodado elevado. Se estima que un 5% de las muertes mundiales podrían deberse a este factor de riesgo (39). Otros estudios han demostrado también, y de manera proporcional, un incremento de riesgo de cáncer de pulmón en aquellos sujetos expuestos a humos de motores diésel (40,41), tanto a nivel ocupacional como ambiental. Aunque hay varios estudios sobre niveles elevados de polución y enfermedades respiratorias o neoplasias pulmonares, no existe evidencia científica sólida sobre polución y CPCP. Sin embargo es previsible que esta asociación exista.

En cuanto a la combustión de biomasa en el domicilio, han sido varios los estudios que han correlacionado la combustión de aceite o carbón en el ámbito doméstico con un posible incremento en el riesgo de cáncer de pulmón (42,43). Esto se debe a la producción de sustancias volátiles, especialmente en domicilios inadecuadamente ventilados, que son potencialmente mutagénicas como los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH) en el caso de los aceites, y los benzopirenos en el caso de la combustión de carbón. Estos estudios han sido realizados especialmente en China, donde buena parte de la población rural emplea cocinas de este tipo, estando la población expuesta a estas sustancias volátiles (44). Estudios realizados en Europa también han encontrado asociación con la exposición a biomasa y el riesgo de cáncer de pulmón (45).

1.3.4. Actividades ocupacionales.

Son muchas las actividades ocupacionales que exponen a los trabajadores a un incremento de riesgo de cáncer pulmón (46). La más relacionada hasta el momento ha sido la de los mineros de uranio, así como las relacionadas con la exposición a asbesto en diferentes formas, pero existen otras actividades en las cuales también se ha demostrado un mayor riesgo de desarrollo de neoplasias pulmonares. La International Agency for Research on Cancer (IARC) reconoce diversas sustancias como carcinogénicas, como el radón (mineros de uranio); asbesto/amianto (astilleros, ferrocarril, automoción, aislamientos y materiales de construcción); berilio; cadmio (soldaduras, galvanizados, baterías); hidrocarburos aromáticos (trabajadores del asfalto, producción de aluminios, altos hornos); sílice (canteras, piedra ornamental); níquel (incluye producción de cromados); arsénico (producción de aluminio, fundición de cobre, pesticidas y herbicidas); gas mostaza, etc (47). Todos las anteriores sustancias implican un incremento en el riesgo de cáncer de pulmón, incluido el cáncer de pulmón de célula pequeña, como se ha demostrado en diversas investigaciones (48). No obstante, debe destacarse que la mayoría de estudios realizados incluyen un pequeño número de sujetos con cáncer de pulmón de célula pequeña y se necesitan

más investigaciones diseñadas específicamente para valorar el efecto concreto de cada ocupación en el riesgo de desarrollo de CPCP.

1.3.5. Inflamación y patologías no malignas.

Varias investigaciones desarrolladas hasta la actualidad indican que los procesos inflamatorios, especialmente los crónicos, podrían tener un vínculo con el desarrollo de neoplasias, por tres mecanismos fundamentales: mutaciones, angiogénesis y antiapoptosis (49). En el caso del cáncer de pulmón, varios estudios han demostrado la asociación entre patologías no malignas previas (bronquitis crónica, enfisema, tuberculosis o neumonía) con un incremento de riesgo de cáncer de pulmón, en todos sus subtipos (50,51) y también en el caso concreto del cáncer de pulmón de célula pequeña y la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) (52).

Además, sabemos que otras patologías como la fibrosis pulmonar, el déficit de alfa-1 antitripsina o las enfermedades por micobacterias también incrementan considerablemente el riesgo de cáncer de pulmón (53–55).

1.3.6. Dieta.

Han sido numerosas las investigaciones que han evaluado el posible efecto de una dieta equilibrada (alto consumo de frutas, verduras), o al contrario una desequilibrada (elevado consumo de carnes rojas, alcohol, precocinados...), sobre el desarrollo de cáncer de pulmón. Los resultados han sido discordantes, si bien en la práctica clínica parecen identificables ciertos patrones. Aunque parece que el consumo de fruta y verdura pudiera tener cierta relación con una menor incidencia en el desarrollo de cáncer de pulmón (56–58), no se conseguido establecer una clara evidencia científica al respecto. Tampoco se ha logrado vincular claramente el consumo excesivo de la ingesta de carne o pescado con esta patología (59).

Otro patrón bastante llamativo en la práctica clínica, es la ingesta, ocasionalmente con abuso de la misma, de alcohol, muy asociada al tabaquismo severo y clásicamente también al carcinoma de pulmón de célula pequeña. Sin embargo, los estudios realizados hasta el momento no demuestran claramente que el alcohol sea un factor de riesgo para las neoplasias pulmonares, independiente del tabaco (60).

Específicamente, el consumo de vino blanco o tinto tampoco ha demostrado un claro vínculo con el desarrollo de la neoplasia, si bien algunos estudios apuntan a un papel protector en la ingesta de vino tinto (61). Otros estudios recientes han indicado que el consumo total de alcohol podría aumentar el riesgo de CP (estudio SYNERGY-ILCCO (62)).

Otra dato a tener en cuenta en la dieta es la presencia de arsénico en aguas potables. Esto ocurre principalmente en zonas del sudeste asiático y Sudamérica, donde se han realizado varios estudios que demuestran un incremento de riesgo de cáncer de pulmón en zonas de elevada concentración de arsénico en aguas de consumo humano (63).

Para terminar, ensayos de intervención publicados en los años 90 indicaron que el consumo de beta-caroteno, alfa-tocoferol aumentaban el riesgo de cáncer de pulmón en fumadores (64,65). Algo similar ocurre con la administración de vitaminas del complejo B, donde alguna investigación ha objetivado un incremento de riesgo de cáncer de pulmón en varones que reciben estos suplementos (66).

1.3.7. Actividades de tiempo libre que implican exposición a carcinógenos.

Varios estudios han establecido una relación entre actividades de tiempo libre, que conllevan la exposición a sustancias carcinogénicas, con un aumento de riesgo de cáncer de pulmón. Estas actividades incluyen hobbies que implican el uso de pinturas o barnices, pegamentos, colas, polvo de madera, como el bricolaje, restauración de muebles o modelismo (67,68). Esta asociación se ha observado tanto para fumadores como

nunca fumadores y también relacionada con la duración de la exposición (69). Sin embargo los estudios disponibles no tienen tanto tamaño muestral como para poder analizar específicamente el efecto de estas exposiciones en el CPCP.

1.3.8. Radioterapia torácica.

El tratamiento previo mediante radioterapia torácica se ha vinculado con un incremento del riesgo de cáncer de pulmón de célula pequeña, y también con otras histologías de cáncer de pulmón. Este riesgo puede ser incluso mayor en fumadores. Los dos procesos oncológicos más vinculados a esta entidad clásicamente han sido el Linfoma de Hodgkin y el cáncer de mama, si bien y gracias a los actuales largos supervivientes de cáncer de pulmón, se puede apreciar un incremento de segundos tumores primarios pulmonares, y en concreto de cáncer de pulmón de célula pequeña, en pacientes previamente tratados con radioterapia (70,71). Este riesgo está disminuyendo en los últimos años gracias a la mejora en las técnicas de irradiación, que abarcan un menor campo, un mayor ajuste a las estructuras anatómicas vecinas, incluyendo el lecho tumoral, y una mayor uniformidad de la dosis a todo el volumen diana.

1.3.9. Factores endocrinos.

A raíz de la mayor incidencia del cáncer de pulmón, especialmente el adenocarcinoma, en mujeres no fumadoras frente a varones no fumadores, se iniciaron múltiples investigaciones sobre la posible influencia de las hormonas femeninas (estrógenos y progestágenos) sobre un incremento de riesgo de cáncer de pulmón no célula pequeña. Aunque algunos estudios han demostrado asociación entre los niveles estrogénicos (tanto endógenos como exógenos) y el incremento de riesgo de cáncer de pulmón (72,73), no contamos con suficiente evidencia en la actualidad, y deberían desarrollarse más estudios al respecto para una mejor investigación (74). Específicamente, no se sabe si las mujeres tienen mayor o menor riesgo de CPCP frente a los hombres, a igualdad de consumo de tabaco.

1.3.10. Antecedentes familiares.

La historia familiar en cáncer de pulmón ha sido muy estudiada, si bien no se han identificado claros síndromes hereditarios que impliquen una mayor incidencia del mismo, ni una clara línea hereditaria en el cáncer de pulmón de célula pequeña. Por el momento no existe clara evidencia sobre la correlación, sin embargo varios estudios parecen asociar los antecedentes de neoplasias pulmonares en familiares de primer grado con un posible incremento de riesgo de cáncer de pulmón en los descendientes (75). Los estudios sobre CPCP en este aspecto son escasos.

1.3.11. Características genéticas y moleculares.

La variabilidad genética interindividual juega un importante papel en la aparición del cáncer de pulmón y en buena parte es desconocida en la actualidad. Sin embargo, no debemos olvidar que sólo en torno al 15-20% de los grandes fumadores desarrollan cáncer de pulmón, lo que implica que el papel de los genes en la activación, desactivación y eliminación de sustancias carcinogénicas procedentes del tabaco es fundamental.

El cáncer de pulmón de célula pequeña presenta una elevada tasa de aberraciones genéticas, vinculadas a oncogenes y genes supresores de tumores. De hecho, un aspecto intrigante es porqué muchos casos de CPCP presentan cáncer al diagnóstico en ambos pulmones, en lugar de en uno sólo. Una característica diferencial importante frente al adenocarcinoma de pulmón es la adquisición adicional de mutaciones en el cáncer de pulmón de célula pequeña tras la transformación tumoral, que podría justificar una parte de la pobre respuesta a tratamientos que presenta esta patología (76). La secuenciación del genoma del CPCP ha evidenciado ciertas aberraciones genéticas, epigenéticas y proteómicas que han abierto el paso a posteriores estudios y otras investigaciones tanto con intención de diagnóstico genético como de la oportunidad terapéutica que esto conllevaría. Se evidencia una práctica universalidad para la pérdida bialélica de TP53 y RB1. Además, se evidencian reordenamientos de TP73 que crean versiones oncogénicas de este gen (TP73 Δ ex2/3). En algunos casos también se manifiestan mutaciones de los genes de las

quinasas. También se observan mutaciones en NOTCH en un 25% de los sujetos (77). Basándonos en los cuatro estudios recientes más importantes sobre la secuenciación del genoma del cáncer de pulmón de célula pequeña, podemos establecer los siguientes hallazgos que plasmamos a continuación (77–80).



Genes con alteraciones en el número de copias.
Delección TP53, RB1, CDKN2A, FHIT, RASSF1A.
Amplificación MYC, MYCL, MYCN, CCNE1, MET, FGFR1, IRS2, NFIB, SOX2 Y SOX4.
Genes con mutaciones recurrentes.
Ciclo celular y apoptosis TP53, RB1, RBL1, RBL2, TP73.
Vía NOTCH NOTCH1, NOTCH2, NOTCH3, NOTCH4.
Reguladores epigenéticos CREBBP, EP300, KMT2A, KMT2B, KMT2C, KMT2D, KDM6A, SETD2, PBRM1, ARID1A, ARID1D, CHD7.
Reguladores del citoesqueleto y la adhesión celular ALMS1, ASPM, PDE4DIP, COBL, FMN2, KIAA1211, COL4A2, COL22A1, SLIT2.
Kinasas y señalización PIK3CA, PTEN, EPHA7.

Figura 3. Principales genes en la secuenciación del genoma del cáncer de pulmón de célula pequeña.

Otros estudios han establecido además otras aportaciones genéticas en CPCP, como el gen BRCA2 K3326* o la expresión de KIT (CD117). Por el momento, estos hallazgos no han tenido implicaciones diagnósticas ni terapéuticas, y los distintos tratamientos dirigidos probados, como inhibidores de EGFR-TKI; BCR-ABL; mTOR o VEGF) no han demostrado beneficio para estas vías (81), si bien deben realizarse más estudios a partir de los datos obtenidos en investigaciones previas.

Como se puede observar, el CPCP presenta una muy elevada heterogeneidad molecular, lo que justifica que en múltiples investigaciones se considere una entidad aparte y necesite estudios específicos.

1.4. Radón residencial y su papel en el cáncer de pulmón de célula pequeña.

El radón residencial es la segunda causa más importante de cáncer de pulmón, después del tabaquismo, y la primera en nunca fumadores, como ponen en manifiesto la OMS y la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (35,36) y como sugieren múltiples estudios realizados hasta la fecha (82). Se cree que es el responsable de aproximadamente la mitad de la radiación a la que está expuesto el ser humano anualmente. Como se ha incidido anteriormente, inicialmente los niveles de radón elevados y sus perjuicios sobre la salud fueron estudiados a nivel ocupacional, en los mineros dedicados a la extracción de distintos materiales y en distintas áreas geográficas. Estos estudios fueron publicados a partir de 1970, aunque el potencial patogénico de esta ocupación se observaba desde principios de siglo (83). Posteriormente, se inició la medida de niveles de radón en el ámbito doméstico, donde se objetivaron importantes diferencias entre zonas y distintas construcciones, y las investigaciones señalaron también diversas asociaciones con el incremento de riesgo de diversas patologías, entre ellas el cáncer de pulmón, y el subtipo microcítico del mismo. A raíz de la importancia del radón en la etiología del cáncer de pulmón se inició la creación de mapas de radón nacionales para conocer las zonas más afectadas por niveles elevados en la concentración de radón. También se ha estudiado cómo la

estructura y arquitectura de la vivienda, dentro de una misma zona geográfica con elevados niveles de radón residencial podría condicionar una mayor concentración de radón en la misma. De esta manera, varios factores como la ventilación de la vivienda, materiales de construcción de la misma, combustión de biomasa doméstica en su interior, contribuyen a un incremento de concentración de radón en la vivienda (84) siendo más elevado que para otras residencias de la misma área geográfica, sin estas características sobreañadidas.

Algunos factores ambientales, como el estacional, también pueden influir en la variación de niveles de radón de una misma zona o área residencial. La concentración de radón en el domicilio se mide en Becquerelios/m³ (Bq/m³), durante un período de tiempo de al menos tres meses. El método de medición más fiable es el que emplea lo que se denomina medición de trazas, a través de detectores denominados alpha-track.

1.4.1. Asociación histórica con el cáncer de pulmón de célula pequeña: estudios en mineros.

Existen decenas de estudios en distintas áreas geográficas en todo el mundo que describen una elevada incidencia de cáncer de pulmón en los trabajadores de uranio, con tamaños muestrales considerables (85,86), pero la mayoría no incluye el subtipo histológico de cáncer de pulmón de célula pequeña como resultado específico. Entre los que han estudiado esta patología en mineros cabe destacar 2 estudios, ambos de cohortes: Jonsson et al (87) y Saccomanno et al (88). La investigación de Jonsson en 2009, desarrollada en Suecia mediante un estudio de cohortes, incluyó 5.846 sujetos y 55 casos de CPCP. Se demostró un ERR para CPCP de 0.072 (-0.35-0.69) por 1.000 Bq/m³, demostrando un incremento de riesgo significativo para los mineros de padecer un CPCP tras exposiciones bajas de radón, frente a la población general.

El estudio de Saccomanno, desarrollado en Colorado en 1988, fue un diseño de cohortes que incluyó 383 sujetos, y 55 casos de CPCP. Se concluyó (con significación estadística) que para niveles mayores a 300 WLM existe un mayor riesgo de cáncer de pulmón. La incidencia de CPCP fue significativamente elevada (57% de los diagnósticos) y se objetivó un posible efecto aditivo del tabaco sobre el radón.

Existen muchos otros estudios en mineros que asocian las exposiciones de radón con el incremento de riesgo de CPCP, y ya existen políticas de prevención y mitigación específicas para estos trabajadores, si bien aún es preciso investigar más sobre la patogénesis de ésta, y otras posibles patologías, con las que puede estar vinculado. Hay que tener en cuenta que los resultados pueden estar afectados por los métodos de medición de la concentración, la exposición de los mineros a otras sustancias cancerígenas (polvo de sílice, radiación gamma de uranio) así como la fuerte influencia del tabaco en este sector laboral, que puede actuar como factor de confusión. De hecho, muchos de los estudios realizados en mineros no fueron capaces de ajustar correctamente sus resultados por el consumo de tabaco.

1.4.2. Evidencia científica del cáncer de pulmón de célula pequeña y radón residencial en población general.

Tomando como referencia los estudios en trabajadores de uranio, se desarrollaron modelos matemáticos para estimar el riesgo de CP atribuible a la exposición a radón residencial en población general, siendo el más conocido el informe BEIR VI (Biologic Effects of Ionizing Radiation), publicado por la National Academy of Sciences (32). Este informe aplicó los resultados en mineros a simulaciones en población general, observándose posteriormente que se confirmaba su estimación de un riesgo lineal entre la exposición a radón residencial y el riesgo de cáncer de pulmón.

El primer artículo en el que se investigó la relación entre cáncer de pulmón y radón residencial fue publicado en 1979 en Suecia, describiendo un incremento en la concentración de radón en las viviendas con menor ventilación (89).

Tras la realización de la revisión sistemática incluida en este trabajo "Small Cell Lung Cancer and residential radon. A systematic review" (33), la primera al respecto, podemos dividir la evidencia sobre

correlación entre radón residencial y CPCP en dos grandes grupos de estudios: los pooling studies (Darby et al (34); Wichmann et al (90) y Krewsky et al (91) y los estudios de casos y controles individuales.. Cabe destacar también el estudio realizado por Lorenzo-González et al (92) en el Noroeste de España, que no fue incluido en la revisión sistemática ya que fue publicado posteriormente a la misma. Existen múltiples estudios adicionales, pero fueron excluidos en su mayoría por no definir la variante histológica de CP, obteniéndose en muchos de estos estudios los datos de CPCP mediante un subanálisis de los resultados.

Darby et al publicó en 2005 su análisis en el que incluyó los datos de 13 estudios europeos de casos y controles. Se incluyeron 21.356 individuos, con un total de 1.379 diagnósticos de CPCP. El ERR por cada 100 Bq/m³ fue del 31.2 % (12.8-60.6%) para CPCP frente a 2.6% (0-10%) para otras histologías. Se demostró de manera estadísticamente significativa, que el CPCP era el tipo de CP más asociado a niveles elevados de radón residencial, así como una fuerte relación entre ellos. Además, se objetivó un mayor riesgo absoluto para fumadores y una relación dosis-respuesta lineal.

La investigación de Wichmann en 2005, sobre dos estudios de casos y controles desarrollados en Alemania, incluyó 7.195 sujetos y un total de 712 CPCP. Se objetivó un ERR por 100 Bq/m³ de 0.29 (IC95% de 0.04-0.78) demostrando una mayor fuerza de asociación entre el radón residencial y el CPCP, si bien no se demostró de manera estadísticamente significativa la asociación entre exposición a radón residencial y CP. Krewski et al publicaron en 2005 el análisis colaborativo de 7 estudios de casos y controles en Norteamérica. Incluyó 8.628 sujetos y 577 CPCP. Se demostró un ERR por 100 Bq/m³ de 0.23 (IC95% -0.08-0.88) para CPCP. Nuevamente, se objetivó una mayor fuerza de asociación entre la exposición a radón residencial y el riesgo de CPCP, frente a otros tipos histológicos.

Con respecto a los once restantes estudios de casos y controles incluidos en la revisión, se desarrollaron entre 1989 y 2012 en Europa, Norte América y China. Tres de ellos incluyeron población hospitalaria (93-95) y todos seleccionaron pacientes fumadores y no fumadores. Dos de ellos estudiaron sólo a mujeres (96,97).

Ocho de estos estudios mostraron una asociación entre niveles elevados de radón residencial y riesgo de CP, con mayor fuerza de asociación para CPCP (93–95,97–100). Las tres restantes investigaciones, desarrolladas en Norteamérica, no objetivaron evidencia de asociación entre las entidades a estudio (101–103).

La evidencia es muy heterogénea, tanto en metodología como en resultados, aunque podemos decir que la tendencia general es a observar una asociación más fuerte entre CPCP y radón residencial. Además, los estudios pooling incluyen pocos casos de CPCP de cada uno de los estudios incluidos y muchos de estos estudios han sido realizados en zonas que no se caracterizan por tener concentraciones elevadas de radón, enfatizando la necesidad de desarrollar más estudios específicos para analizar esta asociación. Cabe destacar también que los resultados parecen verse muy influenciados por las concentraciones de radón del área geográfica a estudio, siendo más probable encontrar una asociación en aquellas zonas con niveles elevados de radón, lo que es lógico al facilitarse la obtención de posibles efectos dosis-respuesta.

1.4.3. Efectos biológicos de la exposición a radón.

Si bien la patogénesis entre radón y cáncer de pulmón no está bien establecida, múltiples estudios han demostrado la producción de determinadas mutaciones en células, que podrían ser oncogénicas, así como de cambios en la proliferación y / o la vascularización de las mismas (31).

La radiación ionizante emitida durante la desintegración radiactiva del radón y su descendencia puede inducir una variedad de efectos citogenéticos que aumenten la carcinogénesis (104).

En la desintegración del radón se producen mayoritariamente partículas alfa, que dada su alta efectividad biológica reactiva (EBR), producen daño tisular. Los principales emisores de estas partículas son el polonio-218 y el polonio-214. Las partículas alfa poseen un núcleo de helio y tienen también una alta transferencia lineal de energía (TLE). También se producen durante la desintegración partículas beta (electrones) y gamma (fotones), pero su EBR y su TLE son mínimas y no parecen contribuir al

proceso de carcinogénesis. Hay que destacar que si bien la radiación alfa es muy poco penetrante, si libera una gran cantidad de energía durante su corto recorrido, y tiene un alto poder ionizante.

Según esto, los tejidos celulares con escasa profundidad pueden ser traspasados por las partículas alfa, produciendo daño biológico. Algunos de los efectos de la exposición a partículas alfa de radón residencial son la modificación del ciclo celular, generación de especies de oxígeno reactivas (ROS), mutaciones y aberraciones cromosómicas o desregulación de la producción de citocinas (105,106). Algunos estudios han demostrado cómo a elevadas concentraciones de radón residencial la tasa de transformación de las células pulmonares, así como de otros tejidos, se multiplica considerablemente, frente a aquellas no expuestas a elevadas concentraciones del gas (107). Esto conllevaría daños en el ADN y la consecuente pro-oncogénesis (108). No obstante, se necesitan más estudios al respecto ya que hay muy pocos estudios sobre el efecto biológico-molecular de la exposición a radón y menos aún sobre su papel en la carcinogénesis de las neoplasias microcíticas.

1.4.4. Legislación y políticas de salud pública frente a la exposición a radón residencial.

Tras el conocimiento sobre los efectos oncogénicos del radón residencial, han sido muchos los países que han iniciado políticas de protección de la población frente a la exposición a este gas. Sin embargo, no existen criterios universales o una guía global al respecto, sino que las medidas son diferentes entre unos países y otros, asumiendo distintas cifras y exposiciones como normales o potencialmente peligrosas. El país pionero en la declaración del radón residencial como carcinógeno fue Estados Unidos, en 1988. Desde entonces se iniciaron campañas de concienciación de la población, mapas de niveles de radón y se han publicado sucesivas guías para los ciudadanos con explicaciones y recomendaciones prácticas, desarrolladas por la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (USEPA) (36). Esto ha fomentado paralelamente la investigación en este tema, así como el desarrollo de industria de medición y mitigación del radón.

Si nos centramos en Europa, la situación es muy diferente según el país en cuestión. Desde el punto de vista comunitario, la Unión Europea emitió unas recomendaciones en 1990 estableciendo el nivel de 200 Bq/m³ como nivel aceptable de radón residencial para viviendas de nueva edificación, y de 400 Bq/m³ para casas ya existentes (109). Posteriormente, en 2014 se publicó una nueva directiva europea (84) en la que se situó en 300 Bq/m³ el nivel máximo de radón aceptado en una vivienda y también en puestos de trabajo. Además, en esta Directiva, se instaba a los diferentes estados miembros a desarrollar políticas de mitigación y prevención al respecto, en especial en aquellas viviendas de nueva construcción, y se estableció un período de cuatro años para trasponer esta directiva a las legislaciones nacionales correspondientes. Cabe a su vez nombrar el documento publicado por la International Agency for Research on Cancer (IARC), titulado "*European Code Against Cancer: 12 ways to reduce your cancer risk*", en el que se recomienda conocer el nivel de radón en el domicilio y adoptar medidas de mitigación pertinentes en caso de ser necesario (110). Cabe destacar que este Código enumera una serie de exposiciones a evitar para reducir el riesgo de cualquier cáncer y cuatro de ellas se refieren específicamente a cáncer de pulmón (evitar fumar o estar expuesto a humo ambiental de tabaco, evitar las sustancias carcinogénicas en el trabajo y protegerse frente a ellas y la mencionada afirmación sobre la necesidad de protección frente a gas radón).

No obstante, la situación es muy dispar (111), ya que los niveles de riesgo son variables entre países (incluyendo países de la Unión Europea, como Irlanda, con 200 Bq/m³ o España, con 300 Bq/m³), si bien se observa que a lo largo del tiempo esos niveles de acción tienden a descender.

En España la situación epidemiológica se conoce principalmente a través de seis estudios de casos y controles, la mayoría desarrollados en Galicia (19,92,94,112,113) y uno en Cantabria (114). Este último no demostró asociación entre niveles de radón residencial y aumento de riesgo de cáncer de pulmón, probablemente por bajo tamaño muestral o bajos niveles de radón en el área geográfica a estudio; mientras que los trabajos desarrollados en Galicia demostraron rodos ellos aumento de riesgo de desarrollo de cáncer de pulmón a partir de concentraciones bajas de radón

residencial. Hay que destacar que el último estudio publicado en Galicia incluye cerca de 4.000 sujetos, entre casos y controles y que agrupa todos los datos de estudios previos, siendo una de las investigaciones más importantes a nivel europeo publicadas hasta la fecha (92).

El Consejo de Seguridad Nuclear ha publicado recientemente un mapa de exposición a radón residencial en España, distribuido en áreas de 10 km² cada una, que incluyó unas 12.000 mediciones y en el que se observó como zonas de mayores concentraciones Galicia, el sector sur y oeste de Castilla León, la Comunidad de Madrid y el norte de Extremadura (37). La Universidad de Santiago de Compostela (Laboratorio de Radón de Galicia), colaboró en este Mapa con el encargo de medición de radón en 11 provincias españolas: toda Galicia y la franja comprendida entre Asturias y Huelva.

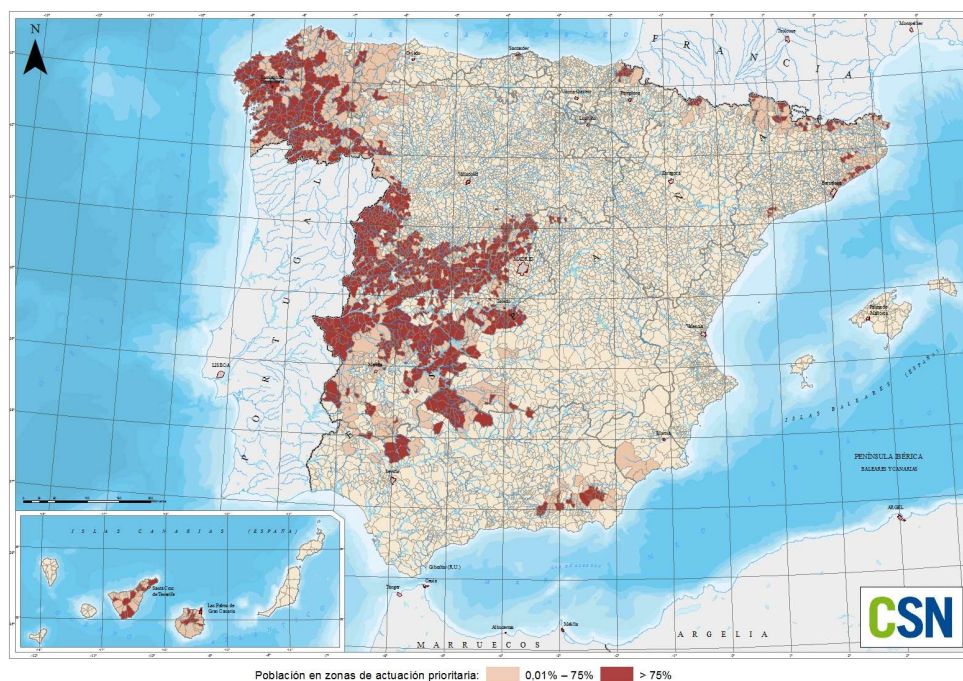


Figura 4. Mapa de España de zonificación por municipio de radón.
Fuente: Consejo de Seguridad Nuclear de España. Autorizado su uso por el Consejo de Seguridad Nuclear.

En Galicia contamos con un mapa específico de radón residencial, elaborado por el Laboratorio de Radón de Galicia, de la Universidad de Santiago de Compostela, a partir de más de 4.330 mediciones de todo tipo de viviendas en todos los municipios gallegos. Puede consultarse en la página web www.radon.gal y de esta manera se representa la exposición real a radón de la población gallega (115). En este mapa se puede observar que las provincias de mayor exposición a radón son Ourense y Pontevedra y que un buen número de municipios gallegos presentan más del 10% de las viviendas medidas con concentraciones superiores a los 200 o a los 300 Bq/m³.



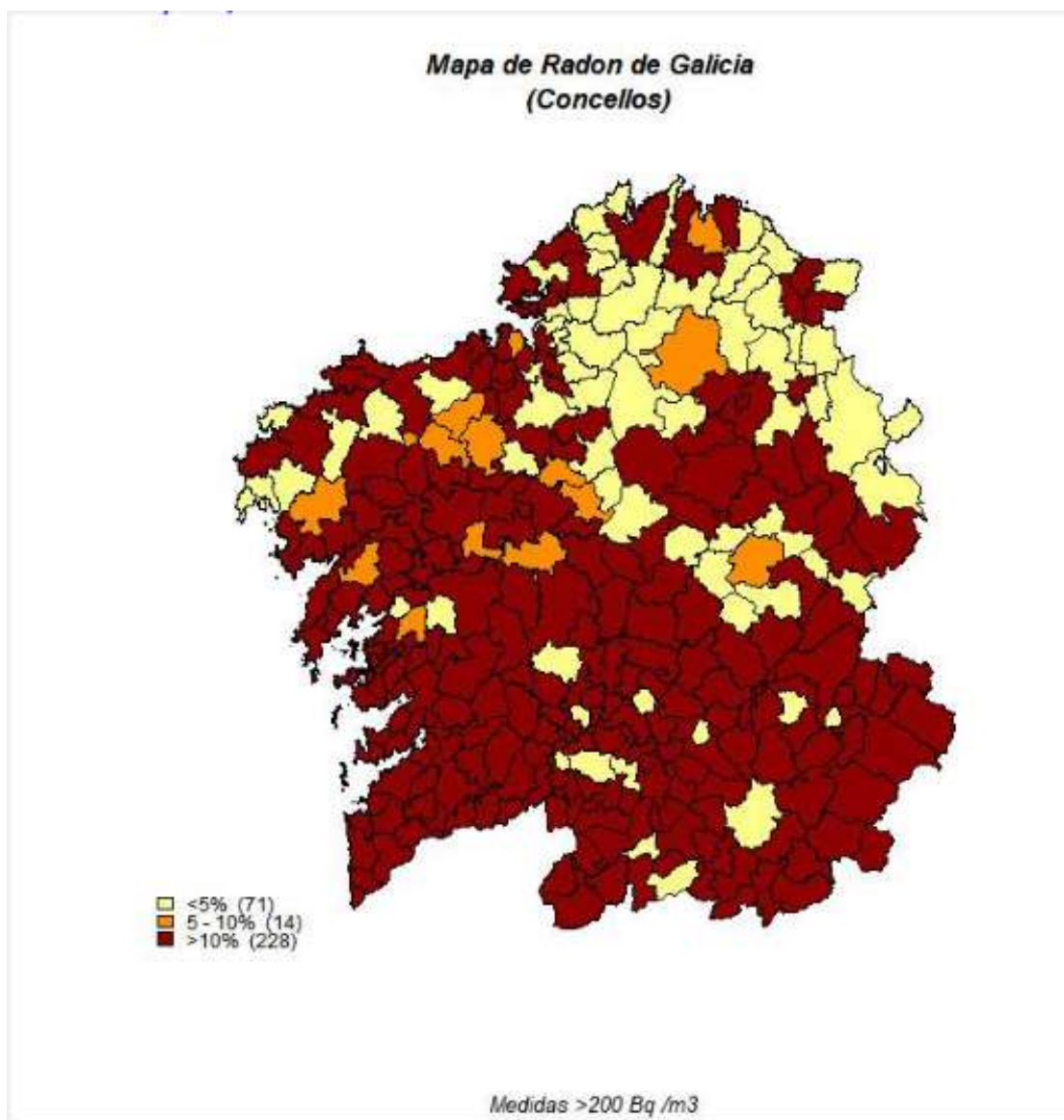


Figura 5. Mapa de radón de Galicia. Porcentaje de medidas de más de 200 Bq/m³ por municipio.

Fuente: Laboratorio de Radón de Galicia. Autorizado su uso.

Por todo lo anterior, parece necesaria una mayor implicación de las administraciones públicas nacionales y autonómicas, en cuanto a la concienciación y conocimiento de los niveles de radón residencial en los domicilios de la población, así como la información y soportes necesarios para las medidas de mitigación. En Diciembre de 2019 se ha actualizado el Código Técnico de Edificación con el fin de realizar nuevas construcciones adaptadas a niveles aceptables y no potencialmente carcinogénicos de radón residencial (116) y en Septiembre de 2020 se ha publicado dentro de la misma institución la Guía de Rehabilitación frente al radón (117) .





2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.



El cáncer de pulmón es un grave problema sanitario, siendo la primera causa de muerte por cáncer en países desarrollados (1). Dentro de este cáncer, el cáncer de pulmón de célula pequeña es el más letal. Este tipo de tumor se caracteriza por su rápido crecimiento, su alta proporción de enfermedad diseminada al diagnóstico, y su escasa respuesta al tratamiento, así como la elevada tasa de recidivas tras el tratamiento (30).

Respecto a los factores de riesgo, existen muy pocos estudios epidemiológicos sobre el cáncer de pulmón de célula pequeña en concreto, siendo el tabaco su principal factor de riesgo conocido. El radón residencial, segundo factor de riesgo en cáncer de pulmón y primero en nunca fumadores, ha sido poco estudiado en esta histología, particularmente en estudios de carácter poblacional, y se sugiere que el carcinoma de pulmón de célula pequeña podría ser el tipo histológico más correlacionado con este gas.

El objetivo principal de este trabajo consiste en realizar un análisis de la relación entre cáncer de pulmón de célula pequeña y los niveles elevados de radón residencial.

Los objetivos específicos establecidos para llevar a cabo esta investigación han sido:

- i. Realizar una revisión sistemática de los artículos científicos publicados hasta el momento en los que se haya analizado la asociación entre niveles elevados de radón residencial y carcinoma microcítico de pulmón.
- ii. Evaluar el efecto de la exposición a radón residencial en el riesgo de desarrollo de carcinoma microcítico de pulmón en población de áreas geográficas de elevada concentración de radón. Conocer además si esta relación tiene un efecto dosis-respuesta.
- iii. Analizar si existe un posible sinergismo entre tabaquismo y radón residencial como factores de riesgo de CPCP.
- iiii. Valorar cómo los niveles elevados de radón residencial pueden influir en ciertas características clínicas del CPCP como la edad de debut de la patología o en la extensión de la enfermedad, y por tanto su pronóstico, al diagnóstico.

La investigación se ha llevado a cabo mediante un estudio multicéntrico de casos y controles de base hospitalaria en el que han participado individuos procedentes de 9 áreas hospitalarias de España y Portugal, incluyéndose zonas geográficas caracterizadas por elevados niveles de radón.

Este estudio ha sido financiado de forma competitiva por el Fondo de Investigaciones Sanitarias (Instituto de Salud Carlos III-FIS 15/01211).





A large, light blue watermark of the USC logo is positioned diagonally across the center of the page. The logo consists of the letters 'USC' in a large, serif font, with the words 'UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA' in a smaller, sans-serif font below them.

3. SUJETOS Y MÉTODOS.

3.1. Diseño y asentamiento

Esta tesis doctoral se enmarca dentro de un proyecto multicéntrico financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias en el año 2015, denominado *SMALL CELL study*. Este consistió en un estudio multicéntrico de casos y controles, de base hospitalaria, en el que participaron 8 hospitales de España y 1 de Portugal: Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela (CHUS), Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro de Vigo (CHUVI), Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Complejo Hospitalario Universitario de Ourense (CHOU), Complejo Asistencial de Ávila, Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), Complejo Asistencial Universitario de León, Hospital Universitario Puerta de Hierro (Madrid) y Centro Hospitalar do Porto (Portugal). En todos ellos se realizan diagnósticos de CPCP y el área de referencia se sitúa en torno a los 4.000.000 de personas.

El reclutamiento de los participantes se realizó entre septiembre de 2015 y agosto de 2019.

Este estudio ha sido financiado por el Fondo de Investigaciones Sanitarias con la Referencia PI15/01211, siendo el investigador principal Alberto Ruano Raviña, con 110.715 euros. El título del proyecto ha sido "*Cáncer de pulmón de célula pequeña, factores de riesgo y susceptibilidad genética. Un estudio multicéntrico de casos y controles en España (SMALL CELL STUDY)*".

Criterios de inclusión y exclusión

Se reclutaron los casos incidentes en estos 9 complejos hospitalarios con diagnóstico anatómico-patológico de CPCP. Los controles fueron sujetos intervenidos por cirugía no compleja no relacionada con el consumo de tabaco y que fueron localizados y reclutados por personal de enfermería previamente entrenado acerca de los criterios de inclusión y la formulación de la entrevista. Tanto casos como controles fueron todos mayores de 25 años de edad, de ambos sexos, sin antecedentes neoplásicos en el caso de los controles, y todos firmaron el documento de consentimiento informado. El cáncer de pulmón microcítico en los casos

tenía que ser un cáncer primario y de nuevo diagnóstico, excluyéndose aquellos casos con una neoplasia previa excepto cáncer de piel no melanoma. Se obtuvo la misma información de todos los participantes en la investigación, tanto casos como controles. El número de controles recogidos por cada caso se ajustó a la relación 1:1,5. Los controles se seleccionaron mediante un muestreo por frecuencia de sexo y edad respecto a los casos para asegurar la comparabilidad entre ambas variables. Las causas de la cirugía de los controles no estuvieron relacionadas con el consumo de tabaco para evitar un sesgo de selección en el estudio, siendo mayoritariamente cirugías por hernia, cirugías en tendones de extremidades o lipomas.

En cuanto a los aspectos éticos, el protocolo de estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Santiago de Compostela con la referencia 2015/222, cuya aprobación figura en el anexo 1.

El estudio se realizó según las normas de Buena Práctica Clínica y los requisitos normativos aplicables. Se mantendrán los documentos clínicos esenciales para demostrar la validez del estudio y la integridad de los datos recogidos. El estudio siguió los postulados de la Declaración de Helsinki en su última revisión. En la hoja de recogida de datos fueron incluidos los datos necesarios del estudio, manteniendo el anonimato de los pacientes. Los modelos de consentimiento informado fueron entregados en castellano y en gallego.

3.2. Recogida de información.

Los investigadores de cada centro seleccionaron los casos con diagnóstico anatómo-patológico confirmado de CPCP, realizando a cada participante una entrevista personal con un cuestionario. También se encargaron del reclutamiento de los controles, aunque en este caso hubo más implicación del personal de enfermería. Durante todo el reclutamiento se enviaron a los centros participantes informes mensuales sobre la marcha del reclutamiento que incluían el número total de casos recogidos hasta el momento, en el último mes, globalmente y por hospital, y la distribución por sexo de estos casos.

La recogida de información consistió en tres fuentes de información diferentes: una entrevista personal, medición de radón residencial y extracción de 3 mL de sangre total, en la que se determinaron una serie de polimorfismos que están fuera de los objetivos de esta tesis doctoral. La finalidad de analizar dichos genes es conocer si influyen en la mayor o menor probabilidad de desarrollar un CSCP.

3.2.1. Entrevista personal

A todos los participantes en el estudio se les realizó una entrevista personal, con un detallado cuestionario (Anexo 2), en el que figuran los datos de filiación, lugar de residencia, exposición a combustión de biomasa en el hogar (chimeneas, cocinas de leña), consumo de tabaco (cuantificación y tipo de tabaco, incluyendo fecha de inicio del hábito, fecha de finalización, períodos de abstinencia). También consta el tabaquismo pasivo y los respectivos datos sobre tiempo de exposición al mismo, el lugar de exposición (domicilio, trabajo) y la persona origen de dicha exposición. Se recogió también la historia ocupacional del sujeto, en la que se preguntaba por la ocupación habitual y ocupaciones pasadas, actividades de tiempo libre potencialmente carcinogénicas (bricolaje, pintura artística, barnizado, modelismo). Se interrogó también sobre consumo de alcohol, cuantía, duración y tipo del mismo (cerveza, bebidas destiladas, distintos tipos de vino), así como otros hábitos dietéticos detallados (consumo de fruta, verdura, carnes rojas, pescados, aceites y tipos de los mismos, platos precocinados, ahumados, embutidos, legumbres). Por otro lado, el cuestionario recoge también antecedentes personales de enfermedades pulmonares, como EPOC, asma o tuberculosis, así como todos los antecedentes familiares de patología neoplásica, incluyendo el tipo de neoplasia y el grado de parentesco.

El cuestionario incluía un apartado sobre el número de años que la persona participante ha vivido en la residencia en la que se ha realizado la medición de radón residencial, así como el domicilio y tiempo habitando en las anteriores. También se interrogaba sobre características

estructurales de la vivienda, como el tipo de construcción, material de fachada, material principal de la estructura, la altura de la vivienda, la presencia o no de aire acondicionado en la misma, así como el tiempo medio de uso del mismo. También se interrogó sobre el número de convivientes en la vivienda.

3.2.2. Medición de radón residencial.

A todos los sujetos participantes se les entregó un detector de radón de tipo alpha-track (CR-39; Radosys Inc.; Budapest, Hungary) y se les instruyó sobre la colocación del mismo en su domicilio, con el objetivo de analizar, tras tres meses de exposición, la concentración media y valorar así su posible correlación con la neoplasia. Los detectores fueron entregados personalmente a todos los participantes por el personal participante en la investigación, junto con las instrucciones escritas de colocación del mismo, un sobre pre-franqueado para su posterior devolución, un cuestionario y un consentimiento informado en el que el sujeto declaraba su participación en el estudio y decidía el conocimiento o no de los resultados de medición de radón en el mismo.



Figura 6. Detector pasivo de radón (CR-39 Radosys) de medida integrada de larga duración.

Fuente: Laboratorio de Radón de Galicia. Autorizado su uso.

Como señalábamos, se acompañó la información oral de instrucciones escritas y representaciones gráficas sobre la adecuada colocación del detector, que podemos ver en el anexo 3 (instrucciones de colocación del detector de radón). El detector se colocó un mínimo de tres meses, en el dormitorio principal, entre 60 y 180 cm de altura, y alejado de puertas, ventanas y aparatos eléctricos o calefactores. A los participantes se les facilitó además un número de teléfono de contacto. Un investigador contactó telefónicamente con todos los participantes en dos ocasiones, la primera para asegurar la adecuada colocación del detector y asegurarse la resolución de dudas al respecto, y la segunda para recordar el envío de

devolución del mismo, a través de un sobre acolchado y pre-franqueado, facilitado en la entrevista inicial, una vez transcurridos los tres meses de la colocación. Una vez finalizado el periodo, los detectores se enviaron al Laboratorio de Radón de Galicia (www.radon.gal) de la Facultad de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela, donde se analizaron los resultados. Este Laboratorio está acreditado por la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC) desde 2019 para la medición de radón en aire interior por la norma UNE 17025:2017, siendo uno de los tres laboratorios españoles acreditados y el único del Noroeste peninsular. El sistema de medición utilizado fue microscopía óptica con recuento automático de trazas en el sistema Radosys 2000[®]. Se hicieron controles paralelos de determinaciones de detectores no expuestos, como control de calidad del instrumento de medida. A todos los participantes se les envió posteriormente al domicilio una carta informándoles de la concentración de radón residencial, con recomendaciones específicas en función de la concentración detectada en cada vivienda.

3.3. Análisis estadístico.

Los resultados se obtuvieron en primer lugar mediante un análisis descriptivo univariante y bivariante para determinar la distribución de las variables de estudio en función del estado de caso o control de los participantes. Posteriormente, se realizó una regresión logística multivariante, donde la variable dependiente fue el estado de caso o control y la variable independiente fueron los niveles de radón residencial, desglosados en cuatro categorías (< 50 , $50-100$; $101-147$ y > 147 Bq/m³). Como variables de ajuste se incluyeron la edad (continua), el sexo, la educación y el consumo de tabaco divididos en nunca fumadores, fumadores leves ($1-33$ paquetes-año), fumadores moderados ($34-66$ paquetes-año) y grandes fumadores (> 66 paquetes-año). Los resultados de las regresiones logísticas se muestran como Odds Ratios con intervalos de confianza del 95%. Los resultados fueron considerados significativos si el valor p era < 0.05 .

En la investigación se probó la interacción aditiva o multiplicativa entre el consumo de tabaco y la exposición al radón residencial creando una variable con cuatro categorías (<50 , $50-100$; $101-147$ y > 147 Bq / m³) que clasifican a los individuos como expuestos o no expuestos a niveles elevados de radón (> 147 Bq/m³), y clasifican el consumo de tabaco en grandes fumadores o nunca fumadores. También se realizaron modelos aditivos generalizados (GAM) para analizar el radón residencial (continuo) utilizando las mismas covariables que en el análisis anterior. Este análisis se realizó mediante el software estadístico R (versión 3.3.0). Todos estos análisis se realizaron con IBM SPSS v22 (IBM, Armonk, NY, EE. UU.)







4. RESULTADOS.



4.1. Estructura de los resultados.

En el primer artículo, la revisión sistemática (anexo 6), se analiza la evidencia científica publicada hasta el momento en lo referente a exposición a radón y desarrollo de cáncer de pulmón de célula pequeña, concluyendo que la exposición a radón incrementa el riesgo de cáncer de pulmón de célula pequeña. Se incluyen 16 artículos en la revisión sistemática. A su vez, se constata que el grado de evidencia de la exposición a radón residencial y su asociación en concreto con el CPCP no ha sido ampliamente estudiada, y es necesaria la realización de más estudios con este fin.

A continuación en el anexo 7, se expone la carta publicada en respuesta a una carta enviada por otros autores comentando varias facetas de la revisión sistemática.

En el anexo 8 se expone el artículo publicado con los resultados preliminares del estudio SMALL CELL, en 2017, se analizan los resultados obtenidos de los primeros 113 pacientes reclutados, y se concluye que en esta muestra el CPCP se inicia a una edad más temprana, así como un importante número de casos con diagnóstico en menores de 50 años. Además, también se mostró como más de la mitad de los casos de esta serie debutaban con enfermedad extendida, y por tanto con peor pronóstico. Se concluye a su vez que el radón parece influir en la aparición de CPCP y que aquellos sujetos diagnosticados a más edad presentan concentraciones superiores de radón en el domicilio. En estos resultados preliminares no se incluyeron controles y son resultados diferentes a los expuestos en el artículo final de la tesis descrito a continuación.

El tercer artículo, incluido en el anexo 9, analiza los resultados finales del estudio SMALL CELL, concluyendo que la exposición a radón residencial aumenta el riesgo de CPCP, demostrándose un importante riesgo a partir de 148 Bq/m^3 y que existe un patrón lineal dosis-respuesta. También se muestra el importante efecto modificador del consumo de tabaco junto a la exposición a radón residencial, presentando los sujetos expuestos a elevados niveles de radón residencial y grandes fumadores un

riesgo muy elevado de CPCP frente a los no fumadores expuestos a niveles de radón inferiores.

4.2. Resumen de resultados.

Se recibieron más del 85% de los detectores entregados, tanto para casos como para controles. Esto tiene especial relevancia para los casos, ya que por las características clínicas del CPCP, en un número relativamente alto de participantes, éstos habían fallecido en el momento de devolución del detector, siendo éste devuelto por sus familias.

Se reclutaron un total de 375 casos y 902 controles. De ellos, el 25% de los casos fueron mujeres. La mediana de edad al diagnóstico fue de 66 años para los casos y 61 años para los controles. El 6.4% de los casos fueron menores de 50 años. El consumo de tabaco fue mayor en los casos que en los controles. Las concentraciones de radón residencial fueron mayores de 147 Bq/m³ en 161 casos (42.9%) frente a 366 controles (40.6%).

La mediana de concentración de radón residencial fue también mayor en los casos frente a los controles (152.5 Bq/m³ frente a 142 Bq/m³). La mediana de años viviendo en la residencia en la que se determinaron los niveles de concentración de radón fue mayor de 25 años tanto en casos como en controles. En el tercer artículo se muestra una descripción detallada de las características de casos y controles.

Existe una asociación estadísticamente significativa entre los sujetos expuestos a concentraciones de radón superiores a los niveles recomendados por la EPA (148 Bq/m³) con una Odds Ratio de 2.08 (IC 95%: 1.03 - 4.39) con el CPCP frente a aquellos con concentraciones de radón residencial inferiores a 50 Bq/m³. Al aplicar el modelo de dosis-respuesta con 100 Bq/m³ como referencia, se puede observar un efecto lineal estadísticamente significativo para la asociación entre exposición a radón residencial y CPCP.

Se observó, en cuanto a la relación entre consumo de tabaco y radón residencial, cómo en los sujetos expuestos a más de 147 Bq/m³ el riesgo de CPCP se incrementa con el consumo de tabaco. Para grandes fumadores, también se evidenció un incremento de frecuencia de CPCP con el aumento de niveles de radón residencial, mostrando aquellos expuestos a más de 147 Bq/m³ una OR de 72,62 (IC 95% 17.95 - 499.41) comparado con los nunca fumadores expuestos a concentraciones menores de 50 Bq/m³. El índice de sinergismo calculado para exposición a radón y tabaco no fue significativo: 2.18 (95%CI: 0.88 - 5.43).







5. DISCUSIÓN.

5.1 Discusión de la hipótesis a estudio y del método.

Es importante conocer los factores de riesgo asociados a la etiología de una enfermedad tan importante como el cáncer de pulmón en términos epidemiológicos por su elevada incidencia y mortalidad. La prevención de posibles factores de riesgo modificables supondría una importante mejoría en las cifras de mortalidad, así como una mejora en la salud pública.

En las últimas décadas, sin duda, el tabaco ha sido el protagonista en la patogenia y en las campañas preventivas de esta patología, más aún si hablamos del cáncer de pulmón de célula pequeña, con el que se ha demostrado en múltiples estudios una estrecha vinculación. También cabe destacar la importancia que tuvo en el pasado el estudio del radón ocupacional, asociado a la exposición laboral de trabajadores de minas de uranio expuestos a elevados niveles de este gas, en los que se estableció la asociación con el cáncer de pulmón. Si bien la correlación con el radón y el cáncer de pulmón de célula pequeña ha sido descrita, lo cierto es que no contamos con suficiente evidencia científica que vincule la exposición a niveles elevados de radón residencial con el carcinoma microcítico de pulmón en población general, por lo que el estudio de esta posible asociación es necesario. Éste fue el motivo por el que se decidió desarrollar esta línea de investigación y que ha culminado con la realización de uno de los estudios de casos y controles más importantes hasta la fecha, que ha incluido exclusivamente casos de cáncer de pulmón microcítico.

El objetivo de esta investigación fue por tanto analizar la posible asociación entre niveles elevados de radón residencial y el desarrollo de cáncer de pulmón de célula pequeña.

El diseño utilizado, de casos y controles, es el más adecuado para comprobar la hipótesis a estudio, debido al largo período de inducción del cáncer de pulmón. Otro tipo de diseños epidemiológicos, como un estudio de cohortes, no hubiese sido eficiente para responder a esta pregunta. Debido a la baja incidencia de este tipo histológico (en torno a un 15% de todos los cánceres de pulmón), fue necesario diseñar un estudio multicéntrico en el que aportasen casos un número importante de hospitales para poder alcanzar un tamaño muestral razonable para obtener estimaciones robustas en la relación entre radón y cáncer microcítico de pulmón. Para ello, se diseñó un estudio multicéntrico de casos y controles de base hospitalaria en el que participaron nueve hospitales españoles y uno portugués. Los casos fueron diagnósticos incidentes de cáncer de pulmón de célula pequeña en estos centros y los controles fueron individuos sanos sometidos a cirugías menores ambulatorias, sin antecedentes de enfermedades neoplásicas y sin asociación con el consumo de tabaco para evitar un sesgo de selección. La única manera de obtener un número importante de casos en un tiempo relativamente corto es a través de una investigación multicéntrica como la planteada en este estudio, ya que, dada la baja frecuencia de esta enfermedad, otra aproximación de un único centro resultaría inviable. Otro aspecto importante es que la exposición a radón residencial es estable en el tiempo, lo que facilita la atribución de un efecto determinado a su concentración, en este caso al cáncer microcítico de pulmón. El carácter multicéntrico del estudio ha permitido alcanzar un tamaño muestral relativamente elevado y una muestra representativa de la población residente en el área geográfica a estudio.

Para medir la exposición a radón residencial se colocó un detector de radón de tipo alpha-track en el domicilio de cada participante, que es el tipo de dispositivo que proporciona mediciones de radón más fiables, ya que permite obtener la concentración de radón anualizada al estar un tiempo mínimo de tres meses. El hecho de que las mediciones se hayan realizado en un laboratorio acreditado por la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC) supone una elevada calidad a las mediciones residenciales obtenidas. La devolución de detectores de radón residencial

fue superior al 85% tanto para casos como para controles, un porcentaje muy elevado sobre todo teniendo en cuenta que muchos de los casos de CPCP habían fallecido cuando pasaron los tres meses de la medición, teniendo que devolver el detector sus familiares. El resultado de la medición fue enviado igualmente al domicilio en estos casos.

5.2 Discusión de resultados.

Se incluyeron en el estudio 1.277 participantes (375 casos y 902 controles). De éstos se dispuso de mediciones de radón en el 85% de los casos y en más del 90% de los controles (datos aproximados).

Al analizar las concentraciones de radón en los domicilios de casos y controles nos encontramos con que un elevado porcentaje de viviendas presentaban concentraciones superiores a 148 Bq/m^3 (42.9 % de los casos y 40.6% de los controles), siendo muy pocos los domicilios con concentraciones menores a 50 Bq/m^3 (5.1% de los casos y 7.1% de los controles). Los resultados obtenidos muestran un incremento estadísticamente significativo en el riesgo de cáncer de pulmón de célula pequeña en aquellos individuos expuestos a concentraciones superiores a los niveles recomendados por la USEPA y por la OMS (36,118) y ya por debajo de las recomendaciones de la Directiva Europea para la Protección Frente a las Radiaciones Ionizantes (119) que establece 300 Bq/m^3 . Además, estas guías se elaboraron incluyendo tanto fumadores como no fumadores, por lo que las concentraciones necesarias para el desarrollo de la neoplasia podrían ser incluso menores en los fumadores, si tenemos en cuenta la conocida sinergia entre ambos factores de riesgo. Estos resultados coinciden con los realizados en estudios previos similares.

Como ocurre en el resto de la literatura, existe un claro predominio de varones frente a mujeres (en los casos 283 varones frente a 92 mujeres, lo que supone un 75.5% del total para el sexo masculino). Esto probablemente se justifique por el histórico mayor consumo tabáquico en varones que en mujeres, junto con una mayor prevalencia de ocupaciones de riesgo del cáncer de pulmón, que siguen haciendo de este cáncer una

patología de predominio en varones, aunque con un progresivo aumento de incidencia en mujeres en relación con el también incremento del tabaquismo en éstas, que ya se ve reflejado en los datos epidemiológicos actuales (Instituto Nacional de Estadística, 2018. Causas de muerte en España (120)).

La educación ha sido otro factor muy vinculado al desarrollo de cáncer de pulmón de célula pequeña, por el vínculo con el consumo tabaco, más asociado a un bajo nivel socioeconómico/educacional. En el análisis de los casos nos hemos encontrado con un 13.1% de sujetos sin formación, un 56.5% con estudios primarios; un 19.5% con estudios secundarios y un 7.2% con estudios universitarios. Esto concuerda con resultados de otros estudios previos, en lo que se ha correlacionado la menor formación educación con población masculina, fumadora, y con mayor exposición ocupacional a factores de riesgo (121). Esto también concuerda no sólo con la mayor frecuencia de consumo de tabaco en estratos sociales con menor educación sino también en que estos estratos tienen una mayor intensidad de consumo de tabaco y además fuman hasta edades más tardías, implicando un mayor consumo acumulado de tabaco a lo largo de la vida. Aquí también quizá pudiese influir que las personas con mayor formación pueden ser más conocedoras de los síntomas de la enfermedad y por tanto acudir con más frecuencia o primeramente a un centro sanitario ante posibles signos de alarma.

En cuanto al consumo de tabaco, al igual que ocurre en estudios similares previos (34,91,98), el porcentaje de fumadores es muy elevado: nos encontramos con un 7.7% de nunca fumadores, un 15.5% de fumadores ligeros; un 35.2% de fumadores moderados y un 22.7% de grandes fumadores en los casos. Estos datos concuerdan con lo observado en otras investigaciones (34,90,91,93) y demuestran que el cáncer de pulmón de célula pequeña es una patología fundamentalmente causada por el consumo de tabaco.

Son muchos los aspectos del cáncer de pulmón de célula pequeña y su relación con niveles elevados de radón residencial que no han sido estudiados hasta el momento. En nuestra investigación hemos abordado algunas de estas cuestiones.

Hemos analizado la posible vinculación con este subtipo de cáncer de pulmón, y si bien los mecanismos fisiopatológicos no son bien conocidos, parece existir una asociación con el cáncer de pulmón de célula pequeña, mayor que con otros subtipos histológicos de las neoplasias pulmonares, como se ha sugerido en investigaciones previas (87,93,97). Sin embargo, al no haber realizado en este estudio (ya que no era su objetivo) una comparación directa con otros tipos histológicos de cáncer de pulmón, esta afirmación debe de ser realizada con cautela.

Hemos estudiado también si la exposición a niveles elevados de radón residencial podría tener influencia en la edad de diagnóstico de la neoplasia, pudiendo suponer un desarrollo precoz de la misma en sujetos susceptibles. Aunque las diferencias entre grupos no fueron estadísticamente significativas, podemos observar que los casos más jóvenes de nuestra muestra han estado expuestos a concentraciones más elevadas de radón residencial que aquellos diagnosticados a edades más avanzadas. Esto podría sugerir que, en individuos diagnosticados de cáncer de pulmón de célula pequeña a edades tempranas, la exposición a radón residencial podría acortar el período de inducción necesario para el desarrollo de la enfermedad, si bien es necesaria la realización de más estudios para continuar investigando esta hipótesis. Podría suponerse también que si una persona está expuesta a concentraciones elevadas de radón y además es gran fumadora, su edad al diagnóstico podría ser más temprana que la de otra persona no fumadora con igual concentración de radón, lo que significaría de nuevo la interacción ya conocida entre radón y tabaco pero en este caso actuando sobre la edad al diagnóstico. Otros estudios realizados sobre exposición a radón residencial en nunca fumadores y cáncer de pulmón en todas sus histologías, han concluido resultados similares, como el realizado por Torres et al en 2015 (122).

También se ha analizado el posible sinergismo entre niveles elevados de radón residencial y consumo de tabaco, que ha sido ya sugerido en otros estudios (101,103,123). Aunque no se alcanzó la significación estadística, se pudo observar en la muestra una asociación entre consumo de tabaco y elevados niveles de radón residencial con el desarrollo de neoplasias de pulmón de célula pequeña. A pesar de no alcanzarse significación estadística, es evidente por los resultados observados que sí existe cierta interacción, que se puede comprobar con las tablas de resultados producto del último artículo de esta tesis. En este caso, el hecho de que un sujeto

presente exposición de dos carcinógenos potentes, que probablemente actúen por diferentes vías moleculares y durante un tiempo prolongado en ambos casos significa que existe una sinergia entre ambos factores de riesgo. Hemos observado dicha sinergia en otras investigaciones realizadas en la misma zona en numerosos estudios (92,94,112).

Hemos analizado también la asociación lineal observada entre el cáncer de pulmón de célula pequeña y los niveles elevados de radón residencial. Esto ya se evidenciaba en estudios previos como el de Darby y colaboradores (34) y el estudio pooling español (92). También se ha observado esta asociación lineal en estudios realizados en nunca fumadores (69).

También hemos analizado la posible influencia que los niveles elevados de exposición a radón residencial podrían tener sobre el estadiaje del cáncer de pulmón de célula pequeña al diagnóstico, planteándonos un posible incremento de casos de enfermedad diseminada al diagnóstico en los pacientes sometidos a elevados niveles de radiación residencial. Los datos obtenidos no nos permitieron establecer asociaciones estadísticamente significativas, aunque en los resultados preliminares al comparar la concentración de radón con el estadio de la enfermedad al diagnóstico se observó que la concentración mediana en los casos diagnosticados con enfermedad limitada (estadios I-III) era de 109 Bq/m³ frente a 148 Bq/m³ para la concentración de radón interior en aquellos pacientes diagnosticados con enfermedad en estadio extensa (estadio IV).

5.3 Ventajas de la investigación.

El carácter multicéntrico de la investigación nos ha permitido obtener un tamaño muestral considerable (se trata de los mayores de estas características) y una buena representatividad de la población, tanto a nivel urbano como rural y en múltiples estratos sociales. Esto permite obtener estimaciones relativamente precisas del efecto, incrementando la validez externa del estudio y disminuyendo la probabilidad de sesgo de selección. Esto también es respaldado por la inclusión de todos los nuevos casos de cáncer de pulmón de célula pequeña en los centros participantes a través del muestreo consecutivo de casos realizado en dichos centros. Este trabajo ha tenido una compleja logística, a través de la participación

de numerosos hospitales españoles y uno portugués, y para esto ha sido necesaria la financiación competitiva del Instituto de Salud Carlos III.

El estudio se ha desarrollado en zonas geológicas con elevadas concentraciones de radón en España y Portugal, facilitando la obtención de patrones dosis-respuesta debido a la alta variabilidad en la exposición. Las áreas geográficas incluían numerosas zonas con subsuelo rico en granito y elevado contenido de uranio, por lo que hablamos de zonas con elevados niveles de radón residencial, tanto para casos como para controles. Ésta es una importante ventaja ya que permite realizar la investigación en una zona de elevada exposición y que realmente la población de las áreas a estudio se encuentra en una zona de experimento natural, lo que facilita la realización de investigaciones sobre radón residencial.

Una ventaja adicional es que en la muestra la mediana de tiempo residiendo en el domicilio fue de 25 años, tanto para casos como para controles, lo que permite facilitar la atribución de causalidad del radón frente al cáncer de pulmón, al tener un período largo de inducción de la enfermedad. Ésta es una ventaja importante respecto a investigaciones realizadas en otros lugares en donde existe una elevada exposición a radón residencial, pero donde hay también una mucho mayor movilidad de la población, lo que hace mucho más difícil atribuir mortalidad o incidencia a la exposición a este gas. Galicia y España en general presentan escasa movilidad poblacional lo que es una ventaja importante en la ejecución de este tipo de investigaciones.

El elevado retorno de detectores es otra importante ventaja. Muy pocos estudios ha notificado la proporción de retorno de los detectores enviados, que en nuestro caso ha sido superior al 85% y además sin grandes diferencias entre casos y controles. Aquí ha contribuido el seguimiento de los participantes a través de dos llamadas telefónicas y particularmente la llamada realizada tres meses después de la entrega del detector para recordar que debían de devolver dicho dispositivo. A esta elevada participación también puede haber contribuido el deseo de los participantes de conocer la concentración de radón en sus domicilios tras su participación en el estudio.

Finalmente, las mediciones de radón residencial se realizaron con un detector de tipo alpha-track, siendo éste un método muy fiable, y la obtención de resultados fue analizada en el Laboratorio de Radón de Galicia, asegurando mediciones fiables y estandarizadas, tal y como exigen los procedimientos de acreditación de la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC). El Laboratorio de Radón de Galicia, se estableció en el año 2005 aunque ya realizaba mediciones de radón desde el año 2001. En la actualidad es uno de los tres laboratorios nacionales acreditados por ENAC para medir radón con técnica de trazas y el único acreditado por ENAC para medir radón por metodología en continuo. Este laboratorio lleva realizando mediciones desde hace 20 años y dispone de reconocimiento nacional e internacional por su calidad metodológica y su participación en numerosas investigaciones. Además ha participado en varios ejercicios de intercomparación (124) organizados por el Consejo de Seguridad Nuclear y el Laboratorio de Física Médica de la Universidad de Cantabria con excelentes resultados.

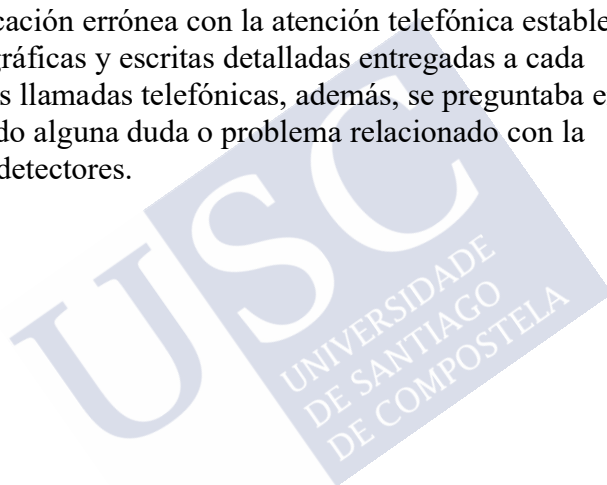
5.4. Limitaciones del estudio.

Esta investigación cuenta también con algunas limitaciones. Aunque el tamaño muestral es mayor que el representado en otros estudios, quizás se precisaría una muestra aún mayor para una mayor precisión de resultados y un mejor establecimiento de la relación entre tabaco y radón, particularmente para conocer si se mantiene la linealidad con concentraciones de radón elevadas y para poder analizar adecuadamente la interacción entre la concentración de radón y el consumo de tabaco en la probabilidad de desarrollar cáncer microcítico.

Aunque la mediana de edad al diagnóstico fue algo mayor en casos que en controles, creemos que esto no ha influido en los resultados dado que la mayor parte de los participantes vivieron durante más de 25 años en el mismo domicilio, permitiendo esto el período de inducción necesario para el desarrollo del cáncer de pulmón de célula pequeña, tanto en casos como en controles.

Cabe la posibilidad de que en algún centro participante se puedan haber perdido casos. No obstante, a todos los centros se enviaban informes de progreso mensuales y se contactó con todos los centros cuando se detectaba una bajada en la aportación de casos mensuales. Aún así, la aportación por centros en cuanto a los casos ha sido desigual debido también a la diferente población cubierta por cada hospital, y además a la desigual distribución por edad de la población cubierta que implica que haya más o menos incidencia de cáncer de pulmón.

Puede considerarse otra limitación el hecho de que sean los participantes los que coloquen los detectores en su domicilio, si bien se ha intentado minimizar la colocación errónea con la atención telefónica establecida y las instrucciones gráficas y escritas detalladas entregadas a cada participante. En las llamadas telefónicas, además, se preguntaba en todas ellas si había habido alguna duda o problema relacionado con la colocación de los detectores.







6. CONCLUSIONES.



6.1 Conclusiones.

1. Los individuos expuestos a niveles elevados de radón residencial presentaron un riesgo superior para el desarrollo de cáncer de pulmón de célula pequeña frente a aquellos individuos expuestos a concentraciones inferiores.
2. En individuos expuestos a niveles elevados de radón residencial, el tabaquismo asociado incrementó el riesgo de cáncer de pulmón de célula pequeña frente a aquellos individuos no fumadores expuestos a las mismas concentraciones, lo que indica una modificación de efecto entre ambos factores de riesgo.
3. La asociación entre radón residencial y cáncer microcítico de pulmón parece seguir un patrón lineal, concordando con lo que se ha observado con otros tipos histológicos de cáncer de pulmón.
4. No se ha conseguido demostrar una diferencia estadísticamente significativa en las concentraciones de radón en función de la edad a la que se diagnosticó el cáncer de pulmón, pero se ha observado que los individuos más jóvenes han sufrido exposiciones más altas a radón residencial que aquellos diagnosticados a edades más tardías, lo que podría sugerir una asociación entre exposición y tiempo necesario para inducir el desarrollo del tumor. Será necesario la realización de más estudios para demostrar esta afirmación.

5. La mayoría de casos se han diagnosticado en estadios avanzados y no se ha podido demostrar un vínculo entre niveles elevados de radón residencial y el estadio de la enfermedad al diagnóstico.



Implicaciones.

Esta investigación ha demostrado un incremento del riesgo en el desarrollo de cáncer de pulmón de célula pequeña en sujetos expuestos a elevados niveles de radón residencial. Existe una asociación significativa a partir de niveles superiores a 148 Bq/m^3 y que han sido señalados ya por las autoridades como perjudiciales para la salud. Llama la atención que en Europa la legislación considere como nivel de acción los 300 Bq/m^3 , cuando en esta investigación se observa ya un riesgo de cáncer de pulmón significativo con concentraciones menores de radón residencial y que existan países dentro de la propia Unión Europea como Irlanda que establecen como nivel de acción 200 Bq/m^3 . Esto indica que es necesario revisar las concentraciones límite de radón a nivel europeo, para alinearlas con las recomendaciones de la OMS y de otros países más avanzados en la protección de la población frente a radón.

También se demuestra que el consumo de tabaco en combinación con la exposición a radón residencial produce un importante efecto modificador sobre el riesgo de cáncer de pulmón de célula pequeña debido a la exposición a radón. Esto significa que las políticas de prevención del cáncer de pulmón y también las políticas dirigidas a reducir el consumo de tabaco deberían de alguna manera incluir información sobre el efecto del radón sobre la salud al igual que se hace en algunos países. De hecho, los hallazgos observados implican que debería recomendarse a los fumadores que midan los niveles de radón en su domicilio, ya que su riesgo de cáncer microcítico puede ser aún más elevado de lo esperable, si la concentración de radón residencial es elevada.

A la vista de estos resultados las autoridades sanitarias deberían promover políticas informativas para la población y los profesionales sanitarios en relación con el riesgo derivado de la exposición a radón residencial y el incremento del riesgo cuando a esta exposición se añade el tabaquismo. Asimismo, es necesario adoptar medidas preventivas eficaces que contribuyan a disminuir hasta el mínimo posible las exposiciones a estos dos conocidos carcinógenos ambientales: tabaco y radón residencial. Es crucial que se implante a fondo el nuevo Código Técnico de Edificación, pero también es importante tomar medidas sobre las casas ya construidas

para reducir la concentración de radón en aquellos casos en que sea elevada.

Finalmente, sería una práctica recomendable que a todos los pacientes que se diagnosticasen de cáncer de pulmón, y no solo de cáncer microcítico, se les ofreciese la oportunidad de medir los niveles de radón en su vivienda para conocer el papel que este gas ha podido tener en el desarrollo de su enfermedad y de esta manera proteger a otros ocupantes de la vivienda (presentes o futuros) y facilitar su mitigación en caso necesario.



Futuro.

Los trabajos presentados en esta tesis forman parte de un proyecto de investigación más amplio que pretende abarcar múltiples aspectos de la epidemiología del cáncer de pulmón de célula pequeña y el radón residencial, y que va a continuar con el estudio de otros factores de riesgo asociados al desarrollo de esta neoplasia, como la ocupación, así como a sus particularidades genéticas, estando actualmente en marcha un *Genome Wide Association Study* con los participantes incluidos.

Cabe destacar el interés en relación con el perfil de mutaciones en determinados oncogenes, ya que podría tener implicaciones pronósticas y terapéuticas, como ha ocurrido con otros subtipos de neoplasias pulmonares, en los que la supervivencia y calidad de vida han cambiado drásticamente.

Este tipo de tumor sigue siendo poco estudiado, debido a su relativamente baja frecuencia, a pesar de su agresividad y letalidad. Es necesaria más investigación epidemiológica y molecular encaminada a caracterizar mejor sus factores de riesgo e identificar potenciales dianas terapéuticas que permitan aumentar la supervivencia, para así disminuir la mortalidad e incidencia tan elevada que presenta esta enfermedad, a nivel mundial.



A large, light blue watermark of the USC logo is positioned diagonally across the center of the page. The logo consists of the letters 'USC' in a large, bold, sans-serif font, with the full name 'UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA' written in a smaller, all-caps, sans-serif font below it.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Hyuna Sung, PhD 1; Jacques Ferlay, MSc, ME2; Rebecca L. Siegel, MPH 1; Mathieu Laversanne, MSc2; Isabelle Soerjomataram, MD, MSc, PhD2; Ahmedin Jemal, DMV, PhD1; Freddie Bray, BSc, MSc, PhD2. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. Cancer Journal for Clinicians [Internet]. 2021; Available from: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.3322/caac.21660>
2. Global Cancer Observatory [Internet]. [cited 2020 Jun 1]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
3. Las cifras del cáncer en España [Internet]. Sociedad Española de Oncología Médica; 2020. Available from: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf
4. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015 Mar;65(2):87–108.
5. Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2006 Oct 1;24(28):4539–44.
6. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2016 [Internet]. SEER. [cited 2020 Oct 23]. Available from: https://seer.cancer.gov/csr/1975_2016/index.html
7. Travis WD. Advances in neuroendocrine lung tumors. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2010 Oct;21 Suppl 7:vii65-71.

8. **Recalcitrant Cancer Research Act [Internet]. 2012. Available from: <https://prevention.cancer.gov/major-programs/small-cell-lung-cancer-consortium>**
9. **Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer [Internet]. 2013. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>**
10. **NCCN guidelines version 1.2021 small cell lung cancer. [Internet]. 2020. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/sclc.pdf**
11. **Ruano-Raviña A, Provencio M, Calvo de Juan V, Carcereny E, Moran T, Rodriguez-Abreu D, et al. Lung cancer symptoms at diagnosis: results of a nationwide registry study. ESMO Open. 2020;5(6):e001021.**
12. **Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WEE, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 2016 Jan;11(1):39–51.**
13. **Eberhardt WEE, De Ruysscher D, Weder W, Le Péchoux C, De Leyn P, Hoffmann H, et al. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. Ann Oncol. 2015 Aug;26(8):1573–88.**
14. **Horn L, Mansfield AS, Szcześna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2018 Dec 6;379(23):2220–9.**
15. **De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999-2007**

by country and age: results of EURO CARE--5-a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014 Jan;15(1):23–34.

16. Früh M, De Ruysscher D, Popat S, Crinò L, Peters S, Felip E, et al. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi99-105.
17. Slotman BJ, Mauer ME, Bottomley A, Faivre-Finn C, Kramer GWPM, Rankin EM, et al. Prophylactic cranial irradiation in extensive disease small-cell lung cancer: short-term health-related quality of life and patient reported symptoms: results of an international Phase III randomized controlled trial by the EORTC Radiation Oncology and Lung Cancer Groups. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2009 Jan 1;27(1):78–84.
18. Ruano-Ravina A, Figueiras A, Barros-Dios JM. Lung cancer and related risk factors: an update of the literature. *Public Health*. 2003 May;117(3):149–56.
19. Lorenzo-González M, Ruano-Ravina A, Torres-Durán M, Kelsey KT, Provencio M, Parente-Lamelas I, et al. Lung cancer and residential radon in never-smokers: A pooling study in the Northwest of Spain. *Environ Res*. 2019;172:713–8.
20. World Health Organization. WHO report on the global tobacco epidemic 2019: offer help to quit tobacco use. [Internet]. 2019. Available from: <https://www.who.int/teams/health-promotion/tobacco-control/who-report-on-the-global-tobacco-epidemic-2019&publication=9789241516204>
21. Adler L. Primary malignant growth of the lungs and bronchi, Longmans-Green, New York. 1912;
22. Samet JM, Wiggins CL, Humble CG, Pathak DR. Cigarette smoking and lung cancer in New Mexico. *Am Rev Respir Dis*. 1988 May;137(5):1110–3.

23. **Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, Jöckel K-H, Johnen G, Pohlabein H, et al. Cigarette smoking and lung cancer--relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer*. 2012 Sep 1;131(5):1210-9.**
24. **Samet JM. Health benefits of smoking cessation. *Clin Chest Med*. 1991 Dec;12(4):669-79.**
25. **Mattson ME, Pollack ES, Cullen JW. What are the odds that smoking will kill you? *Am J Public Health*. 1987 Apr;77(4):425-31.**
26. **Kalemkerian GP, Schneider BJ. Advances in Small Cell Lung Cancer. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017;31(1):143-56.**
27. **Parsons A, Daley A, Begh R, Aveyard P. Influence of smoking cessation after diagnosis of early stage lung cancer on prognosis: systematic review of observational studies with meta-analysis. *BMJ*. 2010 Jan 21;340:b5569.**
28. **Instituto Nacional de estadística. Defunciones según la causa de la muerte. Año 2018. Instituto Nacional de Estadística. [Internet]. 2018. Available from: https://www.ine.es/prensa/edcm_2018.pdf**
29. **Torres-Durán M, Ruano-Ravina A, Kelsey KT, Parente-Lamelas I, Provencio M, Leiro-Fernández V, et al. Small cell lung cancer in never-smokers. *Eur Respir J*. 2016 Mar;47(3):947-53.**
30. **van Meerbeeck JP, Fennell DA, De Ruysscher DKM. Small-cell lung cancer. *Lancet Lond Engl*. 2011 Nov 12;378(9804):1741-55.**
31. **Al-Zoughool M, Krewski D. Health effects of radon: a review of the literature. *Int J Radiat Biol*. 2009 Jan;85(1):57-69.**

32. **National Research Council (US) Committee on Health Risks of Exposure to Radon (BEIR VI). Health Effects of Exposure to Radon: BEIR VI [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 1999 [cited 2017 Feb 12]. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK233262/>**
33. **Rodríguez-Martínez Á, Torres-Durán M, Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A. Residential radon and small cell lung cancer. A systematic review. Cancer Lett. 2018 10;426:57–62.**
34. **Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. BMJ. 2005 Jan 29;330(7485):223.**
35. **WHO Handbook on Indoor Radon: A Public Health Perspective [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2009 [cited 2017 Jan 11]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK143216/>**
36. **US EPA O. A Citizen's Guide to Radon: The Guide to Protecting Yourself and Your Family from Radon [Internet]. US EPA. 2014 [cited 2020 Jun 13]. Available from:
<https://www.epa.gov/radon/citizens-guide-radon-guide-protecting-yourself-and-your-family-radon>**
37. **Mapa del potencial de radón en España - CSN [Internet]. [cited 2020 Oct 20]. Available from:
<https://www.csn.es/mapa-del-potencial-de-radon-en-espana>**
38. **Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, Samoli E, Stafoggia M, Weinmayr G, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). Lancet Oncol. 2013 Aug;14(9):813–22.**

39. Tomczak A, Miller AB, Weichenthal SA, To T, Wall C, van Donkelaar A, et al. Long-term exposure to fine particulate matter air pollution and the risk of lung cancer among participants of the Canadian National Breast Screening Study. *Int J Cancer*. 2016 01;139(9):1958–66.
40. Olsson AC, Gustavsson P, Kromhout H, Peters S, Vermeulen R, Brüske I, et al. Exposure to diesel motor exhaust and lung cancer risk in a pooled analysis from case-control studies in Europe and Canada. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Apr 1;183(7):941–8.
41. Silverman DT, Samanic CM, Lubin JH, Blair AE, Stewart PA, Vermeulen R, et al. The Diesel Exhaust in Miners study: a nested case-control study of lung cancer and diesel exhaust. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Jun 6;104(11):855–68.
42. Mumford JL, He XZ, Chapman RS, Cao SR, Harris DB, Li XM, et al. Lung cancer and indoor air pollution in Xuan Wei, China. *Science*. 1987 Jan 9;235(4785):217–20.
43. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Feb 10;25(5):561–70.
44. Wang C, Zhang L, Zhou P, Chang Y, Zhou D, Pang M, et al. Assessing the environmental externalities for biomass- and coal-fired electricity generation in China: A supply chain perspective. *J Environ Manage*. 2019 Sep 15;246:758–67.
45. Lissowska J, Bardin-Mikolajczak A, Fletcher T, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, et al. Lung cancer and indoor pollution from heating and cooking with solid fuels: the IARC international multicentre case-control study in Eastern/Central Europe and the United Kingdom. *Am J Epidemiol*. 2005 Aug 15;162(4):326–33.

46. Algranti E, Buschinelli JTP, De Capitani EM. Occupational lung cancer. *J Bras Pneumol Publicacao Of Soc Bras Pneumol E Tisilogia*. 2010 Dec;36(6):784–94.
47. Travis WD. Pathology of lung cancer. *Clin Chest Med*. 2011 Dec;32(4):669–92.
48. Jung JKH, Feinstein SG, Palma Lazgare L, Macleod JS, Arrandale VH, McLeod CB, et al. Examining lung cancer risks across different industries and occupations in Ontario, Canada: the establishment of the Occupational Disease Surveillance System. *Occup Environ Med*. 2018;75(8):545–52.
49. Conway EM, Pikor LA, Kung SHY, Hamilton MJ, Lam S, Lam WL, et al. Macrophages, Inflammation, and Lung Cancer. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016 Jan 15;193(2):116–30.
50. Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ, Bickeböllner H, Rosenberger A, McCormack V, et al. Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Am J Epidemiol*. 2012 Oct 1;176(7):573–85.
51. Mouronte-Roibás C, Leiro-Fernández V, Fernández-Villar A, Botana-Rial M, Ramos-Hernández C, Ruano-Ravina A. COPD, emphysema and the onset of lung cancer. A systematic review. *Cancer Lett*. 2016 Nov 28;382(2):240–4.
52. Huang R, Wei Y, Hung RJ, Liu G, Su L, Zhang R, et al. Associated Links Among Smoking, Chronic Obstructive Pulmonary Disease, and Small Cell Lung Cancer: A Pooled Analysis in the International Lung Cancer Consortium. *EBioMedicine*. 2015 Nov;2(11):1677–85.
53. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Jan;161(1):5–8.

54. Yang P, Sun Z, Krowka MJ, Aubry M-C, Bamlet WR, Wampfler JA, et al. Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer risk. *Arch Intern Med.* 2008 May 26;168(10):1097-103.
55. Kusumoto T, Asakura T, Suzuki S, Okamori S, Namkoong H, Fujiwara H, et al. Development of lung cancer in patients with nontuberculous mycobacterial lung disease. *Respir Investig.* 2019 Mar;57(2):157-64.
56. Dosil-Díaz O, Ruano-Ravina A, Gestal-Otero JJ, Barros-Dios JM. Consumption of fruit and vegetables and risk of lung cancer: a case-control study in Galicia, Spain. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 2008 May;24(5):407-13.
57. Tarrazo-Antelo AM, Ruano-Ravina A, Abal Arca J, Barros-Dios JM. Fruit and vegetable consumption and lung cancer risk: a case-control study in Galicia, Spain. *Nutr Cancer.* 2014;66(6):1030-7.
58. Ruano-Ravina A, Figueiras A, Dosil-Díaz O, Barreiro-Carracedo A, Barros-Dios JM. A population-based case-control study on fruit and vegetable intake and lung cancer: a paradox effect? *Nutr Cancer.* 2002;43(1):47-51.
59. Dosil-Díaz O, Ruano-Ravina A, Gestal-Otero JJ, Barros-Dios JM. Meat and fish consumption and risk of lung cancer: A case-control study in Galicia, Spain. *Cancer Lett.* 2007 Jul 8;252(1):115-22.
60. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Scotti L, Jenab M, Bellocco R, et al. Alcohol consumption and lung cancer risk in never smokers: a meta-analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2011 Dec;22(12):2631-9.
61. Ruano-Ravina A, Figueiras A, Barros-Dios JM. Type of wine and risk of lung cancer: a case-control study in Spain. *Thorax.* 2004 Nov;59(11):981-5.

62. Fehringer G, Brenner DR, Zhang Z-F, Lee Y-CA, Matsuo K, Ito H, et al. Alcohol and lung cancer risk among never smokers: A pooled analysis from the international lung cancer consortium and the SYNERGY study. *Int J Cancer*. 2017 01;140(9):1976–84.
63. Yuan T, Zhang H, Chen B, Zhang H, Tao S. Association between lung cancer risk and inorganic arsenic concentration in drinking water: a dose-response meta-analysis. *Toxicol Res*. 2018 Nov 1;7(6):1257–66.
64. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Risk factors for lung cancer and for intervention effects in CARET, the Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial. *J Natl Cancer Inst*. 1996 Nov 6;88(21):1550–9.
65. Tanvetyanon T, Beppler G. Beta-carotene in multivitamins and the possible risk of lung cancer among smokers versus former smokers: a meta-analysis and evaluation of national brands. *Cancer*. 2008 Jul 1;113(1):150–7.
66. Brasky TM, White E, Chen C-L. Long-Term, Supplemental, One-Carbon Metabolism-Related Vitamin B Use in Relation to Lung Cancer Risk in the Vitamins and Lifestyle (VITAL) Cohort. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2017 Oct 20;35(30):3440–8.
67. Prini-Guadalupe L, Pérez-Ríos M, Ruano-Ravina A, Arca JA, Barros-Dios JM. Leisure time activities and lung cancer. *Epidemiol Camb Mass*. 2012 Mar;23(2):352–3.
68. Ruano-Ravina A, García-Lavandeira JA, Torres-Durán M, Prini-Guadalupe L, Parente-Lamelas I, Leiro-Fernández V, et al. Leisure time activities related to carcinogen exposure and lung cancer risk in never smokers. A case-control study. *Environ Res*. 2014 Jul;132:33–7.
69. Lorenzo-González M, Ruano-Ravina A, Torres-Durán M, Provencio-Pulla M, Kelsey K, Parente-Lamelas I, et al. Lung

cancer risk and do-it-yourself activities. A neglected risk factor for lung cancer. Environ Res. 2019;179(Pt B):108812.

- 70. Lorigan P, Radford J, Howell A, Thatcher N. Lung cancer after treatment for Hodgkin's lymphoma: a systematic review. Lancet Oncol. 2005 Oct;6(10):773-9.**
- 71. Huang Y-J, Huang T-W, Lin F-H, Chung C-H, Tsao C-H, Chien W-C. Radiation Therapy for Invasive Breast Cancer Increases the Risk of Second Primary Lung Cancer: A Nationwide Population-Based Cohort Analysis. J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 2017;12(5):782-90.**
- 72. Bennett WP, Alavanja MC, Blomeke B, Vähäkangas KH, Castrén K, Welsh JA, et al. Environmental tobacco smoke, genetic susceptibility, and risk of lung cancer in never-smoking women. J Natl Cancer Inst. 1999 Dec 1;91(23):2009-14.**
- 73. Stabile LP, Davis ALG, Gubish CT, Hopkins TM, Luketich JD, Christie N, et al. Human non-small cell lung tumors and cells derived from normal lung express both estrogen receptor alpha and beta and show biological responses to estrogen. Cancer Res. 2002 Apr 1;62(7):2141-50.**
- 74. Yager JD. Endogenous estrogens as carcinogens through metabolic activation. J Natl Cancer Inst Monogr. 2000; (27):67-73.**
- 75. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. Br J Cancer. 2005 Oct 3;93(7):825-33.**
- 76. Bunn PA, Minna JD, Augustyn A, Gazdar AF, Ouadah Y, Krasnow MA, et al. Small Cell Lung Cancer: Can Recent Advances in Biology and Molecular Biology Be Translated into Improved Outcomes? J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer. 2016 Apr;11(4):453-74.**

77. George J, Lim JS, Jang SJ, Cun Y, Ozretić L, Kong G, et al. Comprehensive genomic profiles of small cell lung cancer. *Nature*. 2015 Aug 6;524(7563):47–53.
78. Peifer M, Fernández-Cuesta L, Sos ML, George J, Seidel D, Kasper LH, et al. Integrative genome analyses identify key somatic driver mutations of small-cell lung cancer. *Nat Genet*. 2012 Oct;44(10):1104–10.
79. Rudin CM, Durinck S, Stawiski EW, Poirier JT, Modrusan Z, Shames DS, et al. Comprehensive genomic analysis identifies SOX2 as a frequently amplified gene in small-cell lung cancer. *Nat Genet*. 2012 Oct;44(10):1111–6.
80. Augert A, Zhang Q, Bates B, Cui M, Wang X, Wildey G, et al. Small Cell Lung Cancer Exhibits Frequent Inactivating Mutations in the Histone Methyltransferase KMT2D/MLL2: CALGB 151111 (Alliance). *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. 2017;12(4):704–13.
81. Kim K-B, Dunn CT, Park K-S. Recent progress in mapping the emerging landscape of the small-cell lung cancer genome. *Exp Mol Med*. 2019 12;51(12):1–13.
82. Cheng ES, Egger S, Hughes S, Weber M, Steinberg J, Rahman B, et al. Systematic review and meta-analysis of residential radon and lung cancer in never-smokers. *Eur Respir Rev*. 2021 Mar 31;30(159):200230.
83. Duggan MJ, Soilleux PJ, Strong JC, Howell DM. The exposure of United Kingdom miners to radon. *Br J Ind Med*. 1970 Apr;27(2):106–9.
84. European Society of Radiology (ESR). Summary of the European Directive 2013/59/Euratom: essentials for health professionals in radiology. *Insights Imaging*. 2015 Aug;6(4):411–7.

85. Tomasek L. Lung cancer in a Czech cohort exposed to radon in dwellings--50 years of follow-up. *Neoplasma*. 2012;59(5):559-65.
86. Allodji RS, Leuraud K, Bernhard S, Henry S, Bénichou J, Laurier D. Assessment of uncertainty associated with measuring exposure to radon and decay products in the French uranium miners cohort. *J Radiol Prot Off J Soc Radiol Prot*. 2012 Mar;32(1):85-100.
87. Jonsson H, Bergdahl IA, Akerblom G, Eriksson K, Andersson K, Kågström L, et al. Lung cancer risk and radon exposure in a cohort of iron ore miners in Malmberget, Sweden. *Occup Environ Med*. 2010 Aug;67(8):519-25.
88. Saccomanno G, Huth GC, Auerbach O, Kuschner M. Relationship of radioactive radon daughters and cigarette smoking in the genesis of lung cancer in uranium miners. *Cancer*. 1988 Oct 1;62(7):1402-8.
89. Axelson O, Edling C, Kling H. Lung cancer and residency--a case-referent study on the possible impact of exposure to radon and its daughters in dwellings. *Scand J Work Environ Health*. 1979 Mar;5(1):10-5.
90. Wichmann H-E, Rosario AS, Heid IM, Kreuzer M, Heinrich J, Kreienbrock L. Increased lung cancer risk due to residential radon in a pooled and extended analysis of studies in Germany. *Health Phys*. 2005 Jan;88(1):71-9.
91. Krewski D, Lubin JH, Zielinski JM, Alavanja M, Catalan VS, Field RW, et al. Residential radon and risk of lung cancer: a combined analysis of 7 North American case-control studies. *Epidemiol Camb Mass*. 2005 Mar;16(2):137-45.
92. Lorenzo-Gonzalez M, Ruano-Ravina A, Torres-Duran M, Kelsey KT, Provencio M, Parente-Lamelas I, et al. Lung cancer risk and residential radon exposure: A pooling of case-

control studies in northwestern Spain. Environ Res. 2020;189:109968.

- 93. Biberman R, Lusky A, Schlesinger T, Margaloit M, Neeman E, Modan B. Increased risk for small cell lung cancer following residential exposure to low-dose radon: a pilot study. Arch Environ Health. 1993 Aug;48(4):209-12.**
- 94. Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A, Pérez-Ríos M, Castro-Bernárdez M, Abal-Arca J, Tojo-Castro M. Residential radon exposure, histologic types, and lung cancer risk. A case-control study in Galicia, Spain. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2012 Jun;21(6):951-8.**
- 95. Bochicchio F, Forastiere F, Farchi S, Quarto M, Axelson O. Residential radon exposure, diet and lung cancer: a case-control study in a Mediterranean region. Int J Cancer. 2005 May 10;114(6):983-91.**
- 96. Svensson C, Pershagen G, Klominek J. Lung cancer in women and type of dwelling in relation to radon exposure. Cancer Res. 1989 Apr 1;49(7):1861-5.**
- 97. Blot WJ, Xu ZY, Boice JD, Zhao DZ, Stone BJ, Sun J, et al. Indoor radon and lung cancer in China. J Natl Cancer Inst. 1990 Jun 20;82(12):1025-30.**
- 98. Field RW, Steck DJ, Smith BJ, Brus CP, Fisher EL, Neuberger JS, et al. Residential radon gas exposure and lung cancer: the Iowa Radon Lung Cancer Study. Am J Epidemiol. 2000 Jun 1;151(11):1091-102.**
- 99. Alavanja MC, Lubin JH, Mahaffey JA, Brownson RC. Residential radon exposure and risk of lung cancer in Missouri. Am J Public Health. 1999 Jul;89(7):1042-8.**

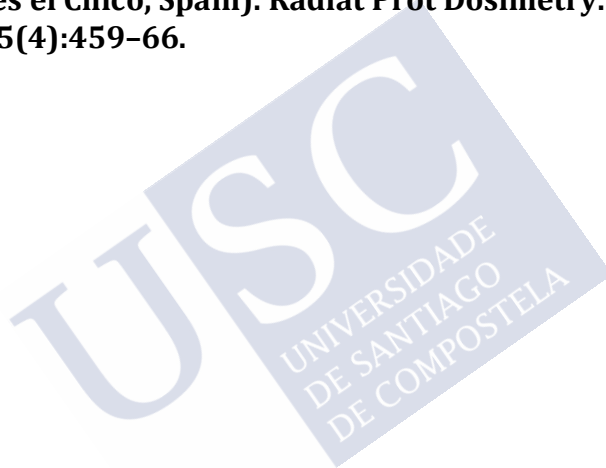
100. Pershagen G, Akerblom G, Axelson O, Clavensjö B, Damber L, Desai G, et al. Residential radon exposure and lung cancer in Sweden. *N Engl J Med*. 1994 Jan 20;330(3):159–64.
101. Wilcox HB, Al-Zoughool M, Garner MJ, Jiang H, Klotz JB, Krewski D, et al. Case-control study of radon and lung cancer in New Jersey. *Radiat Prot Dosimetry*. 2008;128(2):169–79.
102. Sandler DP, Weinberg CR, Shore DL, Archer VE, Stone MB, Lyon JL, et al. Indoor radon and lung cancer risk in connecticut and utah. *J Toxicol Environ Health A*. 2006 Apr;69(7):633–54.
103. Létourneau EG, Krewski D, Choi NW, Goddard MJ, McGregor RG, Zielinski JM, et al. Case-control study of residential radon and lung cancer in Winnipeg, Manitoba, Canada. *Am J Epidemiol*. 1994 Aug 15;140(4):310–22.
104. Robertson A, Allen J, Laney R, Curnow A. The cellular and molecular carcinogenic effects of radon exposure: a review. *Int J Mol Sci*. 2013 Jul 5;14(7):14024–63.
105. Ruano-Ravina A, Torres-Durán M, Kelsey KT, Parente-Lamelas I, Leiro-Fernández V, Abdulkader I, et al. Residential radon, EGFR mutations and ALK alterations in never-smoking lung cancer cases. *Eur Respir J*. 2016 Nov;48(5):1462–70.
106. Ruano-Ravina A, Pérez-Becerra R, Fraga M, Kelsey KT, Barros-Dios JM. Analysis of the relationship between p53 immunohistochemical expression and risk factors for lung cancer, with special emphasis on residential radon exposure. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2008 Jan;19(1):109–14.
107. al-Affan IA, Haque AK. Transformation of lung cells from inhalation of radon daughters in dwellings: a preliminary study. *Int J Radiat Biol*. 1989 Oct;56(4):413–22.

108. Linhares DPS, Garcia PV, Silva C, Barroso J, Kazachkova N, Pereira R, et al. DNA damage in oral epithelial cells of individuals chronically exposed to indoor radon (^{222}Rn) in a hydrothermal area. *Environ Geochem Health*. 2018 Oct;40(5):1713–24.
109. Union PO of the E. 90/143/Euratom: Commission Recommendation of 21 February 1990 on the protection of the public against indoor exposure to radon, CELEX1 [Internet]. 1990 [cited 2020 Oct 20]. Available from: <http://op.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/260b2024-21d9-4de5-ae3f-d7867a15d221/language-en>
110. Código Europeo contra el Cáncer. Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (IARC). Comisión Europea: Doce formas de reducir el riesgo de cáncer - Centre international de recherche sur le cancer (OMS). Comisión europea : 12 façons de réduire votre risque de cancer [Internet]. [cited 2020 Oct 20]. Available from: <https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/es/>
111. Ruano-Ravina A, Kelsey KT, Fernández-Villar A, Barros-Dios JM. Action levels for indoor radon: different risks for the same lung carcinogen? *Eur Respir J*. 2017;50(5).
112. Barros-Dios JM. Exposure to Residential Radon and Lung Cancer in Spain: A Population-based Case-Control Study. *Am J Epidemiol*. 2002 Sep 15;156(6):548–55.
113. Torres-Durán M, Ruano-Ravina A, Parente-Lamelas I, Leiro-Fernández V, Abal-Arca J, Montero-Martínez C, et al. Lung cancer in never-smokers: a case-control study in a radon-prone area (Galicia, Spain). *Eur Respir J*. 2014 Oct;44(4):994–1001.
114. Llorca J, Bringas-Bollada M, Quindós-Ponceta LS. Falta de asociación entre las concentraciones de radón en el domicilio y el cáncer de pulmón en Cantabria. *Arch Bronconeumol*. 2007 Dec;43(12):696.

115. Laboratorio de Radón de Galicia, Universidad de Santiago de Compostela. Mapa de Radón de Galicia [Internet]. 2021. Available from: <http://radon.gal/radon-en-galicia/mapa-de-mediciones/>
116. Ruano-Raviña A, Quindós-Poncela L, Sainz Fernández C, Barros-Dios JM. Radón interior y salud pública en España. Tiempo para la acción. Gac Sanit. 2014 Nov;28(6):439–41.
117. Guía de Rehabilitación frente al Radón. [Internet]. 2020. Available from: https://www.codigotecnico.org/pdf/GuiasyOtros/GuiaRadon/Guia_de_rehabilitacion_frente_al_radon.pdf
118. OMS | El radón y sus efectos en la salud [Internet]. WHO. [cited 2017 Jan 24]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs291/es/>
119. DIRECTIVA 2013/59/EURATOM DEL CONSEJO de 5 de diciembre de 2013 por la que se establecen normas de seguridad básicas para la protección contra los peligros derivados de la exposición a radiaciones ionizantes, y se derogan las Directivas 89/618/Euratom, 90/641/Euratom, 96/29/Euratom, 97/43/Euratom y 2003/122/Euratom [Internet]. 2013. Available from: <https://www.boe.es/doue/2014/013/L00001-00073.pdf>
120. Instituto Nacional de Estadística. Las causas de muerte en España. Defunciones por causa (lista detallada) sexo y edad. [Internet]. 2018. Available from: <https://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t15/p417/a2018/l0/&file=01000.px&L=0>
121. Menvielle G, Truong T, Jellouli F, Stücker I, Brenner H, Field JK, et al. Education and lung cancer among never smokers. Epidemiol Camb Mass. 2014 Nov;25(6):934–5.
122. Torres-Durán M, Ruano-Ravina A, Parente-Lamelas I, Leiro-Fernández V, Abal-Arca J, Montero-Martínez C, et al.

Residential radon and lung cancer characteristics in never smokers. *Int J Radiat Biol.* 2015 Aug;91(8):605–10.

- 123. Schubauer-Berigan MK, Daniels RD, Pinkerton LE. Radon exposure and mortality among white and American Indian uranium miners: an update of the Colorado Plateau cohort. *Am J Epidemiol.* 2009 Mar 15;169(6):718–30.**
- 124. Gutierrez-Villanueva JL, Sainz-Fernández C, Fuente-Merino I, Sáez-Vergara JC, Correa-Garcés E, Quindós-Poncela LS. Intercomparison exercise on external gamma dose rate under field conditions at the laboratory of natural radiation (Saelices el Chico, Spain). *Radiat Prot Dosimetry.* 2013 Aug;155(4):459–66.**







8. ANEXOS.



8.1. Anexo 1: Aprobación del proyecto por el Comité Ético de Galicia.







8.2. Anexo 2: Cuestionario utilizado en el estudio SMALL CELL.



Pegatina o NHC/NSS

¹ Fecha actual, nº de orden de aparición, caso (1) o control (0)

Estudio SMALL CELL
Acción Estratégica en Salud 2016-2018



Datos generales del paciente	
Nombre y apellidos	
Fecha de nacimiento	de de
Edad	
Sexo	hombre mujer
Talla	m
Peso	Kg
Estado civil	Soltero ☐ Casado ☐ Viudo ☐ Separado/Divorciado ☐ Pareja ☐
Nivel de estudios	Sin estudios ☐ Primarios ☐ Secundarios ☐ Universitarios ☐ (Titulación_____)
Teléfono	
Fecha de entrevista	de de
Situación del paciente en el momento de la entrevista	Hospitalizado ☐ Ambulatorio ☐ Controles: causa de la intervención _____
Familiar de contacto:	_____
Parentesco	Teléfono_____

Residencia actual									
Municipio					Calle/Plaza				
Número		Piso		CP		Lugar			
Parroquia					Provincia				
Nº años de permanencia en la casa						_____años			
Tiempo de permanencia fuera de la residencia habitual cada año (vacaciones, fines de semana, trabajo,...)									
Antigüedad de la vivienda		_____años							
Tiene lareira	SI ☐	NO ☐	Utilización de oct. – mar. (veces por semana)				Durante _____ años		
Tiene cocina de leña	SI ☐	NO ☐	Utilización de oct. – mar. (veces por semana)				Durante _____ años		
Anteriormente vivió en		Permanencia de _____ años							
Anteriormente vivió en		Permanencia de _____ años							

Actividades de tiempo libre	
¿Realiza Ud., en su tiempo libre, alguna de las siguientes actividades?	Bricolaje ☐ Pintura ☐ Manualidades ☐ Modelismo ☐ Barnizado ☐ Otras: _____
¿Durante cuánto tiempo?	Horas al día _____ o a la semana _____ ¿Cuántos años?: _____
¿Utiliza en ellas alguna de las siguientes sustancias?	Barnices ☐ Pegamentos ☐ Colas ☐ Pinturas ☐ Polvo de madera ☐ Otras: _____
¿Toca usted algún instrumento musical de viento?	SI ☐ NO ☐ ¿Cuál? _____
¿Durante cuánto tiempo?	Horas al día _____ o a la semana _____ ¿Cuántos años?: _____

¿Cuál de las siguientes situaciones describe su consumo de tabaco?

☐ Nunca fumador* (pasa a la página siguiente)

☐ Fumador (pasa a la página 4)

☐ Exfumador (pasa a la página 4)

	D	S	M
Nº de cigarrillos			
Nº de puros			
Nº de pipas			
Nº de otro tipo			
Edad de inicio del hábito			

TIPO	SI	NO
Rubio		
Negro		

Edad de finalización del hábito

indica que es nunca fumador.

Tabaquismo pasivo (sólo en Nunca fumadores)

¿Ha convivido usted con fumadores en los últimos 20 años? SI ☐ NO ☐ NS ☐

Parentesco	Tiempo de convivencia	Cantidad diaria que fumaba el conviviente
1.		
2.		
3.		
4.		

¿En los últimos 20 años, con qué frecuencia ha acudido a locales donde estaba permitido fumar? _____ veces a la semana

**Exposición al humo ambiental de tabaco en la infancia
(sólo en Nunca fumadores)**

¿Estuvo usted expuesto al humo ambiental de tabaco antes de los 16 años? SI ☐ NO ☐

¿Quién fumaba en su domicilio?

Familiar fumador	Cantidad diaria que fumaba	Fumaba en su presencia
1.		SI ☐ NO ☐
2.		SI ☐ NO ☐
3.		SI ☐ NO ☐
4.		SI ☐ NO ☐

**Exposición al humo ambiental de tabaco en el trabajo
(sólo en Nunca fumadores)**

¿Alguna vez ha estado expuesto al humo ambiental del tabaco en el trabajo? SI ☐ NO ☐

¿Durante cuántos años? _____

¿Durante cuántas horas diarias aproximadamente?

¿La exposición fue en un recinto cerrado (oficina por ejemplo) o abierto?

Cerrado ☐ Abierto ☐ Otras consideraciones

Antecedentes familiares			
	SI	NO	NS
¿Sus padres han fallecido o han tenido algún tipo de neoplasia?... ²			

¿Parentesco?	Padre ☐	Madre ☐	Ambos ☐
Tipo tumor:			

² Pregunta abierta hasta encontrar información sobre enfermedad de los casos

Antecedentes personales	
¿Fue irradiado Ud. alguna vez?	SI ☐ ¿Durante cuánto tiempo? _____ NO ☐ NS ☐
¿Padece Ud. o ha padecido alguna de estas enfermedades pulmonares?	SI ☐ ¿Cuál/es? _____ NO ☐ NS ☐ Asma ☐ Bronquitis crónica ☐ Enfisema ☐ EPOC ☐ Tuberculosis ☐
¿Ha sido Ud. operado alguna vez?	SI ☐ ¿De qué? _____ NO ☐ NS ☐ Controles (preguntar por intervenciones dermatológicas): SI ☐ NO ☐
¿Le han realizado algún TAC?	SI ☐ ¿Cuántos? _____ NO ☐ NS ☐ ¿Por qué razón? _____ ¿Cuando? de de ¿Cuando? de de ¿Cuando? de de

Código de biopsia (Sólo para casos)	
Código biopsia	
Fecha diagnóstico	de de
Diagnóstico	Epidermoide ☐ Adenocarcinoma ☐ Células pequeñas ☐ Células grandes ☐ Otros: _____

				P	O	N
--	--	--	--	---	---	---

5

Consumo habitual de alimentos (nº de veces al/a la...)*					
	Año	Mes	Semana	Día	No consume
Manzanas					
Peras					
Plátanos					
Kiwis					
Uvas					
Naranjas					
Otras frutas:					
Zumo de naranja ⁴					
Otros zumos ⁴ :					
Cereales					
Pan					
Pasta ⁵					
Arroz ⁵					
Carnes rojas ^{5,6}					
Carnes blancas ^{5,6}					
Pescado azul ⁵					
Pescado blanco ⁵					
Huevos ⁵					
Lácteos desnatados					
Lácteos enteros					
Embutidos					

⁴ Anotar el número de vasos

⁵ Preparación: **A:** cocidos; **B:** fritos en aceite de oliva; **C:** fritos en otro tipo de aceite; **D:** plancha; **E:** parrilla; **F:** manteca; **G:** asados; **H:** frito o cocido indistintamente

⁶ Preferencias de consumo: **P:** Poco hecho; **I:** En su punto; **M:** Muy hecho.

* "Se refiere a los últimos 20 años"

Código						P	O	N
cuestionario								

Consumo habitual de alimentos (nº de veces al/a la...)*					
	Año	Mes	Semana	Día	No consume
Pollo					
Grellos					
Berza Gallega					
Calabacín					
Coliflor					
Brécol					
Lechuga					
Tomate					
Zanahoria					
Judías					
Patatas ⁵					
Garbanzos					
Lentejas					
Habas					
Otras verduras/hortalizas:					
Precocinados ⁵					
Pastelería casera ⁵					
Pastelería industrial ⁵					

⁵ Preparación: **A:** cocidos; **B:** fritos en aceite de oliva; **C:** fritos en otro tipo de aceite; **D:** plancha; **E:** parrilla; **F:** manteca; **G:** asados; **H:** frito o cocido indistintamente

* "Se refiere a los últimos 20 años"

¿Consumo de aceite? Oliva ☐ Girasol ☐ Oliva y girasol ☐
Otro tipo: _____

Código						P	O	N
cuestionario								

¿Consume alguna de estas bebidas?											
	¿Consumo?		¿Con qué frecuencia y nº de vasos?*				¿Desde cuándo lo consume?	¿Cuándo finalizó el consumo?	¿Elaboración propia?		
	SI	NO	M	S	FS	D			SI	NO	
Vino blanco											
V. tinto											
V. Rosado											
Brandy											
Jerez											
Aguardiente											
Ginebra											
Güisqui											
Cerveza											
Otros:											

Número de "café con gotas" a la semana: _____

¿En qué momento consume vino principalmente?	Antes del mediodía ☐	Antes de comer ☐	Sólo comidas ☐
	Después del trabajo ☐	Antes de cenar ☐	Con la cena ☐
¿El vino que consume es de elaboración propia?	SI ☐ NO ☐		

*M: mes; S: semana; FS: fin de semana; D: día



8.3. Anexo 3: instrucciones para la instalación del detector de radón.



COMO COLOCAR EL DETECTOR DE RADÓN

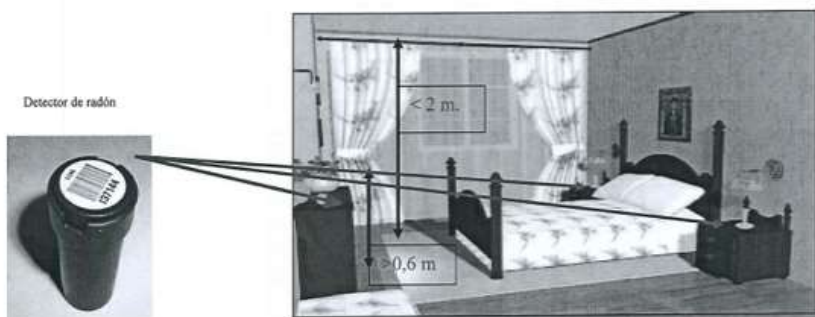
- 1.- Antes de colocarlo, por favor **cubra la encuesta** que le han dado con el detector, especialmente la fecha de colocación, retirada y código de detector.
- 2.- Seguidamente cortar la bolsa por un extremo y sacar el detector
- 3.- Guardar dicha bolsa en un cajón, porque para la retirada del detector será necesario utilizar esa misma bolsa o en su defecto un papel de aluminio doble.
- 4.- Mandar un correo electrónico cuando se reciba y se devuelva el detector, para evitar extravíos.
- 5.- Colocar el detector en su dormitorio siguiendo las instrucciones del dibujo adjunto, sobre un mesilla de noche, una estantería etc, no a más altura de 1,8 o 2 metros ni por debajo de los 60 cm del suelo, ni cerca de paredes (separado unos 15 cm al menos) y separado más de otros 15 cm de otro detector que pueda colocarse. **Nunca en baños ni en cocinas**.
- 6.- No dejar en las repisas de las ventanas o dentro de armarios ni de cajones.
- 7.- Colocarlo alejado de fuentes de calor y de frío y de aparatos eléctricos o electrónicos en especial de sistemas de aire acondicionado.
- 8.- Mantener fuera del alcance de los niños o curiosos.
- 9.- Por favor, es muy importante **no tirar** el detector bajo ningún concepto.
- 10.- Se puede levantar para limpiar, sin manipular.
- 12.- Finalizado el periodo de colocación (**tres meses**) nos lo enviará lo antes posible en el sobre acolchado y franqueado que le facilitaremos.

Para cualquier duda puede contactar con nosotros en alguno de los siguientes teléfonos:

Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública

981.95.00.95 – 981.95.50.94 o en el móvil 600.94.24.34

También en los siguientes correos electrónicos: laboratorioradon.galicia@usc.es y joaquin.peon@usc.es



8.4. Anexo 4: información para los participantes y consentimiento informado.





HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO:

Cáncer de pulmón de célula pequeña, factores de riesgo y susceptibilidad genética. Un estudio multicéntrico de casos y controles en España (SMALL CELL STUDY).

INVESTIGADOR:

ALBERTO RUANO RAVIÑA, Profesor Titular de Medicina Preventiva e Saúde Pública da Universidade de Santiago de Compostela e investigador do Instituto de Investigacións Sanitarias de Santiago de Compostela.

Este documento tiene por objeto ofrecerle información sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. Este estudio se está realizando en el CHUS* y en otros ocho hospitales*, fue aprobado polo Comité Ético de Investigación Clínica del Área Sanitaria de Santiago-Lugo.

Si decide participar en él, debe recibir información personalizada del investigador, leer antes este documento y hacer todas las preguntas que precise para comprender los detalles sobre el mismo. Si así lo desea, puede llevar el documento, consultarlo con otras personas, y tomar el tiempo necesario para decidir si participa o no.

La participación en este estudio es completamente voluntaria. Vd. puede decidir no participar o, si acepta hacerlo, cambiar de parecer retirando el consentimiento en cualquier momento sin tener que dar explicaciones. Le aseguramos que esta decisión no afectará a la relación con su médico ni a la asistencia sanitaria a la que Vd. tiene derecho.

¿Cuál es el propósito del estudio?

El cáncer de pulmón tiene varios tipos, uno de ellos es el cáncer de pulmón de células pequeñas. No es el tipo más frecuente de este cáncer y queremos conocer cuáles son sus factores de riesgo con detalle, entre ellos el radón residencial y su combinación con la dotación genética. Por lo tanto, necesitamos de la participación de personas tanto con la enfermedad como sin ella, para comparar sus características y la dotación genética para saber las razones de porque unos individuos tienen más riesgo que otros de presentar la enfermedad.

*Hospitales participantes:
COMPLEXO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE SANTIAGO.
COMPLEXO HOSPITALARIO ARQUITECTO MARCIDE
COMPLEXO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE A CORUÑA.
HOSPITAL UNIVERSITARIO "LUCAS AUGUSTI"
HOSPITAL DE PONTEVEDRA.
HOSPITAL PUERTA DE HIERRO.
COMPLEXO UNIVERSITARIO DE VIGO.
COMPLEXO HOSPITALARIO UNIVERSITARIO DE OURENSE.
COMPLEJO UNIVERSITARIO CENTRAL DE ASTURIAS.

¿Por qué me ofrecen participar a mí?

Dada su condición de usuario de este hospital, que cumple con los criterios de inclusión al estudio, solicitamos su colaboración para la extracción sanguínea, y también para la colocación en su vivienda de un pequeño detector de radón, durante un período mínimo de 3 meses.

La selección de las personas invitadas a participar depende de unos criterios que están descritos en el protocolo de la investigación. Estos criterios sirven para seleccionar a la población en la que se responderá el interrogante de la investigación. Vd. es invitado a participar porque cumple esos criterios. Se espera que participen 1.343 personas en este estudio.

¿En qué consiste mi participación?

Su participación consistirá en:

1.- Donar una muestra sanguínea de 3 a 5 ml, que se recogerá al mismo tiempo que las restantes que se le realicen por cuestiones clínicas para no someterlo a un nuevo pinchazo. En ella se estudiarán una serie de características genéticas explicadas en el protocolo, a las cuales Vd. podrá tener acceso una vez realizadas.

2.- Responder a un cuestionario, de unos 30 minutos de duración aproximadamente, sobre características personales (antecedentes de enfermedades, hábitos, dieta, etc). Toda la información vertida en la entrevista será custodiada de manera confidencial por los responsables del estudio.

3.- Colocar un pequeño detector de radón en su dormitorio habitual, durante un mínimo de tres meses, después de los cuales deberá Vd. reenviarlo a la dirección que consta en el sobre con franqueo en destino- que se le facilitará, conjuntamente con las normas de colocación. Una vez revelado y medido en el laboratorio correspondiente, le facilitaremos, por supuesto gratuitamente, el resultado del nivel del gas en su casa y los consejos que fueran necesarios para su disminución.

El promotor o el investigador pueden decidir finalizar el estudio antes de lo previsto o interrumpir su participación por aparición de nueva información relevante, por motivos de seguridad, o por incumplimiento de los procedimientos del estudio.

¿Qué riesgos o inconvenientes tiene?

El único inconveniente es la extracción de sangre, y ya se hace conjuntamente con el resto de las extracciones necesarias para su asistencia médica, para no aumentar las molestias de un nuevo pinchazo. Asimismo, el trabajo de colocación del detector supone unos minutos de explicación o lectura de las normas y el reenvío postal a gastos pagados, lo que no parece complicar mucho la actividad normal de cualquiera paciente o familiar.

¿Obtendré algún beneficio por participar?

No se espera que Vd. obtenga beneficio directo por participar en el estudio. La investigación pretende descubrir aspectos desconocidos o poco claros sobre el cáncer pulmonar y los niveles de radón -también en personas sin cáncer- y la influencia del mismo en la estructura genética individual. En el futuro, es posible que estos descubrimientos sean de utilidad para conocer mejor las enfermedades y quizá puedan beneficiar a personas como Vd., y podrán servir para recomendar políticas de prevención y reducción del radón en viviendas y edificios, aunque no se prevén aplicaciones inmediatas de ellos.

¿Recibiré la información que se obtenga del estudio?

Si Vd. lo desea, se le facilitará un resumen de los resultados del estudio. También podrá recibir los resultados de las pruebas que se le practiquen si así lo solicita. Estos resultados pueden no tener aplicación clínica ni una interpretación clara y, si quiere disponer de ellos, deberían ser comentados con el médico del estudio.

Algunos resultados de pruebas genéticas podrían descubrir ciertas condiciones que afecten en el futuro a su salud. Estas condiciones podrían ser compartidas por familiares suyos. Llegado el caso, sería conveniente que Vd. les transmita esta información.

¿Se publicarán los resultados de este estudio?

Los resultados de este estudio serán remitidos a publicaciones científicas para su difusión, pero no se transmitirá ningún dato que pueda llevar a la identificación de los participantes.

¿Cómo se protegerá la confidencialidad de mis datos?

El tratamiento, comunicación y cesión de sus datos se hará conforme a lo dispuesto por la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. En todo momento, Vd. podrá acceder a sus datos, corregirlos o cancelarlos.

Sólo el equipo investigador, los representantes del promotor y las autoridades sanitarias, que tienen deber de guardar la confidencialidad, tendrán acceso a todos los datos recogidos por el estudio. Se podrá transmitir a terceros información que no pueda ser, nunca, identificada. En caso de que alguna información sea transmitida a otros países, se realizará con un nivel de protección de los datos equivalente, como mínimo, al exigido por la normativa de nuestro país.

¿Qué ocurrirá con las muestras obtenidas?

Sus muestras y los datos asociados serán guardados de forma codificada, bajo estrictas medidas de seguridad que mantengan la confidencialidad, lo que quiere decir que poseen un código que se puede relacionar, mediante una información, con la identificación del donante. Esta información está a cargo del investigador principal y sólo pueden acceder a ella los miembros del equipo investigador, representantes del promotor del estudio y las autoridades sanitarias en el ejercicio de sus funciones.

El responsable de la custodia de las muestras es el Dr. Juan Miguel Barros Dios, y serán almacenadas en el Hospital Clínico Universitario de Santiago, durante el tiempo necesario para terminar el estudio, que son tres años.

Estudio SMALL CELL
Acción Estratégica en Salud 2015-2018

Al rematar el estudio, si Vd. accede, estas muestras serán conservadas para futuros estudios de investigación relacionados con el presente, con el mismo responsable y lugar durante un mínimo de cinco años, y de manera codificada, pudiendo formar parte de estudios más globales de colaboración con otros grupos de investigación. Estos estudios deberán también ser aprobados por un Comité de Ética de la Investigación oficialmente acreditado para su realización. Dichas muestras formarán parte de una colección dada de alta conforme al RD 1716/2011, con código, en el Registro de Biobancos correspondiente, *C.00014096: Sangre total/Sujetos con cáncer de pulmón y controles sanos.*

¿Existen intereses económicos en este estudio?

Esta investigación es promovida por la Fundación "Ramón Domínguez" del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago con fondos públicos aportados por el Instituto Carlos III, dentro de la Acción Estratégica en Salud 2013 del Ministerio de Economía e Innovación. El investigador no recibirá retribución específica por la dedicación al estudio. Vd. no será retribuido por participar.

¿Quién me puede dar más información?

Puede contactar con el Dr..... en el teléfono..... para más información.

Muchas gracias por su colaboración.

SOLICITUD DE COLABORACIÓN EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN SOBRE LOS FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS PEQUEÑAS

Estimado Sr/Sra: estamos haciendo un estudio multicéntrico sobre factores de riesgo del cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) en el que participan 9 hospitales de tres Comunidades Autónomas. Este es un importante problema de salud, por lo que le queremos pedir su colaboración voluntaria. A continuación le explicamos algunas cuestiones sobre el estudio.

Hay poco conocimiento sobre cómo influyen diversos estilos de vida y exposiciones ambientales en el CPCP. Esto se debe a que hay pocos estudios que hayan analizado cómo influyen de manera conjunta el tabaco, humo ambiental de tabaco, dieta, radón residencial, ocupación y diversos genes en la aparición de esta enfermedad. Muy pocos estudios han analizado la asociación entre radón residencial y este cáncer. Por esta razón, en la presente investigación en la que se solicita que colabore incluye sujetos con cáncer de pulmón de célula pequeña y sujetos sin él para comparar estas exposiciones y ver cuáles son más frecuentes en cada grupo para así determinar qué factores afectan a su aparición.

Objetivo del estudio: a través de un diseño denominado de casos y controles pretendemos:

1. Conocer la influencia del tabaco y del tabaquismo pasivo en la aparición de este cáncer.
2. Conocer el efecto de la ocupación en el desarrollo de esta enfermedad.
3. Conocer el efecto de diversas exposiciones en el tiempo libre (alcohol, pintura) en la aparición de CPCP.
4. Analizar la relación entre la exposición a radón residencial y el riesgo de esta neoplasia.
5. Conocer la influencia de diversos elementos de la dieta en la aparición de este cáncer, especialmente al efecto del consumo de frutas, verduras, carnes y pescados. Conocer también el efecto del consumo de diferentes tipos de alcohol (vino, cerveza y bebidas destiladas) en esta enfermedad.
6. Analizar el efecto que tienen diversos polimorfismos genéticos (GSTM1, GSTT1, genes reparadores de DNA, Virus de Papiloma Humano, EGFR y ALK) en el riesgo de cáncer de pulmón de célula pequeña.

¿EN QUÉ CONSISTE SU COLABORACIÓN EN EL ESTUDIO?

Su participación consistirá en responder a un breve cuestionario, donar una muestra biológica de 3 ml de sangre y en colocar un detector de radón en su dormitorio durante un período aproximado de tres meses. En la sangre se determinarán ciertos polimorfismos genéticos que podrían implicar un mayor o menor riesgo de cáncer de pulmón de células pequeñas.

Confidencialidad: en todos los casos, las muestras y los cuestionarios obtenidos serán utilizados exclusivamente para el fin mencionado en el estudio. La información estará al amparo de la Ley 15/1999 de protección de datos de carácter personal, en especial sujeta a los derechos de acceso, rectificación, oposición e cancelación. El equipo de investigación mantendrá la confidencialidad de la información médica y genética obtenida. A cada muestra se le asociará un código con el que será posible identificar la muestra. Por otra parte, usted podrá tener acceso a la información genética que se determine durante el estudio. Para cualquier duda puede contactar con el responsable del estudio, Profesor Alberto Buato Ravilla, en el teléfono 881 81 22 67, de la Facultad de Medicina y Odontología (Área de Medicina Preventiva y Salud Pública) de la Universidad de Santiago. Una vez acabado el presente estudio las muestras serán conservadas para posteriores investigaciones con objetivos aún por definir. En estas investigaciones no será posible conocer la identidad del participante, conservándose la confidencialidad y creando el anonimato.

Participación voluntaria: su participación en el estudio es totalmente voluntaria, por lo que puede rechazar participar. Si lo desea, también puede abandonar el estudio en cualquier momento sin la necesidad de alegar motivos.

Formulario de aceptación del estudio sobre FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS PEQUEÑAS

Yo, D(a) _____, declaro bajo mi responsabilidad que,

- recibí suficiente información sobre el estudio.
- pude hacer preguntas sobre el mismo.
- fui informado por _____

- entiendo que mi participación es voluntaria.
- entiendo que puedo retirarme del estudio.

1. cuando quiera.
2. sin tener que dar explicaciones.
3. si que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Hospital _____, a _____ de _____ de _____
Firma del participante: _____ Firma del monitor: _____



8.5 Anexo 5: Protocolo investigación SMALL CELL.





GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE ECONOMÍA
Y COMPETITIVIDAD



Subdirección General de
Evaluación y Fomento de la
Investigación

2015

CONVOCATORIA DE AYUDAS DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
MEMORIA DE SOLICITUD

Expediente N°

TÍTULO: Cáncer de pulmón de célula pequeña, factores de riesgo y susceptibilidad genética. Un estudio multicéntrico de casos y controles en España (SMALL CELL STUDY)

INVESTIGADORIA PRINCIPAL: Alberto Ruano Raviña

TIPO DE PROYECTO: ☐ INDIVIDUAL ☐ COORDINADO ☒ MULTICÉNTRICO

NOMBRE DEL IP COORDINADOR:

(Cumplimentar sólo en caso de proyectos coordinados)

DURACION: ☒ 3 AÑOS

RESUMEN (Objetivos y Metodología del Proyecto)

(Ajustese al espacio disponible)

Objetivos: conocer el papel del radón residencial, consumo de tabaco, exposición a humo de tabaco ambiental en la infancia y en la vida adulta, ocupación (incluyendo actividades de tiempo libre), dieta (incluyendo consumo de alcohol) y polimorfismos en genes de susceptibilidad y genes reparadores de DNA en el desarrollo de cáncer de pulmón de células pequeñas (tipo histológico más letal del cáncer pulmonar, con un 15-20% de cánceres pulmonares). **Metodología:** estudio de casos y controles multicéntrico en 9 hospitales de 3 CCAA. Caso: sujeto diagnosticado de cáncer de pulmón de célula pequeña (casos incidentes). Control: sujetos intervenidos por cirugía no compleja no relacionada con el tabaco. Criterios de inclusión: sujetos sin antecedentes neoplásicos mayores de 30 años en el momento del diagnóstico o de la cirugía. Los casos serán reclutados consecutivamente en los centros participantes durante 30 meses. Los controles se seleccionarán en los mismos hospitales que los casos con un muestreo por frecuencia de sexo y edad. A casos y a controles se les extraerán 3 ml de sangre total, se medirá radón en su domicilio y personal entrenado les hará una entrevista. Los polimorfismos genéticos se determinarán en el Centro Nacional de Genotipado y el radón residencial en el Laboratorio de Radón de Galicia. Los resultados se analizarán con regresión logística multivariante. **Estimación de tamaño muestral:** teniendo en cuenta la mortalidad del cáncer de pulmón, el porcentaje esperado de cáncer de células pequeñas y la relación mortalidad-incidencia en cáncer de pulmón y estimando las pérdidas de casos en el 25% se reclutarán 537 casos. Los controles necesarios, relación 1:1,5 con los casos, serán 806, con un total de 1.343 participantes.

TITLE: Small Cell Lung Cancer, Risk Factors and Genetic Susceptibility. A multicentre case-control study in Spain (SMALL CELL STUDY)

ABSTRACT (Objectives and Methodology of the project)

Objetivos: we aim to know the role of different risk factors on small cell lung cancer. This is the most lethal histological type of lung cancer, comprising approximately 15-20% of all lung cancers). The analyzed risk factors will be residential radon, tobacco consumption, environmental tobacco smoke exposure (during adult life and childhood), occupation (including certain leisure time activities such as model-making or do-it-yourself), diet (including alcohol consumption and its types) and genetic polymorphisms in susceptibility genes and in DNA-repairing genes. **Methodology:** multicenter case-control study in 9 hospitals with 3 regions taking part. Cases will be incident small cell lung cancer individuals consecutively recruited in the participating hospitals during 30 months (2 years and a half). Controls will be individuals who have undergone non complex surgery not related with tobacco consumption at the same hospitals. Participants will be older than 30, without a cancer history and males and females. Controls will be frequency matched with cases on age and gender. Trained personnel will perform the interviews. A radon device will be put in participants' dwellings and they will provide 3 ml of total blood. Genetic polymorphisms will be determined at the National Genotyping Centre (Santiago de Compostela node) and radon will be measured at the Galician Radon Laboratory. Results will be analyzed through logistic regression. **Sample size estimation:** considering lung cancer mortality, the expected percentage of small cell lung cancer, the relationship between mortality and incidence for lung cancer and losses of 25% in the worst scenario, we estimate to include 537 cases. 1,5 controls per case will be recruited, with a total of 806 controls. The minimum sample size will be 1,343 participants.



8.6. Anexo 6: Revisión sistemática.

Cancer Letters 426 (2018) 57–62



Contents lists available at ScienceDirect

Cancer Letters

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



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-Ravina^{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:

Lung neoplasms

Small cell lung cancer

Residential radon

Systematic review

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 NSCLC, it can be observed that an increased risk for SCLC is present. Small cell lung cancer seems to be the histological type of lung cancer most tightly related with residential radon.

© 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Lung cancer is a serious health problem today. According to GLOBOCAN 2012, the annual number of new cases in the world is around 1,825,000, with a total of annual deaths of 1,590,000, being the first cause of death in developed countries [1]. In Europe, it represents 26.3% of all cancer deaths [2]. 5-year survival ranges between 15 and 20% in developed countries according to recent data [3]. Lung cancer histological subtypes are usually classified in non-small cell cancer (NSCLC) and small cell lung cancer (SCLC). This classification is based on the neoplastic cell characteristics, as well as in its different behaviour, evolution and response to treatment.

The epidemiology of small cell lung cancer has been poorly

studied because it comprises around 14% of all lung cancer cases, far from the frequency of adenocarcinoma or squamous cell carcinoma [4]. Although the incidence of small cell lung cancer is decreasing, the incidence in women with respect to males is increasing, with a male/female ratio of 1:1, compared to the historical 1:3 [5]. This fact has been correlated with the general decrease in tobacco consumption in males, which is the main risk factor for this pathology, compared to the increase in the prevalence of tobacco consumption in women.

Small cell lung cancer is the lung cancer type with the worst prognosis. It has a 5-year survival of 10% in cases with limited stage and only 4.6% at two years in cases diagnosed with extended disease [6]. In both situations, survival rate is slightly higher in women compared to men. In addition, chemotherapy and/or radiotherapy have barely evolved in the last 30 years, and the same occurs with cytostatic drugs used, without a second line of treatment showing an increased relevant survival. There are currently promising treatments for this disease with novel agents such as rovalpituzumab, nivolumab or lurbinectedin, but their specific role and impact on the outcome has to be defined [7,8].

SCLC is the lung cancer type most associated with tobacco consumption [9], but little studies have analyzed the influence of other risk factors different than tobacco, such as indoor radon. Radon is a chemical element in the group of noble gases. It is a

[☆] Abbreviations: NSCLC, Non-Small Cell Lung Cancer; SCLC, Small Cell Lung Cancer; ERR, Excess of Relative Risk; OR, Odds Ratio; WLM, Working Level Month; RR, Relative Risk.

[☆] This work is part of the research conducting to the PhD Degree of Ángeles Rodríguez-Martínez.

^{*} Corresponding author. Department of Preventive Medicine and Public Health, School of Medicine, C/ San Francisco s/n University of Santiago de Compostela, 15782, Santiago de Compostela, Spain.

E-mail address: alberto.ruano@usc.es (A. Ruano-Ravina).

<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.04.003>

0304-3835/© 2018 Elsevier B.V. All rights reserved.

product of the disintegration of radium, from which different isotopes descend. It ultimately comes from the Uranium content in the rocks of the earth crust and therefore its concentration is directly related with the uranium concentration on these rocks. Therefore, its presence is heterogeneous worldwide. Radon is an odorless, colorless and tasteless gas. Residential radon is the second most important risk factor for lung cancer, after tobacco, and the first in never smokers as recognized by WHO and the US Environmental Protection Agency [10]. Although it was initially associated only with occupational characteristics (workers in uranium mines, wolfram, etc.), it was subsequently associated with an increase in the incidence of lung cancer [11] in general population. Radon disintegration emits alpha radiation which damage cells on the lung lining, producing mutations. The recommended method of measurement of indoor radon consists in putting at home (preferably in the main bedroom) an alpha-track type detector for a period of three months or more. This device registers the number of alpha particles impacts of radon and short-lived radon descendants and afterwards the impacts are counted in a specific microscope. Radon concentration is measured in becquerels per cubic metre, being a becquerel the production of one alpha particle in a volume of 1 cubic metre in a second. Some studies have shown some association between radon and p53, ALK (anaplastic lymphoma kinase) or EGFR (epidermal growth factor receptor) alterations [12,13], but few studies have analyzed the influence of radon in different histological types of lung cancer, and there is some suggestion that small cell lung cancer might be the histological type most associated with radon exposure.

We aim to know the effect of radon on small cell lung cancer through a systematic review of the scientific literature.

2. Methods

2.1. Literature research

We performed a literature research in PubMed (Medline) and EMBASE following PRISMA methodology [14]. To retrieve information, we used a predefined search strategy employing a combination of MeSH terms (radon; small cell lung cancer; lung neoplasm; residential radon) complemented with free text. We also searched in the databases of the Center of Reviews and Dissemination (CRD databases) of the York University and on the Cochrane Library. Latest European, American and Spanish Clinical Guidelines were consulted. The search period comprised between 1980 and 31 st December 2017.

2.2. Inclusion and exclusion criteria

We used the following inclusion and exclusion criteria to include papers in the systematic review: a) regarding the species we included only studies performed in humans; b) regarding statistical analysis, only studies showing the specific effect of radon on small cell lung cancer histological type separately; c) regarding the sample size, we included only those studies with at least 10 SCLC cases and the overall sample size had to be higher than 50 individuals; d) regarding the study design we included: systematic reviews, pooling studies, cohort studies, case-control studies and mortality studies with comparison group; e) regarding the participants' characteristics we included studies performed both in general population and on miners; f) regarding lung cancer diagnosis, only studies with anatomopathological confirmation of lung cancer were included; g) regarding the language, only studies in English, Spanish and French were included.

2.3. Assessment of the study quality

The full text of the included papers was read by two reviewers (ARM and ARR). Discrepancies in data interpretation were resolved by consensus. To assess the quality of each of the included studies we designed a quality scale with 5 items which scored characteristics of the included papers. We have used very similar quality scales for systematic reviews on the effect of lung cancer in never smokers or other diseases [15,16]. These items were: sample size, number of small cell lung cancer cases, results adjusted by covariates, study design, and method of assessment of radon concentration. We have given different weights to these characteristics allowing us to create a continuous scale. The scale characteristics along with the weighting of each item appears in Table 1.

2.4. Synthesis of the evidence

We extracted the same information from the included studies and a qualitative synthesis was performed. Meta-analysis was not possible given the high heterogeneity of the populations included (general population or miners) and the relevant differences on the methodology of the included studies.

3. Results

3.1. Search results

A description of the search process appears in Fig. 1. We obtained 438 papers through the literature search and after reading all the abstracts we selected 35 papers for full-text reading. 16 fulfilled the established inclusion criteria, and their characteristics appear in Table 2. We included 11 case-control studies [17–27]; 3 pooling studies in Europe and North America [11,28,29] and 2 cohort studies [30,31] in miners. The total sample size ranged between 70 and 21,356 participants. The most common exclusion criterion was a non-specific analysis between radon concentration and small cell lung cancer, followed by no control group in mortality studies, not complete anatomopathological analysis and, finally, low sample size or low number of SCLC cases.

3.2. Results of miners' studies

The two included studies showed an association for lung cancer stronger for SCLC. Jonsson et al. [31] included 5846 individuals and 55 SCLC cases. There was an Excess of Relative Risk (ERR) per 1000 Bq/m³ of 0.072 (−0.35–0.69). A significantly increased risk for SCLC was observed also at low radon exposure levels. The proportion of SCLC among miners was higher compared to the general population in Sweden. Saccomanno et al. [30] published in 1986 a cohort study performed in Colorado, which included 383 individuals, with 121 cases of SCLC. The mean radon exposure was 1200 WLM. The incidence of SCLC was significantly elevated (57%) over other lung cancer types.

3.3. Results of general population studies

3 pooling studies were included in this systematic review [11,28,29]. All studies included smoking and non-smoking patients, while 2 of them included only women [22,27]. The remaining studies were case-control studies [17,20,23] [18,19,21,24–26] (Table 2).

Darby et al. published in 2005 a pooling analysis of individual data from 13 European case-control studies. It included 21,356 individuals, with 1379 small cell lung cancer cases. ERR per each 100Bq/m³ was 31.2% (12.8–60.6%) for SCLC vs 2.6% (0–10%) for

Table 1
Quality scale used to assess the included studies.

Item assessed	Characteristic	Weight
Total sample size	50–100	0
	101–500	1
	>500	2
Number of small cell lung cancer cases	10–50	0
	51–100	1
	>100	2
Covariables adjustment (number)	2 (age and gender)	0
	>2	2
Study design	Hospital-based case-control study	0
	Population-based case-control study	1
	Cohort study	2
	Pooling study/systematic review	3
Radon measurements	Not specified or charcoal	0
	Alpha track or other	1
Total		10

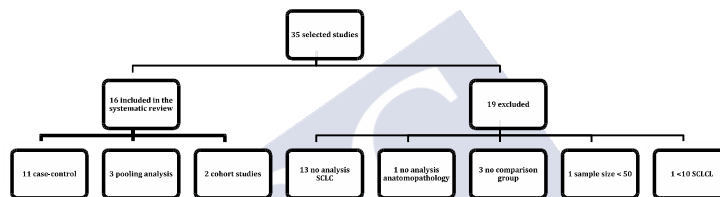


Fig. 1. Search results flowchart.

other histological. SCLC was the histological type with the strongest association with residential radon and there was a linear dose-response relationship.

Wichmann et al. published in 2005 a pooling analysis of two case-control studies in Germany with 7195 individuals and 712 SCLC cases. ERR per 100Bq/m³ was 0.29 (0.04–0.78). The effect of radon was stronger for SCLC, whereas no association between radon and lung cancer was found.

In 2005 Krewski et al. published a pooling analysis of 7 North American case-control studies. It included 8628 individuals, with 577 small cell lung cancer cases. ERR per 100Bq/m³ was 0.23 (–0.08–0.88) for small cell lung cancer. This was the histological type most associated with residential radon.

The remaining 11 case-control studies were performed between 1989 and 2012 in Europe, North America and China. Only 3 of these case-control studies included hospital-based population [17,20,23]. The remaining studies were population-based case-control studies [18,19,21,22,24–27].

8 of these case-control studies showed an association between residential radon levels and the risk of lung cancer, with the strongest association with SCLC [17,19,20,22–24,26,27]. 3 studies, all of them performed in North America, showed no evidence of an increased risk for SCLC at the radon exposure levels observed [18,21,25].

3.4. Quality of the included studies

The scoring of the included studies ranged between 1 and 10 points. The highest quality was for the pooling studies, with a sample size higher than 1000 individuals, and more than 100 small cell lung cancer cases. In addition, most of the studies used detectors suitable for the measurement of radon. Although in the

older studies the measurements could be more inaccurate in terms of the methods followed, most of the more recent studies meet high quality criteria, both in the methodology and in the analysis of the results. The mean scoring of the included studies was 6 points.

4. Discussion

To our knowledge, this is the first systematic review focused exclusively on the effect of radon exposure on small cell lung cancer risk. The available studies suggest that this is the histological type of lung cancer most related with radon exposure. This effect seems to occur both in miners' studies and also in general population studies. Though some investigations have not reached a statistically significant association or do not even show a p-value, the investigations with better design and higher sample size point also to a higher association between residential radon and small cell lung cancer.

The biological mechanisms used by radon descendants to produce lung cancer is not well known. It could possible imply genetic and epigenetic changes in the neoplastic process, as some studies point [32]. Polonium 218 and Polonium 214 emit alpha particles which can induce mutations in the DNA, chromosomal aberrations and finally a deregulation of the cell cycle [33] [34]. Many molecular pathways are being investigated, and the role of multiple genes such as p53, NOTCH, EGFR, ALK, NK2homeobox1, PTEN, HIF1, CHD7 is being studied [35]. EGFR, KRAS or ALK mutations are not usually tested in SCLC because they are infrequent. These mutations usually appear in other histological types, such as adenocarcinoma but there is no evidence to support the detection of these mutations in SCLC. There is currently no biological mechanism which might explain why SCLC appear to be most associated with radon exposure than other histological types. We can hypothesize that the

Table 2
Included studies.

Author (year)	Study design and location	Sample size and number of SCLC	Lung cancer risk	Significance of results	Conclusion	Score
Biberman (1993)	Case-control Israel	n = 70 20	Median radon level in SCLC group of 1.09 vs 0.9 pCi/l, OR 1.5 (0.4–5.4).	Non significant	Exposure to radon was identified as an etiological agent of 3 SCLC.	
Darby (2004)	Pooling study of 13 case-control studies Europe	n = 21,356 1379	ERR per 100 Bq/m ³ 31.2% (12.8–60.6%) for SCLC vs 2.6% (0–10%) for other subtypes. p = 0.03	Statistically significant	Strong evidence of an association between residential radon concentration and SCLC. The dose-response relation was to be linear. The absolute risk to smokers was greater.	9
Wilcox (2007)	Case-control New Jersey	n = 1301 105	ERR 100–149 Bq/m ³ 3.05 (for men) and 2.46 (for women) For >150 Bq/m ³ 0.00 (for men) y 2.67 (for women)	Statistically significant	No significant increase of the risk of lung cancer with increasing radon levels; however, radon exposure showed stronger effect with SCLC on both males and females.	8
Wichmann (2005)	Pooling study of 2 case-control studies Germany	n = 7195 712	ERR per 100 Bq/m ³ of 0.29 (0.04–0.78)	Non significant	The effect of radon is stronger for SCLC, whereas no association between radon and lung cancer was found.	8
Krewski (2004)	Pooling study of 7 case-control studies North América	n = 8628 577	ERR per 100 Bq/m ³ in 5–30 years of 0.23 (–0.08–0.88) for SCLC.	Non significant	Association between residential radon exposure and lung cancer, with strongest association for SCLC.	10
Field (1999)	Case-control Iowa	n = 1027 74	WLM 12.71–16.94 OR 1.36 (0.4–4.44) WLM > 16.95 OR 1.44 (0.47–4.35) p = 0.33	Non significant	Cumulative radon exposure in the residential environment is significantly associated with lung cancer risk, with strongest effect for SCLC.	5
Barros-Dios (2012)	Case-control Galicia	n = 862 54	AOR p 101–147 Bq/m ³ 3.01 (1.01–8.97) AOR 147 Bq/m ³ 2.43 (0.79–7.45)	Statistically significant	Even with low exposures, radon is a risk factor of lung cancer, with greatest influence on SCLC. Additive interaction between radon exposure and tobacco consumption.	6
Sandler (2006)	Case-control Connecticut and Utah	n = 3285 51	ERR per 100 Bq/m ³ increase in radon concentration for SCLC 0.165 (–0.35–0.69)	Non significant	No evidence of an increased risk for lung cancer (and SCLC) 7 at the exposure level of radon observed.	
Jonsson (2009)	Cohort Sweden	n = 5486 55	ERR p kBq year/m ³ 0.072 (–0.03–0.147)	Non significant	A significantly increased risk for SCLC was observed at low radon exposure levels. The proportion of SCLC among miners was high compared to the general population in Sweden.	5
Saccomanno (1988)	Cohort Colorado	n = 383 121	For levels > 300 WLM EOR of 57%.	Statistically significant	In levels > 300 WLM an increased risk of lung cancer was detected. The incidence in SCLC was significantly elevated (57%) over other types. An additive effect in smokers was observed.	5
Svensson (1989)	Case-control Stockholm	n = 210 41	4500–6000 Bq/m ³ RR 1.9 (1.2–5.8) +6000 Bq/m ³ RR 4.7 (0.5–5.7) p = 0.01	Statistically significant	Association between cumulated radon exposure and lung cancer in women, particularly strong for SCLC.	2
Bochicchio (2005)	Case-control Lazio	n = 788 43	EOR p 100 Bq/m ³ 0.22 (–0.21–0.89) for SCLC.	Non significant	A higher risk for SCLC at elevated radon levels was detected. Dietary antioxidants may act as an effect modifier.	4
Alavanja (1999)	Case-control Missouri	n = 1058 117	OR of 3.33 for > 148 Bq/m ³ for SCLC. P = 0.3.	Non significant	A significant SCLC increased risk was found for radon concentrations at and above the action level for mitigation of houses in USA (148 Bq/m ³).	5
Létoirneau (1993)	Case-control Canada	n = 1476 117	OR 0.79 (0.44–1.41) cumulated exposure of radon 5–30 years. 3750 Bq/m ³ -year	Non significant	No increase in the relative risk for any of the histologic types of lung cancer was observed in relation to cumulative exposure to radon.	7
Pershagen (1994)	Case-control Sweden	n = 4207 166	ERR per unit of radon 0.15 (0.43) for SCLC. RR of 2.8 (1.3–5.9) for Ra > 400 Bq/m ³ .	Statistically significant	The risk of lung cancer increased in relation to both estimated cumulative and time-weighted exposure to radon. The strongest association was suggested for SCLC.	6
Blot (1990)	Case-control North of China	n = 664 39	OR for SCLC increased with residential radon being SCLC de histological type with the highest risk.	There is no information on statistically significance	A moderate association of increased radon levels and SCLC is observed. A moderate association on increased radon levels and SCLC is observed.	6

ERR: Excess of Relative Risk.

OR: Odds Ratio.

WLM: Working Level Month.

RR: Relative Risk.

central location appearance of this type of tumor affecting large bronchi could be related with radon exposure. Solid short-life descendants of radon could be deposited there more easily or these large bronchi might receive a higher radiation dose than distal alveoli.

Some relevant issues in the present review are related with tobacco consumption and possible gender differences on the impact of radon exposure and both aspects are also related. We do not know the extent of the interaction between tobacco consumption and radon exposure. It is known that SCLC is the

histological type most related with tobacco consumption [9] and also the additive interaction between radon exposure and tobacco [20]. With these results, we do not know the extent of the influence of tobacco consumption on the results we observed, since there are no included studies performed exclusively in never smokers. There is only one study performed exclusively in never smokers where residential radon exposure was measured. It showed a high median radon concentration (195 Bq/m³), with some participants exposed to concentrations higher than 1000 Bq/m³. This study did not have a control group [36]. We have not included any study performed

exclusively in women, and the percentage of never smokers is much higher in women compared to men. Therefore, it is not possible to know if radon exposure might have a higher influence in females compared to males. Furthermore, miners' studies, which are usually the population most exposed to radon only include males and it is not possible to study the effect of radon on females.

Of note, the results of the studies with the highest score and also with the highest sample size [11,28] have shown that the risk of lung cancer is higher for SCLC compared to other histological types (though the effect observed by Krewski et al. did not reach statistical significance) [28]. These studies have included the highest number of SCLC cases and are based in general population radon measurements, and have also considered a careful adjustment of tobacco consumption.

The geographical areas where the published studies have been performed could play an important role on the results obtained. Those studies performed in radon prone areas seem to find a risk for residential radon exposure and those performed in areas with low exposure seem to show no effect. This occurs for all lung cancers and also for small cell lung cancer [20].

This review has some advantages. It is a systematic review so the risk of having missed relevant information is scarce due to the exhaustiveness of the search strategy. We have manually reviewed the references of all papers full-text read to avoid the possibility of losing information. We have also obtained the same information from all the included studies and the search results were reviewed by two of the authors independently. The external validity of the results is high, since the included studies have been performed in different geographic areas with heterogeneous radon concentrations. Finally, we developed a quality scale to assess the included papers and the average scoring has been 6 over 10 points, which is quite good. The pooling studies have higher quality and most of the investigations assessed have adjusted the results for more than two variables. The studies have a relatively high number of small cell lung cancer cases.

This review has also some limitations. The main one is the heterogeneity in the methodology of the studies included. This issue does not allow performing a meta-analysis, whose quantitative results could show more straightforward conclusions. Some of the studies have a low-quality score. Many studies were excluded after reading the full text because they did not differentiate lung cancer histological subtypes, or they had no anatomopathological diagnosis. About the studies performed in miners, we must consider the possibility of some confounding due to exposure to dusts (silica dust, gamma radiation, and so on), and the low standard on some radon measurements. Some investigations have estimated residential radon concentration instead of measuring it directly at the participants dwelling. Finally, the exact contribution of tobacco to the results observed is not completely well understood.

To conclude, exposure to radon increases the risk of small cell lung cancer. Nevertheless, more research should be addressed in order to know exactly the magnitude of this risk. It seems that SCLC is the lung cancer histological type most associated to radon exposure, with this fact happening both in miners' studies and general population studies. To this end, more well-designed case-control studies are necessary, as is the case of SMALL CELL study, whose preliminary results have been published [37]. It is also necessary to increase radon awareness among citizens and administrations in order they can establish the necessary protective and mitigation measures against residential radon.

Conflicts of interest

The authors declare not to have any conflict of interest.

Funding

This paper has been partially funded by a grant from the Instituto de Salud Carlos III. PI15/01211. "Small cell lung cancer, risk factors and genetic susceptibility. A multicenter case-control study in Spain (Small Cell Study)".

References

- [1] Globocan 2012-home [Internet]. [cited 2017 Oct 9]. Available from: <http://globocan.iarc.fr/Default.aspx>.
- [2] R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal, Cancer statistics, 2017, *CA Cancer J Clin* 67 (1) (2017 Jan) 7–30.
- [3] C. Allemani, T. Matsuda, V. Di Carlo, R. Harewood, M. Matz, M. Nikšić, et al., Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries, *Lancet Lond Engl* 391 (10125) (2018 Mar 17) 1023–1075.
- [4] L.A. Torre, F. Bray, R.L. Siegel, J. Ferlay, J. Lortet-Tieulent, A. Jemal, Global cancer statistics, 2012, *CA Cancer J Clin* 65 (2) (2015 Mar) 87–108.
- [5] R. Govindan, N. Page, D. Morgenstern, W. Read, R. Tierney, A. Vlahiotis, et al., Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: analysis of the surveillance, epidemiology, and end results database, *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* 24 (28) (2006 Oct 1) 4539–4544.
- [6] M. Früh, D. De Rysscher, S. Popat, L. Crino, S. Peters, E. Felip, et al., Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 24 (Suppl 6) (2013 Oct) vi99–105.
- [7] A. Rossi, R. Tay, J. Chiramel, A. Prelaj, R. Califano, Current and future therapeutic approaches for the treatment of small cell lung cancer, *Expert Rev. Anticancer Ther.* (2018 Mar 20) 1–14.
- [8] E. Calvo, V. Moreno, M. Flynn, E. Holgado, M.E. Olmedo, M.P. Lopez Criado, et al., Antitumor activity of lurbnectin (PM01183) and doxorubicin in relapsed small-cell lung cancer: results from a phase I study, *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* 28 (10) (2017 Oct 1) 2559–2566.
- [9] Surveillance, epidemiology, and end results program. Cancer stat facts: lung and bronchus cancer [Internet]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>, 2013.
- [10] OMS | El radón y sus efectos en la salud [Internet]. WHO. [cited 2017 Jan 24]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs291/es/>.
- [11] S. Darby, D. Hill, A. Auninen, J.M. Barros-Dios, B. Baysson, F. Bochicchio, et al., Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies, *BMJ* 330 (7485) (2005 Jan 29) 223.
- [12] A. Ruano-Ravina, M. Torres-Durán, K.T. Kelsey, J. Parente-Lamelas, V. Leiro-Fernández, J. Abdulkader, et al., Residential radon, EGFR mutations and ALK alterations in never-smoking lung cancer cases, *Eur. Respir. J.* 48 (5) (2016 Nov) 1462–1470.
- [13] A. Ruano-Ravina, M.J. Fariño-Valles, J.M. Barros-Dios, Is there a specific mutation of p53 gene due to radon exposure? A systematic review, *Int. J. Radiat. Biol.* 85 (7) (2009 Jul) 614–621.
- [14] D. Moher, A. Liberati, J. Tetzlaff, D.G. Altman, PRISMA Group, Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement, *J. Clin. Epidemiol.* 62 (10) (2009 Oct) 1006–1012.
- [15] M. Torres-Durán, J.M. Barros-Dios, A. Fernández-Villar, A. Ruano-Ravina, Residential radon and lung cancer in never smokers: A systematic review, *Canc. Lett.* 345 (1) (2014 Apr 1) 21–26.
- [16] C. Mouronte-Roibas, V. Leiro-Fernández, A. Fernández-Villar, M. Botana-Rial, C. Ramos-Hernández, A. Ruano-Ravina, COPD, emphysema and the onset of lung cancer. A systematic review, *Canc. Lett.* 382 (2) (2016 Nov 28) 240–244.
- [17] R. Biberman, A. Lusk, T. Schlesinger, M. Margalot, E. Neeman, B. Modan, Increased risk for small cell lung cancer following residential exposure to low-dose radon: a pilot study, *Arch. Environ. Health* 48 (4) (1993 Aug) 209–212.
- [18] H.B. Wilcox, M. Al-Zoughooli, M.J. Garner, H. Jiang, J.B. Klotz, D. Krewski, et al., Case-control study of radon and lung cancer in New Jersey, *Radiat. Protect. Dosim.* 128 (2) (2008) 169–179.
- [19] R.W. Field, D.J. Steck, B.J. Smith, C.P. Brus, E.L. Fisher, J.S. Neuberger, et al., Residential radon gas exposure and lung cancer: the Iowa Radon Lung Cancer Study, *Am. J. Epidemiol.* 151 (11) (2000 Jun 1) 1091–1102.
- [20] J.M. Barros-Dios, A. Ruano-Ravina, M. Pérez-Ríos, M. Castro-Hernández, J. Abal-Arca, M. Tojo-Castro, Residential radon exposure, histologic types, and lung cancer risk. A case-control study in Galicia, Spain, *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 21 (6) (2012 Jun) 951–958. Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.
- [21] D.F. Sandler, C.R. Weinberg, D.L. Shore, V.E. Archer, M.B. Stone, J.L. Lyon, et al., Indoor radon and lung cancer risk in Connecticut and Utah, *J. Toxicol. Environ. Health* 69 (7) (2006 Apr) 633–654.
- [22] C. Svensson, G. Pershagen, J. Klominek, Lung cancer in women and type of dwelling in relation to radon exposure, *Canc. Res.* 49 (7) (1989 Apr 1) 1861–1865.
- [23] F. Bochicchio, F. Forastiere, S. Farchi, M. Quarto, O. Axelsson, Residential radon exposure, diet and lung cancer: a case-control study in a Mediterranean

- region, *Int. J. Canc.* 114 (6) (2005 May 10) 983–991.
- [24] M.C. Alavanja, J.H. Lubin, J.A. Mahaffey, R.C. Brownson, Residential radon exposure and risk of lung cancer in Missouri, *Am. J. Publ. Health* 89 (7) (1999 Jul) 1042–1048.
- [25] E.G. Letourneau, D. Krewski, N.W. Choi, M.J. Goddard, R.G. McGregor, J.M. Zielinski, et al., Case-control study of residential radon and lung cancer in Winnipeg, Manitoba, Canada, *Am. J. Epidemiol.* 140 (4) (1994 Aug 15) 310–322.
- [26] G. Pershagen, G. Akerblom, O. Axelsson, B. Clavensjö, L. Damber, G. Desai, et al., Residential radon exposure and lung cancer in Sweden, *N. Engl. J. Med.* 330 (3) (1994 Jan 20) 159–164.
- [27] W.J. Blot, Z.Y. Xu, J.D. Boice, D.Z. Zhao, B.J. Stone, J. Sun, et al., Indoor radon and lung cancer in China, *J. Natl. Cancer Inst.* 82 (12) (1990 Jun 20) 1025–1030.
- [28] D. Krewski, J.H. Lubin, J.M. Zielinski, M. Alavanja, V.S. Catalan, R.W. Field, et al., Residential radon and risk of lung cancer: a combined analysis of 7 North American case-control studies, *Epidemiol. Camb. Mass* 16 (2) (2005 Mar) 137–145.
- [29] H.-E. Wichmann, A.S. Rosario, I.M. Heid, M. Kreuzer, J. Heinrich, L. Kreienbrock, Increased lung cancer risk due to residential radon in a pooled and extended analysis of studies in Germany, *Health Phys.* 88 (1) (2005 Jan) 71–79.
- [30] G. Saccomanno, C. Yale, W. Dixon, O. Auerbach, G.C. Huth, An epidemiological analysis of the relationship between exposure to Rn progeny, smoking and bronchogenic carcinoma in the U-mine population of the Colorado Plateau–1960–1980, *Health Phys.* 50 (5) (1986 May) 605–618.
- [31] H. Jonsson, I.A. Bergdahl, G. Akerblom, K. Eriksson, L. Kågström, et al., Lung cancer risk and radon exposure in a cohort of iron ore miners in Malmberget, Sweden, *Occup. Environ. Med.* 67 (8) (2010 Aug) 519–525.
- [32] B.E. Johnson, M.J. Kelley, Overview of genetic and molecular events in the pathogenesis of lung cancer, *Chest* 103 (1 Suppl) (1993 Jan) 1S–3S.
- [33] I.A. al-Affan, A.K. Haque, Transformation of lung cells from inhalation of radon daughters in dwellings: a preliminary study, *Int. J. Radiat. Biol.* 56 (4) (1989 Oct) 413–422.
- [34] M. Al-Zoughool, D. Krewski, Health effects of radon: a review of the literature, *Int. J. Radiat. Biol.* 85 (1) (2009 Jan) 57–69.
- [35] J.R. Choi, S.-B. Koh, S.Y. Park, H.R. Kim, H. Lee, D.R. Kang, Novel genetic associations between lung cancer and indoor radon exposure, *J. Cancer Prev.* 22 (4) (2017 Dec) 234–240.
- [36] M. Torres-Durán, A. Ruano-Ravina, K.T. Kelsey, I. Parente-Lamelas, M. Provencio, V. Leiro-Fernández, et al., Small cell lung cancer in never-smokers, *Eur. Respir. J.* 47 (3) (2016 Mar) 947–953.
- [37] A. Rodríguez-Martínez, A. Ruano-Ravina, M. Torres-Durán, I. Vidal-García, V. Leiro-Fernández, J. Hernández-Hernández, et al., Small cell lung cancer: Methodology and preliminary results of the small cell study, *Arch. Bronconeumol.* 53 (12) (2017 Dec) 675–681.



8.7 Anexo 7: Respuesta a la carta enviada comentando aspectos de la revisión sistemática.





Commentaries

Reply: Residential radon and small cell lung cancer. A systematic review

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

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

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

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

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

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



Dear Editor,

We have read with interest the comment by Bevelacqua et al. [1] regarding our published work entitled “Residential radon and small cell lung cancer. A systematic review” [2] but we do not agree with their comments on the standard methodology we have used to perform this review.

In first place, we have used the PRISMA methodology for systematic reviews which is widely known and accepted [3]. They seem to confound the search strategy with the inclusion criteria since they refer to keywords for obtaining information as inclusion criteria. Regarding the items and categories which we have used to categorize the quality of the included papers (papers fulfilling inclusion criteria), these criteria are commonly accepted. We do not expect any reader to consider wrong the following criteria to weight the quality of included studies: the higher sample size, the better epidemiological design (i.e. cohort study versus case-control study), the number of covariates considered for analysis (the higher the better) or the method for radon measurement. The authors seem to consider valid our previous works [4,5] where we have used these scales, since we suppose that as good researchers they have read them but did not noticed any problems. Furthermore, our scales have been already cited as useful by other researchers [6] in their own systematic reviews. Regarding the type of radon devices, they criticize the fact that we have considered better alpha track devices compared to charcoal devices. This was not our decision, because we followed what it is recommended by the WHO report on residential radon [7], where alpha-track devices are recommended. The authors, again, seem to be not aware of this report, they have not cited it nor any relevant published study on radon and lung cancer.

They also express concern on the positive relationship between radon exposure and risk of small cell lung cancer and in fact they support the results by Cohen et al., published more than 20 years ago, which have been largely criticized because of the ecological design of

this study [8]. It is striking that they express concerns on our work but give credibility to one of the worse epidemiological designs to obtain causal associations such as an ecological design. But the problem is even more important, they are giving credibility to a study observing no association between residential radon and lung cancer, recognizing that institutions such as WHO or US Environmental Protection Agency are wrong on their recommendations on radon as a human carcinogen (again not citing these sources). Furthermore, the BEIR VII report from the US National Academy of Sciences concluded that “there is a linear dose-response relationship between exposure to ionizing radiation and the development of radiation-induced solid cancers in humans” [9]. The authors also seem not aware that the most cited ever published study on radon and lung cancer observed that the histological type most associated with lung cancer was small cell lung cancer. For them, and again, this study which has included more than 21,000 participants seems not to be credible [10,11].

To conclude, Bevelacqua et al. have cited the references they wished to support their statements avoiding to include the most relevant evidence from international organizations on residential radon and lung cancer risk (including small cell lung cancer). We believe that giving credibility to the suggestion that radon is not related with lung cancer may be dangerous and could put on risk to the general public.

Conflicts of interest

None.

Acknowledgement

This paper has been partially funded by a grant from the Instituto de Salud Carlos III, PI15/01211. “Small cell lung cancer, risk factors and genetic susceptibility. A multicenter case-control study in Spain (Small Cell Study)”.

DOI of original article: <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.01.030>

* Corresponding author. Department of Preventive Medicine and Public Health, School of Medicine, C/ San Francisco s/n, University of Santiago de Compostela, 15792, Santiago de Compostela, Spain.

E-mail address: alberto.ruano@usc.es (A. Ruano-Ravina).

<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.01.036>

Received 19 January 2019; Accepted 23 January 2019
0304-3835/ © 2019 Elsevier B.V. All rights reserved.

References

- [1] Bevelacqua, et al., Commentary regarding 'Residential radon and small cell lung cancer: A systematic review', *Canc. Lett.* (2019), <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.01.030>.
- [2] Á. Rodríguez-Martínez, M. Torres-Durán, J.M. Barros-Dios, A. Ruano-Ravina, Residential radon and small cell lung cancer. A systematic review, *Canc. Lett.* 426 (2018 Jul 10) 57–62.
- [3] D. Moher, A. Liberati, J. Tetzlaff, D.G. Altman, PRISMA Group, Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement, *J. Clin. Epidemiol.* 62 (10) (2009 Oct) 1006–1012.
- [4] T. Salgado-Espinosa, J.M. Barros-Dios, A. Ruano-Ravina, Radon exposure and oropharyngeal cancer risk, *Canc. Lett.* 369 (1) (2015 Dec 1) 45–49.
- [5] M. Torres-Durán, J.M. Barros-Dios, A. Fernández-Villar, A. Ruano-Ravina, Residential radon and lung cancer in never smokers. A systematic review, *Canc. Lett.* 345 (1) (2014 Apr 1) 21–26.
- [6] B. Chen, T.W. Yuan, A.Q. Wang, H. Zhang, L.J. Fang, Q.Q. Wu, et al., Exposure to radon and kidney cancer: a systematic review and meta-analysis of observational epidemiological studies, *Biomed Environ Sci* BES 31 (11) (2018 Nov) 805–815.
- [7] World Health Organization (Ed.), WHO Handbook on Indoor Radon: a Public Health Perspective, World Health Organization, Geneva, Switzerland, 2009, p. 94.
- [8] B.L. Cohen, Lung cancer rate vs. mean radon level in U.S. counties of various characteristics, *Health Phys.* 72 (1) (1997 Jan) 114–119.
- [9] National Research Council (U.S.) (Ed.), Health Risks from Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation: BEIR VII Phase 2, National Academies Press, Washington, D.C., 2006, p. 406.
- [10] S. Darby, D. Hill, A. Auvinen, J.M. Barros-Dios, H. Baysson, F. Bochicchio, et al., Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies, *BMJ* 330 (7485) (2005 Jan 29) 223.
- [11] S. Darby, D. Hill, H. Deo, A. Auvinen, J.M. Barros-Dios, H. Baysson, et al., Residential radon and lung cancer—detailed results of a collaborative analysis of individual data on 7148 persons with lung cancer and 14,208 persons without lung cancer from 13 epidemiologic studies in Europe, *Scand. J. Work. Environ. Health* 32 (Suppl 1) (2006) 1–83.



8.8 Anexo 8: Resultados que describen las características del cáncer de pulmón microcítico.





ARCHIVOS DE Bronconeumología

www.archbronconeumol.org



Original

Cáncer de pulmón microcítico. Metodología y resultados preliminares del estudio SMALL CELL[☆]



Ángeles Rodríguez-Martínez^{a,b}, Alberto Ruano-Ravina^{b,c,*}, María Torres-Durán^d, Iria Vidal-García^e, Virginia Leiro-Fernández^d, Jesús Hernández-Hernández^f, Silvia García-García^g, Mariano Provencio^h, Olalla Castro-Añónⁱ, Isaura Parente-Lamelas^j, Ihab Abdulkader^k, José Abal-Arca^l, Carmen Montero-Martínez^e, Margarita Amenedo^l, Rosirys Guzmán-Taveras^m, Alberto Fernández-Villar^d y Juan Miguel Barros-Dios^{b,c}

^a Servicio de Oncología, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Pontevedra, España

^b Área de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, España

^c CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España

^d Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo, Vigo, España

^e Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, A Coruña, España

^f Sección de Neumología, Complejo Asistencial de Ávila, Ávila, España

^g Servicio de Neumología, Complejo Hospitalario de León, León, España

^h Servicio de Oncología, Hospital Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid, España

ⁱ Servicio de Neumología, Hospital Lucus Augusti, Lugo, España

^j Servicio de Neumología, Hospital de Ourense, Ourense, España

^k Servicio de Anatomía Patológica, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, España

^l Servicio de Oncología, Centro Oncológico de Calicia, A Coruña, España

^m Servicio de Neumología, Hospital Central de Asturias, Oviedo, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 12 de enero de 2017

Aceptado el 28 de abril de 2017

On-line el 15 de junio de 2017

Palabras clave:

Cáncer de pulmón microcítico (de células pequeñas)

Radón

Estudio de casos y controles

Epidemiología

RESUMEN

Introducción: El cáncer de pulmón de célula pequeña (CPCP) es el tipo histológico más agresivo de las neoplasias broncopulmonares. Representa en torno al 10-15% de todos los casos. Muy pocos estudios han analizado la influencia del radón residencial. Se pretende conocer los factores de riesgo del CPCP.

Métodos: Se diseñó un estudio de casos y controles multicéntrico y de base hospitalaria, con 11 hospitales de 4 comunidades autónomas.

Resultados: Se analizaron los primeros 113 casos reclutados y de ellos 63 con resultados de radón residencial. La edad mediana al diagnóstico fue de 63 años y un 11% de los casos eran menores de 50 años. El 22% de los casos eran mujeres. El 57% tenían enfermedad en estadio IV y el 95% eran fumadores o exfumadores. La concentración mediana de radón residencial era de 128 Bq/m³. Un 8% de los casos tenían concentraciones superiores a 400 Bq/m³. Por sexo, la única diferencia relevante fue en el porcentaje de mujeres nunca fumadoras, más elevado que para los hombres ($p < 0.001$). La concentración de radón fue superior para los sujetos con enfermedad en estadio IV (diferencias no significativas) y fue más elevada en los pacientes diagnosticados con 63 años o más ($p = 0.032$).

Conclusiones: Existe un diagnóstico a una edad temprana en buena parte de los casos con CPCP y predomina la enfermedad metastásica al diagnóstico. El radón residencial parece jugar un papel importante en la aparición de la enfermedad, existiendo casos diagnosticados con concentraciones de radón muy elevadas.

© 2017 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

[☆] Este artículo forma parte de la tesis doctoral de Ángeles Rodríguez Martínez.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alberto.ruano@usc.es (A. Ruano-Ravina).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2017.04.016>

0300-2896/© 2017 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Small Cell Lung Cancer. Methodology and Preliminary Results of the SMALL CELL Study

ABSTRACT

Keywords:
Small cell lung carcinoma
Radon
Case-control study
Epidemiology

Introduction: Small cell lung cancer (SCLC) is the most aggressive histologic type of lung cancer, and accounts for approximately 10%–15% of all cases. Few studies have analyzed the effect of residential radon. Our aim is to determine the risk factors of SCLC.

Methods: We designed a multicenter, hospital-based case-control study with the participation of 11 hospitals in 4 autonomous communities.

Results: Results of the first 113 cases have been analyzed, 63 of which included residential radon measurements. Median age at diagnosis was 63 years; 11% of cases were younger than 50 years of age; 22% were women; 57% had extended disease; and 95% were smokers or former smokers. Median residential radon concentration was 128 Bq/m³. Concentrations higher than 400 Bq/m³ were found in 8% of cases. The only remarkable difference by gender was the percentage of never smokers, which was higher in women compared to men ($P < .001$). Radon concentration was higher in patients with stage IV disease (non-significant difference) and in individuals diagnosed at 63 years of age or older ($P = .032$).

Conclusions: A high percentage of SCLC cases are diagnosed early and there is a predominance of disseminated disease at diagnosis. Residential radon seems to play an important role on the onset of this disease, with some cases having very high indoor radon concentrations.

© 2017 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de pulmón es un grave problema sanitario en la actualidad. Según GLOBOCAN 2012, el número anual de nuevos casos en el mundo se sitúa en torno a 1.825.000, con un total de defunciones anuales de 1.590.000, siendo la primera causa de muerte en países desarrollados. En Europa supone el 26,3% de todas las muertes por cáncer^{1,2}. En España en 2014 fallecieron por cáncer de pulmón un total de 21.251 personas, el 19,1% de las cuales eran mujeres³.

Los factores de riesgo del cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) han sido poco estudiados, con excepción del efecto del consumo de tabaco⁴, debido a que significa en torno al 14% de todos los casos de cáncer de pulmón, lejos de la frecuencia del adenocarcinoma o del carcinoma epidermoide. En España, se ha observado que esta frecuencia ronda el 20%. Aunque la incidencia del CPCP está en descenso, la incidencia en mujeres se encuentra en aumento, con una relación hombre/mujer de 1:1^{4,5}.

De todos los tumores pulmonares, el CPCP es el de peor pronóstico. Si bien este tumor presenta una elevada tasa de respuesta inicial, prácticamente todos los pacientes se hacen refractarios al tratamiento al cabo de un tiempo corto, por lo que este tipo histológico presenta una elevada letalidad. Tiene una supervivencia a 5 años del 10% en los casos con estadios I–III, siendo de tan solo un 4,6% a 2 años en los casos diagnosticados en estadio IV. En ambos casos la tasa de supervivencia es ligeramente mayor en mujeres que en hombres (5,94% vs. 3,57% en estadio IV y 12,25% vs. 7,51% en estadios I–III)^{6,9}.

El CPCP es el tumor pulmonar más asociado al consumo de tabaco, aunque podría tener otros factores de riesgo¹⁰. Debido a su relativa baja frecuencia, estos factores de riesgo no han sido estudiados en profundidad. Entre ellos podría aparecer el radón residencial^{11,12}, la dieta^{10–15}, la ocupación¹⁶, o también ciertas actividades de tiempo libre¹⁷.

Por esta razón, es necesario realizar estudios multicéntricos con el fin de caracterizar mejor su etiología. Tales estudios multicéntricos permitirían, además, en aquellos casos en los que se obtengan muestras biológicas, conocer qué genes o polimorfismos pueden influir tanto en su etiología como en la respuesta al tratamiento.

El objetivo del presente trabajo es dar a conocer el inicio del estudio SMALL CELL, describir su metodología y comunicar las características de los primeros 113 casos reclutados. Este estudio se realiza en su mayor parte en una zona de alta concentración de gas radón y pretende ser una referencia internacional para conocer en

profundidad las causas del CPCP y el papel que en ellas desempeña el radón residencial.

Sujetos y métodos

Diseño y asentamiento

El estudio SMALL CELL es un estudio multicéntrico de casos y controles, de base hospitalaria, en el que participan 11 hospitales españoles de 4 comunidades autónomas y un hospital portugués: Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Hospital Álvaro Cunqueiro de Vigo, Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, Centro Oncológico de Galicia, Hospital Universitario Lucus Augusti de Lugo, Complejo Hospitalario Arquitecto Marcede de Ferrol, Hospital Universitario Central de Asturias, Complejo Asistencial Universitario de León, Complejo Asistencial de Ávila, Hospital Universitario Puerta de Hierro y Centro Hospitalar do Porto.

Se están reclutando casos incidentes con diagnóstico anatómico-patológico de CPCP y los controles serán sujetos intervenidos por cirugía no compleja no relacionada con el consumo de tabaco. Tanto casos como controles son mayores de 25 años y sin antecedentes neoplásicos. Se obtendrá la misma información de todos los participantes en la investigación (tanto casos como controles). El protocolo del estudio fue aprobado por el CEIC del Área Sanitaria de Santiago de Compostela con la referencia 2015/222. Para la ejecución de la investigación se ha seguido en la medida de lo posible la guía STROBE para la comunicación de resultados de estudios observacionales¹⁸.

Recogida de información

Los investigadores de cada centro seleccionan los casos con CPCP, realizando a cada participante una entrevista personal con un cuestionario acerca de sus datos de filiación, lugar de residencia, antecedentes familiares y de enfermedades pulmonares previas, combustión de biomasa en el hogar, ocupaciones laborales y actividades de tiempo libre (bricolaje, pintura artística, barnizado, modelismo), así como consumo de tabaco (tipo, cantidad) y exposición a humo ambiental de tabaco, consumo de alcohol, y hábitos dietéticos.

Muestras biológicas

A todos los participantes se les han extraído 3 ml de sangre total, en la que se determinará al final del reclutamiento la delección completa de los genes GSTM1 y GSTT1, un polimorfismo en el gen XRCC1 (Arg399Gln), un polimorfismo en el gen OGG1 (Ser326Cys), un polimorfismo en el gen ERCC1 (C8092A), dos polimorfismos en el gen ERCC2 (Asp312Asn y Lys751Gln)¹⁹, déficit de alfa-1-antitripsina y presencia de virus de papiloma humano²⁰. La finalidad de analizar dichos genes es conocer si sus polimorfismos o presencia influyen en la mayor o menor probabilidad de desarrollar un CPCP.

Determinación de radón residencial

A todos los sujetos del estudio se les ha entregado un detector de radón, así como las instrucciones de colocación. El detector de radón permanece durante al menos 3 meses en el dormitorio principal, lejos de puertas, ventanas y fuentes de electricidad. A todos los participantes se les llama por teléfono en dos ocasiones, la primera para asegurar la adecuada colocación del detector y la segunda para recordar el envío de vuelta una vez transcurridos, al menos, 3 meses. Posteriormente, los detectores se envían al centro coordinador. Una vez recibidos, se realiza la lectura de los detectores en el Laboratorio de Radón de Galicia. El sistema de medición implica un algoritmo de cálculo con ajuste estacional y la duración del período de exposición, entre otros factores. El Laboratorio de Radón de Galicia ha participado en ejercicios de intercomparación que indican que la calidad de las mediciones es excelente^{21,22}.

Análisis estadístico

Se ha realizado un análisis univariante y bivalente de los primeros casos incluidos en el estudio. Se han realizado subanálisis por sexo y por el estadio al diagnóstico (limitado o extendido). Para describir la concentración de radón residencial se han utilizado medidas basadas en ordenaciones en lugar de medidas de tendencia central debido a que la distribución de radón es log-normal. El análisis estadístico se ha llevado a cabo con SPSS v22.

Resultados

Hasta el día 25/10/2016 se habían reclutado 113 pacientes, y el 22,1% eran mujeres (25). La edad mediana al diagnóstico fue de 63 años, con un rango intercuartílico (RIQ) de 57 a 70 años, y el 11,5% de los casos eran menores de 50 años. El 42,9% (48 casos) tuvieron enfermedad limitada al diagnóstico (estadios I-III). El 4,5% nunca habían fumado y el 49,1% fumaban en el momento del diagnóstico. El porcentaje de devolución de detectores fue del 79,8%, con 63 casos con mediciones de radón residencial. La mediana de la concentración de radón fue de 128 Bq/m³, y el 25% de los casos presentaban concentraciones superiores a los 223 Bq/m³ en su domicilio en el momento del diagnóstico. El 7,9% de los casos tenían concentraciones superiores a los 400 Bq/m³. Los casos nunca fumadores tenían una concentración mediana de radón residencial de 233 Bq/m³. Solo uno de estos 5 casos de nunca fumadores había estado expuesto en su domicilio a humo ambiental de tabaco. El consumo acumulado mediano de tabaco de fumadores y exfumadores fue de 48 paquetes-año. El tiempo mediano de abstinencia de los exfumadores era de 5 años y medio y un 25% de los exfumadores llevaban más de 19 años sin fumar. Una descripción detallada de los sujetos incluidos se presenta en la *tabla 1*.

La distribución de las distintas características del cáncer microscópico por sexo se observa en la *tabla 2*. Las mujeres tuvieron una edad mediana de 63 años, con un rango intercuartílico de 57 a 68 años. En este sexo, el 54,2% presentaron enfermedad limitada y la concentración de radón mediana era de 107 Bq/m³, con un rango

Tabla 1
Descripción de los sujetos incluidos

Variable	n (%) ^a
Sexo	
Hombre	88 (77,9)
Mujer	25 (22,1)
Edad	
Media	63,4
Mediana (pct 25-75)	63 (57,2-69,7)
Rango	42-86
Tabaco^b	
Nunca fumador ^c	5 (4,5)
Exfumador	52 (46,4)
Fumador	55 (48,1)
Estadio al diagnóstico^b	
Enfermedad limitada	48 (42,9)
Enfermedad extendida	64 (57,1)
Concentración de radón residencial (Bq/m³)	
Media	173
Mediana (pct 25-75)	128 (85,5-218,5)
Rango	17-952

^a Los porcentajes o datos presentados son sobre el total de sujetos con información de la variable.

^b Existe un caso con datos perdidos.

^c Un caso nunca fumador convivió con un fumador durante 20 años o más. El resto de casos nunca fumadores no convivían con fumadores.

intercuartílico de 72 a 221 Bq/m³. El 16,7% de las mujeres eran nunca fumadoras y un 20,8% fumaban en el momento del diagnóstico. Para los hombres, su edad mediana al diagnóstico se situó en 63 años, con un rango intercuartílico de 57 a 72 años. El 39,8% presentaron enfermedad limitada a estadios I-III. El 1,1% de los hombres eran nunca fumadores y el 56,8% fumaban al momento del diagnóstico. La concentración mediana de radón se situó en 129 Bq/m³, con un rango intercuartílico de 91 a 223 Bq/m³. No hubo diferencias significativas entre ambos sexos para ninguna de las variables anteriores, excepto para el consumo de tabaco en el momento del diagnóstico ($p < 0,001$).

Respecto al consumo de tabaco y a la estadificación de la enfermedad (estadios I-III frente a estadio IV), los nunca fumadores y fumadores presentaron más frecuentemente enfermedad diseminada al diagnóstico. De hecho, un 39,6% de los sujetos con enfermedad en estadios I-III eran fumadores en el momento del diagnóstico, mientras que el 55,6% de los sujetos con enfermedad en estadio IV eran fumadores al diagnóstico.

Tabla 2
Diferencias por sexo en las características de los casos incluidos

Variable	Hombres n (%) ^a	Mujeres n (%) ^a	Valor p
Edad			
Media	63,8	61,9	
Mediana (pct 25-75)	62,5 (57,2-71,7)	63 (57,2-68)	0,79 ^b
Tabaco^b			
Nunca fumador	1 (1,1)	4 (16,7)	
Exfumador	37 (42,0)	15 (62,5)	
Fumador	50 (56,9)	5 (20,8)	<0,001 ^c
Estadio al diagnóstico^b			
Enfermedad limitada	35 (39,8)	13 (54,2)	
Enfermedad extendida	53 (60,2)	11 (45,8)	0,207 ^d
Concentración de radón residencial (Bq/m³)			
Media	181,4	140,5	
Mediana (pct 25-75)	129 (91,0-223,0)	107 (71,7-221,5)	0,811 ^c

^a Los porcentajes o datos presentados son sobre el total de sujetos con información de la variable.

^b Existe un caso con datos perdidos.

^c Prueba de comparación de medianas.

^d Prueba de Chi-cuadrado.

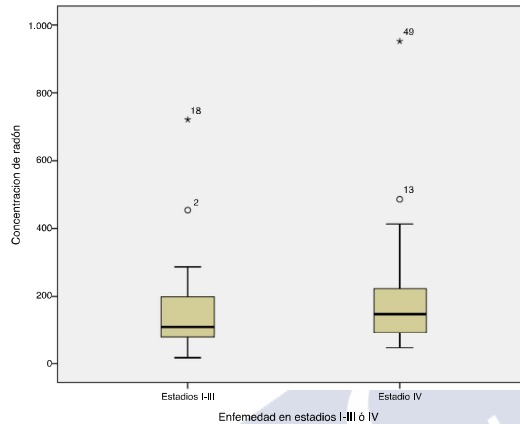


Figura 1. Relación entre el estadio al diagnóstico y la concentración de radón ($p=0,254$).

Al comparar la concentración de radón con el estadio de la enfermedad al diagnóstico se observó que la concentración mediana en los casos diagnosticados con enfermedad limitada a estadios I-III era de 109 Bq/m³ frente a 148 Bq/m³ para la concentración de radón interior en aquellos pacientes diagnosticados con enfermedad en estadio IV (prueba de comparación de medianas $p=0,254$). La figura 1 muestra la concentración de radón para el estadio al diagnóstico.

Finalmente, al relacionar la concentración de radón con la edad al diagnóstico, se observó que aquellos sujetos con una edad de 63 años o menos, frente a los sujetos diagnosticados con 64 años o más, tenían concentraciones medianas de radón residencial de 116 Bq/m³ y 200 Bq/m³, respectivamente, siendo la diferencia estadísticamente significativa ($p=0,032$). En la figura 2 se puede ver la distribución de radón para la edad al diagnóstico, observándose que los sujetos con mayor edad parecen presentar mayores concentraciones de radón.

La tabla 3 muestra la distribución del radón interior y del consumo de tabaco, simultáneamente, en la extensión de la enfermedad al diagnóstico para los fumadores. Si bien solo se incluyen 48 participantes que tenían datos completos de radón y paquetes-año, se puede observar que el mayor porcentaje de sujetos con enfermedad extensa (16,7%) aparece para los participantes con más radón y consumo de tabaco.

Discusión

Según nuestro conocimiento, el estudio SMALL CELL es el primero en analizar directamente los factores de riesgo del cáncer de pulmón exclusivamente microcítico, destacando entre ellos la exposición a radón residencial. Los resultados preliminares en los sujetos incluidos ponen de manifiesto varios aspectos. En primer lugar, cabe destacar el diagnóstico a edad más temprana del cáncer microcítico respecto a los carcinomas de célula no pequeña (63 años vs. 70 años)⁹. El porcentaje de casos diagnosticados en estadio IV ronda el 57%, igual al diagnosticado en estadio IV en los cánceres de pulmón no microcíticos (CPCNP) según datos norteamericanos²³. La edad y el estadio al diagnóstico son similares entre hombres y mujeres, aunque parece que los hombres tienden a ser diagnosticados con cánceres en estadio IV con más frecuencia. Respecto a la concentración de radón, esta es elevada en los cánceres microcíticos si se compara, por ejemplo, con datos de la población general de Galicia. Se observa que los sujetos con cáncer extendido tienen una concentración de radón ligeramente mayor y que los sujetos con más edad al diagnóstico tienen concentraciones de radón significativamente más elevadas respecto a los casos más jóvenes.

La edad mediana al diagnóstico de los casos incluidos ha sido de 63 años. Es algo menor que la edad mediana al diagnóstico de

Tabla 3
Cáncer de pulmón de célula pequeña limitado o extendido en función del consumo de tabaco y de la exposición a radón residencial ($n=48$)

Consumo de tabaco	Exposición a radón	Enfermedad limitada n (%)	Enfermedad extensa n (%)
≤ 48 paquetes-año	≤ 132 Bq/m ³	6 (12,5)	6 (12,5)
	> 132 Bq/m ³	5 (10,4)	7 (14,6)
> 48 paquetes-año	≤ 132 Bq/m ³	6 (12,5)	6 (12,5)
	> 132 Bq/m ³	4 (8,3)	8 (16,7)

Solo se incluyen fumadores. El consumo de tabaco y la exposición a radón se ha clasificado según la mediana.

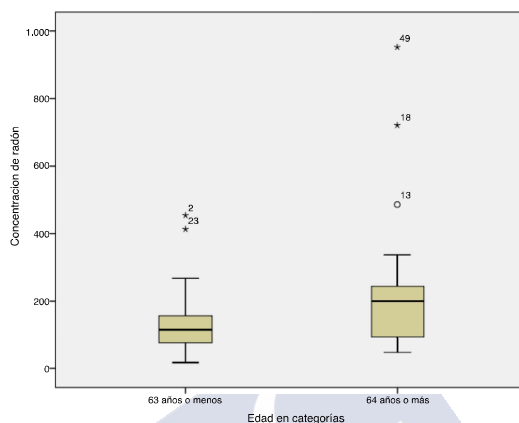


Figura 2. Relación entre la edad al diagnóstico y la concentración de radón ($p=0.032$).

cánceres no microcíticos (70 años) y es llamativo que más de un 11% de los casos se diagnostiquen antes de los 50 años. Este diagnóstico más temprano probablemente se deba a un periodo de inducción algo más reducido que en el CPCNP debido a un mayor consumo de tabaco en los pacientes con CPCP.²⁴

La edad al diagnóstico es muy parecida para hombres y mujeres, aunque para ellos se observa un mayor porcentaje de sujetos diagnosticados con enfermedad en estadio IV que para las mujeres (un 15% más). Es posible que esta diferencia se deba al mayor número de hombres fumadores y exfumadores frente a las mujeres y a que el tabaco pueda influir en una mayor probabilidad de presentar enfermedad metastásica al diagnóstico. Así, un 17% de las mujeres diagnosticadas son nunca fumadoras, un porcentaje alto. Estudios previos en la misma zona han permitido observar que el CPCP en nunca fumadoras es un cáncer relativamente frecuente en Galicia, y que el radón puede tener algún papel en su aparición.²⁵

El consumo de tabaco es sin lugar a dudas el factor de riesgo más importante del CPCP. El 95,5% de los casos incluidos son fumadores o exfumadores y el consumo de tabaco es más prevalente en los hombres que en las mujeres. Los no fumadores con CPCP son más frecuentes en mujeres que en hombres, lo que concuerda con la literatura, al igual que el hecho de que el CPCP es el tipo histológico más asociado con el consumo de tabaco.²⁶ Por otra parte, hemos observado que los fumadores actuales al diagnóstico presentan mayor porcentaje de enfermedad extensa que los exfumadores, indicando una posible relación entre intensidad del hábito y extensión de la enfermedad al diagnóstico. Además, los resultados parecerían indicar que los sujetos con una concentración de radón superior a la mediana y mayor consumo de tabaco presentarían un mayor porcentaje de diagnósticos con enfermedad extensa, indicando una posible influencia de ambos factores de riesgo en el diagnóstico de la enfermedad en estado avanzado.

Los hallazgos referentes a la concentración de radón y su posible influencia en el CPCP son relevantes. En primer lugar, la concentración de radón observada en los casos (128 Bq/m³) supera la concentración de radón observada en población general en Galicia (99 Bq/m³)²⁷, lo que sugiere que el radón residencial es un factor de riesgo del cáncer de pulmón microcítico. La OMS considera

como nivel de acción 100 Bq/m³.²⁸ Si comparamos la concentración observada en este estudio con la que presentan los casos de cáncer de pulmón nunca fumadores (237 Bq/m³)²⁹ se observa que es menor. Esto se debe probablemente a que es necesaria una concentración de radón más elevada para provocar un cáncer de pulmón en nunca fumadores³⁰, y en este estudio se han incluido fundamentalmente fumadores y nunca fumadores con CPCP. De hecho, si analizamos la concentración mediana de radón en los nunca fumadores del presente trabajo, esta es de 233 Bq/m³, lo que sustenta la afirmación anterior. El mayor estudio de cáncer de pulmón y radón residencial publicado hasta la fecha³¹ indica que el cáncer de pulmón microcítico es el que presenta mayor asociación con el radón interior. Otras investigaciones realizadas en nuestra área también apuntan a una mayor asociación causal con el CPCP y otros tipos histológicos menos frecuentes¹¹. Otras investigaciones que han analizado la contaminación ambiental y su efecto sobre el cáncer de pulmón han observado que el mayor riesgo por tipo histológico también es para el CPCP.³²

Respecto a la relación entre la concentración de radón y la extensión de la enfermedad al diagnóstico, parece que aquellos casos con enfermedad en estadio IV tienen algo más de radón residencial que los diagnosticados con enfermedad en estadios I-III, si bien la diferencia no es estadísticamente significativa, no pudiéndose establecer ninguna conclusión al respecto. Sí se observa que aquellos casos que se diagnostican a edades más tardías están expuestos a una concentración de radón significativamente más elevada frente a aquellos casos diagnosticados a edades más tempranas.

No hay muchos estudios publicados acerca del mecanismo molecular por el cual el radón residencial puede producir cáncer de pulmón y menos aún que expliquen su influencia en la aparición del CPCP. Se ha especulado que podría tener un papel en la aparición de mutaciones en el gen p53³³, K-Ras³⁴ o incluso en mutaciones en driver genes del cáncer de pulmón como EGFR o ALK³⁵. Se necesitan más investigaciones a nivel molecular para conocer más en detalle esta asociación.

La presente investigación tiene algunas limitaciones. Una de ellas es su tamaño muestral, aunque son resultados prelimina-

res y el estudio continúa reclutando pacientes. A pesar de ello, es uno de los trabajos que ha incluido un número muy elevado de casos de CPCP entre los realizados en España. Otra limitación es la de no disponer actualmente de datos biológicos sobre genes de susceptibilidad y tener por ahora solo 63 mediciones de radón residencial. Esto se debe a que los detectores necesitan estar colocados en la vivienda un mínimo de 3 meses y luego hay un proceso de revelado. El retorno de detectores es muy elevado, del 90%, y hay que tener en cuenta que muchos pacientes ya han fallecido en el momento del envío del detector al Laboratorio de Radón de Galicia.

Este estudio también presenta importantes fortalezas. Una de ellas es su naturaleza multicéntrica, lo que permite tener mayor tamaño muestral y también mayor validez externa. Por otra parte, el estudio se realiza fundamentalmente en una zona de elevada exposición a radón interior, lo que permite valorar su efecto con mayor facilidad al haber mayor variabilidad en la exposición. Por último, los sujetos se caracterizan por residir un número elevado de años en la misma vivienda y tener por tanto poca movilidad, facilitando la atribución causal del radón al CPCP³⁰.

En conclusión, los resultados de este estudio indican que el CPCP se inicia a una edad más temprana que el CPCNP y que una parte importante de los casos se diagnostican antes de los 50 años. Más de la mitad de los casos en esta serie presentan enfermedad extendida al diagnóstico, lo que indica un pronóstico adverso para muchos de estos pacientes. El radón parece influir en la aparición de este tipo histológico de cáncer de pulmón y aquellos sujetos diagnosticados a más edad presentan concentraciones superiores de radón en el domicilio. Un porcentaje relevante de casos presentan concentraciones de radón muy elevadas en su vivienda. Se hace muy necesario fomentar la mayor investigación en los factores de riesgo del cáncer de pulmón microcítico y establecer políticas de prevención de la exposición a radón residencial, sin olvidar la lucha contra el consumo de tabaco.

Financiación

Instituto de Salud Carlos III. PI15/01211. «Cáncer de pulmón de célula pequeña, factores de riesgo y susceptibilidad genética. Un estudio multicéntrico de casos y controles en España (Small Cell Study)».

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends – An update. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2016;25:16–27.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer Statistics, 2017*. CA Cancer J Clin. 2017;67:7–30.
- Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte. Año 2014 [Internet]. INE base; 2014. [consultado 25 Abr 2017]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np963.pdf>
- Van Meerbeek JP, Fennell DA, de Ruysscher DKM. Small-cell lung cancer. *Lancet*. 2011;378:1741–55.
- Hernández-Hernández JR, Heras-Gómez F, Cordovilla-Pérez MR, Antolín-García T, Bollo de Miguel E, Grupo de Estudio CB07-SOCALPAR. [Incidence of bronchopulmonary cancer in Castilla y León and Cantabria in the year 2007. A study by the Castilla y León and Cantabria Respiratory Diseases Society (SOCALPAR)]. *Arch Bronconeumol*. 2010;46:7–14.
- Govindan R, Page N, Morgensztern D, Read W, Tierney R, Vlahiotis A, et al. Changing epidemiology of small-cell lung cancer in the United States over the last 30 years: Analysis of the surveillance, epidemiologic, and end results database. *J Clin Oncol*. 2006;24:4539–44.
- Navada S, Lai P, Schwartz AG, Kalemkerian GP. Temporal trends in small cell lung cancer: Analysis of the National Surveillance, Epidemiology, and End-Results (SEER) database. *J Clin Oncol*. 2006;24 18 Suppl.:7082.
- De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francis S, Balli P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: Results of EUROCare–5–a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15:23–34.
- Früh M, de Ruysscher D, Popat S, Crinò L, Peters S, Felip E, et al. Small-cell lung cancer (SCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl. 6:v99–105.
- Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, Jöckel K-H, Johnen G, Pohlmann H, et al. Cigarette smoking and lung cancer – relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer*. 2012;131:1210–9.
- Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A, Pérez-Ríos M, Castro-Bernárdez M, Abal-Arca J, Tojo-Castro M. Residential radon exposure, histologic types, and lung cancer risk. A case-control study in Galicia, Spain. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2012;21:951–8.
- Ruano-Ravina A, Rodríguez MC, Cerdeira-Caramés S, Barros-Dios JM. Residential radon and lung cancer. *Epidemiology*. 2009;20:155–6.
- Bochicchio F, Forastiere F, Farchi S, Quarto M, Axelson O. Residential radon exposure, diet and lung cancer: A case-control study in a Mediterranean region. *Int J Cancer*. 2005;114:983–91.
- Dasil-Díaz O, Ruano-Ravina A, Gestal-Otero JJ, Barros-Dios JM. Meat and fish consumption and risk of lung cancer: A case-control study in Galicia, Spain. *Cancer Lett*. 2007;252:115–22.
- Ruano-Ravina A, Figueiras A, Barros-Dios JM. Type of wine and risk of lung cancer: A case-control study in Spain. *Thorax*. 2004;59:981–5.
- Ruano-Ravina A, Figueiras A, Barreiro-Carracedo MA, Barros-Dios J. Occupation, smoking as risk factors for lung cancer: A population-based case-control study. *Am J Ind Med*. 2003;43:149–55.
- Prini-Guadalupe L, Pérez-Ríos M, Ruano-Ravina A, Arca JA, Barros-Dios JM. Leisure time activities and lung cancer. *Epidemiology*. 2012;23:352–3.
- Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *BMJ*. 2007;335:806–8.
- Tagi M, Mechtanic LE, Hagiwara N, Vlahkangas KH, Bennett WP, Alavanja MC, et al. EGFR somatic mutations in lung tumors: Radon exposure and passive smoking in former- and never-smoking US women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2012;21:988–92.
- Ruano-Ravina A, García-Basteiro AL, Pérez-Ríos M, Gómez-Mosquera A, Cerdeira-Caramés S, Barros-Dios JM. Lung cancer survival and deletion of GSTM1 and GSTT1 genes. A case-series from Spain. *Tumori*. 2013;99:445–51.
- Vargas A, Ortega X. Influence of environmental changes on integrating radon detectors: Results of an intercomparison exercise. *Radiat Prot Dosimetry*. 2007;123:529–36.
- Gutiérrez-Villanueva JL, Sainz-Fernández C, Fuente-Merino I, Sáez-Vergara JC, Correa-Garcés E, Quindós-Poncela LS. Intercomparison exercise on external gamma dose rate under field conditions at the laboratory of natural radiation (Saelices el Chico, Spain). *Radiat Prot Dosimetry*. 2013;155:459–66.
- Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Cancer Stat Facts: Lung and Bronchus Cancer [Internet]. 2013. [consultado 25 Abr 2017]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
- Kiaz SP, Lichtenborg M, Coupland VH, Spicer J, Peake MD, Möller H. Trends in incidence of small cell lung cancer and all lung cancer. *Lung Cancer*. 2012;75:280–4.
- Torres-Durán M, Ruano-Ravina A, Kelsey KT, Parente-Lamelas I, Provencio M, Leiro-Fernández V, et al. Small cell lung cancer in never-smokers. *Eur Respir J*. 2016;47:947–53.
- Lee PN, Forey BA, Coombs KJ. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence in the 1900 relating smoking to lung cancer. *BMC Cancer*. 2012;12:385.
- Lorenzo-Gonzalez, Ruano-Ravina, Peon, Pineiro, Barros-Dios. Residential radon in Galicia. A cross-sectional study in a radon-prone area. *J Radiol Protection*. Under review.
- WHO Handbook on Indoor Radon: A Public Health Perspective [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2009 (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee) [consultado 11 Ene 2017]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK143216/>
- Ruano-Ravina A, Prini-Guadalupe L, Barros-Dios JM, Abal-Arca J, Leiro-Fernández V, González-Silva AI, et al. Exposure to residential radon and lung cancer in never-smokers: The preliminary results of the LCRINS study. *Arch Bronconeumol*. 2012;48:405–9.
- Torres-Durán M, Ruano-Ravina A, Parente-Lamelas I, Leiro-Fernández V, Abal-Arca J, Montero-Martínez C, et al. Lung cancer in never-smokers: A case-control study in a radon-prone area (Galicia Spain). *Eur Respir J*. 2014;44:994–1001.
- Darby S, Hill D, Auvainen A, Barros-Dios JM, Baysson IL, Bochicchio F, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: Collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ*. 2005;330:223.

32. Andersen ZJ, Ravnskjaer L, Andersen KK, Loft S, Brandt J, Becker T, et al. Long-term exposure to fine particulate matter and breast cancer incidence in the Danish Nurse Cohort Study. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2017;26:428–30.
33. Ruano-Ravina A, Pérez-Becerra R, Fraga M, Kelsey KT, Barros-Dios JM. Analysis of the relationship between p53 immunohistochemical expression and risk factors for lung cancer, with special emphasis on residential radon exposure. *Ann Oncol*. 2008;19:109–14.
34. Chen Z, Wang D, Gu C, Liu X, Pei W, Li J, et al. Down-regulation of let-7 microRNA increased K-ras expression in lung damage induced by radon. *Environ Toxicol Pharmacol*. 2015;40:541–8.
35. Kalemkerian GP. Small cell lung cancer. *Semin Respir Crit Care Med*. 2016;37:783–96.



8.9 Anexo 9: Resultados finales.





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-Ravina^{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}

^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 Consortium for Biomedical Research in Epidemiology and Public Health (CIBER en Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP), Spain

^d Instituto de Investigaciones Sanitarias de Santiago de Compostela (IDIS), Spain

^e Service of Neumology, University Hospital Complex of Vigo, Spain

^f Service of Medical Oncology, Puerta del Hierro University Hospital of Madrid, Spain

^g Service of Neumology, University Hospital Complex of Ourense, Spain

^h Service of Neumology, University Hospital Complex of A Coruña, Spain

ⁱ National Institute of Silicosis, University Hospital of Asturias, Oviedo, Spain

^j Service of Neumology, University Hospital of Ávila, Spain

^k Service of Pathological Anatomy, University Complex of Santiago de Compostela, Spain

^l Service of Neumology, University Hospital Complex of Lugo, Spain

^m Centro Hospitalar do Porto, Oncology Service, Porto, Portugal

ⁿ Service of Preventive Medicine, University Complex of Santiago de Compostela, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 3 December 2020

Accepted 26 January 2021

Available online xxx

Keywords:

Small cell lung cancer

Indoor radon

Tobacco

Case-control study

ABSTRACT

Introduction: Residential radon is considered the second cause of lung cancer and the first in never smokers. Nevertheless, there is little information regarding the association between elevated radon levels and small cell lung cancer (SCLC). We aimed to assess the effect of residential radon exposure on the risk of SCLC in general population through a multicentric case-control study.

Methods: A multicentric hospital-based case-control study was designed including 9 hospitals from Spain and Portugal, mostly including radon-prone areas. Indoor radon was measured using Solid State Nuclear Track Detectors at the Galician Radon Laboratory.

Results: A total of 375 cases and 902 controls were included, with 24.5% of cases being women. The median number of years living in the measured dwelling was higher than 25 years for both cases and controls. There was a statistically significant association for those exposed to concentrations higher than the EPA action level of 148 Bq/m³, with an Odds Ratio of 2.08 (95%CI: 1.03–4.39) compared to those exposed to concentrations lower than 50 Bq/m³. When using a dose-response model with 100 Bq/m³ as a reference, it can be observed a linear effect for small cell lung cancer risk. Smokers exposed to higher radon concentrations pose a much higher risk of SCLC compared to smokers exposed to lower indoor radon concentrations.

Conclusions: Radon exposure seems to increase the risk of small cell lung cancer with a linear dose-response pattern. Tobacco consumption may also produce an important effect modification for radon exposure.

© 2021 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Corresponding author.

E-mail address: alberto.ruano@usc.es (A. Ruano-Ravina).

<https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.01.027>

0300-2896/© 2021 SEPAR. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Please cite this article in press as: Rodríguez-Martínez Á, et al. Residential Radon and Small Cell Lung Cancer. Final Results of the Small Cell Study. Arch Bronconeumol. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.01.027>

Radón residencial y cáncer de pulmón de célula pequeña. Resultados finales del Small Cell Study

R E S U M E N

Palabras clave:
Cáncer de pulmón de células pequeñas
Radón en interiores
Tabaco
Estudio de casos y controles

Introducción: La exposición a radón en el lugar de residencia se considera la segunda causa de cáncer de pulmón y la primera en aquellas personas que nunca han fumado. Sin embargo, se dispone de poca información sobre la asociación entre niveles elevados de radón y el cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP). Nuestro objetivo fue evaluar el efecto de la exposición residencial al radón en el riesgo de desarrollar CPCP en la población general, a través de un estudio multicéntrico de casos y controles.

Métodos: Se diseñó un estudio multicéntrico hospitalario de casos y controles que incluyó a nueve hospitales de España y Portugal, conteniendo en su mayoría áreas propensas a la presencia de radón. Los niveles de radón en interiores se midieron utilizando detectores de trazas nucleares en el Laboratorio de Radón de Galicia.

Resultados: Se incluyeron un total de 375 casos y 902 controles, siendo mujeres el 24,5% de los casos. La mediana del número de años que los pacientes habían residido en la vivienda fue superior a 25 años, tanto para los casos como para los controles. Se encontró una asociación estadísticamente significativa para aquellos expuestos a concentraciones superiores al nivel de intervención de la Agencia de Protección Ambiental (EPA) de 148 Bq/m³, con una *odds ratio* de 2,08 (IC 95%: 1,03-4,39), en comparación con los expuestos a concentraciones inferiores a 50 Bq/m³. Al utilizar un modelo de dosis-respuesta con 100 Bq/m³ como referencia, se puede observar un efecto lineal para el riesgo de desarrollo de cáncer de pulmón de células pequeñas. Los fumadores expuestos a concentraciones más altas de radón presentan un riesgo mucho más elevado de CPCP, en comparación con los fumadores expuestos a concentraciones más bajas de radón en interiores.

Conclusiones: La exposición al radón parece aumentar el riesgo de cáncer de pulmón de células pequeñas, con un patrón lineal de dosis-respuesta. Es posible que el consumo de tabaco también produzca una modificación importante del efecto de la exposición al radón.

© 2021 SEPAR. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introduction

Lung cancer is the first cause of cancer death in developed countries.¹ According to GLOBOCAN 2018, the annual number of new cases in the world is 2.093.876 in both sexes, with 1.761.007 deaths. In Europe, it represents 26.3% of all cancer deaths.² 5-Year survival ranges between 15% and 20% in developed countries.³ Lung cancer histological subtypes are classified in non-small cell cancer (NSCLC) and small cell lung cancer (SCLC) based on neoplastic cell characteristics. Small cell lung cancer comprises around 14% of lung cancer cases.⁴ Each subtype shows a different behaviour, evolution, treatment and prognosis, with SCLC having the worst prognosis of all lung cancers.

In the last years, the incidence of SCLC has been decreasing, but there is an increasing incidence in women. The historical male/female ratio was 3:1 and nowadays is 1:1. This change in the male/female ratio has been attributed to a higher frequency of tobacco consumption in women. The main risk factor of lung cancer is tobacco consumption, and SCLC is the lung cancer type most associated with this habit.⁵ Nevertheless, few information is available on other risk factors, such as residential radon, due to its relatively low frequency compared to other histological types.

Radon is a noble gas produced as a consequence of the decay of the Uranium found in the soil and rocks of the earth crust. Its presence is heterogeneous worldwide, depending mostly on the Uranium content of the bedrocks where buildings are present. As recognized by WHO and the US Environmental Protection Agency,⁶ after tobacco, residential radon is the second most important risk factor for lung cancer, and the first in never smokers. Radon decay emits alpha particles which may cause damage in the cell lining of the lung. Some studies have shown an association between radon exposure and p53, ALK or EGFR (epidermal growth factor receptor) alterations^{7,8} but there are no specific studies analyzing the influence of radon in small cell lung cancer. The available evidence highlights that indoor radon might have an important role

on SCLC onset. The pooling study by Darby et al. showed that, for SCLC, indoor radon increased the risk of lung cancer by a 31.2% per 100 Bq/m³ vs 2.6% compared to other subtypes,⁹ and other research by Barros-Dios et al. showed that SCLC was the histological type most associated with indoor radon.¹⁰

The objective of the Small Cell Study was to determine the association between residential radon and small cell lung cancer and to test the possible interaction or effect modification between radon exposure and tobacco consumption. To do this we recruited exclusively small cell lung cancer cases in a multicentric case-control study performed in a radon prone area.

Materials and Methods

Design and Setting

The Small Cell study is a hospital-based multicentric case-control study, involving 9 Spanish hospitals from 4 regions and a Portuguese hospital: Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Hospital Álvaro Cunqueiro de Vigo, University Hospital Complex of Ourense, University Hospital Complex of A Coruña, University Hospital Lucus Augusti, Central University Hospital of Asturias, Ávila Healthcare Complex, Puerta de Hierro University Hospital and Centro Hospitalar do Porto. The study details and preliminary results have been published elsewhere.¹¹ Incident cases with pathological diagnosis of SCLC were prospectively recruited. Controls consisted in patients undergoing non-complex surgery unrelated to tobacco consumption (i.e. inguinal haernias, major ambulatory surgery). There was no upper age limit for inclusion. Both cases and controls were older than 30 years and without neoplastic antecedents. Controls were frequency matched with cases through gender and age distribution to ensure comparison on both characteristics. The study protocol was approved by the CEIC of the Health Area of Santiago de Compostela with the reference 2015/222. To carry

Please cite this article in press as: Rodríguez-Martínez Á, et al. Residential Radon and Small Cell Lung Cancer. Final Results of the Small Cell Study. Arch Bronconeumol. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.01.027>

out the research, the STROBE guidelines for the communication of results of observational studies have been followed.¹²

Recruitment and Data Collection

Researchers from each participating centre recruited all SCLC cases who met eligibility criteria, and conducted a personal interview using a questionnaire focused on lifestyle factors and tobacco consumption. This questionnaire has been previously used in other investigations to analyze tobacco consumption. Details of the survey can be found elsewhere.^{10,13} Controls were also recruited in the participating hospitals.

Determination of Residential Radon

All study participants were given a radon detector along with placement instructions. This detector was an alpha-track device which was placed for a period of at least three months in each dwelling. Afterwards, the detectors were sent back to the Galician Radon Laboratory where results were obtained. All participants were informed on their respective indoor radon concentrations. This Laboratory is one of the three facilities accredited by the Spanish National Accreditation Entity to measure indoor radon according to the International Standards (ISO/IEC 17025:2017).

Statistical Analysis

An univariate and bivariate descriptive analysis was conducted to determine the distribution of the study variables. A multivariate logistic regression was performed afterwards, where the dependent variable was the case or control status and the independent variable were residential radon levels, broken down into 4 categories (<50, 50–100; 101–147 and >147 Bq/m³). As adjustment variables we included age (continuous), gender, education and tobacco consumption divided in never-smokers, light smokers (1–33 pack-years), moderate smokers (34–66 pack-years) and heavy smokers (>66 pack-years). Results are expressed as Odds Ratios with their 95% confidence intervals.

We tested the additive or multiplicative interaction between tobacco consumption and residential radon exposure creating a variable with 4 categories classifying individuals as exposed or nonexposed to radon, and classifying tobacco consumption in 4 categories, from heavy smokers to never-smokers. The confidence intervals of the multiplicative model were calculated using the method proposed by Figueiras et al.¹⁴ The synergy index and the confidence intervals of the multiplicative model were calculated using the method proposed by Hosmer and Lemeshow.¹⁵ Generalized additive models (GAM) were also performed to analyze residential radon (continuous) using the same covariates as in the previous analysis. This analysis was performed using R statistical software (version 3.3.0). All these analyses were performed with IBM SPSS v22 (IBM, Armonk, NY, USA).

Results

A total of 375 cases and 902 controls were recruited. 24.5% of cases were women. The median age at diagnosis was 66 for cases compared to 61 for controls. 6.4% of the cases were younger than 50 years. Tobacco consumption was higher for cases compared to controls. Residential radon concentrations were higher than 147 Bq/m³ in 161 SCLC cases (42.9%) vs 366 controls (40.6%). Median residential radon concentration was also higher in SCLC cases compared to controls (152.5 Bq/m³ vs 142 Bq/m³). The median number of years living in the measured dwelling was higher than 25 years for both cases and controls. A detailed description of the characteristics of cases and controls is presented in Table 1.

Table 1
Description of Included Cases and Controls.

Variable	Cases n (%)	Controls n (%)
Participants included	375 (29.4)	902 (70.6)
Age (years)		
≤50	24 (6.4)	182 (20.2)
50–70	234 (62.4)	555 (61.5)
>70	112 (29.9)	163 (18.1)
Median age (25–75th percentiles)	66 (59–72)	61 (53–68)
Gender		
Female	92 (24.5)	298 (33.0)
Male	283 (75.5)	604 (67.0)
Education		
No formal studies	49 (13.1)	27 (3.0)
Primary school	212 (56.5)	488 (54.1)
High school	73 (19.5)	229 (25.4)
University degree	27 (7.2)	147 (16.3)
Tobacco consumption		
Never-smokers	29 (7.7)	376 (41.7)
Light smokers	58 (15.5)	290 (32.2)
Moderate smokers	132 (35.2)	136 (15.1)
Heavy smokers	85 (22.7)	54 (6.0)
Residential radon exposure Bq/m ³		
<50	19 (5.1)	64 (7.1)
50–100	71 (18.9)	172 (19.1)
101–147	61 (16.3)	151 (16.7)
≥147	161 (42.9)	306 (40.6)
Median radon concentration (25–75th percentiles)	152.5 (91–260)	142 (89–267)
Years (median) living in the measured dwelling (25–75th percentiles)	29 (15–40)	26 (14–38)

Table 2 shows the relationship between indoor radon and small cell lung cancer risk. There is a significant statistical association for those exposed to concentrations higher than the EPA action level of 148 Bq/m³, with an Odds Ratio of 2.08 (95%CI: 1.03–4.39) compared to those exposed to concentrations lower than 50 Bq/m³. Fig. 1 shows a GAM model that uses 100 Bq/m³ as a reference level, where there seems to be a linear association between radon levels and SCLC risk.

To analyze the relationship between indoor radon exposure combined with tobacco consumption we created categories combining both exposures and showing the odds ratios for different combinations (Table 3). It can be observed that for people exposed to more than 147 Bq/m³ the risk of lung cancer increased with tobacco consumption. For heavy smokers, the risk of lung cancer also increases with radon exposure. Those exposed to more than 147 Bq/m³ and heavy smokers showed an OR of 72.6 (95%CI 18.0–499.4) compared to never-smokers exposed to less than 50 Bq/m³. The synergy index, calculated for 2 categories of radon exposure (<100 and >147 Bq/m³) and tobacco consumption (never smokers and heavy smokers) was not significant: 2.18 (95%CI: 0.88–5.43).

Discussion

To our knowledge, the Small Cell study is the first multicentric case–control study focused exclusively on analysing Small Cell Lung Cancer and its risk factors, with special emphasis on its potential association with residential radon exposure. This study suggests an association between higher concentrations of residential radon concentration (>148 Bq/m³) according to the United States Environmental Protection Agency¹⁶) and SCLC risk. It is evident a risk modification when indoor exposure is combined with tobacco consumption, though the interaction term for a

Please cite this article in press as: Rodríguez-Martínez Á, et al. Residential Radon and Small Cell Lung Cancer. Final Results of the Small Cell Study. Arch Bronconeumol. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.01.027>

Table 2
Residential Radon Exposure and Small Cell Lung Cancer Risk.

Variable	Cases, n (%) ^a	Controls, n (%) ^a	OR ^b (95%CI)	OR ^c (95%CI)	OR ^d (95%CI)
Residential radon exposure Bq/m³					
<50	14 (5.7)	63 (8.9)	1 (-)	1 (-)	1 (-)
50–100	56 (23.0)	163 (22.9)	1.68 (0.93–3.16)	1.97 (1.06–3.81)	1.59 (0.75–3.50)
101–147	47 (19.3)	146 (20.5)	1.79 (0.98–3.39)	2.30 (1.23–4.51)	1.66 (0.77–3.71)
≥147	127 (52.0)	339 (47.7)	1.91 (1.10–3.47)	2.18 (1.22–4.10)	2.08 (1.03–4.39)
Tobacco consumption					
Never-smokers	26 (10.7)	321 (45.1)			1 (-)
Light smokers	45 (18.4)	240 (33.8)			6.06 (3.24–11.83)
Moderate smokers	100 (41.0)	105 (14.8)			28.45 (15.28–56.02)
Heavy smokers	73 (29.9)	45 (6.3)			43.93 (22.10–92.00)

^a Adjusted by age and sex.

^b Adjusted by age, sex and education level.

^c Adjusted by age, sex, education level and tobacco consumption.

^d The figures correspond to the data used in the model adjusted for all covariates. The number of participants included in different radon categories presents slight differences with Table 1 because some participants lack information on some of the adjustment variables, mainly that used to calculate pack-years. They were excluded from the analysis.

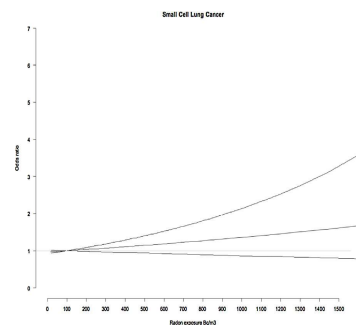


Fig. 1. GAM model using 100 Bq/m³ as reference.

multiplicative model did not reach statistical significance. For those with a similar tobacco habit, the increase in radon exposure seems to increase importantly the risk of lung cancer. It is important to highlight the high sample size of the present study compared to other studies performed before.¹⁷

The linear association observed between radon and lung cancer risk was also observed in other previous studies such as the one by Darby et al.⁹; Blot et al.¹⁹; Pershagen et al.¹⁸; Svensson et al.¹⁹; Saccomanno et al.²⁰ and Barros-Dios et al.¹⁰ These studies support the

findings of the present study which were detailed in a systematic review.¹⁸

There was no statistical synergism between radon exposure and tobacco consumption. Nevertheless, though not significant in mathematical terms, there seems to be an effect modification between both risk factors. It should be taken into account that the current study is limited by the fact that the reference category includes a low number of participants because cases of SCLC in never smokers are extremely infrequent. In our previous studies,¹⁰ a submultiplicative interaction between radon exposure and tobacco consumption was found. These results are in agreement with other previous case-control studies,^{10,20} concluding that there is an additive or submultiplicative effect with elevated residential radon levels in smokers compared to never smokers. Darby et al.⁹ also observed a greater absolute risk of SCLC in smokers versus never smokers. Barros-Dios et al.¹¹ describes a submultiplicative interaction between radon exposure and tobacco consumption. Other studies, such as the Iowa Radon Lung Cancer Study did not show differences in the effect of residential radon for different smoking categories.²¹ Therefore, though the synergy index has not been significant, it can be observed that the effect was close to significance. This is also supported by a simple data observation in Table 3, where the risk of lung cancer increases importantly with the combination of both exposures, suggesting a submultiplicative interaction.

The biological mechanisms by which radon decay products cause lung cancer are not well known. They could possibly induce genetic and epigenetic changes in the neoplastic process, as some studies point out.²² Polonium 218 and Polonium 214 emit alpha particles which can induce mutations in the DNA, chromosomal aberrations, and finally a deregulation of the cell cycle.^{23,24} Many

Table 3
Effect Modification Between Residential Radon Exposure and Tobacco Consumption on the Risk of Small Cell Lung Cancer.

Residential Radon Exposure ^a	Tobacco Consumption (Cases, Controls); OR ^b (95% CI)			
	Never-smokers	Light Smokers	Moderate Smokers	Heavy Smokers
<50	2.33 1 (-)	3.16 5.59 (0.82–47.25)	7.8 19.97 (3.75–159.26)	3.6 15.00 (1.94–142.71)
50–100	3.73 0.68 (0.11–5.48)	7.57 3.88 (0.84–27.80)	28.21 39.87 (9.97–271.61)	20.14 40.48 (9.50–286.07)
101–147	2.58 0.53 (0.06–4.73)	12.57 6.74 (1.63–46.21)	20.24 25.79 (6.34–176.92)	13.10 35.21 (7.62–260.80)
≥147	19.160 2.09 (0.55–13.74)	25.115 6.67 (1.77–43.81)	50.54 28.03 (7.55–183.56)	39.15 72.61 (17.95–499.41)

^a Adjusted by age and sex.

^b The number of participants included in different radon categories presents slight differences with Table 1 because some participants lack information on some of the adjustment variables, mainly that used to calculate pack-years. They were excluded from the analysis.

Please cite this article in press as: Rodríguez-Martínez Á, et al. Residential Radon and Small Cell Lung Cancer. Final Results of the Small Cell Study. Arch Bronconeumol. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.01.027>

molecular pathways are being investigated, and the role of multiple genes such as p53, NOTCH, EGFR, ALK, NK2homeobox1, PTEN, HIF1, CHD7 is being studied.⁴⁵ There is currently no biological mechanism which might explain why SCLC could be the histological type most associated with radon exposure. A possible explanation would be the fact that since SCLC is the histological type most associated with tobacco consumption, and given the submultiplicative effect observed between radon and tobacco, this possible higher risk for SCLC could be due to the interaction of both risk factors. We can hypothesize that the central location of this type of tumour affecting large bronchi could be related with radon exposure. Solid short-life descendants of radon could be deposited there more easily, or these large bronchi might receive a higher radiation dose than distal alveoli. The potential synergy between tobacco and radon exposure is also biologically plausible. Some experimental studies have shown that tobacco and radon could interact, raising the risk of lung cancer.²⁶

This study has some limitations. Although the sample size is higher than other similar individual studies, an even more larger sample size would be required to obtain more accurate results and to test the interaction between radon and tobacco. This is also necessary to better analyze the effect of tobacco through different categories of radon exposure. Though the median age at diagnosis was a bit higher in cases than controls, we think that this fact has not influenced the results because most participants lived for more than 25 years in the same dwelling, allowing a for a long induction period for radon to cause lung cancer for both cases and controls.

This study has also some important strengths. It has been carried out in radon prone areas of Spain and Portugal, facilitating the obtaining of dose-response patterns due to the high variability of radon exposure. This investigation is also multicentric, increasing external validity and reducing the possibility of a selection bias. The fact that all lung cancer cases are diagnosed in the participating hospitals covering different catchment areas guarantees a better representativeness. In addition, the return rate of the radon detectors was very high, higher than 85% for both cases and controls.

To conclude, radon exposure seems to increase the risk of small cell lung cancer, with a significant lung cancer risk departing from 148 Bq/m³, and there is also a linear dose-response pattern. Tobacco consumption may produce an important effect modification for radon exposure. Those individuals exposed to high radon concentrations and heavy smokers can have a very high risk of this cancer type compared with their low exposed and never-smoking counterparts. It is necessary to increase radon awareness among citizens and administrations in order they can promote the necessary protective and mitigation measures against residential radon.

Funding

PI15/01211 – ISCIII – co-financed FEDER.

This article is part of Angeles Rodríguez-Martínez doctoral thesis.

Conflicts of Interest

The authors declare not to have any conflict of interest.

References

- Global Cancer Observatory [Internet]. Available from: <https://gco.iarc.fr/> [cited 1.06.20].
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67:7-30.
- Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet Lond Engl*. 2018;391:1023-75.
- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65:87-108.
- Surveillance, epidemiology, and end results program, cancer stat facts: lung and bronchus cancer [Internet]; 2013. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>.
- OMS | El radón y sus efectos en la salud [Internet]. WHO. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs291/es/> [cited 24.01.17].
- Ruano-Ravina A, Torres-Durán M, Kelsey KT, Parente-Lamelas I, Leiro-Fernández V, Abdulkader I, et al. Residential radon EGFR mutations and ALK alterations in never-smoking lung cancer cases. *Eur Respir J*. 2016;48:1462-70.
- Ruano-Ravina A, Faraldo-Valles MJ, Barros-Dios JM. Is there a specific mutation of p53 gene due to radon exposure? A systematic review. *Int J Radiat Biol*. 2009;85:614-21.
- Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ*. 2005;330:223.
- Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A, Pérez-Ríos M, Castro-Bernárdez M, Abal-Arca J, Tojo-Castro M. Residential radon exposure, histologic types, and lung cancer risk: A case-control study in Galicia, Spain. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2012;21:951-8.
- Rodríguez-Martínez Á, Ruano-Ravina A, Torres-Durán M, Vidal-García I, Leiro-Fernández V, Hernández-Hernández J, et al. Small cell lung cancer. Methodology and preliminary results of the SMALL CELL study. *Arch Bronconeumol*. 2017;53:875-81.
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. Strengthening of Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ*. 2007;335:806-8.
- Lorenzo-González M, Ruano-Ravina A, Torres-Durán M, Kelsey KT, Provencio M, Parente-Lamelas I, et al. Lung cancer and residential radon in never-smokers: a pooling study in the northwest of Spain. *Environ Res*. 2019;172:713-8.
- Figueiras A, Domenech-Massons JM, Cadarso C. Regression models: calculating the confidence interval of effects in the presence of interactions. *Stat Med*. 1998;17:2099-105.
- Hosmer DW, Lemeshow S. Confidence interval estimation of interaction. *Epidemiol Camb Mass*. 1992;3:452-6.
- US EPA O. A citizen's guide to radon: the guide to protecting yourself and your family from radon [Internet]. US EPA. 2014. Available from: <https://www.epa.gov/radon/citizens-guide-radon-guide-protecting-yourself-and-your-family-radon> [cited 13.06.20].
- Rodríguez-Martínez Á, Torres-Durán M, Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A. Residential radon and small cell lung cancer. A systematic review. *Cancer Lett*. 2018;426:57-67.
- Pershagen G, Åkerblom G, Axelsson O, Clavensjö B, Damber L, Desai G, et al. Residential radon exposure and lung cancer in Sweden. *N Engl J Med*. 1994;330:159-64.
- Svensson C, Pershagen G, Klominek J. Lung cancer in women and type of dwelling in relation to radon exposure. *Cancer Res*. 1989;49:1861-5.
- Sacomanno G, Furr G, Auerbach O, Kuschner M. Relationship of radioactive radon daughters and cigarette smoking in the genesis of lung cancer in uranium miners. *Cancer*. 1988;62:1402-8.
- Field RW, Steck DJ, Smith BJ, Brus CP, Fisher EL, Neuberger JS, et al. Residential radon gas exposure and lung cancer: the Iowa Radon Lung Cancer Study. *Am J Epidemiol*. 2000;151:1091-102.
- Johnson BE, Kelley MJ. Overview of genetic and molecular events in the pathogenesis of lung cancer. *Chest*. 1993;103 Suppl:15-3S.
- al-Afian IA, Haque AK. Transformation of lung cells from inhalation of radon daughters in dwellings: a preliminary study. *Int J Radiat Biol*. 1989;56:413-22.
- Al-Zoughool M, Krewski D. Health effects of radon: a review of the literature. *Int J Radiat Biol*. 2009;85:57-69.
- Choi JR, Koh S-B, Park SY, Kim HR, Lee H, Kang DR. Novel genetic associations between lung cancer and indoor radon exposure. *J Cancer Prev*. 2017;22:234-40.
- National Research Council (US) Committee on Health Risks of Exposure to Radon (BEIR VI). Health Effects of Exposure to Radon: BEIR VI [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 1999. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK233262/> [cited 12.02.17].

Please cite this article in press as: Rodríguez-Martínez Á, et al. Residential Radon and Small Cell Lung Cancer. Final Results of the Small Cell Study. *Arch Bronconeumol*. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.01.027>



8.10 Anexo 10: comunicaciones a congresos, premios y otros artículos asociados a la tesis.

1. Características del carcinoma broncogénico de célula pequeña: estudio SMALL CELL.

50º reunión anual de la SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica).

Madrid, SEPAR. Junio de 2017.

Ángeles Rodríguez Martínez, María Torres Durán, Antonio Golpe Gomez, Virginia Leiro Fernández, Iria Vidal García, Silvia García García, Mariano Provencio Pulla, Jesus Hernández Hernández, Olalla Castro Añón, Isaura Parente Lamelas, Rosirys Guzmán Taveras, Margarita Amenedo Gancedo, Alberto Fernandez Villar, Juan Miguel Barros Dios, Alberto Ruano Raviña.

2. Exposición a radón residencial y riesgo de cáncer de pulmón de célula pequeña. Resultados preliminares del estudio SMALL CELL.

50º reunión anual de la SEPAR (Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica).

Madrid, SEPAR. Junio de 2017.

María Torres Durán, Ángeles Rodríguez Martínez, Antonio Golpe Gómez, Virginia Leiro Fernández, Iria Vidal García, Silvia García García, Mariano Provencio Pulla, Jesús Hernández Hernández, Olalla Castro Añón, Isaura Parente Lamelas, Rosirys Guzmán Taveras, Margarita Amenedo Gancedo, Alberto Fernández Villar, Juan Miguel Barros Dios, Alberto Ruano Raviña.

3. Análisis descriptivo epidemiología cancer microcitico de pulmón en Galicia.

29º reunión anual de la SOG (Sociedad Oncológica de Galicia).

Baiona, SOG. Mayo de 2017.

Ángeles Rodríguez Martínez. Victor Sacristán Santos. Alberto Ruano Ravina.

4. Epidemiología del cáncer microcítico de pulmón en Galicia.

Congreso SEOM 2017 (Sociedad Española de Oncología Médica).

Madrid, SEOM, Mayo de 2017.

Ángeles Rodríguez Martínez. Alberto Ruano Ravina. Victor Sacristán Santos.

5. Methodology and preliminary results from SMALL CELL study.

ASCO annual meeting 2018 (American Society of Clinical Oncology). Chicago, ASCO. Abril de 2018.

Ángeles Rodríguez Martínez. Alberto Ruano Ravina. María Torres Durán.

6. Preliminary results from SMALL CELL study.

ESMO Meeting 2018 (European Society of Medical Oncology).. Madrid, ESMO, Mayo de 2018.

Ángeles Rodríguez Martínez. Alberto Ruano Ravina.

7. Methodology and preliminary results from SMALL CELL study.

18th International Agency for the Study of Lung Cancer, World Conference of Lung Cancer.

18th World Conference of Lung Cancer. Yokohama, WCLC, Octubre de 2018.

Ángeles Rodríguez Martínez. Alberto Ruano Ravina.

8. Premios Científicos Colegio Médico de Pontevedra, 2017.

Carcinoma microcítico de pulmón. Metodología y resultados preliminares estudio SMALL CELL. Ángeles Rodríguez Martínez.

3º premio. Vigo, Colegio Médico de Pontevedra, 2017.

9. Premios Científicos Colegio Médico de Pontevedra, 2018. Residential

radon and small cell lung cancer. A systematic review. Ángeles Rodríguez Martínez.

4º premio. Vigo, Colegio Médico de Pontevedra, 2018.

10. Epidemiology of stage III lung cancer: frequency, diagnostic characteristics and survival.

Ana Casal-Mouriño, Alberto Ruano-Ravina, María Lorenzo-González, Ángeles Rodríguez-Martínez, Alexandra Giraldo-Osorio, Leonor Varela-Lema, Tara Pereiro-Brea, Juan Miguel Barros-Dios, Luis Valdés-Cuadrado, Mónica Pérez-Ríos.

Translational Lung Cancer Research, Vol 10, No 1 January 2021.
doi: 10.21037/tlcr.2020.03.40

11. Final results of SMALL CELL study. A multicentric case-control study.

ASCO annual meeting 2021.

Chicago, ASCO, aceptado en abril de 2021.

Ángeles Rodríguez Martínez. Alberto Ruano Ravina.



8.11 Anexo 11: permisos para la inclusión de los artículos publicados y las figuras en esta tesis.





Elsevier España, SLU
Av. Josep Tarradellas, 20-30 1ª Planta
08029 Barcelona
Spain
t. +34 932000711
f. +34 932091136
elsevier.com

Empowering Knowledge™

Autorización para el uso de 2 artículos en tesis doctoral

Archivos de Bronconeumología y Elsevier autorizan a *Ángeles Rodríguez Martínez*, con DNI 44849167H, a la inclusión y reproducción en su tesis doctoral de los artículos de los que es autora, publicados en esta revista:

1. Small cell lung cancer. Methodology and preliminary results of the SMALL CELL study

Ángeles Rodríguez-Martínez, Alberto Ruano-Ravina, María Torres-Durán, Iria Vidal-García, Virginia Leiro-Fernández, Jesús Hernández-Hernández, Silvia García-García, Mariano Provencio, Olalla Castro-Añón, Isaura Parente-Lamelas, Ihab Abdulkader, José Abal-Arca, Carmen Montero-Martínez, Margarita Amenedo, Rosirys Guzmán-Taveras, Alberto Fernández-Villar, Juan Miguel Barros-Dios.
Arch Bronconeumol. 2017 Dec;53(12):675-681.
PMID: 28622908

2. Residential radon and small cell lung cancer. A case-control study focused on small cell carcinoma

Ángeles Rodríguez-Martínez, Alberto Ruano-Ravina, María Torres-Durán, Mariano Provencio-Pulla, Isaura Parente-Lamela, Iria Vidal-García, Cristina Martínez, Ihab Abdulkader-Nallib, Olalla Castro-Añón, Leonor Varela-Lema, María Piñeiro-Lamas, Paula Sales Fidalgo, Alberto Fernández-Villar, Juan Barros Dios, Mónica Pérez-Ríos.
Archivos de Bronconeumología 2021. Aceptado para publicación.
Ref. ARBR-D-20-01190R1

En Barcelona, a 4 de febrero de 2021.

Cinta Bosch
Publishing Editor



Dear Angeles Rodriguez-Martinez

1. Residential radon and small cell lung cancer: A systematic review.

Rodriguez-Martinez Angeles, Torres-Durán María, Barros-Dios Juan Miguel, Ruano-Ravina Alberto.

Cancer Letters. 2018 Jul 10;426:57-62.

PMID: 29654890

DOI: 10.1016/j.canlet.2018.04.003.

2. Commentary regarding.

Reply: Residential radon and small cell lung cancer: A systematic review.

Ruano-Ravina Alberto, Rodriguez-Martinez Ángeles, Torres-Durán María, Barros-Dios Juan Miguel.

Cancer Letters. 2019 Jun 28;452:266-267.

PMID: 30731108.

DOI: 10.1016/j.canlet.2019.01.036.

We hereby grant you permission to reprint the material below at no charge in your thesis subject to the following conditions:

1. If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source, permission must also be sought from that source. If such permission is not obtained then that material may not be included in your publication/copies.
2. Suitable acknowledgment to the source must be made, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication, as follows:
"This article was published in Publication title, Vol number, Author(s), Title of article, Page Nos, Copyright Elsevier (or appropriate Society name) (Year)."
3. Your thesis may be submitted to your institution in either print or electronic form.
4. Reproduction of this material is confined to the purpose for which permission is hereby given.
5. This permission is granted for non-exclusive world English rights only. For other languages please reapply separately for each one required. Permission excludes use in an electronic form other than submission. Should you have a specific electronic project in mind please reapply for permission.
6. As long as the article is embedded in your thesis, you can post/ share your thesis in the University repository.
7. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission.
8. Posting of the full article/ chapter online is not permitted. You may post an abstract with a link to the Elsevier website www.elsevier.com, or to the article on ScienceDirect if it is available on that platform.

Kind regards

Anita Mercy

Senior Copyrights Coordinator - Copyrights Team

Elsevier | Health Content Operations

(A division of Reed Elsevier India Pvt. Ltd.)

Ascendas International Tech Park, Crest - 12th Floor/Taramani, Chennai 600113 - India

Tel: +91 4442994696

Dear Angeles,

Thank you for your request for permission to reproduce, reprint or translate certain IARC/WHO copyrighted material.

On behalf of the International Agency for Research on Cancer/World Health Organization, we are pleased to authorize your request to reproduce the IARC/WHO materials as detailed in the form below, subject to the terms and conditions of the non-exclusive licence below.

If you have questions regarding this authorization, please contact publications@iarc.fr.

We thank you for your interest in IARC/WHO published materials.

Kind regards,
IARC Permissions team

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC/WHO)
Non-exclusive licence to use selected IARC/WHO published materials

You submitted a request, through IARC/WHO's online platform, for permission to reprint and reproduce certain IARC/WHO copyrighted material (the "Licensed Materials"). This is a legal agreement (the "Agreement") between you and IARC/WHO, granting you a licence to use the Licensed Materials subject to the terms and conditions herein.

Read this Agreement in its entirety before using the Licensed Materials.

By using the Licensed Materials, you enter into, and agree to be bound by, this Agreement. This licence is granted only for original materials belonging to IARC/WHO. If any part of the IARC/WHO published materials you wish to reproduce are credited by IARC/WHO to a source other than IARC/WHO, those materials are not covered by this Agreement and are not part of the Licensed Materials. You are responsible for determining if this is the case, and if so, you are responsible for obtaining any necessary permission from the source of those third-party materials prior to their use.



If you enter into this Agreement on behalf of an organization, by using the Licensed Materials you confirm (represent and warrant) that you are authorized by your organization to enter into this Agreement on the organization's behalf. In such a case, the terms "you" and "your" in this Agreement refer to, and this Agreement applies to, the organization.

IARC/WHO grants this licence to you based on the representations and warranties you made in the licence request you submitted through IARC/WHO's online platform. If any of those representations and/or warranties are or become false or inaccurate, this licence agreement shall automatically terminate with immediate effect, without prejudice to any other remedies which IARC/WHO may have.

If you have questions regarding this Agreement, please contact publications@iarc.fr.

1. Licence. Subject to the terms and Conditions of this Agreement, IARC/WHO grants to you a worldwide, royalty free, non-transferable, non-sublicensable, non-exclusive licence to use, reproduce, publish, and display the Licensed Materials in the manner and using the media indicated in the Permissions Request Form you submitted to IARC/WHO (the "Licensed Use"). This licence is limited to the current edition of your publication. Future editions or a different use of the Licensed Materials will require additional permission from IARC/WHO. If your request includes translation into different languages, then non-exclusive permission is hereby granted to translate the Licensed Materials into the languages indicated.

2. Retained Rights. Copyright in the Licensed Materials remains vested in IARC/WHO, and IARC/WHO retains all rights not specifically granted under this Agreement.

3. Mandatory Acknowledgement. In every instance of the Licensed Use, you must make suitable acknowledgement of IARC/WHO, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication, as follows:

"Reprinted from Publication title, Vol /edition number, Author(s), Title of article / title of chapter, Pages No., Copyright (Year)."

In addition, If the Licensed Materials originate from the IARC/WHO web site, you must also include the URL reference and the date accessed.

Translations of the Licensed Materials should be attributed as follows:

"Translated into insert language by insert name of Publisher from insert title in English, Year of Publication.

IARC/WHO is not responsible for the content or accuracy of this translation. In the event of any inconsistency between the English and the insert language translation, the original English version shall be the binding and authentic version."

4. Altering or Modifying the Licensed Materials. As part of the Licensed Use, you may minimally alter or adapt figures and tables in the Licensed Materials to match the style of your publication. Any other alteration or modification of the Licensed Materials (including abbreviations, additions, or deletions) may be made only with the prior written authorization of IARC/WHO.
5. Appropriate and Prohibited Uses. You must use the Licensed Materials in a factual and appropriate context. You may not use the Licensed Materials in association with any product marketing, promotional, or commercial activities, including, without limitation, in advertisements, product brochures, company-sponsored web sites, annual reports, or other non-educational publications or distributions.
6. No IARC/WHO endorsement. You shall not state or imply that IARC/WHO endorses or is affiliated with your publication or the Licensed Use, or that IARC/WHO endorses any entity, organization, company, or product.
7. No use of the IARC/WHO logo. In no case shall you use the IARC/WHO name or emblem, or any abbreviation thereof. Notwithstanding the foregoing, if the IARC/WHO name and/or emblem appear as an integral part of the Licensed Materials (e.g. on a map) you may use the name and/or emblem in your use of the Licensed Materials, provided the name and/or logo is not used separately from the Licensed Materials.
8. No Warranties by IARC/WHO. All reasonable precautions have been taken by IARC/WHO to verify the information contained in the Licensed Materials. However, IARC/WHO provides the Licensed Materials to you without warranty of any kind, either expressed or implied, and you are entirely responsible for your use of the Licensed Materials. In no event shall IARC/WHO be liable for damages arising from your use of the Licensed Materials.
9. Your Indemnification of IARC/WHO. You agree to indemnify IARC/WHO for, and hold IARC/WHO harmless against, any claim for damages, losses, and/or any costs, including attorneys' fees, arising in any manner whatsoever from your use of the Licensed Materials or for your breach of any of the terms of this Agreement.
10. Termination. The licence and the rights granted under this Agreement shall terminate automatically upon any breach by you of the terms of this Agreement. Further, IARC/WHO may terminate this licence at any time with immediate effect for any reason by written notice to you.
11. Entire Agreement, Amendment. This Agreement is the entire agreement between you and IARC/WHO with respect to its subject matter. IARC/WHO is not bound by any additional terms that may appear in any communication from you. This Agreement may only be amended by mutual written agreement of you and IARC/WHO.
12. Headings. Paragraph headings in this Agreement are for reference only.
13. Dispute resolution. Any dispute relating to the interpretation or application of this Agreement shall, unless amicably settled, be subject to conciliation. In the event of failure of the latter, the dispute shall be settled by arbitration. The arbitration shall be conducted in accordance with the modalities to be agreed upon by the parties or, in the absence of agreement, with the rules of arbitration of the International Chamber of Commerce. The parties shall accept the arbitral award as final.

14. Privileges and immunities. Nothing in or relating to this Agreement shall be deemed a waiver of any of the privileges and immunities enjoyed by IARC/WHO under national or international law and/or as submitting IARC/WHO to any national court jurisdiction.

Sylvia Lesage
Publishing Assistant, Publishing, Library and Web Services Group

International Agency for Research on Cancer
World Health Organization
150 cours Albert Thomas
69372 Lyon CEDEX 08, France
Off. +33 472 738 407
Mob.
E-mail: lesages@iarc.fr

International Agency for Research on Cancer



**World Health
Organization**

Cancer Research for Cancer Prevention





RESPUESTA

Buzón de Consultas del Portal WEB del Consejo de Seguridad Nuclear

Estimado usuario:

En relación con la consulta que nos hizo el día **31-01-2021 19:40**, registrada con el número **8228**, y referente a **Solicitud de Publicaciones**.

Asunto:

Buenas tardes, soy Ángeles Rodríguez Martínez, soy oncóloga en Pontevedra y voy a publicar próximamente una tesis sobre radón residencial y carcinoma microcítico de pulmón. Me gustaría que me concediesen una autorización escrita para el uso de la imagen del mapa de radón de España de zonificación por municipio de radón para incluir dicha figura en el texto de mi tesis. Un saludo y muchas gracias.

El CSN le responde lo siguiente:

Buenos días,

Usted puede usar dicha imagen pero siempre citando a la fuente.

Un saludo,

Si desea contestar a esta comunicación, por favor utilice de nuevo el formulario del [Buzón de Consultas](#).

Le agradeceríamos que nos rellenara la siguiente [encuesta de satisfacción](#) (sólo son 3 preguntas).

Gracias por utilizar nuestros servicios telemáticos.

Atentamente

Gabinete Técnico de la Presidencia

CONSEJO DE SEGURIDAD NUCLEAR
Pedro Justo Dorado Dellmiana 11, 28040 MADRID
Teléfono: 913 460 200 / 913 460 100
Fax: 913 460 588
www.csn.es
sede.csn.pob.es



(*) Correo generado automáticamente por la aplicación GBCOCCSN (Pnt 202)

(**) NO RESPONDA A ESTE CORREO. (Buzón de correo no activo). Para contestar de nuevo con el CSN, utilice el [Buzón de Consultas](#). Gracias.

Advertencia:

Este mensaje incluyendo sus anexos pueden contener información confidencial, en propiedad o legalmente protegida. Si usted no es el destinatario, le rogamos lo comunique al remitente y proceda a borrarlo, sin reenviarlo ni conservarlo, ya que su uso no autorizado está prohibido legalmente.

Disclaimer:

This message including any attachment may contain confidential, proprietary or legally privileged information. If you are not the intended recipient of this message, please notify the sender and delete without forwarding or saving it, as it is legally prohibited.

RUANO RAVIÑA ALBERTO

para mí, BARROS ▾

sáb, 10 abr 12:00 (hace 9 días)



Por la presente se autoriza a D^a Ángeles Rodríguez Martínez a emplear imágenes del Laboratorio de Radón de Galicia en su tesis doctoral sobre efecto del radón en el cáncer de pulmón de célula pequeña.

Alberto Ruano.

Co-director de la tesis y del Laboratorio de Radón de Galicia.

Alberto Ruano Raviña

Profesor Titular de Medicina Preventiva y Salud Pública

Fulbright Senior Scholar

Universidad de Santiago de Compostela

alberto.ruano@usc.es

+34 881812267

Twitter: @albertoruano8

<https://orcid.org/0000-0001-9927-7453>

<https://publons.com/researcher/1345179/alberto-ruano-ravina/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Ruano-Ravina>

<http://www.radon.gal/>

https://www.researchgate.net/profile/Alberto_Ruano-Ravina



