

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



TESI DOCTORAL

Avaluació de l'impacte del tractament del càncer de pulmó i pàncrees en el cost i la supervivència dels pacients a Catalunya

Doctoranda: Laura Guarga Solé

Directors: Josep Maria Borràs Andrés i Joaquim Delgadillo Duarte

Tutora acadèmica: Caridad Pontes Garcia

Programa de Doctorat en Farmacologia

Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia

Universitat de Autònoma de Barcelona

Barcelona, abril 2023

Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia

Josep Maria Borràs Andrés, Catedràtic de Medicina Preventiva i Salut Pública al Departament de Ciències Clíniques de la Universitat de Barcelona (co-director).

Joaquim Delgadillo Duarte, Professor del Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia de la Universitat Autònoma de Barcelona (co-director).

Caridad Pontes Garcia, Professora Associada del Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia de la Universitat Autònoma de Barcelona (tutora).

Fan constar:

Que la memòria presentada per la Laura Guarga Solé amb el títol “Avaluació de l’impacte del tractament del càncer de pulmó i pàncrees en el cost i la supervivència dels pacients a Catalunya” ha estat realitzada sota la seva direcció i tutorització. La memòria reuneix totes les condicions per presentar-se i optar al Grau de Doctora en Farmacologia per la Universitat de Barcelona.

I perquè així consti i tingui els efectes oportuns, signem el present document a Barcelona, a l’abril de 2023.

Dr. Josep Maria Borràs Andrés Dr. Joaquim Delgadillo Duarte Dra. Caridad Pontes Garcia

Laura Guarga Solé

AGRAÏMENTS

Al Josep Maria, per el seu acompanyament, orientació i suport durant tot el procés d'aquesta tesis doctoral. Gràcies per l'estímul intel·lectual continu i ensenyar-me coneixements més enllà del que es troba escrit.

Al Quim, per motivar-me a iniciar un projecte d'aquestes característiques i haver-ne acceptat la seva co-direcció.

A la Cari, per la seva implicació i transmetre'm la rigorositat i sistemàtica dels estudis d'investigació.

Als i les co-autor/es dels articles que conformen aquesta tesis (Noelia, Jaume, Emili, Montse, Julieta, Paula, Alberto, Rafael i Marià), per la seva col·laboració i dedicació en els diferents estudis i les seves aportacions que han enriquit els articles publicats.

Als i les meves companyes de la Gerència del Medicament del CatSalut, per compartir i ensenyar-me les seves visions, perspectives i valors de tots aquells processos que envolten el medicament i la sanitat pública.

Als meus amics i amigues, que sense voler han fet que aquest camí fos més fàcil.

A la meva família, tiet i tieta, cosins i cosines (grans i petits) per estar sempre al meu costat.

Al meu germà, pare i mare, pel que m'heu ensenyat, els valors que m'heu transmès i per ser els referents de la meva vida personal i professional.

Al meu company de vida, l'Albert, per el seu suport incondicional en tot moment.

RESUM

El càncer de pulmó i el càncer de pàncrees presenten una història natural agressiva, associada a un mal pronòstic i baixa supervivència. En el moment del diagnòstic, l'objectiu terapèutic principal d'ambdós tumors és poder realitzar un abordatge curatiu. No obstant, la majoria dels pacients es troben en estadis avançats, i actualment, l'alternativa més plausible és l'ús de tractaments farmacològics amb l'objectiu de millorar la supervivència i qualitat de vida. En els últims anys, s'han aprovat i finançat múltiples medicaments innovadors per el tractament del càncer de pulmó. Aquests tractaments han incidit en la millora del pronòstic de la malaltia, aportant un increment de la supervivència i menor presència d'efectes adversos, així com la possibilitat de tractar a un major nombre de pacients. En conseqüència, es preveu un increment del cost del tractament d'aquesta neoplàsia. En canvi, en el càncer de pàncrees no s'han desenvolupat teràpies sistèmiques que aportin una millora clínica i principalment el tractament estàndard continua basant-se en la quimioteràpia. Els estudis observacionals i/o basats en dades de vida real són d'utilitat per estimar la càrrega de la morbiditat, avaluar l'efectivitat de nous tractaments i planificar serveis sanitaris i recursos assistencials.

L'objectiu principal de la tesi era determinar els patrons terapèutics utilitzats en la pràctica clínica per a l'abordatge del càncer de pulmó i pàncrees a Catalunya, la supervivència i l'impacte econòmic, considerant la inclusió en la prestació farmacèutica dels nous tractaments farmacològics en el SNS espanyol.

En primer lloc, s'ha descrit i projectat la tendència dels nous casos de càncer de pulmó per edat, sexe i histologia a Catalunya, entre l'any 2012 i 2025. S'ha utilitzat un model d'edat-període-cohort emprant les dades dels registres poblacionals de càncer de Tarragona i Girona i de l'Institut d'Estadística de Catalunya. Les dades suggereixen una disminució global del nombre absolut de nous diagnòstics de càncer de pulmó entre el període estudiat. En particular, s'observa una disminució en homes menors de 70 anys i un augment en dones majors de 60 anys. L'adenocarcinoma és el tipus histològic més comú, el qual també incrementa en nombre de nous diagnòstics en tots dos sexes, mentre que el carcinoma de cèl·lules escamoses i el carcinoma microcític disminueixen significativament, principalment en els homes. En ambdós sexes, augmenten un 16% els casos incidents en pacients majors de 70 anys.

En segon lloc, s'han descrit els patrons terapèutics utilitzats per el tractament del càncer de pulmó emprant dades de pràctica clínica contingudes en els registres assistencials

centralitzats de Catalunya. A partir d'un estudi observacional de cohorts i retrospectiu, s'han analitzat els canvis dels patrons terapèutics iniciats l'any 2014 respecte dels iniciats l'any 2018, així com el cost del tractament i l'impacte en la supervivència, aquesta última amb un seguiment fins a 2021. Per disposar d'una visió global s'han inclòs la cirurgia i radioteràpia amb intenció curativa, radioteràpia de suport a la cirurgia i tractaments sistèmics complementaris a la cirurgia i/o radioteràpia, o tractaments amb l'objectiu d'incrementar la supervivència i/o qualitat de vida dels pacients. Els resultats d'aquest estudi, mostren un augment en la proporció de pacients sotmesos a cirurgia i una disminució en la proporció de pacients que reben tractament farmacològic dirigit a malaltia no resecable, canvis observats principalment en aquells pacients més joves. La proporció de pacients amb malaltia no resecable tractats amb immunoteràpia augmenta fins a un 9% el 2018, en detriment de la proporció de pacients tractats amb quimioteràpia. Els pacients sotmesos a cirurgia amb intenció curativa presenten millor pronòstic que els altres patrons terapèutics. En els subgrups de patrons terapèutics no es presenten diferències significatives en la supervivència dels pacients amb tractaments iniciats l'any 2014 respecte l'any 2018. El cost mitjà per pacient del primer any de tractament augmenta significativament. També s'observa un increment de la despesa sanitària des de 15,7 M€ a 39,5 M€.

En el moment de redactar aquesta tesi, es disposa dels resultats inicials de l'impacte clínic i econòmic de la utilització dels tractaments per el càncer de pàncrees en la pràctica clínica. Aquest estudi observacional de cohorts i retrospectiu descriu els patrons terapèutics utilitzats per el tractament del càncer de pàncrees entre l'any 2014 i 2018 a Catalunya, la supervivència d'aquests pacients i la despesa sanitària pel sistema públic de salut.

Per concloure, els canvis en la histologia i l'edat del nombre de nous casos de càncer de pulmó tenen implicacions en l'abordatge terapèutic dels pacients i suggereixen la necessitat de prioritzar estratègies basades en equips multidisciplinaris que incloguin especialistes en geriatria. Així mateix, s'observen canvis en els patrons terapèutics utilitzats per el càncer de pulmó, probablement associats a un diagnòstic més precoç i al finançament de noves alternatives terapèutiques. El cost mitjà per pacient del primer any de tractament incrementa de manera significativa, com també la despesa sanitària. Aquests canvis es poden relacionar amb el finançament de nous medicaments dirigits a biomarcadors, com la immunoteràpia i la teràpia dirigida. No obstant, no es presenten diferències significatives en la supervivència dels pacients en els diferents subgrups de patrons terapèutics, tot i que sembla raonable esperar millors resultats en els propers anys, amb una major proporció de pacients tractats amb medicaments innovadors.

SUMMARY

Lung and pancreatic cancer present aggressive natural history associated with a poor prognosis and survival. Upon diagnosis, the main therapeutic goal is to be able to perform a procedure with a curative intent. However, these tumors are generally diagnosed in advanced stages where the therapeutic strategy is based on pharmacological treatments aiming to extend survival and improve quality of life. In recent years, several innovative treatments for lung cancer have been approved and reimbursed. These treatments have been reported to improve the prognosis, associated with a better survival, reduction of adverse effects, and the possibility to treat a greater number of patients. Accordingly, the economic impact of lung cancer is expected to increase. In contrast, no new medicines for pancreatic cancer provide clinical benefit, so for the vast majority of patients with advanced disease, chemotherapy remains the best available treatment. Observational studies and/or based on real-world data are relevant for estimating the burden of morbidity, evaluating the effectiveness of new treatments, and for healthcare and resource planning.

The aim of this thesis was to describe the different treatment patterns used for treating lung and pancreatic cancer in Catalonia, to assess the associated cost and impact on patient survival, contemplating the new medicine reimbursed in the Spanish NHS.

Firstly, we describe trends in lung cancer incidence by sex, age and histological type in Catalonia from 2012 to 2025. Bayesian age period-cohort models were used to predict trends in lung cancer incidence, using data from the Girona and Tarragona population-based cancer registries and the Catalan Institute of Statistics. Data suggest a decrease in the absolute number of new cases of lung cancer during the study period. In particular, changes were observed in a decrease in men under the age of 70 years and an increase in women aged 60 years or older. Adenocarcinoma was the most common type, which also increase in the number of new cases in both sexes, while squamous cell carcinoma and small cell carcinoma were decreasing significantly among men. In both sexes, the incident cases increased by 16% for patients over 70 years.

Secondly, we describe treatment patterns for lung cancer based on clinical practise using data from centralized health care registries in Catalonia. A retrospective observational cohort study was carried out to analyse changes in treatment patterns, costs and survival according to the year of treatment initiation (2014 vs. 2018), with survival follow-up until 2021. A comprehensive approach was considered including surgery with curative intent, with or without supportive radiotherapy; curative radiotherapy; pharmacological treatments, including systemic treatment associated with surgery or radiotherapy and/or

treatments to increased survival and quality of life. The results showed an increase in the proportion of patients undergoing surgery with a curative intent and a reduction in the proportion treated for unresectable, especially in younger patients. The proportion of patients with unresectable disease treated with immunotherapy increased by up to 9% by 2018, to the detriment of the proportion of patients treated with chemotherapy. In relation to survival, patients who underwent surgery clearly had a better prognosis than the other treatment patterns. No differences in patient survival were observed within treatment patterns for those starting treatment in 2014 and in 2018. The mean cost per patient in the first year of treatment showed a significant rise. Likewise, the overall budgetary impact rose from EUR 15.7 million in 2014 to EUR 39.5 million in 2018.

At the time of writing this thesis, initial results of the clinical and economic impact of the current clinical practice of pancreatic cancer treatments are available. This retrospective observational cohort study describes pancreatic cancer treatment patterns by age in Catalonia from 2014 to 2018, and their associated patient survival and the health expenditure for the healthcare provider.

In conclusion, increases in lung adenocarcinoma and rising incidence in elderly patients have therapeutic implications and suggest the need to prioritize strategies based on multidisciplinary teams, which should include geriatric specialists. We observed a change in the treatment pattern for lung cancer, perhaps resulting from an earlier diagnosis and due to the reimbursement of new therapeutic strategies. The mean cost of treating patients and the health expenditure increased. These changes are mainly due to the reimbursement of new treatments targeted at biomarkers, such as immunotherapy and targeted therapy. Despite these changes, we did not observe differences in patient survival by treatment pattern. However, this outcome is expected to improve with time as a higher proportion of patients receive these innovative therapies, along with new molecules currently in clinical development.

ABREVIATURES

5-FU	5 fluorouracil
ADH	Hormona antidiürètica
ADN	Àcid desoxirribonucleic
AJCC	<i>American Joint Committee on Cancer</i>
CA 19-9	Antigen del carbohidrat 19-9
CA125	Antigen del carbohidrat 125
CatSalut	Servei Català de la Salut
CIM -10	10ena edició de la classificació internacional de malalties
CIM-O-3	3era edició de la classificació internacional de malalties oncològiques
COVID-19	Malaltia del coronavirus 19
CTL-4	Inhibidors de l'antigen 4 associat al limfòcit T citotòxic
DM	Diabetis mellitus
EBUS	Ultrasonografia endobronquial
EMA	<i>European medicine agency</i>
ESMO	<i>European Society for Medical Oncology</i>
EUS	Ultrasonografia endoscòpica
FISH	Hibridació <i>in situ</i> fluorescent
FOLFIRINOX	Àcid folínic, 5-fluorouracil, irinotecà i oxaliplatí
HR	<i>Hazard ratio</i>
IASLC	<i>Association for the Study of Lung Cancer</i>
IC95%	Interval de confiança al 95%
ICI	Inhibidors del punt de control immunitari
IHQ	Immunohistoquímica
IPMN	Neoplàsies mucinoses papil·lars intraductals
ITK	Inhibidors de la tirosin kinasa
LLA	Leucèmia limfocítica aguda
LLC	Leucèmia limfocítica crònica
LMA	Leucèmia mieloide aguda
LMC	Leucèmia mieloide crònica
MEN-1	Neoplàsia endocrina múltiple tipus 1
NGS	<i>Next-generation sequencing</i>
NSE	Neuroespecífica enolasa
PanIN	Neoplàsies intraepitelials pancreàtiques
PD1	Proteïna de mort programada 1
PDAC	Adenocarcinoma ductal de pàncrees
PD-L1	Lligand de la proteïna de mort programada 1
pNET	Tumors neuroendocrins pancreàtics
PTH	Hormona paratiroides
REEC	Registre espanyol d'estudis clínics
RNM	Ressonància magnètica nuclear
RT	Radioteràpia
RT-PCR	Reacció en cadena de la polimerasa amb transcriptasa inversa
SBRT	<i>Stereotactic body radiation therapy</i>
SNC	Sistema nerviós central
SNS	Sistema Nacional de Salut
TC	Tomografia computeritzada
TC-PET	Tomografia computeritzada amb emissió de positrons
TIEE	Taxa d'incidència estandarditzada per edat
TK	Tirosin-kinassa
TMB	Càrrega mutacional tumoral
TMEE	Taxa de mortalitat estandarditzada per edat
TSC	Complex d'esclerosi tuberosa
VALSG	<i>Veterans' administration lung study group</i>
VHL	Malaltia de von Hippel-Lindau
WHO	<i>World Health Organization</i>

ÍNDEX

1. INTRODUCCIÓ	13
1.1 EL CÀNCER	13
Epidemiologia del càncer	14
La càrrega del càncer	20
1.2 EL CÀNCER DE PULMÓ	23
Epidemiologia del càncer de pulmó.....	24
Etiologia del càncer de pulmó	25
Característiques histològiques del càncer de pulmó	26
Característiques genètiques i moleculars del càncer de pulmó.....	27
Estadistges del càncer de pulmó	29
Clínica, signes o símptomes del càncer de pulmó	32
Diagnòstic i seguiment del càncer de pulmó.....	33
Maneig terapèutic del càncer de pulmó	34
1.3 EL CÀNCER DE PÀNCREES	37
Epidemiologia del càncer de pàncrees	38
Etiologia del càncer de pàncrees	38
Característiques histològiques del càncer de pàncrees	39
Característiques genètiques i moleculars del càncer de pàncrees	41
Estadistges del càncer de pàncrees	43
Clínica, signes o símptomes del càncer de pàncrees	44
Diagnòstic i seguiment del càncer de pàncrees	45
Maneig terapèutic del càncer de pàncrees	46
1.4 GENERACIÓ D'EVIDÈNCIA A PARTIR DE DADES DE VIDA REAL	48
1.5 JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI	51
2. HIPÒTESIS	54
3. OBJECTIUS	55
3.1 OBJECTIU PRINCIPAL	55
3.2 OBJECTIUS SECUNDARIS	55
4. COMPENDI DE PUBLICACIONS	56
4.1 Article 1	56
4.2 Article 2	65
5. RESUM GLOBAL DELS RESULTATS	82
6. RESUM GLOBAL DE LA DISCUSSIÓ	86
6.1 CONJUNT DE LES DISCUSIONS	86

6.2	IMPLICACIONS PER EL SISTEMA SANTIARI	93
6.3	LIMITACIONS DELS ESTUDIS	97
7.	CONCLUSIONS	100
8.	LÍNIES DE FUTUR	102
9.	ANNEXOS	103
	ANNEX 1	103
	ANNEX 2	119
10.	REFERÈNCIES	121

1. INTRODUCCIÓ

1.1 EL CÀNCER

El càncer és una malaltia complexa que inclou una varietat d'etiologies, manifestacions i pronòstics diferents. En general, les malalties neoplàsiques tenen en comú unes capacitats biològiques adquirides per a les cèl·lules normals a causa d'una alteració genètica i/o epigenètica, que permeten originar un tumor (carcinogènesis) (1)(2)(3)(4). Aquestes capacitats, inclouen mantenir les vies de senyalització proliferativa, evadir mecanismes de supressió del creixement, establir mecanismes de resistència de mort cel·lular programada, activar la replicació immortal, induir l'angiogènesi i activar la invasió i metàstasis del teixits circumdants (1)(2)(3)(5).

Les alteracions genètiques de la carcinogènesis poden ser des de mutacions, incloent substitució o deleció d'un sol nucleòtid, translocacions, deleció o amplificació de porcions més grans de material genètic, que resulten en guany de la funció i/o sobre-expressió del gen o pèrdua de la funció, supressió i/o silenciament epigenètic del gen (1)(2)(3)(6). Els gens que es troben de manera freqüent en les cèl·lules tumorals són *PI3K*, *RAS*, *p53*, *PTEN*, *retinoblastoma (RB)*, i *p16INK4a* (6). També existeixen altres alteracions de menor freqüència que contribueixen igualment en la carcinogènesis.

Les alteracions genètiques poden ser resultants de múltiples factors de risc. En el cas dels factors exògens modificables, el tabac és un dels més comuns, responsable de provocar al voltant de 20 tipus de tumors diferents i causar aproximadament uns 758.000 casos anuals de càncer a Europa (7)(8)(9)(10). L'alcohol també és un altre factor de risc modificable associat al desenvolupament de múltiples localitzacions tumorals, i la causa del voltant de 180.000 casos anuals a Europa (7)(8)(11)(12). L'obesitat és un altre factor de risc freqüent, al qual se li atribueixen 200.000 casos anuals a Europa, i sobre el qual es pot incidir mitjançant el canvi en els hàbits de vida incloent dieta saludable i activitat física (8)(11)(12)(13)(14). En menor freqüència aquestes alteracions genètiques poden ser ocasionades per carcinògens dietètics, que contemplen des de nitrats o nitrats utilitzats com a conservants, amines heterocíclics i hidrocarburs policíclics acumulats durant el processament tèrmic de la carn (7)(8)(12) o agents infecciosos, com ara *Helicobacter pylori*, el virus del papil·loma, virus de l'hepatitis C i B, virus de l'Epstein-Barr o l'herpesvirus associat al sarcoma de Kaposi, que provoquen aproximadament 250.000 casos anuals a Europa (7)(8)(11)(12). Altres factors de risc exògens de tipus ambientals inclouen l'exposició a la radiació ultraviolada que es vincula a 78 000 casos

anuals a Europa (11) o la contaminació de l'aire, aigua o sòl (7)(8)(12). Finalment, els factors de risc endògens com les hormones sexuals (15) i/o predisposició hereditària, són menys freqüents, però presenten una alta associació amb el desenvolupament d'un tumor (16).

Epidemiologia del càncer

El càncer representa una de les principals causes de morbi-mortalitat al món, i implica un impacte tant a nivell de la salut, com social i/o econòmic (7)(17). A Europa, durant l'any 2020 hi va haver una taxa d'incidència estandarditzada per edat (TIEE) de càncer de 568,7 per cada 100.000 habitants (18). Les estimacions poblacionals indiquen que el nombre de nous casos augmentarà fins a 2,9 milions l'any 2025 (+6,20% respecte l'any 2020), i dels quals el 45% seran dones i 55% homes (18). A Espanya, el nombre de càncers que seran diagnosticats durant l'any 2025 s'estima en 289.316 per ambdós sexes, amb una distribució similar a la Europea (42% en dones i 58% en homes) i un increment global del +11.1% respecte l'any 2020 (TIEE de 540,5 per cada 100.000 habitants) (veure Taula 1) (18). En la mateixa línia que a Europa, els 5 càncers més comuns en dones durant l'any 2020 van ser el de mama (31%), colo-rectal (14%), pulmó (7%), coll uterí (6%) i pàncrees (4%); i en homes, pròstata (23%), colo-rectal (17%), pulmó (14%) bufeta (10%) i renal (4%) (veure Figura 1 i Figura 2) (18)(19).

Taula 1. Incidència estimada per localització tumoral i sexe; Espanya 2020

Localització tumoral	Dones				Homes				Global			
	Nombre de casos	Taxa bruta [§]	TIEE	Risc acumulat [¶]	Nombre de casos	Taxa bruta [§]	TIEE	Risc acumulat [¶]	Nombre de casos	Taxa bruta [§]	TIEE	Risc acumulat [¶]
Totes les localitzacions exceptuant no-melanoma de pell	110946	476,8	422,4	36,3	149509	663,8	691,2	54,9	260455	568,8	540,5	45,0
Bufeta	3674	15,8	13,5	1,6	14838	65,9	70,2	8,4	18512	40,4	38,5	4,6
Cavitat oral i	1779	7,6	6,4	0,8	3035	13,5	13,7	1,5	4814	10,5	4,6	1,1
SNC	2062	8,9	8,1	0,8	2358	10,5	10,5	1,1	4420	9,7	9,2	0,9
Cèrvix uterí	1957	8,4	7,8	0,7	-	-	-	-	1957	8,4	7,8	0,7
Coll uterí	6597	28,3	25,8	2,6	-	-	-	-	6597	28,3	25,8	2,6
Colon-recte	15831	68	58,4	6,7	24610	109,3	114,4	12,9	40441	88,3	83,4	9,4
Esòfag	418	1,8	1,6	0,2	1840	8,2	8,3	0,9	2258	4,9	4,7	0,5
Estómac	2648	11,4	9,5	1,2	4333	19,2	20,2	2,5	6981	15,2	14,2	1,8
Fetge	1765	7,6	6,4	0,8	4876	21,6	22,1	2,4	6641	14,5	13,7	1,6
Glàndules salivals	230	1	0,9	0,1	359	1,6	1,7	0,2	589	1,3	1,2	0,1
Hipofaringe	80	0,3	0,3	0	945	4,2	4,1	0,4	1025	2,2	2,1	0,2
Laringe	307	1,3	1,2	0,1	2503	11,1	11,3	1,2	2810	6,1	5,9	0,6
Leucèmia	2506	10,8	9,5	1,1	3429	15,2	16	2	5935	13,0	12,3	1,5
Limfoma Hodgkin	531	2,3	2,3	0,2	769	3,4	3,4	0,3	1300	2,8	2,9	0,3

Limfoma no-Hodgkin	3882	16,7	14,9	1,6	4320	19,2	19,4	2,1	8202	17,9	16,9	1,8
Mama	34088	146,5	132	11,9	-	-	-	-	34088	146,5	132,0	11,9
Melanoma de pell	3144	13,5	12,3	1,2	2584	11,5	11,6	1,3	5728	12,5	11,8	1,2
Mieloma múltiple	1341	5,8	4,9	0,6	1873	8,3	8,7	1,1	3214	7,0	6,6	0,8
Nasofaringe	100	0,4	0,4	0	342	1,5	1,5	0,1	442	1,0	0,9	0,1
Orofaringe	205	0,9	0,8	0,1	978	4,3	4,4	0,4	1183	2,6	2,5	0,2
Ovari	3513	15,1	13,6	1,4	-	-	-	-	3513	15,1	13,6	1,4
Pàncrees	3944	16,9	14,2	1,8	4267	18,9	19,8	2,4	8211	17,9	16,8	2,1
Penis	-	-	-	-	506	2,2	2,4	0,3	506	2,2	2,4	0,3
Pròstata	-	-	-	-	34613	153,7	162,1	16,6	34613	153,7	162,1	16,6
Pulmó	7708	33,1	29,9	3	21480	95,4	99,1	10,5	29188	63,7	61,2	6,4
Ronyó	2536	10,9	9,6	1,1	6018	26,7	26,9	2,9	8554	18,7	17,6	1,9
Testicles	-	-	-	-	1093	4,9	4,9	0,4	1093	4,9	4,9	0,4
Tiroides	3961	17	16,2	1,4	1102	4,9	4,7	0,4	5063	11,1	10,6	0,9
Vagina	150	0,6	0,5	0,1	-	-	-	-	150	0,6	0,5	0,1
Vesícula biliar	445	1,9	1,5	0,2	276	1,2	1,3	0,2	721	1,6	1,4	0,2
Vulva	1018	4,4	3,6	0,4	-	-	-	-	1018	4,4	3,6	0,4

SNC: sistema nerviós central. **NOTA:** Figura creada a partir de l' *European Cancer Information System (ECIS) (18)* SNC: sistema nerviós central, TIEE: taxa d'incidència estandarditzada per edat (estandarditzat per la població Europea per cada 1000.000 habitants).[§] relació entre el nombre de nous casos en una població i per un període de temps específic en relació a la població durant el mateix període (anual i per cada 100.000 habitants), * probabilitat que la població desenvolupi un tumor al llarg de tota la vida (1.000 habitants)

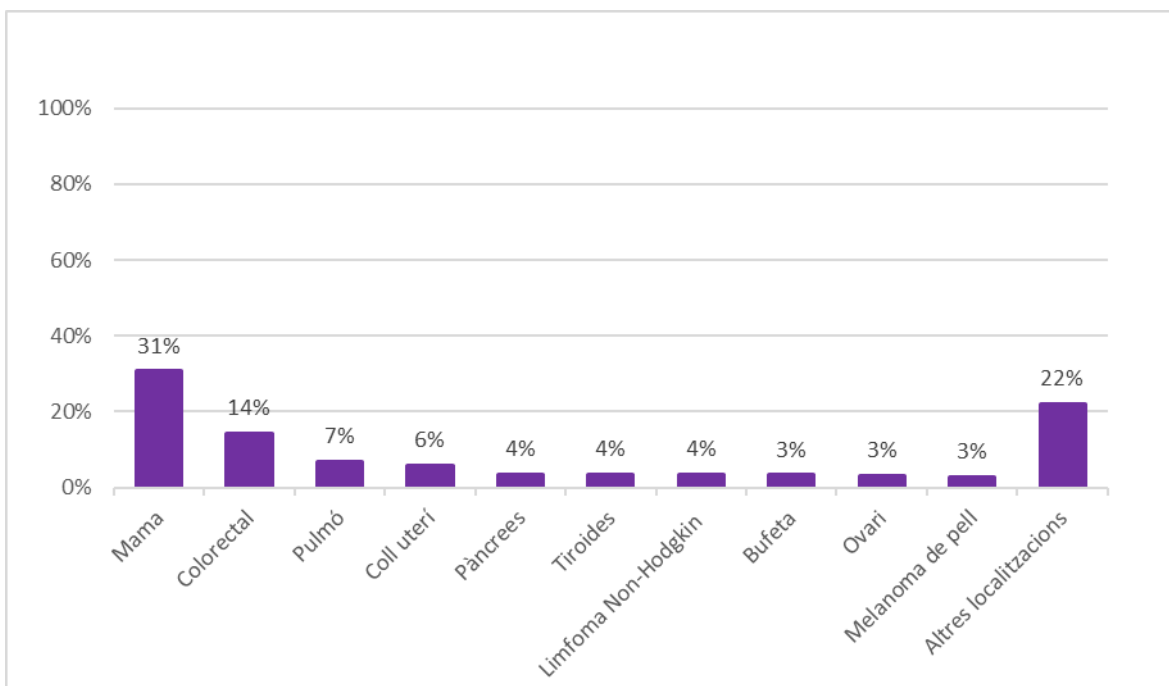


Figura 1. Distribució de la freqüència dels tumors d'acord a la incidència estimada l'any 2020 a Espanya; dones

NOTA: Figura creada a partir de la informació del *European Cancer Information System* (ECIS) (18)

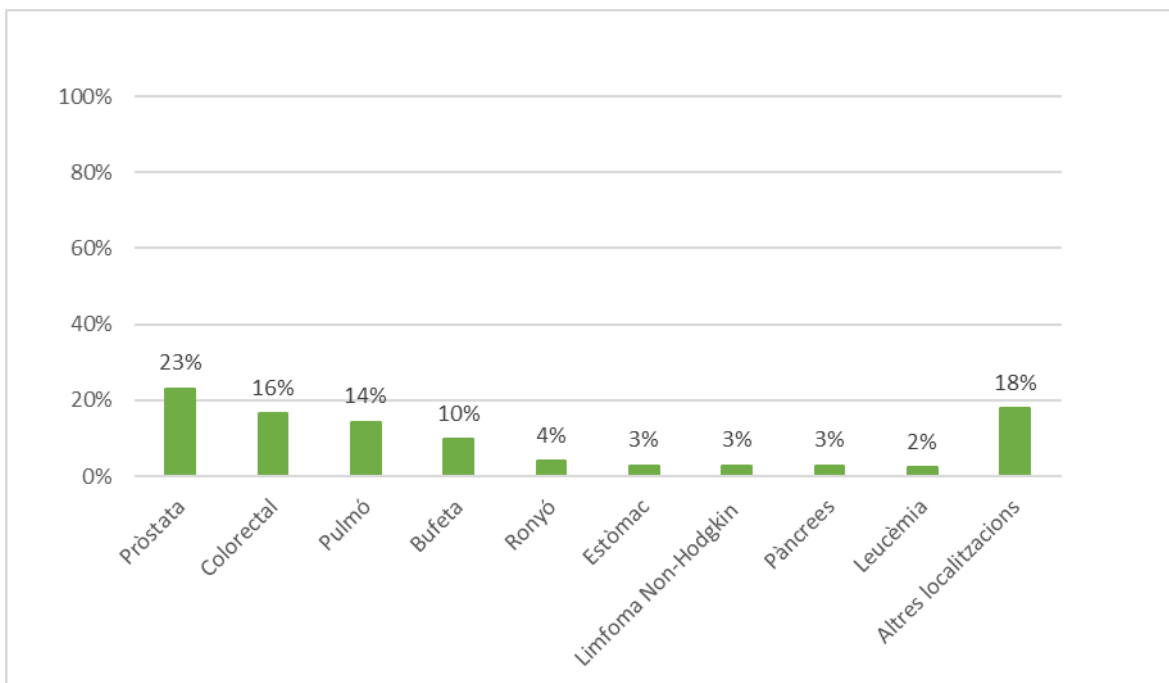


Figura 2. Distribució de la freqüència dels tumors d'acord a la incidència estimada l'any 2020 a Espanya; homes

NOTA: Figura creada a partir de la informació del *European Cancer Information System* (18)

El càncer és la segona causa de mort, després de les malalties cardiovasculars, tot i que amb l'increment estimat, l'any 2035 podria posicionar-se com a primera causa (19)(20). A Europa, es van estimar 1,26 milions de morts per càncer l'any 2020, amb una taxa de mortalitat estandarditzada per edat (TMEE) de càncer de 204,5 per cada 100.000 habitants en dones i 344,9 per cada 100.000 habitants en homes, amb un increment estimat del +7,9% l'any 2025 (18). A España, la TMEE l'any 2020 va ser de 379,8 per cada 100.000 habitants i per l'any 2025 s'espera un increment del +11,8% (18)(19). Les localitzacions tumorals que van representar major nombre de morts van ser la de pulmó (20,4%), col·recte (14,7%), pàncrees (6,7%), mama (5,9%), i pròstata (5,2%) (18)(19).

A Europa, la supervivència relativa a 5 anys en persones amb càncer per el període 2000-2007 va ser de 54,2% per ambdós sexes; 58,0% en dones i 50,3% en homes (18). En el cas d'Espanya, la supervivència a 5 anys per el període 2002-2007 va ser del 59,1% en dones i 52,0% en homes i va incrementar un 4,4% i 6,3% respectivament per el període 2008-2013 (19). Els tumors amb major supervivència als 5 anys van ser el de tiroides (93,1% en dones 89,8% en homes) i el de melanoma de pell (88,9% en dones i 89,2% en homes), mentre que el càncer de pàncrees va ser el de menor supervivència (10,0% en dones i 7,2% en homes) (veure Figura 3 i Figura 4) (19).

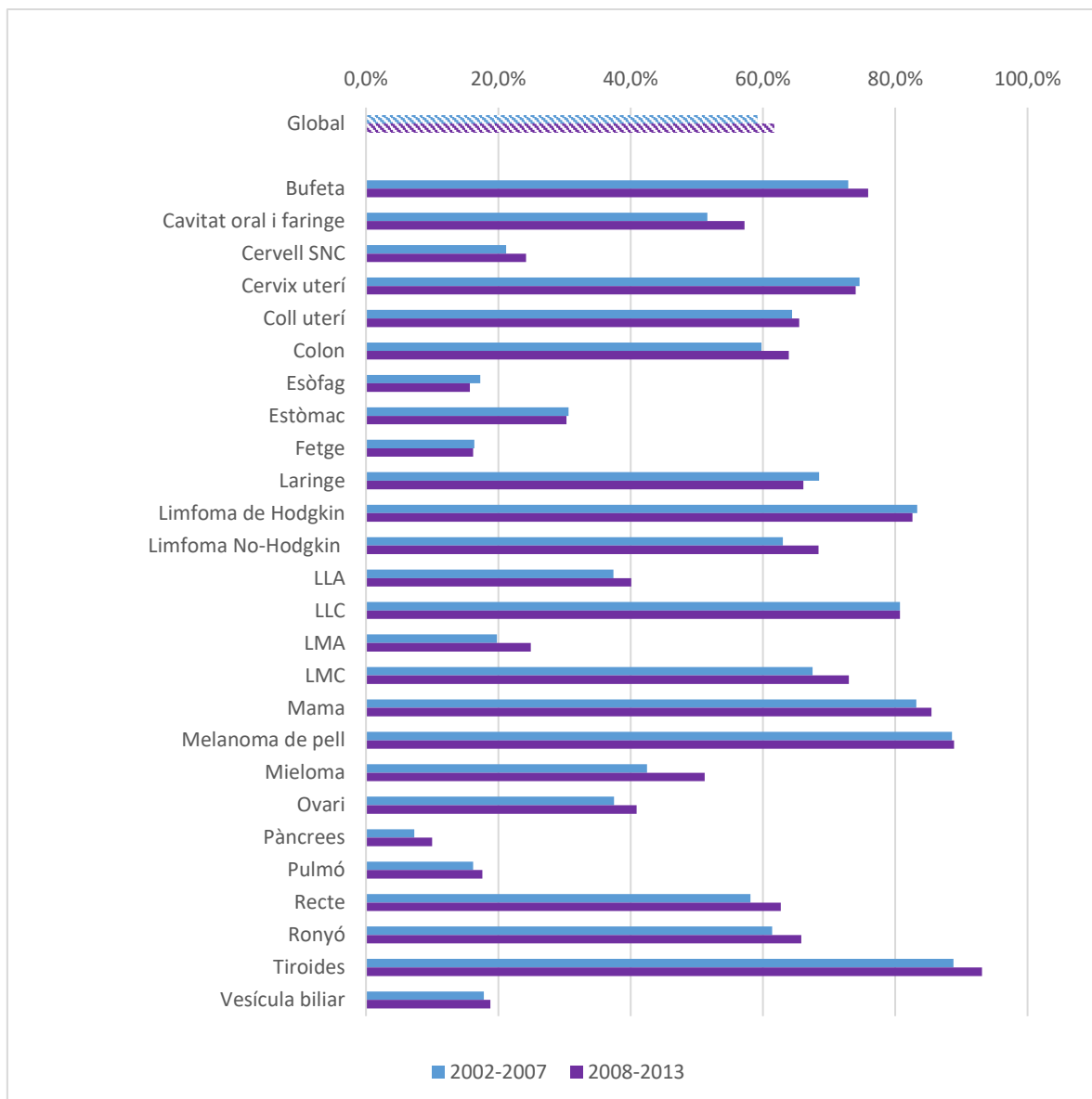


Figura 3. Supervivència relativa als 5 anys estandarditzada per edat per els períodes 2002-2007 i 2008-2013 a Espanya; dones

NOTA: Figura creada a partir de la informació de l'informe de la *Sociedad Española de Oncología Médica* (SEOM): Las cifras del cáncer en España.2022 (19). SNC: sistema nerviós central; LLA: leucèmia limfocítica aguda; LLC: leucèmia limfocítica crònica; LMA: leucèmia mieloide aguda ; LMC: leucèmia mieloide crònica.

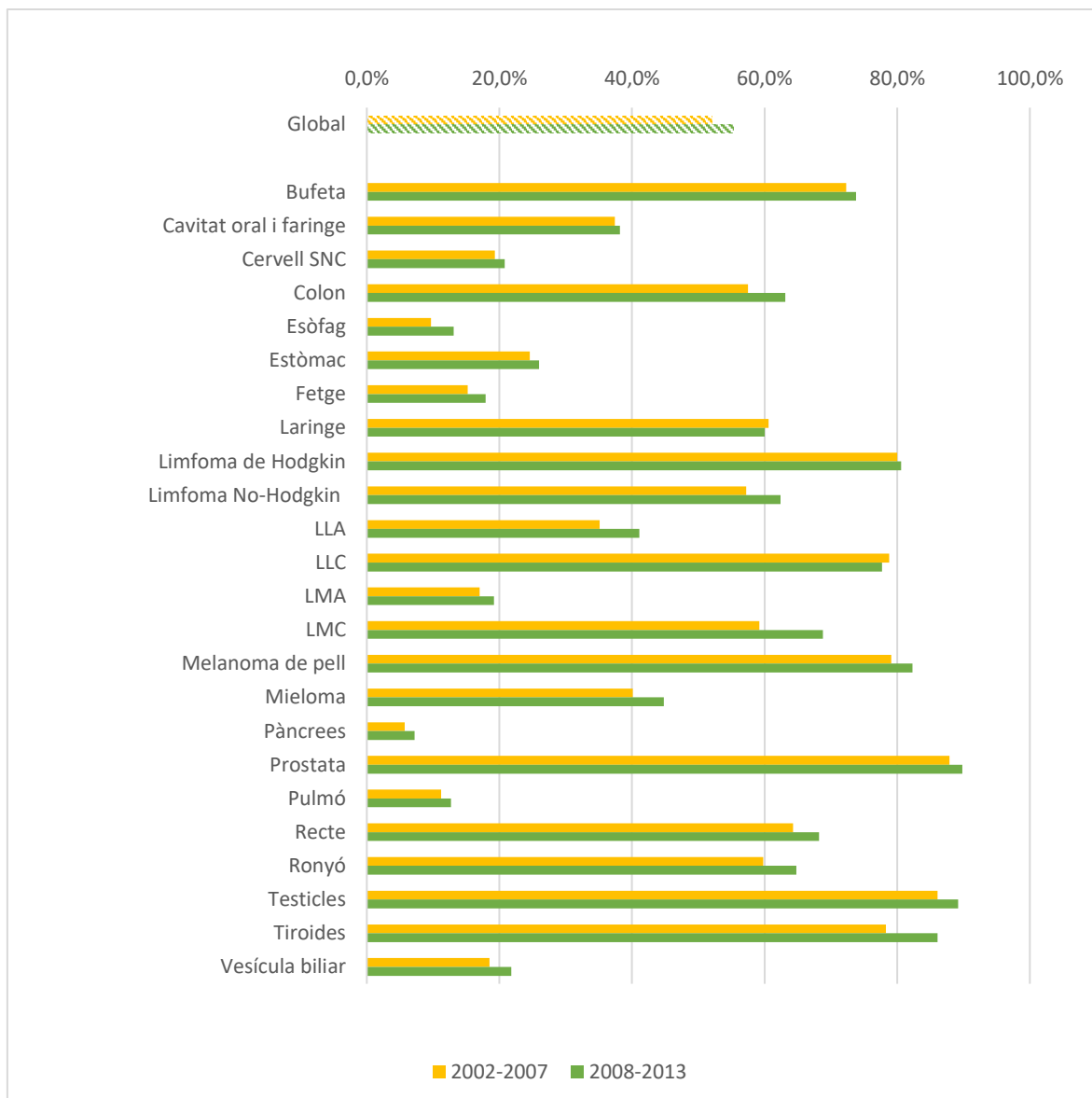


Figura 4. Supervivència relativa als 5 anys estandarditzada per edat per els períodes 2002-2007 i 2008-2013; a Espanya; homes

NOTA: Figura creada a partir de la informació de l'informe de la *Sociedad Española de Oncología Médica* (SEOM): Las cifras del cáncer en España.2022 (19). SNC: sistema nerviós central; LLA: leucèmia limfocítica aguda; LLC: leucèmia limfocítica crònica; LMA: leucèmia mieloide aguda ; LMC: leucèmia mieloide crònica.

La càrrega del càncer

El càncer ocasiona un impacte a nivell de la salut, social i/o econòmic del pacient, així com en els familiars i/o cuidadors (7)(17)(20)(21). El maneig terapèutic d'aquests pacients requereix d'una atenció multidisciplinària i implica disposar de múltiples recursos relacionats amb els procediments quirúrgics, radioteràpia i tractaments

farmacològics o pal·liatius, i també, de recursos relacionats amb el suport psicosocial i rehabilitació (20).

A Europa es va estimar una despesa sanitària de 100.000 milions d'euros per el 2018 (20)(22). Considerant que el càncer va ocasionar altres costos no mèdics o indirectes, va implicar un increment d'aproximadament 198.000 milions d'euros anuals (22). En general, el cost assistencial de l'atenció als pacients oncològics ha augmentant en els últims anys (22) i es preveu que augmenti en els propers anys, sent la localització de major impacte el càncer de pulmó (23). Els motius d'aquest augment s'associen a un increment dels nous casos, introducció de tècniques de diagnòstic precoç, nous tractaments i major supervivència dels pacients (22). En particular, la despesa dels tractaments farmacològics és la que més ha incrementat en relació a la resta de costos directes i el seu increment supera el nombre de nous pacients diagnosticats de qualsevol tumor (17)(22). En aquest sentit, l'increment de pacients en tractament pot explicar part d'aquest creixement, tot i que l'augment del cost dels tractaments també podria ser un dels principals motius, ja sigui per un ús de medicaments de major preu i/o inclusió d'un nou medicament a la pauta terapèutica estàndard (17)(21)(24). Alguns tractaments farmacològics han demostrat que aporten millores substancials en la supervivència global i la qualitat de vida (17)(25). No obstant, una proporció considerable de tractaments aprovats en els darrers anys per agències internacionals reguladores de medicaments, s'han basat en evidència poc robusta, associada a limitacions rellevants per determinar la magnitud del seu benefici clínic (17)(21)(24)(26)(27)(28). S'ha descrit que únicament entre l' 11 i el 31% dels medicaments aprovats per l' *European Medicine Agency* (EMA) aporten benefici clínic d'acord als objectius establerts per l'*European Society for Medical Oncology* (ESMO) (26)(27).

Per altra banda, actualment només el 3% dels pressupost en salut es destina a la promoció de la salut i/o prevenció de malalties, com ara, estratègies dirigides a la reducció del consum del tabac i alcohol, fomentar estils de vida saludables (que també contribuiran a reduir l'obesitat, malalties cardiovasculars i diabetis) (20), i/o al cribratge de determinats càncers (colorectal, mama i coll uterí) (7)(29). De totes maneres, l'evidència posa de manifest que entre el 40% i 50% dels tumors es podrien prevenir si es dediqués un major pressupost dirigit a ampliar i reforçar les estratègies actualment implementades, i posar-ne en pràctica d'altres. (29)(30)(31).

Així mateix, també és fonamental que es destinin esforços i diners a la investigació sobre l'etiologia dels tumors, la detecció precoç, que inclou tant la identificació de biomarcadors com tècniques d'imatge més sensibles o precises, el desenvolupament d'estratègies de gestió per a la millora de l'assistència dels pacients oncològics, etc.

També, cal disposar de diferents registres que recullin dades de la pràctica clínica que proporcionin informació rellevant sobre diferents aspectes del càncer i que serveixin com a evidència de suport per planificar els serveis sanitaris, avaluar l'efectivitat d'implementar determinades estratègies i/o posicionar o prendre decisions sobre la utilització de determinats tractaments (7)(11)(20)(32)(33).

1.2 EL CÀNCER DE PULMÓ

El càncer de pulmó es defineix com a una neoplàsia maligna que apareix en l'epiteli respiratori (bronquis, bronquiols i alvèols) (34)(35). D'acord a la 10ena edició de la classificació internacional de malalties (CIM-10) (36) i la tercera edició de la classificació internacional de malalties oncològiques (CIM-O-3) (37) de la *World Health Organization* (WHO) el càncer de pulmó es classifica amb el codi C34.0 (veure Figura 5 i Taula 2).

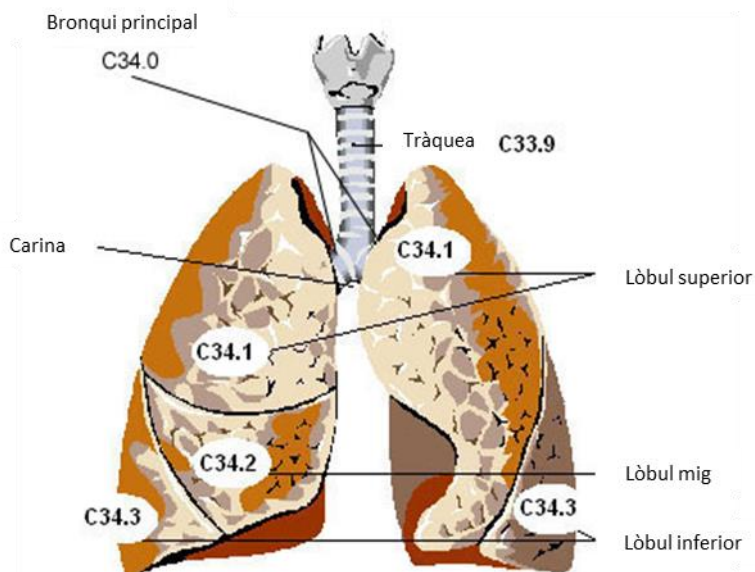


Figura 5. Anatomia del pulmó d'acord a la classificació CIM-10 i CIM-O-3

NOTA: Figura adaptada del *National Cancer Institute* (SEER training modules). Disponible a: <https://training.seer.cancer.gov/lung/abstract-code-stage/codes.html>

Taula 2. Classificació del càncer de pulmó; CIM-10

LOCALITZACIÓ ANATÒMICA	SUBGRUP
C34 Neoplàsia maligna de bronqui i pulmó	Exclou: - sarcoma de Kaposi de pulmó (C46.5) - tumor carcinoide maligne de bronqui i pulmó (C7A.090)
C34.0 Neoplàsia maligna de bronqui principal <i>Neoplàsia maligna de carina</i> <i>Neoplàsia maligna d'hili (de pulmó)</i>	C34.00 Neoplàsia maligna de bronqui principal, no especificat C34.01 Neoplàsia maligna de bronqui principal dret C34.02 Neoplàsia maligna de bronqui principal esquerre

C34.1 Neoplàsia maligna de lòbul superior, bronqui o pulmó	C34.10 Neoplàsia maligna de lòbul superior, bronqui i pulmó, no especificats C34.11 Neoplàsia maligna de lòbul superior, bronqui o pulmó dret C34.12 Neoplàsia maligna de lòbul superior, bronqui o pulmó esquerre
C34.2 Neoplàsia maligna de lòbul mig, bronqui o pulmó	
C34.3 Neoplàsia maligna de lòbul inferior, bronqui o pulmó	C34.30 Neoplàsia maligna de lòbul inferior, bronqui o pulmó no especificats C34.31 Neoplàsia maligna de lòbul inferior, bronqui o pulmó dret C34.32 Neoplàsia maligna de lòbul inferior, bronqui o pulmó esquerre
C34.8 Neoplàsia maligna de localitzacions contigües de bronqui i pulmó	C34.80 Neoplàsia maligna de localitzacions contigües de bronqui i pulmó, no especificats C34.81 Neoplàsia maligna de localitzacions contigües de bronqui i pulmó dret C34.82 Neoplàsia maligna de localitzacions contigües de bronqui i pulmó esquerre
C34.9 Neoplàsia maligna de part no especificada de bronqui o pulmó	C34.90 Neoplàsia maligna de part no especificada, bronqui o pulmó, no especificats C34.91 Neoplàsia maligna de part no especificada de pulmó o bronqui dret C34.92 Neoplàsia maligna de part no especificada de pulmó o bronqui esquerre

NOTA: Taula adaptada de la 10 ena edició de la Classificació Internacional de Malalties (36).

Epidemiologia del càncer de pulmó

A Europa, el càncer de pulmó va ser el tercer tumor major diagnosticat en dones i el segon en homes durant l'any 2020, amb una TIEE per ambdós sexes de 67,3 per cada 100.000 habitants (18). Les estimacions poblacionals indiquen que el nombre de nous casos augmentarà fins a 340.310 l'any 2025 (+6,91% respecte l'any 2020); els quals el 19% seran dones i el 81% homes (18). A Espanya, el nombre de càncers de pulmó que seran diagnosticats durant l'any 2025 s'estima en 32.829 casos per ambdós sexes (26% en dones i 74% en homes) i un increment del 12,5% respecte l'any 2020 (TIEE de 61,2 per cada 100.000 habitants) (18).

El càncer de pulmó va ser la tercera causa de mort per càncer en dones i la segona en homes. A Europa durant l'any 2020, es va estimar una TMEE de 54,2 per cada 100.000 habitants per ambdós sexes i un increment fins a 276.315 casos per l'any 2025 (+7,4% respecte l'any 2020); els quals el 33% seran dones i el 67% homes (18). A Espanya, el

càncer de pulmó va ser la primera causa de mort per tumors durant el 2020 (18)(19), amb una TMEE de 61,2 per cada 100.000 habitants. Per l'any 2025, es preveu un increment del 12,5% amb 25.794 casos per ambdós sexes (24% en dones i 76% en homes) (18).

A Europa, la supervivència relativa a 5 anys per el període 2000-2007 va ser d'un 11,7% per ambdós sexes; 10,9% en dones i 13,4% en homes (18). En el cas d'Espanya, la supervivència a 5 anys va augmentar lleugerament al llarg del temps, per el període 2002-2007 l'augment va ser d'un 16,2% en dones i de l'11,2% en homes, i va incrementar un 17,6% i 12,7% respectivament per el període 2008-2013 (19).

Etiologia del càncer de pulmó

La majoria dels càncers de pulmó estan relacionats amb factors de risc exògens i modificables. El principal factor de risc és el consum de tabac que s'estima que ocasiona el 80% del casos en dones i 90% en homes (35)(38). Per tant, el tabaquisme es considera el desencadenant més important per aquest tumor, amb una *Hazard Ratio* (HR) de 13,1: (interval de confiança al 95% [IC95%] 9,9-170,3) en fumadors i una HR de 4,06 (IC95% 3,13-5,26) en ex-fumadors quan es comparen amb no fumadors (39) . Si comparem el consum de tabac amb el risc de desenvolupar qualsevol altre tumor, s'observa una menor relació: HR de 1,44 (IC95%1,28-1,63) per fumadors i HR de 1,15 (IC95% 1,09-1,21) per ex-fumadors quan es comparen amb no fumadors (39).

No obstant, també existeixen altres factors exògens i modificables que incrementen el risc d'originar una neoplàsia maligna de pulmó. Per exemple, l'exposició ocupacional a l'amiant en diverses formes (crisotil i amfíbols, incloent crocidolita, amosita i tremolita), compostos de crom [VI] utilitzats per l'elaboració de cromat, pigments de cromat, i ferrocrom; o els hidrocarburs aromàtics policíclics, associats a la producció d'alumini, la gasificació del carbó, fundició de ferro i acer i destil·lació de quitrà (40)(41)(42). Un altre factor de risc és l'exposició a radiacions ionitzants, com pot ser el cas de persones que han estan en contacte a alts nivells d'emissions de radó o que han rebut radioteràpia al tòrax (40)(41)(42).

Per altra banda, també s'associa a un major risc de desenvolupar càncer de pulmó les infeccions per *Mycobacterium tuberculosis* i el virus del papil·loma humà o la presència de malalties inflamatòries, com l'asma i la sarcoïdosi (40)(41)(42).

Finalment, també s'han establert que persones sanes amb antecedents familiars son susceptibles de presentar un d'alt risc de càncer hereditari (40)(41)(42).

Característiques histològiques del càncer de pulmó

D'acord a la morfologia i histologia establerta en la CIM-O-3 (37), les neoplàsies de pulmó es classifiquen principalment en dos tipus cel·lulars: a) carcinoma microcític o de cèl·lula petita i b) carcinoma no microcític, que inclou carcinoma de cèl·lules escatoses o epidermoide, adenocarcinoma (integra el broncoalveolar) i de cèl·lules grans. Un tercer grup inclou tumors d'altres subtipus cel·lulars com ara carcinomes indiferenciats, els carcinoïdes, els tumors de les glàndules bronquials i altres subtipus tumorals minoritaris.

El carcinoma microcític es caracteritza per presentar un creixement difús, limfadenopatia massiva i una extensa invasió del mediastí i zona perihiliar, amb infiltració a la submucosa bronquial i presència de teixit peribronquial (43)(44)(45). Generalment, hi ha obstrucció bronquial causada per la compressió circumferencial de la via aèria, tot i que en poques ocasions es produeixen lesions endobronquials (43)(45). El carcinoma microcític presenta característiques morfològiques diferencials com cèl·lules tumorals de mida petita, generalment inferiors al diàmetre de 3 limfòcits madurs i forma de rodona a fusiforme (43)(45). Hi ha dos subtipus histològics principals, el que presenta únicament histologia microcítica i el que presenta un patró mixt amb histologia no microcítica (43)(46).

L'adenocarcinoma es caracteritza per presentar un centre fibrós de vores irregulars i espiculades, el qual habitualment es presenta en masses petites localitzades a nivell subpleural a la zona perifèrica del pulmó (43)(46). No obstant, també es pot presentar en masses grans i localitzades a la zona central del pulmó o en múltiples nòduls distribuïts de manera bilateral (43)(46). L'adenocarcinoma es divideixi en tres subtipus, in situ (lesió preinvasiva), mínimament invasiu i invasiu. El carcinoma in situ es caracteritza per presentar un patró lepidic amb un diàmetre del tumor ≤ 3 cm, i l'adenocarcinoma mínimament invasiu, per presentar majoritàriament un patró lepidic, diàmetre del tumor de ≤ 3 cm i mida d'invasió de ≤ 5 mm (46)(47)(48). Ambdós tumors son de baix grau i bon pronòstic amb una taxa de supervivència a 5 anys de gairebé el 100% un cop s'ha resecat el tumor (43)(46)(47)(48). L'adenocarcinoma invasiu presenta heterogeneïtat histològica i es classifica d'acord al subtipus morfològic predominant: lepidic, acinar, papil·lar, micropapil·lar i patrons sòlids (45)(47)(48)(49). La classificació

morfològica permet establir el pronòstic del pacient i s'ha descrit que els adenocarcinomes amb predomini lepidic tenen un pronòstic més favorable que els de predomini micropapil·lar i sòlid (43)(46).

El carcinoma escatós es localitza principalment a nivell perifèric, tot i que anteriorment també era freqüent ubicar-lo a la part central del pulmó i/o al llarg de les vies respiratòries principals (43)(45)(46). Es classifiquen en queratinitzants, no queratinitzants i basaloïdes (43)(47)(49). A diferència de l'adenocarcinoma, aquesta subclassificació no sembla aportar utilitat pronòstica, en excepció del subtipus basaloïde, que presenta un perfil molecular diferent el qual sembla que confereix resistència intrínseca a la quimioteràpia (43). Els carcinomes escatosos queratitzants es caracteritzen per presentar ponts intercel·lulars, queratinització individuals o formació de perles còrnies; i els no queratitzants per formar tumors sòlids sense àrees de queratinització o morfologia glandular (43)(44)(45)(46).

El carcinoma de cèl·lules grans es presenta principalment a nivell perifèric, de manera voluminosa i d'aparença necròtica (43)(45)(46). Es caracteritza per una pobre diferenciació morfològica i citològica del llinatge escatós o glandular, de manera que es descriu com a carcinoma indiferenciat (43)(45)(46). Al ser un tumor indiferenciat, el seu diagnòstic es per exclusió, un cop s'ha descartat la presència de component escatós (45)(46). Les cèl·lules tumorals es presenten de manera agregada amb creixement en llençol i níus, de forma rodona o poligonal amb nuclèols prominents i vesiculars (43)(45)(46).

Característiques genètiques i moleculars del càncer de pulmó

Les mutacions somàtiques són una característica inherent del desenvolupament del càncer de pulmó i la seva detecció té rellevància per determinar el pronòstic o l'efecte predictiu de la resposta terapèutica. Aquesta neoplàsia es caracteritza per una elevada càrrega mutacional tumoral (TMB per les seves sigles en anglès), que està relacionada amb el tabaquisme i l'exposició als xenobiòtics del fum del tabac (35)(47). A més a més, també es caracteritza per presentar una elevada diversitat en el nombre d'oncogenes i oncosupresors que són activats durant la patogènia del tumor i la seva freqüència varia en funció del factor d'exposició i l'ètnia (50). Molts dels oncogenes són de les famílies *MYC*, *RAS* i *HER* i els oncosupresors dels gens *p53*, *RB* o *p16* (35)(47). En el cas del carcinoma microcític el 90% dels casos presenten mutacions del *RB*, el 72% del *p16*, el 80% del *p53* i el 47% dels casos alteracions de la via del PI3K/AKT/mTOR

(35)(50)(51). En el carcinoma no microcític el 10-15% dels casos presenten mutacions del *RB*, entre el 38-80% del *p16*, el 56% del *p53*, el 15-40% del *KRAS* i el 50-70% dels casos alteracions de la via del PI3K/AKT/mTOR (veure Figura 6) (35)(47)(50)(52). Específicament per a l'adenocarcinoma el 11-15% dels casos presenten mutacions de l'*EGFR*, 3-7% del *BRAF*, 1-7% del *MET* i 2% de l'*HER2* i un 1-7% dels casos translocacions de l'*ALK*, 2-5% del *ROS1* i 1-3% gen *RET* (47)(50). La co-ocurrència de més d'un oncogen es troba únicament en un 3% dels pacients (35)(50). A aquesta complexitat, s'hi afegeix l'aparició de l'evolució mutacional dels tumors al llarg del curs natural de la malaltia i en resposta a l'exposició de determinats tractaments dirigits (50).

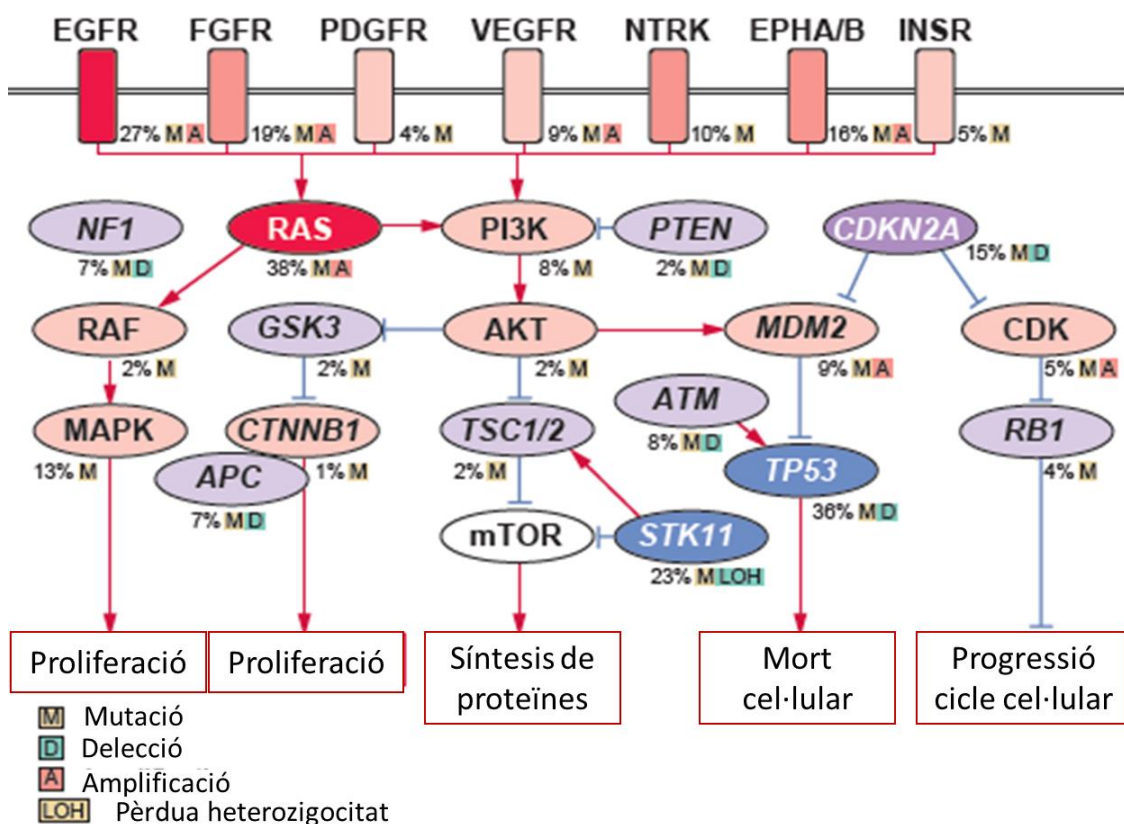


Figura 6. Alteracions en les vies de transducció de senyals de la proliferació i supervivència cel·lular de l'adenocarcinoma de pulmó

NOTA: Imatge adaptada de Ding et al. (52). Onco-proteïnes en color rosa i vermell i les proteïnes supressores de color blau clar i fosc.

Les alteracions genètiques en línies germinals són poc freqüents en el càncer de pulmó. Tanmateix, s'estima que el 5-18% dels casos són atribuïbles a antecedents familiars o predisposició hereditària, tot i que no s'han identificat clarament els components genètics que hi influeixen (40)(41)(53)(54). Així mateix, hi ha dos síndromes principals

de susceptibilitat hereditària per aquest tumor, i tots dos semblen estar específicament associats amb l'adenocarcinoma, el síndrome de Li-Fraumeni causat per alteracions en el *p53* i el síndrome de susceptibilitat a EGFR causat per les mutacions germinals a *T790M* del gen *EGFR* (40)(41)(53)(54)(55). Pel que fa als pacients amb malaltia pulmonar hereditària, el risc de desenvolupar càncer de pulmó estaria augmentat en aquells que presenten alteracions dels gens *SFTP A1* i *SFTP A2* independentment de la fibrosi subjacent (54).

Estadiatges del càncer de pulmó

Els estadiatges del càncer de pulmó es classifiquen d'acord a la definició establerta per part de la *International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC) and American Joint Committee on Cancer (AJCC)*. La designació del *International Staging System* TNM, es determina a partir de la mida del tumor primari (T), l'afectació i localització dels ganglis limfàtics implicats (N) i localitzacions metastàtiques (M) (veure) (56)(57)(58).

Taula 3 . Definicions de T, N i M del càncer de pulmó

Tumor primari	
TX	Tumor primari que no pot ser avaluat, o tumor provat per presència de cèl·lules malignes a l'esput o en l' aspirat bronquial, però no visible per imatge o per broncoscòpia.
T0	Sense evidència de tumor primari.
Tis (AIS)	Adenocarcinoma <i>in situ</i>
Tis (SCC)	Carcinoma de cèl·lula escatosa <i>in situ</i>
T1	Tumor ≤3cm en el seu diàmetre major, envoltat per pulmó o pleura visceral, sense evidència en la broncoscòpia d'invasió més proximal que el bronqui lobar (p.ex. en el bronqui principal). <ul style="list-style-type: none"> • T1a (mi) Adenocarcinoma mínimament invasiu. • T1a Tumor ≤1cm en el seu diàmetre major. • T1b Tumor >1cm però ≤2 cm en el seu diàmetre major. T1c Tumor >2cm però ≤3 cm en el seu diàmetre major.
T2	Tumor >3cm i ≤5cm o tumor amb qualsevol de les següents característiques: <ul style="list-style-type: none"> -Afectació del bronqui principal independentment de la distància a la carina, però sense afectar-la -Invasió de la pleura visceral. -Associat a atelèctasis o pneumonitis obstructiva que s'estén fins a la zona hilar, afectant part o el pulmó sencer. <ul style="list-style-type: none"> • T2a Tumor >3cm però ≤4cm en el seu diàmetre major.

	<ul style="list-style-type: none"> T2b Tumor >4cm però ≤5cm en el seu diàmetre major
T3	Tumor >5cm i ≤7cm en el seu diàmetre major o associat a nòduls separats del tumor en el mateix lòbul que el tumor primari o que envaeix directament qualsevol de les següents estructures: paret toràcica (incloent tumors del <i>sulcus superior</i>), nervi frènic, pericardi parietal.
T4	Tumor >7cm en el seu diàmetre major o associat a nòduls separats del tumor primari en un lòbul homolateral diferent al del tumor primari o que envaeix qualsevol de les següents estructures: Diafragma, mediastí, cor, grans vasos, tràquea, nervi recurrent laringe, esòfag, cos vertebral i carina.
Ganglis limfàtics regionals	
NX	No poden avaluar-se.
N0	Absència de metàstasis a ganglis limfàtics regionals.
N1	Metàstasis en ganglis limfàtics homolaterals intrapulmonars, peribronquials i/o hilars, incloent afectació per extensió directa.
N2	Metàstasis en ganglis limfàtics homolaterals mediastínicos i/o subcarinals.
N3	Metàstasis en ganglis limfàtics contralaterals hiliars o mediastínicos, o homo- o contralaterals escalènics o supraclaviculars.
Metàstasis a distància	
MX	No pot avaluar-se.
M0	Sense metàstasis a distància.
M1	<p>Metàstasis a distància.</p> <p>M1a Nòdul/s tumoral independent contralateral o tumor amb nòduls pleurals o pericardials o vessament pleural maligne o pericardial.</p> <p>M1b Metàstasis única extratoràcica.</p> <p>M1c Metàstasis múltiples extratoràciques en un o més òrgans.</p>

NOTA: Taula adaptada de la 8ena edició del sistema TNM (58)

L'estadificació del càncer de pulmó d'acord al sistema TNM es mostra a la Taula 4.

Taula 4. Estadiatge del càncer de pulmó d'acord al sistema TNM

Estadi	TNM
Carcinoma ocult	Tx N0 M0
0	Tis N0 M0
IA1	T1a (mi) o T1a N0 M0
IA2	T1b N0 M0
IA3	T1c N0 M0
IB	T2a N0 M0
IIA	T2b N0 M0

IIB	T1a-c N1 M0
	T2a N1 M0
	T2b N1 M0
	T3 N0 M0
IIIA	T1a-c N2 M0
	T2a-b N2 M0
	T3 N1 M0
	T4 N0 M0
	T4 N1 M0
IIIB	T1a-c N3 M0
	T2a-b N3 M0
	T3 N2 M0
	T4 N2 M0
IIIC	T3 N3 M0
	T4 N3 M0
IVA	Qualsevol T Qualsevol N M1a
	Qualsevol T Qualsevol N M1b
IVB	Qualsevol T Qualsevol N M1c

NOTA: Taula adaptada de Goldstraw, et al. (59)

En el cas del carcinoma microcític també s'utilitza un altre sistema de classificació desenvolupat per el *Veterans' Administration Lung Study Group* (VALSG) i modificat en concordança amb el sistema TNM. Aquest sistema consta de dos estadis: malaltia limitada i malaltia extensa (60). La malaltia limitada està definida com aquella que presenta el tumor acotat a un hemitòrax, afectació dels ganglis limfàtics regionals (inclosos medistínics, hiliars contralaterals i supraclaviculars de manera contralateral) i vessament pleural ipsilateral, independentment de si la citologia és positiva o negativa. Seria equivalent a l'estadi I-III de el sistema TNM (58)(60). La malaltia extensa inclou tota aquella afectació diferent a la de malaltia limitada i seria equivalent a l'estadi IV del sistema TNM (58)(60).

Clínica, signes o símptomes del càncer de pulmó

La majoria dels pacients presenten algun signe o símptoma en el moment del diagnòstic, com ara tos de nova aparició en pacients fumadors o ex-fumadors, pneumònia recurrent a la mateixa localització anatòmica o exacerbacions freqüents en pacients amb malaltia pulmonar obstructiva crònica (61). Així mateix, aquests signes i símptomes poden variar en funció de si son ocasionats pel creixement local del tumor, per la invasió o obstrucció d'estructures adjacents, per el creixement en ganglis regionals degut a la disseminació limfàtica, per el creixement en llocs distants a causa de la disseminació hematògena o per els efectes distants dels productes sintetitzats pel propi tumor (síndrome paraneoplàssic).

El creixement central o endobronquial del tumor primari pot produir tos, hemoptisis, sibilàncies, estridor, dispnea o pneumonitis obstructiva (amb febre i tos productiva) (34)(61). El creixement perifèric del tumor primari pot produir dolor per afectació pleural de la paret toràcica, tos, dispnea restrictiva i símptomes d'abscess pulmonar per cavitació del tumor (34)(61). La disseminació regional del tumor en el tòrax pot causar obstrucció traqueal, compressió de l'esòfag amb disfàgia, paràlisi del nervi laringi, ronquera, paràlisi del nervi frenètic amb elevació del hemi-diafragma i dispnea i paràlisi dels nervis simpàtics amb síndrome de Horner (34)(61). L'extensió local al vèrtex pulmonar pot produir síndrome de Pancoast, que cursa dolor a l'espatlla amb irradiació per la zona cubital del braç (61). Altres problemes relacionats amb la disseminació regional poden ser el síndrome de la vena cava superior per obstrucció vascular, afectació pericàrdica i cardíaca amb taponament, arrítmia o insuficiència cardíaca; obstrucció limfàtica amb vessament pleural i disseminació limfàtica als pulmons amb hipoxèmia i dispnea (34)(61).

Les metàstasis extratoràciques es presenten aproximadament en el 70-75% dels pacients (62)(63) i poden aparèixer en diferents sistemes i òrgans, sent les localitzacions més freqüents els ossos (32,1% dels casos), sistema nerviós central (SNC) (28,4%), suprarenals (16,7%) i fetge (13,4%) (56)(64). Fruit del tropisme dels subtipus histològics, les metàstasis en el carcinoma microcític es solen presentar en major freqüència al fetge, SNC, ossos i ganglis limfàtics distants (64)(65) i en l'adenocarcinoma en el SNC (64). Les metàstasis poden ocasionar símptomes inespecífics, com ara la pèrdua de pes, anorèxia i fatiga (61), i d'altres més específics relacionats amb la seva localització. La clínica més freqüent en les metàstasis al SNC són la cefalea, nàusees i deficiència neurològica; en les metàstasis osses, dolor i fractures òssies patològiques; en les metàstasis hepàtiques alteració dels paràmetres bioquímics, obstrucció biliar, i dolor, i

en el cas de les metàstasis suprarenals impliquen insuficiència d'aquestes glàndules (34)(61).

Els síndromes paraneoplàsics apareixen en aproximadament un 1-10% dels pacients amb diagnòstic de càncer de pulmó (66)(67). Poden ocórrer abans i/o després del diagnòstic, solen ser específics del subtipus histològic i normalment son independents de la gravetat i estadiatge de la malaltia (66)(67). Existeixen diferents síndromes paraneoplàsics però principalment debuten els endocrins, neurològics, dermatològics i reumatològics (66)(67). Així mateix, també destaca la hipercalcèmia causada per la producció de la proteïna relacionada amb l'hormona paratiroidea (PTH) (66)(67), la hiponatrèmia relacionada amb la secreció ectòpica d'hormona antidiürètica (ADH) (61)(66)(67) i el síndrome miastènic de Lambert-Eaton (67)(68).

Diagnòstic i seguiment del càncer de pulmó

El diagnòstic del càncer de pulmó es realitza a partir d'una avaluació clínica exhaustiva del pacient que inclou anamnesis, exploració física, analítica (hemograma complet i bioquímica per determinar la funció hepàtica i renal), i prova de funció pulmonar, així com la utilització de diferents tècniques per a la valoració de la extensió, invasió i determinació molecular i patològica del tumor (69)(70)(71).

Per determinar l'estadiatge del tumor, existeixen diferents tècniques d'imatge. Les radiografies de tòrax i tomografia computeritzada (TC) de tòrax i abdomen s'utilitzen per a l'avaluació de la mida tumoral i afectació ganglionar. Es solen complementar amb TC amb emissió de positrons (TC-PET) que permet detectar la malaltia intratoràcica i la metastàtica, i la ressonància magnètica nuclear (RNM) o la TC cranial (70). Així mateix, la TC també s'utilitza per el seguiment de l'evolució de la malaltia després de la cirurgia, planificació de la radioteràpia o l'avaluació de la resposta als tractaments.

Per a la valoració molecular i patològica sovint es requereix de teixit pulmonar que és de difícil accés (69). El teixit pulmonar es pot obtenir per broncoscòpia mitjançant un rentat, raspallat o biòpsia bronquial o transbronquial; o per ultrasonografia endobronquial (EBUS), ultrasonografia endoscòpica (EUS), a cegues o TC mitjançant biòpsia o per punció-aspiració transbronquial amb agulla fina (69)(72). Aquestes tècniques també permeten establir l'afectació ganglionar del pacient (62). A partir de la mostra de teixit pulmonar es determinarà la histologia del tumor que principalment es realitza a partir de tècniques d'immunohistoquímica (IHQ) (72). Així mateix, per a la detecció molecular es realitza l'hibridació in situ fluorescent (FISH), la reacció en cadena

de la polimerasa amb transcriptasa inversa (RT-PCR), la IHQ i tècniques de seqüenciació massiva, com la *Next-Generation Sequencing* (NGS) (35)(69)(73).

Per a la detecció molecular també es pot realitzar una biòpsia líquida. Aquesta és una tècnica poc invasiva que permet determinar diferents biomarcadors en sang, a partir del ADN, cèl·lules tumoral circulants, exosomes, microARN i plaquetes tumorals (62)(74)(75). És una tècnica que proporciona informació sobre la possible heterogeneïtat del perfil genòmic entre el tumor primari i les seves localitzacions metastàtiques (74)(75). Es pot utilitzar com a complement de la biòpsia de teixit pulmonar per establir el tractament més adequat per a cada pacient i monitoritzar-ne la seva efectivitat en els tumors d'estadi avançat (74)(75).

Maneig terapèutic del càncer de pulmó

En el moment del diagnòstic l'objectiu terapèutic principal és poder realitzar un abordatge curatiu, com la resecció completa del tumor (R0) que inclou lobectomia o pneumonectomia (62)(70)(76). En aquest context es crucial valorar si el tumor és reseccable d'acord a la seva ubicació anatòmica i estadiatge (principalment I-II), i també l'operabilitat del pacient en funció del seu estat funcional, presència de co-morbiditats, fragilitat i/o edat avançada (76)(70). En els pacients amb carcinoma no microcític d'estadiatges II i III i en pacients amb carcinoma microcític d'estadiatge I-II, es sol administrar quimioteràpia adjuvant després de la resecció del tumor. En el cas del carcinoma microcític la quimioteràpia adjuvant pot estar acompanyada de radioteràpia (70)(76).

En els pacients medicament inoperables que presenten tumors localitzats de mida > 5 cm, localització moderadament central (2 cm a qualsevol direcció des del mediastí), co-morbiditats que impossibilitin la cirurgia (com la malaltia pulmonar obstructiva crònica), fragilitat i/o edat avançada, es recomana com a abordatge curatiu alternatiu la radioteràpia radical, que inclou la *stereotactic body radiation therapy* (SBRT) o radioteràpia hipofraccionada d'altres dosis (62)(70)(76)(77).

L'abordatge dels pacients amb tumors localment avançats o metastàtics es basa en l'administració de tractaments farmacològics amb l'objectiu terapèutic de pal·liar els símptomes, incrementar la supervivència i millorar la qualitat de vida (69)(70). Fins a l'aprovació i finançament de tractaments dirigits a biomarcadors, com la immunoteràpia o les teràpies dirigides a dianes accionables, el tractament sistèmic d'elecció era la combinació d'un derivat del platí amb un segon agent quimioteràpic (69)(70).

A data del desenvolupament d'aquesta tesis els medicaments dirigits a biomarcadors aprovats i finançats son els inhibidors de la tirosin-kinasa (ITK) contra tumors amb mutacions de l'*EGFR*, translocacions de l' *ALK* y de la *ROS-1*, agents antiangiogènics i inhibidors del punt de control immunitari (ICI per les seves sigles en angles), que inclouen els inhibidors de la proteïna de mort programada, (PD1) o el seu lligand (PD-L1) i inhibidors de l'antigen 4 associat al limfòcit T citotòxic (CTL-4) (69)(70)(78). Per el període 2014-2022, 29 nous tractaments farmacològics corresponents a 16 molècules diferents i dirigitas a diversos biomarcadors han rebut decisió positiva de preu i finançament en el Sistema Nacional de Salut espanyol (SNS) (veure Figura 7) (78). D'aquests 29 tractaments, el 97% tenen indicació per estadis avançats de la malaltia i representen el 55% de tots els medicaments actualment disponibles per el tractament del càncer de pulmó (78). El 52% dels nous tractaments (15 noves indicacions). son ITK dirigits a tumors amb mutacions de l'*EGFR*, translocacions de l'*ALK* i de la *ROS-1*. L'any 2016 es van finançar els primers tractaments amb ICI, concretament els inhibidors del PD1/PD-L1. Els ICI corresponen al 45 % dels nous tractaments finançats (13 noves indicacions). El PD-L1 s'expressa en aproximadament el 24-60% dels pacients amb adenocarcinoma i fins a un 83% dels pacients amb carcinoma microcític (79).

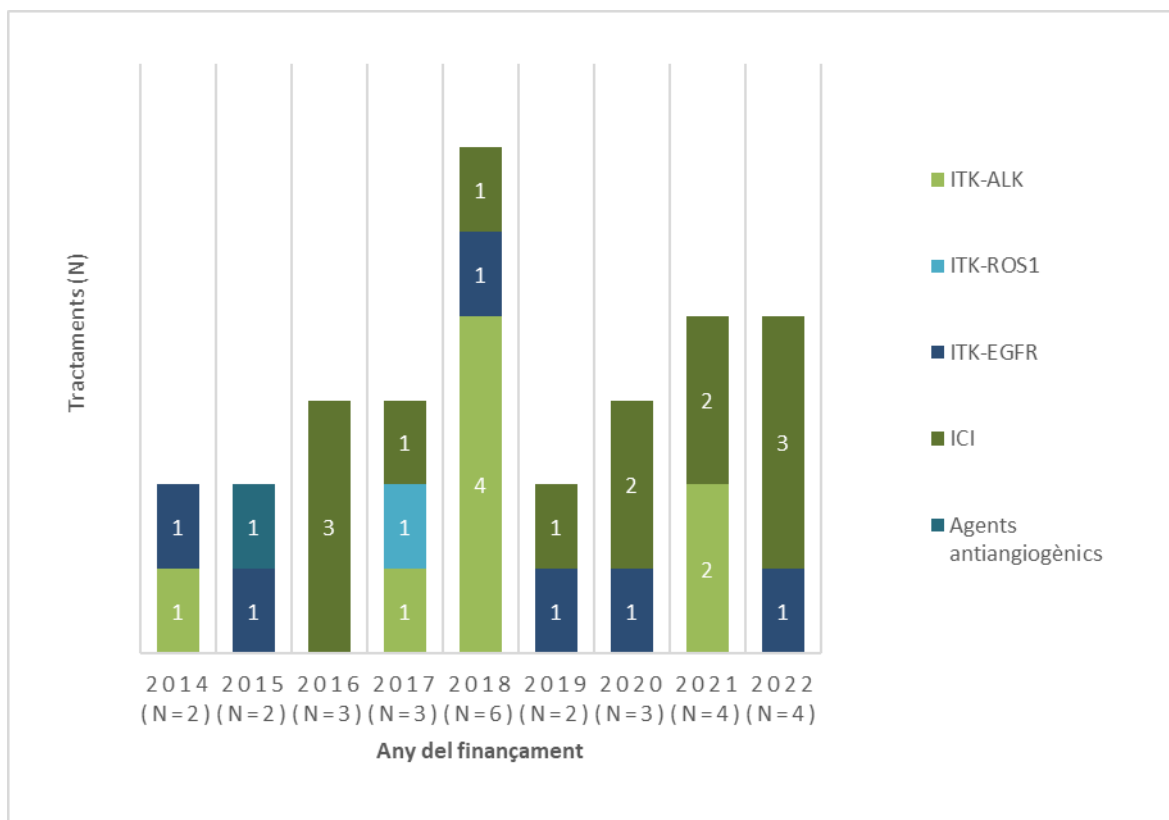


Figura 7. Nombre de tractaments farmacològics finançats per any i pel SNS, d'acord al biomarcador al qual va dirigit

NOTA: ICI el quals i inclou tant els inhibidors PD1/PD-L1 i CTL4. ITK: inhibidors de la tirosin kinasa.

1.3 EL CÀNCER DE PÀNCREES

El càncer de pàncrees es defineix com un conjunt heterogeni de lesions malignes que s'originen al epíteli del pàncrees (38)(80)(81)(82). D'acord a la CIM-10 (36) i CIM-O-3 (37) de la WHO, el càncer de pàncrees es classifica amb el codi C25. (veure Figura 8 i Taula 5).

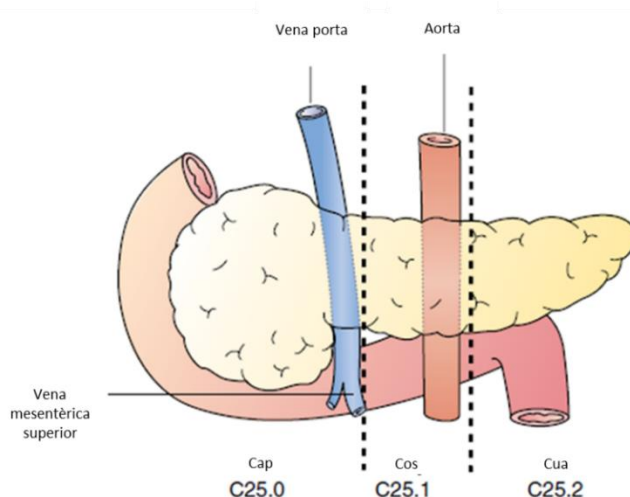


Figura 8. Anatomia del pàncrees d'acord a la classificació CIM-10 i CIM-O-3

NOTA: Figura adaptada de Brierley J, et al (58).

Taula 5. Classificació del càncer de pàncrees; CIM-10

LOCALITZACIÓ ANATÒMICA	SUBGRUP
C25. Neoplàsia maligna de pàncrees	Codificar la insuficiència pancreàtica exocrina (k86.81) Utilitzar el codi addicional per identificar: - abús i dependència d' alcohol (F10)
C25.0 Neoplàsia maligna del cap del pàncrees	
C25.1 Neoplàsia maligna del cos del pàncrees	
C25.2 Neoplàsia maligna de la cua del pàncrees	
C25.3 Neoplàsia maligna del conducte pancreàtic	
C25.4 Neoplàsia maligna del pàncrees endocrí	
C25.7 Neoplàsia maligna d'altres parts del pàncrees Coll del pàncrees	

C25.8 Neoplàsia maligna del localitzacions continues del pàncrees	
C25.9 Neoplàsia maligna de part no especificada del pàncrees	

NOTA: Taula adaptat de la 10 ena edició de la Classificació Internacional de Malalties (36)

Epidemiologia del càncer de pàncrees

A Europa, el càncer de pàncrees va ser el setè tumor major diagnosticat en dones i el novè en homes durant l'any 2020, amb una TIEE per ambdós sexes de 19,9 per cada 100.000 habitants (18). Les estimacions poblacionals indiquen que per l'any 2025 el nombre de nous casos augmentarà fins a 101.920 (+7,40% respecte l'any 2020); els quals es distribuiran igual en dones que en homes (18). A Espanya, la TIEE per l'any 2020 va ser de 16,8 per cada 100.000 habitants (18). Per l'any 2025, es preveu un increment de l'11,8% amb 9.177 casos per ambdós sexes (48% en dones i 52% en homes) (18).

A Europa, l'any 2020 el càncer de pàncrees va ser el quart tumor amb major mortalitat en dones i homes, amb una TMEE per ambdós sexes de 18,6 per cada 100.000 habitants (18). Les estimacions poblacionals indiquen que per l'any 2025 el nombre d'èxitus augmentarà fins a 96.010 (+7.6% respecte l'any 2020), els quals es distribuiran igual en dones que en homes (18). L'any 2020 a Espanya, el càncer de pàncrees va ser la tercera causa de mort per tumors (18), amb una TMEE de 15,5 per cada 100.000 habitants. Per l'any 2025, es preveu un increment del 11,8% corresponen a 8.463 morts per ambdós sexes (49% en dones i 51% en homes) (18).

A Europa, la supervivència relativa a 5 anys per el període 2000-2007 va ser de 6,2% en dones i 5,0 % en homes (18). En el cas d'Espanya , la supervivència a 5 anys va augmentar lleugerament al llarg del temps, per el període 2002-2007 l'augment va ser de 7,3% en dones i 5,7% en homes, i va incrementar un 10,0% i 7,2% respectivament per el període 2008-2013 (19).

Etiologia del càncer de pàncrees

Els factors de risc del càncer de pàncrees inclouen els de tipus modificable o no modificable. La pancreatitis crònica és un factor endogen modificable que sol estar associada a un excés de consum d'alcohol (80)(81)(82)(83). Causa aproximadament el

5% dels càncers de pàncrees (80) i és un dels factors de risc on s'ha evidenciat major associació amb la neoplàsia (HR: 13,3; IC95%: 6,1-28,9) (82)(84). Així mateix, l'obesitat també és un altre factor de risc rellevant (80)(81)(82)(83), on s'ha establert que per a cada 5 unitats incremental d'índex de massa corporal (IMC), hi ha un 10% més de probabilitats de desenvolupar aquest càncer en comparació amb pacients amb IMC de rang normal; (HR: 1,10; IC95%: 1,07-1,14) i no s'han observat diferències entre homes i dones (82). També s'ha demostrat que el tipus de microbiota intestinal està estretament relacionada a l'aparició, desenvolupament i pronòstic del càncer de pàncrees (82)(83).

La diabetis mellitus (DM) és un factor de risc endogen no modificable ben establert per el càncer de pàncrees (81)(82)(83). En el cas de la DM tipus 1, s'ha demostrat que el risc de desenvolupar la malaltia és el doble que en pacients que no tenen aquesta condició (OR: 2,00, IC95% 1,37-3,01) (80)(82), i en la DM tipus 2 el risc és d'una magnitud similar (OR: 1,82; IC95%: 1,66-1,89) (80)(82). En general, els pacients amb diagnòstic recent de DM incrementen entre 5-7 vegades el risc de desenvolupar càncer de pàncrees (81)(83). També s'ha demostrat que el grup sanguini del pacient pot ser un factor desencadenant (82)(83), el qual podria explicar entre 13-19% de les neoplàsies (80). Tenen major risc aquells pacients amb grup sanguini de tipus A (HR: 1,32; IC95%: 1,02-1,72), AB (HR: 1,51; IC95%: 1,02-2,23) o B (HR: 1,72, IC95%: 1,25-2,38) (82)

Per altra banda, el tabaquisme pot ocasionar entre l'11-32% dels tumors pancreàtics (80). El risc de desenvolupar càncer de pàncrees incrementa en fumadors (HR de 1,90; IC95%1,48-2,43) i ex-fumadors (HR: 1,13; IC95% 0,95-1,35) quan es comparen amb no fumadors (39). Un altre factor de risc exogen i modificable, és el consum elevat d'alcohol (82)(83), on s'ha mostrat una associació modesta en aquells pacients que tenen un consum d'alcohol elevat (HR, 1,22 IC95%:1.03-1.45)(84).

Finalment, també s'han establert que persones sanes amb antecedents familiars son susceptibles de presentar un alt risc de càncer hereditari (80)(81)(82)(84)(85). Els individus amb antecedents de primer grau presenten un 80% més de risc de desenvolupar la neoplàsia (HR: 1,8; IC95%: 1,48-2,12) (82).

Característiques histològiques del càncer de pàncrees

D'acord a la morfologia i histologia establerta en la CIM-O-3 (37) el càncer de pàncrees es pot dividir en dues grans categories, càncer de pàncrees exocrí, que inclou l'adenocarcinoma ductal de pàncrees (PDAC per les seves sigles en anglès) i carcinoma acinar; i els tumors neuroendocrins pancreàtics (pNET)(80)(86)(87).

Els PDAC, representen entre el 80-90% de les neoplàsies de pàncrees (80)(81)(82)(84)(85). Entre el 60-70% dels casos es localitzen al cap del pàncrees, un 15% al cos i un altre 15% a la cua (82)(87).

Principalment s'ocasiona per alteracions a l'epiteli ductal, tot i que també pot estar causat a partir de les alteracions a cèl·lules acinars (80)(81). Les lesions precursors més ben caracteritzades són les neoplàsies intraepitelials pancreàtiques (PanIN per les seves sigles en anglès), neoplàsies mucinoses papil·lars intraductals (IPMN per les seves sigles en anglès) i neoplàsies quístiques mucinoses (MCN per les seves sigles en anglès)(82). El PDAC principalment presenta glàndules tubulars atípiques que s'assemblen a conductes pancreàtics de mida petita o mitjana (87), tot i que de manera menys freqüent, també pot presentar variants morfològiques ben caracteritzades, com ara cèl·lules clares, cribriformes o giroformes (82)(87). Actualment aquesta diferenciació és rellevant per establir el pronòstic de la malaltia, ja que no té utilitat clínica per a la selecció del tractament (80)(82)(85). Alguns subtipus histològics com el carcinoma mucinos, col·loide i medul·lar estan associats a un millor pronòstic, en canvi el carcinoma adenoescatós o els carcinomes no diferenciats amb osteoclast semblants a cèl·lules gegants estan associats a pitjor pronòstic (80)(84). Altrament, les cèl·lules del PDAC estan englobades per el microambient tumoral, que inclou cèl·lules immunitàries, citocines, metabòlits, fibroblast i estroma desmoplàstic ric en hialurònic. Aquest microambient ajuda a evadir la resposta immunitària i afavoreix la carcinogènesis, a més a més de ser una barrera per a l'accés dels tractaments farmacològics (80)(84).

Els pNET son el segon subtipus més freqüent (80)(84) i representen entre l'1-10% dels càncers pancreàtics els quals es solen localitzar al cos o la cua del pàncrees (88)(89). Són un grup heterogeni que sorgeixen de les cèl·lules del sistema neuroendocrí i comparteixen similituds amb les cèl·lules embrionàries de l'intestí, on s'inclouen les cèl·lules dels illots de Langerhans (86)(88)(90)(91). A nivell morfològic es classifiquen en ben diferenciats (grau 1 i 2) i pobrament diferenciats (grau 3) (86). Els tumors ben diferenciats contenen cèl·lules petites i monomòrfiques amb arquitectura organide que engloben patrons sòlids, trabècules glandulars o illots (88)(91). En canvi, els tumors poc diferenciats sovint es disposen en làmines de cèl·lules pleomorfes i necrosi extensa (88)(91). Els pNET es caracteritzen per ser sòlids, solitaris i poden tenir una mida entre 0,5 i 30 cm, tot i que els més freqüents son < 2 cm (88). Així mateix, aquests tumors també es poden classificar com a funcionals (10-30% dels pNET), o no funcionals (70-90% dels pNET, d'acord al síndrome clínic que produeixen per l'alliberació d'hormones (peptídiques, incloent insulina, gastrina, glucagó i peptid intestinal vasoactiu)

(86)(89)(90)(91)(92). Els pNET més freqüents són l'insulinoma i els gastrinomes, i els menys comuns, els VIPomes, glucagonomes i somatostatínomes (89)(91).

Característiques genètiques i moleculars del càncer de pàncrees

Les mutacions somàtiques que s'acumulen durant la carcinogènesis pancreàtica són diverses i ocorren en oncogens, com ara el *KRAS*, oncosupressors com el *p53*, *CDKN2A*, i *SMAD4* i inactivadors del genoma encarregat del manteniment, com els gens *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, associats al procés de reparació de l'ADN (80).

La patogènia del PDAC s'inicia a partir de lesions precursors (PanIN, IPMN i MCN) que s'originen a partir de múltiples alteracions genètiques en *KRAS*, les quals, activen les vies de RAS–RAF i PI3K–AKT (veure Figura 9) (80)(81)(84). A mesura que les lesions precursors avancen a major grau es veuen implicades altres variants genètiques com *p53*, *CDKN1A*, *CDKN2A*, *SMAD4*, *ARID1A* i *ROBO2* (80)(81)(84)(93). De manera conjunta, aquestes alteracions contribueixen a desenvolupar defectes en les vies de supressió del creixement dels tumors, implicant desregulació del creixement i inflamació (84).

En el cas del pNET, els gens que principalment es troben alterats són *MEN1*, *ATRX* i *DAXX* (86)(89)(91)(94). Les mutacions en el gen *MEN1* estan associades en l'inici de la carcinogènesis, i les mutacions als gens *ATRX* i *DAXX* en la progressió del tumor (88)(91). Amb menor freqüència però pitjor pronòstic, també s'observen mutacions en la via de mTOR que inclouen alteracions en el gen *PTEN*, *TSC2* i *PIK3CA* (88)(89)(91).

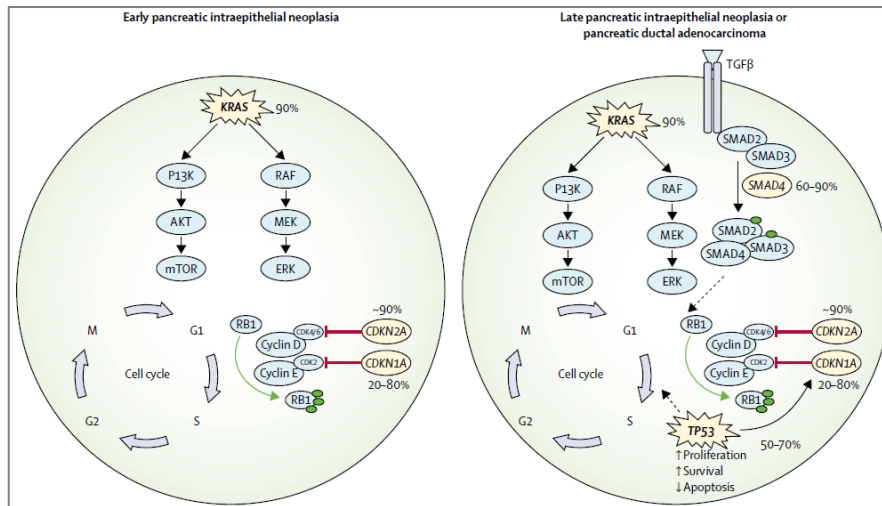


Figura 9: Alteracions en les vies de transducció de senyals de la proliferació i supervivència cel·lular del PDAC

NOTA: Figura adaptada de Mizrahi, et al (81).

Entre el 5–10% dels PDAC son atribuïbles a antecedents familiars o predisposició hereditària degut a alteracions genètiques en línies germinals (80)(81)(82)(84)(85). Son d'especial rellevància per presentar major probabilitat de desenvolupar el tumor les alteracions en els gens *CDKN2A*, *ATM*, *BRCA1*, *BRCA2*, *STK11*, *PRSS1/PRSS2*, *SPINK1* i *PALB2* i d'altres associades en el procés de reparació de l'ADN com les mutacions en el *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* (80)(81)(83)(85)(95). El trastorn hereditari més freqüent i amb major associació al desenvolupament del PDAC és el síndrome de càncer hereditari de mama i d'ovari, ocasionat per la mutació en el gen *BRCA2*. També hi ha altres síndromes familiars vinculats, com ara la pancreatitis hereditària (mutació al gen *PRSS1*), el síndrome de Peutz-Jeghers (mutació al gen *STK11*), síndrome de melanoma familiar amb pigues atípiques múltiples (mutació al gen *CDKN2A*), atàxia telangiectàsia (mutació al gen *ATM*), i síndrome de Li-Fraumeni (deficiència en la reparació dels gens *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* i *PMS2*) (80)(81)(83)(84)(85)(95).

En el cas dels pNET, aproximadament el 10-20% poden estar ocasionats per alteracions genètiques en línies germinals (88)(90)(94). Les endocrinopaties genètiques hereditàries més freqüents inclouen la neoplàsia endocrina múltiple tipus 1 (mutació al gen *MEN1*), la malaltia de von Hippel-Lindau (mutació al gen *VHL*), la neurofibromatosi tipus 1 (mutació al gen *NF1*) i el complex d'esclerosi tuberosa (mutació al gen *TSC1* o *TSC2*) (86)(88)(89)(90)(91)(94). La mutació al gen *MEN1* és l'alteració més freqüent en els pNET de tipus hereditari i la que resulta amb millor pronostic (86)(88)(90)(91)(94).

Estadياتges del càncer de pàncrees

Els estadياتges del càncer de pàncrees es classifiquen d'acord a la definició establerta per l' AJCC. La designació del *International Staging System* TNM es determina a partir de la mida del tumor primari (T), l'afectació dels ganglis limfàtics implicats (N) i localitzacions metastàtiques (M), (veure Taula 6) (58)(96)(97).

Taula 6. Definicions de T, N i M del càncer de pàncrees exocrí i endocrí

	Càncer de pàncrees exocrí	Càncer de pàncrees endocrí
Tumor primari		
TX	Tumor primari que no pot ser avaluat.	Tumor primari que no pot ser avaluat.
T0	Sense evidència de tumor primari.	Sense evidència de tumor primari.
Tis	Carcinoma <i>in situ</i>	
T1	Limitat al pàncrees ≤ 2 cm T1a Tumor ≤ 0.5 cm en el seu diàmetre major. T1b Tumor >0.5 cm i ≤ 1 cm en el seu diàmetre major. T1c Tumor >1 cm i ≤ 2 cm en el seu diàmetre major.	Tumor limitat al pàncrees <2 cm
T2	Limitat al pàncrees >2 cm i ≤ 4 cm en el seu diàmetre major	Limitat al pàncrees >2 cm i ≤ 4 cm en el seu diàmetre major
T3	Limitat al pàncrees >4 cm en el seu diàmetre major	Limitat al pàncrees >4 cm en el seu diàmetre major o afectació del duodè o el conducte biliar comú
T4	Afectació del tronc celíac o artèria mesentèrica superior i/o vena porta i/o artèries hepàtiques	Afectació dels òrgans adjacents o la paret de vasos grans
Gganglis limfàtics regionals		
NX	No poden avaluar-se.	No poden avaluar-se.
N0	Absència de metàstasis a ganglis limfàtics regionals.	Absència de metàstasis a ganglis limfàtics regionals.
N1	Metàstasis a 1-3 ganglis limfàtics regionals	Afectació de ganglis limfàtics regionals
N1	Metàstasis a ≥ 4 ganglis limfàtics regionals	
Metàstasis a distància		
MX	No pot avaluar-se.	No pot avaluar-se.
M0	Sense metàstasis a distància.	Sense metàstasis a distància.

M1	Metàstasis a distància.	Metàstasis a distància.
-----------	-------------------------	-------------------------

NOTA: Taula adaptada de la 8ena edició del sistema (96)

L'estadificació del càncer de pàncrees a partir del sistema TNM es mostra a la Taula 7.

Taula 7. Estadiatge del càncer de pàncrees d'acord al sistema TNM

Estadi	TNM	
	CÀNCER DE PÀNCREES EXOCRÍ	CÀNCER DE PÀNCREES ENDOCRÍ
0	Tis N0 M0	
IA	T1 N0 M0	
IB	T2 N0 M0	
I		T1 N0 M0
IIA	T3 N0 M0	
IIB	T1, T2, T3; N1 M0	
II		T1, T2, T3; N0 M0
III	T4 Qualsevol N Qualsevol M0	T4 N0 M0 T4 Qualsevol N Qualsevol M0
IV	Qualsevol T Qualsevol N M1	Qualsevol T Qualsevol N M1

NOTA: Taula adaptada de Liao, et al. (96)

Clínica, signes o símptomes del càncer de pàncrees

Generalment el PDAC creix fins a afectar les zones adjacents al pàncrees abans de l'aparició dels símptomes (80)(81)(84). A més a més, els signes i símptomes inicials solen ser vagues i inespecífics, com ara dolor abdominal o d'esquena, nàusees, caquèxia (disminució de la gana, pèrdua de pes i fatiga), dispèpsia, esteatorrea, aparició sobtada o empitjorament de la DM (80)(82)(81)(84).

Els tumors que sorgeixen al cap del pàncrees solen debutar amb obstrucció del conducte biliar provocant icterícia, la qual pot estar associada a dolor, prurit, femtes hipocòliques i colúria; obstrucció del conducte pancreàtic la qual pot ocasionar insuficiència d'enzims pancreàtics exocrins i malabsorció dels greixos (80)(81)(84). En el cas dels tumor que apareixen al cos i cua del pàncrees presenten símptomes més inespecífics (81)(84). Així mateix, els tumors al cos del pàncrees afecten estructures

vasculars, com les venes celíaqües, hepàtiques, mesentèriques superiors o vena porta, ocasionant mal d'esquena (81)(84). Altres signes i símptomes menys habituals i associats a malaltia avançada, són depressió, pancreatitis aguda, obstrucció duodenal i obstrucció gàstrica(80)(81).

Els pNET no funcionals solen romandre asimptomàtics fins assolir una càrrega tumoral important (90)(91). Quan es tornen simptomàtics, poden presentar símptomes vagues i inespecífics, com dolor abdominal, pèrdua de pes, disminució de la gana i altres símptomes relacionats amb l'efecte produït per la massa tumoral (86)(90). La malaltia avançada sol estar associada a obstrucció intestinal o biliar acompanyada d'icterícia (90). Sovint sintetitzen pèptids que no produeixen símptomes ni síndromes específics, hormones a un nivell prou baix per no causar símptomes o hormones que no impliquen cap síndrome (90). En el cas dels pNET funcionals, els símptomes solen manifestar-se abans ja que apareix clínica específica relacionada amb la hipersecreció d'hormones (86)(90). Els insulinomes normalment presenten la triada de *Whipple's*, que consisteix amb hipoglucèmia, sobretot després del dejuni, nivells de glucosa plasmàtica baixa en el moment dels símptomes i alleujament dels símptomes quan la glucosa s'eleva a valors de normalitat (90)(91). En el cas dels gastrinomes, presenten úlcera pèptica (síndrome de *Zollinger-Ellison*), reflux gastroesofàgic o diarrea secretora (86)(90)(91).

Diagnòstic i seguiment del càncer de pàncrees

El diagnòstic del càncer de pàncrees es realitza a partir d'una avaluació clínica exhaustiva del pacient que inclou anamnesis, exploració física, analítica completa (hemograma i bioquímica), així com la utilització de diferents tècniques d'imatge per a la valoració de la extensió, invasió i determinació molecular i patològica del tumor (80)(86)(98).

El CA19-9 és un biomarcador associat al càncer de pàncrees i s'utilitza per al diagnòstic de la malaltia en pacients simptomàtics, el qual habitualment es determina conjuntament amb l'antigen carcinoembrionari i el CA125, que són marcadors inespecífics però solen estar elevats en aquests pacients (81)(82). Tot i això, el CA 19-9 també s'utilitza com a predictor del pronòstic de la malaltia, seguiment de la resposta del tractament sistèmic, tant en el context adjuvant com en l'avançat, o probabilitat d'assolir un R0 després de la cirurgia (80)(81)(82). La cromogranina A i l'enolasa neuroespecífica són marcadors IHQ utilitzats per el diagnòstic del pNET funcional i no funcional (86)(90)(91). Així mateix, quan apareixen signes o símptomes característics de pNET és essencial analitzar els

nivells d'hormones o pèptids, com la insulina, glucagó, gàstrina, pèptid intestinal vasoactiu i somatostatina (86)(90). A més a més, per establir el grau de diferenciació cal determinar l'índex Ki-67 i el recompte mitòtic (86)

Per determinar l'estadiatge del tumor existeixen diferents tècniques d'imatge (80)(81)(83)(99). L'angiografia per TC és la tècnica d'imatge recomanada a l'inici del diagnòstic ja que permet una visualització adequada de la vasculatura regional del pàncrees i permet avaluar la resecabilitat del tumor (80)(81)(83)(86)(90). Com a tècniques complementaries es disposa de la RNM per a l'avaluació de les vies biliars, la qual presenta una alta sensibilitat en detectar lesions hepàtiques, o l'EUS per identificar lesions <2 cm, ganglis limfàtics regionals o estructures vasculares adjacents afectades (80)(81)(82)(83)(86)(90). La TC-PET no és una tècnica habitual per al diagnòstic del càncer de pàncrees, però s'ha de considerar en aquells pacients que tenen altes concentracions de CA19-9 degut al' alt risc de presentar malaltia metastàtica oculta (80)(81). La TC-PET amb anàleg de somatostatina marcada amb gal·li ⁶⁸ o coure⁶⁴ també s'utilitza per determinar l'estadiatge o resecabilitat dels pNET, ja que presenta una alta sensibilitat per a la detecció d'aquest tipus de tumor (86)(90).

Per a la valoració molecular i patològica que és d'interès per diferenciar els pNET, es requereix de teixit pancreàtic i es sol realitzar a partir de l'EUS amb punció-aspiració per agulla fina (80)(82)(83)(86)(90). Aquesta tècnica també permet obtenir teixit de ganglis limfàtics o teixit hepàtic quan es requereix valorar la presència de metàstasi (80)(86). Altres mètodes per a l'obtenció de la mostra, son la biòpsia guiada per TC, citologia d'ascites, biòpsia exploratòria per laparoscòpia o a partir de la peça resecada (83)(86).

Maneig terapèutic del càncer de pàncrees

En el moment del diagnòstic l'objectiu terapèutic principal del tractament del càncer de pàncrees és poder realitzar un abordatge curatiu, com la resecció completa del tumor (R0), que inclou pancreatectomia, pancreatoduodenectomia, escissió i resecció del pàncrees, i també la dels ganglis regionals (80)(86)(90). Prèviament a la realització de la cirurgia, s'ha de valorar si el tumor és resecable d'acord a la seva localització i grau morfològic en el cas dels pNET; i valorar l'operabilitat del pacient en funció del seuestat funcional, presència de co-morbiditats, fragilitat i/o edat avançada (80)(86)(90). En el cas del PDAC, quan es troba localitzat a una zona del pàncrees que no és resecable, degut a la invasió d'estructures vasculares adjacents, es poden utilitzar tractaments neoadjuvants com la gemcitabina o FOLFIRINOX (àcid folínic, 5- fluorouracil [5-FU],

irinotecà i oxaliplatí), conjuntament o no, amb radioteràpia (80)(98). A més a més, tenint en compte el mal pronòstic de la cirurgia, es recomana utilitzar règims de quimioteràpia (gemcitabina o 5-FU amb àcid folínic) i/o radioteràpia després de la resecció del tumor (80). En el cas dels pNET només es considera realitzar tractament adjuvant (quimioteràpia basada en derivats del platí) quan la malaltia és de grau 3 (86).

Quan els tumors son irreseccables o el pacient no pot sotmetre's a cirurgia s'utilitzen tractaments farmacològics amb l'objectiu terapèutic de pal·liar els símptomes, incrementar la supervivència i millorar la qualitat de vida (80)(86). En el PDAC en estadi localment avançat l'estàndard de tractament és la gemcitabina en monoteràpia, i en determinats casos també es recomana la capecitabina en combinació amb radioteràpia (80)(98). En pacients amb malaltia metastàtica amb elevada càrrega tumoral el regim recomanat és FOLFIRINOX o la combinació de gemcitabina i (nab) paclitaxel, i quan el pacient no disposa d'un bon estat funcional o presenta alteració de la funció hepàtica, es recomana l'ús de la gemcitabina en monoteràpia (80)(98). En els pNET avançats els estàndard de tractament son els anàlegs de la somatostatina (octreotida i lanreotida per els pacients amb el subtipus funcional o per els tumors de grau 1 i 2; teràpia dirigida (everolimus i sunitinib) per els tumors de grau 1 i 2; o quimioteràpia basada en derivats del platí per els tumors de grau 3 (86)(90). Per a la segona línia de tractament s'utilitza la teràpia dirigida si no s'ha administrat prèviament, o règims de quimioteràpia (86)(90).

Durant la última dècada no s'han incorporat nous medicaments a les recomanacions clíniques d'aquests tumors, de manera que per la gran majoria dels pacients amb PDAC avançat la quimioteràpia segueix sent el millor tractament disponible (80)(98), i en cas dels pNET, els anàlegs de la somatostatina, inhibidor de mTOR o ITK (86).

Finalment, en algunes situacions de pal·liació o per el tractament de complicacions locals abdominals s'utilitza la radioteràpia pal·liativa, procediments quirúrgics o altres procediments intervencionistes (80)(86)(98).

1.4 GENERACIÓ D'EVIDÈNCIA A PARTIR DE DADES DE VIDA REAL

Per planificar serveis sanitaris i assignar recursos d'acord a les necessitats dels pacients és d'interès preveure la càrrega futura del càncer en una població, així com conèixer la distribució d'aquesta càrrega entre països i/o regions d'acord a determinades característiques demogràfiques, fisiològiques i socioeconòmiques (7)(32)(100)(101)(102). Tanmateix, també es d'interès poder avaluar l'efecte d'implementar estratègies i mesures en salut de manera general i/o per subgrups de pacients o població, així com conèixer els resultats en salut en la utilització de determinats tractaments durant la pràctica clínica (7)(32)(33)(100)(101)(102)(103).

En oncologia, com en altres camps de la medicina, els estudis observacionals i/o basats en dades de vida real permeten respondre preguntes clíniques rellevants que no es resolen utilitzant únicament resultats d'estudis de recerca clínica tradicionals (32)(33)(102)(104)(105). A diferència dels assaigs clínics controlats i aleatoritzats, aquest tipus d'estudis no es realitzen en circumstàncies ideals ni controlades, però possibiliten reflectir la pràctica clínica (32)(33)(105) o donar suport en contextos on no es pot realitzar l'aleatorització per motius ètics, tècnics o econòmics (105). També, permeten orientar en les línies d'implementació de mesures sanitàries, donar suport en la prioritització d'intervencions i en la presa de decisions dels tractaments (32)(33)(102)(104)(105). Per aquest motiu, els estudis observacionals i/o basats en dades de vida real han guanyat interès en els últims anys, ja que possibiliten generar evidència d'una manera completa i global en diferents àrees de la medicina (32)(33)(102)(104).

Actualment ja s'utilitzen estudis epidemiològics basats en diferents registres, com ara els registres poblacionals del càncer, de mortalitat, de població i/o sistemes de vigilància epidemiològica (19)(101)(102)(106). Aquests estudis permeten determinar la magnitud d'un problema de salut a partir de la incidència de la malaltia, la seva evolució al llarg del temps, la gravetat mesurada amb la supervivència i/o morbiditat i la seva extensió d'acord a la distribució per grups de pacients (sexe, edat, característiques fisiopatologies, socioeconòmiques, etc) o zones geogràfiques (100)(101)(102)(107). No obstant, una de les limitacions d'aquest tipus d'estudis és que requereixen d'un període de temps rellevant per a l'obtenció de dades ja que disposen d'un procés complex de validació i control de la qualitat d'aquestes (102)(108)(109). Per altra banda, les agències reguladores de medicaments, com ara la FDA i la EMA, també utilitzen estudis

basats en dades de vida real per avaluar la seguretat d'aquests productes després de la seva aprovació per comercialització i quan son utilitzats en un context de pràctica clínica (110)(111).

Per continuar desenvolupant i ampliant la utilització d'aquests estudis, en primera instància cal establir un marc que doni suport a la generació de dades i desenvolupament d'estudis, dictamini la convergència reguladora i defineixi com integrar la informació d'aquests estudis en la presa de decisions (32)(33)(103)(105)(110)(111). Es per això, que cal establir estàndards i bones pràctiques de recollida i anàlisi de les dades, per tal de definir quines son de qualitat per els seu ús i quins disseny d'estudi proporcionen la evidència adequada (32)(33) (101)(103)(105)(110). També cal formar als investigadors i professionals involucrats en la presa de decisions per poder realitzar les valoracions pertinents d'acord aquesta evidència (32).

Els estudis observacionals i/o basats en dades de vida real utilitzen diferents fonts de dades, com ara registres sanitaris electrònics, de malalties, de medicaments, de pacients, administratius, de facturació d'activitat, de mortalitat, etc (32)(33)(104)(105). Des de fa uns anys, s'ha potenciat la recollida sistemàtica de dades de la pràctica clínica, i els avenços tecnològics i els esforços en les reformes dels sistemes sanitaris han permès generar informació amb l'objectiu de complaure les necessitats identificades per els diferents professionals (33)(103). Així mateix, cada vegada més es contempla la necessitat de generar i recollir de manera sistemàtica dades que provenen de la experiència o resultats reportats pels pacients, amb el propòsit d'incloure –les en aquests tipus d'estudis (32)(33).

En general, els estudis observacionals i/o basats en dades de vida real comporten una sèrie de reptes relacionats amb el gran volum de dades, velocitat de disposició, heterogeneïtat i diferents nivells de qualitat (32)(33)(104)(105). És per això, que un dels punts essencials és determinar la qualitat de la informació, que contempla tant la validesa dels registres com la rellevància de les dades en el context de l'estudi (32)(33)(104)(105). Així mateix, és important identificar les fortaleeses i limitacions dels registres, ja que pot ajudar a avaluar la qualitat i interpretació dels resultats dels estudis (32)(33)(104)(105). La integració de dades de diferents fonts implica una evidència més robusta i valuosa que d'una sola. Malgrat això, actualment combinar dades de diferents fonts és un procés costós, on es presenten dificultats relacionades amb l'estandarització de les dades i interoperabilitat dels diferents registres (32)(33).

Per tal de garantir la qualitat dels estudis basats en dades de vida reals, es recomana ser transparents tant en els mètodes que s'utilitzaran per a la gestió de les dades com

en l'anàlisi, amb el propòsit de poder replicar els resultats de l'estudi i avaluar la seva validesa (32)(33) (101)(103)(105)(111). Així mateix, aquests estudis es poden veure afectats per errors sistemàtics degut a interferències en les observacions alienes al context estudiat i/o errors aleatoris, i es per això que en la mesura que sigui possible cal que es contemplin mètodes per a la gestió de la confusió i minimització del risc de biaix de selecció i informació, es realitzin anàlisis de sensibilitat i s'identifiquin les limitacions per a la millora en la interpretació dels resultats (32) (101)(105)(111).

1.5 JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI

Els estudis observacionals i/o basats en dades de vida real permeten respondre a diverses preguntes clíniques, d'investigació, organització i planificació sanitària mitjançant la generació d'evidència d'una manera ràpida, completa i global en diferents àrees de la oncologia (32)(33)(104). Actualment a Catalunya es disposa de diferents registres. Per una banda, es disposa de registres poblacionals del càncer, el Registre del Càncer de Tarragona i el Registre del Càncer de Girona, els quals recopilen sistemàticament informació dels nous casos de càncer que es diagnostiquen entre la població resident d'aquestes àrees geogràfiques i en un període de temps determinat (108)(109). I de l'altra, també es disposa de múltiples registres assistencials i administratius, que recullen diversa informació de la pràctica clínica, com ara diagnòstics, recursos utilitzats per el maneig d'una malaltia, resultats en salut, costos de determinades intervencions, etc (108)(109)(112). Els registres assistencials i administratius permeten obtenir informació d'una manera més ràpida que si prové dels assajos clínics i/o dels registres poblacionals.

Tot i això, en aquests moments en els registres assistencials i administratius de Catalunya no es recull de forma sistemàtica i centralitzada certa informació clínica d'interès, como la data del diagnòstic de la neoplàsia, determinades característiques del tumor (histologia, estadi o biomarcadors), del pacient, (estat funcional o comorbiditats), o del tractament (indicació de la quimioteràpia o radioteràpia), etc. D'acord a això, categoritzar els pacients en base als procediments rebuts pot ser una aproximació pragmàtica que permet disposar d'una descripció útil de la pràctica clínica. Com a conseqüència, els estudis que pretenen realitzar una descripció amplia del tractament s'han de focalitzar en tumors amb baixa supervivència per poder determinar la data del diagnòstic dels pacients i identificar exhaustivament els patrons terapèutics utilitzats durant les diferents etapes de la neoplàsia.

Per el desenvolupament d'aquesta tesi doctoral, s'han estudiat dues neoplàsies amb baixa supervivència i mal pronòstic en el moment del diagnòstic: el càncer de pulmó i el càncer de pàncrees (18)(19). Ambdós tumors representen una de les principals causes de morbi-mortalitat a Espanya i tenen en comú una historia natural agressiva, associada a una extensió, disseminació i metàstasi del tumor en el moment del diagnòstic, amb baixa possibilitat de resecció, i per tant, mal pronòstic per aquests pacients (18)(19)(76)(70)(80)(86).

En el cas del càncer de pulmó entre el 70-75% dels pacients es troben en estadis avançats en el moment del diagnòstic (62)(63), amb una supervivència neta als 5 anys menor al 18% dels pacients (17,6% en dones i 12,7% en homes) (19). En el cas del càncer de pàncrees, més del 50% debuten amb malaltia metastàtica al diagnòstic, i entre el 30-40% amb malaltia localitzada però no resecable quirúrgicament (80), significant una supervivència als 5 anys menor al 10% dels pacients (10,0% en dones i 7,2% en homes) (19).

En el moment del diagnòstic, l'objectiu terapèutic principal d'ambdós tumors és poder realitzar un abordatge curatiu, com la resecció completa del tumor (R0) mitjançant cirurgia o radioteràpia radical (70)(71)(76)(98). No obstant, la majoria dels pacients es troben en estadis avançats, i actualment l'opció més plausible a utilitzar en aquest escenari son els tractaments farmacològics amb l'objectiu de pal·liar els símptomes, millorar la supervivència i la qualitat de vida dels pacients (69)(70)(71)(73)(80)(98).

El càncer de pulmó, és una de les neoplàsies les quals en els últims anys s'han desenvolupat, aprovat i finançat un major nombre de medicaments innovadors (27)(78). Aquests tractaments han incidit en la millora del pronòstic de la malaltia, aportant un increment de la supervivència i menor presència d'efectes adversos, així com la possibilitat de tractar un major nombre de pacients (69)(70)(71)(73). Les noves opcions de tractament, principalment venen determinades per el tipus histològic, expressió tumoral de biomarcadors o presència d'alteracions genètiques. Aquesta evolució terapèutica té implicacions rellevants sobre el maneig d'aquests pacients, més multidisciplinari i basat en noves tecnologies innovadores, com també té un impacte en un major ús de recursos, relacionat amb l'increment de pacients en tractament i major durada d'administració d'aquests medicaments (17)(21)(24). En conseqüència, es preveu un major increment del cost dels pacients amb càncer de pulmó en tractament sistèmic en relació al cost global de l'abordatge d'aquest tumor, així com un major increment del cost en relació a la majoria de les patologies oncològiques, comproment la sostenibilitat dels sistemes públics de salut (7)(17)(23)(27) (113).

Per altra banda, per el tractament del càncer de pàncrees no s'han desenvolupat teràpies sistèmiques que aportin una millora clínica per aquesta neoplàsia, i el tractament estàndard principalment continua basant-se en la quimioteràpia (80). Malgrat els avenços recents en l'estudi de noves molècules, no sembla que hagin pogut evadir la barrera causada pel microambient tumoral que limita l'accés dels tractaments farmacològics al tumor (80)(84), i per tant, no presenten un benefici clínic significatiu respecte l'estàndard de tractament actual (80).

Des de la perspectiva d'un sistema de salut, quan s'incorporen nous tractaments farmacològics a la prestació farmacèutica, és rellevant disposar de l'impacte clínic i econòmic de la utilització d'aquests tractaments en la pràctica clínica. Per tant, en primer lloc és d'interès poder estudiar l'impacte d'una situació on s'han desenvolupat, aprovat i finançat diferents medicaments innovadors que podrien aportar alguna millora clínica en la patologia; com seria el cas del càncer de pulmó. Aquest estudi podria proporcionar la informació necessària per determinar el valor o posicionar els tractaments farmacològics, planificar els serveis sanitaris i/o assignar els recursos necessaris per el maneig de la neoplàsia . En una segona etapa, seria d'interès poder estudiar el càncer de pàncrees, tumor que es presenta en un context on no s'han desenvolupat medicaments que aportin benefici clínic per els pacients.

2. HIPÒTESIS

La inclusió en la prestació farmacèutica del SNS de noves alternatives terapèutiques innovadores amb benefici clínic rellevant per a una condició oncològica, pot implicar un canvi en el maneig i supervivència dels pacients, així com en un increment del cost del tractament d'aquestes neoplàsies i un impacte econòmic per el sistema sanitari.

Degut al finançament de diferents tractaments oncològics innovadors en els darrers anys, s'espera un major impacte clínic i econòmic en el càncer de pulmó que en el càncer de pàncrees, ambdós tumors de mal pronòstic en el moment del diagnòstic.

3. OBJECTIUS

3.1 OBJECTIU PRINCIPAL

Determinar els patrons terapèutics utilitzats en la pràctica clínica per a l'abordatge del càncer de pulmó i pàncrees a Catalunya, la supervivència i impacte econòmic, considerant la inclusió en la prestació farmacèutica dels nous tractaments farmacològics en el SNS.

3.2 OBJECTIUS SECUNDARIS

- Estimar l'evolució temporal del nombre de nous casos amb diagnòstic de càncer de pulmó entre 2012-2018 i projectar la incidència fins a 2025.
- Identificar els diferents patrons terapèutics utilitzats en el tractament del càncer de pulmó a Catalunya per el període 2014 – 2018.
- Determinar la supervivència dels pacients amb diagnòstic de càncer de pulmó d'acord als diferents patrons terapèutics utilitzats.
- Determinar el cost mig per pacient i impacte econòmic per el tractament del càncer de pulmó d'acord als diferents patrons terapèutics utilitzats.

4. COMPENDI DE PUBLICACIONS

4.1 Article 1

Guarga L, Amejjide A, Marcos-Gragera R, Carulla M, Delgadillo J, Borràs JM, Galceran J.. **Trends in lung cancer incidence by age, sex and histology from 2012 to 2025 in Catalonia (Spain)**. Sci Rep 11, 23274 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02582-8>

Scientific Reports; factor d'impacte: 4,996; quartil (àrea multidisciplinària): Q1



OPEN Trends in lung cancer incidence by age, sex and histology from 2012 to 2025 in Catalonia (Spain)

Laura Guarga^{1,2}, Alberto Ameijide³, Rafael Marcos-Gragera^{4,5,6,7}, Marià Carulla³, Joaquim Delgado⁸, Josep Maria Borràs^{4,9} & Jaume Galceran^{3,10}✉

Lung cancer remains one of the most common cancers in Europe and ranks first in terms of cancer mortality in both sexes. Incidence rates vary by region and depend above all on the prevalence of tobacco consumption. In this study we describe recent trends in lung cancer incidence by sex, age and histological type in Catalonia and project changes according to histology by 2025. Bayesian age-period-cohort models were used to predict trends in lung cancer incidence according to histological type from 2012 to 2025, using data from the population-based Catalan cancer registries. Data suggest a decrease in the absolute number of new cases in men under the age of 70 years and an increase in women aged 60 years or older. Adenocarcinoma was the most common type in both sexes, while squamous cell carcinoma and small cell carcinoma were decreasing significantly among men. In both sexes, the incident cases increased by 16% for patients over 70 years. Increases in adenocarcinoma and rising incidence in elderly patients suggest the need to prioritize strategies based on multidisciplinary teams, which should include geriatric specialists.

Lung cancer remains one of the most common incident cancers in Europe, ranking first in terms of cancer mortality in both sexes. In 2020, the estimated number of new cases in Spain was 29,188 and the number of estimated deaths 22,930, with the European age-standardized mortality rate of 47.6 per 100,000 inhabitants¹. Its impact in Spain has differed greatly between men, in whom incidence is decreasing, and in women, in whom it has been rising quite sharply from a very low incidence rate^{2,3}. Lung cancer has low survival rates, hovering around 15% in high-income countries worldwide⁴ though some differences are observed across histologic type⁵.

The evolution in lung cancer incidence has also been accompanied by changes in the relevance of different histological types. In one comparative analysis, trends in adenocarcinoma were shown to be increasing in women but stabilizing in men across many high-income countries⁶. The overall decrease in lung cancer incidence was mainly driven by reductions in squamous cell carcinoma in men⁶ and by the decline in the prevalence of smoking⁷. However, in that analysis, Spain showed a distinct pattern, with the squamous type still dominant among men, similar to the pattern in France. These divergent trends could have therapeutic implications due to the differential treatment approaches by histological type and location⁸.

Indeed, targeted systemic therapies for lung cancer are increasingly being developed for different histologies, which are usually characterized by specific biomarkers^{9,10}. These may have a predictive effect on which treatment strategy is followed^{9,10}. Currently known biomarkers correspond to mutations in *EGFR*, *BRAF*, *MET*, *TEX14* and *KRAS*; rearrangements or fusions affecting *ALK*, *ROS1* and *RET*; and the ligand expression of programmed cell

¹Servei Català de la Salut (CatSalut), Barcelona, Spain. ²Departament de Farmacologia, Universitat Autònoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallès, Barcelona, Spain. ³Registre de Càncer de Tarragona, Servei d'Epidemiologia i Prevenció del Càncer, Hospital Universitari Sant Joan de Reus, IISPV, Reus, Tarragona, Spain. ⁴Pla Director d'Oncologia, Departament de Salut, Barcelona, Spain. ⁵Unitat d'Epidemiologia i Registre del Càncer de Girona (UERGG), Institut d'Investigació Biomèdica Girona Josep Trueta (IDIBGI), Girona, Spain. ⁶Biomedical Network Research Centers of Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Madrid, Spain. ⁷Departament d'Infermeria, Universitat de Girona (UdG), Girona, Spain. ⁸Banc de Sang i Teixits (BST), Barcelona, Spain. ⁹Departament de Ciències clíniques, Universitat de Barcelona, Campus de Bellvitge, L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain. ¹⁰Departament de Medicina i Cirurgia, Universitat Rovira i Virgili, Reus, Tarragona, Spain. ✉email: jgalceran@epicancer.cat

death protein (PD-L1)^{9,10}. Data on biomarker prevalence at the population level are not available, posing challenges for planning the provision of the most appropriate therapeutic approaches in coming years.

A better understanding of the trends in lung cancer incidence could help predict changes in the age and histological profile in a given population, which is relevant for health services organization and treatment resource planning^{11,12}. In light of the changes in histology by sex and the resulting implications for evaluating treatment needs, this study aims to assess incidence trends in lung cancer according to age, sex, and histology, and to make projections on incidence in Catalonia to 2025.

Methods

Cancer incidence data for the period 1994–2012 were provided by the Girona¹³ and Tarragona¹⁴ population-based cancer registries. Population data for the provinces of Girona and Tarragona and for the Catalonia as a whole were provided by the Catalan Institute of Statistics¹⁵.

According to the International Classification of Diseases for Oncology, 3rd edition (ICD-O-3), lung cancer cases were classified into the following histological types: non-small cell carcinoma, including squamous cell carcinoma (8052, 8070–8076, 8083–8084, 8123), adenocarcinoma (8140, 8200, 8211, 8260, 8230, 8255, 8310, 8323, 8430, 8480, 8481, 8490, 8550, 8560, 8570), and large and other non-small cell cancers (8012, 8046, 8250–8253); small cell carcinoma (8041–8045); and unspecified/carcinoma not otherwise specified and others (8000, 8001, 8010, 8031, 8020–8022, 8033, 8082, 8800, 8815, 8980, 9140, 9220, 9530). Neuroendocrine tumors were not included in the study.

Lung cancer (International Classification of Diseases, 10th revision-ICD-10-C34) projections for the years 2020 and 2025 were obtained for Catalonia by five-year age group using a Bayesian autoregressive age-period-cohort (APC) model that assumes a Poisson distribution for new diagnoses². The projection of rates and new cases for Catalonia from 2019 to 2025 were obtained by five-year age group by interpolating the projected rates for the years 2020 and 2025.

The estimated lung cancer incidence in Catalonia for 2012 was obtained by applying the pooled rates of Tarragona and Girona for the period 2010–2014. The lung cancer mortality ratio was calculated as the lung cancer mortality rate in Catalonia, on the one hand, and in Tarragona and Girona on the other, both based on data from 2010–2014 and adjusted according to the new European population pyramid. The projection of rates and new cases for Catalonia from 2013 to 2019 were obtained by five-year age group by interpolating the projected rates for the years 2012 and 2020.

Based on data of lung cancer incidence by histological type in Tarragona and Girona for the 2005–2014 period, we used a logistic regression model to estimate the percentage that each of the histological types represents in relation to total cases of lung cancer according to sex, year of diagnosis and age group, and we applied these percentages to the total number of estimated cases to estimate the number of cases and rates of lung cancer by histological type in 2012–2025.

For the years 2012 and 2025, the number of new cancer cases, the difference in cases between 2020 and 2015, the crude rate (CR) and the age-standardized incidence rate to the new European population (ASIR_e) by sex and age group (< 60; 60–69; 70–79 and ≥ 80) (Table 1) and by histological type (Table 2) are shown, as is the evolution of ASIR by histological type (Fig. 1) and stratified by sex and age group (Fig. 2).

In order to establish the contribution of age, period and cohort in the observed incidence changes, we carried out an APC model using the estimated data of lung cancer incidence for Catalonia in the years 2015, 2020 and 2025, using the quinquennial cohorts of those born from the 1931–1935 period to the 1981–1985 period, and the five-year age groups from 35–39 years to 80–84 years and 85 or more years. The Poisson APC model [$\ln(\text{Cases/Population}) \sim \text{Factor}(\text{Age}) + \text{Continuous}(\text{Drift}) + \text{Factor}(\text{Period}) + \text{Factor}(\text{Cohort})$], was estimated by NORDPRED R function¹⁶ which is the most commonly software package used among the studies using APC models¹⁷. Due to collinearity among age, period and cohort, linear effects of period and cohort cannot be estimated simultaneously, a common linear trend ('drift') is estimated instead. The graphs resulting from a cohort model of age period by histological type and sex (Fig. 3) and the effect of the birth cohort (Fig. 4) are also shown. The CR and relative risk of the components of the APC model between 2015–2025 are presented in the Supplementary material Table 1.

Ethics declaration. Authors confirm that all methods were carried out in accordance with relevant guidelines and regulations.

Results

Table 1 presents the projected incidence of lung cancer in Catalonia between 2012 and 2025 by sex and age group. There were an estimated 4549 new cases of lung cancer in 2012 (N = 3666 in men and N = 883 in women). From 2012 to 2025, incident cases are expected to decrease by 20.1%, to 2928 new cases in men, mainly due to a decrease in the youngest age groups (< 60 years, – 53.7%; 60–69 years, – 34.2%). The pattern for women is different, showing a projected overall increase of 42.0% (from 883 to 1253), concentrated in the groups aged 60 to 69 years (+ 136.9%) and 70 to 79 years (+ 115.7%), in contrast with an expected decrease of 57.0% in women under 60. In both sexes, the incident cases are observed to increase by 16% (from 2119 to 2458) for patients over 70 years.

Table 2 and Fig. 1 show the projected number of incident cases and trends in lung cancer by histological type. Adenocarcinoma, which was the most common type in both sexes, shows an expected increase of 11.0% in men and 71.1% in women. The overall increase in incidence of this histological type is largely accounted for by the rising incidence in women aged 60 to 79 years (Fig. 2). Squamous cell carcinoma and small cell carcinoma present respective decreases of 41.4% and 49.3% in men, and of 6.6% for both histological types in women.

Age group	2012		2025		Differences ^a		Net changes ^b		CR 2012	CR 2025	ASIR 2012	ASIR 2025
	N	[95% CI]	N	[95% CI]	N	%	N	%				
Men												
<60 years	797	[742; 852]	369	[331; 407]	-428	-53.7%	26.97	12.76	29.88	11.50		
60-69 years	1103	[1038; 1168]	726	[673; 779]	-377	-34.2%	305.53	162.12	306.56	163.89		
70-79 years	1150	[1084; 1216]	1177	[1110; 1244]	27	2.3%	481.75	380.05	479.73	378.57		
≥80 years	615	[566; 664]	656	[606; 706]	41	6.6%	430.56	347.35	414.36	345.03		
Total lung cancer	3666	[3547; 3785]	2928	[2822; 3034]	-738	-20.1%	99.13	76.27	121.41	78.74		
Women												
<60 years	323	[288; 358]	139	[116; 162]	-184	-57.0%	11.35	4.70	11.75	4.31		
60-69 years	206	[178; 234]	489	[446; 532]	283	136.9%	52.28	99.90	52.27	100.03		
70-79 years	187	[160; 214]	404	[365; 443]	217	115.7%	63.19	107.01	62.41	107.43		
≥80 years	166	[141; 191]	221	[192; 250]	55	33.3%	63.52	71.36	63.44	71.31		
Total lung cancer	883	[825; 941]	1253	[1184; 1322]	370	42.0%	23.24	31.24	23.55	27.95		
Both sexes												
<60 years	1121	[1055; 1187]	508	[464; 552]	-613	-54.7%	19.31	8.87	20.82	7.90		
60-69 years	1310	[1239; 1381]	1215	[1147; 1283]	-95	-7.2%	173.27	129.63	179.41	131.96		
70-79 years	1338	[1266; 1410]	1581	[1503; 1659]	243	18.2%	249.93	230.05	271.07	243.00		
≥80 years	781	[726; 836]	877	[819; 935]	96	12.3%	193.42	175.91	238.90	208.17		
Total lung cancer	4549	[4417; 4681]	4181	[4054; 4308]	-368	-8.1%	60.68	53.26	72.48	53.34		

Table 1. Differences in the number of incident lung cancer in Catalonia between 2012 and 2025 by age group. *CI* confidence interval, *CR* crude rate per 100,000 person-years, *ASIR* age-standardised incidence rate (European Standard Population) per 100,000 person-years. ^aIn the number of incident cases between 2025 and 2012. ^bIn incident cases between 2012 and 2025. The age group (<60 years) includes 0 to 60 years.

Lung cancer histology	Men						Women							
	2012		2025		Differences ^a		2012		2025		Differences ^a		Net changes ^b	
	N	[95% CI]	N	[95% CI]	N	%	N	[95% CI]	N	[95% CI]	N	%	N	%
Non-small cell carcinoma	2556	[2457; 2655]	2287	[2193; 2381]	-270	-10.6%	600	[552; 648]	973	[912; 1034]	373	62.2%		
Squamous cell carcinoma	1051	[987; 1115]	617	[568; 666]	-434	-41.3%	69	[53; 85]	64	[48; 80]	-5	-6.6%		
Adenocarcinoma	1505	[1429; 1581]	1670	[1590; 1750]	165	11.0%	531	[486; 576]	909	[850; 968]	378	71.1%		
Small cell carcinoma	420	[380; 460]	213	[184; 242]	-207	-49.3%	93	[74; 112]	87	[69; 105]	-6	-6.6%		
Unspecified/ carcinoma NOS	649	[599; 699]	408	[368; 448]	-241	-37.2%	154	[130; 178]	162	[137; 187]	8	5.2%		
Others	41	[28; 54]	20	[11; 29]	-20	-50.2%	36	[24; 48]	31	[20; 42]	-5	-13.4%		
Total lung cancer	3666	[3547; 3785]	2928	[2822; 3034]	-738	-20.1%	883	[825; 941]	1253	[1184; 1322]	370	42.0%		

Table 2. Differences in the number of incident lung cancer cases in Catalonia between 2012 and 2025 by histology. *CI* confidence interval, *NOS* not otherwise specified. *Others* contains several histological types of low frequency. ^aIn the number of incident cases between 2025 and 2012. ^bIn incident cases between 2012 and 2025.

Figure 3A shows the projected incidence rates by age, sex, and histological type in 2015, 2020, and 2025. Adenocarcinomas show a decrease from 2015 to 2020 and 2025 in men aged up to 60 years and in women in younger age groups. For squamous cell carcinoma and small cell carcinoma, the incidence rate is expected to decrease in men of all age groups in 2020 and 2025, whereas the data project an increase by 2025 in women aged 60 or older. If we consider the analysis by year of birth (Fig. 3B), the incidence rate shows an increase in adenocarcinomas in men born before the 1950s, while in younger cohorts, the rates decrease gradually and eventually stabilize. A similar trend is apparent in women, although the incidence rate only starts to decrease in the cohorts born after 1960. In squamous cell carcinoma and small cell carcinoma, the incidence rates consistently decrease with the age of the cohort; for women, this pattern is seen only in those born after 1960.

Men born before 1960 showed a higher relative risk of incident lung cancer for all histological types. In contrast, women at the highest relative risk were those born from 1958 to 1963 (Fig. 4).

Discussion

Lung cancer trends show a strong divergence by sex and age group as well as marked differences in histology. In men under the age of 70, incidence is clearly decreasing in absolute terms, and projections show that this trend will be sustained until at least 2025. In women, this decline is only seen in those under 60. Decreased incidence

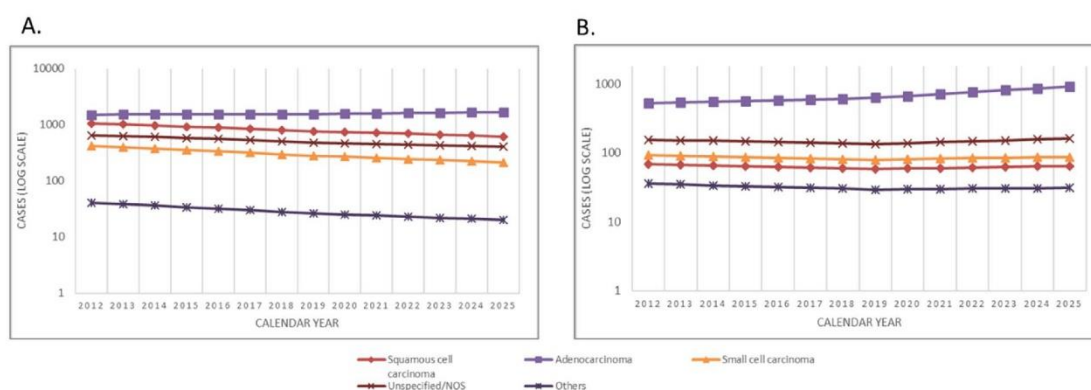


Figure 1. Incidence of lung cancer in men (A) and women (B) in Catalonia between 2012 and 2025 by histology. NOS: not otherwise specified. Others: This group contains several histological types of low frequency. Note: These figures reflect trends in the number of new lung cancer cases per year.

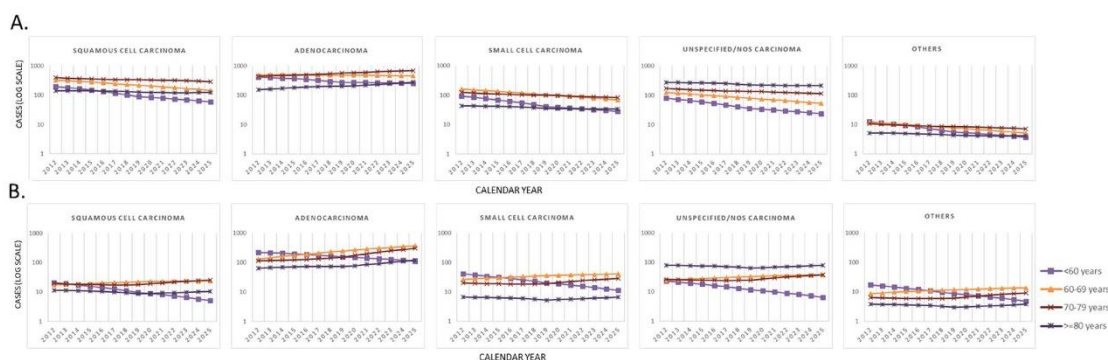


Figure 2. Incidence of lung cancer in men (A) and women (B) in Catalonia between 2012 and 2025 by histology and age group. NOS: not otherwise specified. Others: This group contains several histological types of low frequency. Note: These figures reflect trends in the number of new lung cancer cases per year by histology and sex. The age group (<60 years) includes 0 to 60 years.

is most evident for the histological types that are closely associated with smoking: in squamous cell carcinoma and small cell carcinoma in men. Adenocarcinoma is the dominant histological type in both sexes, but in women it accounts for virtually all of the rise in incidence.

Smoking is considered the most relevant risk factor for lung cancer, although with differences in terms of the relative risk for current smokers (> 30 cigarettes per day): for adenocarcinoma, odds ratio (OR) 10.8, 95% confidence interval (95% CI) 8.7–13.3 in men and OR 4.2, 95% CI: 3.5–5.0 in women; for squamous cell carcinoma, OR 45.6, 95% CI: 34.3–60.6 in men and OR 13.6, 95% CI 10.5–17.7 in women; and for small cell carcinoma, OR 45.7, 95% CI: 29.9–70.0 in men and OR 21.7, 95% CI: 15.5–30.1 in women¹⁸. Early initiation of smoking is associated with heavy smoking later on, lower cessation rates, and higher nicotine dependence in adulthood¹⁹. The number of cigarettes smoked per day (OR: 53.7, 95% CI 44.1–65.3 in men and OR: 40.2, 95% CI 23.7–68.1 in women > 30 cigarettes/day versus to never smokers) and the duration of smoking (OR: 32.8 95% CI 27.2–39.7 in men and OR: 12.2, 95% CI 8.7–17.1 in women who had smoked 50–59 years versus never smokers) are strongly associated with a much higher risk of smoking-related cancer^{12,18,20}. From this perspective, it seems that the reduction in smoking observed in men in Catalonia and Spain in the late 20th and early twenty-first century has had the expected impact on overall cancer incidence^{21–23}. Smoking patterns are presented in the Supplementary Material Figs. 1, 2 and 3. In men over 70, the stabilization in the number of new cases is attributed to the peak in smoking prevalence rates in 1980 (68.0%; 95% CI: 66.1–69.9% in the 1950–1959 birth cohort)²¹, which was followed by a slow decrease until 2020 (<30% for each age group)²³. In contrast, the increased burden in women over 60 is primarily due to changes in smoking patterns dating back to 1970, when prevalence rates in women started to rise, with the highest prevalence found in 1990 (49.9%; 95% CI: 48.1–51.7% in the 1960–1969 birth cohort)²¹. Smoking prevalence rates in women slowly decreased between the 2000s to 2020 (approximately 20% for each age group), approaching those in men in all cohorts²³. Consistent with the pattern of smoking²², our study found a higher risk of incident lung cancer in women born in the 1960s.

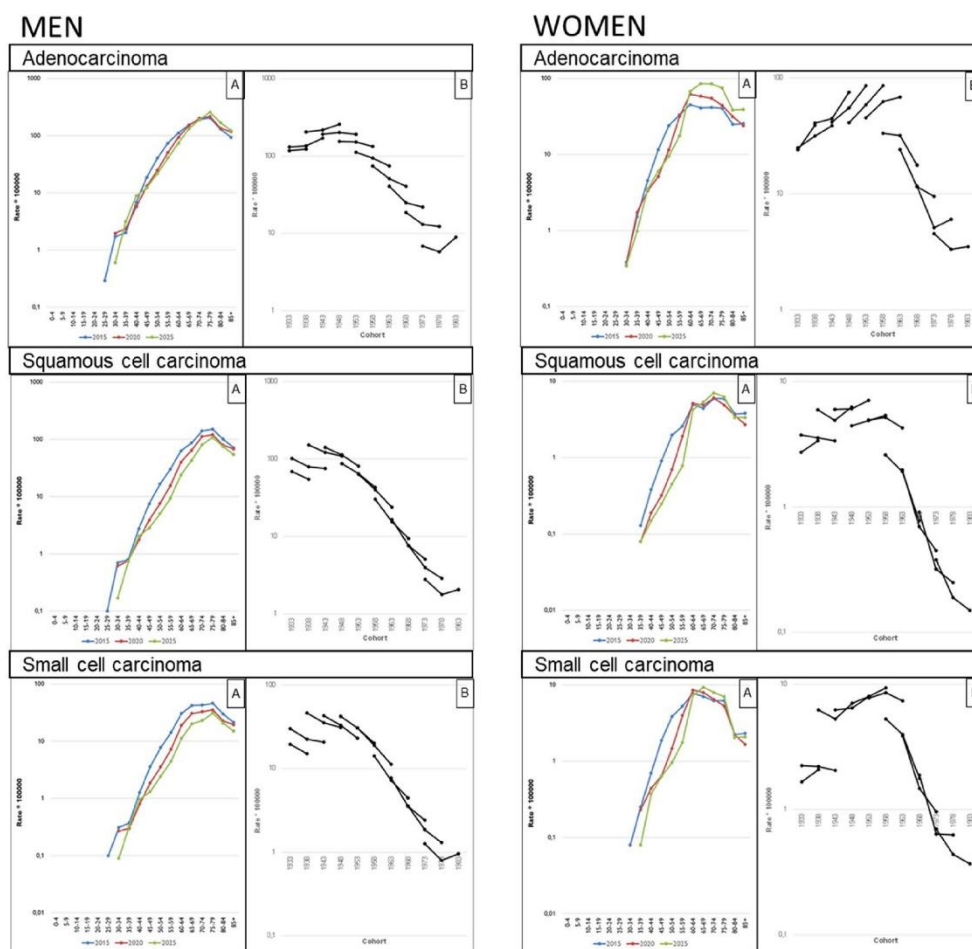


Figure 3. Time trends and projections of lung cancer by histology type in Catalonia up to 2025: (A) Age-specific incidence rates of lung cancer in 2020 (red) and 2025 (green) with respect to the reference year 2015 (blue). (B) Age-specific incidence rates by birth cohort. Note: These figures resulted from an age-period-cohort model by histological type and sex.

Moreover, our results suggest that the proportion of elderly patients newly diagnosed with lung cancer may increase by 16% in both sexes in the coming years, becoming a relevant part of daily oncological practice in Catalonia. Diagnosis and treatment in this group of patients are associated with specific challenges due to physiological changes in aging organs and usually, the presence of comorbidities^{12,24,25}. These complexities require an individualized approach to therapeutic decision-making, potentially including a comprehensive geriatric assessment²⁶.

Trends in lung cancer are generally associated with an increased incidence of adenocarcinoma. While this is true for both sexes, the growth is concentrated in women over the age of 60, in whom incidence rates are on the rise. Adenocarcinoma is the most prevalent histological type diagnosed in non-smokers, with potentially higher proportions occurring in women¹⁸. However, all histological types are associated with smoking, with the association strongest for squamous and small cell carcinoma and more modest for adenocarcinoma^{18,20}. In our study, the increase in this histological type probably reflects the increased risk of adenocarcinoma in smokers due to changes in the design and composition of cigarettes^{6,7,27}. While the evidence is not sufficient to specify which design changes are responsible for the increased risk of adenocarcinoma, it does suggest that ventilated filters, lower tar and nicotine-containing cigarettes could promote deeper inhalation, leading to more peripheral distribution of tobacco smoke in the lung⁶. Increased levels of tobacco-specific nitrosamines have also played a role^{6,7}. The more rapid increase in relative risk associated with increasing smoking duration for squamous cell carcinoma and small cell carcinoma compared to adenocarcinoma, and the faster decrease after quitting^{6,18}, could explain the similarity of the relative risk incidence trends of our study. Improvements in histological classifications and diagnostic techniques, especially of adenocarcinoma in concert with the identification on

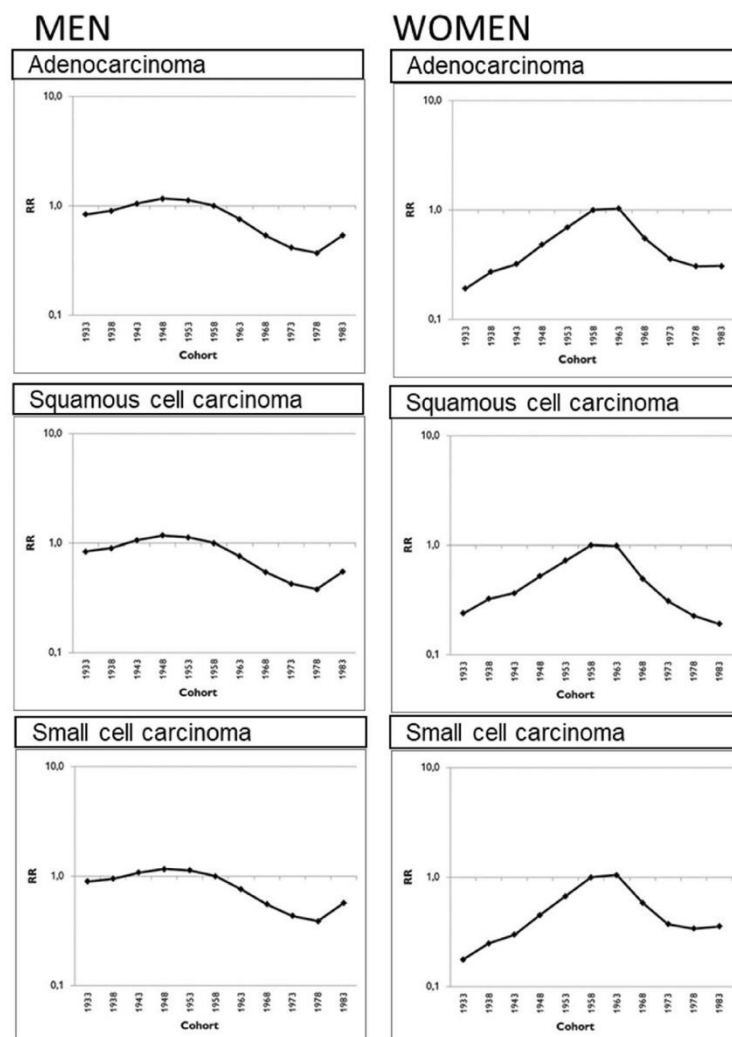


Figure 4. Relative risk of incidence by birth cohort for lung cancer by sex and histology in Catalonia for the 1931 to 1985 birth cohorts. Note: These figures resulted from a cohort model of effect of the birth cohort. Reference cohort: 1958 (1956–1960).

specific oncogenic factors (*EGFR* mutations or rearrangements of the *ALK*) have been suggested to affect their increase^{20,27}. In addition, other factors that could modestly contribute to adenocarcinoma rates in both sexes could be related to air pollution, specifically nitrogen oxides^{6,27}. However, these factors probably do not explain the magnitude of the observed changes.

The response to a given drug changes according to each histology, so it is crucial to identify the tumor characteristics in order to apply the most appropriate therapeutic approach¹². Adenocarcinomas in non-smokers have some distinctive features arising from gene alterations, including a lower mutational load compared to other lung cancer histologies and oncogenic factors such as *EGFR* mutations or rearrangements of the *ALK* or *ROS1* genes^{28–30}. These alterations are predictive biomarkers for the pathology and excellent therapeutic targets^{12,29}. In contrast, immunotherapy has a lower clinical benefit for this type of tumor and is usually indicated in subsequent lines of treatment^{12,29}.

The estimated incidence of squamous cell carcinoma and small cell carcinoma shows a downward trend from 2012 to 2025, which is more pronounced in men. Likewise, the overall incidence rate is projected to decrease by 2025 relative to 2015 and 2020. Tumors with a high mutational load usually have an etiological association with exposure to certain mutagens, as is the case of tobacco carcinogens in lung cancer^{28,31}. In smokers, squamous cell carcinoma has a high number of somatic mutations, associated with increased immunotherapeutic activity that

favors the clinical benefit of these treatments in such patients^{28–30}. The recent introduction of anti-PD-L1 / PD-1 drugs has resulted in an increase in the overall survival rates of these patients^{12,29}. Small cell carcinoma is one of the immunogenic tumors with the highest rate of somatic mutations due to exposure to tobacco³⁰. However, the pathogenesis of this type of tumor presents an immunosuppressive phenotype affecting innate immunity and T cells, which hinders the activity of immunotherapy and could explain the negligible clinical benefits observed to date^{9,32,33}. The function of different biomarkers, such as the PD-L1 expression percentage and mutational load, is being studied for the selection of patients who would benefit the most from immunotherapy^{9,32}.

Our results on incidence trends in lung cancer are similar to those observed elsewhere in Spain. Izarzugaza et al.²⁸ and other European countries such as Austria, France, Iceland, Italy, the Netherlands, and Switzerland⁶, argued that lung cancer incidence rates reflect the progress in smoking cessation, first observed in men and then also in women. The Cancer Incidence in Five Continents series reports data related to lung cancer histologies from 1998 to 2002³¹, showing that the proportion of adenocarcinomas is greater in women than in men in Spain, Italy, France, Germany, Switzerland, Portugal, Denmark, Belgium, and Austria. In most European countries, it also reflects the dominant pattern of decreasing squamous cell carcinoma in men in recent years³¹. These incidence trends concerning histological types are consistent with our findings.

Our study has some limitations. Cancer incidence data for the whole region are not available, so we assumed a homogeneous rate throughout Catalonia based on aggregated cancer incidence rates from Girona and Tarragona, provinces that together account for 20% of the Catalan population. In addition, the method we used is based on projecting the most recent trends into the future through future population estimates. However, changes in the most recent trends as well as in future population counts and age distributions could significantly alter the accuracy of these predictions. In the APC model, the number of squamous cell carcinomas and small cell carcinomas are very low and could compromise the power of the statistical analysis. It is also difficult to establish a relationship between the evolution in lung cancer incidence and changes in smoking patterns and types of tobacco consumed. One future area of study could focus on the impact of smoking electronic cigarettes on the development of malignant tumors.

Conclusion

This study demonstrates that the changes in lung cancer incidence rates will have an important impact on the number of new cases by sex in elderly patients in the coming years, while the rising prominence of adenocarcinomas also has treatment implications. Both findings should be taken in account in resource planning for multidisciplinary teams that should include geriatric specialists.

Received: 11 May 2021; Accepted: 12 November 2021

Published online: 02 December 2021

References

1. European Commission. ECIS-European Cancer Information System. (Internet). (cited 2 Feb 2021); [https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?0-0\\$1-AFF\\$2-All\\$4-1,2\\$3-All\\$6-0,85\\$5-2008,2008\\$7-8\\$CEstByCancerSX0_8-3\\$CEstRelativeCanc\\$X1_8-3\\$X1_9-AE27\\$CEstBySexByCancer\\$X2_8-3\\$X2_-1-1](https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?0-0$1-AFF$2-All$4-1,2$3-All$6-0,85$5-2008,2008$7-8$CEstByCancerSX0_8-3$CEstRelativeCanc$X1_8-3$X1_9-AE27$CEstBySexByCancer$X2_8-3$X2_-1-1).
2. Clèries, R. et al. Predicting the cancer burden in Catalonia between 2015 and 2025: The challenge of cancer management in the elderly. *Clin. Transl. Oncol.* **20**(5), 647–657 (2018).
3. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Estimaciones de la incidencia del cáncer en España. (2021). <https://stage.redecn.org/storage/documents/b05bfad2-4b48-4519-9f56-6aad911e80b0.pdf>.
4. Allemani, C. 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* **391**(10125), 1023–1075 (2018).
5. Salmerón, D. et al. Lung cancer prognosis in Spain: The role of histology, age and sex. *Respir Med.* **106**(9), 1301–1308 (2012).
6. Lortet-Trieulent, J. et al. International trend in lung cancer by histological subtype: Adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. *Lung Cancer* **84**, 13–22 (2014).
7. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The health consequences of smoking: 50 years of progress: A report of the surgeon general (2014).
8. Lu, T. et al. Trends in the incidence, treatment, and survival of patients with lung cancer in the last four decades. *Cancer Manag. Res.* **11**, 943–953 (2019).
9. National Comprehensive Cancer Network. Small cell lung cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (2020).
10. National Comprehensive Cancer Network. Non-small cell lung cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (2020).
11. Marcos-Gragera, R. et al. Incidencia del cáncer en Cataluña, 1998–2002. *Med. Clin. (Barc.)* **131**(1), 4–10 (2008).
12. Planchard, D. et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* **29**(Supplement 4), iv192–iv237 (2018).
13. Institut d'Investigació Biomèdica de Girona Josep Trueta-IDIBGI. (Internet). (cited 2 Feb 2021); http://ico.gencat.cat/ca/professionals/serveis_i_programes/registre_del_cancer.
14. Registre de Càncer de Tarragona. Servei d'Epidemiologia i Prevenció del Càncer, Hospital Universitari Sant Joan de Reus (Internet). (cited 2 Feb 2021); https://epicancer.cat/epidemiologia_ca.
15. Idescat. Institut d'Estadística de Catalunya (Internet). <https://www.idescat.cat/>.
16. Møller, B. et al. Prediction of cancer incidence in the Nordic countries: Empirical comparison of different approaches. *Stat. Med.* **22**(17), 2751–2766 (2003).
17. Yu, X. Q. et al. Statistical projection methods for lung cancer incidence and mortality: A systematic review. *BMJ Open* **9**, e028497 (2019).
18. Pesch, B. 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* **131**, 1210–1219 (2012).
19. Schiaffino, A. et al. Gender and educational differences in smoking initiation rates in Spain from 1948 to 1992. *Eur. J. Public Health* **13**(1), 56–60 (2003).
20. Lewis, D. R. et al. US lung cancer trends by histologic type. *Cancer* **120**(18), 2883–2892 (2014).

21. Fernandez, F. *et al.* Prevalence of cigarette smoking by birth cohort among males and females in Spain 1910–1990. *Eur. J. Cancer Prev.* **12**, 57–62 (2003).
22. Villalbí, J. R. *et al.* El control del tabaquismo en España: Situación actual y prioridades. *Rev. Esp. Salud. Pública* **93**, e1–e16 (2019).
23. Servei Català de la Salut. Resultats de l'enquesta de salut de Catalunya. Generalitat de Catalunya (2021). https://salutweb.gencat.cat/ca/el_departament/estadistiques_sanitaries/enquestes/esca/resultats_enquesta_salut_catalunya/.
24. Institut Català d'Oncologia. Departament de Salut de Catalunya. ICOPRAXIS para el tratamiento médico del cáncer de pulmón de célula no pequeña. (2016). http://ico.gencat.cat/web/.content/minisite/ico/professionals/documents/arxiu/ICOPRAXIS_pulmon_6.pdf.
25. European Society for Medical Oncology. *ESMO Handbook on Cancer in the Senior Patient*. 2nd edn, (ed. Schrijvers, M. S. A.).
26. Antonio, M. *et al.* Geriatric assessment may help decision-making in elderly patients with inoperable, locally advanced non-small-cell lung cancer. *Br. J. Cancer* **118**(5), 639–647 (2018).
27. Burns, D. M., Anderson, C. M. & Gray, N. Do changes in cigarette design influence the rise in adenocarcinoma of the lung?. *Cancer Causes Control.* **22**(1), 13–22 (2011).
28. Izarzugaza, M. I. *et al.* Tobacco-related tumours of the lung, bladder and larynx: changes in Spain. *Ann. Oncol.* **21**(Supplement 3), iii52–iii60. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq084> (2010).
29. Chen, D. S. & Mellman, I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* **541**(7637), 321–330 (2017).
30. Hsu, P. C., Jablons, D. M., Yang, C. T. & You, L. Epidermal growth factor receptor (EGFR) pathway, yes-associated protein (YAP) and the regulation of programmed death-ligand 1 (PD-L1) in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int. J. Mol. Sci.* **20**(15), 3821 (2019).
31. Curado, M. P. *et al.* Cancer incidence in five continents. *Chem. Eng. J.* **160**, 518–525 (2007).
32. Calles, A., Aguado, G., Sandoval, C. & Álvarez, R. The role of immunotherapy in small cell lung cancer. *Clin. Transl. Oncol.* **21**(8), 961–976. <https://doi.org/10.1007/s12094-018-02011-9> (2019).
33. Facchinetti, F. *et al.* Moving immune checkpoint blockade in thoracic tumors beyond NSCLC. *J. Thorac. Oncol.* **11**(11), 1819–1836. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.05.027> (2016).

Acknowledgements

We thank Meggan Harris for her editorial assistance in the preparation of this paper.

Author contributions

L.G. wrote the main manuscript text and J.M.B. and J.G. substantively revised it. J.G. designed the study and A.A., R.M.-G. and M.C. develop the analysis. L.G., J.M.B. and J.D. made the interpretation of data. All authors reviewed the manuscript.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Additional information

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1038/s41598-021-02582-8>.

Correspondence and requests for materials should be addressed to J.G.

Reprints and permissions information is available at www.nature.com/reprints.

Publisher's note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

© The Author(s) 2021

4.2 Article 2

Guarga L, Paco N, Vela E, Clèries M, Corral J, Delgadillo J, Pontes C, Borràs JM. **Changes in Treatment Patterns and Costs for Lung Cancer Have Not Resulted in Relevant Improvements in Survival: A Population-Based Observational Study in Catalonia.** Cancers (Basel). 2022 Nov 24;14(23):5791. <https://doi.org/10.3390/cancers14235791>.

Cancers (Basel); factor d'impacte: 6,575; quartil (àrea oncologia): Q1

Article

Changes in Treatment Patterns and Costs for Lung Cancer Have Not Resulted in Relevant Improvements in Survival: A Population-Based Observational Study in Catalonia

Laura Guarga^{1,2} , Noelia Paco¹, Emili Vela^{1,3} , Montse Clèries^{1,3}, Julieta Corral^{4,5}, Joaquim Delgado⁶ , Caridad Pontes^{1,2,3}  and Josep Maria Borràs^{4,5,7,*}¹ Servei Català de la Salut (CatSalut), 08007 Barcelona, Spain² Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia, Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Barcelona, Spain³ Digitalization for the Sustainability of the Healthcare System (DS3), Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), 08006 Barcelona, Spain⁴ Pla Director d'Oncologia, Departament de Salut, Hospitalet del Llobregat, 08908 Barcelona, Spain⁵ Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), 08006 Barcelona, Spain⁶ Banc de Sang i Teixits (BST), 08005 Barcelona, Spain⁷ Departament de Ciències Clíniques, Universitat de Barcelona, Campus de Bellvitge, 08907 Barcelona, Spain

* Correspondence: jmborras@iconologia.net



Citation: Guarga, L.; Paco, N.; Vela, E.; Clèries, M.; Corral, J.; Delgado, J.; Pontes, C.; Borràs, J.M. Changes in Treatment Patterns and Costs for Lung Cancer Have Not Resulted in Relevant Improvements in Survival: A Population-Based Observational Study in Catalonia. *Cancers* **2022**, *14*, 5791. <https://doi.org/10.3390/cancers14235791>

Academic Editor: Helmut H. Popper

Received: 18 October 2022

Accepted: 22 November 2022

Published: 24 November 2022

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



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Simple Summary: Real-world data collect clinical and economic information from daily clinical practice and can support decisions in the context of health evaluation and management. The aim of our retrospective cohort study was to describe the different approaches used for treating lung cancer in Catalonia in 2014 and 2018 and to assess the associated cost and impact on patient survival until December 2021. Treatment patterns for lung cancer changed in younger patients, and all costs of treatment increased significantly. These changes, mainly related to the use of several novel drugs, such as immunotherapy and targeted therapy, were not associated with an increase in the overall patient survival in the period of time under evaluation.

Abstract: Objective: Few published studies have described multidisciplinary therapeutic strategies for lung cancer. This study aims to describe the different approaches used for treating lung cancer in Catalonia in 2014 and 2018 and to assess the associated cost and impact on patient survival. Methods: A retrospective observational cohort study using data of patients with lung cancer from health care registries in Catalonia was carried out. We analyzed change in treatment patterns, costs and survival according to the year of treatment initiation (2014 vs. 2018). The Kaplan–Meier method was used to estimate survival, with the follow-up until 2021. Results: From 2014 to 2018, the proportion of patients undergoing surgery increased and treatments for unresectable tumors decreased, mainly in younger patients. Immunotherapy increased by up to 9% by 2018. No differences in patient survival were observed within treatment patterns. The mean cost per patient in the first year of treatment increased from EUR 14,123 (standard deviation [SD] 4327) to EUR 14,550 (SD 3880) in surgical patients, from EUR 4655 (SD 3540) to EUR 5873 (SD 6455) in patients receiving curative radiotherapy and from EUR 4723 (SD 7003) to EUR 6458 (SD 10,116) in those treated for unresectable disease. Conclusions: From 2014 to 2018, surgical approaches increased in younger patients. The mean cost of treating patients increased, especially in pharmaceutical expenditure, mainly related to the use of several biomarker-targeted treatments. While no differences in overall patient survival were observed, it seems reasonable to expect improvements in this outcome in upcoming years as more patients receive innovative treatments.

Keywords: lung cancer; real-world data; immunotherapy; targeted therapy; overall survival; cost of treatment

1. Introduction

Lung cancer is the leading cause of cancer-related death in Europe, with an age-standardized mortality rate of 54.2 per a population of 100,000 [1]. Approximately 70% to 75% of patients are diagnosed at advanced stages [2,3], associated with a poor prognosis and five-year survival of around 15% in high-income countries [4]. In Spain, there were an estimated 29,188 new cases in 2020; in line with the incidence throughout Europe, it represents one of the five most frequently diagnosed cancers, together with breast, colorectal, prostate, and stomach cancers [1,5].

In 2018, the total cost of cancer care in Europe was estimated at EUR 199 billion, a figure expected to increase in the coming years, mainly as a result of new treatments [6,7]. In Spain, the total cost of cancer care in the same year was EUR 12,164 million, of which, 43% was spent on drugs [6]. The type of tumor requiring the most resources—approximately 15% of the total—was lung cancer, followed by breast, colorectal, and prostate cancer [8].

Upon diagnosis of lung cancer, the main therapeutic aim is to be able to perform a procedure with curative intent, such as complete surgery or curative radiotherapy, that includes either stereotactic body radiation (SBRT) or hypofractionated high-dose radiotherapy [9]. When the tumor is inoperable or unresectable, the therapeutic strategy is based on pharmacological treatments aiming to palliate symptoms and extend survival [10,11].

The prognosis of lung cancer has been reported to improve in certain patient subgroups, primarily due to an increased availability of new drugs [11,12]. From 2014 to 2021 in Spain, 25 pharmacological treatments, corresponding to 12 different molecules with different targets, were granted public reimbursement by the Spanish Health Service [13]. These new molecules, generally indicated for advanced tumor stages, represent 46% of all currently available active substances for treating lung cancer [13]. From 2014 to 2021, 14 out of 25 newly reimbursed treatments were tyrosine kinase inhibitors (TKIs) targeting tumors with *epidermal growth factor receptor* (EGFR) mutations, *anaplastic lymphoma kinase* (ALK) translocations and the *proto-oncogene tyrosine-protein kinase* (ROS-1), present in 1% to 11% of patients with advanced non-small cell lung carcinoma [14]. In 2016, the first second-line monotherapies with inhibitors of programmed death protein (PD1) or its ligand (PD-L1)—expressed in 24% to 60% of patients with lung adenocarcinoma and up to 83% of patients with small cell lung carcinoma—were also reimbursed [15]. From 2014 to 2021, immunotherapy accounted for 44% of the newly reimbursed oncological treatments (10 new indications).

In general, the clinical impact of new therapies needs to be evaluated in practice due to differences between research and actual clinical practice, including the selection of subjects and the drug sequences used in clinical trials [16–18]. Real-world data and/or observational studies in oncology are emerging as a useful tool for collecting data from daily clinical practice and supporting clinical decisions [16,17]. These can be complemented with an assessment of the budgetary impact and other additional relevant information, which can be potentially useful for decision making in the context of health evaluation and management [16,19–21]. This type of study expedites the availability of data, notably shortening the intervals compared to population-based studies using cancer registries.

Few published studies have described all of the treatment patterns used in clinical practice for lung cancer [2,22]; most mainly focus on one type of procedure [23], group of medications [16,24–26] or tumor subtype [27,28]. A comprehensive analysis of the progressive changes in the management of this pathology, including surgery, radiotherapy and pharmacological treatments, as well as their impact on both patients' health and the public healthcare budget, could better inform decision making around the organization and financing of cancer care. This study aims to describe the different treatment patterns used for treating lung cancer in Catalonia in 2014 and 2018 and to assess the associated cost and impact on patient survival.

2. Methods

This observational study followed STROBE criteria [29] and used data from different Catalan healthcare registries for the 2014–2018 period to assess treatment patterns, treatment cost and survival outcomes in 2021.

2.1. Data Source

The Catalan Health Service (CatSalut) centrally manages all healthcare registries in Catalonia, collecting clinical practice data on 68 hospitals that provide public universal care to 7.7 million people [30]. For this study, we combined data from the following healthcare registries [30–32].

- The hospital discharge minimum basic data set, which collects information related to acute hospital care, including surgery;
- The hospital outpatient drugs registry, which contains clinical information on drugs prescribed from different therapeutic areas (not including chemotherapy treatments);
- The Catalan Health Surveillance System, which collects data on health services, including radiotherapy;
- The Datamart Billing Service, which collects all of the specific billing data for hospital outpatient drugs (including chemotherapy treatments);
- The Central Registry of Insured Persons, which collects basic demographic data of insured people covered by CatSalut.

Some relevant data were not available in the centralized registries, such as certain information related to the tumor (histology, staging, biomarkers), the patient (functional status, tobacco consumption) or the treatment (indication of chemotherapy or radiotherapy).

2.2. Study Population

The study included patients with a first diagnosis of lung cancer (International Classification of Diseases, 10th revision ICD-10-C34) [33] recorded in the hospital discharge minimum basic data set from 2014 to 2018 and with available information on vital status until December 2021. These periods were selected to enable identification of measurable changes in survival outcomes and costs, since the first immunotherapy regimens, immune checkpoint inhibitors (ICI) for second and first-line of treatment, were reimbursed in 2016 and 2017, respectively.

Data of treatment types were collected from the hospital discharge minimum basic data set, the Catalan health surveillance system, hospital outpatient drugs registry and Datamart Billing Service. To avoid double-counting patients treated in different hospitals, a unique anonymous identifier was created for each case, which enabled combining data for patients treated in more than one center.

A total of 15% to 17% of patients treated surgically received part of or all of the treatment in private practice, although some of these patients may return to the public system to receive systemic treatment. Only the information available from the public health care system was included in the analysis for these patients.

2.3. Outcomes

A descriptive analysis was performed on demographic characteristics by year of treatment initiation (2014 and 2018), including sex and age group (<60 years, 60–69 years, 70–79 years and ≥ 80 years). Treatment patterns initiated in 2014 and 2018 were identified, including: (1) surgery with curative intent, with or without supportive radiotherapy; (2) curative radiotherapy; (3) pharmacological treatments, including systemic treatment associated with surgery (neoadjuvant and/or adjuvant), radiotherapy (induction, concomitant or sequential) and/or treatments with palliative intent.

Surgery with curative intent included pneumonectomy, lobectomy and segmentectomy or wedge resection.

Radiotherapy complementary to surgery was differentiated into either preoperative radiotherapy (NRT) if administered prior to surgery with curative intent, or postoperative radiotherapy (ART) if administered after surgery with a curative intent. Curative radiotherapy considered SBRT and hypofractionated high-dose radiotherapy.

Systemic pharmacological treatments included both chemotherapy and biomarker-targeted therapies (ITK-ALK/ROS1, ITK-EFGR, immunotherapy and antiangiogenic therapy) and were classified according to their therapeutic group [34]. Pharmacological treatments were classified as follows:

- NACT ± RT: neoadjuvant treatment, with or without complementary radiotherapy, administered prior to surgery with a curative intent.
- ACT ± RT: adjuvant treatment, with or without complementary radiotherapy, initiated for a maximum of 10 weeks after surgery with curative intent [35].
- IND: induction therapy, started prior to the first session of radiotherapy with curative intent.
- CONCO: concomitant treatment, initiated within four weeks of the last session of radiotherapy with curative intent [36].
- SEQ: sequential therapy, started at least four weeks after the last session of radiotherapy with curative intent [36].
- Treatment for recurrent tumor: pharmacological treatment initiated more than 10 weeks after surgery with curative intent; after adjuvant treatment with a different therapeutic regimen; or from 12 weeks after completion of radiotherapy with curative intent [37] or adjuvant treatment [35] (with the same or different therapeutic regimen). Variations in pharmacological treatment that involved changes in active substances were classified as a subsequent line of treatment (second, third and so on).
- Treatments for unresectable tumor: pharmacological treatment in patients that did not receive surgery or radiotherapy with curative intent. Variations in pharmacological treatment that involved changes in active ingredients were classified as a subsequent line of treatment (second, third and so on).
- Patients who did not receive any of the therapeutic approaches above were considered as patients without systemic therapy.

The patients were classified into different groups and subgroups of treatment patterns according to the treatment types followed:

- Surgery: patients receiving surgery with curative intent, with or without complementary preoperative (NACT) and/or postoperative (ACT) pharmacological treatments, complementary preoperative, postoperative or radiotherapy (RT) alone. This category can also include the different lines of treatment for tumor recurrence.
- Radiotherapy: patients receiving radiotherapy with curative intent, with or without pharmacological treatments (IND, CONCO, SEQ). This category can also include different lines of treatment for recurrent tumors.
- Unresectable tumors: patients whose records show only pharmacological treatments with a palliative intent for inoperable disease.
- Without systemic therapy: patients with no record of any of the previous treatments.

For each treatment pattern, the patient's vital status at the last available follow-up was classified as death or "censored" (the latter includes loss to follow-up with no additional records of procedures). We assessed survival according to year of treatment initiation (2014 vs. 2018). Survival time was defined as the period from diagnosis (defined as the first admission for causes related to the lung cancer or lung cancer surgery with curative intent or first administration of radiotherapy or antitumor drug) until notification of death (last follow-up in December 2021). Cause of death was not available in the datasets used due to confidentiality clauses.

Finally, we determined the mean cost of the first year of treatment per patient for those starting treatment in 2014 and in 2018 and the annual pharmaceutical spending in 2014 and 2018 by treatment pattern. To assess cost of procedure, we only included the unit

price for curative surgery intervention and radiotherapy tariff according to their treatment objective. Both correspond to unit price specified in the Official Gazette of the Government of Catalonia and reimbursed yearly by the Catalan Health Service according to the official fees approved. For procedures initiated in 2014 and 2018, we considered unit price from ORDER SLT/79/2014 and ORDRE SLT/150/2017, respectively. For oncological medicine costs, we considered the expenditure collected in the Datamart Billing Service, which uses the NHS reimbursed price.

2.4. Statistical Analysis

Descriptive statistical analysis was performed with categorical variables expressed as frequencies or proportions and continuous variables as means and standard deviations (SD). Survival analysis was performed using the Kaplan–Meier method, which includes the curve and the medians (95% confidence interval [CI]). The log-rank test was used to compare survival according to year of treatment initiation or therapeutic group. The chi-squared test was applied when categorical variables were compared, and the t-student test was applied in case of continuous quantitative variables comparison. Statistical analyses were carried out with the SPSS v18 software. To analyze the treatment pattern, a Sankey diagram was developed using the RStudio v4.0.1 tool.

2.5. Ethics

The Ethics Committee on Human and Animal Experimentation of the Universitat Autònoma de Barcelona approved the study (ref. CEEAH 4720).

3. Results

We identified 18,140 patients with a new diagnosis of lung malignancy between 2014 and 2018 (Figure 1). Table 1 shows only these patients with a first treatment for lung cancer in 2014 and 2018, and their characteristics according to their sex and age group. Among these patients, 3412 and 3609 were identified with a first treatment in 2014 and 2018, respectively. Most (79%, $n = 2702$ in 2014 and 77%, $n = 2769$ in 2018) were men, and over half (55%, $n = 1858$ in 2014 and 59%, $n = 2139$ in 2018) were aged 69 years or less.

Table 1. Characteristics of patients diagnosed with malignant neoplasm of the lung, 2014 versus 2018.

	Year of Treatment Initiation 2014 ($n = 3412$)		Year of Treatment Initiation 2018 ($n = 3609$)		<i>p</i> Value *
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Sex					
Male	2702	79%	2769	77%	0.013
Female	710	21%	840	23%	
Age groups					
<60 years	805	24%	937	26%	0.000
60–69 years	1053	31%	1202	33%	
70–79 years	1035	30%	1039	29%	
≥80 years	519	15%	431	12%	

* *p* value determined by chi square test.

Table 2 and Supplementary Table S1 present the distribution of the different treatment patterns group and subgroup initiated in 2014 and 2018 by age group. In 2014, 22% of patients underwent surgery with curative intent, compared to 24% in 2018. Curative radiotherapy was performed in 4% of patients in 2014, and this proportion remained steady in 2018. Patients who received pharmacological treatment directed at unresectable tumors represented 32% and 30% of patients in 2014 and 2018, respectively. Overall, there was a statistically significant change in the treatment pattern between 2014 and 2018. In particular, changes were observed in younger patients (<60 years). The percentage of these patients receiving surgery increased from 23%

to 27% between 2014 and 2018, and the proportion of patients receiving pharmacological treatment for palliative intent decreased from 46% to 39%.

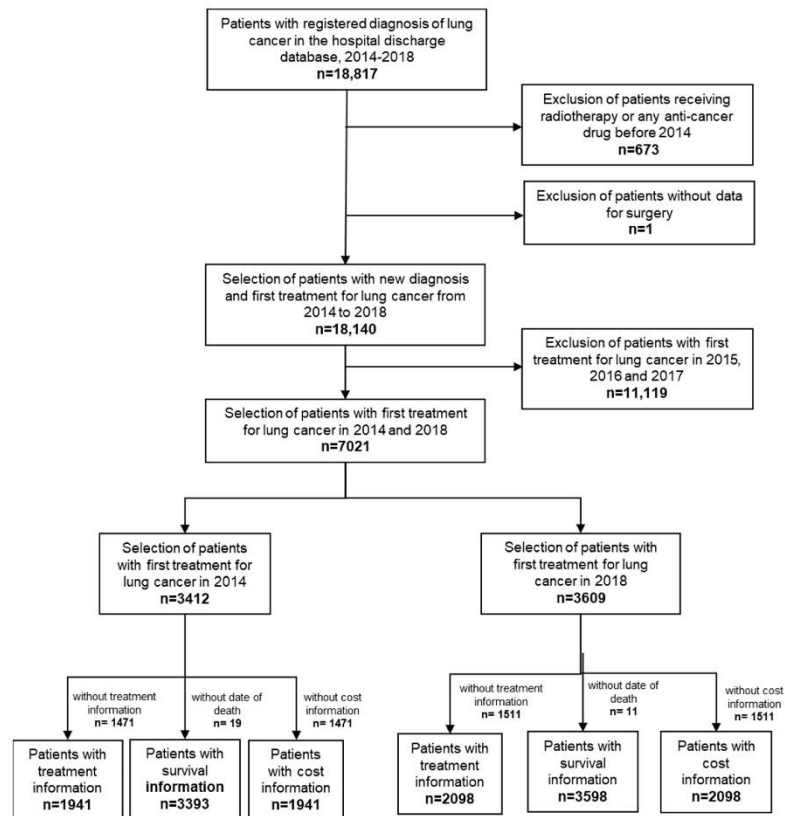


Figure 1. Flow diagram of lung cancer patients included in the study.

Table 3 and Supplementary Table S2 show the pharmacological regimes by treatment pattern for 2014 ($n = 1358$) and 2018 ($n = 1347$). Of the patients receiving adjuvant treatment, the percentage who received a pyrimidine analog with platinum increased from 64% in 2014 to 71% in 2018. Among those treated for unresectable disease, a smaller proportion followed a chemotherapy-based regimen in 2018 (82%) than in 2014 (91%). In contrast, the study period saw an increase in the percentage of patients who received an ICI as first-line treatment, reaching 9% by 2018. In 2014, 7% of patients received an EGFR-TKI, which is slightly more than the 6% who received this treatment in 2018. The proportion treated with ALK/ROS1-TKI reached 1% in 2018. Supplementary Figures S1 and S2 show the sequences of treatments throughout follow-up in patients initiating treatment in 2014 and 2018.

Table 2. Treatment pattern group initiated in 2014 and 2018 by age group.

Age (Years)	Treatment Patterns	2014 (n = 3412)		2018 (n = 3609)		p Value *
		N	%	n	%	
Global	Surgery †	736	21.6%	880	24.4%	0.047
	Radiotherapy ‡	130	3.8%	128	3.5%	
	Unresectable tumor ¶	1075	31.5%	1090	30.2%	
	Without systemic therapy §	1471	43.1%	1511	41.90%	
<60	Surgery †	181	22.5%	248	26.5%	0.039
	Radiotherapy ‡	27	3.4%	35	3.7%	
	Unresectable tumor ¶	371	46.1%	369	39.4%	
	Without systemic therapy §	226	28.1%	285	30.4%	
60–69	Surgery †	281	26.7%	350	29.1%	0.203
	Radiotherapy ‡	44	4.2%	39	3.2%	
	Unresectable tumor ¶	382	36.3%	398	33.1%	
	Without systemic therapy §	346	32.9%	415	34.5%	
70–79	Surgery †	241	23.3%	251	24.2%	0.841
	Radiotherapy ‡	44	4.3%	49	4.7%	
	Unresectable tumor ¶	269	26.0%	275	26.5%	
	Without systemic therapy §	481	46.5%	464	44.7%	
≥80	Surgery †	33	6.4%	31	7.2%	0.286
	Radiotherapy ‡	15	2.9%	5	1.2%	
	Unresectable tumor ¶	53	10.2%	48	11.1%	
	Without systemic therapy §	418	80.5%	347	80.5%	

* p value determined by chi square test. † Patients receiving surgery with a curative intent, with or without neoadjuvant and/or adjuvant pharmacological treatment, and/or complementary radiotherapy; also includes different lines of treatment for tumor recurrence. ‡ Patients with radiotherapy with a curative intent, with or without pharmacological treatments; also includes different lines of treatment for tumor recurrence. ¶ Patients who only receive pharmacological treatments with a palliative intent. § Patients who do not receive any of the treatments described above.

Figure 2 compares the overall survival in patients who started treatment in 2014 versus 2018 by treatment pattern, and Supplementary Figure S3 by treatment pattern and age group. The median survival for patients with treatment initiation in 2014 was 9.1 months (95%CI 8.4–9.8) and 10.1 months (95%CI 9.2–11.0) for patients with treatment initiation in 2018; the differences between both groups were statistically significant. In the patterns that included surgery, the median survival was 95.6 months for those treated in 2014, whereas the median was not reached in patients who started treatment in 2018; no statistically significant differences were observed. The median survival in patients receiving radiotherapy was 22.6 months (95%CI 19.2–26.0) in 2014 and 18.9 months (95%CI 13.2–25.0) in 2018, and in those treated for unresectable disease, it was 10.2 months (95%CI 9.4–10.9) in 2014 and 10.0 months (95%CI 9.1–10.5) in 2018; these differences were not significant. The median survival in patients who did not receive any intervention was 2.1 months (95%CI 1.8–2.3) in 2014 and 2.1 months (95%CI 1.9–2.4) in 2018, and differences were significant. Regardless, median survivals by age group presented no difference between 2014 and 2018. The lack of treatment information in this group of patients could cause a bias linked to the treatment pattern description and/or their follow-up time. For patients treated for unresectable disease, survival rates by therapeutic groups and treatment initiation in 2014 and 2018 are shown in Supplementary Figure S4.

Table 3. Pharmacological treatments initiated in 2014 versus 2018 by treatment pattern.

	2014 (n = 1358)		2018 (n = 1347)	
	n	%	n	%
Surgery	(n = 207)		(n = 194)	
Pre-surgery and neoadjuvant therapies				
Platinum + pyrimidine analogues	22	43%	18	39%
Platinum + taxane	4	8%	9	19%
Platinum	13	25%	5	11%
Pyrimidine analogues	6	12%	4	9%
Other regimens *	6	12%	10	22%
Post-surgery and adjuvant therapies				
Platinum + pyrimidine analogs	109	64%	130	71%
Pyrimidine analogues	37	22%	8	4%
Platinum + antifolate	4	2%	17	9%
Platinum	10	6%	6	3%
Other regimens *	11	6%	24	13%
Radiotherapy	(n = 76)		(n = 63)	
Pre-radiotherapy and induction therapies				
Platinum	33	44%	5	8%
Vinca alkaloids	14	18%	8	13%
Platinum + vinca alkaloids	7	9%	17	27%
Taxane	8	11%	4	6%
Other regimens *	14	18%	29	46%
Post-radiotherapy and sequential therapies				
Taxane	1	100%	1	100%
First-line treatment for unresectable tumors	(n = 1075)		(n = 1090)	
Total chemotherapy	974	91%	893	82%
Antifolate + platinum	181	17%	211	19%
Platinum	153	14%	64	6%
Antifolate	140	13%	42	4%
Pyrimidine analogs	142	13%	54	5%
Platinum + pyrimidine analogs	132	12%	149	14%
Taxane	123	11%	30	3%
Platinum + podophylotoxin derivative	1	0%	186	17%
Other chemotherapy regimens *	102	9%	157	14%
Immune checkpoint inhibitor	0	0%	98	9%
EGFR-TKI	76	7%	64	6%
ALK/ROS1-TKI	5	0%	13	1%
Other non-chemotherapy regimens *	20	2%	22	2%

Notes: table includes pharmacological regimens, including those targeting biomarkers (ICI, ITK-EGFR and ITK-ALK/ROS1) representing > 10% of the treatment strategy or >10 patients, with treatment initiation in 2014 or 2018. * See Supplementary Material Table S2 for other chemotherapy and non-chemotherapy regimens and their patient proportion.

Table 4 presents the mean cost per patient of the first year of treatment beginning in 2014 and 2018. Mean costs for 2014 and 2018 were EUR 14,123 (SD 4327) and EUR 14,550 (SD 3880), respectively, for patients receiving surgery; EUR 4655 (SD 3540) and EUR 5873 (SD 6455) for patients receiving curative radiotherapy; and EUR 4723 (SD 7003) and EUR 6458 (SD 10,116) for patients receiving palliative treatments for unresectable tumors. Statistically significant differences were observed along time for each treatment patterns.

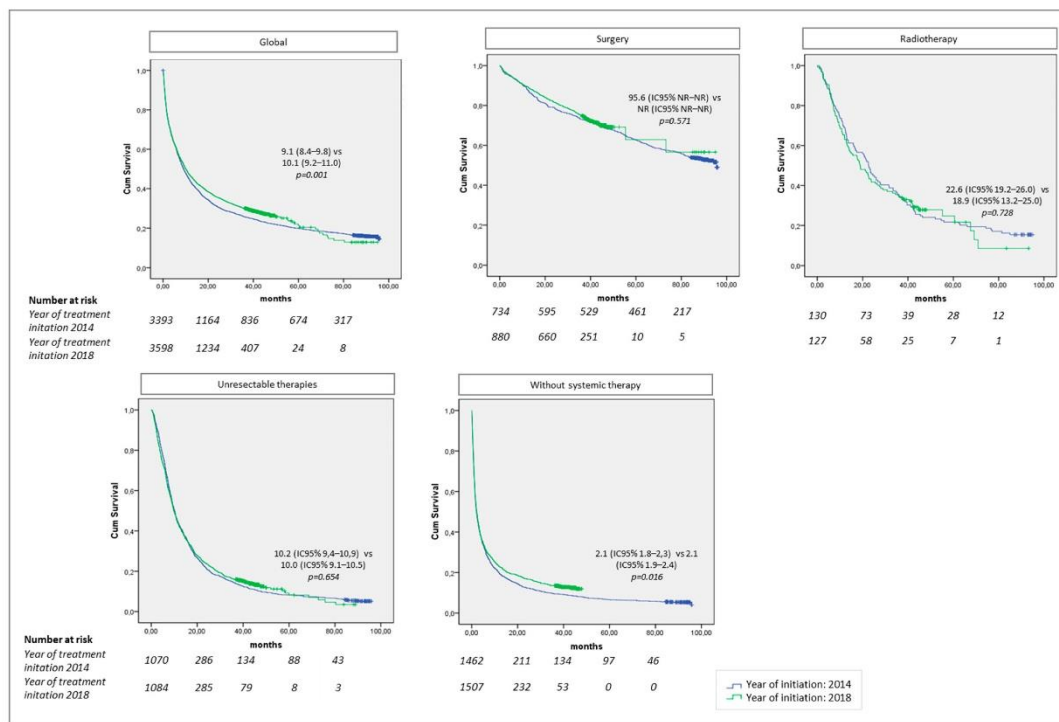


Figure 2. Kaplan–Meier curve for estimating overall survival for those who received first treatment in 2014 and 2018 by treatment pattern. NR: not reached. Global: patients who receive any of the treatments described below. Surgery: patients receiving surgery with a curative intent with or without neoadjuvant and/or adjuvant pharmacological treatment, and/or complementary radiotherapy; also includes different lines of treatment for tumor recurrence. Radiotherapy: patients with radiotherapy with a curative intent, with or without pharmacological treatments; also includes different lines of treatment for tumor recurrence. Unresectable tumor: patients who only receive pharmacological treatments with a palliative intent. Without systemic therapy: patients who do not receive any of the treatments described above.

Table 4. Mean cost (EUR) of the first year of treatment in 2014 and 2018.

Treatment Pattern	2014 (n = 1941)			2018 (n = 2098)			p Value ±
	n	Mean	SD	n	Mean	SD	
Surgery †	736	14,123	4327	880	14,550	3880	0.003
Radiotherapy ‡	130	4655	3540	128	5873	6455	0.051
Unresectable tumor ¶	1075	4723	7003	1090	6458	10116	0.000

SD: standard deviation. ± p value determined using Student’s t-test. † Patients receiving surgery with a curative intent, with or without neoadjuvant and/or adjuvant pharmacological treatment, and/or complementary radiotherapy; also includes different lines of treatment for tumor recurrence. ‡ Patients with radiotherapy with a curative intent, with or without pharmacological treatments; also includes different lines of treatment for tumor recurrence. ¶ Patients who only receive pharmacological treatments with a palliative intent.

Finally, the overall pharmaceutical spending in lung cancer showed an increase from 2014 to 2018, with aggregate values of EUR 15.7 million in 2014 and EUR 39.5 million in 2018 (Figure 3).

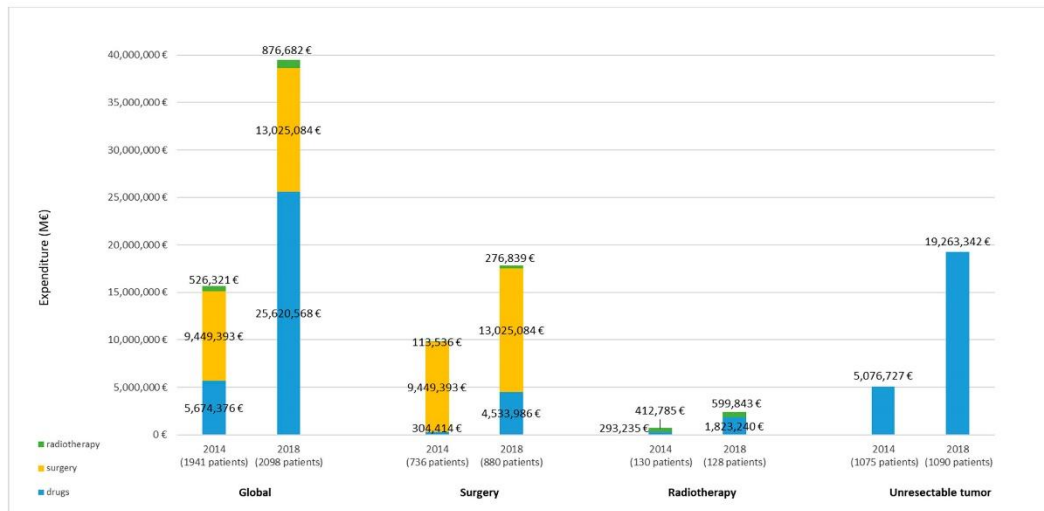


Figure 3. Pharmaceutical expenditure in 2014 and 2018 according to treatment pattern. Notes: The aggregated costs of the procedures were determined according to the treatment pattern followed in each patient. The costs for the year when each procedure was performed were imputed. Global: patients who receive any of the treatments described below. Surgery: patients receiving surgery with a curative intent with or without neoadjuvant and/or adjuvant pharmacological treatment, and/or complementary radiotherapy; also includes different lines of treatment for tumor recurrence. Radiotherapy: patients with radiotherapy with a curative intent, with or without pharmacological treatments; also includes different lines of treatment for tumor recurrence. Unresectable tumor: patients who only receive pharmacological treatments with a palliative intent.

4. Discussion

The present study using real-world data and clinical practice outcomes of lung cancer treatment in relation to changes in treatment patterns, patient survival and costs provides a broader scope than previous studies, that have only studied the impact of certain interventions.

Firstly, the results showed, in absolute terms, an increase in the number of patients treated and a change in the treatment pattern between 2014 and 2018. In particular, we observed an increase in the proportion of patients undergoing surgery with a curative intent from 2014 to 2018 (from 22% to 24%), especially in patients under 60 (from 23% to 27%). In parallel, there was a slight reduction in the proportion treated for unresectable disease (32% to 30% globally and 46% to 39% in patients under 60 years). The main therapeutic goal of lung cancer treatment is complete tumor resection (R0) [10,38]. In medically inoperable patients with tumors over 5 cm in size, in a moderately central location or with comorbidities that may make surgery impossible, SBRT therapy or curative radiotherapy is recommended [10,38,39]. Therefore, the changes in strategy observed in this study could be related to a greater number of patients with resectable tumors and candidates for surgery, perhaps resulting from an earlier diagnosis thanks to the use of more sensitive imaging techniques [3,38], or due to an increase in patients diagnosed with lung adenocarcinoma [40–42], a tumor that is more likely to be excisable because it appears in the form of nodules or peripheral pulmonary tumors [12,37].

In patients with unresectable, previously untreated disease, 91% of those starting treatment in 2014 received a chemotherapy-based regimen. The most common ones (>10% of patients) consisted of platinum with antifolate, pyrimidine analogs (alone or in combination with platinum) and platinum, antifolate or taxane monotherapy. By 2018, the proportion of patients treated with chemotherapy decreased to 82%, a change that can be explained by

the market entry of the earliest immuno-oncological agents as first-line treatments in 2017. In line with recommendations laid out in European and regional clinical practice guidelines for treating different tumor subtypes at advanced stages [10,11,35,43], the regimens started in 2018 and used in more than 10% of patients were combinations of platinum with pyrimidine analogs, podophyllotoxin derivatives or antifolate. In a retrospective observational study in the USA, patients with non-small cell lung carcinoma preferentially received the platinum-antifolate regimen. The combination of platinum plus taxane was also used as a standard treatment [28], although this is less common in our setting (9% of patients).

In our context, first-line ICIs were not reimbursed until 2017. By 2018, 9% of patients with unresectable tumors received an ICI as first-line treatment. This treatment was reimbursed only for the indication of non-small cell lung carcinoma with a PD-L1 expression of 50% or more [11], which represents 24% to 60% of patients with this histology [15,44]. However, in an observational study conducted in Canada, ICIs were rapidly adopted for different lines of treatment, especially after the drugs were approved in 2017 [44]. There, the approval of immunotherapy led to a more dramatic rise in the proportion of patients receiving these treatments for the first line, reaching around 17% in patients with advanced non-small cell lung carcinoma from 2016 to 2019 [45]. Thus, the initial uptake of immunotherapy in our context seems to have been slower than in Canada, although our analysis was not designed to identify or evaluate the speed of the adoption of immunotherapy.

In elderly patients (≥ 60 years), no significant changes in treatment patterns were observed. Age alone is not a contraindication for the prescription of pharmacological treatment. However, elderly patients more frequently present comorbidities (kidney, liver and bone marrow failure) and a lower functional reserve, which can condition the eligibility and tolerability of some treatments, especially combinations of immunotherapy and chemotherapy [11,39,46–49].

In relation to survival, treatment patterns that included surgery had clear benefits over curative radiotherapy or treatments aimed at unresectable disease, which was consistent with other observational studies [22,50]. The lack of statistically significant differences in survival for patients undergoing surgery between 2014 and 2018 suggests that there have been no changes in health outcomes or quality of care since cancer surgery in Catalonia was centralized in reference hospitals in 2012 [51,52]. Likewise, the survival results for those patients with curative radiotherapy do suggest that there have been significant changes in outcomes, even with the integration of SBRT in 2018.

In the context of unmet medical needs, the availability of new pharmacological treatments changes clinical practice. The inclusion of immunotherapy in different lines of treatment has special relevance, as clinical trials showed its effectiveness for long-term disease control and an improved overall survival compared to standard treatment [11,16,53,54]. In our context, the use of immunotherapy should entail survival benefits, especially in patients with recurrent or unresectable tumors at the time of diagnosis, but we did not observe any significant changes. However, the subgroup analysis among patients with unresectable disease showed better survival outcomes in patients treated with immunotherapy compared with chemotherapy. The proportion of patients treated with immunotherapy was small; it was likely that the uptake started in more severe cases, and the survival by treatment pattern was estimated within a larger set of interventions, which could mask the effect of these drugs. Therefore, it would be of interest to perform, in the future, an analysis with a longer time frame to monitor survival in a cohort with a greater representation of patients treated with immunotherapy.

In this context, we should also take into account that the patient survival could have been affected by the impact of the COVID-19 pandemic; in particular, those patients with a first treatment for lung cancer in 2018. Some studies reported a decrease in the overall cancer survival due to diagnostic, surgery or treatment initiation delays caused by the pandemic measures [55,56], and an increase in the risk of death due to infections in patients who were

already vulnerable as a result of their immunocompromised status, their advanced age or comorbidities [57].

Although we did not observe any significant changes in the survival by the treatment pattern of patients who started treatment in 2014 compared to 2018, the mean cost per patient of the first year of treatment showed a significative rise. In Catalonia, the costs of surgery and radiotherapy correspond to unit prices defined by the procedures that make up highly complex hospital and specialized care, and, during the study period, these increased by 4% for surgery and 11% for radiotherapy. However, among patients with unresectable disease, we could deduce that the main reasons behind the increasing mean cost per patient are associated with the inclusion of immunotherapy and new targeted therapies.

Likewise, the health expenditure increased over the study period, as evidenced by the growing costs seen across the different treatment patterns, including drugs. All in all, the rise in cost seem rooted in the costs of drugs indicated for advanced tumor staging (in recurrence or unresectable at diagnosis), which comprise immunotherapy and target therapy in any line, with both groups linked to high prices. The overall budgetary impact of this rise was 153%: from EUR 15.7 million in 2014 to EUR 39.5 million in 2018. Although numerous measures have been implemented to manage prices and access to these treatments, costs have continued to climb. In the coming years, the economic impact is expected to mount even further with the approval of new pharmacological targeted treatments for patients who would previously have been treated with chemotherapy; the inclusion of regimens with multiple innovative, but expensive drugs; a longer duration of treatment, probably associated with a greater clinical benefit; and the positioning of generics and/or biosimilar drugs in subsequent lines of treatment, or even their replacement by new molecules.

Different studies have assessed the costs of managing lung cancer in specific European contexts [2,8,22,50,58–61]. However, it is difficult to compare their results with ours due to differences in the study approach, the unit prices of the procedures and the reimbursed prices of the drugs. In this sense, and as recommended by Andrade et al. [8], it could be useful to reach a consensus on the methodology used to estimate these costs.

This study has different limitations. First of all, we did not have access to some clinical information of interest, such as certain variables related to the tumor (histology, staging, biomarkers), the patient (functional status, tobacco consumption) or the treatment (indication of chemotherapy or radiotherapy), as these data were not available in the centralized registries. Patients were therefore categorized according to the procedures received. Another limitation is related to the selection of the study population, who were all patients admitted to hospital. In addition, ICD-coded clinical terms were modified during the study period due to the change from ICD-9 CM to ICD-10 CM.

Finally, some patients in our cohort could be included in a clinical trial in any line for lung cancer treatment, or could undergo surgery in a private hospital, but we lacked data on these circumstances in our healthcare registries. Should these information be available, we could more precisely identify their treatment pattern distribution and their survival and associated health-related costs.

5. Conclusions

This study is among the first to comprehensively analyze different lung cancer treatments based on clinical practice data in Catalonia using real-world data. Over the study period, there were changes in the treatment patterns applied, mostly apparent in younger patients. Likewise, we observed an increase in the overall costs of treating patients and especially in the pharmaceutical expenditure. These changes are mainly due to the reimbursement of new treatments targeted at biomarkers, such as immunotherapy and targeted therapy. Despite these changes, we did not observe differences in the overall patient survival. However, this outcome is expected to improve with time as a higher proportion of patients receive these innovative therapies, along with new molecules currently in clinical development. An analysis of a more recent time period will allow us to assess outcomes in a cohort where a higher proportion of patients are treated with innovative drugs.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/cancers14235791/s1>, Figure S1: Sequences of procedures initiated in 2014; Figure S2. Sequences of procedures initiated in 2018; Figure S3. Kaplan-Meier curves for estimating overall survival who received first treatment in 2014 and 2018, by age group and treatment pattern. A: <60 years; B: 60-69 years; C: 70-79 years; D: >80 years; Figure S4. Kaplan-Meier curves for estimating overall survival among patients treated for unresectable tumors by therapeutic group and year of treatment initiation; Table S1: Treatment pattern subgroup initiated in 2014 and 2018, by age group; Table S2. Pharmacological treatments with <10% of utilization or >10 patients.

Author Contributions: Conceptualization, L.G. and J.M.B.; methodology, L.G., C.P. and J.M.B.; software, L.G.; validation, N.P.; formal analysis, L.G., N.P., E.V., M.C., J.C., J.D., C.P. and J.M.B.; investigation, L.G., N.P., E.V., M.C., J.C., J.D., C.P. and J.M.B.; data curation, L.G., N.P., E.V., M.C.; writing—original draft preparation, L.G.; writing—review and editing, N.P., E.V., M.C., J.C., J.D., C.P. and J.M.B.; supervision, J.M.B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, and approved by the The Ethics Committee on Human and Animal Experimentation of the Universitat Autònoma de Barcelona, approved the study (ref. CEEAH 4720).

Informed Consent Statement: Since this was a retrospective observational study using anonymized patient data, informed consent was not required.

Data Availability Statement: The data presented in this study are available on reasonable request from the corresponding author.

Acknowledgments: We thank Ramón Cleries and Xavier Garcia for their assistance in the statistical analysis of the results, and Meggan Harris for her editorial assistance in the preparation of this paper.

Conflicts of Interest: The authors reported no conflict of interest.

References

1. ECIS-European Cancer Information System. Available online: [https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?50-0\\$1-AEE\\$2-All\\$4-1,2\\$3-All\\$6-0,85\\$5-2008,2008\\$7-8\\$CEstByCancer\\$X0_8-3\\$CEstRelativeCanc\\$X1_8-3\\$X1_9-AE27\\$CEstBySexByCancer\\$X2_8-3\\$X2_-1-1](https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?50-0$1-AEE$2-All$4-1,2$3-All$6-0,85$5-2008,2008$7-8$CEstByCancer$X0_8-3$CEstRelativeCanc$X1_8-3$X1_9-AE27$CEstBySexByCancer$X2_8-3$X2_-1-1) (accessed on 2 February 2022).
2. Corral, J.; Espinàs, J.A.; Cots, F.; Pareja, L.; Solà, J.; Font, R.; Borràs, J.M. Estimation of lung cancer diagnosis and treatment costs based on a patient-level analysis in Catalonia (Spain). *BMC Health Serv. Res.* **2015**, *15*, 70. [CrossRef]
3. Knight, S.B.; Crosbie, P.A.; Balata, H.; Chudziak, J.; Hussell, T.; Dive, C. Progress and prospects of early detection in lung cancer. *Open Biol.* **2017**, *7*, 170070.
4. Allemani, C.; Matsuda, T.; Di Carlo, V.; Harewood, R.; Matz, M.; Nikšić, M.; Bonaventure, A.; Valkov, M.; Johnson, C.J.; Estève, J.; 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* **2018**, *391*, 1023–1075. [CrossRef] [PubMed]
5. Sociedad Española de Oncología Médica. Las Cifras Del Cáncer En España. 2021. Available online: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espanaha_2021.pdf (accessed on 3 May 2022).
6. Hofmarcher, T.; Lindgren, P.; Wilking, N.; Jönsson, B. The cost of cancer in Europe 2018. *Eur. J. Cancer* **2020**, *129*, 41–49. [CrossRef]
7. Van Harten, W.H.; Wind, A.; De Paoli, P.; Saghatchian, M.; Oberst, S. Actual costs of cancer drugs in 15 European countries. *Lancet Oncol.* **2016**, *17*, 18–20. [CrossRef] [PubMed]
8. Andrade, P.; Sacristan, J.A.; Dilla, T. The Economic Burden of Cancer in Spain: A Literature Review. *Health Econ. Outcome Res Open Access* **2017**, *3*, 1–8. [CrossRef]
9. Postmus, P.E.; Kerr, K.M.; Oudkerk, M.; Senan, S.; Waller, D.A.; Vansteenkiste, J.; Escriu, C.; Peters, S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* **2017**, *28*, 1–21. [CrossRef]
10. Dingemans, A.M.C.; Früh, M.; Ardizzoni, A.; Besse, B.; Faivre-Finn, C.; Hendriks, L.E.; Lantuejoul, S.; Peters, S.; Reguart, N.; Rudin, C.M.; et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* **2021**, *32*, 839–853. [CrossRef]
11. Planchard, D.; Popat, S.T.; Kerr, K.; Novello, S.; Smit, E.F.; Faivre-Finn, C.; Mok, T.S.; Reck, M.; Van Schil, P.E.; Hellmann, M.D.; et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* **2018**, *29*, 192–237. [CrossRef]

12. Wild, C.P.; Weiderpass, E.; Stewart, B.W.; World Health Organization. World Cancer Report. In *Cancer Research for Cancer Prevention*; International Agency for Research on Cancer: Lyon, France, 2020; pp. 1–613.
13. BIFIMED: Buscador de la Información Sobre la Situación de Financiación de los Medicamentos. Available online: <https://www.msbs.gob.es/profesionales/medicamentos.do> (accessed on 5 May 2022).
14. Garrido, P.; Conde, E.; De Castro, J.; Gómez-Román, J.J.; Felip, E.; Pijuan, L.; Isla, D.; Sanz, J.; Paz-Ares, L.; López-Ríos, F. Updated guidelines for predictive biomarker testing in advanced non-small-cell lung cancer: A National Consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin. Transl. Oncol.* **2020**, *22*, 989–1003. [CrossRef]
15. Yu, H.; Boyle, T.A.; Zhou, C.; Rimm, D.L.; Hirsch, F.R. PD-L1 expression in lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* **2015**, *11*, 964–975. [CrossRef] [PubMed]
16. Pasello, G.; Pavan, A.; Attili, I.; Bortolami, A.; Bonanno, L.; Menis, J.; Conte, P.; Guarneri, V. Real world data in the era of Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs): Increasing evidence and future applications in lung cancer. *Cancer Treat Rev.* **2020**, *87*, 102031. [CrossRef] [PubMed]
17. Hammers, E.; Kahn, B.; Wagner, A.; Shore, C. *Examining the Impact of Real-World Evidence on Medical Product Development*; National Academies Press: Washington, DC, USA, 2019; pp. 1–231.
18. Hilal, T.; Gonzalez-Velez, M.; Prasad, V. Limitations in clinical trials leading to anticancer drug approvals by the US food and drug administration. *JAMA Intern. Med.* **2020**, *180*, 1108–1115. [CrossRef]
19. World Health Organization. *Pricing of Cancer Medicines and Its Impacts*; World Health Organization (WHO): Geneva, Switzerland, 2018; pp. 1–173.
20. Garrison, L.P.; Neumann, P.J.; Erickson, P.; Marshall, D.; Mullins, C.D. Using real-world data for coverage and payment decisions: The ISPOR real-world data Task Force report. *Value Health* **2007**, *10*, 326–335. [CrossRef] [PubMed]
21. Banerjee, R.; Prasad, V. Are Observational, Real-World Studies Suitable to Make Cancer Treatment Recommendations? *JAMA Netw Open* **2020**, *3*, 2012119. [CrossRef]
22. Schwarzkopf, L.; Wacker, M.; Holle, R.; Leidl, R.; Günster, C.; Adler, J.B.; Huber, R.M. Cost-components of lung cancer care within the first three years after initial diagnosis in context of different treatment regimens. *Lung Cancer* **2015**, *90*, 274–280. [CrossRef]
23. Helminen, O.; Valo, J.; Andersen, H.; Lautamäki, A.; Vuohelainen, V.; Sihvo, E. Real-world guideline-based treatment of lung cancer improves short- and long-term outcomes and resection rate: A population-based study. *Lung Cancer* **2020**, *140*, 1–7. [CrossRef]
24. Morita, R.; Okishio, K.; Shimizu, J.; Saito, H.; Sakai, H.; Kim, Y.H.; Hataji, O.; Yomota, M.; Nishio, M.; Aoe, K.; et al. Real-world effectiveness and safety of nivolumab in patients with non-small cell lung cancer: A multicenter retrospective observational study in Japan. *Lung Cancer* **2020**, *140*, 8–18. [CrossRef]
25. Levra, M.G.; Cotté, F.E.; Corre, R.; Calvet, C.; Gaudin, A.F.; Penrod, J.R.; Grumberg, V.; Jouaneton, B.; Jolivel, R.; Assié, J.B.; et al. Immunotherapy rechallenge after nivolumab treatment in advanced non-small cell lung cancer in the real-world setting: A national data base analysis. *Lung Cancer* **2020**, *140*, 99–106. [CrossRef]
26. Jung, H.A.; Noh, J.M.; Sun, J.M.; Lee, S.H.; Ahn, J.S.; Ahn, M.J.; Pyo, H.; Ahn, Y.C.; Park, K. Real world data of durvalumab consolidation after chemoradiotherapy in stage III non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* **2020**, *146*, 23–29. [CrossRef]
27. Yao, S.; Wang, R.; Qian, K.; Zhang, Y. Real world study for the concordance between IBM Watson for Oncology and clinical practice in advanced non-small cell lung cancer patients at a lung cancer center in China. *Thorac Cancer* **2020**, *11*, 1265–1270. [CrossRef] [PubMed]
28. Simeone, J.C.; Nordstrom, B.L.; Patel, K.; Klein, A.B. Treatment patterns and overall survival in metastatic non-small-cell lung cancer in a real-world, US setting. *Future Oncol.* **2019**, *15*, 3491–3502. [CrossRef] [PubMed]
29. Von Elm, E.; Altman, D.G.; Egger, M.; Pocock, S.J.; Gøtzsche, P.C.; Vandenbroucke, J.P. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *J. Clin. Epidemiol.* **2008**, *61*, 344–349. [CrossRef]
30. Registre Central de Població del CatSalut. Available online: <https://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/registres-catalegs/registres/central-poblacio/> (accessed on 1 December 2020).
31. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Tecnologies de la Informació i Portal. Available online: <https://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/portal-aplicacions/> (accessed on 1 December 2020).
32. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Registres i Catalegs. Available online: <https://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/registres-catalegs/> (accessed on 1 December 2020).
33. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. CIM-10-MC/SCP. Classificació Internacional de Malalties. 10a Revisió. Modificació Clínica. Available online: <http://www.who.int/classifications/icd/en/> (accessed on 1 December 2020).
34. Who Health Organization (WHO). Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Structure and Principles. Available online: www.whooc.no/atc/structure_and_principles/ (accessed on 1 October 2022).
35. ICOPraxis Group. *ICOPRAXIS Para el Tratamiento Médico del Cáncer de Pulmón de Célula no Pequeña*, 2nd ed.; Institut Català d'Oncologia: Barcelona, Spain, 2016; pp. 1–125.
36. Fournel, P.; Robinet, G.; Thomas, P.; Souquet, P.J.; Léna, H.; Vergnenégre, A.; Delhoume, J.Y.; Le Treut, J.; Silvani, J.A.; Dansin, E.; et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancérologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol.* **2005**, *23*, 5910–5917. [CrossRef]

37. National Comprehensive Cancer Network. Non-Small Cell Lung Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Versión 3.2020. Available online: https://www2.tri-kobe.org/nccn/guideline/lung/english/non_small.pdf (accessed on 15 December 2021).
38. Thakur, S.K.; Singh, D.P.; Choudhary, J. Lung cancer identification: A review on detection and classification. *Cancer Metastasis Rev.* **2020**, *39*, 989–998. [CrossRef] [PubMed]
39. Shinde, A.; Li, R.; Kim, J.; Salgia, R.; Hurria, A.; Amini, A. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for early-stage lung cancer in the elderly. *Semin. Oncol.* **2018**, *45*, 210–219. [CrossRef] [PubMed]
40. Lortet-Tieulent, J.; Soerjomataram, I.; Ferlay, J.; Rutherford, M.; Weiderpass, E.; Bray, F. International trend in lung cancer by histological subtype: Adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. *Lung Cancer* **2014**, *84*, 13–22. [CrossRef]
41. Curado, M.P.; S, B.E.H.R.; Storm, H.; Ferlay, J.; Heanue, M.; Boyle, P. Cancer incidence in five continents. Volum IX. *Chem. Eng. J.* **2007**, *160*, 518–525.
42. Guarga, L.; Ameijide, A.; Marcos-Gragera, R.; Carulla, M.; Delgadillo, J.; Borràs, J.M.; Galceran, J. Trends in lung cancer incidence by age, sex and histology from 2012 to 2025 in Catalonia (Spain). *Sci. Rep.* **2021**, *11*, 23274. [CrossRef] [PubMed]
43. Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica. *Pautes per a l'harmonització Del Tractament Farmacoterapèutic Del Càncer de Pulmó No Microcític Metastàtic. Versió 2.0*; Servei Català de la Salut: Barcelona, Spain, 2022; pp. 1–107.
44. Carroll, R.; Bortolini, M.; Calleja, A.; Munro, R.; Kong, S.; Daumont, M.J.; Penrod, J.R.; Lakhdari, K.; Lacoïn, L.; Cheung, W.Y. Trends in treatment patterns and survival outcomes in advanced non-small cell lung cancer: A Canadian population-based real-world analysis. *BMC Cancer* **2022**, *22*, 255. [CrossRef]
45. Raphael, J.; Richard, L.; Lam, M.; Blanchette, P.S.; Leigh, N.B.; Rodrigues, G.; Trudeau, M.F.; Krzyzanowska, M.K. Utilization of Immunotherapy in Patients with Cancer Treated in Routine Care Settings: A Population-Based Study Using Health Administrative Data. *Oncologist* **2022**, *27*, 675–684. [CrossRef] [PubMed]
46. European Society for Medical Oncology (ESMO); International Society for Geriatric Oncology (SIOG). *ESMO Handbook of Cancer in the Senior Patient*, 2nd ed.; European Society for Medical Oncology: Lugano, Switzerland, 2015; pp. 1–167.
47. Haanen, J.B.A.G.; Califano, R.; Lugowska, I.; Chiara, M. *ESMO Handbook of Immun-Oncology*, 1st ed.; European Society for Medical Oncology: Lugano, Switzerland, 2018; pp. 1–389.
48. Gandhi, L.; Rodriguez-Abreu, D.; Gadgeel, S.; Esteban, E.; Felip, E.; De Angelis, F.; Domine, M.; Clingan, P.; Hochmair, M.J.; Powell, S.F.; et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* **2018**, *378*, 2078–2092. [CrossRef] [PubMed]
49. Antonio, M.; Saldaña, J.; Linares, J.; Ruffinelli, J.C.; Palmero, R.; Navarro, A.; Arnaiz, M.D.; Brao, I.; Aso, S.; Padrones, S.; et al. Geriatric assessment may help decision-making in elderly patients with inoperable, locally advanced non-small-cell lung cancer. *Br. J. Cancer* **2018**, *118*, 639–647. [CrossRef]
50. Guzman, R.; Guirao, À.; Vela, E.; Clèries, M.; García-Altés, A.; Sagarra, J.; Magem, D.; Espinas, J.A.; Grau, J.; Nadal, C.; et al. Outcomes and cost of lung cancer patients treated surgically or medically in Catalunya: Cost-benefit implications for lung cancer screening programs. *Eur. J. Cancer Prev.* **2020**, *29*, 486–492. [CrossRef] [PubMed]
51. Modificació de la Instrucció 04/2018, Reordenació de L'atenció Oncològica D'alta Especialització. CatSalut. Available online: https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/1323.3/catsalut_instruccio_01_2019.pdf?sequence=8&isAllowed=y (accessed on 8 June 2022).
52. Manchon-walsh, P.; Aliste, L.; Espin, J.A. Improving survival and local control in rectal cancer in Catalonia (Spain) in the context of centralisation: A full cycle audit assessment. *Eur. J. Surg. Oncol.* **2016**, *42*, 1873–1880. [CrossRef]
53. Chen, D.S.; Mellman, I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature* **2017**, *541*, 321–330. [CrossRef]
54. Reck, M.; Rodriguez-Abreu, D.; Robinson, A.; Hui, R.; Csoszi, T.; Fulop, A.; Gottfried, M.; Peled, N.; Tafreshi, A.; Cuffe, S.; et al. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J. Clin. Oncol.* **2019**, *37*, 537–546. [CrossRef] [PubMed]
55. Sud, A.; Jones, M.E.; Broggio, J.; Loveday, C.; Torr, B.; Garrett, A.; Nicol, D.L.; Jhanji, S.; Boyce, S.A.; Gronthoud, F.; et al. Collateral damage: The impact on outcomes from cancer surgery of the COVID-19 pandemic. *Ann. Oncol.* **2020**, *31*, 1065–1074. [CrossRef]
56. Maringe, C.; Spicer, J.; Morris, M.; Purushotham, A.; Nolte, E.; Sullivan, R.; Rachet, B.; Aggarwal, A. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: A national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol.* **2020**, *21*, 1023–1034. [CrossRef]
57. Passaro, A.; Bestvina, C.; Velez Velez, M.; Garassino, M.C.; Garon, E.; Peters, S. Severity of COVID-19 in patients with lung cancer: Evidence and challenges. *J. Immunother. Cancer* **2021**, *9*, e002266. [CrossRef]
58. Gouliaev, A.; Risikesan, J.; Christensen, N.L.; Rasmussen, T.R.; Hilberg, O.; Ibsen, R.; Løkke, A. Direct and indirect economic burden of lung cancer in Denmark a nationwide study. *Eur. Clin. Respir. J.* **2021**, *8*, 1951963. [CrossRef] [PubMed]
59. Migliorino, M.R.; Santo, A.; Romano, G.; Cortinovis, D.; Galetta, D.; Alabiso, O.; Carteni, G.; Vari, S.; Fasola, G.; Pazzola, A.; et al. Economic burden of patients affected by non-small cell lung cancer (NSCLC): The LIFE study. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **2017**, *143*, 783–791. [CrossRef] [PubMed]

60. Van der Linden, N.; Bongers, M.L.; Coupé, V.M.H.; Smit, E.F.; Groen, H.J.M.; Welling, A.; Schramel, F.M.N.H.; Uyl-de Groot, C.A. Costs of non-small cell lung cancer in the Netherlands. *Lung Cancer* **2016**, *91*, 79–88. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
61. Verleger, K.; Penrod, J.R.; Daumont, M.M.; Solem, C.; Luo, L.; Macahilig, C.; Hertel, N. Costs and Cost Drivers Associated with Non-Small-Cell Lung Cancer Patients Who Received Two or More Lines of Therapy in Europe. *Clin. Outcomes Res.* **2020**, *12*, 23–33. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

5. RESUM GLOBAL DELS RESULTATS

Els estudis realitzats per aquesta tesi doctoral s'han dissenyat per poder estudiar l'impacte del tractament del càncer de pulmó com a model de tumor de mal pronòstic, en el cost i la supervivència dels pacients a Catalunya. El càncer de pàncrees ha estat analitzat seguint la mateixa aproximació metodològica, i tot i que no ha estat possible incloure'l formalment en aquesta tesi doctoral per motius de temps, es comentarà de forma similar (vegeu ANNEX 1). El resum dels resultats d'aquests estudis es presenten a continuació.

En l'estudi 1, s'ha descrit la tendència de la incidència del càncer de pulmó per edat, sexe i histologia a Catalunya, entre l'any 2012 i 2025. Aquest estudi s'ha realitzat a partir d'un model d'edat-període-cohort utilitzant les dades dels registres poblacionals de càncer de Tarragona i Girona i de l'Institut d'Estadística de Catalunya.

Per el 2012 s'han estimat 4549 nous casos de càncer de pulmó (3666 en homes i 883 en dones). Des de 2012 fins a 2025 es preveu que els nous casos en homes disminueixin un 20,1% (de 3666 fins a 2928 nous casos) principalment en pacients més joves (- 53,7% en pacients < 60 anys; -34,2% en pacients 60–69 anys,). La tendència en dones és diferent, ja que es preveu un increment d'un 42,0% de nous casos (de 883 fins a 1253 nous casos), principalment en el grup d'edat d'entre 60 - 69 anys (+ 136,9%) i 70-79 anys (+ 115,7%), en contrast amb el grup d'edat <60 anys, on s'espera una disminució d'un 57,0%. En pacients majors de 70 anys d'edat d'ambdós sexes, es preveu un increment del 16% en el nombre de nous casos (de 2119 fins a 2458 nous casos).

L'adenocarcinoma és la histologia més comuna del càncer de pulmó en ambdós sexes, i s'espera un creixement d'un 71,1% en dones i un 11,0% en homes. Tot i això, l'augment global de la incidència d'aquest subtipus histològic principalment s'explica per l'augment en dones del grup d'edat de 60-79 anys. El carcinoma de cèl·lules escatoses i carcinoma microcític presenten disminucions d'un 6,6% en dones per els dos subtipus histològics i un 41,4% i 49,3% en homes per a cada subtipus respectivament.

Per tal d'establir la contribució de l'edat, el període i la cohort en els canvis d'incidència observats, el model APC utilitza les dades estimades d'incidència per els anys 2015, 2020 i 2025. En homes fins als 60 anys d'edat, s'observa una disminució de la taxa d'incidència de l'adenocarcinoma als anys 2020 i 2025 respecte l'any 2015 que és l'any de referència, i en dones una disminució en els grups d'edat més joves (<60 anys). Així

mateix, la taxa d'incidència específica per l'any de naixement mostra un augment d'aquesta histologia en homes nascuts abans dels anys cinquanta, mentre que en les cohorts més joves, les taxes disminueixen gradualment i finalment s'estabilitzen. Una tendència semblant es mostra en les dones, tot i que la taxa d'incidència comença a disminuir en les cohorts nascudes després de l'any 1960. Per al carcinoma de cèl·lules escatoses i el carcinoma microcític, en homes s'espera una disminució de la taxa d'incidència per a tots els grups d'edat dels anys 2020 i 2025 i en dones s'espera que augmenti l'any 2025 a partir dels 60 anys. En aquests subtipus histològics, les taxes d'incidència específica per l'any de naixement disminueixen constantment amb l'edat, però en les dones aquest patró només s'observa en pacients nascudes després de l'any 1960.

Finalment els homes nascuts abans de l'any 1960 mostren un risc relatiu més elevat de desenvolupar càncer de pulmó de qualsevol tipus histològic. En canvi, en les dones aquest risc relatiu és més alt en la cohort que va néixer entre l'any 1958 i 1963.

En l'estudi 2, es descriuen els canvis dels patrons terapèutics utilitzats per el tractament del càncer de pulmó durant l'any 2014 respecte l'any 2018 a Catalunya. Així mateix, avalua el cost associat per el mateix període i l'impacte de la supervivència dels pacients fins al desembre de 2021. Aquest estudi observacional de cohorts i retrospectiu utilitza dades de vida real contingudes en diferents registres assistencials centralitzats de Catalunya.

S'han identificat 3412 i 3609 pacients amb un primer tractament l'any 2014 i l'any 2018, respectivament. La majoria dels pacients eren homes (79% [n = 2702] el 2014 i 77% [n = 2769] el 2018), i més de la meitat dels pacients tenien ≤ 69 anys d'edat (55%, [n = 1858] el 2014 i 59%, [n = 2139] el 2018).

Els patrons de tractament del càncer de pulmó presenten un canvi entre l'any 2014 i l'any 2018, principalment notable en pacients més joves (<60 anys). L'any 2014, el 22% dels pacients es van sotmetre a cirurgia amb intenció curativa i va incrementar fins a un 24% dels pacients durant l'any 2018. El 4% dels pacients se'ls hi va realitzar radioteràpia curativa durant l'any 2014 i aquesta proporció es va mantenir igual per l'any 2018. El 32% i el 30% dels pacients van rebre tractament farmacològic indicat per a malaltia no reseccable l'any 2014 i 2018, respectivament. En els pacients més joves (<60 anys), la proporció la qual es va sotmetre a cirurgia va augmentar del 23% al 27% entre l'any 2014 i l'any 2018, i la proporció de pacients que van rebre tractament farmacològic va disminuir del 46% al 39% durant el mateix període.

Durant l'any 2014 i 2018, 1358 pacients i 1347 pacients respectivament van rebre algun tipus de tractament farmacològic antineoplàstic per als diferents objectius terapèutics: curatiu (neoadjuvant o adjuvant) o augment de la supervivència i qualitat de vida. L'any 2014 el 64% dels pacients van rebre tractament adjuvant amb un anàleg de pirimidina en combinació amb un derivat del platí i va augmentar fins a un 71% dels pacients l'any 2018. Entre els pacients tractats per malaltia no resecable, el 91% dels pacients va rebre un règim basat en quimioteràpia durant l'any 2014 i va disminuir la proporció fins al 82% dels pacients durant l'any 2018. En canvi, la proporció de pacients que van rebre un inhibidor PD1/ PD-L1 com a tractament de primera línia, va passar de cap tractament a un 9% dels pacients durant l'any 2018. Durant el 2014, el 7% dels pacients van rebre un ITK-EGFR, una mica major que el 6 % dels pacient que van rebre aquest tractament l'any 2018. La proporció de pacients amb ITK- ALK o ROS1 incrementa fins a un 1% dels pacients tractats per malaltia no resecable l'any 2018.

La mediana de la supervivència del tots els pacients que van iniciar tractament l'any 2014 s'estima en 9,1 mesos (IC95% 8,4-9,8) i per els pacients que van iniciar tractament l'any 2018 en 10,1 mesos (IC95% 9,2-11,0), amb diferències estadísticament significatives entre ambdós grups. Per els patró terapèutic que inclou cirurgia amb intenció curativa, s'estima una mediana de supervivència de 95,6 mesos per els pacients que van iniciar tractament l'any 2014, mentre que la mediana no es va assolir en els pacients que van iniciar el tractament durant l'any 2018. Per el patró terapèutic basat en la radioteràpia radical, la mediana de la supervivència s'estima en 22,6 mesos (IC95% 19,2-26,0) per els que van iniciar el tractament durant l'any 2014 i en 18,9 mesos (IC95% 13,2-25,0) per els que van iniciar tractament durant l'any 2018. En aquell patró terapèutic que compren tractament sistèmic dirigit a malaltia no resecable, la mediana de la supervivència s'estima en 10,2 mesos (IC95%: 9,4–10,9) per els pacients que van iniciar tractament durant l'any 2014, i en 10,0 mesos (IC95% 9,1–10,5) pels que van iniciar durant l'any 2018. No s'observen diferències estadísticament significatives en funció de l'any d'inici de tractament en els diferents patrons terapèutics. La mediana de la supervivència dels pacients que no van rebre cap intervenció s'ha estimat en 2,1 mesos (IC95% 1,8-2,3) l'any 2014 i en 2,1 mesos (IC95% 1,9-2,4) l'any 2018, i la diferència és estadísticament significativa. Tot i això, per aquest patró terapèutic les medianes de supervivència estimades per grup d'edat no presenten cap diferència estadísticament significativa entre l'any 2014 i 2018. Els resultats corresponents als pacients que no van rebre cap intervenció podrien tenir un biaix relacionat amb la descripció del patró de tractament i/o el seu temps de seguiment degut a la manca d'informació dels procediments rebuts en aquest grup.

El cost mitjà per pacient durant el primer any de tractament l'any 2014 i 2018 va ser de 14.123 EUR (DE 4327) i 14.550 EUR (DE 3880) per els pacients que es van sotmetre a cirurgia; 4655 EUR (DE 3540) i 5873 EUR (DE 6455) per als pacients que van rebre radioteràpia radical i 4.723 EUR (DE 7003) i 6.458 EUR (DE 10.116) per als pacients que van rebre tractaments per a malaltia no resecable. Es van observar diferències estadísticament significatives en cada patró de tractament.

Finalment, la despesa sanitària global per el càncer de pulmó va mostrar un augment d'un 153%, amb valors agregats de 15,7 milions d'euros l'any 2014 i 39,5 milions d'euros l'any 2018.

6. RESUM GLOBAL DE LA DISCUSSIÓ

Els resultats dels estudis d'aquesta tesi doctoral han permès donar resposta a les preguntes plantejades sobre la carrega assistencial i el maneig del càncer de pulmó i pàncrees en el nostre context, així com, establir àrees de millora i obrir noves vies d'investigació.

6.1 CONJUNT DE LES DISCUSIONS

Incidència del càncer de pulmó

A Catalunya, s'estima que els nous diagnòstics de càncer de pulmó disminuiran en termes absoluts des de l'any 2012 fins a 2025. Aquest descens s'observa principalment en homes menors de 70 anys i en menor proporció en dones menors de 60 anys, i és destacable en els subtipus histològics carcinoma de cèl·lules escatoses i carcinoma no microcític. En canvi, en les dones es preveu un increment dels nous casos en pacients majors de 60 anys, lligat principalment a un major diagnòstic d'adenocarcinoma. Aquest subtipus histològic és el que presenta major proporció i increment en nous diagnòstics en ambdós sexes .

El tabaquisme és el factor de risc més rellevant per tots els subtipus histològics de càncer de pulmó, tot i que el carcinoma de cèl·lules escatoses i el carcinoma no microcític son les dues histologies que històricament s'han relacionat amb una major associació (114). Considerant que el temps de latència entre l'exposició als carcinògens del tabac i el desenvolupament de la malaltia és d'aproximadament 30 anys (115), la reducció del tabaquisme observada en homes a finals del segle XX i principis del XXI a Catalunya i Espanya (116)(117)(118) podria explicar la disminució de la incidència global del càncer de pulmó. En homes majors de 70 anys l'estabilització del nombre de casos de càncer de pulmó s'atribueix al pic més alt de les taxes de prevalença del tabac l'any 1980 (116). Els canvis ocasionats en els patrons de tabaquisme de les dones remunten a l'any 1970, moment en que les taxes de prevalença van començar a augmentar assolint el punt màxim l'any 1990 (116), i les quals també podrien explicar l'augment de la incidència de càncer de pulmó en dones majors de 60 anys. Consistent amb els patrons del tabaquisme (117), s'observa un major risc de càncer de pulmó en homes nascuts abans de l'any 1960 i en dones nascudes al voltant d'aquest mateix any.

L'increment de diagnòstics d'adenocarcinoma podria reflectir un augment en el risc de desenvolupar aquest subtipus histològic en població fumadora. Tot i que l'evidència no és suficient per especificar quins són els canvis en el disseny i la composició dels cigarrets que causen aquest augment, sí que suggereix que els cigarrets amb filtres ventilats i amb menys quitrà i nicotina podrien implicar una inhalació més profunda, produint una distribució perifèrica del fum del tabac al pulmó (119)(120)(121). Així mateix, també podria tenir un paper rellevant l'augment dels nivells de nitrosamines específiques del tabac en els cigarrets (119)(120). Per altra banda, el carcinoma de cèl·lules escatoses i el carcinoma no microcític disposen d'un increment més ràpid del risc relatiu de desenvolupar la neoplàsia, associat a una major durada del consum de tabac i una disminució més ràpida d'aquest risc un cop s'ha deixat de fumar (114)(120), fets que podrien explicar la similitud del risc relatiu de les diferents histologies obtingudes en els resultats del primer estudi i l'increment de l'adenocarcinoma en població fumadora o ex-fumadora. Així mateix, la millora de la classificació histològica i les tècniques de diagnòstic podrien associar-se a aquest increment de nous diagnòstics d'adenocarcinoma (121)(122).

En general, els resultats obtinguts sobre les tendències d'incidència en càncer de pulmó en funció del sexe i subtipus histològic, són similars als observats en estudis d'altres regions d'Espanya (9) i/o altres països europeus (120)(123).

La caracterització del tumor és determinant per tal d'establir l'enfocament terapèutic més adequat (69). Els adenocarcinomes presenten trets distintius, com la formació de nòduls o localització perifèrica dels tumors pulmonars, que fan més plausible que el tumor sigui extirpable (43)(46). Així mateix, en pacients no fumadors, els adenocarcinomes presenten una TMB més baixa en comparació amb altres histologies de càncer de pulmó, i major proporció de pacients amb alteracions genètiques, com mutacions a *EGFR* o reordenacions dels gens *ALK* o *ROS1* (9)(124)(125). Actualment, aquestes alteracions genètiques són biomarcadors predictius de la patologia i bones dianes terapèutiques de determinats tractaments farmacològics (69)(124). En canvi, per aquesta histologia la immunoteràpia té un menor benefici clínic i sol estar indicada en línies de tractament posteriors (69)(124).

El carcinoma de cèl·lules escatoses i el carcinoma microcític presenten un creixement més difús, localització central i invasió d'estructures adjacents que dificulten la resecció del tumor (43)(44) (45)(46). Així mateix, són tumors immunogènics amb una elevada TMB associada a l'exposició del tabac (9)(124)(125)(123). En el cas del carcinoma de cèl·lules escatoses l'elevat nombre de mutacions somàtiques promou l'activitat immunoterapèutica implicant un millor benefici clínic per aquests pacients (9)(124)(125).

Els assajos clínics dels inhibidors de PD1/PD-L1 han mostrat un augment en les taxes de supervivència global d'aquests pacients i una menor presència d'efectes adversos i/o toxicitat (69)(124). En canvi, en el carcinoma microcític, tot i ser un dels tumors amb major TMB, presenta un fenotip immunosupressor que afecta la immunitat innata i de les cèl·lules T que podria explicar el baix benefici clínic de la immunoteràpia en aquests pacients (125)(126)(127)(128).

Patrons terapèutics utilitzats i el seu impacte en la supervivència dels pacients i cost del tractament del càncer de pulmó

Per altra banda, en els pacients amb diagnòstic de càncer de pulmó s'observa un canvi en el patró terapèutic utilitzat i un augment en el nombre de pacients en tractament entre el anys 2014 i 2018. En particular, s'identifica un creixement del 22% al 24% de pacients sotmesos a cirurgia amb intenció curativa, i una disminució del 32% al 30% de pacients en tractament sistèmic dirigit a tumor no resecable. Aquests canvis son més notables en pacients menors de 60 anys, i podrien associar-se a un increment en el nombre de pacients amb tumors resecables. Aquest increment pot ser conseqüència d'una major proporció de diagnòstics de la malaltia en fases inicials, ja sigui per un ús de tècniques d'imatge més sensibles (62)(72) o a causa de l'augment de pacients diagnosticats d'adenocarcinoma de pulmó, tal i com hem observat en el primer estudi, així com a un increment en el nombre de pacients amb major capacitat de tolerar una cirurgia complexa ja sigui per l'edat en el moment del diagnòstic, estat clínic o funcional (71)(129).

Per els pacients amb patrons terapèutics que inclouen cirurgia amb intenció curativa, s'estima una mediana de la supervivència major que en els pacients en tractament amb radioteràpia amb intenció curativa, en tractament farmacològic dirigit a malaltia no resecable o els que no reben cap teràpia sistèmica. Així mateix, no es presenten diferències estadísticament significatives en les supervivències dels pacients operats l'any 2014 respecte l'any 2018. Això suggereix que no hi ha hagut canvis en els resultats en salut ni en la qualitat de l'atenció mèdica d'aquests pacients, des de que l'any 2012 a Catalunya es va centralitzar la realització d'aquestes cirurgies d'alta complexitat en hospitals de referència (130)(131).

L'any 2014, el 91% dels pacients tractats per malaltia no resecable van iniciar un règim basat en quimioteràpia, proporció que va disminuir fins a un 82% dels pacients l'any

2018. En un context on existeixen necessitats clíniques no cobertes la disposició de nous tractaments pot implicar un canvi en la pràctica clínica. Es per això, que la inclusió en la prestació farmacèutica l'any 2017 de la primera immunoteràpia com a tractament de primera línia per malaltia metastàtica, podria explicar el canvi en les proporcions d'ús de la quimioteràpia entre l'any 2014 i 2018. Tanmateix, aquest tractament només es va finançar per a la indicació de carcinoma no microcític, amb una expressió de PD-L1 en el tumor del 50% o major (69), el qual representa entre el 24% i el 60% dels pacients amb aquesta histologia (132)(133).

L'ús de la immunoteràpia hauria de comportar beneficis en la supervivència dels pacients amb càncer de pulmó, especialment en pacients amb malaltia no reseccables en el moment del diagnòstic (69) (124)(134) (135)(136). No obstant, no s'ha observat cap canvi significatiu en la supervivència d'aquests pacients que van iniciar tractament l'any 2014 respecte l'any 2018. Aquests resultats es podrien explicar per la baixa proporció de pacients tractats amb immunoteràpia (9%), en un escenari on probablement l'inici del tractament es realitza en pacients amb pitjor pronòstic i en un context on els pacients haurien rebut un conjunt més ampli d'intervencions que podrien emmascarar l'efecte d'aquests fàrmacs.

Tanmateix, també cal tenir en compte que la supervivència dels pacients amb càncer de pulmó podria veure's afectada per l'impacte de la pandèmia de la COVID-19; en particular en aquells pacients amb un primer tractament l'any 2018. Alguns estudis han mostrat una disminució de la supervivència del càncer en general, associada al retard en el diagnòstic de la malaltia, realització de la cirurgia i/o a l'inici del tractament farmacològic a causa de les mesures de la pandèmia (137)(138), així com un augment del risc de mort per infecció en pacients que ja eren vulnerable com a conseqüència del seu estat immunodeprimat, la seva edat avançada i/o comorbiditats (139)

Tot i que no s'han observat canvis significatius en la supervivència, sí que s'ha obtingut un augment significatiu del cost mitjà per pacient durant el primer any de tractament l'any, dels pacients que l'han iniciat l'any 2014 respecte l'any 2018. Així mateix, la despesa sanitària també ha mostrat un increment rellevant. En general, aquests increments monetaris estan relacionats amb el cost dels tractaments farmacològics dirigits a estadis avançats del càncer de pulmó (recurrència del tumor o no reseccable en el moment del diagnòstic), i podria explicar-se per la inclusió de la immunoteràpia i noves teràpies dirigides a dianes accionables en la prestació farmacèutica, medicaments els quals estan associats a preus elevats. Aquests increments també es poden vincular a un major nombre de pacients en tractament i una durada més llarga d'aquests,

probablement per proporcionar un major benefici clínic als pacients respecte la quimioteràpia (78)(140).

Malgrat que s'han implementat diverses mesures per a la gestió dels preus i l'accés dels nous medicaments, el cost del tractament del càncer de pulmó continua creixent (113). Es preveu que aquesta tendència continuï augmentant encara més, ja que des de l'any 2019 fins a 2022 s'han finançat 5 noves molècules i 14 noves indicacions diferents per el tractament del càncer de pulmó. Aquests nous tractaments dirigits a diferents biomarcadors estan indicats per a pacients que anteriorment haurien rebut quimioteràpia, cures pal·liatives o algun tractament de suport, son règims que contenen múltiples fàrmacs innovadors, (ICI en combinació amb un altre ICI i/o quimioteràpia i/o antiangiogènics), impliquen un posicionament de fàrmacs genèrics i/o biosimilars en línies de tractament posteriors (com ara erlotinib, gefitinib, bevacizumab, etc), substitueixen les primeres generacions d'algun grup de fàrmacs (brigatinib, alectinib o lorlatinib en substitució de crizotinib) o fomenten l'aparició de noves seqüències que contemplen major nombre de tractaments innovadors (lorlatinib després de rebre algun altre ITK-ALK) (78).

En un estudi descriptiu i retrospectiu addicional (veure ANNEX 2) es confirma aquest increment en el nombre de pacients en tractament i l'augment de la despesa farmacèutica en un període de temps major al de l'estudi 2. En particular, s'observa un increment del 79% dels pacients que reben algun tractament farmacològic des de l'any 2014 fins a l'any 2021, i en el cas de la despesa farmacèutica l'increment és d'un 418% per a la utilització de qualsevol tractament farmacològic. La proporció de pacients que han rebut immunoteràpia representa un 35% de tots els pacients en tractament sistèmic durant l'any 2021, amb una despesa de 23,3M€ que correspon al 48% de tota la despesa farmacèutica per a càncer de pulmó per aquell mateix any.

Així mateix, es preveu que es continuïn incorporant nous tractaments per el càncer de pulmó en la prestació farmacèutica del SNS. Per exemple, poden ser candidats a incloure's a curt termini tractaments farmacològics ja aprovats per la EMA i dirigits a noves dianes terapèutiques com translocacions de *RET* (pralsetinib o selpercatinib), mutacions *MET* exó 14 (tepotinib o capmatinib), mutació *EGFR* exó 20 (amivantamab), fusió *NTRK* (entrectinib o larotrectinib) o mutacions a *KRAS G12* (sotorasib) (25)(140).

En el cas del carcinoma microcític, també estan en desenvolupament clínic altres règims dirigits a malaltia avançada que contenen múltiples fàrmacs innovadors (ICI en combinació amb un altre ICI i/o quimioteràpia) o noves molècules dirigides a

biomarcadors de les vies de senyalització de la patogènesis d'aquesta histologia, com ara els inhibidors PARP, d'aurora kinasa, ATR, CHK1, DLL3, MYC, etc (25)(128).

Finalment, també es preveu que els medicaments dirigits a biomarcadors s'incloguin en la pràctica clínica habitual per a l'abordatge de fases inicials de la malaltia amb un objectiu terapèutic curatiu (tractament neoadjuvant o adjuvant). L'any 2022 es va finançar el primer tractament adjuvant dirigit a mutacions *EGFR* (osimertinib), i s'espera que a curt termini també s'inclogui la immunoteràpia (pembrolizumab, nivolumab o atezolizumab), que actualment s'està estudiant en diferents assajos clínics i sembla que podria aportar algun benefici clínic en aquest context (25)(141)(142)(143)

Edat dels pacients amb càncer de pulmó

Els resultats dels estudis d'aquesta tesi, suggereixen que en els propers anys incrementi en un 16% els nous diagnòstics de càncer de pulmó en pacients d'edat avançada (>70 anys) d'ambdós sexes. Tot i això, en la pràctica clínica no s'identifiquen canvis significatius en la utilització dels patrons terapèutics en pacients majors de 60 anys. L'edat cronològica per si sola no es considera la mesura més adequada per estimar l'esperança de vida i/o la reserva funcional, ni tampoc és una contraindicació per a la prescripció del tractament farmacològic. Tanmateix, els pacients d'edat avançada presenten de manera més freqüent canvis fisiològics a causa d'òrgans envellits, comorbiditats (insuficiència renal, hepàtica i medul·la òssia) i una menor reserva funcional, que poden condicionar l'operabilitat del pacient o l'elegibilitat i la tolerabilitat d'alguns tractaments, especialment les combinacions d'immunoteràpia i quimioteràpia (69)(71) (77)(129) (144) (145)(146). Per aquest motiu, en pacients oncogeriatrics es requereix un enfocament individualitzat per a la presa de decisions terapèutiques, que pot requerir d'una avaluació geriàtrica integral realitzada per especialistes en geriatría (69)(129)(145).

Patrons terapèutics utilitzats i el seu impacte en la supervivència i cost del tractament del càncer de pàncrees

En el moment de redactar aquesta tesi doctoral ja es disposa dels resultats inicials de l'impacte clínic i econòmic de la utilització dels tractaments per el càncer de pàncrees en la pràctica clínica (veure ANNEX 1). Aquest estudi observacional de cohorts i

retrospectiu descriu els patrons terapèutics utilitzats per el tractament del càncer de pàncrees entre l'any 2014 i 2018 a Catalunya.

Els resultats d'aquest estudi mostren que el càncer de pàncrees es diagnostica amb major freqüència en pacients d'edat avançada. També que en edats més avançades, els pacients reben amb menor freqüència cirurgia amb intenció curativa o tractaments farmacològics. En general, la presència de comorbiditats, menor reserva funcional, fragilitat i/o canvis farmacodinàmics propis de l'edat avançada, solen condicionar l'elegibilitat i tolerabilitat dels tractaments (144)(147).

Solament el 18% dels pacients es van sotmetre a cirurgia amb intenció curativa, amb una disminució significativa en la proporció de pacients d'edat avançada. La meitat dels pacients amb resecció quirúrgica van ser tractats posteriorment amb quimioteràpia adjuvant, tot i que en el cas dels pacients >80 anys aquesta proporció va ser menor. El tractament farmacològic més utilitzat en pacients de qualsevol edat va ser la gemcitabina en monoteràpia, règim que sol administrar-se en pacients amb un pitjor estat funcional (80)(84)(98). Per aquests pacients que van rebre cirurgia amb intenció curativa, s'estima una mediana de supervivència major que en els pacients que van rebre tractaments farmacològics dirigits a malaltia no resecable, tractament paliatiu o de suport tal i com ja s'ha descrit en altres estudis (148)(149)(150)(151). Així mateix, també s'observa una supervivència significativament major en aquells pacients més joves (<60 anys).

Per altra banda, també es mostra una menor proporció de pacients amb malaltia no resecable i candidats a tractament farmacològic en els grups de pacients de major edat. El tractament farmacològic més utilitzat en pacients <80 anys amb recidiva del tumor o malaltia no resecable al diagnòstic, va ser la combinació de gemcitabina amb paclitaxel, següidament de la gemcitabina en monoteràpia, règim que augmenta la seva proporció d'ús amb l'edat dels pacients. Així mateix, el FOLFIRINOX s'identifica en una baixa proporció de pacients en qualsevol edat. Aquesta utilització probablement reflexa, d'una banda l'elevada toxicitat de FOLFIRINOX i paclitaxel (80)(98)(152)(153)(154), i per l'altra l'edat dels pacients de l'estudi, la qual segurament podria estar associada a un pitjor estat funcional i/o major presència de comorbiditats que contraindiquen l'ús d'aquests tractaments. En general la supervivència de pacients amb malaltia no resecable és menor a un any. No obstant, els pacients d'edat avançada tributaris de tractament farmacològic presenten supervivències comparables a la dels pacients més joves. En aquest context, tot i que els canvis farmacodinàmics en els pacients d'edat avançada podrien associar-se a una major resistència a la quimioteràpia (147), els resultats suggereixen que l'edat *per se* no és el factor determinant, sinó que ho són la fragilitat i/o la carrega de morbiditat del pacient. Per tant, realitzar una valoració oncogeriàtrica

adequada és un factor clau per aquests pacients, per tal de garantir que s'ofereix el tractament més adequat en funció del seu estat funcional, fragilitat i/o presència de comorbiditats (98).

Tot i que existeixen múltiples fàrmacs en desenvolupament, fins a data d'avui encara no hi ha cap tractament que aportï un clar benefici clínic addicional per als pacients amb càncer de pàncrees (84)(151)(155)(156). Aquesta neoplàsia sol presentar abundant estroma fibròtic que implica una extensa desmoplàsia en el tumor primari, ambdós associats a un mal pronòstic per afavorir la progressió de la malaltia i limitar l'accés dels tractaments a dins del tumor (7)(151)(157)(158). Això podria explicar la resistència a la quimioteràpia i el fracàs de la teràpia dirigida inhibidora del factor de creixement de l'endoteli vascular o dels inhibidors multikinasa amb activitat antioangiogènica (7)(151)(157)(158). A més a més, aquesta neoplàsia també presenta un microambient immunosupressor, escassa infiltració de cèl·lules T i baixa càrrega mutacional, factors que s'associen al baix benefici clínic de la immunoteràpia (ICI i vacunes terapèutiques) (84)(155)(156)(157)(158).

El cost mitjà per pacient durant el primer any de tractament i durant tot el tractament, disminueix amb l'edat i s'associa a un menor intervencionisme per als pacients. El patró del cost, també suggereix un major ús de tractaments en monoteràpia en els pacients d'edat més avançada, així com una discontinuació precoç d'aquests tractaments probablement a causa de la seva toxicitat o incidència d'efectes adversos no manejables en pacients més complexes (80)(98)(147)(144).

En general, aquests resultats plantegen que actualment els tractaments són insuficients, i que existeixen poques opcions amb intenció curativa i/o terapèuticament efectives per a la majoria dels pacients amb càncer de pàncrees. Per tant, es pot concloure que existeix una elevada necessitat no coberta, tant en el diagnòstic precoç del tumor, com en el seu tractament una cop diagnosticat (159).

Finalment, en una propera etapa també seria d'interès estudiar l'impacte clínic i econòmic d'altres neoplàsies amb baixa supervivència en el moment del diagnòstic, com ara el càncer d'esòfag o càncer hepàtic.

6.2 IMPLICACIONS PER EL SISTEMA SANITARI

A partir de la interpretació d'aquests resultats s'han pogut identificar necessitats clíniques i assistencials no cobertes relacionades amb els registres de dades, anàlisis d'estudis observacionals i/o dades de vida real i planificació dels recursos assistencials.

Això ha permès definir línies de treball amb potencials implicacions per el sistema de salut català, algunes de les quals ja estan definides en el Plan de Salut general o els específics, i d'altres, son noves propostes que poden ser d'interès a considerar en un futur per a diferents àrees del sistema de salut.

Registres de dades i anàlisis d'estudis observacionals i/o dades de vida real

- Establir estàndards i bones pràctiques de recollida de dades per als diferents registres centralitzats de Catalunya, per tal de definir la qualitat i garantir-la al llarg del temps .
- Crear una infraestructura tecnològica que permeti integrar la informació disponible d'altres plataformes en un únic registre i disposar de sistemes d'informació per poder gestionar i explotar una magnitud de dades elevada en temps real.
- Fomentar la disponibilitat d'informació de registres no propis del Departament de Salut de Catalunya. En el cas dels registres que recullen informació referent als tractaments experimentals, com el registre espanyol d'estudis clínics (REEC) o l'europeu (*European Union clinical trials registre*), definir la informació d'interès a recopilar de manera sistemàtica i a temps real. Així mateix, desenvolupar un registre per centralitzar la informació corresponent a procediments terapèutics realitzats en l'àmbit privat de Catalunya. Si es disposa d'aquesta informació es podrà identificar amb major precisió la càrrega assistencial d'una patologia, determinar els recursos necessaris per el maneig dels pacients d'acord a la seva distribució geogràfica. També permetrà estimar els resultats en salut, independentment de l'àmbit de tractament, els costos relacionats en l'abordatge terapèutic i la previsió de l'impacte econòmic complet pel sistema sanitari.
- Definir la informació necessària per respondre a les preguntes d'interès en els diferents contextos del sistema sanitària de Catalunya i recollir les dades generades en la pràctica clínica, incloent aquelles que provenen de la experiència o resultats reportats pels pacients o població. Garantir la recollida d'aquestes dades de manera sistemàtica i també incloure les dades que provenen de la experiència o resultats reportats pels pacients en els estudis basats en dades de vida real.

- Establir estàndards i bones pràctiques d'anàlisi de les dades, per tal de determinar quins disseny d'estudi proporcionen la evidència adequada per a la presa de decisions en el context de l'avaluació, gestió i/o pràctica clínica.
- Definir el procés per incloure l'evidència que prové d'estudis observacionals i/o basats en dades de vida real, en la presa de decisions en el context de l'avaluació, gestió i/o pràctica clínica. Establir en el procediment la valoració de l'adequació en la implementació i ús d'aquesta informació.
- Formar i capacitar als investigadors i professionals sanitaris amb les competències i habilitats necessàries per al desenvolupament de les activitats relacionades amb la recollida, gestió i anàlisi de les dades. Així mateix, establir els coneixements bàsics requerits per a la valoració de l' evidència aportada per estudis observacionals i/o basats amb dades de vida real, per aquells professionals involucrats en diferents contextos de la presa de decisions.
- Promoure la recerca de desenvolupar estudis observacionals i/o basats en dades dels registres assistencials de Catalunya, a través de fons estructurals del Servei Català de la Salut (CatSalut), Departament de Salut o Departament de Recerca i Universitats . Així mateix, que la evidència generada formi part de la presa decisions i del treball en xarxa del mateix sistema de salut i d'altres sistemes.
- Establir un consens en la metodologia per determinar el cost del tractament de les malalties oncològiques i no oncològiques, amb el propòsit de poder comparar entre diferents zones geogràfiques i/o entre diferents patologies.

Planificació dels recursos assistencials

- Explorar la viabilitat d'implementar un programa de cribratge del càncer de pulmó amb l'objectiu de millorar la capacitat de diagnosticar la neoplàsia en estadis inicials de la malaltia on el tumor encara és potencialment resecable. Aquest programa de cribratge es pot basar en les recomanacions indicades pel consell científic assessor de la Unió Europea, les quals apunten realitzar un seguiment més estret mitjançant una TC a dosis baixes, a població amb major risc de desenvolupar la neoplàsia i que compleixi determinats criteris de consum de tabac (pacients d'edats entre 50-80 anys, fumadors o que han deixat de fumar fa <15 anys i que tenen o han tingut un consum d'uns 20 paquets l'any).

- Implementar les iniciatives definides a nivell Europeu en el *Bratislava Statement*, les quals inclouen entre d'altres, una millora en la capacitat de diagnosticar el càncer de pàncrees en estadis inicials de la malaltia. Concretament, especifiquen la necessitat d'un seguiment més estret mitjançant tècniques d'imatge de la població amb antecedents familiars de càncer de pàncrees o que siguin portadors de les mutacions *CDKN2A* o *STK11*, independentment de la seva historia familiar.
- Valorar la inclusió del biomarcador sanguini sAXL en els panells de detecció oncològics per el diagnòstic diferencial i precoç del càncer de pàncrees, en les guies de pràctica clínica i/o recomanacions de les institucions de Catalunya. L'objectiu és augmentar la proporció de pacients diagnosticats amb lesions precursorses o estadis inicials del càncer de pàncrees, moment en que el tumor encara és potencialment resecable.
- Garantir la disponibilitat d'equips multidisciplinaris que incloguin especialistes en geriatria en els hospitals on es tractin pacients oncològics. El diagnòstic i el tractament dels pacients oncogeriàtrics estan associats a determinats reptes i complexitats relacionats amb els canvis fisiològics per l'envelliment dels òrgans, menor reserva funcional, major fragilitat, presència de comorbiditats i polimedicació.
- Garantir la determinació de les alteracions genètiques i moleculars dels nous tractaments, adequant els panells de detecció tal i com s'estableix al Programa d'oncologia de precisió del Servei Català de la Salut (160). El nombre de tractaments farmacològics aprovats i finançats que van dirigits a biomarcadors diferents dels ja establerts en la pràctica clínica, requereix d'una actualització periòdica per fomentar l'accés equitatiu per tots els pacients.
- Promoure la recerca en el desenvolupament de nous tractaments farmacològics més eficaços i tolerables, basats en els últims coneixements moleculars del càncer de pàncrees (p. exemple sAXL associat a major invasió de cèl·lules tumorals i pitjor pronòstic) que permetin tractar a pacients amb malaltia no resecable, fràgils i amb comorbiditats freqüents de la edat avançada.

6.3 LIMITACIONS DELS ESTUDIS

En general, els estudis observacionals i/o basats en dades de vida real comporten una sèrie de limitacions relacionades amb el gran volum d'informació, velocitat de disposició, heterogeneïtat i diferents nivells de qualitat de les dades.

En el cas de l'estudi basat en dades dels registres poblacionals del càncer de Catalunya (Registre del Càncer de Tarragona i Registre del Càncer de Girona), s'identifiquen les limitacions següents:

- No es disposa de dades d'incidència de càncer de tot Catalunya, únicament de les províncies de Tarragona i Girona corresponent al 20% de la població catalana. Per aquest motiu, s'assumeix que la taxa és homogènia per tot el territori català, i aquesta s'obté a partir de les taxes agregades d'incidència de càncer de Girona i Tarragona.
- Les dades dels registres poblacionals provenen de diferents fonts d'informació de l'àrea geogràfica que cobreix el registre (província de Tarragona o Girona). Aquesta informació es pot extreure d'altres hospitalàries de pacients ingressats per alguna neoplàsia a qualsevol centre (públics, privats o concertats), informes de laboratori d'anatomia patològica, procediments que provenen d'àmbits com l'atenció sanitària, especialitzada o hospital de dia, registre de mortalitat on inclouen els certificats de defunció, etc. Així mateix, el control de qualitat d'aquestes dades implica quasi sempre consultar les històries clíniques dels pacients en els diferents centres sanitaris on han estat diagnosticats i/o tractats. Per aquest motiu, disposar de dades dels registres poblacionals implica d'un període de temps rellevant. Per a la realització del primer estudi les dades del Registre del Càncer de Tarragona i Registre del Càncer de Girona corresponen al període 1994-2012.
- En el moment de la realització del primer estudi, determinada informació clínica d'interès, com ara l'estadi del tumor en el moment del diagnòstic o presència de biomarcadors de pronòstic o predictors de la resposta terapèutica no estaven disponibles en els registres poblacionals del càncer per tot el conjunt de pacients amb càncer de pulmó.
- Per estimar i projectar les tendències dels nous casos a 2018 i 2025, el mètode utilitzat contempla les estimacions de població futures. Es per això que canvis en les tendències de població més recents, en l'estimació de la població futura

i en la distribució de d'edat podrien alterar significativament la precisió d'aquestes prediccions.

- En el model d'edat-període-cohort utilitzat per el primer estudi, el nombre de pacients amb histologia escatosa i microcítica és baix, i podria comprometre la potència de l'anàlisi estadística.
- La complexitat d'establir una relació entre l'evolució de la incidència del càncer de pulmó i els canvis en els patrons de tabaquisme o tipus de tabac consumit (cigarretes amb baix contingut de nicotina, amb/sense filtres, dispositius electrònics que alliberen nicotina o las pipes d'aigua).

Dels estudis basats en dades dels registres assistencials o administratius centralitzats de Catalunya, s'identifiquen les limitacions següents:

- En el moment de la realització del segon i tercer estudi (ANNEX 1), diversa informació clínica d'interès no estava disponible en els registres assistencials centralitzats, com per exemple determinades característiques del tumor (histologia, estadiatge o biomarcadors), del pacient, (estat funcional i comorbiditats), o del tractament (indicació de la quimioteràpia o radioteràpia), etc. En conseqüència, per aquests estudis s'ha realitzat una aproximació pragmàtica que permet una descripció útil de la pràctica clínica i es base en la categorització dels pacients d'acord als procediments rebuts durant el període d'estudi..
- Tampoc es recull de forma sistemàtica dades de procediments intervencionistes relacionats amb els tractaments pal·liatius en centres de salut de llarga estància, ni els costos d'aquests procediments. L'absència d'aquestes dades poden implicar un biaix de selecció i informació, i per tant els resultats del segon i tercer estudi s'han d'interpretar d'acord a aquesta limitació.
- La població d'estudi corresponent als pacients amb càncer de pulmó o pàncrees pot presentar biaix de selecció , ja que la seva identificació s'ha basat en la informació sobre l'ingrés hospitalari en centres d'atenció especialitzada i hospitalària d'aguts.
- Durant el període d'estudi s'han modificat els termes clínics de la versió CIM9 i CIM10 en els registres assistencials centralitzats de Catalunya. Tot i que s'ha revisat exhaustivament la classificació de pacients, aquesta modificació pot implicar algun error en la classificació.

- Els registres assistencials centralitzats no recopilen informació sobre la participació de pacients en assaigs clínics ni sobre la utilització de recursos en centres privats. Per aquest motiu, és possible que alguns dels pacients del segon i tercer estudi haguessin rebut tractaments experimentals o s'haguessin sotmès a cirurgia o altres tractaments en l'àmbit privat.
- L'absència d'informació sobre l'estat funcional i la comorbiditat dels pacients no permet descriure separadament l'efecte d'aquests paràmetres sobre l'edat i els resultats obtinguts, ni tampoc permet realitzar ajustos específics. En conseqüència, els resultats referits a grups d'edat han de considerar-se en un context pragmàtic i no com una relació causal amb l'edat.
- També cal tenir en consideració, l'impacte de la pandèmia de la COVID-19 en els resultats de supervivència, en particular en aquells pacients amb un primer tractament per al càncer de pulmó l'any 2018.

7. CONCLUSIONS

Els resultats obtinguts dels diferents estudis que contempla aquesta tesis doctoral permeten extreure les conclusions següents en relació al càncer de pulmó a Catalunya:

1. Es preveu que el nombre de nous diagnòstics de càncer de pulmó disminueixi entre l'any 2012 i 2025.
2. La taxa d'incidència de càncer de pulmó estandarditzada per edat varia d'acord al sexe i edat en el moment del diagnòstic, i amb la histologia. Aquestes variacions mostren un augment més destacat de nous pacients d'edat avançada (majors de 70 anys) i de diagnòstics d'histologia d'adenocarcinoma, ambdós factors son determinants per establir un enfocament terapèutic adequat.
3. El patró de tractament més freqüent observat en l'any 2014 i 2018 és el de tractament farmacològic en pacients amb malaltia no resecable, seguit de la cirurgia amb intenció curativa i la radioteràpia amb intenció curativa.
4. Pel que fa als tractaments farmacològics, la proporció de pacients tractats amb immunoteràpia per malaltia no resecable augmenta fins a un 9% dels pacients l'any 2018, en detriment de la proporció de pacients tractats amb quimioteràpia que disminueix entre l'any 2014 i 2018.
5. Entre l'any 2014 i 2018, s'ha observat que la proporció de pacients sotmesos a cirurgia augmenta, principalment en aquells pacients més joves (<60 anys). En canvi, la proporció de pacients que reben tractament farmacològic indicat per a malaltia no resecable disminueix durant el mateix període.
6. Tot i això, el percentatge observat de pacients que rep tractament inicial per malaltia avançada suggereix que encara existeix una elevada necessitat no coberta en el diagnòstic precoç del càncer de pulmó.
7. Els pacients sotmesos a cirurgia amb intenció curativa presenten millor pronòstic que els pacients que van rebre radioteràpia amb intenció curativa, tractaments farmacològics indicats per malaltia no resecable o els que no van rebre cap teràpia sistèmica.
8. En global, s'observen diferències significatives en la supervivència dels pacients amb tractaments iniciats l'any 2014 respecte l'any 2018. No obstant, no es presenten diferències significatives quan s'analitza per els subgrups de patrons terapèutics que inclouen cirurgia i radioteràpia amb intenció curativa o tractaments farmacològics dirigits a malaltia no resecable.

9. El cost per pacient del primer any de tractament i la despesa sanitària augmenta entre l'any 2014 i 2018, principalment per un increment del cost dels tractaments farmacològics. Aquests canvis es poden relacionar amb el finançament de nous tractaments dirigits a biomarcadors durant aquest període, com la immunoteràpia i la teràpia dirigida a dianes accionables.

8. LÍNIES DE FUTUR

D'acord als resultats d'aquesta tesi, es plantegen potencials línies d'investigació futura per millorar el coneixement de la càrrega i maneig del càncer de pulmó i pàncrees a Catalunya, i també per altres neoplàsies,.

- Analitzar l'impacte en el temps i risc de desenvolupar un tumor maligne, al consumir determinats tipus de tabac de comercialització més recent, com ara els dispositius electrònics que alliberen nicotina o les pipes d'aigua.
- Valorar l'impacte en la supervivència i cost de la utilització de fàrmacs dirigits a biomarcadors per el tractament del càncer de pulmó, contemplant un període temporal més recent, i que per tant permeti avaluar els resultats en una cohort de pacients on hi hagi una major proporció en tractament amb aquests fàrmacs.
- Analitzar els patrons terapèutics utilitzats i els resultats en salut dels pacients en tractament per el càncer de pulmó, d'acord a determinats biomarcadors de pronòstic o predictors de la resposta terapèutica, com ara expressió de PD-L1, TMB i diferents alteracions genètiques.
- Replicar l'anàlisi de l'impacte en la supervivència i cost de la utilització de tractaments en altres neoplàsies amb baixa supervivència, on recentment s'hagin finançat noves alternatives terapèutiques o on es prevegi incorporar-ne, per exemple el càncer hepàtic o càncer d'esòfag.
- En el cas de disposar de la informació de manera centralitzada, analitzar els patrons terapèutics utilitzats i els resultats en salut dels pacients en tractament per el càncer de pàncrees, d'acord a l'edat, l'estat funcional i la comorbiditat dels pacients.
- Determinar l'impacte en el diagnòstic i pronòstic del càncer de pàncrees al implementar les iniciatives establertes a nivell Europeu (*Bratislava Statement*), que inclouen el seguiment més estret de la població amb antecedents familiars de càncer de pàncrees o que siguin portadores de las mutacions *CDKN2A* o *STK11*, independentment de la seva historia familiar.

9. ANNEXOS

ANNEX 1

Guarga L, Paco N, Manchon-Walsh P, Vela E, Delgadillo J, Pontes C, Borràs JM. **Management, survival, and costs of pancreatic cancer: population-based observational study in Catalonia.** *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2023**, *20*, 5673. <https://doi.org/10.3390/ijerph20095673>

.

Int. J. Environ. Res. Public Health; quartil (àrea oncologia): Q2



Article

Management, Survival, and Costs of Pancreatic Cancer: Population-Based Observational Study in Catalonia

Laura Guarga^{1,2}, Noelia Paco¹, Paula Manchon-Walsh^{3,4} , Emili Vela^{1,5}, Joaquim Delgadillo⁶ ,
Caridad Pontes^{1,2,5} and Josep Maria Borràs^{3,4,7,*}

- ¹ Catalan Health Service (CatSalut), 08007 Barcelona, Spain; laura.guarga@catsalut.cat (L.G.); npaco@catsalut.cat (N.P.); evela@catsalut.cat (E.V.); cpontes@catsalut.cat (C.P.)
² Department of Pharmacology, Therapeutics, and Toxicology, Autonomous University of Barcelona, 08193 Barcelona, Spain
³ Catalan Cancer Plan, Department of IHealth, IHospitalet del Llobregat, 08908 Barcelona, Spain; pmanchon@iconcologia.net
⁴ Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), 08006 Barcelona, Spain
⁵ Digitalization for the Sustainability of the Healthcare System (DS3), Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL), 08006 Barcelona, Spain
⁶ Blood and Tissue Bank, 08005 Barcelona, Spain; joaquin.delgadillo@gmail.com
⁷ Clinical Sciences Department, University of Barcelona, Campus de Bellvitge, 08907 Barcelona, Spain
* Correspondence: jmborras@iconcologia.net

Abstract: Aim: Few published studies comprehensively describe the characteristics of patients with pancreatic cancer and their treatment in clinical practice. This study aimed to describe the current clinical practice for treating pancreatic cancer in Catalonia, along with the associated survival and treatment costs. Methods: A retrospective observational cohort study in patients diagnosed with pancreatic cancer from 2014 to 2018, using data from the healthcare records of the Public Health System of Catalonia, was conducted. Treatment patterns and costs were described by age groups from 2014 to 2018, with survival reported until December 2021. Results: The proportion of patients receiving surgery with curative intent was low, especially in older patients (23% of patients <60 years and 9% of patients ≥80 years). The percentage of patients treated with drugs for unresectable disease also decreased with age (45% of patients <60 years and 8% of patients ≥80 years). Although age was associated with significant differences in survival after curative surgery, no differences attributable to age were observed in patients who received pharmacological treatment for unresectable disease. In patients under 60 years of age, the mean cost of the first year of treatment was EUR 17,730 (standard deviation [SD] 5754) in those receiving surgery and EUR 5398 (SD 9581) in those on pharmacological treatment for unresectable disease. In patients over 80, the mean costs were EUR 15,339 (SD 2634) and EUR 1845 (SD 3413), respectively. Conclusions: Half of the patients diagnosed with pancreatic cancer did not receive specific treatment. Surgery with curative intent was associated with longer survival, but only 18% of (mostly younger) patients received this treatment. Chemotherapy was also used less frequently in patients of advanced age, though survival in treated patients was comparable across all age groups, so careful oncogeriatric assessment is advisable to ensure the most appropriate indication for eligibility in older patients. In general, earlier diagnosis and more effective pharmacological treatments are necessary to treat frail patients with high comorbidity, a common profile in older patients.

Keywords: pancreatic cancer; real-world data; early diagnosis; overall survival; treatment cost; oncogeriatric



Citation: Guarga, L.; Paco, N.; Manchon-Walsh, P.; Vela, E.; Delgadillo, J.; Pontes, C.; Borràs, J.M. Management, Survival, and Costs of Pancreatic Cancer: Population-Based Observational Study in Catalonia. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2023**, *20*, 5673. <https://doi.org/10.3390/ijerph20095673>

Received: 7 March 2023

Revised: 11 April 2023

Accepted: 26 April 2023

Published: 28 April 2023



Copyright: © 2023 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Pancreatic cancer was the seventh most common cancer in Europe and the fourth leading cause of cancer-related death in 2020, with a standardized mortality rate of 18.6

per 100,000 population [1]. The high mortality could be explained because approximately 80% to 85% of patients were diagnosed at advanced stages, when surgical treatment is contraindicated [2]. Thus, the five-year survival might have been less than 7% in all patients in Europe during the period 2000–2007 [2,3], and might have reached 20% in cases where the tumor could be resected [4]. In Spain, there were an estimated 8218 new cases of pancreatic cancer in 2020, and this figure is expected to increase by 45% by 2040 [1].

Over 80% of pancreatic carcinomas could be caused by sporadic mutations, while 10% to 15% could be due to germline mutations [2,5–8]. In general, pancreatic ductal adenocarcinoma is the most frequent type ($\geq 80\%$), followed by neuroendocrine tumors of the pancreas [2,3,8]. These tumors are often diagnosed in older people [2,3,9], with approximately 70% of new cases occurring in patients over 65 years of age in Europe [1]. Age is therefore an important risk factor for the development of this tumor, and it is also a consideration in decisions on the best therapeutic approach to follow [7,10–12]. However, chronological age alone is not the most appropriate measure to estimate life expectancy and/or functional reserve, so treatment decisions in geriatric cancer patients are often informed by a comprehensive geriatric assessment (CGA), which evaluates comorbidities, psychosocial disorders, nutritional status, quality of life, and concomitant treatments in addition to age [10,13,14].

As is mentioned in the Bratislava Statement, in recent years, no specific strategies have been developed for the primary prevention of pancreatic cancer [15], with the exception of smoking prevention measures, which have a limited impact on this tumor [16,17]. This situation could be associated with the lack of knowledge on specific modifiable risk factors or biomarkers that allow for early detection of the disease [5,15,18,19].

Surgery continues to be the most effective option when the tumor is resectable or becomes so after neoadjuvant treatment [2,18]. Some countries have centralized these procedures with the aim of improving the clinical outcomes in patients with pancreatic cancer, reorganizing health services, and changing professionals' specializations [20].

For years, in Europe, pharmacological treatment has been based on chemotherapy schemes; these are selected according to the therapeutic objective (neoadjuvant or adjuvant use, increased survival and quality of life) and the patient's baseline status. Reference regimens include combinations of 5-fluorouracil (5-FU), folinic acid, irinotecan, and oxaliplatin (FOLFIRINOX), gemcitabine plus paclitaxel, nab-paclitaxel, or capecitabine; gemcitabine monotherapy; and capecitabine plus radiotherapy [2,18]. In some palliative situations, palliative radiotherapy and surgical interventions could be used to treat local abdominal complications [2,18]. Over the last decade, no new drugs have been added to the recommendations in the European and Catalan Clinical Practice Guidelines, so for the vast majority of patients with advanced disease, chemotherapy remains the best available treatment [2,18].

However, treatment outcomes in these patients show low success rates. Surgery is effective only for early disease, and the available drugs provide little clinical benefit, probably because of the chemoresistance of this disease [21] and the toxicity of chemotherapy regimens. The risk/benefit ratio is therefore suboptimal, especially in older patients, who have worse tolerability due to greater frailty, more comorbidities, and age-related pharmacodynamic changes [10,14].

In addition, this neoplasm is a clear example of a neglected cancer, with little presence in health system planning, few efforts devoted to research for improving pancreatic cancer care [15], and a low representation of the oncogeriatric population in clinical trials [10,12]. The economic impact of pancreatic cancer treatment is mainly derived from the cost of hospitalization, followed by radiological, surgical, and chemotherapy interventions [22]. Some European countries, such as Sweden or Germany, estimate a cost for the entire treatment of EUR 16,066 to EUR 31,375 per patient [22].

Studies based on real-world and/or observational data are increasingly used for estimating the burden of morbidity in cancer patients, evaluating the efficacy of screening programs and new treatments, and for care planning at the national and regional levels [23]. This type of study makes it possible to describe and assess clinical practice to support decision-

making around healthcare management [24–26]. Few published studies comprehensively describe the characteristics of patients with pancreatic cancer and their treatment in clinical practice [22]; the existing ones focus mainly on one drug or group of drugs or on some tumor subtype [21,27–29]. A comprehensive analysis of pancreatic cancer management according to patient age can help to characterize the effects of both pharmacological treatments and surgery on patient outcomes and the costs that they entail for the health system, helping to identify unmet needs and to support decision-making around the organization and financing of care.

The aim of this study was to describe the treatment patterns, survival, and treatment costs in patients diagnosed with pancreatic cancer from 2014 to 2018 in Catalonia.

2. Methods

This retrospective observational study was performed following the STROBE criteria [30]. Data on treatment patterns and costs were drawn from different healthcare registries in Catalonia for the period from January 2014 to December 2018, and survival was reported until December 2021.

2.1. Data Source

Spain has universal healthcare coverage, with medicines financed through the same reimbursement scheme across the country. That said, the management of the National Health System is fully devolved to the regions, which have heterogeneous arrangements for the organization and financing of their respective health systems [31]. The Catalan Health Service operates through a multiprovider system, known as the Integrated Public Health System of Catalonia (SISCAT), contracting healthcare services. It includes 68 hospitals, serving a population of 7.7 million people [32]. Electronic medical records with data on clinical practice are centrally managed, and these sources were used to draw data for this study [32–34]:

The hospital discharge minimum basic data set, which contains data related to acute hospital care and surgery;

Hospital outpatient drug registry, with clinical data on drug prescriptions from different therapeutic areas (excluding chemotherapy);

The Datamart Billing Service, which provides billing data for hospital drugs provided on an outpatient basis (including chemotherapy);

The Central Registry of Insured Persons, which is a repository of demographic data on all people covered by CatSalut.

The centralized registries lack some relevant information, for example, tumor-related variables (histology, stage, biomarkers), clinical characteristics (functional status, comorbidities), and prescribed treatments (indication for chemotherapy or palliative radiotherapy). Similarly, the registries do not contain information on palliative treatment delivered in long-term centers or outside acute hospitals, and there is not any centralized billing record detailing the cost of palliative care procedures or social and health care interventions in settings other than primary care or acute hospitals.

2.2. Study Population

Patients with a diagnosis of pancreatic cancer (International Classification of Diseases, 10th revision [ICD-10], codes C25; Supplementary material Table S1) on their hospital discharge report from 2014 to 2018 were eligible [35]. We selected this study period in order to enable sufficiently lengthy follow-up and to assess survival according to treatment patterns.

Information on treatment strategy was collected from the hospital discharge minimum basic data set, hospital outpatient drugs registry, and the Datamart Billing Service. Each case was assigned a unique anonymous identifier to combine the data for patients treated in different hospitals. The Agency for Health Quality and Assessment of Catalonia (AQuAS) provided the data in the framework of the PADRIS Program.

Approximately 10% of patients who underwent surgery received at least some of their treatment from private providers, although it is likely that some returned to the public system for systemic treatment. However, the analysis included only the data from the public health care system.

2.3. Outcomes

The sample was described according to the following variables: sex, age group (<60 years, 60–69 years, 70–79 years and ≥ 80 years), tumor site, and year of diagnosis. Patients were divided into groups and subgroups according to the type of their treatment received:

Surgery: this group included patients who received surgery with curative intent, regardless of the neoadjuvant and/or adjuvant treatments administered. Patients receiving different treatments for tumor recurrence were also classified into this group.

Unresectable therapies: this group comprised patients treated pharmacologically for unresectable disease.

Palliative or supportive care: patients in this group were those who did not receive any of the above interventions.

Surgery with curative intent included surgical procedures such as pancreatectomy, pancreatoduodenectomy, excision, and resection of the pancreas (see ICD-9 and ICD-10 codes [35] in Supplementary material Table S2).

Systemic drug treatments included both chemotherapy and biomarker-targeted therapies (VEGF, mTOR) and included any oncological drug registered with the Datamart Billing Service during the study period. Pharmacological treatments were classified as follows.

Neoadjuvant treatment: pharmacological therapies given before surgery with curative intent.

Adjuvant treatment: pharmacological therapies commencing in the first 16 weeks following surgery with curative intent [18].

Treatment for tumor recurrence: pharmacological therapies commencing after the first 16 weeks following surgery with curative intent; following a different therapeutic regimen of adjuvant treatment; or another therapeutic regimen within 12 weeks of completing any adjuvant treatment regimen [18]. Any changes in treatment involving a different active ingredient of the pharmacological therapy were considered another line of treatment (second, third, fourth, and so on).

Treatment for unresectable tumors: these refer to pharmacological therapies in patients not receiving surgery with curative intent. Any changes in treatment involving a different active ingredient of the pharmacological therapy were considered another line of treatment (second, third, fourth, and so on).

Patients' status at the last follow-up was defined as death or "censored" according to each treatment pattern. Patients lost to follow-up or who had no record of receiving the procedures studied were censored. Survival was defined as the interval from diagnosis (first admission for causes related to pancreatic cancer, first surgery with curative intent for pancreatic cancer, or first systemic antitumor treatment) until death, as notified in the Central Registry of Insured Persons (last follow-up December 2021); this variable was assessed according to age group. Cause of death was not considered because this information is unavailable due to data protection laws.

Finally, we calculated the mean cost per patient and total health expenditure for the first year of treatment and the complete treatment, by treatment pattern, and according to age group. The reimbursement system for the hospital comprises the reimbursement of general hospital care and the economic compensation for highly complex hospital care. To assess surgery costs, we considered the unit price for a curative surgical intervention, as detailed in the Official Gazette of the Government of Catalonia. For procedures performed between January 2014 and July 2017, the unit price in ORDER SLT/79/2014 was used, and between August 2017 and December 2018, the price listed in ORDER SLT/150/2017 was used. The rest of the surgical or therapeutic procedures in inpatients were included in the reimbursement fee for patient discharge, which is adjusted according to hospital

complexity. For oncological drug costs, we considered the expenditure attributed to each patient through their anonymous identifier, which uses the reimbursement price of the national health system. Hospital outpatient drugs, which include oncological drugs, are full paid by the Catalan Health Service.

2.4. Statistical Analysis

For the descriptive analysis, categorical variables were expressed as absolute and relative frequencies, and continuous variables as means with their standard deviation (SD). Kaplan–Meier curves were used to evaluate survival, with results expressed as medians and 95% confidence interval (CI). Categorical variables were compared using the chi-squared test, and quantitative variables using analysis of variance (ANOVA). The log-rank test was used to compare survival by age group. All statistical analyses were undertaken with SPSS software (v18). A Sankey diagram, developed using the RStudio v4.2.1 tool, was used to analyze treatment patterns.

2.5. Ethics

The Committee on Ethics in Animal and Human Experimentation (CEEAH) of the Autonomous University of Barcelona approved the study (CEEAH 4720).

3. Results

A total of 4975 patients were diagnosed with a pancreatic malignancy from 2014 to 2018 (Supplementary material Figure S1): 46% (n = 2298) were women, and 55% (n = 2726) were over 70 years old at the time of diagnosis. The most frequent location of the tumor was in the head of the pancreas. Table 1 shows the patients' characteristics according to age group.

Table 1. Characteristics of patients diagnosed with malignant neoplasm of the pancreas.

	Total (N = 4975)		<60 Years (N = 1016)		60–69 Years (N = 1233)		70–79 Years (N = 1579)		≥80 Years (N = 1147)		p Value *
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Sex											
Male	2677	54%	625	62%	764	62%	878	56%	410	36%	<0.001
Female	2298	46%	391	38%	469	38%	701	44%	737	64%	
Tumor site according to ICD-10 codes C25											
Head of pancreas	2287	46%	419	41%	563	46%	726	46%	579	46%	<0.001
Body of pancreas	467	9%	103	10%	121	10%	159	10%	84	10%	
Tail of pancreas	552	11%	143	14%	156	13%	161	10%	92	10%	
Pancreatic duct	14	0%	2	0%	5	0%	3	0%	4	0%	
Endocrine pancreas	33	1%	13	1%	7	1%	11	1%	2	1%	
Other parts of pancreas	27	1%	4	0%	4	0%	12	1%	7	1%	
Overlapping sites of pancreas	79	2%	16	2%	27	2%	27	2%	9	2%	
Unspecified part of pancreas	1516	30%	316	31%	350	28%	480	30%	370	30%	
Year of diagnosis											
2014	906	18%	169	17%	230	19%	300	19%	207	18%	0.17
2015	987	20%	210	21%	231	19%	302	19%	244	21%	
2016	1015	20%	207	20%	255	21%	295	19%	258	22%	
2017	1017	20%	214	21%	248	20%	350	22%	205	18%	
2018	1050	21%	216	21%	269	22%	332	21%	233	20%	

* p value determined by chi-square test. The "total" group was excluded from the significance test.

Table 2 and Supplementary material Table S3 describe the groups and subgroups of treatment patterns by age group. Altogether, 18% of the patients underwent surgery with curative intent, 32% received pharmacological treatments for unresectable disease, and 50% received palliative or supportive care. The percentage of patients undergoing surgery with curative intent decreased with age (23% of patients <60 years versus 9% of patients

≥80 years), as did the administration of pharmacological treatment for unresectable disease (45% of patients <60 years versus 8% of patients ≥80 years). In contrast, the proportion of patients with palliative or supportive care increased with age (32% of patients <60 years versus 83% of patients ≥80 years). These differences were statistically significant. In Figure 1, the Sankey diagrams represent the treatment sequences during patient follow-up, according to age group. Likewise, Supplementary material Tables S4–S7 present the frequencies of patients receiving each procedure and the line of treatment according to age group.

Table 2. Treatment patterns for pancreatic cancer, by age group.

Treatment Patterns	Total (N = 4975)		<60 Years (N = 1016)		60–69 Years (N = 1233)		70–79 Years (N = 1579)		≥80 Years (N = 1147)		p Value *
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
Surgery †	899	18%	230	23%	255	21%	316	20%	98	9%	<0.0001
Unresectable tumor ‡	1593	32%	461	45%	529	43%	511	32%	92	8%	
Palliative or supportive care §	2483	50%	325	32%	449	36%	752	48%	957	83%	

* p value determined by chi-square test. The “total” group was excluded from the significance test. † Patients treated surgically with curative intent, regardless of neoadjuvant and/or adjuvant treatment, plus patients treated for tumor recurrence. ‡ Patients treated pharmacologically for non-resectable disease. § Patients not receiving any of the treatments described above.

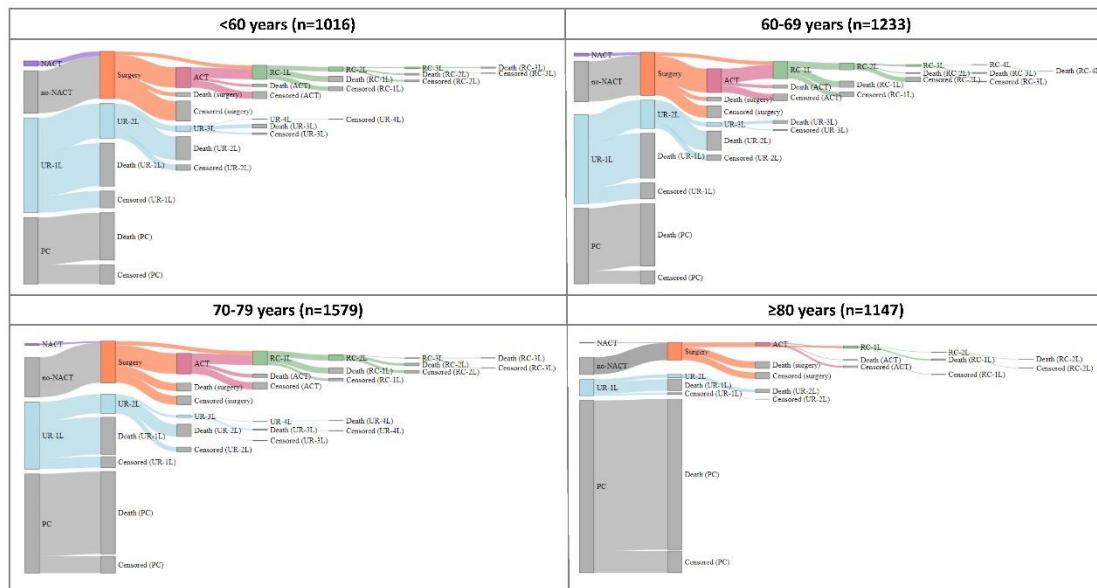


Figure 1. Sankey diagram of the treatment patterns for pancreatic cancer, by age group. NACT: neoadjuvant chemotherapy; ACT: adjuvant chemotherapy; RC-1L: recurrence first-line therapy; RC-2L: recurrence second-line therapy; RC-3L: recurrence third-line therapy; RC-4L: recurrence fourth-line therapy; UR-1L: unresectable first-line therapy; UR-2L unresectable second-line therapy; UR-3L unresectable third-line therapy; UR-4L unresectable fourth-line therapy; UR-5L unresectable fifth-line therapy; PC: palliative or supportive care. Note: The frequencies of patients receiving each treatment by age group are shown in Supplementary material Tables S4–S7. Death (surgery): patient died after surgery; censored (surgery): lost to follow-up or study end after surgery; death (ACT): patient died after ACT; censored (ACT): lost to follow-up or study end after ACT; death (RC-1L, RC-2L,

RC-3L or RC-4L): patient died after RC-1L, RC-2L, RC-3L or RC-4L; censored (RC-1L, RC-2L, RC-3L or RC-4L): lost to follow-up or study end after RC-1L, RC-2L, RC-3L or RC-4L; death (UR-1L, UR-2L, UR-3L, UR-4L or UR-5L): patient died after UR-2L, UR-3L, UR-4L or UR-5L; censored (UR-1L, UR-2L, UR-3L, UR-4L or UR-5L): lost to follow-up or study end after UR-1L, UR-2L, UR-3L, UR-4L or UR-5L.

Figure 2 shows the distribution of pharmacological treatments used, according to therapeutic objective and age group. Gemcitabine monotherapy was the most widely used adjuvant treatment, and gemcitabine plus paclitaxel was the most frequent regimen for first-line treatment of tumor recurrence or unresectable disease, followed by gemcitabine monotherapy, whose use increased with age; Supplementary material Tables S8–S12 present pharmacological treatments with <10% or >100 patients of the total utilization by age group.



Figure 2. Pharmacological treatments received based on the therapeutic objective and age group. NACT: neoadjuvant chemotherapy; ACT: adjuvant chemotherapy; RC-1L: recurrence first-line therapy; RC-2L: recurrence second-line therapy; RC: recurrence; UR-1L: unresectable first-line therapy, UR-2L: unresectable second-line therapy ... Gem: gemcitabine; Pac: paclitaxel; Cap: capecitabine; Ox: Oxaliplatin; Irin: irinotecan. Note: See Supplementary material Tables S8–S12 for other pharmacological treatments with <10% or >100 patients from the total utilization.

Figure 3 compares overall survival by age group and treatment pattern. For all strategies, median survival decreased with age. Statistically significant differences were observed in the strategies that included surgery, and in those consisting of palliative or supportive care.

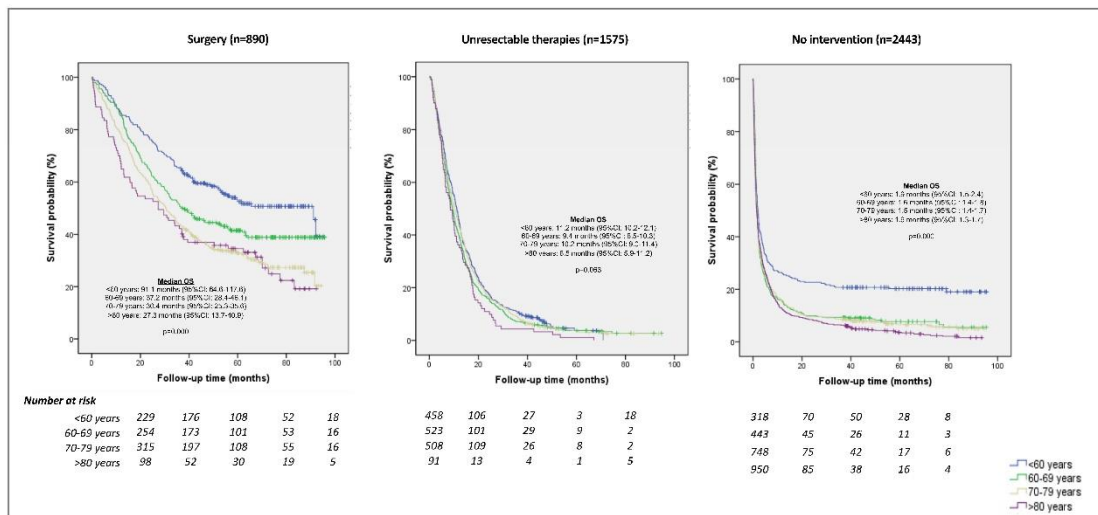


Figure 3. Kaplan–Meier curve for overall survival according to treatment pattern and age. Surgery: patients undergoing surgery with curative intent, regardless of neoadjuvant and/or adjuvant pharmacological treatment; plus patients treated for tumor recurrence. Unresectable therapies: patients receiving pharmacological treatment alone with palliative intent. Palliative or supportive care: patients not receiving any of the treatments described above.

Table 3 presents the estimated mean (SD) cost per patient along with the overall health expenditure for year one of treatment and the whole treatment period, according to treatment pattern and age group. In patients treated surgically, the mean cost in the first year decreased with age, from EUR 17,730 (SD 5754) in those under 60 years of age to EUR 15,339 (SD 2634) in patients aged 80 years or older. This decrease was also apparent in patients treated for unresectable disease: EUR 5398 (SD 9581) in the youngest age group versus EUR 1845 (SD 3413) in the oldest. The differences between the means were statistically significant. Likewise, patients who received surgery incurred a total health expenditure of EUR 15.1 million during the first year of treatment compared to EUR 6.8 million in patients with unresectable disease.

Table 3. Cost of treatment for pancreatic cancer in EUR, according to treatment pattern and age group.

	Total (N = 4975)			<60 Years (N = 1016)			60–69 Years (N = 1253)			70–79 Years (N = 1579)			≥80 Years (N = 1147)		
	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total
Cost of 1st year															
Surgery *	16,833	3965	15,132,436	17,730	5754	4,077,879	16,876	2477	4,303,361	16,607	3512	5,247,969	15,339	2634	1,503,227
Unresectable tumor †	4275	7857	6,809,555	5398	9581	2,488,343	4425	8599	2,341,049	3543	5337	1,810,384	1845	3413	169,778
Cost of entire treatment															
Surgery *	17,615	5093	15,836,300	18,835	7305	4,331,975	17,558	3967	4,477,176	17,416	4307	5,503,454	15,548	2164	1,523,696
Unresectable tumor †	4463	8261	7,108,976	5565	10,157	2,565,313	4687	9009	2,479,179	3706	5564	1,894,010	1853	3412	170,474

SD: standard deviation. Note: ANOVA test yielded $p < 0.001$ for all subgroup comparisons by age group. * Patients undergoing surgery with a curative intent, regardless of neoadjuvant and/or adjuvant pharmacological treatment, plus patients treated for tumor recurrence. † Patients receiving pharmacological treatments alone with a palliative intent.

4. Discussion

In our study, real-world data and clinical practice outcomes were analyzed to provide a comprehensive picture of pancreatic cancer treatments and to illustrate the influence of patient age on treatment patterns, survival, and costs. This design differs from other published studies, which tend to report only on the effects of certain interventions.

In line with other studies [3,36,37], our results show that pancreatic cancer is most frequently diagnosed in elderly patients. However, the older the person is, the less likely they are to receive surgery or pharmacological treatments. The frequent comorbidities, lower functional reserve, and pharmacodynamic changes typical of advanced age usually condition their eligibility for such interventions and raise the risk of adverse reactions, which can limit the dose administered or lead to treatment abandonment [10,38].

The main therapeutic objective in pancreatic cancer is to follow a curative approach, with complete resection (R0) of the primary tumor; the ability to do so depends on its location and relationship with the bile duct and vascular structures [2,5,18]. However, in our cohort, only 18% of patients underwent surgery with curative intent, and this proportion dropped precipitously at more advanced ages. These results, similar to those observed in other studies [3,9,10], show that currently available treatments are insufficient and that there are few therapeutically effective options available for most patients with pancreatic cancer. There is thus a high unmet medical need, both in the early diagnosis of the tumor and in its treatment once diagnosed [15].

Radical surgery is the main therapeutic objective and is potentially curative, so with regard to early detection and diagnosis, further research is necessary to identify biomarkers for the early detection of pancreatic cancer and pre-malignant pancreatic lesions to determine which diagnostic tests are more specific and/or sensitive, and to define the risk groups that should be closely monitored [19,39]. In this line, different European initiatives have been launched, including the use of imaging techniques such as endoscopic ultrasound, magnetic resonance imaging or magnetic resonance cholangiopancreatography [15,40] in individuals with a family history (follow-up from 50–55 years old or 10 years before the youngest relative was diagnosed), or in people with *CDKN2A* or *STK11* mutations, regardless of family history [40]. Likewise, a recent study identified sAXL as a highly specific and sensitive blood biomarker, which allows early detection and discrimination between pancreatic ductal adenocarcinoma and chronic pancreatitis [41]. For this to happen, strategic changes are needed both in the health system and in the Catalan Cancer Plan. Analyzing a more recent time period could contribute to assessing new health system policies implemented to that end.

Regarding pharmacological treatment, European and regional clinical practice guidelines have established the adjuvant treatment regimens to follow, with few changes in the last decade; the recommendations include different mono- or combination therapy schemes according to the functional status of the patient [2,18]. In our study, around 50% of the patients who received surgery were later treated with adjuvant chemotherapy, although in the case of patients over 80 years of age, it was just 18%. The most frequently used pharmacological treatment in patients of any age was gemcitabine monotherapy, which was usually administered to patients with a worse functional status [2,8,18]. In contrast, regimens of FOLFIRINOX or 5-FU, recommended in patients with better functional status [2,8,18], were used infrequently. Older patients were less likely to be candidates for drug treatment for unresectable disease (32% to 45% of patients <80 years vs. 8% of those ≥80 years), which is consistent with previous studies [10].

The most widely used drug treatment in patients under 80 years of age with tumor recurrence or unresectable disease at diagnosis was combination gemcitabine plus paclitaxel, followed by gemcitabine monotherapy, whose use increased with patient age. Gemcitabine monotherapy is the standard of care for locally advanced disease, and combination (nab)-paclitaxel plus gemcitabine or FOLFIRINOX for locally advanced or metastatic disease [2,18]. In general, FOLFIRINOX regimens were uncommon, which probably reflects its high toxicity [2,42–44] as well as the age of the patients in our cohort, which was likely

associated with a worse functional status and/or comorbidities that contraindicate its use. Another observational study in Sweden reported similar results: the most widely used regimens for patients not candidates for surgery were gemcitabine monotherapy or gemcitabine plus paclitaxel, and a low proportion of patients received FOLFIRINOX [27].

In our study, chemotherapy generally showed modest effectiveness in unresectable disease, with survival of less than one year, which is consistent with the literature and reflects the need for new, more effective pharmacological approaches [8,21,36,45–48]. Although there are multiple drugs in development that target the stroma, different signaling pathways, and tumor microenvironment, to date, no treatment has provided a clear additional benefit for these patients [5,8,45,48]. Pancreatic cancer usually presents with abundant fibrotic stroma, involving extensive desmoplasia in the primary tumor; both factors are associated with a poor prognosis because they favor the progression of the disease, and limit the access of treatments to the tumor [19,48–50]. This fact could explain the resistance to chemotherapy and the failure of targeted vascular endothelial growth factor inhibitor therapy or multikinase inhibitors with antiangiogenic activity [19,48–50]. In addition to the presence of desmoplasia, pancreatic cancer also presents an immunosuppressive microenvironment, low T cell infiltration, and low mutational load, factors associated with immunotherapy failure (immune checkpoint inhibitors and cell therapeutic vaccines) [5,8,45,49,50].

Regarding survival, patients who underwent surgery clearly had a better prognosis than those treated pharmacologically for unresectable disease or those receiving palliative or supportive care, as described in the literature [3,9,46,48]. Likewise, in the surgery group, younger patients (<60 years) presented significantly better survival. An international study in the USA and Europe also showed better results in younger patients, with 3-year survival rates of 23% to 39% in those under 60 years old, 16% to 31% in those aged 60–69 years, and 17% to 30% in people 70 years or older [37]. In older patients with unresectable disease amenable to pharmacological treatment, survival was similar to that seen in younger patients, despite age-related pharmacodynamic changes that could favor greater resistance to chemotherapy [10]. This result suggests that age per se is not the determining factor for a poorer prognosis, but rather the associated frailty and disease burden. Other population studies report similar conclusions, observing no differences in patient survival based on age alone [36,46]. Therefore, in this disease context, it is essential to carry out a good oncogeriatric assessment [18] to ensure that treatments are offered to eligible patients according to their functional status, and to avoid making decisions based exclusively on age.

In general, mean treatment costs per patient decrease with age, both in the first year of treatment and overall; this finding is related to the more conservative approaches used in older patients. In Catalonia, surgery costs were calculated based on the unit prices for highly complex procedures delivered in hospital and specialized care settings. These costs rose 4% over the study period. The cost pattern is explained by a greater use of monotherapy treatments in older patients, as well as early discontinuation of these treatments, probably due to their toxicity and the incidence of unmanageable adverse effects in more complex patients [2,10,18,38]. One literature review found that the average cost per patient was higher in other countries than in our study [22]. However, comparing results between these studies is problematic due to differences in the study aims, unit, and reimbursed prices for the drugs. In that line, we agree with Andrade et al. [51] on the need for developing a consensus around the methods applied for estimating these costs.

This study has some limitations. First, some relevant clinical variables were not available in the registries we drew our data from, for example, different tumor-related variables (histology, staging, biomarkers), clinical characteristics (functional status, comorbidities), and treatment data (indication for chemotherapy or palliative radiotherapy). Patients were categorized based on the procedures received, following a pragmatic approach to provide a useful description of clinical practice. The absence of information on patients' functional status and comorbidities precludes any analysis of how these parameters are

related to age or outcomes, also impeding any specific statistical adjustments in that regard. Consequently, the results referring to age groups should be considered in light of this pragmatic approach, not as a causal relationship. A further limitation has to do with the study population, as the sample was selected based on admissions to acute care centers providing care for pancreatic cancer. Furthermore, the clinical terms of the ICD-9 and ICD-10 were modified in the centralized registries of Catalonia during the study period, which may result in misclassification errors, although the classification of patients has been exhaustively reviewed to avoid these. In addition, given the absence of registries that systematically record interventions related to palliative treatment or their costs in long-term health care centers, in our study, we defined only the patterns and determined the costs of pancreatic surgery with curative intent and oncological pharmacological treatments performed in hospitals, as well as the rate paid by the Catalan Health Service to acute hospitals for inpatient and outpatient treatment.

Finally, our healthcare records do not contain data on the participation of patients in clinical trials or on the use of resources in private centers; so, some of the patients in our cohort may have received experimental treatments or undergone surgery or treatment in the private sector. If this information were available, the description of treatment patterns, survival, and related costs would be more accurate. However, in Catalonia, the estimated proportion of oncological surgical interventions in private centers does not exceed 10% of the total, and most pharmacological treatments are administered in the public system, since, unlike the private one, they do not carry any out-of-pocket costs for patients.

5. Conclusions

The present study used clinical practice data to provide a broad description of pancreatic cancer treatments in Catalonia, including the use of different treatment patterns and the survival and costs associated with them. Half of the patients diagnosed with pancreatic cancer did not receive specific treatment. Surgery with curative intent was associated with longer survival, although relatively few patients received this intervention, especially at older ages. This finding reaffirms the need to improve diagnosis in early stages of the disease, while the tumor is still resectable, since this is currently the only potentially curative scenario.

Age was inversely related to the use of certain drugs in candidates of any age for drug treatment with unresectable disease; however, survival was similar, so careful oncogeriatric assessment is advisable to ensure the most appropriate indication for eligibility in older patients. More efforts are required to develop more effective and tolerable pharmacological treatments, which allow treating frail patients with unresectable disease and frequent comorbidities at advanced age.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at <https://www.mdpi.com/article/10.3390/ijerph20095673/s1>, Figure S1: Patient flow chart; Table S1: International Classification of Diseases, 10th revision for malignant neoplasm of pancreas; Table S2. Codes for surgery with curative intent for pancreatic cancer, included in the International Classification of Diseases, 9th and 10th revision; Table S3: Treatment pattern, by age group; Table S4: Treatments used in patients <60 years old with pancreatic cancer; Table S5: Treatments used in patients aged 60–69 years old with pancreatic cancer; Table S6: Treatments used in patients aged 70–79 years old with pancreatic cancer; Table S7: Treatments used in patients aged 80 years or older with pancreatic cancer; Table S8: Pharmacological treatments with <10% or >100 patients of the total utilization; Table S9: Pharmacological treatments with <10% or >100 patients of the total utilization; patients under 60 years of age; Table S10: Pharmacological treatments with <10% or >100 patients of the total utilization; patients aged 60–69 years; Table S11: Pharmacological treatments with <10% or >100 patients of the total utilization; patients aged 70–79 years; Table S12: Pharmacological treatments with <10% or >100 patients of the total utilization; patients aged 80 years or older.

Author Contributions: Conceptualization, L.G. and J.M.B.; methodology, L.G., C.P. and J.M.B.; data curation, L.G., N.P., P.M.-W. and E.V.; software, L.G., N.P.; formal analysis: L.G., N.P., P.M.-W., E.V., J.D., C.P. and J.M.B.; writing—original draft preparation, L.G.; writing—review and editing: N.P., P.M.-W., E.V., J.D., C.P. and J.M.B.; supervision, J.M.B.; All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The authors declare they have not received financial support.

Institutional Review Board Statement: The Ethics Committee on Human and Animal Experimentation of the Universitat Autònoma de Barcelona approved the study (ref. CEEAH 4720).

Informed Consent Statement: Since this was a retrospective observational study using anonymized patient data, informed consent was not required.

Data Availability Statement: Requests to access the data used during the current study should be directed to Programa d’anàlítica de dades per a la recerca i la innovació en salut (PADRIS): padris@gencat.cat.

Acknowledgments: We thank Ramón Cleries and Xavier Garcia for their assistance in the statistical analysis of the results, Cristina Coll for her support in creating the Sankey diagram, and Meggan Harris for her editorial assistance in the preparation of this paper.

Conflicts of Interest: The authors declare that they have no conflicts of interest.

References

1. European Commission. ECIS—European Cancer Information System. Available online: [https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?%0-0%1-AEE%2-All%4-1,2%3-All%6-0,85%5-2008%7-8%CEstByCancer%\\$X0_8-3%CEstRelativeCanc%\\$X1_8-3%\\$X1_9-AE27%CEstBySexByCancer%\\$X2_8-3%\\$X2_-1-1](https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?%0-0%1-AEE%2-All%4-1,2%3-All%6-0,85%5-2008%7-8%CEstByCancer%$X0_8-3%CEstRelativeCanc%$X1_8-3%$X1_9-AE27%CEstBySexByCancer%$X2_8-3%$X2_-1-1) (accessed on 2 February 2021).
2. Ducreux, M.; Cuhna, A.S.; Caramella, C.; Hollebécque, A.; Burtin, P.; Goéré, D.; Seufferlein, T.; Hausermans, K.; Van Laethem, J.L.; Conroy, T.; et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* **2015**, *26*, v56–v68. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. García-Velasco, A.; Zacarias-Pons, L.; Teixidor, H.; Valeros, M.; Lliana, R.; Carmona-García, M.C.; Puigdemont, M.; Carbajal, W.; Guardoño, R.; Malats, N.; et al. Incidence and survival trends of pancreatic cancer in Girona: Impact of the change in patient care in the last 25 years. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2020**, *17*, 9538. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Allemani, C.; Matsuda, T.; Di Carlo, V.; Harewood, R.; Matz, M.; Nikšić, M.; Bonaventure, A.; Valkov, M.; Johnson, C.J.; Estève, J.; 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* **2018**, *391*, 1023–1075. [[CrossRef](#)]
5. Gupta, R.; Amanam, I.; Chung, V. Current and future therapies for advanced pancreatic cancer. *J. Surg. Oncol.* **2017**, *116*, 25–34. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Mizrahi, J.D.; Surana, R.; Valle, J.W.; Shroff, R.T. Pancreatic cancer. *Lancet* **2020**, *395*, 2008–2020. [[CrossRef](#)]
7. McGuigan, A.; Kelly, P.; Turkington, R.C.; Jones, C.; Coleman, H.G.; McCain, R.S. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J. Gastroenterol.* **2018**, *24*, 4846–4861. [[CrossRef](#)]
8. Park, W.; Chawla, A.; O’Reilly, E.M. Pancreatic Cancer: A Review. *JAMA* **2021**, *326*, 851–862. [[CrossRef](#)]
9. Bengtsson, A.; Andersson, R.; Ansari, D. The actual 5-year survivors of pancreatic ductal adenocarcinoma based on real-world data. *Sci. Rep.* **2020**, *10*, 16425. [[CrossRef](#)]
10. Higuera, O.; Ghanem, I.; Nasimi, R.; Prieto, I.; Koren, L.; Feliu, J. 2016 Pancreatic Cancer: Global view Management of pancreatic cancer in the elderly. *World J. Gastroenterol.* **2016**, *22*, 764–775. [[CrossRef](#)]
11. Zhao, Z.Y.; Liu, W. Pancreatic Cancer: A Review of Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *Technol. Cancer Res Treat.* **2020**, *19*, 1–13. [[CrossRef](#)]
12. Mohile, S.G.; Dale, W.; Somerfield, M.R.; Schonberg, M.A.; Boyd, C.M.; Burhenn, P.S.; Canin, B.; Cohen, H.J.; Holmes, H.M.; Hopkins, J.O.; et al. Practical assessment and management of vulnerabilities in older patients receiving chemotherapy: ASCO guideline for geriatric oncology. *J. Clin. Oncol.* **2018**, *36*, 2326–2347. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Sourdet, S.; Brechemier, D.; Steinmeyer, Z.; Gerard, S.; Balardy, L. Impact of the comprehensive geriatric assessment on treatment decision in geriatric oncology. *BMC Cancer* **2020**, *20*, 384. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Fusco, D.; Ferrini, A.; Pasqualetti, G.; Giannotti, C.; Cesari, M.; Laudisio, A.; Ballestrero, A.; Scabini, S.; Odetti, P.R.; Colloca, G.F.; et al. Comprehensive geriatric assessment in older adults with cancer: Recommendations by the Italian Society of Geriatrics and Gerontology (SIGG). *Eur. J. Clin. Investig.* **2021**, *51*, e13347. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Prades, J.; Arnold, D.; Brunner, T.; Cardone, A.; Carrato, A.; Coll-Ortega, C.; De Luze, S.; Garel, P.; Goossens, M.E.; Grilli, R.; et al. Bratislava Statement: Consensus recommendations for improving pancreatic cancer care. *ESMO Open* **2020**, *5*, e001051. [[CrossRef](#)]

16. Bosetti, C.; Lucenteforte, E.; Silverman, D.T.; Petersen, G.; Bracci, P.M.; Ji, B.T.; Negri, E.; Li, D.; Risch, H.A.; Olson, S.H.; et al. Cigarette smoking and pancreatic cancer: An analysis from the International Pancreatic Cancer Case-Control Consortium (PANC4). *Ann. Oncol.* **2012**, *23*, 1880–1888. [CrossRef] [PubMed]
17. Lugo, A.; Peveri, G.; Bosetti, C.; Bagnardi, V.; Crippa, A.; Orsini, N.; Rota, M.; Gallus, S. Strong excess risk of pancreatic cancer for low frequency and duration of cigarette smoking: A comprehensive review and meta-analysis. *Eur. J. Cancer* **2018**, *104*, 117–126. [CrossRef]
18. ICO-ICSPRaxis Group. ICO-ICS PRAXI. In *Per Eltractament Mèdic i Amb Irradiació de L'adenocarcinoma de Pàncrees*; Institut Català d'Oncologia i Institut Català de la Salut: Barcelona, Spain, 2018.
19. Wild, C.P.; Weiderpass, E.; Stewart, B.W.; World Health Organization. World Cancer Report. In *Cancer Research for Cancer Prevention*; International Agency for Research on Cancer: Lyon, France, 2020; pp. 1–613.
20. Coll-Ortega, C.; Prades, J.; Manchón-Walsh, P.; Borrás, J.M. Centralisation of surgery for complex cancer diseases: A scoping review of the evidence base on pancreatic cancer. *J. Cancer Policy* **2022**, *32*, 100334.
21. Kordes, M.; Yu, J.; Malgerud, O.; Gustafsson Liljefors, M.; Löhr, J.M. Survival Benefits of Chemotherapy for Patients with Advanced Pancreatic Cancer in A Clinical Real-World Cohort. *Cancers* **2019**, *11*, 1326. [CrossRef]
22. Carrato, A.; Falcone, A.; Ducreux, M.; Valle, J.W.; Parnaby, A.; Djazouli, K.; Alnwick-Allu, K.; Hutchings, A.; Palaska, C.; Parthenaki, I. A Systematic Review of the Burden of Pancreatic Cancer in Europe: Real-World Impact on Survival, Quality of Life and Costs. *J. Gastrointest. Cancer* **2015**, *46*, 201–211. [CrossRef]
23. Hammers, E.; Kahn, B.; Wagner, A.; Shore, C. *Examining the Impact of Real-World Evidence on Medical Product Development*; National Academies Press: Washington, DC, USA, 2019; pp. 1–231.
24. World Health Organization. *Pricing of Cancer Medicines and Its Impacts (WHO)*; World Health Organization: Geneva, Switzerland, 2018; pp. 1–173.
25. Garrison, L.P.; Neumann, P.J.; Erickson, P.; Marshall, D.; Mullins, C.D. Using real-world data for coverage and payment decisions: The ISPOR real-world data Task Force report. *Value Health* **2007**, *10*, 326–335. [CrossRef]
26. Banerjee, R.; Prasad, V. Are Observational, Real-World Studies Suitable to Make Cancer Treatment Recommendations? *JAMA Netw. Open* **2020**, *3*, e2012119. [CrossRef] [PubMed]
27. Grånsmark, E.; Bågenholm Bylin, N.; Blomstrand, H.; Fredrikson, M.; Åvall-Lundqvist, E.; Elander, N.O. Real World Evidence on Second-Line Palliative Chemotherapy in Advanced Pancreatic Cancer. *Front. Oncol.* **2020**, *10*, 1176. [CrossRef] [PubMed]
28. Koeller, J.; Surinach, A.; Arikian Steven, R.; Zivkovic Marko, J.P.; Cockrum, P.; Kim, G. Comparing real-world evidence among patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma treated with liposomal irinotecan. *Ther. Adv. Med. Oncol.* **2020**, *12*, 1–8. [CrossRef] [PubMed]
29. Sasaki, T.; Kanata, R.; Yamada, I.; Matsuyama, M.; Ozaka, M.; Sasahira, N. Improvement of treatment outcomes for metastatic pancreatic cancer: A Real-world Data Analysis. *In Vivo* **2019**, *33*, 271–276. [CrossRef]
30. von Elm, E.; Altman, D.G.; Egger, M.; Pocock, S.J.; Götzsche, P.C.; Vandenbroucke, J.P. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: Guidelines for reporting observational studies. *J. Clin. Epidemiol.* **2008**, *61*, 344–349. [CrossRef]
31. World Health Organization. *Medicines Reimbursement Policies in Europe*; Regional Office for Europe: Geneva, Switzerland, 2018; p. 200.
32. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Registre Central de població del CatSalut. Available online: <https://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/registres-catalegs/registres/central-poblacio/> (accessed on 1 December 2019).
33. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Registres i Catàlegs. Available online: <https://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/registres-catalegs/> (accessed on 1 December 2019).
34. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Tecnologies de la Informació i Portal. Available online: <https://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/portal-aplicacions/> (accessed on 1 December 2019).
35. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. CIM-10-MC/SCP. Classificació Internacional de Malalties. 10a Revisió. Modificació Clínica. 2018. Available online: <http://www.who.int/classifications/icd/en/> (accessed on 20 August 2020).
36. Brada, L.J.H.; Walma, M.S.; van Dam, R.M.; de Vos-Geelen, J.; de Hingh, I.H.; Creemers, G.J.; Liem, M.S.; Mekenkamp, L.J.; de Meijer, V.E.; de Groot, J.W.B.; et al. The treatment and survival of elderly patients with locally advanced pancreatic cancer: A post-hoc analysis of a multicenter registry. *Pancreatology* **2021**, *21*, 163–169. [CrossRef]
37. Huang, L.; Jansen, L.; Balavarca, Y.; Babaei, M.; van der Geest, L.; Lemmens, V.; Van Eycken, L.; De Schutter, H.; Johannesen, T.B.; Primic-Zakelj, M.; et al. Stratified survival of resected and overall pancreatic cancer patients in Europe and the USA in the early twenty-first century: A large, international population-based study. *BMC Med.* **2018**, *16*, 125. [CrossRef]
38. Haanen, J.B.A.G.; Califano, R.; Lugowska, I.; Chiara, M.; Esmo, G.; Series, H. *Esmo Handbook of Immuno-Oncology*, 1st ed.; European Society for Medical Oncology: Lugano, Switzerland, 2018; pp. 1–389.
39. Khalaf, N.; El-Serag, H.B.; Abrams, H.R.; Thrift, A.P. Burden of Pancreatic Cancer: From Epidemiology to Practice. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* **2021**, *19*, 876–884. [CrossRef]
40. Goggins, M.; Overbeek, K.A.; Brand, R.; Syngal, S.; Del Chiaro, M.; Bartsch, D.K.; Bassi, C.; Carrato, A.; Farrell, J.; Fishman, E.K.; et al. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: Updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut* **2020**, *69*, 7–17. [CrossRef]

41. Martínez-Bosch, N.; Cristóbal, H.; Iglesias, M.; Gironella, M.; Barranco, L.; Visa, L.; Calafato, D.; Jiménez-Parrado, S.; Earl, J.; Carrato, A.; et al. Soluble AXL is a novel blood marker for early detection of pancreatic ductal adenocarcinoma and differential diagnosis from chronic pancreatitis. *eBioMedicine* **2022**, *75*, 103797. [[CrossRef](#)]
42. Zhang, B.; Zhou, F.; Hong, J.; Ng, D.M.; Yang, T.; Zhou, X.; Jin, J.; Zhou, F.; Chen, P.; Xu, Y. The role of FOLFIRINOX in metastatic pancreatic cancer: A meta-analysis. *World J. Surg. Oncol.* **2021**, *19*, 182. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Conroy, T.; Hammel, P.; Hebbar, M.; Ben Abdelghani, M.; Wei, A.C.; Raoul, J.-L.; Choné, L.; Francois, E.; Artru, P.; Biagi, J.J.; et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N. Engl. J. Med.* **2018**, *379*, 2395–2406. [[CrossRef](#)]
44. Chan, K.K.W.; Guo, H.; Cheng, S.; Beca, J.M.; Redmond-Misner, R.; Isaranuwachai, W.; Qiao, L.; Earle, C.; Berry, S.R.; Biagi, J.J.; et al. Real-world outcomes of FOLFIRINOX vs. gemcitabine and nab-paclitaxel in advanced pancreatic cancer: A population-based propensity score-weighted analysis. *Cancer Med.* **2020**, *9*, 160–169. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
45. Morrison, A.H.; Byrne, K.T.; Vonderheide, R.H. Immunotherapy and Prevention of Pancreatic Cancer. *Trends Cancer* **2018**, *4*, 418–428. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
46. Jung, H.A.; Han, B.R.; Kim, H.Y.; Kim, H.J.; Zang, D.Y.; Jung, J.Y. Treatment and Outcomes of Metastatic Pancreatic Cancer in Elderly Patients. *Chemotherapy* **2021**, *66*, 107–112. [[CrossRef](#)]
47. Iyikesici, M.S. Long-Term Survival Outcomes of Metabolically Supported Chemotherapy with Gemcitabine-Based or FOLFIRINOX Regimen Combined with Ketogenic Diet, Hyperthermia, and Hyperbaric Oxygen Therapy in Metastatic Pancreatic Cancer. *Complement Med. Res.* **2020**, *27*, 31–39. [[CrossRef](#)]
48. Neoptolemos, J.P.; Kleeff, J.; Michl, P.; Costello, E.; Greenhalf, W.; Palmer, D.H. Therapeutic developments in pancreatic cancer: Current and future perspectives. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* **2018**, *15*, 333–348. [[CrossRef](#)]
49. Ren, B.; Cui, M.; Yang, G.; Wang, H.; Feng, M.; You, L.; Zhao, Y. Tumor microenvironment participates in metastasis of pancreatic cancer. *Mol. Cancer* **2018**, *17*, 108. [[CrossRef](#)]
50. Das, S.; Shapiro, B.; Vucic, E.A.; Vogt, S.; Bar-Sagi, D. Tumor Cell-Derived IL1 β Promotes Desmoplasia and Immune Suppression in Pancreatic Cancer. *Cancer Res.* **2020**, *80*, 1088–1101. [[CrossRef](#)]
51. Andrade, P.; Sacristan, J.A.; Dilla, T. Health Economics & Outcome Research: The Economic Burden of Cancer in Spain: A Literature Review. *Health Econ. Outcome Res. Open Access* **2017**, *3*, 1–8.

Disclaimer/Publisher's Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

ANNEX 2

Guarga L, Gay G, Martínez J, Puig G, Vallano A, Gasol M, Pontes C. **Trends in Medicine Utilization and Its Expenditure for Treating Lung Cancer in Catalonia.**

Pòster a ISPOR Europe 2022. Viena 6-9 de novembre 2022.

Trends in medicine utilization and its expenditure for treating lung cancer in Catalonia

Guarga L^{1,2}, Gay D¹, Martínez J³, Puig G¹, Vallano A^{1,2}, Gasol M^{1,4}, Pontes C^{1,2,4}

¹ Medicines Unit, Healthcare Area, Catalan Health Service | ² Autonomous University of Barcelona | ³ Catalan Institute of Oncology | ⁴ Bellvitge Biomedical Research Institute (IDIBELL)

Background

From 2014 to 2021, **25 pharmacological treatments** for lung cancer, corresponding to **12 different molecules (innovative medicines)**, received a positive price and reimbursement decision in the Spanish NHS. These **innovative medicines** comprises **immunotherapy, targeted and antiangiogenic therapies**. The **clinical uptake and budgetary impact** of innovative medicines is of utmost importance from the **Catalan Health Service perspective**, as the regional responsible for resource allocation, budget planning, and policy development in Catalonia.



Objective

To describe trends in medicine utilization for treating lung cancer and its expenditure in the Catalan Health Service

Method

Retrospective descriptive analysis of medicine use for lung cancer patients in Catalonia from, 2014 to 2021



Patients diagnosed with lung cancer (ICD-10-C34)



Patients treated with systemic medicines and the expenditure of their use → health care registries data



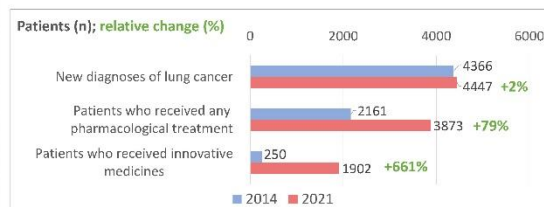
Treatments use by therapeutic groups:

- a) chemotherapy,
- b) targeted therapy,
- c) immunotherapy,
- d) antiangiogenic therapies

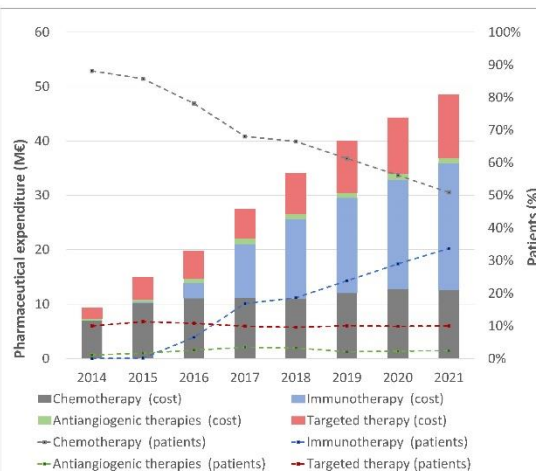
innovative medicines

Results

The number of **patients** who received any **pharmacological treatment** increased from 2014 (n=2,161) to 2021 (n=3,873), although **new diagnoses** remained stable (n=4,366 in 2014 and n=4,447 in 2021).



The percentage of **patients who received immunotherapy** represented to nearly **35% of the total patients** treated with any systemic medicine in 2021, with an **expenditure of €23.3 million (48% of the total pharmaceutical spending for lung cancer)**.



The **pharmaceutical expenditure** increased up to **418%** by 2021 for **overall medicines** and **1432%** for **innovative medicines**



Conclusions

The **increase of numerous reimbursed innovative medicines**, mainly due to the inclusion of immunotherapy, has resulted in the **extensive use and greater spending** on lung cancer treatments in Catalonia. In the coming years, an increase in pharmaceutical spending is expected to escalate with the approval of **new pharmacological treatments**, inclusion of regimens with **multiple innovative, but expensive medicines** and **longer duration** of treatment.

Longer follow-up time is needed to measure the impact of innovative medicines on clinical outcomes.

References

Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Tecnologies de la informació i portal. <https://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/portal-aplicacions/>; Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Registres i catàlegs. <https://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/registres-catalogs/>

10. REFERÈNCIES

1. Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K WP. *Biologia molecular de la celula*. 4ta ed. Barcelona; Ediciones Omega: 2004.
2. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell*. 2000 Jan 7; 100(1): 57–70. Disponible a: [http://dx.doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)81683-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0092-8674(00)81683-9)
3. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*. 2011 Mar 4;144(5):646–74. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013>
4. Fouad YA, Aanei C. Revisiting the hallmarks of cancer. *Am J Cancer Res*. 2017 May 1;7(5):1016–36.
5. Fares J, Fares MY, Khachfe HH, Salhab HA, Fares Y. Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited. *Signal Transduct Target. Ther*. 2020 Mar;5(1):28. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1038/s41392-020-0134-x>
6. Luo J, Solimini NL, Elledge SJ. Principles of cancer therapy: oncogene and non-oncogene addiction. *Cell*. 2009 Aug 6;136(5):823–37. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2009.02.024>
7. Wild CP; Weiderpass E; Stewart BW. World Health Organization. World Cancer Report. In *Cancer Research for Cancer Prevention*; International Agency for Research on Cancer: Lyon, France, 2020; pp. 1–613
8. Islami F, Goding Sauer A, Miller KD, Siegel RL, Fedewa SA, Jacobs EJ, McCullough ML, Patel AV, Ma J, Soerjomataram I, Flanders WD, Brawley OW, Gapstur SM, Jemal A. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *CA Cancer J Clin*. 2018 Jan;68(1):31–54. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21440>
9. Izarzugaza MI, Ardanaz E, Chirlaque MD, Font C, Ameijide A, Linares C. Tobacco-related tumours of the lung, bladder and larynx: changes in Spain. *Ann Oncol*. 2010 May 21; Suppl 3:iii52–60. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdq084>
10. Kulhánová I, Forman D, Vignat J, Espina C, Brenner H, Storm HH, Bauld L, Soerjomataram I. Tobacco-related cancers in Europe: The scale of the epidemic in 2018. *Eur J Cancer*. 2020 Nov;139:27–36. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2020.07.024>.
11. International Agency for Research of cancer. World Health Organization. The Global cancer observatory. [consultat el 5 abril 2021]. Disponible a: <https://gco.iarc.fr/>
12. Lewandowska AM, Rudzki M, Rudzki S, Lewandowski T, Laskowska B. Environmental risk factors for cancer - review paper. *Ann Agric Environ Med*. 2019 Mar 22;26(1):1–7. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.26444/aaem/94299>
13. Friedenreich CM, Ryder-Burbidge C, McNeil J. Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Mol Oncol*. 2021 Mar;15(3):790–800. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1002/1878-0261>

14. Kim DS, Scherer PE. Obesity, Diabetes, and Increased Cancer Progression. *Diabetes Metab J.* 2021 Nov;45(6):799–812. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.4093/dmj.2021.0077>
15. Folkert E, Dowsett M. Sex hormones and breast cancer risk and prognosis. *Breast.* 2013 Aug;22 Suppl 2:S38-43. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.breast.2013.07.007>
16. Zeng C, Bastarache LA, Tao R, Venner E, Hebring S, Andujar JD, Bland ST, Crosslin DR, Pratap S, Cooley A, Pacheco JA, Christensen KD, Perez E, Zawatsky CLB, Witkowski L, Zouk H, Weng C, Leppig KA, Sleiman PMA, Hakonarson H, Williams MS, Luo Y, Jarvik GP, Green RC, Chung WK, Gharavi AG, Lennon NJ, Rehm HL, Gibbs RA, Peterson JF, Roden DM, Wiesner GL, Denny JC. Association of Pathogenic Variants in Hereditary Cancer Genes With Multiple Diseases. *JAMA Oncol.* 2022 Jun 1;8(6):835–44. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.0373>.
17. World Health Organization. Pricing of Cancer Medicines and Its Impacts; World Health Organization (WHO): Geneva, Switzerland, 2018; pp. 1–173. Disponible a: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/277190/9789241515115-eng.pdf?ua=1>
18. ECIS-European Cancer Information System . [consultat el 2 de febrer 2022]. Disponible a: [https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?\\$0-0\\$1-AEE\\$2-All\\$4-1,2\\$3-All\\$6-0,85\\$5-2008,2008\\$7-8\\$CEstByCancer\\$X0_8-3\\$CEstRelativeCanc\\$X1_8-3\\$X1_9-AE27\\$CEstBySexByCancer\\$X2_8-3\\$X2_1-1](https://ecis.jrc.ec.europa.eu/explorer.php?$0-0$1-AEE$2-All$4-1,2$3-All$6-0,85$5-2008,2008$7-8$CEstByCancer$X0_8-3$CEstRelativeCanc$X1_8-3$X1_9-AE27$CEstBySexByCancer$X2_8-3$X2_1-1).
19. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España.2022. 2022. 1–38 p. Disponible a: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
20. European Union. Europe’s beating cancer plan Communication from the commission to the European Parliament and the Council. [consultat el 5 de desembre 2020]. Disponible a: https://health.ec.europa.eu/system/files/2022-02/eu_cancer-plan_en_0.pdf
21. Fojo T, Mailankody S, Lo A. Unintended consequences of expensive cancer therapeutics - The pursuit of marginal indications and a me-too mentality that stifles innovation and creativity: The John Conley lecture. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014 Dec;140(12):1225–36. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoto.2014.1570>
22. Hofmarcher T, Lindgren P, Wilking N, Jönsson B. The cost of cancer in Europe 2018. *Eur J Cancer.* 2020 Apr;129:41–9. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2020.01.011>
23. Chen S, Cao Z, Prettner K, Kuhn M, Yang J, Jiao L, Wang Z, Li W, Geldsetzer P, Bärnighausen T, Bloom DE, Wang C . Estimates and Projections of the Global Economic Cost of 29 Cancers in 204 Countries and Territories From 2020 to 2050. *JAMA Oncol.* 2023 Feb 23:1–9. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.7826>
24. Vivot A, Jacot J, Zeitoun JD, Ravaud P, Crequit P, Porcher R. Clinical benefit, price and approval characteristics of FDA-approved new drugs for treating

- advanced solid cancer, 2000-2015. *Ann Oncol.* 2017 May 1;28(5):1111–6. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx053>
25. European Society for Medical Oncology. ESMO-MCBS Scorecards. [consultat el 10 de gener 2023]. Disponible a: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-mcbs-scorecards>
 26. Del Paggio JC, Azariah B, Sullivan R, Hopman WM, James F V., Roshni S, Tannock IF, Booth CM.. Do contemporary randomized controlled trials meet ESMO thresholds for meaningful clinical benefit? *Ann Oncol.* 2017 Jan 1;28(1):157–62. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw538>
 27. Grössmann N, Del Paggio JC, Wolf S, Sullivan R, Booth CM, Rosian K, Emprechtinger R, Wild C. Five years of EMA-approved systemic cancer therapies for solid tumours—a comparison of two thresholds for meaningful clinical benefit. *Eur J Cancer.* 2017 Sep;82:66–71. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2017.05.029>
 28. Hilal T, Gonzalez-Velez M, Prasad V. Limitations in clinical trials leading to anticancer drug approvals by the US food and drug administration. *JAMA Intern Med.* 2020 Aug 1;180(8):1108–15. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1001/jamainternmed.2020.2250>
 29. Diario Oficial de la Unión Europea. Recomendación del Consejo de 2 de diciembre de 2003 sobre el cribado del cáncer. 2003. [consultat el 25 de juliol 2022]. Disponible a: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003H0878&from=FR>
 30. Wild CP, Espina C, Bauld L, Bonanni B, Brenner H, Brown K, Dillner J, Forman D, Kampman E, Nilbert M, Steindorf K, Storm H, Vineis P, Baumann M, Schüz J. Cancer Prevention Europe. *Mol Oncol.* 2019 Mar;13(3):528–34. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1002/1878-0261.12455>
 31. Soerjomataram I, Bray F. Planning for tomorrow: global cancer incidence and the role of prevention 2020-2070. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021 Oct;18(10):663–72. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1038/s41571-021-00514-z>
 32. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Examining the Impact of Real-World Evidence on Medical Product Development; National Academies Press: Washington, DC, USA, 2019; pp. 1–231. Disponible a: <https://doi.org/10.17226/25352>.
 33. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. Real-World Evidence Generation and Evaluation of Therapeutics.. National Academies Press: Washington, DC; 2017. Disponible a: <https://doi.org/10.17226/24685>
 34. Bruce AC, Thomas JL, Dan LL . Manual de Oncología. 1era ed. Mexico DF: Harrison's Manual of Oncology; 2008.
 35. Wadowska K, Bil-Lula I, Trembecki Ł, Śliwińska-Mossoń M. Genetic markers in lung cancer diagnosis: A review. *Int J Mol Sci.* 2020 Jun 27;21(13):1–24. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21134569>
 36. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD). ICD-10 Version:2019. [consultat el 13 de març 2020]. . Disponible a: <https://icd.who.int/browse10/2019/en#/>

37. World Health Organization. International Classification of Diseases for Oncology. 3era ed. Malta: World Health Organization. 2013.
38. DeVita VT, Lawrence TS and Rosenberg SA . Cancer. Principles and Practice of Oncology. 10 ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health. 2015.
39. Ordóñez-Mena JM, Schöttker B, Mons U, Jenab M, Freisling H, Bueno-de-Mesquita B, O'Doherty MG, Scott A, Kee F, Stricker BH, Hofman A, de Keyser CE, Ruiter R, Söderberg S, Jousilahti P, Kuulasmaa K, Freedman ND, Wilsgaard T, de Groot LC, Kampman E, Håkansson N, Orsini N, Wolk A, Nilsson LM, Tjønneland A, Pająk A, Malyutina S, Kubínová R, Tamosiunas A, Bobak M, Katsoulis M, Orfanos P, Boffetta P, Trichopoulou A, Brenner H. Quantification of the smoking-associated cancer risk with rate advancement periods: Meta-analysis of individual participant data from cohorts of the CHANCES consortium. *BMC Med.* 2016 Apr 5;14:62. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-016-0607-5>
40. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur Respir J.* 2016 Sep;48(3):889–902. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00359-2016>
41. Corrales L, Rosell R, Cardona AF, Martín C, Zatarain-Barrón ZL, Arrieta O. Lung cancer in never smokers: The role of different risk factors other than tobacco smoking. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020 Apr;148. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2020.102895>
42. Akhtar N, Bansal JG. Risk factors of Lung Cancer in nonsmoker. *Curr Probl Cancer.* 2017 Sep-Oct;41(5):328–339. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.currproblcancer.2017.07.002>
43. Zheng M. Classification and Pathology of Lung Cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2016 Jul;25(3):447–68. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2016.02.003>
44. Rivera MP, Mehta AC, Wahidi MM. Establishing the diagnosis of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American college of chest physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013 May;143(5 SUPPL):e142S-e165S. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.12-2353>
45. Travis WD. Pathology of Lung Cancer. *Clin Chest Med.* 2011 Dec;32(4):669–92. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2011.08.005>
46. Travis WD. Lung Cancer Pathology: Current Concepts. *Clin Chest Med.* 2020 Mar;41(1):67–85. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2019.11.001>
47. Inamura K. Lung cancer: understanding its molecular pathology and the 2015 WHO classification. *Front Oncol.* 2017 Aug 28;7 :193. Disponible a: <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00193>
48. Travis WD, Asamura H, Bankier AA, Beasley MB, Detterbeck F, Flieder DB, Goo JM, MacMahon H, Naidich D, Nicholson AG, Powell CA, Prokop M, Rami-Porta R, Rusch V, van Schil P, Yatabe Y; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee and Advisory Board Members.. The IASLC lung cancer staging project: Proposals for coding T categories for subsolid nodules and assessment of tumor size in part-solid tumors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2016 Aug;11(8):1204–1223. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.03.025>

49. Nicholson AG, Tsao MS, Beasley MB, Borczuk AC, Brambilla E, Cooper WA, Dacic S, Jain D, Kerr KM, Lantuejoul S, Noguchi M, Papotti M, Rekhtman N, Scagliotti G, van Schil P, Sholl L, Yatabe Y, Yoshida A, Travis WD. The 2021 WHO Classification of Lung Tumors: Impact of Advances Since 2015. *J Thorac Oncol.* 2022 Mar;17(3):362–387. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.11.003>
50. Cooper WA, Lam DCL, O'Toole SA, Minna JD. Molecular biology of lung cancer. *J Thorac Dis.* 2013 Oct; 5 Suppl 5(Suppl 5):S479-90. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/10.3978/j.issn.2072-1439.2013.08.03>
51. Hladun PGR, Álvarez EDÁR, López FBF, Colomer RR. Multidisciplinary consensus on optimising the detection of NTRK gene alterations in tumours. *Clin Transl Oncol.* 2021 Aug;23(8):1529-1541. Disponible a: <https://doi.org/10.1007/s12094-021-02558-0>
52. Ding L, Getz G, Wheeler DA, Mardis ER, McLellan MD, Cibulskis K, Sougnez C, Greulich H, Muzny DM, Morgan MB, Fulton L, Fulton RS, Zhang Q, Wendl MC, Lawrence MS, Larson DE, Chen K, Dooling DJ, Sabo A, Hawes AC, Shen H, Jhangiani SN, Lewis LR, Hall O, Zhu Y, Mathew T, Ren Y, Yao J, Scherer SE, Clerc K, Metcalf GA, Ng B, Milosavljevic A, Gonzalez-Garay ML, Osborne JR, Meyer R, Shi X, Tang Y, Koboldt DC, Lin L, Abbott R, Miner TL, Pohl C, Fewell G, Haipek C, Schmidt H, Dunford-Shore BH, Kraja A, Crosby SD, Sawyer CS, Vickery T, Sander S, Robinson J, Winckler W, Baldwin J, Chiriac LR, Dutt A, Fennell T, Hanna M, Johnson BE, Onofrio RC, Thomas RK, Tonon G, Weir BA, Zhao X, Ziaugra L, Zody MC, Giordano T, Orringer MB, Roth JA, Spitz MR, Wistuba II, Ozenberger B, Good PJ, Chang AC, Beer DG, Watson MA, Ladanyi M, Broderick S, Yoshizawa A, Travis WD, Pao W, Province MA, Weinstock GM, Varmus HE, Gabriel SB, Lander ES, Gibbs RA, Meyerson M, Wilson RK.. Somatic mutations affect key pathways in lung adenocarcinoma. *Nature.* 2008 Oct 23;455(7216):1069–75. Disponible a: <https://doi.org/10.1038/nature07423>
53. Liu M, Liu X, Suo P, Gong Y, Qu B, Peng X, Xiao W, Li Y, Chen Y, Zeng Z, Lu Y, Huang T, Zhao Y, Liu M, Li L, Chen Y, Zhou Y, Liu G, Yao J, Chen S, Song L.. The contribution of hereditary cancer-related germline mutations to lung cancer susceptibility. *Transl Lung Cancer Res.* 2020 Jun;9(3):646–658. Disponible a: <https://doi.org/10.21037/tlcr-19-403>
54. Benusiglio PR, Fallet V, Sanchis-Borja M, Coulet F, Cadranel J. Lung cancer is also a hereditary disease. *Eur Respir Rev.* 2021 Oct 20; 30(162):210045. Disponible a: <https://doi.org/10.1183/16000617.0045-2021>
55. Gazdar A, Robinson L, Oliver D, Xing C, Travis WD, Soh J, Toyooka S, Watumull L, Xie Y, Kernstine K, Schiller JH. Hereditary Lung Cancer Syndrome Targets Never Smokers with Germline EGFR Gene T790M Mutations. *J Thorac Oncol.* 2014 Apr;9(4):456–63. Disponible a: <https://doi.org/10.1097/JTO.000000000000130>
56. Dettnerbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue LT. The Eighth Edition Lung Cancer Stage Classification. *Chest.* 2017 Jan;151(1):193-203. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.10.010>
57. Rami-Porta R, Call S, Dooms C, Obiols C, Sánchez M, Travis WD, Vollmer I. Lung cancer staging: A concise update. *Eur Respir J.* 2018 May 17;51(5):1800190. Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1183/13993003.00190-2018>

58. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind Union for International Cancer Control. TNM Atlas. Illustrated guide to the TNM classification of Malignant Tumours. 7th ed. Oxford: John Wiley & Sons, Inc; 2021.
59. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE, Nicholson AG, Groome P, Mitchell A, Bolejack V. International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee, Advisory Boards, and Participating Institutions; International Association for the Study of Lung Cancer Staging and Prognostic Factors Committee Advisory Boards and Participating Institutions. 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.* 2016 Jan;11(1):39–51. Disponible a: [10.1016/j.jtho.2015.09.009](https://doi.org/10.1016/j.jtho.2015.09.009)
60. Micke P, Faldum A, Metz T, Beeh KM, Bittinger F, Hengstler JG, Buhl R. Staging small cell lung cancer: Veterans Administration Lung Study Group versus International Association for the Study of Lung Cancer - What limits limited disease? *Lung Cancer.* 2002 Sep;37(3):271–6. Disponible a: [10.1016/10.1016/s0169-5002\(02\)00072-7](https://doi.org/10.1016/S0169-5002(02)00072-7)
61. Nasim F, Sabath BF, Eapen GA. Lung Cancer. *Med Clin North Am.* 2019 May;103(3):463–473. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.12.006>
62. Knight SB, Crosbie PA, Balata H, Chudziak J, Hussell T, Dive C. Progress and prospects of early detection in lung cancer. *Open Biol.* 2017 Sep;7(9):170070. Disponible a: <https://doi.org/10.1098/rsob.170070>
63. Corral J, Espinàs JA, Cots F, Pareja L, Solà J, Font R, Borràs JM. Estimation of lung cancer diagnosis and treatment costs based on a patient-level analysis in Catalonia (Spain). *BMC Health Serv Res.* 2015 Feb 21;15:70. Disponible a: <https://doi.org/10.1186/s12913-015-0725-3>.
64. Popper HH. Progression and metastasis of lung cancer. *Cancer Metastasis Rev.* 2016 Mar;35(1):75–91. Disponible a: <https://doi.org/10.1007/s10555-016-9618-0>.
65. Ko J, Winslow MM, Sage J. Mechanisms of small cell lung cancer metastasis. *EMBO Mol Med.* 2021 Jan 11;13(1): e13122. Disponible a: <https://doi.org/10.15252/emmm.202013122>
66. Soomro Z, Youssef M, Yust-Katz S, Jalali A, Patel AJ, Mandel J. Paraneoplastic syndromes in small cell lung cancer. *J Thorac Dis.* 2020 Oct;12(10):6253–63. Disponible a: <https://doi.org/10.21037/jtd.2020.03.88>
67. Anwar A, Jafri F, Ashraf S, Jafri MAS, Fanucchi M. Paraneoplastic syndromes in lung cancer and their management. *Ann Transl Med.* 2019; Aug;7(15):359–359. Disponible a: <https://doi.org/10.21037/atm.2019.04.86>
68. Briggs SE, Gozzard P, Talbot DC. The association between Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small cell lung carcinoma. *ImmunoTargets Ther.* May 21;2:31-7. Disponible a: <https://doi.org/10.2147/ITT.S31971>
69. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, Mok TS, Reck M, Van Schil PE, Hellmann MD, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv192-iv237. Disponible a: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy275>

70. Dingemans AC, Früh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks LE, Lantuejoul S, Peters S, Reguart N, Rudin CM, De Ruyscher D, Van Schil PE, Vansteenkiste J, Reck M; ESMO Guidelines Committee. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021 Jul;32(7):839–553. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.03.207>
71. ICO-ICSPRaxis Group. ICO Praxis para el tratamiento médico del cáncer de pulmón de célula no pequeña. Institut Català d'Oncologia..2a ed. Barcelona: Institut Català d'Oncologia. 2016. Disponible a: http://ico.gencat.cat/web/.content/minisite/ico/professionals/documents/arxius/ICOPRAXIS_pulmon_6.pdf
72. Thakur SK, Singh DP, Choudhary J. Lung cancer identification: a review on detection and classification. *Cancer Metastasis Rev*. 2020 Sep;39(3):989–98. Disponible a: <https://doi.org/10.1007/s10555-020-09901-x>
73. Programa d'Harmonització Farmacoterapèutica. Pautes per a l'harmonització del tractament farmacoterapèutic del càncer de pulmó no microcític metastàtic. Versió 2.0. Barcelona: Servei Català de la Salut. 2022. Disponible a: <http://hdl.handle.net/11351/5792.3>
74. Li W, Liu JB, Hou LK, Yu F, Zhang J, Wu W, Tang XM, Sun F, Lu HM, Deng J, Bai J, Li J, Wu CY, Lin QL, Lv ZW, Wang GR, Jiang GX, Ma YS, Fu D. Liquid biopsy in lung cancer: significance in diagnostics, prediction, and treatment monitoring. *Mol Cancer*. 2022 Jan 20;21(1):25. Disponible a: <https://doi.org/10.1186/s12943-022-01505-z>
75. Rolfo C, Mack P, Scagliotti GV, Aggarwal C, Arcila ME, Barlesi F, Bivona T, Diehn M, Dive C, Dziadziuszko R, Leighl N, Malapelle U, Mok T, Peled N, Raez LE, Sequist L, Sholl L, Swanton C, Abbosh C, Tan D, Wakelee H, Wistuba I, Bunn R, Freeman-Daily J, Wynes M, Belani C, Mitsudomi T, Gandara D. Liquid Biopsy for Advanced NSCLC: A Consensus Statement From the International Association for the Study of Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2021 Oct;16(10):1647–1662. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2021.06.017>
76. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J, Escrivi C, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017 Jul;28:iv1– iv 21. Disponible a: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx222>
77. Shinde A, Li R, Kim J, Salgia R, Hurria A, Amini A. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for early-stage lung cancer in the elderly. *Semin Oncol*. 2018 Aug;45(4):210– 219. Disponible a: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2018.06.002>
78. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. BIFIMED: Buscador de la Información sobre la situación de financiación de los medicamentos. [Consultat 15 de gener de 2023]. Disponible a: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/medicamentos.do>
79. Yu H, Boyle TA, Zhou C, Rimm DL, Hirsch FR. PD-L1 expression in lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2016 Jul;11(7):964–75. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.04.014>

80. Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, Seufferlein T, Haustermans K, Van Laethem JL, Conroy T, Arnold D; ESMO Guidelines Committee. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015 Sep;26 Suppl 5:v56–68. Disponible a: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv295>
81. Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. Pancreatic cancer. *Lancet.* 2020 Jun 27;395(10242):2008–2020. Disponible a: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30974-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30974-0)
82. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. *World J Gastroenterol.* 2018 Nov 21;24(43):4846–4861. Disponible a: <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i43.4846>
83. Zhao ZY, Liu W. Pancreatic Cancer: A Review of Risk Factors, Diagnosis, and Treatment. *Technol Cancer Res Treat.* 2020;19:1–13. Disponible a: <https://doi.org/10.1177/1533033820962117>
84. Park W, Chawla A, O'Reilly EM. Pancreatic Cancer: A Review. *JAMA.* 2021 Sep 7;326(9):851-862. Disponible a: <https://doi.org/10.1001/jama.2021.13027>
85. Collisson EA, Bailey P, Chang DK, Biankin AV. Molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2019.; Apr;16(4):207-220. . Disponible a: <http://dx.doi.org/10.1038/s41575-019-0109-y>
86. Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, Berruti A; ESMO Guidelines Committee. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020 Jul ;31(7):844–60. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.03.304>
87. Haeberle L and Esposito I. Pathology of pancreatic cancer. *Transl Gastroenterol Hepatol.* 2019 Jun 27;4:50. Disponible a: <https://doi.org/10.21037/tgh.2019.06.02>
88. Fang JM, Shi J. A clinicopathologic and molecular update of pancreatic neuroendocrine neoplasms with a focus on the New World Health Organization classification. *Arch Pathol Lab Med.* 2019;143(11):1317– 1326. Disponible a: <https://doi.org/10.5858/arpa.2019-0338-RA>
89. Pea A, Hruban RH, Wood LD. Genetics of pancreatic neuroendocrine tumors: Implications for the clinic. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2015;9(11):1407–19. Disponible a: <https://doi.org/10.1586/17474124.2015.1092383>
90. Perri G, Prakash LR, Katz MHG. Pancreatic neuroendocrine tumors. *Curr Opin Gastroenterol.* 2019 Sep;35(5):468–477.
91. Cives M, Strosberg JR. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):471–87. Disponible a: <https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000000571>
92. Ma ZY, Gong YF, Zhuang HK, Zhou ZX, Huang SZ, Zou YP, Huang BW, Sun ZH, Zhang CZ, Tang YQ, Hou BH. Pancreatic neuroendocrine tumors: A review of serum biomarkers, staging, and management. *World J Gastroenterol.* 2020 May 21;26(19):2305-2322. Disponible a: <https://doi.org/10.3748/wjg.v26.i19.2305>

93. Maitra A, Hruban RH. Pancreatic cancer. *Annu Rev Pathol.* 2008;3:157–88. Disponible a: [https://doi.org/ 10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.154305](https://doi.org/10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.154305)
94. Tirosh A, Kebebew E. Genetic and epigenetic alterations in pancreatic neuroendocrine tumors. *J Gastrointest Oncol.* 2020 Jun;11(3):567–77. Disponible a: [https://doi.org/ 10.21037/jgo.2020.03.11](https://doi.org/10.21037/jgo.2020.03.11)
95. Goggins M, Overbeek KA, Brand R, Syngal S, Del Chiaro M, Bartsch DK, Bassi C, Carrato A, Farrell J, Fishman EK, Fockens P, Gress TM, van Hooft JE, Hruban RH, Kastrinos F, Klein A, Lennon AM, Lucas A, Park W, Rustgi A, Simeone D, Stoffel E, Vasen HFA, Cahen DL, Canto MI, Bruno M; International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) consortium. Management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer: updated recommendations from the International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium. *Gut.* 2020 Jan;69(1):7–17. Disponible a: [https://doi.org/ 10.1136/gutjnl-2019-319352](https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319352).
96. Liao X, Zhang D. The 8th edition American Joint Committee on Cancer staging for hepato-pancreato-biliary cancer: A review and update. *Arch Pathol Lab Med.* 2021 May 1;145(5):543–53. Disponible a: [https://doi.org/ 10.5858/arpa.2020-0032-RA](https://doi.org/10.5858/arpa.2020-0032-RA).
97. Park MY, Shin SH, Song KB, Hwang D, Lee JH, Lee YJ, Kim SC. Validation of the eighth edition of the American Joint Committee on Cancer staging system and proposal of an improved staging system for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2019 Feb;23(1):46-55. Disponible a: [https://doi.org/ 10.14701/ahbps.2019.23.1.46](https://doi.org/10.14701/ahbps.2019.23.1.46)
98. Arribas-Hortigüela L, Berenguer Francès MA, Burgos R, Calvo-Campos M, Canals-Subirats E, Caro-Gallarín M, Carreras-Soler MJ, Carrizo-Ibarra MV, Garcia-Velasco A, Guea-Prió S, Laquente B, Layos-Romero L, Lezcano-Rubio C, Macarulla-Mercadé T, Navalpotro B, Peiró I, Sánchez-López C, Serra-Solé O, Gilabert-Sotoca M, Verdaguer-Mata H; ICO-ICSPraxis Group. ICO-ICS Praxi: Per al tractament mèdic i amb irradiació de l'adenocarcinoma de pàncrees. Barcelona: Institut Català d'oncologia i Institut Català de la Salut. 2018. Disponible a: <http://hdl.handle.net/11351/4562>
99. Zhang L, Sanagapalli S, Stoita A. Challenges in diagnosis of pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2018 May 21;24(19):2047–2060. Disponible a: [https://doi.org/ 10.3748/wjg.v24.i19.2047](https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i19.2047).
100. Woods LM, Rachet B, Ellis L, Coleman MP. Full dates (day, month, year) should be used in population-based cancer survival studies. *Int J Cancer.* 2012 Oct 1;131(7) :E1120-4. Disponible a: [https://doi.org/ 10.1002/ijc.27545](https://doi.org/10.1002/ijc.27545).
101. Royo-Bordonada M, Damian J, Perez-Gomez B, Rodríguez-Artalejo F, Villar-Alvarez F, Lopez-Abente G, Imaz-Iglesia I, Jiménez-Jiménez J, Castilla-Catalán J, Gonzalez-Enriquez J, Martin-Moreno JM, Banegas-Banegas JR, Donado-Campos JM, Pollan-Santamaria M, Delgado-Rodríguez M, Aragones N. Método epidemiológico. Madrid: ENS - Instituto de Salud Carlos III; 2009
102. Martos C, Crocetti E, Visser O, Rous B, Cancer Data Quality Checks Working Group. A proposal on cancer data quality checks: one common procedure for European cancer registries. Version 1.1. Ispra: Joint Research Centre. 2018. Disponible a: <http://publications.jrc.ec.europa.eu/repository/bitstream/JRC93456/lbna27008enn.pdf>

103. Clèries R, Esteban L, Borràs J, Marcos-Gragera R, Freitas A, Carulla M, Buxó M, Puigdefàbregas A, Izquierdo A, Gispert R, Galceran J, Ribes J. Time trends of cancer incidence and mortality in Catalonia during 1993-2007. *Clin Transl Oncol.* 2014 Jan;16(1):18–28. Disponible a: <https://doi.org/10.1007/s12094-013-1060-y>
104. Di Maio M, Perrone F, Conte P. Real-World Evidence in Oncology: Opportunities and Limitations. *Oncologist.* 2020 May;25(5):e746–752. Disponible a: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0647>
105. National Institute for Health and Care Excellence. NICE real-world evidence framework 2022. Disponible a: www.nice.org.uk/corporate/ecd9
106. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, Bonaventure A, Valkov M, Johnson CJ, Estève J, Ogunbiyi OJ, Azevedo E Silva G, Chen WQ, Eser S, Engholm G, Stiller CA, Monnereau A, Woods RR, Visser O, Lim GH, Aitken J, Weir HK, Coleman MP; CONCORD Working Group. 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.* 2018 Mar 17;391(10125):1023–1075. Disponible a: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33326-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33326-3)
107. Clèries R, Ameijide A, Marcos-Gragera R, Pareja L, Carulla M, Vilardell ML, et al. Predicting the cancer burden in Catalonia between 2015 and 2025: the challenge of cancer management in the elderly. *Clin Transl Oncol.* 2018;20(5):647–657. Disponible a: <https://doi.org/10.1007/s12094-017-1764-5>
108. Institut d'Investigació Biomèdica de Girona Josep Trueta - IDIBGI. [Consultat 2 de febrer de 2021]. Disponible a: http://ico.gencat.cat/ca/professionals/serveis_i_programes/registre_del_cancer/
109. Registre de Càncer de Tarragona. Fundació Lliga per a la Investigació i Prevenció del Càncer. [Consultat 2 de febrer de 2021]. Disponible a: <https://funca.cat/registre>
110. Arlett P, Kjaer J, Broich K, Cooke E. Real-World Evidence in EU Medicines Regulation: Enabling Use and Establishing Value. *Clin Pharmacol Ther.* 2022 Jan;111(1):21-23. Disponible a: <https://doi.org/10.1007/10.1002/cpt.2479>
111. Food and Drug Administration. Framework for FDA's. Real World Evidence program. United States: 2018. Disponible a: <https://www.fda.gov/media/120060/download>
112. Agència de Qualitat, i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Observatori del Sistema de Salut de Catalunya [Consultat 25 de agost de 2020]. . Disponible a: <http://observatorisalut.gencat.cat>
113. Generalitat de Catalunya. Pla de Salut de Catalunya 2021-2025. [Consultat 11 de febrer de 2023]. Disponible a: https://salutweb.gencat.cat/web/.content/_departament/pla-de-salut/pla-de-salut-2021-2025/pla-salut-catalunya-2021-2025.pdf
114. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, Jöckel KH, Johnen G, Pohlabeln H, Olsson A, Ahrens W, Gross IM, Brüske I, Wichmann HE, Merletti F, Richiardi L, Simonato L, Fortes C, Siemiatycki J, Parent ME, Consonni D, Landi MT,

- Caporaso N, Zaridze D, Cassidy A, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Lissowska J, Stücker I, Fabianova E, Dumitru RS, Bencko V, Foretova L, Janout V, Rudin CM, Brennan P, Boffetta P, Straif K, Brüning T. 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. Disponible a: <https://doi.org/10.1007/10.1002/ijc.27339>
115. Borràs JM, Piñol JL, Izquierdo A, Borràs J. Analysis of incidence, survival and mortality according to main tumor localizations, 1985-2019: Lung cancer. *Med Clin (Barc)*. 2008 Oct;131 Suppl 1:53–7. Disponible a: [https://doi.org/10.1016/s0025-7753\(08\)76434-0](https://doi.org/10.1016/s0025-7753(08)76434-0).
 116. Fernandez E, Schiaffino A, Borràs JM, Shafey O, Villalbí JR, La Vecchia C. Prevalence of cigarette smoking by birth cohort among males and females in Spain 1910-1990. *Eur J Cancer Preention*. 2003 Feb;12:57–62. Disponible a: <https://doi.org/10.1097/00008469-200302000-00009>.
 117. Villalbí JR, Suelves JM, Martínez C, Valverde A, Cabezas C, Fernández E. El control del tabaquismo en España: Situación actual y prioridades. *Rev Esp Salud Pública*. 2019;93:e1–e16.
 118. Resultats de l'enquesta de salut de Catalunya. Barcelona: Servei Català de la Salut. [Consultat 1 de setembre de 2021]. Disponible a: https://salutweb.gencat.cat/ca/el_departament/estadistiques_sanitaries/enquestes/esca/resultats_enquesta_salut_catalunya/
 119. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health . The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014.
 120. Lortet-Tieulent J, Soerjomataram I, Ferlay J, Rutherford M, Weiderpass E, Bray F.. International trend in lung cancer by histological subtype: adenocarcinoma stabilizing in men but still increasing in women. *Lung Cancer*. 2014 Apr;84:13–22. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.01.009>
 121. Burns DM, Anderson CM, Gray N. Do changes in cigarette design influence the rise in adenocarcinoma of the lung? *Cancer Causes Control*. 2011 Jan;22(1):13–22. Disponible a: <https://doi.org/10.1007/s10552-010-9660-0>
 122. Lewis DR, Check DP, Caporaso NE, Travis WD, Devesa SS. US lung cancer trends by histologic type. *Cancer*. 2014 Sep 15;120(18):2883–92. Disponible a: <https://doi.org/10.1002/cncr.28749>
 123. Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, Boyle P. Cancer incidence in five continents. Volum IX. Lyon: International Agency for Research on Cancer. 2007.
 124. Chen DS, Mellman I. Elements of cancer immunity and the cancer-immune set point. *Nature*. 2017 Jan 18;541(7637):321–330. Disponible a: <https://doi.org/10.1038/nature21349>
 125. Hsu PC, Jablons DM, Yang CT, You L. Epidermal growth factor receptor (EGFR) pathway, yes-associated protein (YAP) and the regulation of programmed death-ligand 1 (PD-L1) in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Int J Mol Sci*. 2019;20(15) :3821. Disponible a: <https://doi.org/10.3390/ijms20153821>

126. Calles A, Aguado G, Sandoval C, Álvarez R. The role of immunotherapy in small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol*. 2019 Aug;21(8):961–976. Disponible a: <https://doi.org/10.1007/s12094-018-02011-9>
127. Facchinetti F, Marabelle A, Rossi G, Soria JC, Besse B, Tiseo M. Moving immune checkpoint blockade in thoracic tumors beyond NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2016 Nov;11(11):1819–1836. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.05.027>
128. Petty WJ, Paz-Ares L. Emerging Strategies for the Treatment of Small Cell Lung Cancer: A Review. *JAMA Oncol*. 2022 Dec 15. Disponible a: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.5631>
129. European Society for Medical Oncology (ESMO); International Society for Geriatric Oncology (SIOG). *ESMO Handbook of Cancer in the Senior Patient*, 2nd ed.; European Society for Medical Oncology: Lugano, Switzerland, 2015; pp. 1–167
130. Modificació de la Instrucció 04/2018, Reordenació de L'atenció Oncològica D'alta Especialització. Servei Català de la Salut. Disponible a: https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/1323.3/catsalut_instruccio_01_2019.pdf?sequence=8&isAllowed=y
131. Manchon-Walsh P, Aliste L, Espinàs JA, Prades J, Guarga A, Balart J, Biondo S, Castells A, Sanjuan X, Tabernero J, Borrás JM; Catalanian Rectal Cancer Group.. Improving survival and local control in rectal cancer in Catalonia (Spain) in the context of centralisation : A full cycle audit assessment. *Eur J Surg Oncol*. 2016 Dec;42(12):1873-1880. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.08.009>
132. Garrido P, Conde E, de Castro J, Gómez-Román JJ, Felip E, Pijuan L, Isla D, Sanz J, Paz-Ares L, López-Ríos F. Updated guidelines for predictive biomarker testing in advanced non-small-cell lung cancer: a National Consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol*. 2020 Jul;22(7):989–1003. Disponible a: <https://doi.org/10.1007/s12094-019-02218-4>
133. Carroll R, Bortolini M, Calleja A, Munro R, Kong S, Daumont MJ, Penrod JR, Lakhdari K, Laccin L, Cheung WY. Trends in treatment patterns and survival outcomes in advanced non-small cell lung cancer: a Canadian population-based real-world analysis. *BMC Cancer*. 2022 Mar 20;22(1):255. Disponible a: <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09342-5>.
134. Pasello G, Pavan A, Attili I, Bortolami A, Bonanno L, Menis J, Conte P, Guarneri V. Real world data in the era of Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs): Increasing evidence and future applications in lung cancer. *Cancer Treat Rev*. 2020 Jul;87:102031. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2020.102031>
135. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Vandormael K, Riccio A, Yang J, Pietanza MC, Brahmer JR. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol*. 2019 Mar 1;37(7):537-546. Disponible a: <https://doi.org/10.1200/JCO.18.00149>

136. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, Domine M, Clingan P, Hochmair MJ, Powell SF, Cheng SY, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, Reck M, Hui R, Garon EB, Boyer M, Rubio-Viqueira B, Novello S, Kurata T, Gray JE, Vida J, Wei Z, Yang J, Raftopoulos H, Pietanza MC, Garassino MC; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 May 31;378(22):2078–92. Disponible a: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1801005>.
137. Maringe C, Spicer J, Morris M, Purushotham A, Nolte E, Sullivan R, Rachet B, Aggarwal A. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer deaths due to delays in diagnosis in England, UK: a national, population-based, modelling study. *Lancet Oncol*. 2020 Aug;21(8):1023–1034. Disponible a: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30388-0](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30388-0)
138. Sud A, Jones ME, Broggio J, Loveday C, Torr B, Garrett A, Nicol DL, Jhanji S, Boyce SA, Gronthoud F, Ward P, Handy JM, Yousaf N, Larkin J, Suh YE, Scott S, Pharoah PDP, Swanton C, Abbosh C, Williams M, Lyratzopoulos G, Houlston R, Turnbull C. Collateral damage: the impact on outcomes from cancer surgery of the COVID-19 pandemic. *Ann Oncol*. 2020 Aug;31(8):1065–1074. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.05.009>
139. Passaro A, Bestvina C, Velez Velez M, Garassino MC, Garon E, Peters S. Severity of COVID-19 in patients with lung cancer: Evidence and challenges. *J Immunother Cancer*. 2021 Mar;9(3) :e002266. Disponible a: <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-002266>
140. European Union. European Medicines Agency. [consultat el 200 de gener 2023]. Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en>
141. Bai R, Li L, Chen X, Chen N, Song W, Cui J. Neoadjuvant and adjuvant immunotherapy : opening new horizons for patients with early-stage Non-small Cell Lung. 2020 Oct 9 ; 10:575472. Disponible a: <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.575472>
142. Shen D, Wang J, Wu J, Chen S, Li J, Liu J, et al. Neoadjuvant pembrolizumab with chemotherapy for the treatment of stage IIB – IIIB resectable lung squamous cell carcinoma. *J Thorac Dis*. 2021 Mar;13(3):1760– 1768. Disponible a: <https://doi.org/10.21037/jtd-21-103>
143. O'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L, Esteban E, Isla D, Martinez-Marti A, FaO'Brien M, Paz-Ares L, Marreaud S, Dafni U, Oselin K, Havel L, Esteban E, Isla D, Martinez-Marti A, Faehling M, Tsuboi M, Lee JS, Nakagawa K, Yang J, Sam PS; EORTC-1416-LCG/ETOP 8-15 – PEARLS/KEYNOTE-091 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy for completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (PEARLS/KEYNOTE-091): an interim analysis of a randomised, triple-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Oct;23(10):1274–1286. Disponible a: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(22\)00518-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00518-6)
144. Haanen, J.B.A.G.; Califano, R.; Lugowska, I.; Chiara, M. *ESMO Handbook of Immuno-Oncology*, 1st ed.; European Society for Medical Oncology: Lugano, Switzerland, 2018.
145. Antonio M, Saldaña J, Linares J, Ruffinelli JC, Palmero R, Navarro A, Arnaiz MD, Brao I, Aso S, Padrones S, Navarro V, González-Barboteo J, Borrás

- JM, Cardenal F, Nadal E. Geriatric assessment may help decision-making in elderly patients with inoperable, locally advanced non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. 2018 Mar 6;118(5):639–647. Disponible a: <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.455>.
146. Voruganti T, Soulos PR, Mamtani R, Presley CJ, Gross CP. Association Between Age and Survival Trends in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer After Adoption of Immunotherapy. *JAMA Oncol*. 2023 Mar 1;9(3):334-341. Disponible a: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2022.6901>.
147. Higuera O, Ghanem I, Nasimi R, Prieto I, Koren L, Feliu J. 2016 Pancreatic Cancer : Global view Management of pancreatic cancer in the elderly. *World J Gastroenterol*. 2016 Jan 14;22(2):764–75. Disponible a: <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i2.764>.
148. García-Velasco A, Zacarías-Pons L, Teixidor H, Valeros M, Liñan R, Carmona-Garcia MC, Puigdemont M, Carbajal W, Guardeno R, Malats N, Duell E, Marcos-Gragera R. Incidence and survival trends of pancreatic cancer in Girona: Impact of the change in patient care in the last 25 years. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Dec 19;17(24):1–26. Disponible a: <https://doi.org/10.3390/ijerph17249538>
149. Jung HA, Han BR, Kim HY, Kim HJ, Zang DY, Jung JY. Treatment and Outcomes of Metastatic Pancreatic Cancer in Elderly Patients. *Chemotherapy*. 2021;66(4):107–112. Disponible a: <https://doi.org/10.1159/000517245>
150. Bengtsson A, Andersson R, Ansari D. The actual 5-year survivors of pancreatic ductal adenocarcinoma based on real-world data. *Sci Rep [Internet]*. 2020 Oct 2;10(1): 16425. Disponible a: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-73525-y>.
151. Neoptolemos JP, Kleeff J, Michl P, Costello E, Greenhalf W, Palmer DH. Therapeutic developments in pancreatic cancer: Current and future perspectives. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jun;15(6):333–348. Disponible a: <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0005-x>.
152. Zhang B, Zhou F, Hong J, Ng DM, Yang T, Zhou X, Jin J, Zhou F, Chen P, Xu Y. The role of FOLFIRINOX in metastatic pancreatic cancer: a meta-analysis. *World J Surg Oncol*. 2021 Jun 21;19(1):182. Disponible a: <https://doi.org/10.1186/s12957-021-02291-6>.
153. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul JL, Choné L, Francois E, Artru P, Biagi JJ, Lecomte T, Assenat E, Faroux R, Ychou M, Volet J, Sauvanet A, Breysacher G, Di Fiore F, Cripps C, Kavan P, Texereau P, Bouhier-Leporrier K, Khemissa-Akouz F, Legoux JL, Juzyna B, Gourgou S, O'Callaghan CJ, Jouffroy-Zeller C, Rat P, Malka D, Castan F, Bachet JB; Canadian Cancer Trials Group and the Unicancer-GI-PRODIGE Group. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Dec 20;379(25):2395–2406. Disponible a: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809775>.
154. Chan KKW, Guo H, Cheng S, Beca JM, Redmond-Misner R, Isaranuwachai W, Qiao L, Earle C, Berry SR, Biagi JJ, Welch S, Meyers BM, Mittmann N, Coburn N, Arias J, Schwartz D, Dai WF, Gavura S, McLeod R, Kennedy ED. Real-world outcomes of FOLFIRINOX vs gemcitabine and nab-paclitaxel in advanced pancreatic cancer: A population-based propensity score-

- weighted analysis. *Cancer Med.* 2020 Jan;9(1):160–169. Disponible a: <https://doi.org/10.1002/cam4.2705>.
155. Gupta R, Amanam I, Chung V. Current and future therapies for advanced pancreatic cancer. *J Surg Oncol.* 2017 Jul;116(1):25–34. Disponible a: <https://doi.org/10.1002/jso.24623>
156. Morrison AH, Byrne KT, Vonderheide RH. Immunotherapy and Prevention of Pancreatic Cancer. *Trends in Cancer.* 2018 Jun;4(6):418–428. Disponible a: <https://doi.org/10.1016/j.trecan.2018.04.001>
157. Ren B, Cui M, Yang G, Wang H, Feng M, You L, Zhao Y. Tumor microenvironment participates in metastasis of pancreatic cancer. *Mol Cancer.* 2018 Jul 30;17(1):108. Disponible a: <https://doi.org/10.1186/s12943-018-0858-1>.
158. Das S, Shapiro B, Vucic EA, Vogt S, Bar-Sagi D. Tumor Cell-Derived IL1 β Promotes Desmoplasia and Immune Suppression in Pancreatic Cancer. *Cancer Res.* 2020 Mar 1;80(5):1088–1101. Disponible a: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-2080>
159. Prades J, Arnold D, Brunner T, Cardone A, Carrato A, Coll-Ortega C, De Luze S, Garel P, Goossens ME, Grilli R, Harris M, Louagie M, Malats N, Minicozzi P, Partelli S, Pastorekova S, Petrulionis M, Price R, Sclafani F, Smolkova B, Borrás JM. Bratislava Statement: Consensus recommendations for improving pancreatic cancer care. *ESMO Open.* 2020 Nov;5(6): e001051. Disponible a: <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2020-001051>.
160. Instrucció; 03/2021. Implantació del Programa d' oncologia de precisió en el sistema sanitari públic de Catalunya. Servei Català de la Salut. 2021. Disponible a: <http://hdl.handle.net/11351/5692>

