



**VNiVERSIDAD
D SALAMANCA**

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

FACULTAD DE MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**COOPTACIÓN VASCULAR EN EL
CÁNCER DE PULMÓN**

Vessel Co-option in Lung Cancer

FRANCISCO JOSÉ MENA VALLE

Tutor: Miguel Pericacho Bustos

Departamento de Fisiología y Farmacología

Curso Académico 2023-2024

ÍNDICE

Resumen.....	IV
Abstract.....	V
Introducción.....	1
Concepto del cáncer.....	1
Importancia de la vascularización tumoral.....	1
Tipos de vascularización tumoral.....	2
Angiogénesis por brotes.....	3
Cooptación vascular.....	3
Justificación.....	7
Objetivos.....	8
Material y método.....	9
Resultados.....	10
Identificar si existen descripciones de qué subtipos de cáncer de pulmón se asocian a la cooptación vascular.....	11
Determinar el pronóstico de los distintos subtipos en relación con la cooptación vascular.....	14
Estudiar la resistencia de los distintos subtipos a los tratamientos antitumorales y su relación con la cooptación vascular.....	16
Discusión.....	19
Conclusión.....	23
Bibliografía.....	24
Anexos.....	29
Anexo I: Fórmula de búsqueda utilizada.....	29
Anexo II: Información complementaria de los resultados.....	30
Ilustraciones	
Ilustración 1: Angiogénesis intususceptiva, mimetismo vascular y vasculogénesis.....	2
Ilustración 2: Angiogénesis por brotes (12).....	3
Ilustración 3: Características de las células cancerosas que cooptan vasos.....	4
Ilustración 4: Cooptación vascular (5).....	5
Ilustración 5: Tumores con evidencia de cooptación vascular (19).....	6
Ilustración 6: Moléculas reguladoras cooptación (18,20).....	6
Gráficos	
Gráfico 1: Diagrama de flujo selección de artículos según Page et al. (24).....	11
Gráfico 2: Tipos de artículos incluidos.....	12

Abreviaturas

- VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.
- VEGFA: factor de crecimiento endotelial vascular A.
- VE-cadherina: cadherina endotelial vascular.
- CPE: células progenitoras endoteliales.
- SDF-1: factor 1 derivado del estroma.
- L1CAM: molécula de adhesión celular L1.
- DKK1: del inglés dickkopf 1.
- FGF4: factor de crecimiento de fibroblastos 4.
- IGF1: factor de crecimiento similar a la insulina 1.
- STAS: diseminación a través de los espacios aéreos, del inglés “spread through air spaces”.
- ADC: adenocarcinoma de pulmón o “lung adenocarcinoma”.
- CCE: carcinoma de pulmón de células escamosas / SCC: “squamous cell lung carcinoma.”
- CCG: carcinoma de pulmón de células grandes / LCC: large cell lung carcinoma”.
- CPCNP: carcinoma pulmonar de células no pequeñas / NSCLC: “non-small cell lung carcinoma”. Engloba a ADC, CCE y CCG
- CMP: carcinoma microcítico de pulmón.
- CT: carcinoide típico.
- CA: carcinoide atípico.
- CNG: carcinoma neuroendocrino de células grandes (CNG).
- MTA1: proteína 1 asociada a las metástasis.
- JAK2: Janus kinasa 2.
- SG: supervivencia global.
- SLE: supervivencia libre de enfermedad.
- SLR: supervivencia libre de recurrencia.
- RS: resección sublobar.

Resumen

Introducción: el cáncer de pulmón es una de las enfermedades más prevalentes y con mayor mortalidad a nivel mundial. Una característica fundamental para desarrollar tumores malignos es la habilidad para inducir o acceder a la vascularización. La cooptación vascular es un tipo de vascularización tumoral que implica el secuestro de los vasos preexistentes de los tejidos peritumorales por las células cancerosas.

Justificación: el papel específico de la cooptación vascular en la progresión del cáncer de pulmón y su relación con los distintos subtipos de esta enfermedad siguen siendo áreas de investigación poco exploradas.

Objetivos: se propone identificar si existen descripciones de qué subtipos de cáncer de pulmón se asocian a la cooptación vascular, determinar el pronóstico de los distintos subtipos en relación con esta vascularización y estudiar la resistencia de los distintos subtipos a los tratamientos antitumorales y su relación con la cooptación vascular.

Material y método: se trata de una revisión sistemática realizada en las bases de datos Medline (PubMed), Web of Science y Scopus comprendida en los últimos 10 años.

Resultados: el total de registros encontrados fue de 1429 artículos. En la revisión se han incluido 37 registros, 30 tras evaluar los preseleccionados y 7 identificados en las referencias de los estudios. El patrón alveolar se ha evidenciado en el adenocarcinoma de pulmón (ADC), en el carcinoma de pulmón de células escamosas (CCE) y en el carcinoma de pulmón de células grandes (CCG). Se asocia a un pronóstico favorable o desfavorable dependiendo del estudio. El patrón lepidico es característico del ADC y se relaciona con un buen pronóstico. La diseminación a través de los espacios aéreos (STAS) se ha identificado principalmente en el ADC, el CCE y en el carcinoma microcítico de pulmón (CMP) siendo un factor de mal pronóstico cuando está presente en la pieza quirúrgica. No se ha encontrado evidencia que manifieste la relación entre los distintos subtipos de cáncer de pulmón con cooptación vascular y la respuesta a los distintos tratamientos antitumorales.

Conclusión: la literatura revisada muestra una clara relación entre la cooptación vascular y los subtipos de cáncer de pulmón. Sin embargo, esta relación en los CPCNP con respecto a los diferentes patrones de crecimiento tumoral pulmonar, al impacto en el pronóstico y a la resistencia a los tratamientos, aún es limitada.

Palabras clave: cooptación vascular, vascularización tumoral, cáncer de pulmón, pronóstico, tratamiento antitumoral.

Abstract

Introduction: lung cancer is one of the most prevalent and deadliest diseases worldwide. A fundamental characteristic for the development of malignant tumors is the ability to induce or access vascularization. Vascular co-option is a type of tumor vascularization that involves the hijacking of pre-existing vessels in peritumoral tissues by cancer cells.

Justification: the specific role of vascular co-option in lung cancer progression and its relationship to different subtypes of this disease remain underexplored research areas.

Objectives: this study proposes to identify whether there are descriptions of which lung cancer subtypes are associated with vascular co-option, to determine the prognosis of different subtypes in relation to this vascularization, and to study the resistance of different subtypes to antitumor treatments and its relationship with vascular co-option.

Material and method: this is a systematic review conducted in the Medline (PubMed), Web of Science and Scopus databases during the last 10 years.

Results: a total of 1429 articles were found. The review included 37 records, 30 after evaluating the pre-selected ones and 7 identified in the references of the studies. The alveolar pattern has been evidenced in lung adenocarcinoma (ADC), squamous cell lung carcinoma (SCC) and large cell lung carcinoma (LCC). It is associated with a favorable or unfavorable

prognosis depending on the study. The lepidic pattern is characteristic of ADC and is related to a good prognosis. Dissemination through air spaces (STAS) has been identified mainly in ADC, SCC and small cell lung carcinoma (SCLC) and is a poor prognostic factor when present in the surgical specimen. No evidence was found to manifest the relationship between different lung cancer subtypes with vascular co-option and the response to different antitumor treatments.

Conclusion: the reviewed literature shows a clear relationship between vascular co-option and lung cancer subtypes. However, this relationship in non-small cell lung carcinomas (NSCLC) with respect to different lung tumor growth patterns, impact on prognosis and treatment resistance, is still limited.

Keywords: vessel co-option, tumor vascularization, lung cancer, prognosis, antitumor treatment.

Introducción

Concepto del cáncer

El cáncer, conocido también como tumor maligno o neoplasia, es un conjunto de enfermedades que pueden afectar a células de cualquier parte del cuerpo (1). Esta patología representa la principal causa de mortalidad a nivel global, destacando entre los tipos más letales el cáncer de pulmón, de colon y de hígado. Además, su incidencia es notable, siendo el cáncer de mama el más frecuente, seguido por el de pulmón, colon y próstata (2). En España, los tumores constituyen la principal causa de muerte en hombres y la segunda en mujeres, mientras que en términos generales, la etiología tumoral es la segunda más común (3).

La génesis del cáncer implica la transformación de células maduras en células tumorales, debido a un daño progresivo causado por factores tanto exógenos (carcinógenos) como endógenos (genéticos). Esta transformación conduce a la formación de lesiones precancerosas y, eventualmente, cáncer. El daño resulta en la acumulación de mutaciones y epimutaciones, dando lugar a la síntesis de moléculas que inducen características malignas, como la capacidad de invasión y metástasis. Los factores exógenos, responsables de la mayoría de los tumores (85-90%), incluyen agentes físicos, químicos y biológicos (1,2).

Importancia de la vascularización tumoral

Las características comunes de las células tumorales ("Hallmarks" del cáncer), son capacidades fundamentales para desarrollar tumores malignos. Nos centraremos en la habilidad para inducir o acceder a la vascularización (4).

A medida que los tumores crecen (> 1-2 mm), requieren un suministro vascular para sostener su alta tasa de proliferación. La vascularización tumoral conduce a un flujo sanguíneo desigual, generando áreas de hipoxia que promueven la selección de células más invasivas y agresivas. Además, el aumento de la permeabilidad vascular, lo que incrementa la presión

intersticial, dificulta la llegada de medicamentos al tumor y aumenta el riesgo de diseminación metastásica y hemorragias tumorales (5–8).

La condición hipóxica, la alta presión intersticial y el colapso de los vasos comprometen la eficacia de la radioterapia, la quimioterapia y la inmunoterapia (5,6). Varios estudios han demostrado que la normalización de los vasos sanguíneos en los tumores, mejorando la perfusión y oxigenación tumoral, aumenta la eficacia de estos tratamientos (6,8).

Tipos de vascularización tumoral

Como podemos apreciar, la vascularización juega un papel muy importante en el cáncer y hay distintos tipos: angiogénesis por brotes, angiogénesis intususceptiva, mimetismo vascular, vasculogénesis y precursores endoteliales y la cooptación vascular. Nos centraremos en la angiogénesis por ser el mecanismo de mayor importancia en la actualidad y en la cooptación vascular al ser el tipo de vascularización que aborda nuestro estudio, aunque el resto se explican en la ilustración 1.

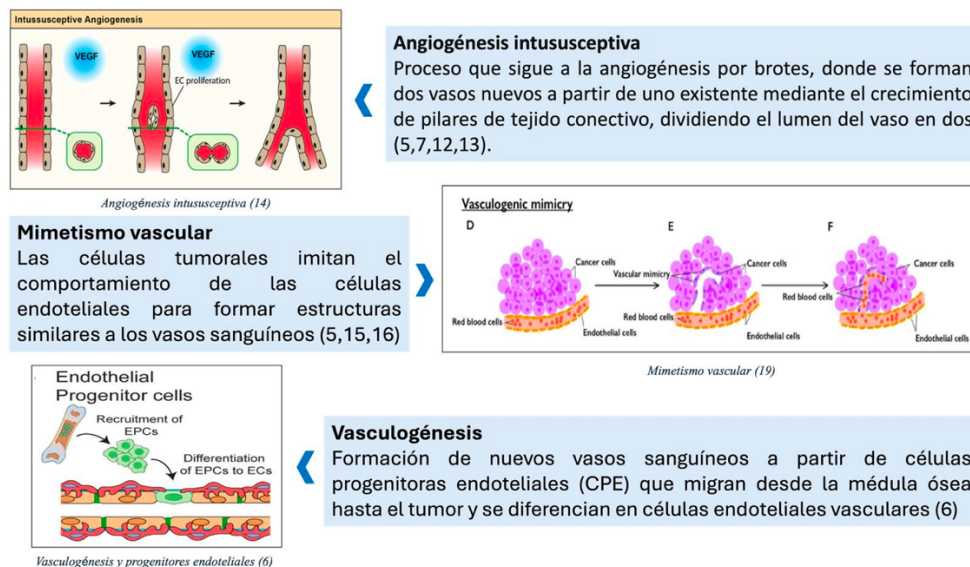


Ilustración 1: Angiogenesis intususceptiva, mimetismo vascular y vasculogénesis

Angiogenesis por brotes

Es la formación de nuevos vasos a partir de una red vascular madura (5,9). Es importante destacar que estos vasos no son del todo maduros, ya que la cobertura de pericitos es parcial y la lámina basal no está completamente desarrollada. Como resultado, presentan una alta permeabilidad y no son completamente funcionales (8).

Este proceso está regulado por factores proangiogénicos y antiangiogénicos. En situaciones fisiológicas, los factores antiangiogénicos predominan, lo cual favorece que las células endoteliales permanezcan quiescentes. En muchos tumores y sobre todo en situación de hipoxia, las células cancerosas tienen la capacidad de producir factores proangiogénicos (principalmente VEGF) estimulándose la angiogenesis (5–10). Otras proteínas como las relacionadas con la vía de señalización Wnt/B-catenina también juegan un papel importante en la angiogenesis (11).

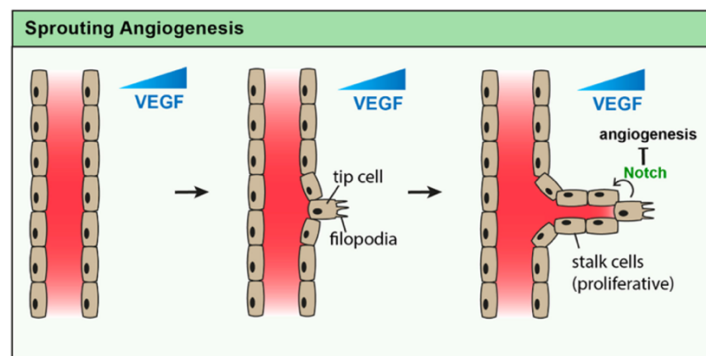


Ilustración 2: Angiogenesis por brotes (12)

Cooptación vascular

En la actualidad, la forma de vascularización tumoral más ampliamente estudiada y conocida es la angiogenesis por brotes, hecho que se debe a las investigaciones realizadas por Judah Folkman en 1971. A partir de entonces, la investigación en la vascularización tumoral se ha centrado principalmente en la angiogenesis por brotes (18).

Sin embargo, la evidencia documentada de la cooptación vascular se remonta a mediados del siglo XIX aunque, en la actualidad, los mecanismos moleculares que subyacen a este tipo de vascularización son en su mayoría desconocidos y no se ha desarrollado ninguna estrategia terapéutica para inhibir eficazmente este proceso (18,19). Esto puede explicarse por (18):

- Escaso consenso en la terminología relacionada con la cooptación vascular.
- Los modelos de estudio se centran en la angiogénesis por brotes.
- Concepción errónea con respecto a la vascularización y el grado de angiogénesis.
- La industria se ha enfocado en desarrollar agentes antiangiogénicos.

La cooptación vascular, una forma de vascularización tumoral no angiogénica, implica el secuestro de los vasos preexistentes de los tejidos peritumorales por las células cancerosas. Este proceso permite al tumor primario y metástasis satisfacer sus necesidades metabólicas y acceder a factores angiocrinos que promueven su crecimiento (5–8,10,20). Las células cancerosas pueden cooptar los vasos sanguíneos de dos maneras distintas: reemplazando a las células epiteliales normales o invadiendo el estroma que rodea a los vasos (10,21).

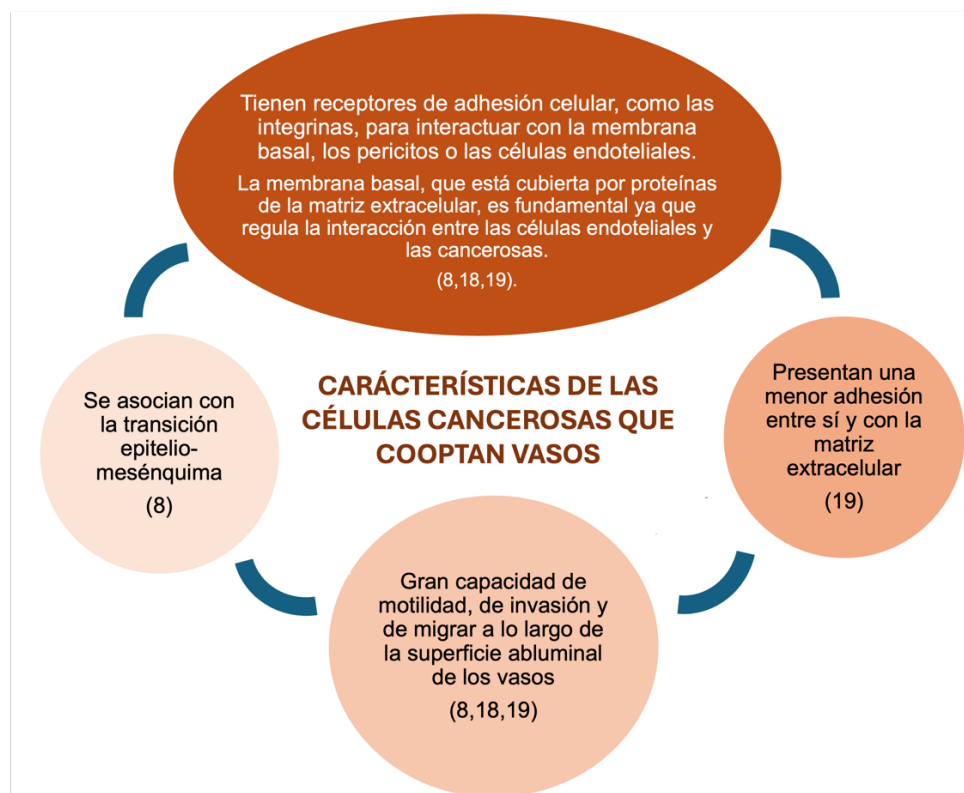


Ilustración 3: Características de las células cancerosas que cooptan vasos

Los vasos cooptados por las células cancerosas conservan la mayor parte de su estructura, incluida la membrana basal que se continúa con la del tejido sano. Sin embargo, los vasos cooptados pueden ser deformados y comprimidos por el propio tumor, reduciéndose así el flujo sanguíneo y dando lugar a zonas hipóxicas (8,18,19). Además, el estroma tisular se encuentra rodeado y envuelto pero no destruido, conservando su morfología (10,18).

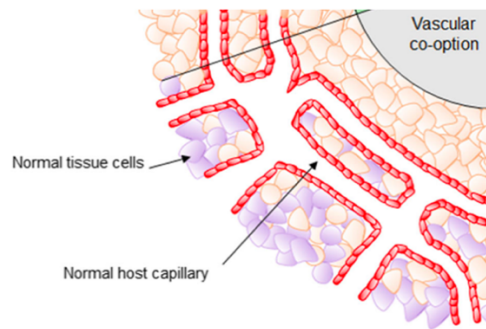


Ilustración 4: Cooptación vascular (5)

La cooptación vascular se asocia a varios aspectos importantes para la evolución del cáncer. Por un lado, favorece la supervivencia celular, así como la progresión y el crecimiento tumoral, y también influye en la latencia y la plasticidad del tumor. Por otro lado, aumenta el riesgo de metástasis, ya que se asocia a una mayor invasividad, adhesión y movilidad celular (8,18).

Este tipo de vascularización se ha evidenciado tanto en tumores primarios como en metástasis (19). En la siguiente imagen se representa los tumores humanos en donde hay evidencia sobre la cooptación vascular:

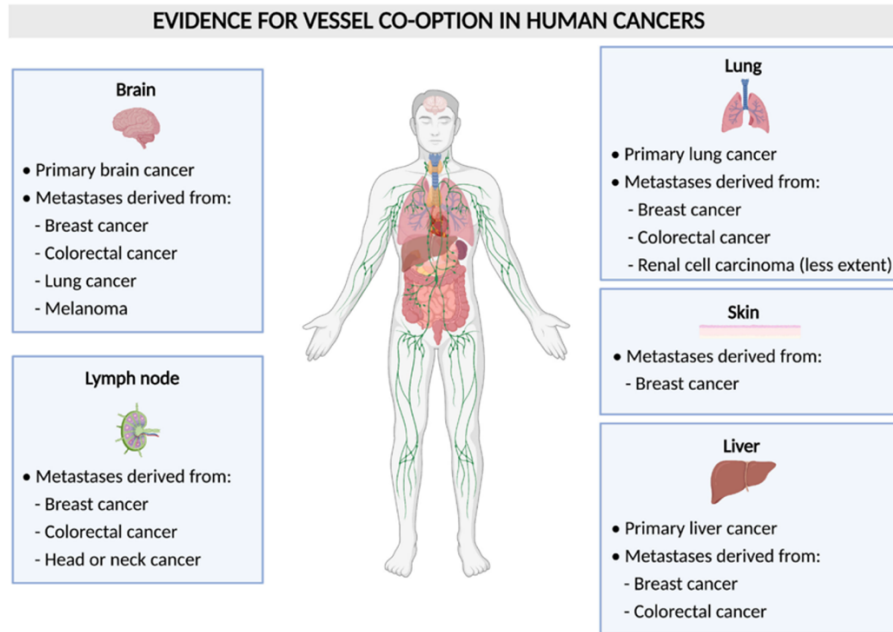


Ilustración 5: Tumores con evidencia de cooptación vascular (19)

Este proceso está regulado por diferentes moléculas: L1CAM, integrinas, VEGF, DKK1, FGF4 y IGF1.

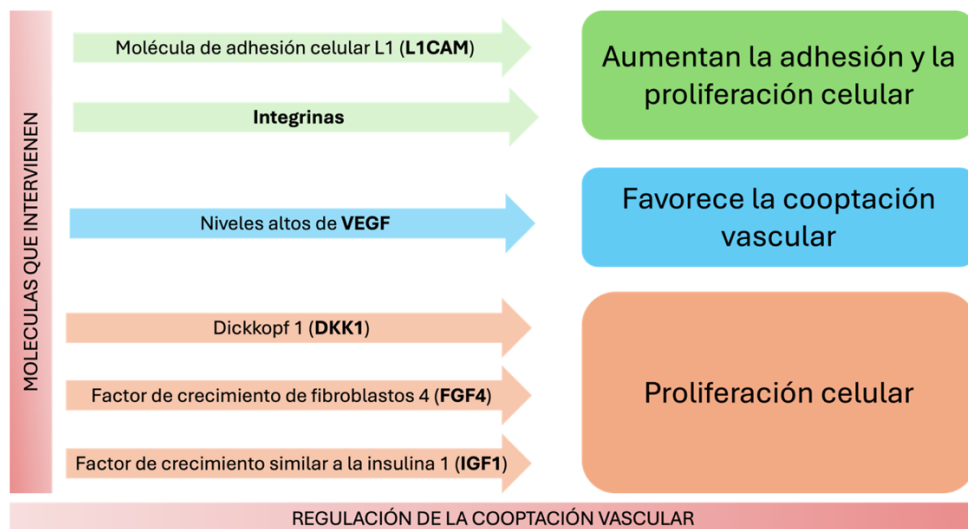


Ilustración 6: Moléculas reguladoras cooptación (18,20)

Justificación

El cáncer representa una de las principales causas de mortalidad a nivel mundial, con el cáncer de pulmón destacando como una de las formas más letales, cobrando 1.8 millones de vidas en el año 2020 (2). Para combatir eficazmente esta enfermedad, es esencial comprender a fondo los mecanismos que facilitan su desarrollo y propagación.

La vascularización tumoral desempeña un papel fundamental en el crecimiento y la supervivencia de los tumores, convirtiéndose en un objetivo imprescindible para las estrategias terapéuticas (4,5). Aunque se ha avanzado significativamente en el estudio de la angiogénesis, aún se sabe poco en lo que respecta a otros procesos vasculares como la cooptación vascular (17).

La cooptación vascular ha sido identificada en varios órganos, entre ellos el pulmón (18). Sin embargo, su papel específico en la progresión del cáncer de pulmón y su relación con los distintos subtipos de esta enfermedad siguen siendo áreas de investigación poco exploradas. En este sentido, se propone realizar una revisión sistemática al respecto.

Objetivos

- Identificar si existen descripciones de qué subtipos de cáncer de pulmón se asocian a la cooptación vascular.
- Determinar el pronóstico de los distintos subtipos en relación con la cooptación vascular.
- Estudiar la resistencia de los distintos subtipos a los tratamientos antitumorales y su posible relación con la cooptación vascular.

Material y método

Fuentes bibliográficas

Para realizar esta revisión sistemática se han consultado tres bases de datos: Medline (PubMed), Web of Science y Scopus.

Como gestor bibliográfico se ha utilizado Zotero.

Estrategia de búsqueda

La fórmula de búsqueda utilizada ([Anexo I](#)) incluye las palabras clave relacionadas con la cooptación vascular en general y aquellas referidas de manera específica con el cáncer de pulmón haciendo uso de los operadores booleanos AND y OR: “vascular co-option”, “vessel co-option”, “alveolar space filling growth pattern”, “air space filling growth pattern”, “spread through air spaces”, “bronchioloalveolar pattern”, “lepidic growth”, “alveolar pattern”. Contempla, además, las siguientes palabras clave asociadas al cáncer de pulmón: “lung neoplasms[MeSH Terms]”, “Carcinoma, Non-Small-Cell-Lung[MeSH Terms]”, “Small Cell Lung Carcinoma[MeSH Terms]”, “lung squamous cell carcinoma”, “lung squamous cell cancer”, “adenocarcinoma of lung[MeSH Terms]”, “carcinoma, large cell”.

Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión utilizados para delimitar la búsqueda fueron los siguientes: últimos 10 años (2014 – 2024) y artículos en inglés o en español.

Posteriormente, se eliminaron los artículos duplicados y se revisaron los títulos y *abstracts* para descartar aquellos no relacionados con los objetivos. Los artículos sin acceso al texto completo fueron excluidos, y se incorporaron 7 adicionales que se consideraron relevantes, aunque no estuvieran en la búsqueda sistemática inicial.

Resultados

El total de registros encontrados fue de 1429 artículos. En la revisión se han incluido 37 registros, 30 tras evaluar los preseleccionados y 7 identificados en las referencias de los estudios. El proceso de identificación de los mismos se representa en el siguiente diagrama de flujo.

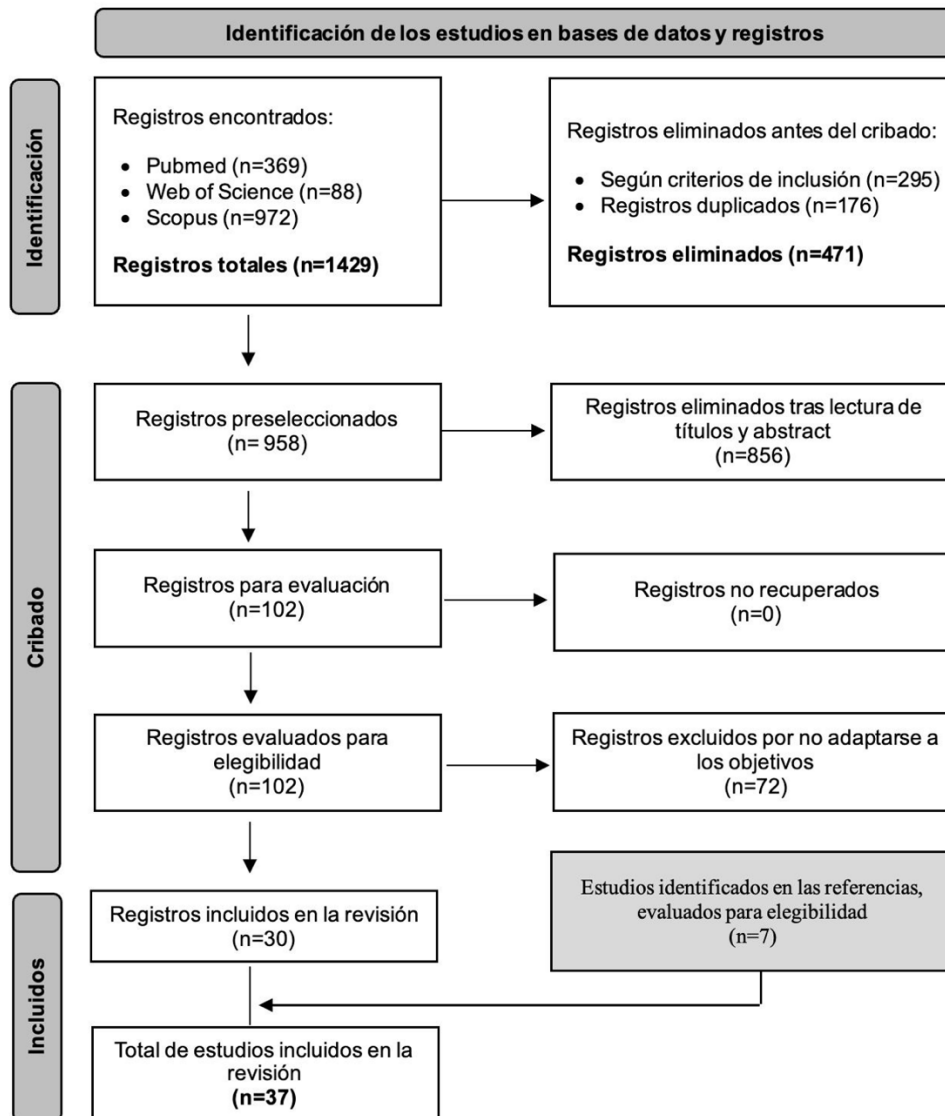


Gráfico 1: Diagrama de flujo selección de artículos según Page et al. (24)

Desde el punto de vista metodológico, se incluyeron los tipos de artículos que se recogen en la siguiente imagen:

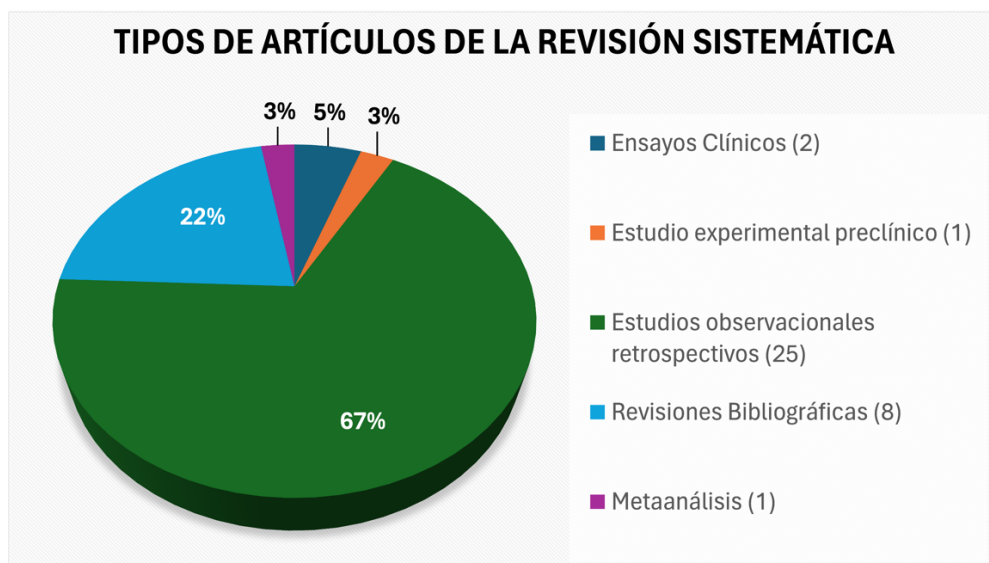


Gráfico 2: Tipos de artículos incluidos en la revisión

A continuación, se exponen los resultados más relevantes de los artículos incluidos en la revisión relacionados con los objetivos planteados. Estos se complementan con la tabla del [Anexo II](#).

Identificar si existen descripciones de qué subtipos de cáncer de pulmón se asocian a la cooptación vascular

A diferencia de la angiogénesis que destruye el estroma del pulmón, la cooptación vascular es un tipo de vascularización tumoral caracterizada por ocupar los espacios aéreos preservando la arquitectura pulmonar (8,21,22). Se han descrito diferentes patrones que cumplen con esta característica, entre los más importantes (8,18,21):

- Patrón alveolar: las células tumorales llenan completamente el alveolo incorporando la pared alveolar al tumor.
- Patrón lepidico: las células se extienden en una delgada capa sobre la pared alveolar.
- Diseminación a través de los espacios aéreos (STAS): las células tumorales se propagan más allá del tumor principal a través de los alveolos sin comprometer la

integridad de la pared alveolar, creando nidos sólidos, micropapilas o anillos dentro de dichos alveolos.

1. Patrón de crecimiento alveolar

Este patrón se ha observado en el adenocarcinoma de pulmón (ADC), el carcinoma de pulmón de células escamosas (CCE) y el carcinoma de pulmón de células grandes (CCG). En estos subtipos, los únicos vasos presentes son aquellos que provienen de los tabiques alveolares (8,23–27). Reinmuth et al. también han confirmado este patrón de crecimiento alveolar en los tres subtipos mencionados, utilizando técnicas de inmunohistoquímica para distinguirlo del patrón angiogénico (28):

- Alveolar: la tinción de los vasos con anticuerpos anti-CD31 (unido a células endoteliales) y anti- α SMA (unido a pericitos) reveló una cobertura perivascular completa.
- Angiogénico: la tinción mostró una cobertura incompleta.

Así mismo, Omori et al. describieron en una muestra de carcinomas de células escamosas periféricos de 3 centímetros o menos un patrón de crecimiento alveolar donde no se observa la destrucción de los septos alveolares (29).

2. Patrón de crecimiento lepidico

Los diversos estudios que hacen referencia al patrón de crecimiento lepidico, una característica distintiva del adenocarcinoma de pulmón (30), se enfocan exclusivamente en este tipo de cáncer.

En el adenocarcinoma invasivo, se ha observado evidencia del patrón de crecimiento lepidico en los estadios I al III (31,32).

Moon et al. examinaron diversas características del adenocarcinoma central y periférico, confirmando la presencia del crecimiento lepidico en ambas localizaciones, siendo más frecuente en la ubicación periférica (33).

El adenocarcinoma in situ, la hiperplasia adenomatosa atípica, el adenocarcinoma mínimamente invasivo y el adenocarcinoma mucinoso invasivo también se asocian al patrón de crecimiento lepidico (30).

3. STAS

La STAS se ha relacionado con la cooptación vascular en un estudio de Yagi et al. donde se realiza un análisis tridimensional de cuatro muestras de ADC de pulmón: “our 3D studies found focal attachments of STAS cells to the alveolar walls in a manner consistent with the concept known as “co-option” of the preexisting blood vessels” (34). Por otro lado, Ikeda et al. analizaron muestras de pacientes con ADC y CCE, observando que los pacientes con STAS eran con más frecuencia positivos para beta catenina nuclear y estaban más asociados con el fenotipo mesenquimal que con el epitelial (35) y Guo et al. demostraron que los ADC con STAS positivo expresan niveles más elevados de VEGFA (36).

La STAS se ha identificado en distintos subtipos del cáncer de pulmón:

- CCE: estadios I al IV (37–40).
- ADC: estadios I al IV (40–48).
- Carcinoma microcítico (CMP): estadios I al III (49).
- Carcinoide típico (CT), carcinoide atípico (CA) y carcinoma neuroendocrino de células grandes (CNG) (50).
- Carcinoma pleomórfico (40).

Determinar el pronóstico de los distintos subtipos en relación con la cooptación vascular

1. Patrón de crecimiento alveolar

Reinmuth et al., en su muestra de 73 pacientes con CPCNP, evidenciaron que este patrón se asocia con una mayor supervivencia global (SG) en comparación al patrón angiogénico (28). Por otro lado, Omori et al. constataron que un alto porcentaje de crecimiento alveolar se asocia con menor invasión linfovascular y menor expresión de laminina 5 (molécula relacionada con la invasión) (29).

Otro estudio demostró que el patrón alveolar es un factor pronóstico negativo independiente en el ADC (8). Sardari Nia et al. determinaron que en pacientes con CPCNP este patrón es un factor predictivo independiente de peor SG y de mayor riesgo de recurrencia local y a distancia (25).

Hu et al., basándose en muestras de ADC y CCE, explican que este patrón se asocia con un crecimiento elevado, una baja apoptosis y un metabolismo mitocondrial muy eficiente (51). Además, los CPCNP con crecimiento alveolar están relacionados con carcinomas peor diferenciados y una mayor incidencia de metástasis (23).

2. Patrón de crecimiento lepidico

En el ADC, este patrón se relaciona con un mejor pronóstico en comparación con el patrón angiogénico y otros subtipos no lepidicos (acinar, papilar, micropapilar y sólido) (18,30). Así mismo, se ha observado que el crecimiento lepidico se asocia con un menor riesgo de recurrencia (18,32).

Strand et al. evidenciaron, en una muestra de pacientes con ADC invasivo en estadio I al III y crecimiento lepidico, que a mayor porcentaje de este patrón mejor supervivencia, siendo un factor pronóstico independiente (31).

Moon et al. realizaron un estudio con muestras de ADC centrales y periféricos. Se constató que el adenocarcinoma central presenta un mayor riesgo de recurrencia y metástasis ganglionar, con una enfermedad más avanzada y caracterizado por un mayor crecimiento acinar que lepidico (33).

3. STAS

En el ADC la STAS se asocia con más frecuencia a las siguientes características:

- Tumores de alto grado, ganglios positivos, metástasis, estadio avanzado, invasión pleural, vascular y perineural (41,42,44,46,47).
- Patrón predominantemente micropapilar y sólido, que son los subtipos de ADC con peor pronóstico (30,41,43,46).
- Proteína 1 asociada a las metástasis (MTA1) en ADC con estadio I al III, que se asocia a mayor número de metástasis y peor pronóstico (52).

Y con menos frecuencia a las siguientes:

- Patrón lepidico (41,43,46).

Además, la STAS se relaciona con menor SG, SLE y SLR (18,41,42,47,52). Nicotra et al. determinaron mediante el análisis univariado que la STAS sí está relacionada con peor SLE y SG. En el análisis multivariado, la STAS solo fue un factor independiente de menor SLE (42). En otro estudio donde se realizaron lobectomías, se vio que la STAS afectaba a la supervivencia de tumores más grandes de 2-3 cm, pero no aquellos menores de 2 cm (52). Nicotra et al. demostraron que en estadios tempranos no hay diferencia en la recurrencia ni en la SG entre pacientes con STAS positivos y con STAS negativos (44).

Yanagawa et al. evidenciaron que en el CCE en estadio I, la STAS se considera un factor predictivo independiente de mayor recurrencia local y a distancia, así como de una peor SG, aunque no se observó en los estadios II y III. Además, la STAS fue más frecuente en los pacientes con invasión linfovascular (37). En otro estudio, la STAS se asoció a distintas características dependiendo del estadio (38):

- Estadio I: mayor incidencia locorregional y muerte específica por cáncer de pulmón.

- Estadio II y III: mayor incidencia de recurrencia a distancia y de muerte específica por cáncer de pulmón en los estadios II y III.

Kadota et al. en una muestra de CCE con estadios I al IV determinaron que la STAS era un factor pronóstico independiente de peor SLR (39). Así mismo, la STAS se vinculó con más frecuencia a características tumorales agresivas: invasión linfática y metástasis ganglionares, mayor tamaño tumoral, Ki-67 más elevado y estadio más avanzado (38,39).

En el CMP la STAS implica una peor SLE, un mayor riesgo de muerte específica por cáncer de pulmón y de recurrencia local y a distancia, pero no una peor SG (49,50).

Aly et al. evidenciaron que en el CT, el CA y el CNG la STAS se asocia a mayor riesgo de recurrencia y de muerte específica por cáncer de pulmón (50).

Finalmente, la STAS se consideró un factor independiente de peor SLR y SG en el carcinoma pleomórfico (52).

Estudiar la resistencia de los distintos subtipos a los tratamientos antitumorales y su posible relación con la cooptación vascular

No hemos encontrado evidencia que manifieste la relación entre los distintos subtipos de cáncer de pulmón con cooptación vascular y la respuesta a los distintos tratamientos antitumorales. Sin embargo, sí hemos observado una asociación entre estos subtipos de cáncer de pulmón, que previamente se ha mencionado que llevan a cabo cooptación vascular, con la resistencia a distintos tratamientos sistémicos y quirúrgicos.

1. Tratamiento sistémico

Wakelee et al. mediante un ensayo clínico en fase III en pacientes operados con ADC, CCE y CCG compararon dos tratamientos adyuvantes diferentes: quimioterapia sola versus quimioterapia con bevacizumab (anticuerpo anti-VEGF). Al añadir el bevacizumab no se demostró beneficio significativo en la SLR, en la SLE ni en la SG (18,53).

Reck et al., en otro ensayo clínico fase III en pacientes con ADC o CCG, compararon un tratamiento de cisplatino más gemcitabina con otro al que se le añade a lo anterior bevacizumab. Los resultados en supervivencia libre de progresión fueron significativos (6,5 frente a 6,1 meses), a diferencia de la SG, donde no hubo importancia estadística (18,54).

Dos estudios reúnen otros ensayos clínicos en fase III, donde se analizó la eficacia de tratamientos antiangiogénicos en pacientes con CPCNP y se constató que la mejora en la supervivencia libre de progresión y SG es modesta, generalmente de unos pocos meses o no significativa (18,22,26).

Choi et al. demostraron, en primer lugar, que en muestras de ADC con STAS positivo el gen Janus kinasas 2 (JAK2) está disminuido en comparación con los ADC con STAS negativos. En segundo lugar, identificaron que niveles bajos de JAK2 se asociaban con una supresión efectiva del crecimiento tumoral cuando se empleaba alguno de estos fármacos: “mirin”, CCT007093, “dihydroretene” and ABT737 (48).

Bridgeman et al. evidenciaron en modelos preclínicos de metástasis pulmonares que la cooptación vascular se asocia a resistencia intrínseca y adquirida al sunitinib (fármaco antiangiogénico) (27).

2. Tratamiento quirúrgico

Los diferentes estudios suelen distinguir de manera general dos tipos de cirugía en el cáncer de pulmón: la lobectomía y la resección sublobar (RS). Ambas intervenciones presentan distintos resultados en términos de pronóstico.

- ADC con STAS positivo:
 - Toyokawa et al. evidenciaron que en los tumores tratados con resección limitada (en cuña o segmentectomía) la supervivencia post-quirúrgica es menor y la recurrencia en el margen quirúrgico mayor (42).

- Ren et al. demostraron mediante un análisis multivariable que la STAS no es un factor pronóstico cuando se realiza la lobectomía. Sin embargo, se considera un factor adverso para la SLR y la SG en la RS (43).
- Nicotra et al. determinaron que los tumores con STAS positivo se ven con más frecuencia en las lobectomías (44). Gutierrez-Sainz et al. encuentran que la STAS es más frecuente en la RS (46).
- Kagimoto et al. evidenciaron que tanto la lobectomía como la segmentectomía se asocia a peor SLR. No obstante, en el análisis multivariable, la segmentectomía no se considera un factor pronóstico independiente de SLR y SG (45).
- Chen et al. demostraron que en los pacientes que fueron intervenidos con una lobectomía, la STAS se considera un factor pronóstico independiente de peor SLR y peor SG. También determinaron que en los pacientes que recibieron una RS la STAS no se consideró un factor pronóstico (47).
- CCE con STAS positivo: los estadios I al III que han recibido lobectomía y RS presentan peor SLR (37,39). Los que recibieron la RS presentan además peor SG (37).

Discusión

La investigación en vascularización tumoral se ha basado principalmente en la angiogénesis por brotes. Pocos estudios sobre la cooptación vascular se han llevado a cabo. En concreto, los trabajos sobre la cooptación vascular en los tumores primarios de pulmón es muy escasa (18,19).

La literatura científica ha dividido a los patrones de crecimiento tumoral pulmonar en dos grupos, dependiendo de si se asocian a la angiogénesis por brotes o a la cooptación vascular. Los patrones que realizan angiogénesis destruyen el parénquima pulmonar y aquellos que realizan cooptación vascular conservan la arquitectura normal del pulmón, incluido los vasos sanguíneos (8,18,21,22). Muchos estudios que analizan estos patrones se basan en esta característica de la cooptación vascular, pero no establecen claramente si los vasos pulmonares están siendo cooptados o si la estructura vascular está siendo alterada.

Los trabajos que abordan el patrón alveolar muestran que los vasos presentes en el tumor provienen de los tabiques alveolares (8,23–27), incluso uno de ellos demuestra que este patrón conserva las células endoteliales y pericitos de los vasos cooptados (28). Por otro lado, los artículos sobre el crecimiento lepidico y la STAS se basan en la conservación de la arquitectura pulmonar para caracterizar los patrones, sin considerar la cooptación vascular.

Es importante destacar que se ha observado en el patrón lepidico la aparición de la angiogénesis por brotes con el tiempo (18). Esto nos obliga a reconsiderar la idea de que, según la literatura, este patrón esté asociado únicamente a la cooptación vascular y no a una combinación de ambos tipos de vascularización.

El único artículo que asocia la STAS con la cooptación vascular es el de Yagi et al., que a través de un estudio histológico, inmunohistoquímico y con inmunofluorescencia de cuatro muestras de ADC, observaron que en la STAS se produce cooptación vascular (34). No obstante, 4 muestras no son suficientes para generalizar la idea de que la STAS utiliza la cooptación vascular. Apoyando la idea de que la STAS coopta los vasos, Ikeda et al.

determinaron en distintas muestras de ADC y CCE que los tumores con STAS presentan con más frecuencia el fenotipo mesenquimal (35), fenotipo vinculado con la cooptación vascular (8). A pesar de ello, los pacientes con STAS se han asociado con beta catenina nuclear positiva (35) y con niveles elevados de VEGFA (36), dos moléculas relacionadas con la angiogénesis (5, 11). Sin embargo, que los tumores con STAS sean beta catenina positivo y se asocien a niveles elevados de VEGFA debe interpretarse con cautela: lo primero porque en un tumor cerebral los niveles elevados de Wnt7 se han asociado con la cooptación vascular (11,19) y lo segundo porque se ha observado que los niveles de VEGFA son parecidos en los CPCNP angiogénicos y en los que cooptan vasos (18).

El pronóstico varía dependiendo del patrón de crecimiento asociado a la cooptación vascular. En el patrón alveolar, Reinmuth et al. evidenciaron un mejor pronóstico del patrón alveolar en comparación con los CPCNP angiogénicos (28). Respaldando esta idea, Omori et al. asociaron un mayor porcentaje de crecimiento alveolar con menor invasión linfovascular y menores niveles de laminina 5 (29). En cambio, otros estudios apoyan lo contrario, es decir, el patrón alveolar es un factor predictivo independiente de peor supervivencia global y de mayor recurrencia local y a distancia (8,25). Además, distintas características de mayor malignidad se han asociado con este patrón (23,51): crecimiento elevado, baja apoptosis, metabolismo mitocondrial eficiente y mayor incidencia de carcinomas peor diferenciados y de metástasis.

Con respecto al patrón lepidico, decir que se asocia con mejor pronóstico en comparación con el patrón angiogénico y los otros subtipos no lepidicos (acinar, papilar, micropapilar y sólido) (18,30) y con un menor riesgo de recurrencia (18,32). Probablemente, este patrón se asocia a un mejor pronóstico al no presentar características de invasividad, hecho que podemos confirmar con el ADC in situ, que presenta un patrón exclusivamente lepidico sin características de invasividad (30). Esto último contradice la relación que se ha establecido entre el patrón lepidico y la cooptación vascular, ya que las células que cooptan vasos presentan características de invasividad (8,18,19).

La STAS implica en los distintos subtipos de cáncer de pulmón peor pronóstico (18,30,38,39,41–44,46,47,49,50,52). Seguramente, esto sea así porque la STAS es una forma de diseminación tumoral (18), más que por el hecho de que se asocie a un tipo de vascularización u otra.

En cuanto a la resistencia al tratamiento sistémico en los diferentes subtipos de cáncer de pulmón, ningún artículo busca evidenciar la relación entre la resistencia a los tratamientos antitumorales y la cooptación vascular. Solo un estudio, mediante modelos preclínicos de metástasis pulmonar, logró demostrar que la cooptación vascular es causante de la resistencia intrínseca y adquirida al sunitinib, un fármaco antiangiogénico (27). Por lo tanto, basándonos en la información científica actual, solo se puede hipotetizar al decir que la cooptación vascular es la causa de la resistencia a los tratamientos antiangiogénicos, considerando que estos fármacos han demostrado poco o nulo beneficio en la prolongación de la supervivencia en los pacientes con CPCNP (18,22,26,53,54). No obstante, niveles altos de VEGF se han relacionado con disminución de la capacidad de migración de las células tumorales (característica de las células que cooptan vasos) y niveles bajos con la regresión de los vasos cooptados (19), dos aspectos que no respaldan la idea de que la resistencia a los fármacos antiangiogénicos se deba a la cooptación vascular.

En lo que respecta a la resistencia al tratamiento quirúrgico, no se puede confirmar una relación directa con la cooptación vascular, pero sí se ha observado una correlación con la STAS, aunque con diferencias entre los distintos estudios:

- Toyokawa et al., Ren et al. y Yanagawa et al. han demostrado que los pacientes con ADC y CCE con STAS tratados con RS tiene un pronóstico desfavorable que aquellos sin STAS (37,42,43). Por otro lado, Chen et al. concluyeron que la STAS no influye en el pronóstico de los pacientes con ADC sometidos a una RS (47), mientras que Kagimoto et al. encontraron que la segmentectomía no representa un factor pronóstico independiente en pacientes con ADC y STAS (45).
- Kagimoto et al. y Chen et al. mostraron en sus investigaciones que los pacientes con ADC y STAS tratados con lobectomía tienen peor SLR y SG (45,47). No obstante,

Ren et al. evidenciaron que la STAS no es un factor pronóstico cuando se realiza la lobectomía (43).

Conclusión

Se ha observado la cooptación vascular en los CPCNP con el patrón de crecimiento alveolar. La conexión entre la cooptación vascular, los CPCNP y los patrones de crecimiento lepidico o la STAS es ambigua y se necesitan más investigaciones para llegar a una conclusión definitiva.

El patrón de crecimiento alveolar presenta un pronóstico heterogéneo en los CPCNP, según el artículo mencionado. Por tanto, se requieren nuevos estudios para obtener una comprensión más precisa del pronóstico asociado a este patrón en los CPCNP. El patrón de crecimiento lepidico se reconoce como un indicador de buen pronóstico, mientras que la STAS implica un pronóstico desfavorable.

En la actualidad, ningún estudio ha evidenciado relación entre la resistencia a los tratamientos antitumorales y la cooptación vascular en los diferentes subtipos de cáncer de pulmón.

La literatura revisada muestra una clara relación entre la cooptación vascular y los subtipos de cáncer de pulmón. Sin embargo, esta relación en los CPCNP con respecto a los diferentes patrones de crecimiento tumoral pulmonar, al impacto en el pronóstico y a la resistencia a los tratamientos, aún es limitada.

Bibliografía

1. Fajardo-Orduña GR, Chamorro-Plata D. Molecular and therapeutic bases of cancer. En: *Oncological Functional Nutrition* [Internet]. Elsevier; 2021 [citado 3 de abril de 2024]. p. 41-98. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128198285000024>
2. Cáncer [Internet]. [citado 4 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
3. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2024 [Internet]. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica; 2024 [citado el 4 de abril de 2024]. Disponible en: https://seom.org/images/publicaciones/informes-seom-de-evaluacion-de-farmacos/LAS_CIFRAS_2024.pdf
4. Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery*. 1 de enero de 2022;12(1):31-46.
5. Viallard C, Larrivé B. Tumor angiogenesis and vascular normalization: alternative therapeutic targets. *Angiogenesis*. noviembre de 2017;20(4):409-26.
6. Lugano R, Ramachandran M, Dimberg A. Tumor angiogenesis: causes, consequences, challenges and opportunities. *Cell Mol Life Sci*. mayo de 2020;77(9):1745-70.
7. Döme B, Hendrix MJC, Paku S, Tóvári J, Tímár J. Alternative Vascularization Mechanisms in Cancer. *The American Journal of Pathology*. enero de 2007;170(1):1-15.
8. Carrera-Aguado I, Marcos-Zazo L, Carrancio-Salán P, Guerra-Paes E, Sánchez-Juanes F, Muñoz-Félix JM. The Inhibition of Vessel Co-Option as an Emerging Strategy for Cancer Therapy. *IJMS*. 11 de enero de 2024;25(2):921.
9. Ribatti D, Crivellato E. “Sprouting angiogenesis”, a reappraisal. *Developmental Biology*. diciembre de 2012;372(2):157-65.
10. Ribatti D, Pezzella F. Overview on the Different Patterns of Tumor Vascularization. *Cells*. 13 de marzo de 2021;10(3):639.
11. Olsen JJ, Pohl SÖG, Deshmukh A, Visweswaran M, Arfuso F, Agostino M, et al. The Role of Wnt Signalling in Angiogenesis.
12. D’Amico G, Muñoz-Félix JM, Pedrosa AR, Hodivala-Dilke KM. “Splitting the matrix”: intussusceptive angiogenesis meets MT 1- MMP. *EMBO Mol Med*. 7 de febrero de 2020;12(2):e11663.

13. Intussusceptive angiogenesis and its counterpart intussusceptive lymphangiogenesis. *Histol Histopathol.* octubre de 2020;35(10):1083-103.
14. Hendriks M, Ramasamy SK. Blood Vessels and Vascular Niches in Bone Development and Physiological Remodeling. *Front Cell Dev Biol.* 27 de noviembre de 2020;8:602278.
15. Chavoshi H, Poormolaie N, Vahedian V, Kazemzadeh H, Mir A, Nejabati HR, et al. Vascular mimicry: A potential therapeutic target in breast cancer. *Pathology - Research and Practice.* junio de 2022;234:153922.
16. Fathi Maroufi N, Taefehshokr S, Rashidi MR, Taefehshokr N, Khoshakhlagh M, Isazadeh A, et al. Vascular mimicry: changing the therapeutic paradigms in cancer. *Mol Biol Rep.* junio de 2020;47(6):4749-65.
17. Hujanen R, Almahmoudi R, Karinen S, Nwaru BI, Salo T, Salem A. Vasculogenic Mimicry: A Promising Prognosticator in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma and Esophageal Cancer? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cells.* 24 de febrero de 2020;9(2):507.
18. Kuczynski EA, Vermeulen PB, Pezzella F, Kerbel RS, Reynolds AR. Vessel co-option in cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* agosto de 2019;16(8):469-93.
19. Cuypers A, Truong ACK, Becker LM, Saavedra-García P, Carmeliet P. Tumor vessel co-option: The past & the future. *Front Oncol.* 31 de agosto de 2022;12:965277.
20. García-Gómez P, Valiente M. Vascular co-option. En: *Tumor Vascularization* [Internet]. Elsevier; 2020 [citado 23 de enero de 2024]. p. 33-47. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128194942000031>
21. Latacz E, Caspani E, Barnhill R, Lugassy C, Verhoef C, Grünhagen D, et al. Pathological features of vessel co-option versus sprouting angiogenesis. *Angiogenesis.* febrero de 2020;23(1):43-54.
22. Kuczynski EA, Reynolds AR. Vessel co-option and resistance to anti-angiogenic therapy. *Angiogenesis.* febrero de 2020;23(1):55-74.
23. Pezzella F, Pastorino U, Tagliabue E, Andreola S, Sozzi G, Gasparini G, et al. Non-Small-Cell Lung Carcinoma Tumor Growth without Morphological Evidence of Neo-Angiogenesis. 1997;151(5).
24. Sardari Nia P, Colpaert C, Vermeulen P, Weyler J, Pezzella F, Van Schil P, et al. Different Growth Patterns of Non-Small Cell Lung Cancer Represent Distinct Biologic Subtypes. *The Annals of Thoracic Surgery.* febrero de 2008;85(2):395-405.

25. Sardari Nia P, Colpaert C, Blyweert B, Kui B, Vermeulen P, Ferguson M, et al. Prognostic value of nonangiogenic and angiogenic growth patterns in non-small-cell lung cancer. *Br J Cancer*. octubre de 2004;91(7):1293-300.
26. Coelho AL, Gomes MP, Catarino RJ, Rolfo C, Lopes AM, Medeiros RM, et al. Angiogenesis in NSCLC: is vessel co-option the trunk that sustains the branches? *Oncotarget*. 13 de junio de 2017;8(24):39795-804.
27. Bridgeman VL, Vermeulen PB, Foo S, Bilecz A, Daley F, Kostaras E, et al. Vessel co-option is common in human lung metastases and mediates resistance to anti-angiogenic therapy in preclinical lung metastasis models. *J Pathol*. febrero de 2017;241(3):362-74.
28. Reinmuth N, Piegelbrock E, Raedel M, Fehrmann N, Hintelmann H, Wagner R, et al. Prognostic significance of vessel architecture and vascular stability in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer*. enero de 2007;55(1):53-60.
29. Omori T, Aokage K, Nakamura H, Katsumata S, Miyoshi T, Sugano M, et al. Growth patterns of small peripheral squamous cell carcinoma of the lung and their impacts on pathological and biological characteristics of tumor cells. *J Cancer Res Clin Oncol*. julio de 2019;145(7):1773-83.
30. Kuhn E, Morbini P, Cancellieri A, Damiani S, Cavazza A, Comin CE. Adenocarcinoma classification: patterns and prognosis. *Pathologica*. marzo de 2018;110(1):5-11.
31. Strand TE, Rostad H, Strøm EH, Hasleton P. The percentage of lepidic growth is an independent prognostic factor in invasive adenocarcinoma of the lung. *Diagn Pathol*. 9 de julio de 2015;10:94.
32. Moon Y, Sung SW, Park JK, Lee KY, Ahn S. Prognostic Factors of Pathological N1 Non-small Cell Lung Cancer After Curative Resection Without Adjuvant Chemotherapy. *World J Surg*. abril de 2019;43(4):1162-72.
33. Moon Y, Lee KY, Sung SW, Park JK. Differing histopathology and prognosis in pulmonary adenocarcinoma at central and peripheral locations. *J Thorac Dis*. enero de 2016;8(1):169-77.
34. Yagi Y, Aly RG, Tabata K, Barlas A, Rekhman N, Eguchi T, et al. Three-Dimensional Histologic, Immunohistochemical, and Multiplex Immunofluorescence Analyses of Dynamic Vessel Co-Option of Spread Through Air Spaces in Lung Adenocarcinoma. *J Thorac Oncol*. abril de 2020;15(4):589-600.
35. Ikeda T, Kadota K, Yoshida C, Ishikawa R, Go T, Haba R, et al. The epithelial-mesenchymal transition phenotype is associated with the frequency of tumor spread through air spaces (STAS) and a High risk of recurrence after resection of lung carcinoma. *Lung Cancer*. marzo de 2021;153:49-55.

36. Guo L, Li S, Wang X, Zhu Y, Li J. Overexpression of VEGFA mediated by HIF-1 is associated with higher rate of spread through air spaces in resected lung adenocarcinomas. *J Gene Med.* enero de 2024;26(1):e3625.
37. Yanagawa N, Shiono S, Endo M, Ogata S ya. Tumor spread through air spaces is a useful predictor of recurrence and prognosis in stage I lung squamous cell carcinoma, but not in stage II and III. *Lung Cancer.* junio de 2018;120:14-21.
38. Lu S, Tan KS, Kadota K, Eguchi T, Bains S, Rekhtman N, et al. Spread through Air Spaces (STAS) Is an Independent Predictor of Recurrence and Lung Cancer-Specific Death in Squamous Cell Carcinoma. *J Thorac Oncol.* febrero de 2017;12(2):223-34.
39. Kadota K, Kushida Y, Katsuki N, Ishikawa R, Ibuki E, Motoyama M, et al. Tumor Spread Through Air Spaces Is an Independent Predictor of Recurrence-free Survival in Patients With Resected Lung Squamous Cell Carcinoma. *Am J Surg Pathol.* agosto de 2017;41(8):1077-86.
40. Chen D, Mao Y, Wen J, She Y, Zhu E, Zhu F, et al. Tumor Spread Through Air Spaces in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Annals of Thoracic Surgery.* septiembre de 2019;108(3):945-54.
41. Warth A, Muley T, Kossakowski CA, Goepfert B, Schirmacher P, Dienemann H, et al. Prognostic Impact of Intra-alveolar Tumor Spread in Pulmonary Adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol.* junio de 2015;39(6):793-801.
42. Toyokawa G, Yamada Y, Tagawa T, Oda Y. Significance of spread through air spaces in early-stage lung adenocarcinomas undergoing limited resection. *Thorac Cancer.* octubre de 2018;9(10):1255-61.
43. Ren Y, Xie H, Dai C, She Y, Su H, Xie D, et al. Prognostic Impact of Tumor Spread Through Air Spaces in Sublobar Resection for 1A Lung Adenocarcinoma Patients. *Ann Surg Oncol.* junio de 2019;26(6):1901-8.
44. Nicotra S, Melan L, Pezzuto F, Bonis A, Silvestrin S, Verzeletti V, et al. Significance of Spread Through Air Spaces and Vascular Invasion in Early-stage Adenocarcinoma Survival: A Comprehensive Clinicopathologic Study of 427 Patients for Precision Management. *Am J Surg Pathol.* 1 de mayo de 2024;48(5):605-14.
45. Kagimoto A, Tsutani Y, Kushitani K, Kai Y, Kambara T, Miyata Y, et al. Segmentectomy vs Lobectomy for Clinical Stage IA Lung Adenocarcinoma With Spread Through Air Spaces. *Ann Thorac Surg.* septiembre de 2021;112(3):935-43.
46. Gutierrez-Sainz L, López-Muñoz S, Cruz-Castellanos P, Higuera O, Esteban-Rodríguez MI, Losantos-García I, et al. Retrospective analysis of the prognostic implications of tumor spread through air spaces in lung adenocarcinoma patients treated with surgery. *ESMO Open.* octubre de 2022;7(5):100568.

47. Chen S, Ye T, Yang S, Zhao Y, Zhang Y, Huang Q, et al. Prognostic implication of tumor spread through air spaces in patients with pathologic N0 lung adenocarcinoma. *Lung Cancer*. febrero de 2022;164:33-8.
48. Choi S, Kim HS, Min KW, Noh YK, Lee JY, Moon JY, et al. JAK2 Loss Arising From Tumor-Spread-Through-Air-Spaces (STAS) Promotes Tumor Progression by Suppressing CD8+ T Cells in Lung Adenocarcinoma: A Machine Learning Approach. *J Korean Med Sci*. 15 de enero de 2024;39(2):e16.
49. Han L, Huang Z, Zhang J, Chen Y, Wang J, Xiong Y, et al. Significance of spread through air spaces in small cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol*. julio de 2023;149(8):5301-8.
50. Aly RG, Rekhtman N, Li X, Takahashi Y, Eguchi T, Tan KS, et al. Spread Through Air Spaces (STAS) Is Prognostic in Atypical Carcinoid, Large Cell Neuroendocrine Carcinoma, and Small Cell Carcinoma of the Lung. *J Thorac Oncol*. septiembre de 2019;14(9):1583-93.
51. Hu J, Bianchi F, Ferguson M, Cesario A, Margaritora S, Granone P, et al. Gene expression signature for angiogenic and nonangiogenic non-small-cell lung cancer. *Oncogene*. 10 de febrero de 2005;24(7):1212-9.
52. Toki MI, Harrington K, Syrigos KN. The role of spread through air spaces (STAS) in lung adenocarcinoma prognosis and therapeutic decision making. *Lung Cancer*. agosto de 2020;146:127-33.
53. Wakelee HA, Dahlberg SE, Keller SM, Tester WJ, Gandara DR, Graziano SL, et al. Adjuvant chemotherapy with or without bevacizumab in patients with resected non-small-cell lung cancer (E1505): an open-label, multicentre, randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. diciembre de 2017;18(12):1610-23.
54. Reck M, Von Pawel J, Zatloukal P, Ramlau R, Gorbounova V, Hirsh V, et al. Phase III Trial of Cisplatin Plus Gemcitabine With Either Placebo or Bevacizumab As First-Line Therapy for Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer: AVAiL. *JCO*. 10 de marzo de 2009;27(8):1227-34.

Anexos

Anexo I: Fórmula de búsqueda utilizada

(((((("vascular co-option" OR "vessel co-option" OR "alveolar space filling growth pattern" OR "air space filling growth pattern" OR "spread through air spaces" OR "bronchioloalveolar pattern" OR "lepidic growth" OR "alveolar pattern") AND (lung neoplasms[MeSH Terms])) OR (("vascular co-option" OR "vessel co-option" OR "alveolar space filling growth pattern" OR "air space filling growth pattern" OR "spread through air spaces" OR "bronchioloalveolar pattern" OR "lepidic growth" OR "alveolar pattern") AND (Carcinoma, Non-Small-Cell-Lung[MeSH Terms])) OR (("vascular co-option" OR "vessel co-option" OR "alveolar space filling growth pattern" OR "air space filling growth pattern" OR "spread through air spaces" OR "bronchioloalveolar pattern" OR "lepidic growth" OR "alveolar pattern") AND (Small Cell Lung Carcinoma[MeSH Terms])) OR (("vascular co-option" OR "vessel co-option" OR "alveolar space filling growth pattern" OR "air space filling growth pattern" OR "spread through air spaces" OR "bronchioloalveolar pattern" OR "lepidic growth" OR "alveolar pattern") AND ("lung squamous cell carcinoma" OR "lung squamous cell cancer")) OR (("vascular co-option" OR "vessel co-option" OR "alveolar space filling growth pattern" OR "air space filling growth pattern" OR "spread through air spaces" OR "bronchioloalveolar pattern" OR "lepidic growth" OR "alveolar pattern") AND (adenocarcinoma of lung[MeSH Terms])) OR (("vascular co-option" OR "vessel co-option" OR "alveolar space filling growth pattern" OR "air space filling growth pattern" OR "spread through air spaces" OR "bronchioloalveolar pattern" OR "lepidic growth" OR "alveolar pattern") AND (carcinoma, large cell)) OR (("vascular co-option" OR "vessel co-option" OR "alveolar space filling growth pattern" OR "air space filling growth pattern" OR "spread through air spaces" OR "bronchioloalveolar pattern" OR "alveolar pattern") AND ("primary lung cancer"))

Anexo II: Información complementaria de los resultados

Nombre del artículo	Autores	Muestra de pacientes	Objetivo Identificar si existen descripciones de qué subtipos de cáncer de pulmón se asocian a la cooptación vascular.	Objetivo Determinar el pronóstico de los distintos subtipos en relación con la cooptación vascular.	Objetivo Estudiar la resistencia de los distintos subtipos a los tratamientos antitumorales y su posible relación con la cooptación vascular.
Vessel co-option in cancer (18)	Kuczynski et al.	-	<p>En distintos estudios se ha visto que el patrón lepidico acaba desarrollando angiogénesis.</p> <p>Los niveles de VEGFA se ha evidenciado que son parecidos en los pacientes con CPCNP que desarrollan angiogénesis o cooptación vascular.</p> <p>En el ADC y en el CCE puede haber regiones que utilicen la cooptación vascular y otras que realicen angiogénesis.</p>	-	<p>El VEGF puede influir en la función de diversas células como los linfocitos, las células mieloides y las células epiteliales. Esto podría contribuir a la eficacia de los tratamientos antiangiogénicos.</p>
Tumor vessel co-option: the past and the future (19)	Cuypers et al.	-	<p>En un tumor cerebral los niveles elevados de Wnt7 se han relacionado con la cooptación vascular.</p>	-	<p>VEGF se ha asociado con la disminución de la capacidad de migración de las células tumorales.</p> <p>Cuando los niveles de VEGF son bajos, la angiopoyetina 2 provoca la regresión de los vasos cooptados.</p>
Angiogenesis in NSCLC: is vessel co-option the trunk that sustains the branches? (26)	Coelho et al.	-	-	-	<p>La familia VEGF y sus receptores es la vía angiogénica más importante.</p> <p>Los fármacos antiangiogénicos no afectan a los vasos cooptados.</p>

Nombre del artículo	Autores	Muestra de pacientes	Objetivo Identificar si existen descripciones de qué subtipos de cáncer de pulmón se asocian a la cooptación vascular.	Objetivo Determinar el pronóstico de los distintos subtipos en relación con la cooptación vascular.	Objetivo Estudiar la resistencia de los distintos subtipos a los tratamientos antitumorales y su posible relación con la cooptación vascular.
Vessel co-option and resistance to anti-angiogenic therapy (22)	Kuczynski y Reynolds	-	No hay evidencia actual que sugiera una diferencia en la expresión de VEGF entre los tumores angiogénicos y aquellos que cooptan vasos.	-	Los tumores que cooptan vasos suelen estar menos infiltrados por células inmunes que los tumores angiogénicos.
Non-Small-Cell Lung Carcinoma Tumor Growth without Morphological Evidence of Neo-Angiogenesis (23)	Pezzella et al.	500 carcinomas pulmonares de células no pequeñas en estadio I.	Los CPCNP que realizan la cooptación vascular pueden realizar la angiogénesis en el centro del tumor.	-	-
Three-Dimensional Histologic, Immunohistochemical, and Multiplex Immunofluorescence Analyses of Dynamic Vessel Co-Option of Spread Through Air Spaces in Lung Adenocarcinoma (34)	Yagi et al.	4 muestras de adenocarcinoma	-	-	-
Growth patterns of small peripheral squamous cell carcinoma of the lung and their impacts on pathological and biological characteristics of tumor cells (29)	Omori et al.	155 muestras de CCE periférico. Poca muestra, estudio retrospectivo en una sola institución.	-	-	-
Adenocarcinoma Classification: patterns and prognosis (30)	Kuhn et al.	-	STAS se asocia significativamente con el patrón sólido y micropapilar en el ADC.	En las lesiones lepidicas el principal factor pronóstico es el tamaño del componente invasivo	-

Nombre del artículo	Autores	Muestra de pacientes	Objetivo Identificar si existen descripciones de qué subtipos de cáncer de pulmón se asocian a la cooptación vascular.	Objetivo Determinar el pronóstico de los distintos subtipos en relación con la cooptación vascular.	Objetivo Estudiar la resistencia de los distintos subtipos a los tratamientos antitumorales y su posible relación con la cooptación vascular.
				(estroma desmoplásico, papilas, micropapilas o áreas sólidas). A mayor componente invasivo peor pronóstico. El ADC in situ presenta un patrón exclusivamente lepidico sin características de invasión.	
The percentage of lepidic growth is an independent prognostic factor in invasive adenocarcinoma of the lung (31)	Strand et al.	131 muestras de ADC con estadio I al III. 102 con crecimiento lepidico			
Prognostic Factors of Pathological N1 Non-small Cell Lung Cancer After Curative Resection Without Adjuvant Chemotherapy (32)	Moon et al.	132 muestras de ADC con N1. Estudio retrospectivo de una sola institución.	-	-	-
Differing histopathology and prognosis in pulmonary adenocarcinoma at central and peripheral locations (33)	Moon et al.	308 muestras de ADC. 41 centrales y 267 periféricas. Estudio retrospectivo en una sola institución. Muestra pequeña de ADC centrales.	Los elementos lepidicos suelen manifestarse en el ADC en sus primeras etapas, lo que justifica su baja presencia en tumores más avanzados y de ubicación central.	-	No hay diferencias en el pronóstico cuando se realiza la cirugía sublobar entre el ADC central y periférico.
Tumor spread through air spaces	Yanagawa et al.	220 pacientes con CCE con	-	-	-

Nombre del artículo	Autores	Muestra de pacientes	Objetivo Identificar si existen descripciones de qué subtipos de cáncer de pulmón se asocian a la cooptación vascular.	Objetivo Determinar el pronóstico de los distintos subtipos en relación con la cooptación vascular.	Objetivo Estudiar la resistencia de los distintos subtipos a los tratamientos antitumorales y su posible relación con la cooptación vascular.
is a useful predictor of recurrence and prognosis in stage I lung squamous cell carcinoma, but not in stage II and III (37)		estadio I al III. Se identificó STAS en 42 muestras. Definición de STAS: presencia de células tumorales dentro de los espacios aéreos del parénquima pulmonar, más allá del borde del tumor principal.			
Spread through Air Spaces (STAS) Is an Independent Predictor of Recurrence and Lung Cancer-Specific Death in Squamous Cell Carcinoma (38)	Lu et al.	445 muestras de CCE con estadio I al III. STAS se vio en 132 muestras. Misma definición de STAS que el artículo anterior.	-	-	-
Tumor Spread Through Air Spaces Is an Independent Predictor of Recurrence-free Survival in Patients With Resected Lung Squamous Cell Carcinoma (39)	Kadota et al.	226 pacientes con CCE con estadio I al IV. STAS se observó en 87 muestras. Misma definición de STAS que el artículo anterior.	-	-	-
Significance of spread through air spaces in small cell lung cancer (49)	Han et al.	181 pacientes con CMP con estadios I al III. 56 muestras con STAS. Definen STAS como células malignas que aparecen dentro del espacio	-	-	-

Nombre del artículo	Autores	Muestra de pacientes	Objetivo Identificar si existen descripciones de qué subtipos de cáncer de pulmón se asocian a la cooptación vascular.	Objetivo Determinar el pronóstico de los distintos subtipos en relación con la cooptación vascular.	Objetivo Estudiar la resistencia de los distintos subtipos a los tratamientos antitumorales y su posible relación con la cooptación vascular.
		aéreo en el parénquima pulmonar más allá del borde del tumor principal.			
Spread Through Air Spaces (STAS) Is Prognostic in Atypical Carcinoid, Large Cell Neuroendocrine Carcinoma, and Small Cell Carcinoma of the Lung (50)	Aly et al.	181 pacientes con CMP con estadios I al III. 56 muestras con STAS. Definen STAS como células tumorales que aparecen dentro del espacio aéreo en el parénquima pulmonar más allá del borde del tumor principal.	-	-	-
Prognostic Impact of Intra-alveolar Tumor Spread in Pulmonary Adenocarcinoma (41)	Warth et al.	569 pacientes con ADC con estadio I al IV. STAS en 288 muestras. Definición de STAS: desprendimiento de pequeños nidos de células sólidas (al menos 5 células tumorales) a menos de 3 alveolos de la masa tumoral principal, como STAS limitado, y nidos de células tumorales a más de 3 alveolos de la masa tumoral	-	-	-

Nombre del artículo	Autores	Muestra de pacientes	Objetivo Identificar si existen descripciones de qué subtipos de cáncer de pulmón se asocian a la cooptación vascular.	Objetivo Determinar el pronóstico de los distintos subtipos en relación con la cooptación vascular.	Objetivo Estudiar la resistencia de los distintos subtipos a los tratamientos antitumorales y su posible relación con la cooptación vascular.
		principal como STAS extenso.			
Significance of spread through air spaces in early-stage lung adenocarcinomas undergoing limited resection (42)	Toyokawa et al.	82 pacientes con ADC con estadio Ia hasta IIa. 31 muestras STAS positivas. Definición de STAS: células tumorales que aparecen dentro del espacio aéreo en el parénquima pulmonar más allá del borde del tumor principal.	-	-	Un margen insuficiente en un tumor con STAS puede dar lugar a recurrencia local si se realiza una resección sublobar.
Prognostic Impact of Tumor Spread Through Air Spaces in Sublobar Resection for 1A Lung Adenocarcinoma Patients (43)	Ren et al.	752 muestras de ADC con estadio IA. 225 con STAS.	-	-	Una de las principales causas de mayor recurrencia en las resecciones sublobares en comparación con la lobectomía es un margen de resección insuficiente. Es probable que en la práctica clínica, la resección sublobar no pueda lograr un margen de resección suficiente.
Significance of Spread Through Air Spaces and Vascular Invasion in Early-stage Adenocarcinoma Survival: A Comprehensive Clinicopathologic Study of 427 Patients for	Nicotra et al.	427 muestras de ADC. 181 con STAS. Definición de STAS: STAS se dividió en dos grupos, limitado y extenso. Limitado se define como 1 a	-	-	-

Nombre del artículo	Autores	Muestra de pacientes	Objetivo Identificar si existen descripciones de qué subtipos de cáncer de pulmón se asocian a la cooptación vascular.	Objetivo Determinar el pronóstico de los distintos subtipos en relación con la cooptación vascular.	Objetivo Estudiar la resistencia de los distintos subtipos a los tratamientos antitumorales y su posible relación con la cooptación vascular.
Precision Management (44)		4 grupos de células tumorales en tumores con STAS micropapilar o sólido. Extenso se define cómo \geq 5 grupos de células tumorales en tumores con STAS micropapilar o sólido.			
Segmentectomy vs Lobectomy for Clinical Stage IA Lung Adenocarcinoma With Spread Through Air Spaces (45)	Kagimoto et al.	609 muestras de ADC en estadio IA. STAS en 293 muestras. Definición de STAS: células tumorales que aparecen dentro del espacio aéreo en el parénquima pulmonar más allá del borde del tumor principal.	-	-	-
Retrospective analysis of the prognostic implications of tumor spread through air spaces in lung adenocarcinoma patients treated with surgery (46)	Gutierrez-Sainz et al.	73 pacientes con ADC con estadio I hasta el IIIB. STAS se vio en 52 pacientes. Diferenció a los pacientes con STAS en dos grupos: STAS a menos de 1,5 mm del borde tumoral y STAS a igual o más de 1,5 mm.	-	-	-

Nombre del artículo	Autores	Muestra de pacientes	Objetivo Identificar si existen descripciones de qué subtipos de cáncer de pulmón se asocian a la cooptación vascular.	Objetivo Determinar el pronóstico de los distintos subtipos en relación con la cooptación vascular.	Objetivo Estudiar la resistencia de los distintos subtipos a los tratamientos antitumorales y su posible relación con la cooptación vascular.
		Otro estudio pone el punto de corte en 2,5 mm.			
Prognostic implication of tumor spread through air spaces in patients with pathologic N0 lung adenocarcinoma (47)	Chen et al.	796 pacientes con ADC N0. STAS positivo en 201 muestras. Definición de STAS: células tumorales que aparecen dentro del espacio aéreo en el parénquima pulmonar más allá del borde del tumor principal.	-	-	-
Tumor Spread Through Air Spaces in Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis (40).	Chen et al.	En este metaanálisis solo se incluyeron estudios retrospectivos y ninguno prospectivo.	-	-	-