



Editorial

Radón residencial y riesgo de cáncer de pulmón en nunca fumadores



Residential Radon and Risk of Lung Cancer in Never-Smokers

Alberto Ruano-Ravina^{a,b,*}, Alberto Fernández-Villar^c y Juan M. Barros-Dios^{a,b,d}^a Área de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, La Coruña, España^b CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), España^c Servicio de Neumología, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra, España^d Servicio de Medicina Preventiva, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, La Coruña, España

La evidencia científica sugiere que el cáncer de pulmón (CP) en nunca fumadores es una entidad molecular diferente al que aparece en fumadores^{1,2}. En enero de 2011 comenzó el estudio Lung Cancer Risk in Never Smokers (LCRINS), financiado competitivamente por la Xunta de Galicia con un diseño de casos y controles multicéntrico. Participaron 10 hospitales de 3 comunidades autónomas (Galicia, Asturias y Madrid). Su objetivo era conocer los factores de riesgo del CP en nunca fumadores, con especial énfasis en el radón residencial y sus primeros resultados fueron publicados en ARCHIVOS DE BRONCONEUMOLOGÍA en 2012³.

Seis años después, este estudio ha reclutado más de 400 casos de CP en nunca fumadores y otros tantos controles, convirtiéndose en una fuente de conocimiento importante en la epidemiología del CP en este subgrupo de casos y en un modelo que puede servir de base para otros estudios multicéntricos, muy deseables para investigar enfermedades poco frecuentes. A continuación se destacan y comentan los principales hallazgos del estudio LCRINS relacionados predominantemente con el radón residencial.

El radón residencial es el segundo factor de riesgo del CP después del tabaco y el primero en nunca fumadores⁴. Hay otros factores de riesgo relevantes del CP, como ciertas ocupaciones que entrañan la exposición fundamentalmente a asbesto, hidrocarburos aromáticos policíclicos (*diesel exhaust*), polvo de sílice o metales pesados y también la exposición al humo ambiental de tabaco. Sin embargo, las ocupaciones de riesgo son desempeñadas por una parte pequeña de la población (que se ha reducido al eliminar la exposición a humo ambiental de tabaco de la hostelería). La exposición a humo ambiental de tabaco significa un riesgo cuantitativamente menor si se compara con el radón interior, y es menos ubicua.

Galicia, junto con zonas de Madrid, Extremadura y Castilla-León, es una zona de elevado radón debido a las características geológicas del subsuelo. Otros estudios ya indicaban que la provincia de Ourense era la que presentaba mayor número de casos de CP en

mujeres nunca fumadoras, lo que podría deberse a la exposición a radón interior, aunque este no se hubiese medido⁵.

La Organización Mundial de la Salud establece como nivel de acción 100 Bq/m³⁴ y la Agencia de Protección Ambiental Norteamericana 148 Bq/m³⁶. Como nivel de acción se entiende una concentración a partir de la cual el radón aumenta de manera importante el riesgo de CP. Estos niveles de riesgo se basan en un estudio europeo que incluyó más de 7.000 casos y 14.000 controles que obtuvo un riesgo lineal y significativo de CP para la exposición a radón residencial, de manera que este riesgo aumentaba un 16% por cada 100 Bq/m³ en la concentración de radón interior⁷.

Sin embargo, la mayor parte de las investigaciones realizadas hasta el inicio de LCRINS habían incluido casos de CP en pacientes fumadores o exfumadores. Este estudio ha permitido comprobar que existe mayor riesgo de CP también en los nunca fumadores, significativo a partir de los 200 Bq/m³⁸ frente a sujetos expuestos a menos de 100 Bq/m³ (OR: 2,42; IC 95%: 1,45-4,06), lo que indica que el radón es un factor de riesgo del CP. Estos resultados indican que es necesario que los nunca fumadores estén expuestos a concentraciones de radón superiores a las de los fumadores para inducir un CP. En este estudio también se observaron indicios de interacción entre radón residencial y exposición a humo ambiental de tabaco. Un análisis en detalle de los casos incluidos permitió observar que los sujetos diagnosticados antes de los 60 años tenían mayor concentración de radón residencial que los diagnosticados a una edad superior, apuntando que la exposición a una concentración de radón muy elevada podría inducir precozmente un CP⁹. Respecto a los tipos histológicos, hemos podido observar que el radón residencial parece estar más vinculado al cáncer microcítico y a otros tipos histológicos menos frecuentes como el CP de células grandes. En cualquier caso, la exposición a radón se asocia con todos los tipos histológicos de CP en nunca fumadores^{10,11}.

El estudio LCRINS también ha permitido observar que podría existir una influencia del radón residencial en mutaciones o alteraciones en driver genes del CP. Hemos observado que los pacientes con EGFR mutado frente a no mutado no se diferenciaban en cuanto a la concentración de radón residencial pero sí había diferencias cercanas a la significación para la concentración de radón en pacientes

* Autor para correspondencia.

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

con delección del exón 19 frente a pacientes con la mutación puntual L858R, que presentan menor concentración de radón ($p=0,057$). También hemos observado que los sujetos con ALK traslocado tienen casi el doble de concentración de radón que los sujetos con ALK no traslocado, aunque los resultados no han sido significativos¹² (hay una baja frecuencia de sujetos ALK positivos). Habrá que esperar a los resultados de futuras investigaciones para confirmar o no estos hallazgos.

También parece existir cierta modulación de la exposición a radón residencial por parte de genes de susceptibilidad del CP, como los genes GSTM1 y GSTT1. Investigaciones realizadas en Galicia y en otros lugares indican que, para una misma exposición a radón, aquellos sujetos con alguno de estos genes delecionados presentan mayor riesgo de cáncer pulmonar, de manera similar a lo que ocurre con los fumadores^{13,14}.

La evidencia acumulada ha permitido postular que las escalas de riesgo de muerte o incidencia por CP deberían incluir la exposición a radón además del consumo de tabaco y otras muchas variables ya incluidas actualmente, pero sin el mismo grado de asociación causal que el que presenta el radón residencial¹⁵.

El radón es un factor de riesgo del CP, tanto en fumadores como en nunca fumadores. Debe pensarse en el radón como causa de CP cuando se presenta un caso de CP en un nunca fumador, especialmente en áreas de elevada exposición a radón. Desde un punto de vista práctico, investigaciones como esta ponen de utilidad la investigación multicéntrica en neumología para enfermedades relativamente poco frecuentes como es el CP en nunca fumadores o el CP microcítico, sobre el que hemos iniciado un estudio similar en 2015.

Financiación

El estudio LCRINS ha sido financiado parcialmente por la Xunta de Galicia (10CSA208057PR). Parte del estudio se ha ejecutado con una beca Fulbright para investigadores senior concedida a Alberto Ruano Raviña (PRX14/00365). El protocolo ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigaciones Clínicas de Galicia (2010/295).

Investigadores LCRINS

Carmen Montero Martínez (A Coruña), Iria Vidal García (A Coruña), Olalla Castro Añón (Lugo), Margarita Amenedo (A Coruña), Antonio Golpe Gómez (Santiago), Francisco J González Barcala

(Santiago), Isaura Parente Lamelas (Ourense), José Abal Arca (Ourense), Ángeles Rodríguez (Pontevedra), María Torres-Durán (Vigo), Virginia Leiro Fernández (Vigo), Mariano Provencio Pulla (Majadahonda), Rosirys Guzmán Taveras (Oviedo), Cristina Martínez (Oviedo) y María José Mejuto Martí (Ferrol).

Bibliografía

1. Chapman AM, Sun KY, Ruestow P, Cowan DM, Madl AK. Lung cancer mutation profile of EGFR, ALK, and KRAS: Meta-analysis and comparison of never and ever smokers. *Lung Cancer*. 2016;102:122–34.
2. Couraud S, Zalcman G, Milleron B, Morin F, Souquet P-J. Lung cancer in never smokers—a review. *Eur J Cancer*. 2012;48:1299–311.
3. 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.
4. World Health Organization, editor. WHO handbook on indoor radon: a public health perspective. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009. p. 94.
5. de Cos JS, Miravet L, Abal J, Núñez A, Muñoz FJ, García L, et al. Lung cancer survival in Spain and prognostic factors: A prospective, multiregional study. *Lung Cancer*. 2008;59:246–54.
6. Environmental Protection Agency. Basic Radon Facts [Internet]. 2013. [acceso 2 Ene 2017]. Disponible en: https://www.epa.gov/sites/production/files/2016-08/documents/july_2016_radon_factsheet.pdf
7. 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.
8. 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.
9. 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;91:605–10.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Bonner MR, Bennett WP, Xiong W, Lan Q, Brownson RC, Harris CC, et al. Radon, secondhand smoke, glutathione-S-transferase M1 and lung cancer among women. *Int J Cancer*. 2006;119:1462–7.
14. Ruano-Ravina A, Pereyra MF, Castro MT, Pérez-Ríos M, Abal-Arca J, Barros-Dios JM. Genetic susceptibility, residential radon, and lung cancer in a radon prone area. *J Thorac Oncol*. 2014;9:1073–80.
15. Torres-Durán M, Fernández-Villar A, Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A. Residential radon: The neglected risk factor in lung cancer risk scores. *J Thorac Oncol*. 2016;11:1384–6.