

## ■ ARTÍCULO ORIGINAL

### Factores etiológicos y caracterización de pacientes con cáncer de pulmón en el Instituto Nacional del Cáncer, Paraguay

#### Etiological factors and characterization of patients with lung cancer at the National Cancer Institute, Paraguay

<sup>a</sup>Silvia Josefina Ayala León<sup>1</sup>, <sup>a</sup>Miguel Antonio Agüero<sup>1</sup>, <sup>a</sup>Cinthia Gauna<sup>1</sup>, <sup>b</sup>Miguel Ayala León<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Instituto Nacional del Cáncer, Paraguay

<sup>2</sup>Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, México

### RESUMEN

**Introducción:** el cáncer de pulmón es un problema de Salud Pública en el mundo y en nuestro país por su alta mortalidad e incidencia. Los carcinógenos medioambientales y el tabaquismo están directamente relacionados como factores de riesgo.

**Objetivo:** Caracterizar los factores etiológicos de fumador activo y carcinógenos medioambientales de los pacientes con cáncer de pulmón detectados durante 9 años en el Instituto Nacional del Cáncer, Paraguay.

**Metodología:** estudio observacional retrospectivo descriptivo analítico de una base de datos del período 2004-2013. Las variables medidas fueron datos demográficos, carga tabáquica, tabaquismo, la exposición a carcinógenos medioambientales categoría I.

**Resultados:** se incluyeron 478 pacientes con cáncer pulmonar, 88,1% de sexo masculino y 11,9% femenino. La edad promedio del sexo masculino fue 60±10 años y del sexo femenino 58±12 años. La prevalencia de exposición carcinógenos medioambientales categoría I fue 36,90%. La media del índice tabáquico fue 4,48±20. El modelo de regresión lineal múltiple entre exposición ambiental, tabaquismo y tipo histológico para predecir la severidad clínica fue 3,6%. En el análisis de regresión logística de la relación de tipos histológicos con tabaquismo, género y exposición ambiental no mejoran el modelo de predicción.

**Conclusiones:** Los factores etiológicos relacionados con carcinógenos medioambientales estuvieron presentes en más de un tercio de la población, el hábito tabáquico es mayor en hombres que en mujeres. El tipo histológico más frecuente para ambos sexos, con y sin el hábito tabáquico, es el carcinoma de células no pequeñas.

**Palabras claves:** neoplasias pulmonares, tabaquismo, carcinógenos ambientales.

<sup>a</sup>Especialista en Oncología Clínica

<sup>b</sup>Especialista en Cardiología Clínica

#### **Autor correspondiente:**

Dra. Silvia Josefina Ayala León


Correo electrónico: kallpa@msn.com

Telf. +595.992312122

ORCID: 0000-0003-4223-8378

**Artículo recibido:** 21 agosto 2019

**Artículo aceptado:** 13 noviembre 2019

 Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons CC-BY 4.0

## ABSTRACT

**Introduction:** Lung cancer is a public health problem in the world and in our country due to its high mortality and incidence. Environmental carcinogens and smoking are directly related as risk factors.

**Objective:** To characterize the etiological factors of active smokers and environmental carcinogens of patients with lung cancer detected during 9 years at the National Cancer Institute, Paraguay.

**Methodology:** Retrospective observational descriptive analytical study of a database for the period 2004-2013. The variables measured were demographic data, smoking load, smoking, exposure to category I environmental carcinogens.

**Results:** Four hundred seventy-eight patients with lung cancer, 88.1% male and 11.9% female were included. The mean age of the male sex was  $60 \pm 10$  years and  $58 \pm 12$  years of the female age. The prevalence of exposure to category I environmental carcinogens was 36.90%. The mean smoking index was  $4.48 \pm 20$ . The multiple linear regression model between environmental exposure, smoking and histological type to predict clinical severity was 3.6%. In the logistic regression analysis of the relationship of histological types with smoking, gender and environmental exposure, the prediction model was not improved.

**Conclusions:** The etiological factors related to environmental carcinogens were present in more than one third of the population, and smoking was greater in men than in women. The most frequent histological type for both sexes, with and without the smoking habit, was non-small cell carcinoma.

**Keywords:** pulmonary neoplasms, smoking, environmental carcinogens.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) es el segundo cáncer más común que afecta tanto a hombres como a mujeres<sup>(1)</sup>. La incidencia se ha incrementado rápidamente durante las últimas cuatro décadas. Es más frecuente en hombres, sin embargo, continúa aumentando el número de casos en mujeres. La mortalidad tiende a ser superior en los hombres, aunque puede variar de acuerdo con las diferentes áreas geográficas<sup>(2)</sup>. Existen datos atribuibles al incremento de la exposición de carcinógenos medioambientales por la contaminación y al incremento del hábito tabáquico en ambos sexos<sup>(3)</sup>. Alrededor del 14% de todos los cánceres nuevos en el mundo son cánceres de pulmón. Aproximadamente 158.080 personas morirán por esta causa: 85.920 hombres y 72.160 mujeres<sup>(4)</sup>. Cada año, más gente muere por cáncer de pulmón que por cánceres de colon, seno y próstata combinados<sup>(5)</sup>.

Los cuatro tipos histológicos principales de cáncer de pulmón son el carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma de células grandes y carcinoma indiferenciado de células pequeñas, representando más del 90% de los casos de cáncer de pulmón<sup>(6)</sup>. Alrededor del 70% de los pacientes con NSCLC son diagnosticados con enfermedad avanzada en el momento del diagnóstico. La mayoría de los pacientes no son adecuados para el tratamiento curativo. La caracterización molecular ha dado lugar a la definición de nuevos subgrupos. El NSCLC mutado por el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), el NSCLC reorganizado para el linfoma quinasa analítico (ALK) y dominio de quinasa ROS1, expresión de PDL1 los cuales necesitan tratamientos y estrategias específicas<sup>(7)</sup>.

El tratamiento para el cáncer de pulmón es multidisciplinario, varía según el tipo histológico, el perfil de mutaciones y el estadio clínico. Es necesario tener una evaluación multidisciplinaria con diversos especialistas debido a la complejidad del paciente oncológico. Las medidas de prevención como la eliminación del hábito tabáquico y métodos de screening en población de riesgo<sup>(8)</sup>.

Al igual que para otros tipos de cáncer, la causa puede ser multifactorial. Los factores etiológicos directamente relacionados son el consumo de cigarrillos de forma activa, el cual es un factor de riesgo bien establecido y caracterizado. Los carcinógenos medioambientales y el tabaquismo pasivo son un

factor altamente predisponente relacionado con su desarrollo <sup>(9,10)</sup>. Además, la comprensión de las mutaciones genéticas del NSCLC, indica la adición de predisposición al de la interacción entre el entorno y los factores genéticos en la aparición <sup>(11,12)</sup>.

Un factor de riesgo es todo aquello que aumenta las probabilidades que tiene una persona de padecer una enfermedad como el cáncer. Hay varios factores de riesgo que pueden hacer que aumenten las probabilidades de padecer cáncer de pulmón como es el humo de tabaco, exposición al radón asbesto, minerales radiactivos como el uranio, sustancias químicas o minerales inhalados tales como arsénico, berilio, cadmio, sílice, cloruro de vinilo, componentes de níquel, componentes de cromo, productos de carbón, gas mostaza y éteres de clorometilo, productos de la combustión del diesel, todos estos están descritos dentro de la categoría I de la Asociación Internacional de Estudios de Cáncer (IARC)<sup>(12)</sup>.

Después del cigarrillo se identificaron otras causas, incluyendo agentes del lugar de trabajo (por ejemplo, asbesto, arsénico, cromo, níquel y radón) y otros factores ambientales (fumador pasivo, contaminación del aire), todos conocidos como carcinógenos medioambientales. La (IARC) produce informes basados en comprobación científica sobre sustancias que pueden aumentar el riesgo de cáncer en los seres humanos. Desde 1971, la Asociación ha evaluado más de 900 agentes, entre los que se cuentan sustancias químicas, mezclas complejas, exposiciones ocupacionales, agentes físicos, agentes biológicos y factores relacionados con el estilo de vida <sup>(13)</sup>. Además, estratifica según grupos de riesgo los cuales son: carcinogénicos para los humanos (Grupo 1), probablemente carcinógenos para los humanos (Grupo 2A), posiblemente carcinógenos para los humanos (Grupo 2B), no clasificable en cuanto a su carcinogenicidad para los humanos (Grupo 3), probablemente no sea cancerígenos para los humanos (Grupo 4) <sup>(14,15)</sup>.

En Paraguay, la mortalidad de cáncer representa el segundo lugar <sup>(1,16)</sup>. No se cuenta con muchos datos estadísticos pues se recaban por cifras aproximadas que proceden de estimaciones de la IARC y de la OMS según modelos que se ajustan a resultados de otros registros de cánceres en la región y que tienen en cuenta las características socioeconómicas y demográficas del Paraguay para el cálculo <sup>(1,16)</sup>. Existen muy pocas publicaciones sobre datos reales y no estimaciones, como es la publicación realizada por Cudas et al en el año 2013, en la que figura cáncer de pulmón como la segunda neoplasia de mayor mortalidad en ambos sexos en la región de Itapúa <sup>(17)</sup>.

Tanto la prevención del tabaquismo como el abandono del hábito de fumar y el cuidado a la exposición de los carcinógenos medioambientales llevan a una reducción en su incidencia. En los países con medidas eficaces de control del tabaco, la incidencia de nuevo cáncer de pulmón ha comenzado a disminuir en los hombres y está alcanzando una meseta para las mujeres <sup>(18)</sup>.

Determinar los factores de riesgo en el desarrollo del cáncer de pulmón es la base para la prevención del mismo. Hacen falta estudios de tropicalización de nuestra población ante los mismos factores que la desencadenan como es la carga tabáquica y los carcinógenos medio ambientales. Es por ello que realizamos el siguiente trabajo de base epidemiológica que ayudará a tomar medidas de soporte de prevención y detección precoz en un futuro.

## OBJETIVOS

Caracterizar a los pacientes con cáncer de pulmón y la presencia de los factores etiológicos de fumador activo, carcinógenos medioambientales en el Instituto Nacional del Cáncer, Paraguay, durante el periodo 2004 al 2013.

Describir las características demográficas (edad, sexo, procedencia) y clínicas (motivo de consulta y tipo histológico)

Determinar los carcinógenos medioambientales y calcular el índice tabáquico.

## METODOLOGÍA

**Diseño:** observacional, descriptivo, retrospectivo.

**Población de estudio:** varones y mujeres con diagnóstico de cáncer de pulmón del Instituto Nacional del Cáncer, Paraguay, durante el periodo enero 2004 a diciembre 2013.

**Criterios de inclusión:** edad superior a 18 años, diagnóstico de cáncer de pulmón confirmado anatomopatológicamente

**Criterios de exclusión:** fichas clínicas incompletas

**Calculo de la muestra:** se incluyeron todos los pacientes del periodo de estudio, por conveniencia.

**Muestreo:** no probabilístico, de casos consecutivos

**Variables:** demográficas (edad, sexo, procedencia), tabaquismo, carga tabáquica, exposición a carcinógenos tipo I, motivos de consulta, tipo histológico

**Definiciones operacionales:**

Carga tabáquica: N° de cigarrillos por día x años fumados /20 Índice paquete año (IPA)

Motivos de consulta: presencia de hemoptisis, dolor, síndrome de vena cava, tos crónica, disnea, tumoración

Tipo histológico: según la clasificación de la OMS 2015: NSCLC Y SCLC

**Técnica e instrumento de recolección de datos**

Se utilizó la base de datos del archivo del Instituto del Cáncer

**Análisis estadístico**

Se procesaron las variables a través del programa estadístico de SPSS.20

**Consideraciones éticas:**

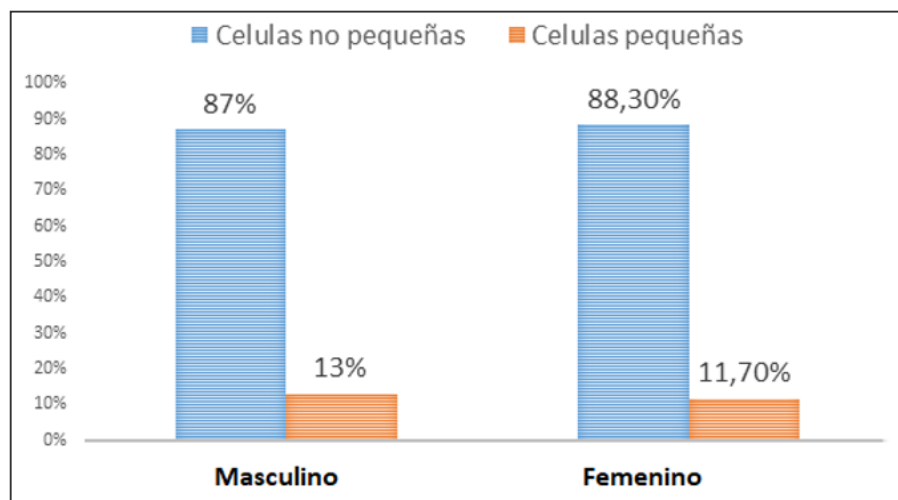
La revisión de las historias clínicas fue aprobada por el Comité de docencia e investigación del Instituto Nacional del Cáncer, se guardó la confidencialidad de los datos personales. No existe conflicto de intereses del investigador, por lo cual los resultados obtenidos pueden usarse en el ámbito científico y comunitario para el bien común.

## RESULTADOS

Se incluyeron 478 pacientes con cáncer pulmonar desde el 2004 hasta el 2013, siendo varones (87%) y mujeres (13%). La edad media en sexo masculino fue  $60 \pm 10$  años y  $58 \pm 12$  años en femenino. La gran mayoría de los pacientes procedían del interior del país (64%).

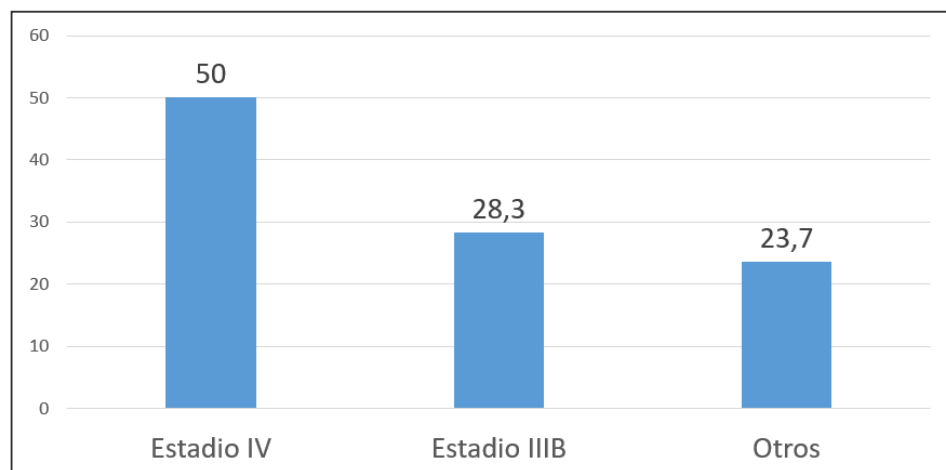
El tipo histológico más predominante de ambos sexos fue el de células no pequeñas (gráfico 1). En el grupo de carcinoma de células no pequeñas los carcinomas de células escamosas y los adenocarcinomas representaron el 69,9% de los casos histológicos.

**Gráfico 1.** Distribución según sexo e histología de los pacientes con cáncer de pulmón con antecedentes de tabaquismo en el INCAN del 2004 al 2013 (n 387)



El antecedente de tabaquismo se detectó en 387 casos siendo 87,14% de los varones y 37,5% de las mujeres. De estos casos el tipo histológico predominante en ambos sexos fue el de células no pequeñas. La media del índice tabáquico fue de  $4,48 \pm 2$  IPA (Índice paquete/año). En estos pacientes el estadio clínico más frecuente fue el IV (50%) (gráfico 2).

**Gráfico 2.** Estadio clínico de cáncer de pulmón en fumadores (n 387)



Los motivos de consulta en los pacientes tabaquistas fueron disnea (35%), tos crónica (25%), síndrome constitucional (13%), dolor torácico (12%), hemoptisis (9%), masa tumoral (3,6%), disfagia (0,8%), convulsiones (0,6%).

Los carcinógenos fueron los correspondientes a la categoría I de la IARC los cuales tuvieron una prevalencia del 37%. Esta exposición predominó en el género masculino (92%). La severidad clínica en este grupo de pacientes fue el estadio IV: 44,9%. En 86,8% fueron cáncer de pulmón a células no pequeñas.

En el modelo de regresión lineal múltiple entre exposición ambiental, tabaquismo y tipo histológico para predecir la severidad clínica fue de 3,6%. En el análisis de regresión logística de la relación de SCLC y NSCLC con tabaquismo, género y exposición ambiental no mejoran el modelo de predicción.

## DISCUSIÓN

El cáncer de pulmón en Paraguay se sitúa entre las neoplasias que causa mortalidad en 19,6% entre los hombres y 5,5% en mujeres <sup>(1)</sup>. Las tendencias actuales y a futuro, respecto al cáncer de pulmón, están dirigidas a realizar políticas de prevención en la población, a promover estilos de vida saludables, a fomentar el cese del consumo de tabaco, particularmente en jóvenes y adultos jóvenes. Además, a difundir la práctica habitual de ejercicios y llevar una dieta saludable, a evitar el contacto con humo de segunda mano, tóxicos ambientales, a promover los cuidados y la protección ocupacional frente a cancerígenos <sup>(1,2)</sup>.

El humo del tabaco contiene multitud de agentes carcinogénicos y pro-carcinogénicos que son responsables de las mutaciones de los genes que regulan el crecimiento celular. Tanto los fumadores activos, como los pasivos absorben componentes del humo del tabaco provocando mutaciones y el desarrollo de cáncer de pulmón <sup>(2,4)</sup>. Es por ello que determinar los factores etiológicos de fumador activo y carcinógenos medioambientales en 9 años de experiencia en el Instituto Nacional del Cáncer durante el periodo del 2004 al 2013 fue el motivo principal del trabajo realizado.

En Norteamérica, casi la mitad de los casos de cáncer de pulmón se presentan en mujeres, mientras que en América Latina y el Caribe más de dos tercios de los nuevos casos se presentan en hombres <sup>(19)</sup>. Los datos epidemiológicos de nuestro trabajo coinciden con las estadísticas internacionales, situando en mayor frecuencia el diagnóstico de cáncer de pulmón a la población masculina <sup>(12,21)</sup>. Según nuestros hallazgos los pacientes correspondientes al sexo masculino representaban un 87% en comparación con 13% de pacientes de sexo femenino concordando con las estadísticas de Argentina donde la población masculina es más prevalente: 89% varones y 30% mujeres <sup>(22)</sup>.

La edad promedio de nuestra población para el sexo masculino ( $60 \pm 10$  años) y femenino ( $58 \pm 12$  años) concuerdan con estadísticas de Estados Unidos donde la mayoría de las personas diagnosticadas con cáncer de pulmón tiene 65 años o más; mientras que muy pocas personas diagnosticadas tienen menos de 45 años. La edad promedio al momento de realizarse el diagnóstico es de aproximadamente 70 años según reportes del *Cancer Center* <sup>(23-24)</sup>.

De los nuevos casos de cáncer general, más de 6 millones están relacionados con tabaquismo <sup>(25)</sup> y de estos últimos dos tercios provienen de países menos desarrollados <sup>(26)</sup>. Observando a la población tabaquista, las mujeres tienen cáncer de pulmón en 11% y los varones 89% <sup>(1)</sup>.

En este estudio, el 93,4% eran fumadores o exfumadores y 6,6% nunca habían fumado. La frecuencia de tabaquismo en hombres fue 87,14% y 37,5% en mujeres y la media del índice tabáquico fue 4,48  $DE \pm 20$ . Estos hallazgos tienen similitud comparado con estadísticas de países en vías de desarrollo, como Ucrania donde la relación es 45% en hombres y 9% en mujeres. El riesgo relativo se incrementa con el número de cigarrillos fumados al día, como con la duración total del hábito tabáquico; que en nuestro caso fue de índice tabáquico 4,48. Se aplicaron pruebas estadísticas para determinar si existe alguna correlación entre la severidad clínica y el índice tabáquico y no se encontró ninguna correlación estadísticamente significativa en nuestra muestra.

A nivel regional no hay muchos datos concluyentes sobre el tabaquismo, los carcinógenos medioambientales y el cáncer de pulmón, encontramos información extraída de catorce encuestas poblacionales demostró que la prevalencia de tabaquismo entre los hombres varía del 24,1% (Paraguay) al 66,3 % (República Dominicana), mientras que, para las mujeres, las proporciones son inferiores, y oscilan entre el 5,5% (Paraguay) y el 26% (Uruguay) <sup>(27-34)</sup>. No hay información respecto del comportamiento clínico del cáncer de pulmón en Colombia. La única publicación al respecto describió una población de 184 pacientes diagnosticados en dos instituciones hospitalarias de Bogotá D.C., en los que se encontró predominancia del sexo masculino (59%), un promedio de edad de 60 años, y una mayor proporción de adenocarcinomas (38%) <sup>(27-34)</sup>.

En las últimas dos décadas, el adenocarcinoma ha reemplazado al cáncer de pulmón de células escamosas como el cáncer de células no pequeñas más frecuente <sup>(35)</sup>. En la actualidad el adenocarcinoma de pulmón es el cáncer de pulmón primario más común visto en los Estados Unidos y en la gran parte de los países del mundo tiene una fuerte asociación con el tabaquismo previo <sup>(36)</sup>. Estos cambios tienen relación con modificaciones en la fabricación del cigarrillo (introducción de filtros y contenido de alquitrán reducido) y a los efectos de fumar, cese y reducción de la prevalencia del tabaquismo <sup>(37)</sup>. Las tasas de carcinoma escamoso más altas fueron encontradas en Antofagasta, Chile, lo que coincide con la prevalencia de tabaquismo particularmente altas reportadas en este país y en la región específica <sup>(14,15,38,39)</sup>.

En nuestro trabajo la histología de células no pequeñas fue la más frecuente con los tipos histológicos de carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma que representaron el 69,9% de los casos histológicos. Esta última fue la neoplasia más frecuente en mujeres y se asociaron con un menor consumo de tabaco. Comparando con la relación del trabajo del Sur de España el tipo histológico predominó NSCLC de 88,3%, sin significancia estadística.

La mayor parte de los cánceres de pulmón están avanzados al momento del diagnóstico y, en consecuencia, el pronóstico es muy malo. Más del 80% de los pacientes con cáncer de pulmón avanzado han fallecido a los 5 años.<sup>(40,41)</sup> La mayoría de los participantes de nuestro estudio se presentaron con etapa enfermedad III / IV en el momento del diagnóstico. Pero el dato de su mortalidad no fue evaluado en esta investigación.

A nivel mundial, la incidencia de cáncer de pulmón está directamente relacionada con los niveles de exposición al humo de tabaco entre otras exposiciones a carcinógenos medioambientales presentándose la menor incidencia en África occidental (1,7 por cada 100.000) y la mayor en Europa Central y del Este<sup>(42,43)</sup>. En nuestra muestra 37% se definió como expuesta a carcinógenos medioambientales, coincidiendo con los casos reportados de cáncer de pulmón relacionado con las exposiciones ocupacionales y ambientales podrían estar contribuyendo a la distribución de la histología del cáncer de pulmón diferentes dada la actividad minera (particularmente en Antofagasta), así como la presencia de arsénico en el agua potable, que ha sido identificado en la región<sup>(14,15,28,29,44)</sup>.

El 73% de los sujetos se catalogaron como fumadores, y según la clasificación TNM, se encontró que 6,6% tuvieron estado I, 5% estado II, 7,7% estado IIIA y 71% restante fueron estados IIIB y IV (21). En el modelo de regresión lineal múltiple entre exposición ambiental, tabaquismo y tipo histológico para predecir la severidad clínica fue de 3,6%. En el análisis de regresión logística de la relación de SCLC y NSCLC con tabaquismo, género y exposición ambiental no mejoran el modelo de predicción. Infortunadamente, debido a los síntomas inespecíficos de esta enfermedad en sus estadios tempranos, para cuando los pacientes acuden a la consulta generalmente el cáncer de pulmón se encuentra en estadio IIIB o IV, que implica una pobre supervivencia a cinco años<sup>(45)</sup>. Realizando la comparación del tipo histológico con tabaquismo no se relaciona con la carga tabáquica a diferencia de referencias mundiales donde la relación de carga tabáquica y tipo histológico es con SCLC en un 95%<sup>(44,46-49)</sup>.

El cáncer de pulmón es una enfermedad grave y por desgracia, el pronóstico general en muchos casos no es muy bueno debido, principalmente, a que la enfermedad no se diagnostica a tiempo. No obstante, actualmente se está realizando un enorme esfuerzo para desarrollar nuevos tratamientos que contribuyan no solo a prolongar la vida de las personas que padecen esta enfermedad, sino también a mejorar la calidad de vida.

Las debilidades de este estudio son la falta de perfiles de mutaciones de la población que determinen el riesgo de severidad intrínseco según expresión y el tipo de población limitado solo a pacientes que acuden un solo centro oncológico imposibilitando poder generalizar dichos resultados a nivel regional.

## CONCLUSIONES

La edad media de presentación de cáncer de pulmón en nuestra muestra fue 60 años. Las tasas más elevadas de diagnóstico se registran en la población masculina. El hábito tabáquico es mayor en hombres que en mujeres. El tipo histológico más frecuente para ambos sexos con y sin el hábito tabáquico es el carcinoma de células no pequeñas. Los pacientes tabaquistas en su mayoría procedían del interior del país. La exposición medioambiental a carcinógenos de tipo I de la IARC fue elevada representando un valor no despreciable equivalente a un tercio de estos. El diagnóstico se realizó en estadios avanzados en los cuales el hábito tabáquico estaba presente en la mayoría de los casos. Los síntomas más frecuentes de la población tabaquista fueron la disnea y la tos. No se encontró correlación estadísticamente significativa entre la severidad clínica y el índice tabáquico. Es importante tipificar a nuestra población y los factores etiológicos más predominantes relacionados con los pacientes con cáncer de pulmón, solo así podremos identificar la población vulnerable y las medidas a seguir para la prevención.

**Conflictos de interés:** los autores no declaran conflictos de interés comercial

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* /Internet/. 2018 /cited 2019 Aug 12/; 68:394-424. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21492>
2. Forouzanfar MH, Afshin A, Alexander LT, Anderson HR, Bhutta ZA, Biryukov S, et al. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388 (10053):1659-724.
3. Suarez-Torres JD, Alzate JP, Orjuela-Ramirez ME. The NTP Report on Carcinogens: A valuable resource for public health, a challenge for regulatory science. *J Appl Toxicol*. 2019 Aug 29.
4. Plummer M, de Martel C, Vignat J, Ferlay J, Bray F, Franceschi S. Global burden of cancers attributable to infections in 2012: a synthetic analysis. *Lancet Glob Health*. 2016; 4(9): e609-16.
5. Stewart BW, Wild ChP, edited. World cancer report 2014 /Internet/. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014 /cited 2019 Jun 9/. Available from en: <https://www.drugsandalcohol.ie/28525/1/World%20Cancer%20Report.pdf>
6. Salas C, Coordinadora. Recomendaciones del club de patología pulmonar de la SEAP. En: Libro blanco de la anatomía patológica en España [Internet]. España: Sociedad Española de Anatomía Patológica ; 2015. p. 433-456. [citado 12 Sep 2019]. Disponible en: [https://www.seap.es/c/document\\_library/get\\_file?uuid=649707ea-32d8-4416-994e-ce3bdc94a910&groupId=10157](https://www.seap.es/c/document_library/get_file?uuid=649707ea-32d8-4416-994e-ce3bdc94a910&groupId=10157)
7. Ettinger DS, Borghaei H, Akerley W, Chang A. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Nonsmall cell lung cancer. Versión 3.2012. *J Natl Compr Canc Netw* /Internet/. 2012 /cited 2019 Jun 4/; 10(10): 1236-71. Available from: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/10/10/article-p1236.xml>
8. Pao W, Girard N. New driver mutations in non-small-cell lung cancer. *Lancet Oncol*. 2011; 12 (2): 175-80.
9. Schottenfeld D. The etiology and epidemiology of lung cancer. In: Pass HI, Carbone DP, Johnson DH, Minna JD, Scagliotti GV, Turrisi AT, editors. *Principles and Practice of Lung Cancer*. 4th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2010.p.3-22.
10. El Zoghbi M, Salameh P, Stücker I, Paris C, Pairon JC, Gislard A, et al. Phenotypes of lung cancer and statistical interactions between tobacco smoking and occupational exposure to asbestos and crystalline silica from a large case-only study: The CaProMat study. *Lung Cancer*. 2017; 112:140-55.
11. American Cancer Society. Cancer prevention & early detection facts & figures 2015-2016 /Internet/. Atlanta: American Cancer Society; 2015 /cited 2019 Sep 2/. Available from: <file:///C:/Users/Acer/Downloads/cancer-prevention-and-early-detection-facts-and-figures-2015-2016.pdf>
12. American Cancer Society. Cancer facts & figures 2018 /Internet/. Atlanta: American Cancer Society; 2018 /cited 2019 Sep 2/. Available from: <https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/annual-cancer-facts-and-figures/2018/cancer-facts-and-figures-2018.pdf>
13. International Agency for Research on Cancer, WHO. IARC monographs on the identification of carcinogenic hazards to humans: Preamble [Internet]. Lyon, France: WHO; 2019 [cited 2019 Aug 5]. Available from: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2019/07/Preamble-2019.pdf>
14. Ettinger DS, Wood DE, Akerley W, Bazhenova LA, Borghaei H, Camidge DR, et al. NCCN guidelines insights: Non-small cell lung cancer, Version 4.2016 . *J Natl Compr Canc Netw* /Internet/. 2016 /cited 2019 Jun 4/; 14(3): 255-64. Available from: <https://jnccn.org/view/journals/jnccn/14/3/article-p255.xml>



15. Sierra MS, Abriata MG, Barrios E, Bravo LE, Cueva P, Fernandez L, et al. Editors on behalf of the Cancer in Central and South America Working Group. Cancer in Central and South America. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2016.
16. Macias G, Barletta P, Breit D, Limardo L, Abriata G. RITA registro institucional de tumores de Argentina. Presentación, avances y resultados periodo 2012-201 /Internet/. 2nd ed. Buenos Aires: Instituto Nacional del Cáncer; 2017. /citado 7 Jul 2019/. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000955cnt-2017-04-21-presentacion-avances-y-resultador-periodo-2012-15.pdf>
17. Cudas M, Pesch B, Adolphs M, Madrazo C, Matthias C, Heinze E, et al. Cancer mortality in Itapúa -- A rural province of Paraguay 2003–2012. *Cancer Epidemiol.* 2016; 40:1–6.
18. Amos CI, Pinney SM, Li Y, Kupert E, Lee J, de Andrade MA, et al. A susceptibility locus on chromosome 6q greatly increases lung cancer risk among light and never smokers. *Cancer Res.* 2010; 70(6):2359–67.
19. Samet JM, Chiu WA, Cogliano V, Jinot J, Kriebel D, Lunn RM, et al. The IARC Monographs: Updated procedures for modern and transparent evidence synthesis in cancer hazard identification. *J Natl Cancer Inst.* 2019 Sep 9. pii: djz169.
20. Smith RA, Andrews KS, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, et al. Cancer screening in the United States, 2018: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin.* 2018 Jul;68(4):297–316.
21. Steinmaus CM, Ferreccio C, Romo JA, Yuan Y, Cortes S, Marshall G, et al. Drinking water arsenic in northern Chile: high cancer risks 40 years after exposure cessation. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2013; 22(4): 623–30.
22. Casella J, Guajardo R, Ruiz M. Epidemiología sobre cáncer de Pulmón /Internet/. Mendoza: Seminario Universidad Nacional del Aconcagua; 2016. [citado 3 Sep 2019]. Disponible en: [http://bibliotecadigital.uda.edu.ar/objetos\\_digitales/482/seminario-1-epidemiologia.pdf](http://bibliotecadigital.uda.edu.ar/objetos_digitales/482/seminario-1-epidemiologia.pdf)
23. American Cancer Society. Facts & figures 2019: Estadísticas importantes sobre el cáncer de pulmón /Internet/. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2019. /Citado 3 Sep 2019/. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-pulmon-no-microcitico/acerca/estadisticas-clave.html#referencias>.
24. National Comprehensive Cancer Network, Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®). Non-small cell lung cancer [Internet]. [cited 2019 Aug 6]. NCCN; 2018. Available from: <https://www.nccn.org/patients/guidelines/content/PDF/nscl.pdf>
25. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015; 136(5): E359–86.
26. Lee YC, Hashibe M. Tobacco, alcohol, and cancer in low and high income countries. *Ann Glob Health.* 2014; 80(5): 378–83.
27. Paraguay. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Dirección General de Vigilancia de la Salud, Dirección de Vigilancia de Enfermedades No Transmisible. Atlas de mortalidad por cáncer en Paraguay 2010-2014 /Internet/. Asunción: Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social; 2017. /citado 10 Jun 2019/. Disponible en: [http://portal.mspbs.gov.py/dvent/wp-content/uploads/2018/02/AtlasMortalidad\\_2017.pdf](http://portal.mspbs.gov.py/dvent/wp-content/uploads/2018/02/AtlasMortalidad_2017.pdf)
28. Schabath MB, Cress D, Munoz-Antonia T. Racial and ethnic differences in the epidemiology and genomics of lung cancer. *Cancer Control /Internet/.* 2016 /cited 2019 Jul 4/; 23(4):338–46. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5340153/pdf/nihms841506.pdf>
29. Raez LE, Cardona AF, Santos ES, Catoe H, Rolfo C, Lopes G, et al. The burden of lung cancer in Latin-America and challenges in the access to genomic profiling, immunotherapy and targeted treatments. *Lung Cancer.* 2018; 119:7–13.
30. Rivas H, Laureano AF, Serrano J, Nazario CM. Lung and bronchus cancer in Puerto Rico: changes in incidence and mortality rates by histology and sex during 1987–2003. *P R Health Sci. J.* 2011; 30(4):176–181.

31. Ferreccio C, Smith AH, Duran V, Barlaro T, Benitez H, Valdes R, et al., Case-control study of arsenic in drinking water and kidney cancer in uniquely exposed Northern Chile. *Am J Epidemiol.* 2013; 178(5): 813–8.
32. Barrios E, Garau M. Cáncer: magnitud del problema en el mundo y en Uruguay, aspectos epidemiológicos. *Anfamed* [Internet]. 2017 Jul [citado 2019 Nov 12]; 4(1):7-161. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2301-12542017000100007&lng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2301-12542017000100007&lng=es).
33. Chile. Ministerio de Salud. Encuesta nacional de salud ENS Chile 2009-2010 /Internet/. Santiago: Ministerio de Salud; 2011 /citado 8 Jun 2019/. Disponible en: <https://www.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.pdf>
34. Pardo C, de Vries E, Buitrago L, Gamboa O. Atlas de mortalidad por cáncer en Colombia. 4ta. ed. Bogotá D.C.: Instituto Nacional de Cancerología; 2017.
35. Byun J, Schwartz AG, Lusk C, Wenzlaff AS, de Andrade M, Mandal D, et al. Genome-wide association study of familial lung cancer. *Carcinogenesis.* 2018; 39(9):1135-40.
36. Myers DJ, Wallen JM. Cancer, lung adenocarcinoma /Internet/. Treasure Island (FL): StatPearls; 2019. /citado 14 Jul 2019/. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519578/>
37. Savic S, Berezowska S, Eppenberger-Castori S, Cathomas G, Diebold J, Fleischmann A, et al. PD-L1 testing of non-small cell lung cancer using different antibodies and platforms: a Swiss cross-validation study. *Virchows Arch* /Internet/. 2019 /cited 2019 Aug 4/; 475(1):67–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31127385>
38. Avci N, Hayar M, Altmisdortoglu O, Tanriverdi O, Deligonul A, Ordu C, Evrensel T. Smoking habits are an independent prognostic factor in patients with lung cancer. *Clin Respir J.* 2017; 11(5):579–84.
39. El Zoghbi M, Salameh P, Stücker I, Brochard P, Delva F, Lacourt A. Absence of multiplicative interactions between occupational lung carcinogens and tobacco smoking: a systematic review involving asbestos, crystalline silica and diesel engine exhaust emissions. *BMC Public Health.* 2017 Feb 2;17(1):156.
40. Sun YL, Gao F, Gao P, Jin L, Li C, Hua YQ, Li M. Diagnostic value of contrast-enhanced CT scans in identifying lung adenocarcinomas manifesting as ground glass nodules. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2018; 40(7):534-8.
41. Japuntich SJ, Krieger NH, Salvas AL, Carey MP. Racial disparities in lung cancer screening: An exploratory investigation. *J Natl Med Assoc.* 2018; 110(5):424-7.
42. Ezzati M, Henley SJ, López AD, Thun MJ. Role of smoking in global and regional cancer epidemiology: current patterns and data needs. *Int J Cancer.* 2005; 116(6): 963-71.
43. Thun M, Peto R, Boreham J, López AD. Stages of the cigarette epidemic on entering its second century. *Tob Control.* 2012; 21(2): 96-101.
44. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, Kwiatkowski DJ, Iafrate AJ, Wistuba II, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA.* 2014; 311(19):1998-2006.
45. Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, Ferlay J, Rutherford M, Weiderpass E, Bray F. International trends in lung cancer incidence by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. *Lung Cancer.* 2014; 84(1):13–22.
46. Brambilla E, Travis WD. Lung cancer. En: Stewart BW, Wild C. *World cancer report 2014.* Lyon, France: IARC-WHO; 2014. p. 350-61.
47. Alonso R, Piñeros M, Laversanne M, Musetti C, Garau M, Barrios E, Bray F. Lung cancer incidence trends in Uruguay 1990-2014: An age-period-cohort analysis. *Cancer Epidemiol.* 2018 Aug;55:17-22.
48. Drope J, Schluger NW, Cahn Z, Drope J, Hamill S, Islami F, et al. *The tobacco atlas.* 6th edition. Atlanta: American Cancer Society and Vital Strategies; 2018.
49. Lindeman N, Cagle P, Beasley MB, Chitale DA, Dacic S, Giaccone G, et al. Molecular testing guideline for selection of lung cancer patients for EGFR and ALK tyrosine kinase inhibitors: guideline from the College of American Pathologists, International Association for the Study of Lung Cancer, and Association for Molecular Pathology. *J Thorac Oncol.* 2013; 8(7):823-59.