



ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL
DE LA USC

Eliana
Torres Cadavid

Tesis doctoral

Riesgo de cáncer de pulmón asociado a
las ocupaciones laborales.

Santiago de Compostela, 2025



ESCOLA DE DOUTORAMENTO
INTERNACIONAL DA USC

TESIS DOCTORAL

RIESGO DE CÁNCER DE PULMÓN ASOCIADO A LAS OCUPACIONES LABORALES

Autora:

Eliana Torres Cadavid

Directores: Alberto Ruano Raviña y Cristina Candal Pedreira

Tutor: Alberto Ruano Raviña

PROGRAMA DE DOCTORADO EN EPIDEMIOLOGÍA Y SALUD PÚBLICA

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2025



DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

Riesgo de cáncer de pulmón asociado a las ocupaciones laborales

Eliana Torres Cadavid

Declaro la no existencia de conflicto de intereses relacionados con mi tesis doctoral.

En Santiago de Compostela, 21 de abril de 2025

Fdo. Eliana Torres Cadavid

A Natalia y a Felipe

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo doctoral es el resultado de un camino académico y personal iniciado en Medellín (Colombia), mi ciudad de origen, en donde cursé mis estudios universitarios de Tecnología en Atención Prehospitalaria, en la Universidad CES, y en la que trabajé durante diez años en los servicios de emergencias de la ciudad. Esta experiencia fue fundamental para entender la importancia del trabajo interdisciplinario en la protección de la salud. Posteriormente, mi interés por continuar con la formación me condujo a España, primero a la Universidade de Vigo, donde realicé el Máster Universitario en Prevención en Riesgos Laborales, etapa que me permitió comprender la estrecha relación que existe entre el entorno laboral y la salud. Luego, el Máster Universitario en Salud Pública en la Universidade de Santiago de Compostela perfiló mejor mis intereses académicos y me abrió las puertas para trabajar junto con el Grupo de Investigación liderado por Mónica Pérez Ríos y Alberto Ruano Raviña, que codirige este trabajo. Esta oportunidad y la experiencia directa del rigor y buen hacer de su equipo fueron decisivas para consolidar mi vocación investigadora y optar finalmente por llevar a cabo este doctorado.

En primer lugar, deseo expresar mi más profundo agradecimiento a quienes dirigieron esta tesis, el profesor Alberto Ruano Raviña y la profesora Cristina Candal Pedreira. Su constante disponibilidad, compromiso y generosidad académica fueron fundamentales durante todo este proceso. Gracias por enseñarme a pensar críticamente, por compartir conmigo no solo conocimientos sino tiempo valioso, incluyendo muchísimas jornadas fuera del horario habitual y durante días festivos.

Especialmente a Alberto, le agradezco por sintetizar conceptos complejos de forma sencilla y clara, por abrirme con confianza las puertas de su biblioteca y por ser un mentor siempre accesible. A Cristina, gracias por mostrarme con el ejemplo cómo abordar cada problema con determinación y una actitud siempre constructiva, inspirándome constantemente a avanzar con claridad y eficiencia. Gracias también por permitirme expresar con libertad y por ser un ejemplo desde siempre.

Quiero destacar también el apoyo recibido por las personas del Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Agradezco muy especialmente a la profesora Mónica Pérez Ríos, quien ha sido fundamental en este camino, por haberme abierto las puertas al mundo de la investigación y brindarme la oportunidad de participar en diversos proyectos enriquecedores. Además, por estar siempre disponible a escucharme y permitirme aprender de su liderazgo. Extiendo este agradecimiento a mis demás compañeras del Departamento, con quienes compartí aprendizajes y momentos muy enriquecedores.

En el plano personal, agradezco profundamente a mi familia en Colombia, fuente inagotable de amor y apoyo. A mi madre Piedad, ejemplo constante de fortaleza y dedicación; a mi hermana Ana María, por ser luz y compañía en cada etapa; a mis tíos, tías, primas y primos, por estar siempre presentes. A mi familia en Galicia, mi hermana Natalia y Virxilio, quienes

me acogieron con cariño y me motivaron a persistir con disciplina y confianza; y a mi sobrinita Catarina, por llenar de risas los momentos de descanso y darme fuerzas para continuar.

Mi familia elegida también merece una mención especial. Elvira, Irene y Bibiana, gracias por creer en mí y hacerme sentir parte. Manchi, gracias por compartir tantos conocimientos con tanta humildad. También gracias mil a mis amigas y amigos de toda la vida, por permanecer a mi lado a pesar de la distancia física.

Finalmente, a Felipe, mi compañero en esta *travessia*. Gracias por el amor, paciencia y apoyo constante; por escuchar mis presentaciones una y otra vez, revisar mis textos y compartir con humor y serenidad incluso los momentos difíciles. Su capacidad de ayudarme a ver las cosas desde diferentes perspectivas fue un motor indispensable para culminar este proyecto.

A todas estas personas e instituciones, mi más profunda gratitud. Este trabajo es también el reflejo de su apoyo y confianza depositada a lo largo de estos años.

PRESENTACIÓN

Esta es una tesis doctoral en modalidad monográfica con reproducción parcial de publicaciones desarrollada en el Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Santiago de Compostela.

El desarrollo de cáncer de pulmón en relación a factores de riesgo no asociados con el consumo de tabaco, como las ocupaciones laborales, está actualmente en aumento. Entre los tipos de cáncer causalmente asociados con las ocupaciones laborales, el cáncer de pulmón es el más común. Por otra parte, la comparabilidad entre estudios que relacionan el cáncer de pulmón con las ocupaciones laborales ha sido limitada debido a la naturaleza dinámica de las ocupaciones laborales y al carácter heterogéneo del cáncer de pulmón. Sumado a esto, aunque en el estudio del cáncer de pulmón existe mucha evidencia científica, existen algunos aspectos que no han sido suficientemente establecidos, como el aumento del riesgo asociado a ocupaciones laborales desarrolladas por mujeres, ciertas exposiciones ocupacionales, como por ejemplo a endotoxinas, en relación al cáncer de pulmón de célula pequeña y la modificación del efecto de la ocupación en el riesgo de cáncer de pulmón por su posible acción sinérgica con diferentes factores de riesgo como el radón y el tabaco, entre otros. De ahí que el estudio de la ocupación como un factor de riesgo del cáncer de pulmón supone un desafío para la epidemiología y la salud pública.

Las publicaciones que se presentan en esta tesis monográfica con reproducción parcial de publicaciones son las siguientes:

1. **“Occupational exposure to endotoxins and small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis”**. Con el objetivo de evaluar el efecto de la exposición a endotoxinas en el desarrollo del cáncer de pulmón de célula pequeña. Publicado en abril de 2024 en la revista *Journal of toxicology and environmental health. -Part B-Critical reviews*. Factor de impacto 6,4. Cuartil Q1.
2. **“Lung cancer risk associated with occupations in women: a pooling study.”** Con el objetivo de identificar la relación entre diferentes ocupaciones y el cáncer de pulmón en mujeres. Publicado en julio de 2024 en la revista *Occupational medicine - Oxford*. Factor de impacto 2,4. Cuartil Q2.
3. **“Is the effect of occupation on lung cancer modified by tobacco use and residential radon exposure? Results of a pooling study”**. Actualmente en revisión en la revista *Cancer Letters*. Factor de impacto 9,1. Cuartil Q1.

Este trabajo se ha estructurado en nueve partes. En la introducción (I) se presenta una revisión sobre la evidencia científica disponible relacionada con el cáncer de pulmón y las ocupaciones laborales. En esta se abordan los hallazgos, tendencias y lagunas del conocimiento actual sobre la relación entre la ocupación y el cáncer de pulmón. En la segunda sección (II) se justifican los

aspectos principales de los objetivos. La tercera parte (III) corresponde a los métodos y se divide en dos apartados según los estudios realizados. En primer lugar, se destacan los aspectos de la revisión sistemática y el metaanálisis: la estrategia de búsqueda, criterios de inclusión y exclusión, la extracción de la información, la valoración de la calidad y el metaanálisis. Luego, se describen los aspectos del estudio pooling: el diseño, la recogida de la información, los criterios de inclusión y exclusión, la medición del radón y el análisis estadístico. En la cuarta parte (IV) se describen los resultados, divididos en los mismos dos apartados que en los métodos. En la quinta parte (V) se discuten los objetivos, la metodología y los resultados. Las conclusiones de la tesis se describen en la parte sexta (VI). En la séptima parte (VII) se describen las implicaciones que tiene la tesis para la epidemiología y la salud pública en cuanto a los aspectos evaluados. Finalmente, las partes ocho (VIII) y nueve (IX), contienen las referencias y los anexos.

Se debe resaltar que se han cumplido los Principios de la Práctica Ética de la Salud Pública. Todos los estudios originales incluidos en esta tesis han sido aprobados por los Comités de Ética correspondientes.

Riesgo de cáncer de pulmón asociado a las ocupaciones laborales

El cáncer de pulmón es el tipo de cáncer que más muertes causa en el mundo. El aumento de casos incidentes debido a causas no relacionadas con el consumo de tabaco pone de manifiesto la importancia del estudio de otros factores de riesgo, como las ocupaciones laborales, y su acción sincrónica con otros factores de riesgo. En esta tesis el objetivo se enfoca en el estudio de las ocupaciones laborales como factor de riesgo de cáncer de pulmón, centrándose en factores poco estudiados, como la exposición ocupacional a endotoxinas en relación al cáncer de pulmón de célula pequeña, el efecto sinérgico entre la ocupación y el tabaco, así como entre la ocupación y la exposición a radón residencial. Además, se proponen análisis diferenciados para hombres y mujeres, con especial énfasis en la población femenina; un grupo poblacional a menudo invisibilizado en el estudio de las ocupaciones laborales.

La metodología se compone de una revisión sistemática acompañada de metaanálisis en la que se aborda la exposición ocupacional a endotoxinas en el riesgo de cáncer de pulmón de célula pequeña. Se realizaron búsquedas bibliográficas en las bases de datos de MEDLINE, Embase, CENTRAL y Web of Science hasta noviembre de 2022. Se incluyeron estudios observacionales que valoraban la exposición ocupacional a endotoxinas y el cáncer de pulmón de célula pequeña. Se aplicó un modelo de efectos aleatorios, se valoró el sesgo de publicación y se realizaron dos análisis de sensibilidad. Además, se llevó a cabo un estudio pooling que incluye cinco estudios multicéntricos de casos y controles. Se clasificaron las ocupaciones según la ISCO-68 y la ISCO-08. Se realizaron regresiones logísticas para cada sexo, ajustadas por edad, consumo de tabaco y exposición a radón residencial.

La revisión sistemática incluyó cuatro estudios de casos y controles. Los casos consistieron en personas trabajadoras de la industria textil/cuero y del sector agrícola que estaban expuestos a las endotoxinas presentes en polvo de lana, algodón o cuero. Los resultados del metaanálisis sugieren que podría existir una asociación protectora entre la exposición ocupacional a endotoxinas presentes en las industrias textil/cuero y del sector agrícola /ganadero con relación al cáncer de pulmón de célula pequeña. Los resultados estuvieron cercanos a alcanzar la significancia estadística (OR: 0,86; IC 95% 0,69-1,08). En el análisis de sensibilidad que incluyó cinco estudios que no valoraban específicamente la exposición a endotoxinas, pero sí la exposición de trabajadores y trabajadoras de la industria textil y del sector agrícola y ganadero, los resultados fueron muy similares.

Para el estudio pooling, se analizaron en total 4.203 personas, 1.987 casos y 2.216 controles. Se ha observado que ciertas ocupaciones presentan un mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón en comparación con el grupo de referencia compuesto por las “Ocupaciones administrativas de oficina y gestión”. Estas ocupaciones varían entre mujeres y hombres.

Además, se encontraron niveles de riesgo superiores en las mujeres, en las que se ha estimado un mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón de célula pequeña y adenocarcinoma.

Por otro lado, los resultados sugieren que el tabaquismo modula la asociación entre las ocupaciones laborales y el cáncer de pulmón, especialmente en hombres. Esta relación no es tan clara para las mujeres. Esta misma asociación parece presentarse entre el radón residencial y ciertas ocupaciones desarrolladas por mujeres y hombres, en las que se incrementa el riesgo de cáncer de pulmón a medida que aumenta la exposición a radón residencial.

Los resultados de esta tesis son relevantes en cuanto ofrecen evidencia científica que permite orientar los esfuerzos en la prevención y protección frente al cáncer de pulmón en las personas que desarrollan ciertas ocupaciones, con el objetivo final de disminuir la incidencia de este tipo de cáncer que es altamente letal.

Palabras clave: Cáncer de pulmón, ocupación, ocupaciones laborales, estudio pooling, revisión sistemática, metaanálisis, estudios de casos y controles, endotoxinas.

Risco de cancro de pulmón asociado ás ocupacións laborais

O cancro de pulmón é o tipo de cancro que máis mortes causa no mundo. O aumento de casos incidentes debido a causas non relacionadas co consumo de tabaco pon de manifesto a importancia do estudo doutros factores de risco, como as ocupacións laborais, e a súa acción sincrónica con outros factores de risco. Nesta tese o obxectivo céntrase no estudo das ocupacións laborais como factor de risco de cancro de pulmón, enfocándose en factores pouco estudados, como a exposición ocupacional a endotoxinas en relación co cancro de pulmón de célula pequena, o efecto sinérxico entre a ocupación e o tabaco, así como entre a ocupación e a exposición ao radón residencial. Ademais, propóñense análises diferenciadas para homes e mulleres, con especial énfase na poboación feminina, un grupo poboacional a miúdo invisibilizado no estudo das ocupacións laborais.

A metodoloxía componse dunha revisión sistemática acompañada de metaanálise na que se aborda a exposición ocupacional a endotoxinas no risco de cancro de pulmón de célula pequena. Realizáronse buscas bibliográficas nas bases de datos de MEDLINE, Embase, CENTRAL e Web of Science ata novembro de 2022. Incluíronse estudos observacionais que valoraban a exposición ocupacional a endotoxinas e o cancro de pulmón de célula pequena. Aplicouse un modelo de efectos aleatorios, valorouse o nesgo de publicación e realizáronse dúas análises de sensibilidade. Ademais, levouse a cabo un estudo pooling no que se inclúen 5 estudos multicéntricos de casos e controis. Clasificáronse as ocupacións segundo a ISCO-68 e a ISCO-08. Realizáronse regresións lóxicas para cada sexo, axustadas por idade, consumo de tabaco e exposición a radón residencial.

A revisión sistemática incluíu 4 estudos de casos e controis. Os casos consistiron en persoas traballadoras da industria téxtil/coiro e do sector agrícola, e estaban expostas ás endotoxinas presentes no po de la, algodón ou coiro. Os resultados da metaanálise suxiren que podería existir unha asociación protectora entre a exposición ocupacional a endotoxinas presentes nas industrias téxtil/coiro e do sector agrícola/gandeiro con relación ao cancro de pulmón de célula pequena. Os resultados estiveron próximos a acadar a significancia estatística (OR: 0,86; IC 95% 0,69-1,08). Na análise de sensibilidade que incluíu 5 estudos que non valoraban especificamente a exposición a endotoxinas, pero si a exposición de traballadores e traballadoras da industria téxtil e do sector agrícola e gandeiro, os resultados foron moi similares.

Para o estudo pooling, analizáronse en total 4.203 persoas, 1.987 casos e 2.216 controis. Observouse que certas ocupacións presentan un maior risco de desenvolver cancro de pulmón en comparación co grupo de referencia composto polas “Ocupacións administrativas de oficina e xestión”. Estas ocupacións varían entre mulleres e homes. Ademais, atopáronse niveis de risco

superiores nas mulleres, nas que se estimou un maior risco de desenvolver cancro de pulmón de célula pequena e adenocarcinoma.

Por outra banda, os resultados suxiren que o tabaquismo modula a asociación entre as ocupacións laborais e o cancro de pulmón, especialmente nos homes. Esta relación non é tan clara nas mulleres. Esta mesma asociación parece presentarse entre o radón residencial e certas ocupacións desenvolvidas por mulleres e homes, nas que se incrementa o risco de cancro de pulmón a medida que aumenta a exposición a radón residencial.

Os resultados desta tese son relevantes en canto ofrecen evidencia científica que permite orientar os esforzos na prevención e protección fronte ao cancro de pulmón nas persoas que desenvolven certas ocupacións, co obxectivo final de diminuír a incidencia deste tipo de cancro que é altamente letal.

Palabras chave: Cancro de pulmón, ocupación, ocupacións laborais, estudo pooling, revisión sistemática, metaanálise, estudos de casos e controis, endotoxinas.

ABSTRACT

Lung cancer risk associated with occupational exposure

Lung cancer is the leading cause of cancer-related death worldwide. The increase in incident cases due to causes due to non-smoking-related causes highlights the importance of studying other risk factors, such as occupational exposures, and their combined interaction with other risk factors. This dissertation focuses on the study of occupational exposures as a risk factor for lung cancer, emphasizing lesser-studied aspects such as occupational exposure to endotoxins in relation to small cell lung cancer, the synergistic effect between occupation and tobacco, as well as between occupation and residential radon exposure. In addition, differentiated analyses are proposed for men and women, with special emphasis on the female population, a group often overlooked in the study of occupational exposures.

The methodology consists of a systematic review accompanied by a meta-analysis, addressing occupational exposure to endotoxins and the risk of small cell lung cancer. Bibliographic searches were conducted in the MEDLINE, Embase, CENTRAL, and Web of Science databases up to November 2022. Observational studies evaluating occupational exposure to endotoxins and small cell lung cancer were included. A random-effects model was applied, publication bias was assessed, and two sensitivity analyses were conducted. In addition, a pooling study was carried out including five multicenter case-control studies. Occupations were classified according to ISCO-68 and ISCO-08. Logistic regressions were performed separately for each sex, adjusted for age, tobacco consumption, and residential radon exposure.

The systematic review included four case-control studies. The cases consisted of workers from the textile/leather industry and the agricultural sector who were exposed to endotoxins present in wool, cotton, or leather dust. The results of the meta-analysis suggest that there may be a protective association between occupational exposure to endotoxins present in the textile/leather industries and the agricultural/livestock sector in relation to small cell lung cancer. The results were close to reaching statistical significance (OR: 0.86; 95% CI: 0.69–1.08). In the sensitivity analysis, which included five studies that did not specifically assess exposure to endotoxins but did assess exposure among workers in the textile industry and the agricultural and livestock sector, the results were very similar.

For the pooling study, a total of 4,203 individuals were analyzed, including 1,987 cases and 2,216 controls. It was observed that certain occupations were associated with a higher risk of developing lung cancer compared to the reference group composed of “Administrative office and management occupations”. These occupations differed between women and men. In addition, higher risk levels were observed among women, in whom an increased risk of developing small cell lung cancer and adenocarcinoma was estimated.

On the other hand, the results suggest that tobacco use modulates the association between occupational exposures and lung cancer, especially in men. This relationship is less clear in women. A similar association appears to exist between residential radon and certain occupations performed by both women and men, in which the risk of lung cancer increases with increasing exposure to residential radon.

The results of this dissertation are relevant as they provide scientific evidence that can guide efforts in the prevention and protection against lung cancer in people working in certain occupations, with the ultimate goal of reducing the incidence of this highly lethal type of cancer.

Keywords: Lung cancer, occupation, occupational exposures, pooling study, systematic review, meta-analysis, case-control studies, endotoxins.

LISTA DE ABREVIATURAS

SCLC:	Small Cell Lung Cancer
NSCLC:	Non Small Cell Lung Cancer
IARC:	International Agency for Research on Cancer.
ISCO-68:	Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones. Versión 1968
ISCO-08:	Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones. Versión 2008
SEER:	Surveillance, Epidemiology and End Results
EPA:	United States Environmental Protection Agency
LCRINS:	Lung Cancer Risk in Never Smokers.
WHO:	World Health Organization.
OMS:	Organización Mundial de la Salud
PRISMA 2020:	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses.
EPOC:	Enfermedad Obstructiva crónica
SHS:	Second Hand Smoke
TCDD:	Tetraclorodibenzo-para-dioxiina
PM:	Particulate Matter
Bq:	Becquerel
PECOS:	Población, Exposición, Comparador, Resultado y Diseño
OHAT:	Oficina de Evaluación y Tecnologías Sanitarias de Estados Unidos
IC:	Intervalo de confianza.
OR:	Odds Ratio

LISTA DE LAS PUBLICACIONES INCLUIDAS EN LA TESIS

Tesis doctoral monográfica con reproducción parcial de publicaciones en revistas científicas, según el artículo 37 del Reglamento de Estudios de Doctorado de la Universidad de Santiago de Compostela. Dos de los tres artículos que hacen parte de esta tesis, han sido publicados en revistas internacionales con revisión por pares indexadas en el Journal Citation Reports (JCR). Y un tercer artículo se encuentra en estado “Under Review”.

1. Mourino, N., Varela-Lema, L., Ruano-Ravina, A., Peiteado, C., Candal-Pedreira, C., Rey-Brandariz, J., Torres-Cadavid, E., García, G., & Pérez-Ríos, M. (2024). **Occupational exposure to endotoxins and small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis**. *Journal of toxicology and environmental health. Part B, Critical reviews*, 27(3), 91–105. <https://doi.org/10.1080/10937404.2024.2316151>

- Contribución a esta publicación: extracción de datos, validación, visualización, escritura y edición (revisiones del manuscrito y respuesta a revisores)
- Revista: *Journal of toxicology and environmental health-Part B-critical reviews*.
- Cuartil: En la categoría *Environmental sciences*, se ubica en el primer cuartil (Q1) en la posición 50 de 358 revistas según el Journal Citation Reports (JCR) 2023.
- En la categoría *Public, environmental & occupational health*, se ubica en el primer cuartil (Q1) en la posición 23 de 408 según el JCR 2023.
- Factor de impacto: 6,4.
- Enlace a los indicadores de calidad: Consultar en JCR [J Toxicol Environ Health B](#).
- La revista permite la reutilización de este artículo como parte de la tesis de la doctoranda.

2. Torres-Cadavid, E., Pérez-Ríos, M., Candal-Pedreira, C., Guerra-Tort, C., Rey-Brandariz, J., Provencio-Pulla, M., Kelsey, K., & Ruano-Ravina, A. (2024). **Lung cancer risk associated with occupations in women: a pooling study**. *Occupational medicine (Oxford, England)*, 74(5), 348–354. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqae050>

- Contribución a esta publicación: Conceptualización, investigación, extracción de datos, visualización, escritura y edición (primer borrador y sucesivas revisiones).
- Revista: *Occupational medicine - Oxford*.
- Cuartil: En la categoría *Public, environmental & occupational health*, la revista se ubica en el segundo cuartil (Q2), posición 165 de 408 revistas según el JCR 2023.
- Factor de impacto: 2,4.

- Enlace a los indicadores de calidad: [Occupational medicine-Oxford](#)
 - La revista permite la reutilización de este artículo como parte de la tesis de la doctoranda.
3. Torres-Cadavid, E., Candal-Pedreira, C., Ruano-Ravina, A., Kelsey Karl, L. M.-G. **“Is the effect of occupation on lung cancer modified by tobacco use and residential radon exposure? Results of a pooling study”**.
- Contribución a esta publicación: Conceptualización, investigación, metodología, extracción de datos, visualización, escritura y edición (primer borrador y sucesivas revisiones).
 - Revista: *Cancer Letters*
 - Cuartil: En la categoría *Oncology*, la revista se ubica en el primer cuartil (Q1), posición 33 de 322, según el JCR 2023.
Factor de impacto: 9,1.
 - Enlace a los indicadores de calidad: Consultar en JCR [Cancer Letters](#).
Actualmente el artículo se encuentra en proceso de revisión.

ÍNDICE

1 INTRODUCCIÓN	24
1.1 Epidemiología del cáncer de pulmón	24
1.1.1 Cáncer de pulmón y sus subtipos histológicos	24
1.1.2 Incidencia.....	25
1.1.3 Mortalidad y supervivencia	26
1.2 Situación por sexo y género	27
1.3 Principales factores de riesgo del cáncer de pulmón	28
1.3.1 Tabaco y humo ambiental de tabaco.....	28
1.3.2 Contaminación ambiental	29
1.4 Ocupación y cáncer de pulmón	31
1.4.1 Ocupación y cáncer.....	31
1.4.2 Agentes ocupacionales y el riesgo de cáncer de pulmón.....	32
1.4.3 Ocupaciones laborales y el riesgo de cáncer de pulmón	33
1.5 Acción sinérgica entre diferentes factores de riesgo	34
2 JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	36
3 MÉTODOS	40
3.1 Revisión sistemática	40
3.1.1 Estrategia de búsqueda.....	40
3.1.2 Criterios de inclusión/exclusión y selección de los estudios	41
3.1.3 Extracción de la información y análisis de resultados	42
3.1.4 Valoración de la calidad de los estudios	43
3.1.5 Metaanálisis	43
3.2 Estudios pooling	44
3.2.1 Diseño y asentamiento	44
3.2.2 Recogida de la información	44
3.2.3 Criterios de inclusión y exclusión.....	45
3.2.4 Medición del radón	48
3.2.5 Análisis estadístico	48
4 RESULTADOS	54
4.1 Revisión sistemática	54
4.1.1 Resultados de la búsqueda	54
4.1.2 Características de los estudios incluidos.....	56
4.1.3 Metaanálisis	59
4.1.4 Análisis de sensibilidad	60
4.2 Estudios pooling	62
4.2.1 Características de la muestra.....	62
4.2.2 Ocupación y riesgo de cáncer de pulmón en mujeres y hombres	63
4.2.3 Ocupación, consumo de tabaco y el riesgo de cáncer de pulmón.....	64
4.2.4 Ocupación, exposición a radón y el riesgo de cáncer de pulmón	66
4.2.5 Subanálisis en mujeres.....	68

5 DISCUSIÓN	74
5.1 Discusión de los objetivos	74
5.2 Discusión del método	75
5.2.1 Revisión sistemática	75
5.2.2 Estudios pooling	76
5.3 Discusión de los resultados	77
5.3.1 Discusión de los resultados de la revisión sistemática	77
5.3.2 Discusión de los resultados del estudio pooling	78
5.4 Fortalezas	85
5.5 Limitaciones	86
6 CONCLUSIONES	88
7 IMPLICACIONES	90
8 REFERENCIAS	92
9 ANEXOS	110
9.1 Índice de tablas	111
9.2 Índice de figuras	112
9.3 Artículos publicados	113
9.4 Artículos enviados para su publicación	136
9.5 Autorización de las revistas para la inclusión de los artículos publicados	154

PARTE I: INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN

1.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE PULMÓN

El cáncer de pulmón es un problema de salud pública a nivel mundial. Entre todos los tipos de cáncer, el cáncer de pulmón es el tipo de cáncer más diagnosticado y que más muertes causa globalmente en ambos sexos combinados (1). Además, el cáncer de pulmón es de los más agresivos, lo que se objetiva en las altas tasas de mortalidad prematura (2,3) y en la baja supervivencia. Estimaciones del Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales de Estados Unidos (SEER, por sus siglas en inglés), indican que para personas diagnosticadas con cáncer de pulmón de célula pequeña o microcítico (SCLC, por sus siglas en inglés), entre 2012 y 2018, la supervivencia general fue de 7%, mientras para el cáncer de pulmón de célula no pequeña fue de 28% (4). Según datos de CONCORD-3 desde el año 2000 hasta el 2014, la supervivencia de los casos de cáncer de pulmón a los 5 años del diagnóstico se sitúa entre el 13 y el 20%, con un aumento del 5% en algunos países, principalmente asociado a una mejora en el diagnóstico y en el tratamiento (5). A pesar de las mejoras observadas en supervivencia, el cáncer de pulmón es el que presenta una de las tasas de supervivencia más bajas en comparación con otros tumores.

Los factores de riesgo del cáncer de pulmón son múltiples, pero cabe destacar el consumo de tabaco como el principal. Se estima que entre el 80% y 90% de nuevos diagnósticos de cáncer de pulmón en el mundo están relacionados con el consumo de tabaco (6). A este le sigue la exposición a gas radón, las exposiciones ocupacionales, la exposición al humo ambiental de tabaco, la contaminación del aire interior o exterior y la susceptibilidad genética, entre otros. Estos factores de riesgo en ocasiones actúan de manera sincrónica, produciendo en determinadas situaciones una modificación del efecto en el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón (7). Dada la elevada incidencia y mortalidad, además de la baja supervivencia de este tipo de cáncer, y la acción sincrónica entre los factores de riesgo, el cáncer de pulmón supone un reto para la epidemiología y para la salud pública.

1.1.1 Cáncer de pulmón y sus subtipos histológicos

Al cáncer de pulmón se le puede describir, en general, como una patología que incluye todos los tumores malignos que se originan en el tejido pulmonar. En la actualidad, el cáncer de pulmón se clasifica, según el tipo histológico, en dos grandes grupos: el cáncer de pulmón de célula pequeña (SCLC por sus siglas en inglés) y el cáncer de pulmón de célula no pequeña (NSCLC por sus siglas en inglés). Es importante tener en cuenta la histología en el estudio del

cáncer de pulmón, pues se trata de un factor predictivo y pronóstico, del que, además, dependerá el tratamiento (8).

El SCLC representa el aproximadamente el 15% de todos los casos de cáncer de pulmón y es el más asociado al consumo de tabaco (9,10). Estudios llevados a cabo en Estados Unidos han estimado que más del 95% de los casos de SCLC se diagnostican en fumadores (8), mientras únicamente el 2,5% se diagnostican en nunca fumadores (11). El NSCLC es el subtipo predominante y representa el 85% de todos los casos de esta patología. Este incluye varios subtipos como el carcinoma de células escamosas, el carcinoma de células grandes y el adenocarcinoma. Este último se conoce, en la actualidad, por ser el subtipo más común de cáncer de pulmón tanto en mujeres como en hombres (8). Hasta el año 2020, en los hombres, el carcinoma de células escamosas era reconocido por ser el subtipo más frecuente (12,13), sin embargo, en 2020, la incidencia del adenocarcinoma superó la del carcinoma de células escamosas en 150 de 185 países. En las mujeres, el adenocarcinoma ha sido y sigue siendo el subtipo que registra mayor incidencia en todos los países (8). Por otro lado, se ha estimado que el riesgo de desarrollar adenocarcinoma es mayor para las mujeres en comparación con los hombres (8,13). Los cambios en los tipos histológicos del cáncer de pulmón están estrechamente ligados a los patrones de consumo de tabaco, ya que el cambio del consumo de tabaco negro a rubio ha originado la mayor incidencia del adenocarcinoma (14–16).

El consumo de tabaco se ha asociado con todos los subtipos histológicos de cáncer de pulmón (17,18). Entre las personas nunca fumadoras, el subtipo histológico más comúnmente diagnosticado es el adenocarcinoma (19). También se ha encontrado que el adenocarcinoma es el subtipo de NSCLC más frecuente en jóvenes (13). En las personas fumadoras, se ha observado que las mujeres con un mismo nivel de consumo de tabaco que los hombres, tienen un incremento de un 70% en el riesgo de desarrollar carcinoma de células escamosas y de un 50% para el adenocarcinoma (13,20). Por otro lado, otros factores de riesgo también parecen predisponer al desarrollo de ciertos subtipos histológicos. Se ha documentado una estrecha relación entre ciertas ocupaciones y el desarrollo de SCLC (21). Cabe mencionar que los distintos tipos histológicos presentan rasgos moleculares diferenciados, que se reflejan en un desarrollo de la enfermedad de manera distinta (19).

1.1.2 Incidencia

El cáncer de pulmón ha sido el tipo de cáncer más diagnosticado en los últimos años (1,22). De acuerdo con los últimos datos proporcionados por la Agencia Internacional para la investigación en Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés) a través del GLOBOCAN 2022 (23), el cáncer de pulmón fue el tipo de cáncer más diagnosticado a nivel mundial en ambos sexos, representando el 12,4% del total de los casos de cáncer, seguido por el cáncer de mama y el colorrectal (1). En los hombres, el cáncer de pulmón representa el 15,3% de todos los diagnósticos por cáncer en 2022, lo que lo posiciona como el tipo de cáncer más común entre hombres a nivel mundial (1). Sin embargo, en los últimos años se ha evidenciado un incremento progresivo en la incidencia del cáncer de pulmón en las mujeres. En el año 2020, el cáncer de pulmón ocupaba el tercer lugar entre los tipos de cáncer más diagnosticados en mujeres (8,4%)

(24), pero en 2022 pasó a ocupar el segundo puesto, suponiendo el 9,4% de todos los nuevos casos por cáncer. En España, en las mujeres, el cáncer de pulmón es el tercer tipo de cáncer más diagnosticado (7,0%), después del cáncer de mama y el colorrectal. En los hombres también ocupa el tercer lugar en la incidencia (13,7%), superado por el cáncer colorrectal y el de próstata (18).

1.1.3 Mortalidad y supervivencia

Según GLOBOCAN, en el año 2022 ocurrieron 2.480.675 muertes en el mundo por cáncer de pulmón. Estos datos posicionan a esta neoplasia como la que más muertes causa en el mundo. En general, el cáncer de pulmón es responsable de una de cada cinco muertes por cáncer a nivel mundial y se estima que representa el 18,7% del total de fallecimientos por cáncer en ambos sexos (1). Una importante proporción de personas diagnosticadas con cáncer de pulmón mueren por esta causa, por tanto, las cifras de mortalidad varían de forma similar que las de incidencia, debido a la alta letalidad de este tipo de cáncer.

En los hombres, del total de 5.430.284 muertes que ocurren en el mundo por cáncer en hombres, 1.233.241 (22,7%) se deben al cáncer de pulmón (1). Esto sitúa a este tipo de cáncer como la principal causa de muerte por cáncer en hombres, seguido por el cáncer de hígado (9,6%), el colorrectal (9,2%) y el de estómago (7,9%). En las mujeres, las estimaciones indican que en el año 2020 fue el tercer cáncer más diagnosticado (8,4%), pero el segundo más mortal (13%) (24). Las últimas estimaciones proporcionadas por GLOBOCAN indican que en el año 2022 se posicionó en segundo lugar en términos de incidencia y mortalidad, con un 9,4% y 13,6%, respectivamente, superado únicamente por el cáncer de mama (1). En España, los datos sobre la mortalidad del cáncer de pulmón reflejan de forma similar los datos globales. Es el tipo de cáncer que causa más muertes en España en ambos sexos, con una mortalidad del 20,2% (23). En las mujeres ocupa el tercer puesto en la mortalidad representando el 13,0% del total de las muertes por cáncer en mujeres. En los hombres, al igual que a nivel global, es el cáncer que más muertes causa con un 24,9% del total en España (23).

El cáncer de pulmón se reconoce por ser altamente agresivo, con una de las tasas más bajas de supervivencia a 5 años del diagnóstico (7,25,26). Esta supervivencia se ve influenciada por varios factores, entre ellos el estadio al momento del diagnóstico, el subtipo histológico de cáncer de pulmón y el tratamiento recibido; entre otros factores como el sexo, la edad, el consumo de tabaco o el sustrato genético.

El estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico es el predictor más relevante de la supervivencia (27). Entre un 60-90% de los diagnósticos de cáncer de pulmón se hacen en estadios avanzados (III o IV) (25,28) y desafortunadamente, se reconocen por tener una mortalidad elevada y una menor supervivencia a los 5 años, que se acerca al 5% en los casos más avanzados (26). La media de supervivencia a los 5 años para los casos diagnosticados en todos los estadios, varía entre el 12% para casos diagnosticados entre 1975 y 1977, y el 18% para casos más recientemente diagnosticados, específicamente entre 2003 y 2009 (25). Por otro lado, se ha estimado que la supervivencia en personas nunca fumadoras, donde el principal

factor de riesgo es la exposición a radón, es mayor que en personas fumadoras o ex-fumadoras (29).

1.2 SITUACIÓN POR SEXO Y GÉNERO

Las estadísticas globales de incidencia y mortalidad varían entre mujeres y hombres (1). En los hombres, el cáncer de pulmón es el tipo de cáncer más diagnosticado en 33 países y la principal causa de muerte por cáncer en 89 países. En las mujeres, es la principal causa de muerte por cáncer en 23 países (1).

Los resultados de las estimaciones de los últimos años han puesto en evidencia una tendencia a nivel global: los casos incidentes de cáncer de pulmón disminuyen en la población masculina y aumentan en la población femenina (1,6,30). Las diferencias observadas se pueden deber, en parte, a las diferencias en la exposición a factores de riesgo que existen entre hombres y mujeres. La evolución de la incidencia y mortalidad del cáncer de pulmón está estrechamente ligada a la fase de la epidemia del tabaco según sexos, que además, varía en cada país (1,6). En España, las mujeres comenzaron a fumar significativamente más tarde que los hombres, en parte debido a cambios sociales y culturales. Mientras que la prevalencia de consumo de tabaco en hombres lleva disminuyendo desde principios de los años 90, en las mujeres se observa una tendencia ascendente hasta 1998, cuando comienza a descender (31). Estos cambios en la evolución de las prevalencias de consumo de tabaco en función del sexo han producido que la mortalidad por cáncer (incluyendo cáncer de pulmón) atribuida al tabaco siga una tendencia descendente en hombres desde principios de los 2000, mientras que en las mujeres todavía siga una tendencia ascendente (32).

Estas diferencias también se observan en la ocupación y la exposición a agentes ocupacionales que pueden suponer un riesgo para el desarrollo de cáncer de pulmón. Por una parte, durante el siglo XX, las mujeres comenzaron a incorporarse a ocupaciones tradicionalmente masculinas, en las que la valoración de riesgos y las medidas de protección estaban diseñadas tomando como base la biología masculina, lo que aumentaba el riesgo en las mujeres en comparación con los hombres. Por otro lado, aun en la actualidad, existen trabajos que históricamente han sido desarrollados principalmente por las mujeres, como los cuidados, trabajos de limpieza o del hogar, y que han sido erróneamente considerados como ocupaciones sin riesgos o con riesgos muy bajos. Esto limita el interés y el estudio de estas ocupaciones, además, genera desigualdades y por consiguiente cierta subestimación del riesgo en mujeres. Finalmente, incluso dentro de una misma industria, las mujeres pueden estar expuestas a riesgos laborales distintos a los hombres, debido a la segregación de roles dentro de la misma ocupación; como por ejemplo en la jardinería, donde debido a permanecer mucho tiempo agachadas y en contacto directo con la tierra, puedan tener exposiciones más directas a agentes carcinógenos, a diferencia de los hombres. Por lo tanto, las exposiciones ocupacionales difieren entre géneros.

A todo lo anterior se suma que el conocimiento que tenemos hasta ahora sobre el cáncer de pulmón se basa principalmente en estudios llevados a cabo en hombres, con sus resultados

extrapolados a mujeres (33). En una revisión sistemática sobre el sesgo de género en estudios de cáncer de pulmón en relación a la epidemiología ocupacional (33), se estimó que, de 243 estudios, únicamente 7 (3%) fueron enfocados en mujeres y 41% fueron mixtos, de éstos, muchos carecían de información relevante para los análisis en mujeres.

1.3 PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE PULMÓN

La exposición a ciertos factores aumenta el riesgo de que las células se transformen en una entidad maligna y se desarrollen tumores (7,34). En el caso del cáncer de pulmón, estos factores se pueden dividir en factores de riesgo prevenibles o modificables, los cuales están asociados con estilos de vida, medio ambiente y ocupaciones laborales (9), y en factores de riesgo biológicos y no modificables, como la genética, que influyen en la carcinogénesis del cáncer de pulmón (35). El rol de estos factores está influenciado a su vez por la edad, el sexo, la raza, la localización geográfica y el estatus socioeconómico. Además, cabe destacar la acción sinérgica entre los propios factores mencionados, que se traduce en el incremento del riesgo de desarrollar cáncer de pulmón (9). Aunque el consumo de tabaco continúa siendo el principal factor de riesgo del cáncer de pulmón (30), existen otros factores de riesgo como el gas radón, las ocupaciones laborales, el humo ambiental de tabaco, entre otros, que juegan un papel fundamental en la carcinogénesis pulmonar y, además, es frecuente que a su acción sinérgica se le atribuya un incremento del riesgo en el desarrollo de esta neoplasia (7,9).

Esta tesis se enfoca en los factores de riesgo modificables del cáncer de pulmón, principalmente la ocupación, aunque también se abordan el consumo de tabaco y la exposición a radón residencial.

1.3.1 Tabaco y humo ambiental de tabaco

El consumo de tabaco es el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de pulmón. Se le atribuyen aproximadamente 8 de cada 10 casos de cáncer de pulmón (6,36,37). A pesar de la disminución en la prevalencia de consumo de tabaco, debido en parte a la implementación de medidas legislativas, el tabaquismo continúa siendo el factor de riesgo prevenible más importante para disminuir el riesgo de cáncer de pulmón (37).

El estudio del incremento del riesgo de cáncer de pulmón debido al hábito tabáquico está relacionado con ciertas variables entre las que destacan la intensidad y la duración del hábito, los tipos de cigarrillos y el grado de inhalación (1). El riesgo de desarrollar cáncer de pulmón se incrementa significativamente a medida que aumenta la cantidad de cigarrillos consumidos al día y en función de cuánto tiempo se lleve con el hábito. Dentro del grupo de las personas fumadoras, otro factor que parece influir en el riesgo de desarrollar de cáncer de pulmón es la ascendencia étnica. En comparación con las personas de ascendencia europea, se ha encontrado que personas afrodescendientes y de origen hawaiano presentan un mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, mientras que en la población de origen latino y en personas de ascendencia japonesa-estadounidense, se ha observado un riesgo menor (13,38). Esta susceptibilidad también depende del sexo (13). Por otro lado, se ha estimado que dejar de fumar disminuye

significativamente el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, especialmente si la cesación ocurre a edades más tempranas (39).

La exposición al humo ambiental de tabaco (SHS por sus siglas en inglés), también conocido como tabaquismo pasivo o involuntario, resulta de la inhalación involuntaria del humo de tabaco producido por una persona fumadora (40). Este tipo de exposición se produce por la combinación de la inhalación del humo de la corriente principal exhalada directamente por el fumador y del humo de la corriente secundaria procedente del extremo del cigarrillo que se encuentra en combustión (40–42). El SHS se compone de 5.000 compuestos químicos, de los cuales 70 están reconocidos por la IARC en el grupo 1 de los carcinógenos a humanos (43). Además, la IARC reconoció en general al humo ambiental de tabaco como un carcinógeno para los humanos (44) y no existe un nivel de exposición segura a este compuesto (42).

Aunque la exposición al humo ambiental de tabaco supone un riesgo para personas de todos los grupos de edad y territorios, la población pediátrica se reconoce por ser especialmente vulnerable debido a sus bronquios más estrechos, su frecuencia respiratoria más rápida y sus sistemas de desintoxicación inmaduros. Además, debido a sus comportamientos y a la falta de control de su entorno (29,45) puede no existir ningún control en ocasiones sobre la intensidad de la exposición que pueden recibir.

1.3.2 Contaminación ambiental

La tendencia en la disminución de los casos incidentes de cáncer de pulmón observada en países con altos ingresos, gracias a las medidas para reducir el consumo de tabaco, junto con el aumento de casos debido a otras causas, ha posibilitado el estudio de otros factores de riesgo del cáncer de pulmón no relacionados con el tabaquismo. En la carcinogénesis pulmonar de personas nunca fumadoras, los factores ambientales destacan como los principales responsables del desarrollo del cáncer de pulmón. En general estas exposiciones se deben a factores de la contaminación del aire exterior o interior, como la provocada por el humo de los motores, la calefacción con leña, o por otros factores ambientales como la exposición al gas radón, que es el factor más importante en el desarrollo del cáncer de pulmón, después del consumo de tabaco. La exposición a estos factores depende de la localización geográfica, la edad, el sexo y el género entre otras.

1.3.2.1 Contaminación de aire exterior e interior

Los electrodomésticos de combustión, los vehículos de motor, los entornos industriales y los incendios, liberan ciertos agentes que en forma de partículas en suspensión, monóxido de carbono, dióxido de nitrógeno o dióxido de azufre, son reconocidas como fuentes de contaminación del aire (46). Se ha estimado que la contaminación por partículas finas, aumenta considerablemente el riesgo de cáncer de pulmón, así, por cada 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de la

concentración promedio a largo plazo de PM_{2.5}¹, se asocia con un aumento del 8% en el riesgo de muerte por cáncer de pulmón (7). Fue en 1952, posterior a la “gran niebla” de Londres, cuando comenzaron a legislarse niveles aceptables de contaminantes en el aire (7). En 1997 la Agencia de Protección Ambiental de los Estados Unidos (EPA, por sus siglas en inglés) decretó los límites a partículas finas de menos de 2.5 micras de diámetro (PM_{2.5}). Estudios desarrollados en Europa, también han estimado que partículas con un diámetro inferior a 2.5 µm (PM_{2.5}), se asocian con un incremento significativo del riesgo de cáncer de pulmón (47,48). Estas exposiciones ambientales tienen efectos en la población general y en entornos ocupacionales. Por otro lado, en 2013 la IARC declaró los gases de motores diésel (en la clase de mezclas complejas transportadas por el aire), como carcinógeno para los seres humanos en el grupo 1, (49). Esta exposición puede darse en la población en general o en entornos ocupacionales específicos. Por otro lado, en el año 2016, la misma entidad clasificó a la contaminación del aire exterior, por la materia particulada en la contaminación exterior, como carcinógeno para los seres humanos (50), con datos ocupacionales y no ocupacionales que contribuyeron a esta clasificación en el grupo 1.

Por otra parte, el humo de combustibles domésticos usados para cocinar o calentar los hogares también ha sido motivo de estudio por su relación con el cáncer de pulmón. La Organización Mundial de la Salud (OMS, por sus siglas en inglés), ha estimado que aproximadamente el 40% de todos los hogares en general y el 90% de los hogares ubicados en zonas rurales utilizan combustibles sólidos para cocinar o calentar (51). Esto es relevante dado que algunos estudios han encontrado que el uso de biomasa para cocinar o calentar el hogar está asociado con un incremento del riesgo de cáncer de pulmón (52,53), así como la combustión a las altas temperaturas de aceites para cocinar (54).

1.3.2.2 Gas radón

El gas radón se origina por la desintegración del uranio que está presente en las rocas y en la corteza terrestre. Este gas se reconoce por ser inodoro, incoloro e insípido. Debido a su estado gaseoso, este gas radioactivo se filtra en interiores donde al aumentar su concentración en espacios cerrados se convierte en una exposición con consecuencias para salud (55). La evidencia epidemiológica en relación al radón ha llevado a su declaración como carcinógeno humano por la IARC en 1988 (56). Además es reconocido por ser el factor de riesgo más importante para el cáncer de pulmón en nunca fumadores (55,57).

La unidad de medida utilizada para cuantificar la concentración de este gas es el becquerel (Bq), utilizada para cuantificar la actividad de desintegración de material radiactivo por segundo (Bq/m³). Las estimaciones de referencia varían entre 100 Bq/m³ y 300 Bq/m³. La OMS ha estimado su nivel de referencia en 100 Bq/m³, mientras en España los niveles máximos para

¹ PM_{2.5} se refiere al Material Particulado (PM, por sus siglas en inglés, Particulate Matter), con un diámetro aerodinámico igual o menor a 2.5 micrómetros. Para efectos prácticos, son unas 30 veces más pequeñas que el diámetro de un cabello humano y son producto principalmente de la combustión de productos fósiles y procesos industriales.

lugares de trabajo, viviendas o edificios se fijan en 300 Bq/m³ (58), obedeciendo a una Directiva de la Unión Europea (59).

Los primeros estudios realizados para conocer el impacto en salud de la exposición a radón incluían mineros, una ocupación laboral con exposición a concentraciones muy elevadas de este gas. Estos estudios han estimado una relación lineal entre la exposición al gas radón y el incremento del riesgo de desarrollar cáncer de pulmón (60,61). La exposición al radón residencial ha sido también motivo de estudio, y numerosos estudios se han llevado a cabo en regiones donde el radón que exhala de las rocas de la corteza terrestre es elevado (62–65), como en Galicia, España. Los estudios a nivel residencial han corroborado lo observado en mineros y han establecido una relación dosis-respuesta entre la exposición a radón residencial y el riesgo de desarrollo de cáncer de pulmón (66).

1.4 OCUPACIÓN Y CÁNCER DE PULMÓN

1.4.1 Ocupación y cáncer

El trabajo es una condición fundamental del ser humano, que no solo impulsa las economías, sino que también proporciona estructura y significado a las personas como parte de una sociedad, lo que lo convierte en un medio esencial para la subsistencia y bienestar individual y familiar. La historia de la ocupación con relación a el cáncer de pulmón se remonta a Hipócrates, quién aconsejó la investigación de antecedentes ambientales, estilos de vida y ocupación de los pacientes para el diagnóstico de las enfermedades. Sin embargo, no fue hasta el siglo XVIII, en el que Percival Pott relacionó por primera vez el cáncer con una ocupación laboral al encontrar una asociación entre el cáncer de escroto y los deshollinadores, que se debía a la exposición al hollín desprendido por las chimeneas en Londres (67).

Actualmente, millones de personas trabajadoras están expuestas a compuestos carcinogénicos que se asocian con el cáncer de pulmón, como el arsénico, en la fabricación de vidrios, pesticidas, metales; el asbesto, en la minería, construcción, trabajos en astilleros; el humo de motores, en mantenimientos mecánicos, operación de buses o camiones; la brea de alquitrán de hulla, en actividades de techado y revestimientos de superficies, entre otros (68). El incremento del riesgo asociado a estas exposiciones se ve determinado por la duración, la intensidad y la frecuencia de la exposición, factores que en entornos laborales con jornadas que varían alrededor de las 8 horas diarias, pueden incrementar el número de exposiciones ocupacionales y variar significativamente el riesgo (69). Además de las mencionadas, existen otras ocupaciones con exposición a ciertos agentes que no han sido investigados en profundidad y pueden estar vinculadas potencialmente al cáncer de pulmón. Por lo tanto, comprender la relación entre las ocupaciones y el cáncer de pulmón es fundamental para la salud pública.

La proporción de casos de cáncer de pulmón atribuibles a exposiciones ocupacionales ha sido estimada entre un 18 y un 25% para hombres y entre un 2 y un 6% para mujeres (70). En cuanto a la mortalidad, en el año 2005 la Organización Internacional del Trabajo (ILO sus siglas en inglés: International Labour Organisation), estimó que aproximadamente una tercera parte de las muertes por causas laborales se deben al cáncer (71). Otras estimaciones indican que el

10% de las muertes por cáncer de pulmón en hombres y el 5% en mujeres, son atribuibles a la exposición a carcinógenos ocupacionales (30,72). En el año 2017, se calculó que el cáncer ocupaba el segundo lugar en la lista de causas de mortalidad de origen ocupacional (26%), y dentro de él, el cáncer de pulmón es el que causa más muertes (33), siendo superado únicamente por las enfermedades cardiovasculares (31%) y seguido por enfermedades del tracto respiratorio (17%), como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) (73).

1.4.2 Agentes ocupacionales y el riesgo de cáncer de pulmón

En el estudio de las exposiciones ocupacionales no existe un consenso unificado sobre el término que las define. Generalmente, se utiliza el término “agentes” sin embargo, también se emplean otros como “compuestos”, “elementos”, o “sustancias”. Estos pueden ser químicos, físicos, o biológicos, y suelen ser más complejos que sustancias individuales. Estos agentes, pueden generarse como mezclas derivadas de procesos no necesariamente industriales, como la contaminación del aire. Además, no necesariamente se consideran productos manufacturados que puedan ser comercializados (70). Un ejemplo puede ser el asbesto, un agente común entre los tipos de exposiciones carcinogénicas (25), que se presenta en dos subtipos: anfíboles y serpentina. El grado de exposición a asbesto depende del tipo de labor que se ejerza dentro de una ocupación. Además, representa diferentes niveles de exposición según la ocupación en la que se esté expuesto, como la minería o la construcción.

La IARC es el organismo se encarga de revisar y clasificar a los agentes según la evidencia científica disponible. Desde 1971 más de 1000 agentes han sido evaluados y clasificados en diferentes grupos. En el grupo 1 se clasifican los agentes con suficiente evidencia sobre la carcinogenicidad en los humanos; en el Grupo 2A, los agentes probablemente carcinogénicos para humanos; Grupo 2B, abarca aquellos posiblemente carcinogénicas para humanos y en el Grupo 3, los agentes que no son clasificables como carcinógenos, debido a una evidencia insuficiente en estudios en animales y la falta de evidencia en humanos (74). La evidencia considerada por la IARC es dinámica, es decir, evoluciona a medida que se genera nueva información científica. En 2004, la IARC había identificado 28 agentes carcinógenos ocupacionales en el grupo 1 con base en la evidencia disponible en humanos. Esta cifra aumentó a 47 en el año 2018 (68). Además, hasta ese mismo año, se habían asociado 23 tipos de cáncer a estos agentes (68). Por otro lado, se ha documentado que entre el 5% y el 10% de los casos de cáncer de pulmón son atribuibles a la exposición a agentes carcinógenos presentes en entornos ocupacionales (25,75). Entre los agentes más importantes asociados al cáncer de pulmón destacan históricamente el asbesto, la sílice, los compuestos de arsénico, los humos de soldadura, los metales pesados y los hidrocarburos aromáticos policíclicos, entre otros (54,68,74,76). Entre ellos, el asbesto, también llamado “amianto”, sobresale por su impacto, ya que se le atribuyen entre el 55% y 85% de todos los casos de cáncer de pulmón de origen ocupacional (27). Los asbestos están presentes principalmente en la minería, trabajos en astilleros, trabajos de aislamiento y trabajadores de chapa (54,68).

Existen otros agentes que pueden influir en el desarrollo del cáncer de pulmón, en los que no ha sido posible establecer claramente su relación. Este es el caso de las endotoxinas, en las

que su estudio, en relación a los entornos laborales, se ha asociado con un efecto protector en relación con el desarrollo del cáncer de pulmón (77). Sin embargo, aunque esta relación se ha analizado desde 1973 (77,78), su impacto no está todavía bien establecido (79,80). Este impacto se ha documentado principalmente en industrias donde la exposición a endotoxinas es mayor, como la industria de la agricultura (80), textil (81) y la ganadería (77,82). Las endotoxinas son un componente de la membrana externa de las bacterias gram negativas (83). Esta membrana está compuesta por lipopolisacáridos que tras la destrucción de las bacterias, se liberan en el ambiente como endotoxinas (84), quedando suspendidas en polvos orgánicos (80). La exposición a estas endotoxinas se produce principalmente por la inhalación de los polvos que las transportan. Una vez en el organismo, las endotoxinas activan el sistema inmune y poseen gran capacidad inmunoestimuladora e inflamatoria (83). Las endotoxinas son reconocidas como agentes ambientales y su exposición se produce tanto en entornos ocupacionales como en el ambiente en general (85). Específicamente estas endotoxinas se encuentran en el aire, agua y diferentes tipos de comidas procesadas, aunque se ha documentado que la concentración a endotoxinas en entornos laborales supera significativamente a la exposición en el ambiente en general (85,86).

1.4.3 Ocupaciones laborales y el riesgo de cáncer de pulmón

Algunas ocupaciones se han sido históricamente identificadas por su estrecha relación con el cáncer de pulmón, como la minería, la cantería, la soldadura, la construcción, la industria química, la producción de asbesto, la agricultura, el trabajo con metales y pesticidas, o la construcción naval y en astilleros (76). Sin embargo, a medida que aumenta la evidencia científica, la lista de ocupaciones de riesgo ha seguido creciendo. En 2004 se identificaron nuevas profesiones asociadas a un riesgo incrementado, como la fabricación de cerámica, tintes y pigmentos, la pintura, la extinción de incendios, ocupaciones que implican la incineración de materiales orgánicos y el trabajo en bares o restaurantes (54). En 2018, se sumaron ocupaciones como la manufactura de vidrio, procedimientos médicos y veterinarios, ocupaciones en ambientes altamente contaminados (como los policías, agentes de tránsito urbano), carpintería, entre otros (68).

Por otro lado, algunas actividades como la peluquería también han sido objeto de estudio debido a la exposición a compuestos de cromo presentes en tintes, los cuales se han asociado con un incremento del riesgo de cáncer de pulmón. Otras ocupaciones con exposiciones similares incluyen la fabricación de cosméticos y papel, debido a la presencia de talcos que contienen fibras asbestiformes (54); la joyería por la exposición al berilio; y el uso de aceites minerales sin tratar o ligeramente tratados en cosméticos, preparaciones farmacéuticas o medicinales, o la formulación de tinta para impresión (54). Así mismo, se ha estudiado el incremento del riesgo en ocupaciones relacionadas con la cocina, debido a la exposición a humos de aceites a altas temperaturas o por el uso de biomasa para cocinar (52).

Sin embargo, aún existen muchas ocupaciones cuya relación con el cáncer de pulmón que no han sido estudiadas en profundidad, a pesar de que el riesgo podría verse significativamente elevado.

Cabe destacar que el estudio de la ocupación y su influencia en cualquier tipo de cáncer es enormemente complejo, entre otras cosas porque puede haber muchas ocupaciones que presenten exposiciones a diferentes sustancias carcinogénicas o a una misma sustancia, pero a concentraciones muy variables. Un ejemplo es el de la minería de Uranio, donde existe exposición a gas radón, radiación gamma y a polvo de sílice, todo ello de forma simultánea. Para complicarlo aún más, en el caso del cáncer de pulmón, existe el importante factor confusor del consumo de tabaco en muchos trabajadores y que debe diferenciarse del efecto específico de los diferentes carcinógenos.

1.5 ACCIÓN SINÉRGICA ENTRE DIFERENTES FACTORES DE RIESGO

Como se ha detallado, el cáncer de pulmón es una entidad multifactorial en la que factores genéticos, ambientales y del estilo de vida interactúan modificando el riesgo de padecer la enfermedad. En el ámbito laboral, es común la acción sinérgica de varios factores de riesgo, lo cual influye en las estimaciones del riesgo (30). Sin embargo, este aspecto no ha sido estudiado en profundidad (30) y la mayoría de investigaciones se han centrado en un solo factor de riesgo o en grupos poblacionales específicos. Sin embargo, existen estudios que han puesto de manifiesto la acción simultánea de diferentes factores de riesgo y cómo esto influye en el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. Por ejemplo este es el caso de mineros de uranio expuestos a radón y tabaco (87), o en relación al asbesto y su sinergismo con el tabaco (88), también en el caso de la exposición al diésel y el consumo de tabaco (89). Por otra parte, aunque varios estudios han analizado la acción sincrona entre el consumo de tabaco y el radón (62,63,90–92), sólo algunos han evaluado las diferentes ocupaciones laborales en relación a diferentes factores de riesgo (69). Por lo tanto, determinar cómo se modifica el efecto según la exposición a diferentes factores de riesgo, es fundamental para comprender el desarrollo de esta neoplasia.

En la actualidad, existen muy pocos estudios que hayan analizado formalmente el efecto sinérgico entre la ocupación y el tabaco, así como entre la ocupación y la exposición a radón residencial. Por otra parte, la ocupación en relación con el cáncer de pulmón en mujeres ha sido escasamente estudiada. Por lo tanto, en esta tesis se propone un análisis global de la ocupación entre mujeres y hombres, con análisis enfocados en aspectos que han sido poco estudiados como la exposición ocupacional a endotoxinas, el efecto sinérgico entre los principales factores de riesgo, y la ocupación en mujeres en global y según los subtipos histológicos.

PARTE II: JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

2 JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El cáncer de pulmón causa una de cada cinco muertes por cáncer a nivel mundial. En los hombres es el cáncer con mayor número de diagnósticos y la principal causa de muerte entre todos los tipos de cáncer, mientras que en las mujeres ocupa el segundo lugar tanto en incidencia como en mortalidad (1). Además, aproximadamente el 15% de los casos de cáncer de pulmón, se atribuyen a exposiciones ocupacionales. El estudio del cáncer de pulmón con relación a las exposiciones ocupacionales representa un reto para la epidemiología debido principalmente a que es una entidad dinámica. En primer lugar, el incremento del riesgo de cáncer de pulmón depende de la acción sinérgica de varios factores. Por ejemplo, personas que trabajan en la manufactura de vidrio pueden estar expuestas al arsénico, y que además consumen tabaco y residen en una vivienda con concentraciones de radón que sobrepasen los valores de referencia. Por otro lado, existen diferentes maneras de desarrollar una ocupación incluso dentro de una misma industria, lo que genera exposiciones diferentes. Finalmente, existen diferentes niveles de prevención y protección en función de la legislación de cada territorio y cuyo uso además presenta variabilidad interindividual. Las anteriores diferencias limitan la comparación entre estudios, ya que los sujetos analizados pueden tener características muy diferentes. Para complicar esto todavía más, la normativa de higiene industrial y protección de los trabajadores es muy variable entre países y hay una tendencia a que sea más rigurosa con el paso del tiempo. A eso se añade que la normativa puede ser rigurosa, pero no el cumplimiento de la misma por los trabajadores.

Se ha estimado que el número de muertes causadas por cáncer de origen laboral casi duplica en número a las muertes causadas por los accidentes laborales (73). Además, entre los tipos de cáncer de origen ocupacional, el de pulmón es el más frecuente, diferentes investigaciones han estimado que representa entre el 23 y el 75% de los casos de cáncer de origen laboral. Por otra parte, entre el 15 y 25% de los nuevos diagnósticos de cáncer de pulmón ocurren en personas que nunca han sido fumadoras. Esta carga es significativa. Por otro lado, la segregación ocupacional por género y la predominancia de investigaciones centradas en entornos industriales donde históricamente las mujeres están subrepresentadas, ha limitado el conocimiento sobre los riesgos específicos en esta población.

Uno de los principales métodos para abordar esta relación radica en identificar el incremento del riesgo en ciertas ocupaciones asociado al cáncer de pulmón, para luego investigar hipótesis sobre vínculos causales entre riesgos específicos. En este sentido, además de identificar los subtipos histológicos más frecuentes, surge la necesidad de comprender el rol de ciertos factores de riesgo del cáncer de pulmón y su acción sincrónica en función del sexo.

Dentro de los tipos histológicos, el más desconocido y el más agresivo es el cáncer de pulmón microcítico, del que apenas existen estudios específicos sobre carcinógenos ocupacionales y su influencia en su aparición. En esta tesis se aborda específicamente el papel de la exposición a endotoxinas y el riesgo de este tipo histológico de cáncer de pulmón.

En esta tesis doctoral se busca, por lo tanto, proporcionar evidencia sobre la relación entre las ocupaciones laborales y el cáncer de pulmón, a través de los siguientes objetivos:

- Describir la relación entre ocupación y cáncer de pulmón.
- Identificar la relación entre diferentes ocupaciones y el cáncer de pulmón en mujeres y hombres.
- Valorar el papel de la ocupación en el riesgo de cáncer de pulmón según los subtipos histológicos.
- Conocer si existe una interacción o modificación de efecto entre la ocupación y el consumo de tabaco en el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón.

PARTE III: MÉTODOS

3 MÉTODOS

Esta tesis consta de 4 objetivos. Para alcanzar el objetivo 1, se desarrolló una revisión sistemática acompañada de metaanálisis. Para los objetivos 2, 3 y 4, se realizaron dos estudios pooling. La sección de Métodos se estructurará en dos apartados principales: en el primero se describe el método de la revisión sistemática y, en el segundo, los estudios pooling.

3.1 REVISIÓN SISTEMÁTICA

Se realizó una revisión sistemática con meta-análisis siguiendo las recomendaciones PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (93). Esta revisión tenía como objetivo identificar todos los estudios que hubieran analizado la relación entre la exposición ocupacional a endotoxinas y el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón de célula pequeña. La revisión fue registrada en la base de datos PROSPERO con el código de referencia: CRD42021250959.

3.1.1 Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda bibliográfica hasta diciembre de 2022 en las bases de datos MEDLINE (PubMed), EMBASE y CENTRAL. Durante el proceso de la revisión, se identificó la necesidad de incluir la nueva base de datos Web of Science. Aunque tuvo implicaciones menores en el protocolo, permitió mejorar la calidad del estudio al identificar artículos de interés para la revisión.

La estrategia de búsqueda combinó términos MeSH y términos libres que se unieron entre sí utilizando operadores booleanos. Los términos MeSH incluidos fueron: “occupations”, “occupational diseases”, “occupational exposure”, “small cell lung carcinoma”. Como términos libres, se incluyeron: “occupation*”, “work*”, “small cell lung cancer”, y “lung cancer microcytic” (**Tabla 1**). Por otra parte, se revisaron manualmente las monografías de la IARC y referencias bibliográficas de los artículos seleccionados para asegurar la inclusión de todos los posibles estudios.

Tabla 1. Estrategia de búsqueda

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Registros totales
MEDLINE (PubMed)	1 "Carcinoma, Non-Small-Cell lung"[Mesh] OR "Small Cell Lung Carcinoma "[Mesh] OR (lung cancer microcytic) OR "small cell lung cancer"[All Fields]	90.490
	2 ("Occupational Exposure"[Mesh] OR "Occupational Diseases"[Mesh] OR occupation [Title/Abstract])	215.196
	3 #1 AND #2	119
EMBASE	1 *non small cell lung cancer/	62.764
	2 *lung small cell cancer/	14.651
	3 "lung cancer microcytic".af.	166.452
	4 "small cell lung cancer".af.	247
	5 1 or 2 or 3 or 4	169.448
	6 *occupational exposure/	36.873
	7 *occupational disease/	34.664
	8 occupation.ab,ti.	44.347
	9 6 or 7 or 8	110.791
	10 5 and 9	69
CENTRAL	1 MeSH descriptor: [Carcinoma, Non-Small-Cell Lung] explode all trees	4.896
	2 MeSH descriptor: [Small Cell Lung Carcinoma] explode all trees	476
	3 ((lung cancer microcytic) OR "small cell lung cancer"):ti,ab,kw	16.211
	4 #1 OR #2 OR #3	17.019
	5 MeSH descriptor: [Occupational Exposure] explode all trees	598
	6 MeSH descriptor: [Occupational Diseases] explode all trees	1.870
	7 (occupation):ti,ab,kw (Se han buscado variaciones de la palabra)	14.852
	8 #5 OR #6 OR #7	15.508
	9 #4 AND #8	18
Web of Science	1 (TS=(non small cell lung cancer) OR TI=(non small cell lung cancer) OR TS=(lung small cell cancer) OR TS=("lung cancer microcytic") OR TI=(lung small cell cancer) OR TI=("lung cancer microcytic"))	131.451
	2 TS=("occupational exposure") OR TS=("occupational disease") OR TI=(occupation) OR AB=(occupation)	125.698
	3 #2 AND #1	130

3.1.2 Criterios de inclusión/exclusión y selección de los estudios

Se consideró la inclusión de los estudios siempre y cuando se valorara la asociación entre la exposición ocupacional a endotoxinas en el riesgo de SCLC. En primer lugar, se identificaron aquellos estudios que valoraron el riesgo de SCLC entre expuestos a endotoxinas y en

trabajadores de la industria textil/cuero y sector agrícola/ganadero, aunque se incluyeron en la revisión los primeros. La pregunta de investigación fue la siguiente: ¿Cuál es el efecto de la exposición ocupacional a endotoxinas en el desarrollo de SCLC, en comparación con los que no están expuestos en su puesto de trabajo?”. Los siguientes fueron los criterios PECOS (Población, Exposición, Comparador, Resultado, y Diseño del estudio) utilizados:

- La población: mayores de 16 años con cáncer de pulmón de célula pequeña.
- Exposición: ocupacional a endotoxinas en la industria textil/del cuero y sector agrícola/ganadero.
- Comparador: población adulta sin SCLC o no expuesta a endotoxinas.
- Resultados: riesgo que supone la exposición ocupacional a endotoxinas en el desarrollo de SCLC.
- Diseño de estudio: estudios de cohortes o de casos y controles que proporcionen: riesgo relativo (RR) u odds ratio (OR), con los intervalos de confianza del 95 % (IC 95%), en los trabajadores expuestos a endotoxinas.

Los motivos de exclusión de los estudios fueron los siguientes:

- Sin confirmación anatomopatológica de SCLC,
- Estudios que no consideraron la ocupación o el agente de exposición,
- Estudios que evaluaron exposiciones ocupacionales en relación con diferentes agentes sin proporcionar resultados individuales para endotoxinas.
- Estudios publicados en idiomas diferentes al inglés, español, portugués, italiano y francés
- Comunicaciones a congresos, cartas al director, artículos de opinión, revisiones narrativas, estudios transversales, series de casos, estudios de simulación y estudios publicaciones retractados.

Una vez eliminados los registros duplicados, tres personas revisaron de forma independiente los títulos y resúmenes de todos los artículos identificados en la búsqueda en las bases de datos. Posteriormente, cada una revisó de manera independiente el texto completo de los que se consideraban relevantes. Las discrepancias se resolvieron por consenso.

3.1.3 Extracción de la información y análisis de resultados

Se diseñó un documento de extracción adaptado a la lista de verificación STROBE (94). Los datos de los estudios seleccionados fueron extraídos de forma manual por dos personas del equipo investigador, mientras que una tercera persona revisó la extracción de los datos. Los datos extraídos de cada estudio fueron los siguientes:

- A. Características del estudio: autor, año de publicación, país y periodo de reclutamiento
- B. Características de los participantes:

- Número de casos con SCLC (incluyendo sexo y edad)
- Número de controles seleccionados y su fuente (poblacionales vs. hospitalarios)

- Ocupación de los casos y agente de exposición: trabajador de la industria textil/del cuero o del sector agrícola/ganadero, expuesto a endotoxinas o más concretamente, polvo de algodón, lana o cuero
- Definición y medición de la exposición

C. Análisis y calidad de los estudios: variables de ajuste y riesgo de sesgos

3.1.4 Valoración de la calidad de los estudios

Se consideraron los sesgos de selección, confusión, inclusión/exclusión, detección y comunicación. Estos riesgos de sesgos fueron evaluados según la herramienta de la Oficina de Evaluación y Tecnologías Sanitarias (OHAT) de Estados Unidos para estudios de casos y controles (95). Dos investigadoras independientes valoraron cada uno de los sesgos de para cada estudio. Una tercera investigadora resolvió las discrepancias.

Cada estudio obtuvo una puntuación global como: a) Definitivamente bajo riesgo de sesgo; b) Probablemente bajo riesgo de sesgo; c) Definitivamente alto riesgo de sesgo; y d) Probablemente alto riesgo de sesgo.

3.1.5 Metaanálisis

Se extrajeron o calcularon los RR u OR y los ICs 95% de cada uno de los estudios incluidos. Para los estudios que diferenciaron según el sexo, se calculó un estimador global para mujeres y hombres combinados. En los estudios que codificaron las ocupaciones atendiendo a un sistema de clasificación profesional, se seleccionó el del grupo principal con mayor número de casos. En los estudios en que se diferenciaba entre controles poblacionales y controles con cáncer, se seleccionaron los estimadores de riesgo que incluían a los poblacionales.

La heterogeneidad de los estudios se valoró mediante la prueba Q de Cochrane y la estimación del estadístico I². El valor $p < 0,1$ indica presencia de heterogeneidad, y esta puede clasificarse como baja (0%–30%), moderada (>30%–60%), sustancial (>60%–90%) o considerable (>90%–100%) (19, 20). El modelo de efectos aleatorios fue elegido aplicando el método de DerSimonian y Laird (96), teniendo en cuenta el reducido número de estudios seleccionados y la posible heterogeneidad entre ellos. A través del gráfico de embudo y de la prueba de asimetría de regresión de Egger (97,98), se analizó la presencia de sesgo de publicación.

Se llevó a cabo un análisis de sensibilidad mediante la exclusión secuencial de los estudios incluidos para examinar la influencia de un determinado estudio en la estimación final. Se llevó a cabo un segundo análisis de sensibilidad, incluyendo 5 estudios que valoraron el riesgo de SCLC entre personas trabajadoras de la industria textil/cuero o del sector agrícola/ganadero, pero que no especificaron el agente de exposición, por lo que no se incluyeron en el análisis principal.

Los análisis se realizaron empleando el software RevMan (Versión 5.4.1; Cochrane Collaboration, Oxford, Reino Unido), y los programas EPIDAT y STATA v17.

3.2 ESTUDIOS POOLING

3.2.1 Diseño y asentamiento

Para alcanzar los objetivos 2, 3 y 4, se agruparon en una base común los datos de 5 estudios de casos y controles desarrollados entre 1992 y 2020 en España y Portugal. Los estudios originales fueron desarrollados con el objetivo general de investigar el cáncer de pulmón asociado al radón residencial, por tanto, siguen una metodología muy similar, con variables completamente comparables y datos estandarizados que incluyen una descripción detallada de las ocupaciones laborales de cada sujeto. Cuatro estudios incluidos en este pooling son de base hospitalaria y en un quinto los controles son de base poblacional. El reclutamiento de los casos y los controles que participaron en estos estudios se llevó a cabo mediante un muestreo por frecuencia de sexo y edad de los controles respecto a los casos. En estos estudios participaron en total 13 hospitales de 4 regiones de España (Galicia, Asturias, Castilla León y Madrid) y 1 hospital de Porto, Portugal. Los hospitales participantes fueron: Centro Hospitalar de San Joao Porto en Portugal, Hospital Universitario Central de Asturias, Complejo Asistencial de Ávila, Hospital Universitario de León, Hospital Universitario Puerta de Hierro en Madrid, Hospital de O Salnés en Pontevedra, Hospital Universitario Lucus Augusti (HULA) en Lugo, Centro Oncológico de Galicia en A Coruña, Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI), Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Complejo Hospitalario Universitario Arquitecto Marcide en Ferrol, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense (CHUO), Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra (CHOP) y Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS). Nueve de los 14 hospitales participantes se encuentran ubicados en Galicia, España, una región con elevado potencial de radón debido a su corteza terrestre granítica. Esta región también se caracteriza por tener una cobertura sanitaria universal del 95%.

Los estudios incluidos, con su respectivo financiamiento y aprobación de comité de ética se detallan en la **Tabla 2**.

3.2.2 Recogida de la información

En todos los estudios la obtención de la información se realizó mediante entrevistas personales con cuestionario. El equipo investigador en los hospitales fue conformado principalmente por personal sanitario del área de neumología, quienes fueron entrenados para realizar una búsqueda de los casos con cáncer de pulmón indicados para incluir en los estudios. Los controles fueron entrevistados por personal investigador entrenado previamente para la recogida de información con relación al cáncer de pulmón, sus factores de riesgo y demás variables que influyen en esta patología. En todos los estudios se realizó primero una prueba del cuestionario para homogeneizar el formato de las entrevistas realizadas a todos los controles.

Los cuestionarios utilizados contienen información detallada en función de los factores de riesgo de cáncer de pulmón. Estos cuestionarios apenas varían en función del objetivo de cada estudio; si bien todos se componen de los mismos apartados y de información de las variables

básicas para el estudio de cáncer de pulmón, algunos profundizan en ciertos aspectos según los objetivos de las investigaciones. Entre los apartados de los cuestionarios se incluyen los datos generales, en el que se describen los datos del hospital, el servicio y estado del paciente (caso o control); y los datos generales del paciente: fecha de la entrevista, el nivel de estudios, el estado civil, la talla, el peso entre otros. En el apartado de antecedentes personales y familiares, se indaga sobre la radiación recibida a lo largo de su vida, enfermedades previas del sistema pulmonar, antecedentes quirúrgicos, y la realización de TAC o de otras pruebas diagnósticas que incluyan radiación. En todos los estudios se realizó una historia ocupacional detallada de cada participante, recogiendo las últimas cinco ocupaciones desempeñadas, junto con el número de años en cada una de ellas. Además, para cada ocupación, se detalló el tipo, lugar, duración y sector de la ocupación principal, las horas de trabajo diarias, semanales y mensuales, exposición a agentes y mecanismos de ventilación, en el caso de tenerlos. También se describen actividades de tiempo libre, como bricolaje, pintura o manualidades, la duración y frecuencia de la actividad y el uso de sustancias como barcines o pegamentos.

La información de las condiciones y datos de la vivienda actual incluyeron, entre otros, la duración de la permanencia en la misma, el tipo y antigüedad de la vivienda, así como los métodos de calefacción y de preparación de alimentos. Con relación al consumo de tabaco, las principales variables recogidas son la cantidad, frecuencia y tipo de cigarrillos que se consumen, la edad de comienzo y finalización (si es el caso) del hábito. También se obtuvo información respecto al tabaquismo pasivo: antecedentes de tabaquismo de personas con quien convivió el participante en la infancia, en la actualidad y en entornos laborales. Finalmente, para los casos se detalla el código de la biopsia, fecha y diagnóstico según el subtipo histológico. La obtención de la información necesaria de otros datos pertinentes para los casos, se obtuvo de la historia clínica con previo consentimiento informado.

3.2.3 Criterios de inclusión y exclusión

En todos los estudios originales incluidos los casos fueron definidos por confirmación anatomopatológica de cáncer de pulmón, mientras que los controles fueron pacientes seleccionados de cirugías menores no oncológicas y no relacionadas con el consumo de tabaco como cirugía ortopédica, cataratas, lipomas o hernias inguinales; también de procedimientos microquirúrgicos no complicados como túnel carpiano o hernias discales. Únicamente los controles del primer estudio (62) fueron seleccionados del Censo de 1991, con un muestreo aleatorio estratificado, basado en la distribución por sexo entre casos y la ponderación poblacional de cada subárea.

Es importante destacar que el estudio 3 (91) reclutó exclusivamente casos de cáncer de pulmón de células pequeñas, y en el estudio 4 (64) se incluyeron solamente casos y controles nunca fumadores. Por otra parte, la edad de inclusión en los estudios fue de mayores de 30 y 35 años.

Los objetivos, criterios de inclusión y exclusión, las fechas de reclutamiento y la publicación más relevante de cada estudio se pueden observar en la **tabla 2**.

Tabla 2. Estudios originales incluidos en el pooling

Publicación más relevante	Objetivo principal	Fecha	Criterios de inclusión y exclusión	Financiación / Aprobación Comité de Ética
Barros-Dios JM, Barreiro MA, Ruano-Ravina A, Figueiras A. Exposure to residential radon and lung cancer in Spain: a population-based case-control study. Am J Epidemiol. 2002 Sep 15;156(6):548-55.	Analizar el riesgo de cáncer de pulmón asociado con exposición a radón residencial, con foco particular en el efecto de bajas dosis.	1992-1994	Exclusión: *Menos de 5 años de residencia ininterrumpida en el hogar. * Residencia actual en cualquier vivienda que haya sufrido importantes reformas estructurales. * Enfermedades del tracto respiratorio o antecedentes clínicos de cualquier tipo de neoplasia, pasada o presente. * Casos sin confirmación histológica y/o sometidos a radiación ocupacional o terapéutica	<ul style="list-style-type: none"> • Código de financiación: Fondo de Investigación Sanitaria del Ministerio de Sanidad español (subvención FIS 92/0176) y Autoridad Sanitaria Regional de Galicia (subvención XUGA 91010). • Aprobación comité de ética: Ref 1992/215 Juan Miguel Barros Dios.
Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A, Pérez-Ríos M, Castro-Bernárdez M, Abal-Arca J, Tojo-Castro M. Residential radon exposure, histologic types, and lung cancer risk. A case-control study in Galicia, Spain. Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol. 2012 Jun;21(6):951-8.	(I) Analizar el riesgo de cáncer de pulmón relacionado con exposición a bajos niveles de radón residencial en el aire, (II) evaluar si el radón modifica el efecto de diferentes categorías de consumo de tabaco, y (III) estudiar si existe un tipo histológico de cáncer de pulmón más susceptible al radón.	2004-2008	<ul style="list-style-type: none"> * Haber vivido al menos 5 años en la última vivienda para ser incluidos. * Sujetos con historia de cáncer previa fueron excluidos. * Edad mínima de inclusión para casos y controles: 30 años. 	<ul style="list-style-type: none"> • Código de financiación: Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación de España, subvención número PI031248. • Aprobación comité de ética: Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia Ref 2004/108.
Rodríguez-Martínez Á, Ruano-Ravina A, Torres-Durán M, Provencio M, Parente-Lamelas I, Vidal-García I, et al. Residential Radon and Small Cell Lung Cancer. Final Results of the Small Cell Study. Arch Bronconeumol. 2022 Jul;58(7):542-6.	Determinar la asociación entre el radón residencial y el cáncer de pulmón de célula pequeña y probar la posible interacción o modificación del efecto entre la exposición al radón y el consumo de tabaco.	2015-2020	<ul style="list-style-type: none"> * Se reclutó exclusivamente casos de cáncer de pulmón de célula pequeña. * Edad mínima de inclusión para casos y controles: 30 años (sin límite superior) 	<ul style="list-style-type: none"> • Código de financiación: PI15/01211 - ISCIII - co-financed FEDER. • Aprobación comité de ética: CEIC (Comité Ético de investigación Clínica) del Área de Salud de Santiago de Compostela. Ref. 2015/222.

<p>Lorenzo-González M, Ruano-Ravina A, Torres-Durán M, Kelsey KT, Provencio M, Parente-Lamelas I, et al. Lung cancer and residential radon in never-smokers: A pooling study in the Northwest of Spain. Environ Res. 2019 May;172:713-8.</p>	<p>Evaluar la asociación de la exposición residencial al radón con el riesgo de cáncer de pulmón, en un diseño conjunto de casos y controles que incluyera únicamente a personas que nunca fumaron. Investigar si el radón residencial presenta un riesgo diferente de adenocarcinoma.</p>	<p>2002-2017</p>	<p>* Inclusión únicamente de casos y controles nunca fumadores. * Los nunca fumadores se definieron como personas que habían fumado como máximo 100 cigarrillos durante su vida o habían fumado menos de un cigarrillo por día durante no más de 6 meses. * Casos y controles con diagnósticos previos de cáncer fueron excluidos. * Edad mínima de inclusión para casos y controles: 30 años (sin límite superior)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Código de financiación: Subvenciones de investigación competitivas otorgadas a los estudios de casos y controles individuales, que forman parte de este estudio pooling conjunto: • Xunta de Galicia: 10CSA208057PR “Factores de riesgo de cáncer de pulmón en nunca fumadores: un estudio multicéntrico de casos y controles en el Noroeste de España.” Año 2010. • Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación de España, subvención número PI03/1248. Año 2003. • Instituto de Salud Carlos III (subvención FIS 92/0176) y Conselleria Sanitaria de Galicia (subvención XUGA 91010). Año 1992. • Xunta de Galicia: subvención número XUGA 208001B93. Año 1993. • Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación de España, subvención número PI13/01765. Año 2013. • Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación de España, subvención número PI15/01211. Año 2015. • Aprobación comité de ética: No aplica (estudio pooling)
<p>Enjo-Barreiro JR, Ruano-Ravina A, Pérez-Ríos M, Kelsey K, Varela-Lema L, Torres-Durán M, et al. Radon, Tobacco Exposure and Non-Small Cell Lung Cancer Risk Related to BER and NER Genetic Polymorphisms. Arch Bronconeumol. 2022 Apr;58(4):311-22.</p>	<p>(I) Analizar si polimorfismos genéticos seleccionados en genes que desempeñan un papel en estas vías moleculares están asociados con una mayor asociación de NSCLC. (II) Analizar el efecto de estos genes teniendo en cuenta el consumo de tabaco y exposición al radón interior, para comprobar un potencial efecto modulador.</p>	<p>2011-2018</p>	<p>* Casos con cáncer de célula pequeña fueron excluidos * Edad mínima de inclusión para casos y controles: 30 años (sin límite superior)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Código de financiación: Beca competitiva de investigación. Xunta de Galicia [10CSA2080057PR] “Factores de riesgo de cáncer de pulmón en nunca fumadores: un estudio multicéntrico de casos y controles en el Noroeste de España”, parcialmente financiado por el Instituto de Salud Carlos III [PI13/01765]. “Perfil genético molecular de los marcadores de reparación del ADN (BER y NER) y riesgo biológico de cáncer de pulmón por exposición al radón residencial: un estudio de casos y controles”, financiado parcialmente por el Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación de España [PI15/01211]. (Año 2015) y otro de la misma institución [PI031248] (Año 2012). “Exposición residencial al radón, tipos histológicos y riesgo de cáncer de pulmón. Un estudio de casos y controles en Galicia, España”. • Aprobación comité de ética: Comité de Ética de la Investigación de Santiago de Compostela. Ref. 2010/295 y 2013/364.

3.2.4 Medición del radón

Se midió el radón en las viviendas de todos los participantes con un detector alpha-track (Radosys). Los participantes recibieron instrucciones precisas para ubicar los detectores en sus casas y una vez cumplido un mínimo de 3 meses, estos medidores fueron retornados al Laboratorio de Radón de Galicia (www.radon.gal; Universidad de Santiago de Compostela, Galicia, España), donde se revelaron. Los resultados se enviaron de manera confidencial a los participantes. La tasa de retorno de los detectores de radón fue superior al 87% tanto en los casos como en los controles.

El Laboratorio de Radón de Galicia está acreditado por la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC) desde 2019.

3.2.5 Análisis estadístico

3.2.5.1 Ocupación diferenciada por sexos y modificación del efecto

Se codificaron las 6 ocupaciones principales de un total de 4.202 participantes, incluyendo hombres y mujeres, según la Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones en la versión revisada, 1968 (ISCO-68) (99). Esta codificación se realizó en niveles de 5 dígitos (denominadas “occupational categories”) de forma ciega al estado de caso y control. Dado que la ISCO-68 no cuenta con codificaciones para ciertas ocupaciones, para las “Amas de casa” se utilizó una codificación propia y debido al tamaño muestral fueron analizadas como uno de los grandes grupos. Las personas jubiladas o desempleadas fueron agregadas en el gran grupo “otro”. Algunas ocupaciones reportadas de forma más general por los participantes se codificaron en niveles de 3 dígitos (denominados “unit groups”), para posteriormente ser analizados dentro en las agrupaciones de los grandes grupos. El gran grupo 7/8/9 (personas trabajadoras de la producción y actividades relacionadas, operadoras/es de equipos de transporte y personal obrero) de la ISCO-68 fue dividido en 3 subgrupos para ser analizados de forma independiente.

Las ocupaciones fueron categorizadas como ocupaciones sin riesgo (0), con riesgo (1) o riesgo dudoso (2), según la evidencia científica disponible (54,68,74,76). Los análisis estadísticos fueron llevados a cabo según los grandes grupos. Estas agrupaciones se encuentran especificadas en la **tabla 3** junto con las ocupaciones codificadas en cada uno de ellos.

Tabla 3. Agrupación de ocupaciones codificadas según la ISCO-68

ISCO-68	Grupos principales	Clasificación en niveles de 5 dígitos
0/1	Ocupaciones profesionales, técnicas	0-14.20, 0-24.20, 0-29.90, 0-31.10, 0-42.30, 0-52.60, 0-61.05, 0-61.20, 0-61.30, 0-67.10, 0-68.10, 0-71.10, 0-72.10, 0-76.20, 0-77.10, 0-79.90, 0-84.90, 0-90.10, 1-10.10, 1-21.10, 1-29.10, 1-31.90, 1-33.90, 1-39.00, 1-39.90, 1-41.40, 1-61.60, 1-71.90, 1-74.40, 1-79.20, 1-91.20, 1-92.40, 1-93.10, 1-93.30
2 ^a	Ocupaciones administrativas y de gestión	2-01.10, 2-11.10, 2-19.40
3 ^a	Ocupaciones en oficina y afines	3-10.10, 3-31.40, 3-31.60, 3-31.70, 3-31.90, 3-59.75, 3-59.90, 3-70.30, 3-80.30, 3-91.30, 3-93.10, 3-93.30, 3-93.40, 3-93.90, 3-94.10, 3-94.20, 3-94.40, 3-99.90.
4	Ocupaciones relacionadas con ventas	4-00.30, 4-21.90, 4-31.20, 4-32.20, 4-41.20, 4-41.30, 4-42.20, 4-51.30, 4-51.90, 4-52.20, 4-52.90
5	Ocupaciones relacionadas con servicios	5-00.00, 5-10.30, 5-20.30, 5-31.20, 5-31.30, 5-31.50, 5-31.90, 5-32.10, 5-40.35, 5-40.40, 5-40.90, 5-51.30, 5-52.20, 5-52.90, 5-60.10, 5-60.70, 5-60.90, 5-70.90, 5-81.10, 5-82.20, 5-89.40, 5-89.90, 5-92.90
6	Agricultura, ganadería y silvicultura	6-00.20, 6-11.10, 6-21.05, 6-22.10, 6-24.10, 6-24.40, 6-26.10, 6-27.40, 6-27.90, 6-29.20, 6-31.20, 6-32.30, 6-41.20, 6-41.30, 6-49.30
7	Artesanía y ocupaciones afines	7-00.20, 7-00.75, 7-11.05, 7-11.10, 7-12.20, 7-12.90, 7-13.90, 7-21.90, 7-23.90, 7-31.90, 7-32.90, 7-45.90, 7-56.00, 7-56.30, 7-59.90, 7-61.45, 7-71.90, 7-73.10, 7-73.15, 7-74.30, 7-74.50, 7-75.10, 7-76.20, 7-78.50, 7-79.00, 7-91.90, 7-92.20, 7-96.20
8	Operación de planta y maquinaria	8-01.10, 8-03.20, 8-11.20, 8-55.10, 12.20, 8-19.45, 8-31.10, 8-32.90, 8-33.90, 8-35.30, 8-35.90, 8-39.20, 8-41.05, 8-41.25, 8-41.30, 8-41.50, 8-41.70, 8-41.90, 8-42.50, 8-43.20, 8-43.90, 8-49.20, 8-53.30, 8-54.20, 8-55.60, 8-57.40, 8-57.90, 8-61.30, 8-62.90, 8-71.05, 8-72.50, 8-72.60, 8-73.10, 8-73.50, 8-74.50, 8-80.10, 8-80.90, 8-91.90, 8-93.60, 8-93.90, 8-94.90, 8-95.30, 8-95.90
9	Personal obrero de apoyo y personas trabajadoras no calificadas	9-01.80, 9-22.90, 9-29.90, 9-31.20, 9-39.30, 9-39.60, 9-51.20, 9-51.45, 9-51.60, 9-52.20, 9-54.15, 9-54.50, 9-55.10, 9-59.10, 9-59.20, 9-59.45, 9-61.60, 9-69.40, 9-71.00, 9-71.30, 9-71.50, 9-71.90, 9-72.50, 9-73.90, 9-74.20, 9-79.20, 9-81.30, 9-81.40, 9-82.90, 9-83.00, 9-83.40, 9-85.30, 9-85.40, 9-85.50, 9-85.90
XI ^b	Amas de casa	

a Categoría de referencia. Los grandes grupos 2 y 3 fueron unidos debido al bajo nivel de riesgo.

b Categoría propia: Amas de casa

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de las variables de interés, en función del sexo y del estado de caso y control. Para analizar el riesgo de cáncer de pulmón en función de la ocupación, se ajustaron dos regresiones logísticas, una para hombres y otra para mujeres. Esta regresión se ajustó por consumo de tabaco, edad y exposición a radón residencial. Para analizar la posible modificación del efecto entre la ocupación y los principales factores de riesgo se ajustaron dos regresiones logísticas. En la primera regresión, la ocupación y el consumo de tabaco se combinaron en 33 categorías, para evaluar la posible modificación del efecto. El consumo de tabaco se categorizó como nunca fumadores, fumadores y exfumadores. En este análisis la categoría de referencia fueron las personas nunca fumadoras que tenían como ocupación desempeñada durante mayor tiempo “Ocupaciones administrativas y de gestión” u “Ocupaciones en oficina y afines”. Esta regresión se ajustó por edad y exposición a radón y se estratificó por sexo. En la segunda regresión, la ocupación y la exposición a radón residencial se combinaron en 33 categorías, para evaluar la posible modificación del efecto. La exposición a radón residencial se categorizó en $<100 \text{ Bq/m}^3$, $100\text{-}300 \text{ Bq/m}^3$ y $>300 \text{ Bq/m}^3$. La categoría de referencia de la variable independiente fueron los expuestos a menos 100 Bq/m^3 que trabajasen como “Ocupaciones administrativas y de gestión” u “Ocupaciones en oficina y afines”. Esta regresión se ajustó por edad y consumo de tabaco y se estratificó por sexo. Para ambas regresiones, se reportan los resultados para las ocupaciones que tengan más de 30 participantes en al menos un estrato.

Los resultados de las regresiones se expresan como odds ratio (OR) y sus los intervalos de confianza del 95% (IC del 95%). La significación estadística se estableció en $p<0,05$.

El análisis estadístico se llevó a cabo con Stata v.17 y Excel.

3.2.5.2 Subanálisis en mujeres y subtipos histológicos

Para profundizar en el análisis de la ocupación como factor de riesgo de cáncer de pulmón en mujeres, se codificaron las 5 últimas ocupaciones de un total de 1.262 mujeres. Esta codificación se realizó según la Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones 08 (ISCO-08) (100) en niveles de 4 dígitos y de forma ciega al estado de caso y control. Se utilizó esta clasificación, pues permite categorizar a las mujeres en ocupaciones más específicas. Las “Amas de casa” fueron codificadas dentro del grupo “ocupaciones elementales” con una codificación propia, dado que la ISCO-08 no cuenta con esta clasificación específica. Se identificó la ocupación que cada mujer había desempeñado durante más tiempo y se agruparon en grandes grupos de la ISCO-08 (**Tabla 4**), con base en la evidencia científica de riesgo de desarrollar cáncer de pulmón de cada ocupación (1,2).

Tabla 4. Agrupación de ocupaciones codificadas según la ISCO-08

Agrupación de ocupaciones	Clasificación en niveles de 4 dígitos
Funcionarias, oficinistas, administrativas	1342, 3359, 4110, 4120, 4223, 4224, 4412
Agricultoras, ganaderas y jardineras	1311†, 6113, 6114, 6121, 6130, 6330
Amas de casa	9111A‡
Camareras de cafeterías y bares	1412, 5131, 5132
Cocineras	3434, 5120, 9412
Dependientes	5223, 1311, 1420, 2432, 2622, 5169, 5200, 5211, 5223, 5230, 7516, 8160b*
Trabajadoras del sector educativo	2300^, 2310, 2320, 2341, 2354
Trabajadoras domésticas y de limpieza	9112, 9129
Trabajadoras de fábricas de alimentos	7511, 7513, 8160, 8160a*
Pasteleras	7512
Panaderas	7512A ^a
Trabajadoras de pescaderías	6222, 7511
Trabajadoras de sanidad	2211, 2212, 2221, 2269a°, 5321, 5322
Trabajadoras del sector textil	7531, 7534, 7531, 8151

Algunas ocupaciones gerenciales fueron asignadas a otros grupos debido a la descripción específica de sus labores.

† La ocupación "gerente de ganadería" fue incluida en este grupo con base en la descripción de sus labores, detallada en el cuestionario

‡ Se incorporó una letra final adicional para distinguir específicamente a las 'Amas de casa', clasificación con la que la ISCO-08 no cuenta.

* Se añadieron letras complementarias a las ocupaciones de algunas participantes para señalar algunas particularidades en sus labores.

^ Corresponde a la descripción de algunas ocupaciones del sector educativo como "maestras" o "profesoras" que no detallan su especialidad.

^a Se incorporó una diferenciación entre las ocupaciones de panadera y pastelera.

° Incluye Funcionarias de Sanidad cuya ocupación no fue especificada en detalle.

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra en función del estado de caso o control y según el tipo histológico y la ocupación ejercida durante más tiempo. Además, se realizaron tres regresiones logísticas ajustadas por edad, consumo de tabaco y exposición al radón residencial. La variable dependiente fue el estado de caso o control y la variable independiente fue la ocupación más larga ejercida. El grupo de referencia de la variable independiente fueron las "funcionarias, oficinistas y administrativas" debido a su nivel de riesgo inferior comparado con las demás categorías. Se estimaron las odds ratio (OR) y los intervalos de confianza del 95% (IC del 95%). La significación estadística se estableció en $p < 0,05$. En la primera regresión se analizó el incremento del riesgo según los grandes grupos ocupacionales definidos. En la segunda y la tercera, se ajustaron dos regresiones logísticas para los subtipos más frecuentes identificados en la muestra: una para adenocarcinoma y otra para cáncer de célula pequeña.

PARTE IV: RESULTADOS

4 RESULTADOS

4.1 REVISIÓN SISTEMÁTICA

A continuación, se detallan los resultados de la revisión sistemática que forma parte de los resultados de esta tesis.

4.1.1 Resultados de la búsqueda

La búsqueda bibliográfica arrojó 336 artículos en PubMed (n=119), EMBASE (n=69), CENTRAL (n=18) y Web of Science (n=130). Tras la eliminación de los duplicados (n=49), se identificaron 58 artículos potencialmente relevantes. Entre éstos, 13 estudios fueron elegibles para la revisión a texto completo. Se excluyeron 9 artículos, 5 de ellos debido a que se llevaron a cabo en ocupaciones que generalmente están expuestas a endotoxinas pero que el estudio no especificaba la exposición. Un total de 4 artículos cumplieron con los criterios para ser incluidos en la revisión (**Figura 1**).

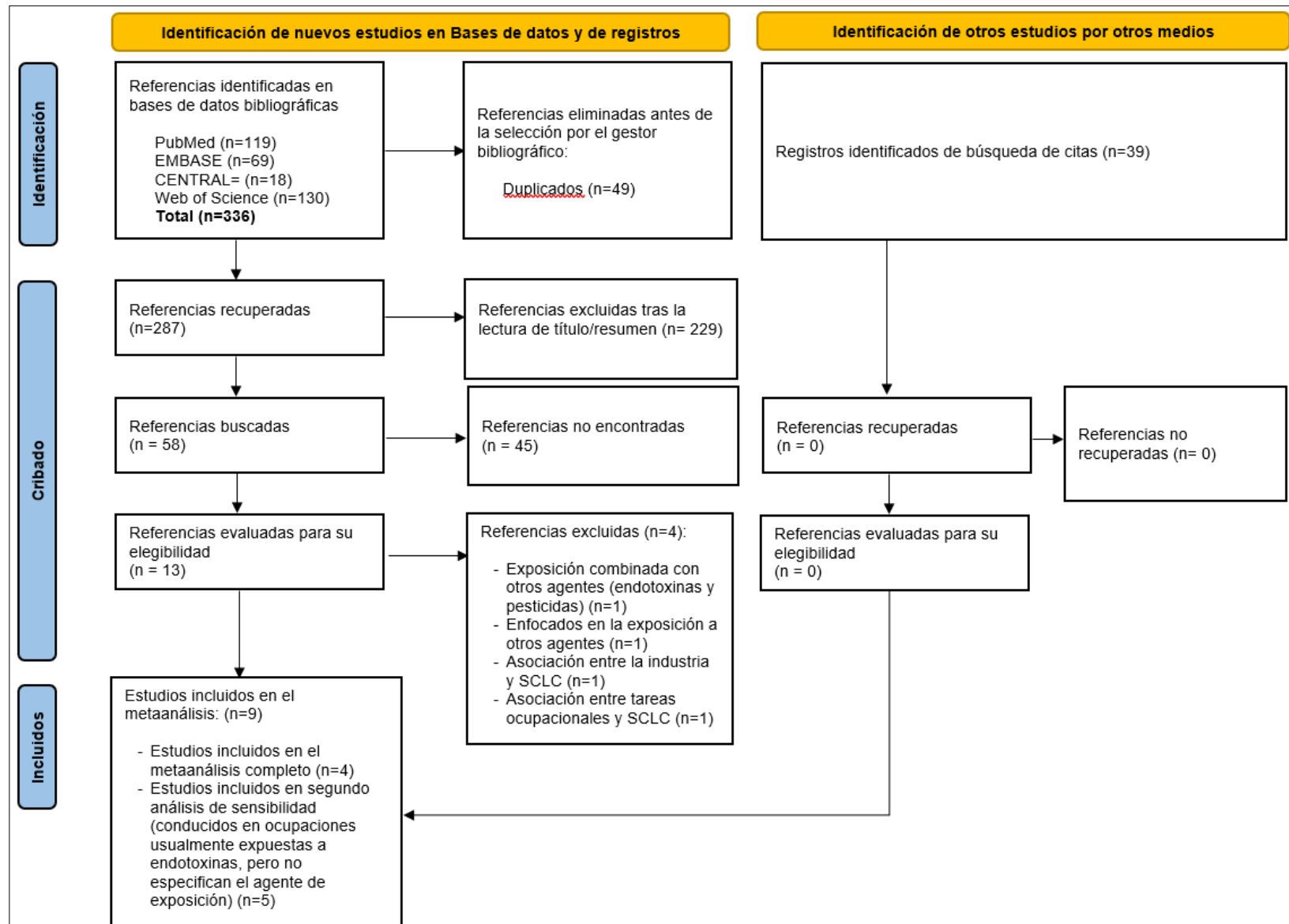


Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios incluidos siguiendo la guía PRISMA 2020.

4.1.2 Características de los estudios incluidos

La **tabla 5** detalla las características principales de los estudios incluidos en la revisión. De los 4 artículos incluidos en la revisión, cabe destacar que en el estudio de Christensen et al (101) se aportan datos que se diferencian en dos períodos de reclutamiento diferentes: 1979-1986 y 1996-2002. En cada uno de estos períodos se evalúan dos agentes de exposición distintos (algodón y lana, como productos textiles), resultando en 4 subestudios incluidos en el mismo artículo.

Todos los estudios incluidos son de casos y controles y en total se incluyen 144 casos incidentes de SCLC entre las industrias textil/cuero y del sector agrícola. Todos los estudios especificaban que los participantes estaban expuestos a endotoxinas presentes en polvo de lana, algodón o cuero. En cuanto a los controles, 891 son poblacionales, y 6 hospitalarios pertenecientes al estudio de De Stefani et al. (1996) (102). En este estudio, la selección de controles excluyó aquellos sujetos con posibles etiologías ocupacionales compartidas, y con diagnóstico de los siguientes tipos de cáncer: pulmón, cavidad oral, faringe, esófago, estómago, laringe y vejiga. Los estudios incluidos, fueron llevados a cabo en Francia (n=2), Canadá (n=4) y Uruguay (n=1). Los periodos de reclutamiento varían entre 1979 y 2007, con diferencias de hasta 28 años. Dos estudios consideran hombres y mujeres en la muestra (77,103), mientras el estudio de Christensen et al., incluye únicamente hombres.

Tabla 5. Características de los estudios incluidos en el metaanálisis

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO		POBLACIÓN		CARACTERÍSTICAS DE LA OCUPACIÓN				CALIDAD DE LOS ESTUDIOS
Autor, año publicación	Periodo de reclutamiento	Casos expuestos [‡]	Controles [‡] (n y fuente)	Ocupación casos	Agente exposición	Definición exposición	Medición exposición	Riesgo de sesgos (OHAT ^d)
De Stefani et al., 1996 (102). Uruguay	1993-1994	4 hombres; edad: 30-75 años	6 controles hospitalarios con cáncer [†]	Industria del cuero	Polvo de cuero	Expuestos a polvo de cuero en alguna ocupación desempeñada durante un año o más	Entrevista presencial. El cuestionario incluía una sección específica sobre la exposición a asbestos y el uso de pesticidas.	Probablemente alto
Christensen et al., 2015. Estudio I (101). Canadá	1979-1986	7 hombres; edad: 30-75 años	^b 53 controles poblacionales ^e	Industria textil	Polvo de algodón	Expuestos a polvo de algodón en algún momento	Entrevista presencial, realizada por entrevistador entrenado, empleando un cuestionario estandarizado con información detallada y específica sobre cada una de las ocupaciones. Las ocupaciones fueron codificadas por codificadores formados que no conocían la condición de caso o control del participante	Probablemente bajo
Christensen et al., 2015. Estudio I (101). Canadá	1979-1986	7 hombres; edad: 30-75 años	^b 20 controles poblacionales ^e	Industria textil	Polvo de lana	Expuestos a polvo de lana en algún momento	Entrevista presencial, realizada por entrevistador entrenado, empleando un cuestionario estandarizado con información detallada y específica sobre cada una de las ocupaciones. Las ocupaciones fueron codificadas por codificadores formados que no conocían la condición de caso o control del participante	Probablemente bajo
Christensen et al., 2015. Estudio II (101). Canadá	1996-2002	46 ^a hombres y mujeres; edad: 35-70 años	^b 53 controles poblacionales ^e	Industria textil	Polvo de algodón	Expuestos a polvo de algodón en algún momento	Entrevista presencial, realizada por entrevistador entrenado, empleando un cuestionario estandarizado con información detallada y específica sobre cada una de las ocupaciones. Las ocupaciones fueron codificadas por codificadores formados que no conocían la condición de caso o control del participante	Probablemente bajo

ELIANA TORRES CADAVID

Christensen et al., 2015 Estudio II (101). Canadá	1996-2002	13 ^a hombres y mujeres; edad: 35- 70 años	^b 20 controles poblacion ales ^c	Industria textil	Polvo de lana	Expuestos a polvo de lana en algún momento	Entrevista presencial, realizada por entrevistador entrenado, empleando un cuestionario estandarizado con información detallada y específica sobre cada una de las ocupaciones. Las ocupaciones fueron codificadas por codificadores formados que no conocían la condición de caso o control del participante	Probablemente bajo
Khedher et al., 2017 (77). Francia	2001-2007	71 hombres y mujeres; edad: 18- 75 años	660 controles poblacion ales	Agricultura e industria textil	Endotoxina s	Expuestos a endotoxinas en al menos uno de los trabajos desempeñados durante un mes o más	Entrevista telefónica, por entrevistador entrenado, empleando un cuestionario estandarizado con información detallada y específica sobre cada una de las ocupaciones. Las ocupaciones fueron codificadas por codificadores formados que no conocían la condición de caso o control del participante	Probablemente bajo
Khedher et al., 2018 (103)Francia	2001-2007	16 hombres y mujeres; edad: 18- 75 años	158 controles poblacion ales	Industria textil	Polvo textil	Expuestos a endotoxinas, con una frecuencia superior al 5% de su jornada laboral, en al menos uno de los trabajos desempeñados durante un mes o más	Entrevista telefónica, por entrevistador entrenado, empleando un cuestionario estandarizado con información detallada y específica sobre cada una de las ocupaciones. Las ocupaciones fueron codificadas por codificadores formados que no conocían la condición de caso o control del participante	Probablemente bajo

4.1.3 Metaanálisis

Los 4 estudios identificados se incluyeron en el metaanálisis. Entre éstos, se encuentra el estudio llevado a cabo por Christensen et al. (2015) (101), que se subdividió en 4 diferentes en función del periodo y la exposición analizada (**Tabla 5**):

- (1) Christensen- Estudio I (1979-1986), participantes expuestos a polvo de algodón.
- (2) Christensen- Estudio I (1979-1986), participantes expuestos a polvo de lana.
- (3) Christensen- Estudio II (1996-2002), participantes expuestos a polvo de algodón.
- (4) Christensen- Estudio II (1996-2002), participantes expuestos a polvo de lana.

Los resultados estimaron que la exposición ocupacional a endotoxinas podría considerarse protectora frente al SCLC (OR: 0,86; IC 95% 0,69-1,08). Sin embargo, no se alcanza la significación estadística. Los análisis demostraron que no había heterogeneidad entre los estudios (valor $p=0,92$; $I^2=0\%$) (**Figura 2**). El funnel plot y las pruebas de Egger sugirieron que no había sesgo de publicación (p valor= $0,11$) (**Figura 3**).

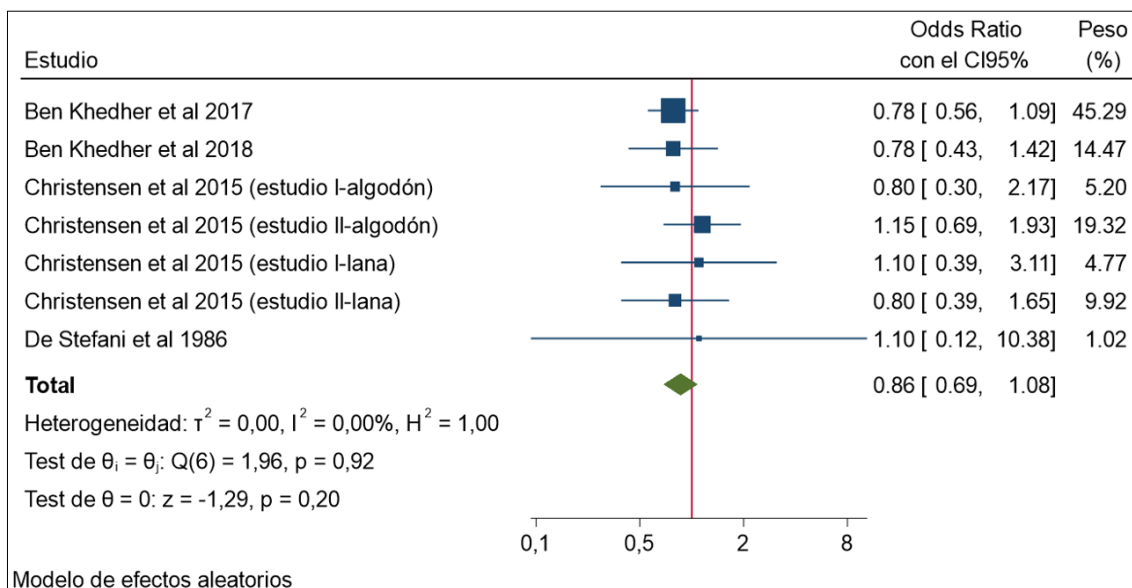


Figura 2. Forest plot del metaanálisis de efectos aleatorios de la asociación entre exposición a ocupacional a endotoxinas y cáncer de pulmón de célula pequeña.

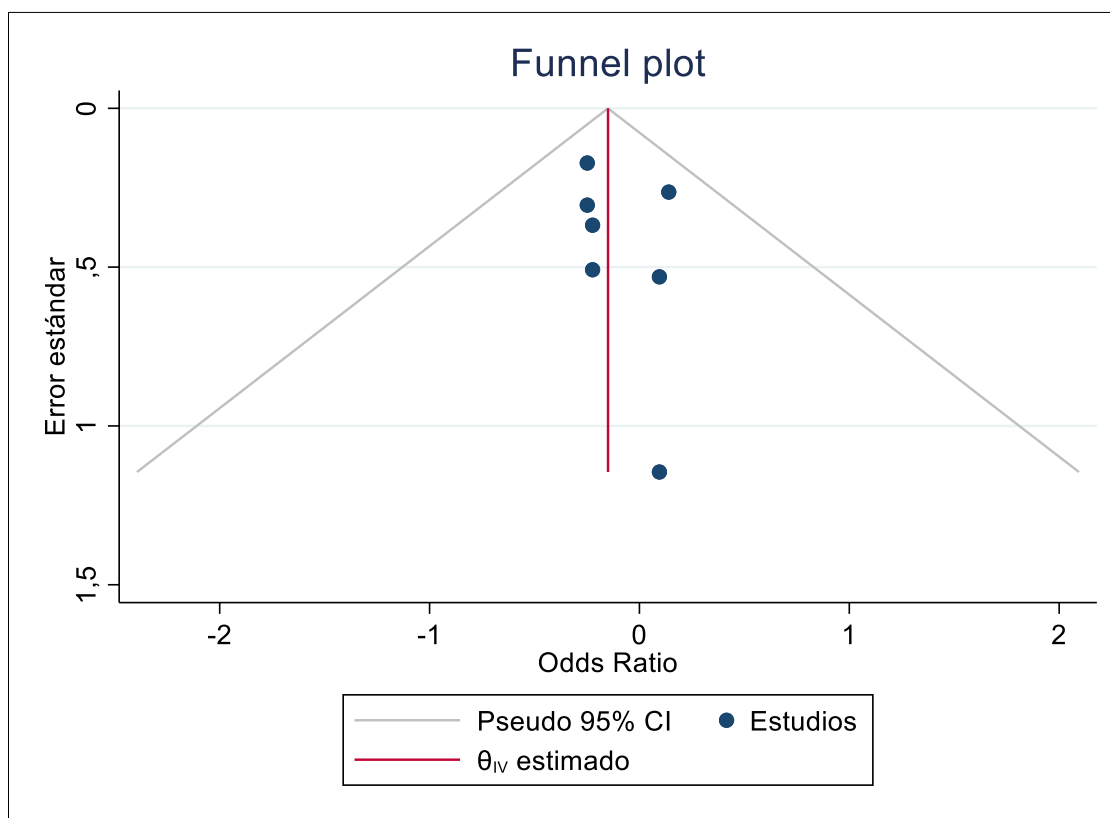


Figura 3. Funnel plot de los estudios incluidos en el metaanálisis.

En el análisis de sensibilidad se observó que ninguno de los 4 estudios modificaba significativamente los resultados (Tabla 6).

Tabla 6. Análisis de sensibilidad tras eliminar cada uno de los estudios.

Estudio omitido	Año	n	Odds ratio	IC 95%		Cambio relativo (%)
				Límite inferior	Límite superior	
De Stefani	1996	160	0,8	0,63	1,02	-0,38
Christensen-algodón I	2015	157	0,8	0,63	1,03	0,02
Christensen-algodón II	2015	118	0,8	0,63	1,03	0,02
Christensen-lana I	2015	157	0,79	0,61	1,01	-1,8
Christensen-lana II	2015	151	0,8	0,62	1,04	0,04
Ben Khedher	2017	93	0,83	0,58	1,18	3,34
Ben Khedher	2018	148	0,81	0,62	1,05	0,57

4.1.4 Análisis de sensibilidad

Se realizó un análisis de sensibilidad incluyendo los cinco estudios que no consideraban el efecto de exposición ocupacional a endotoxinas en el SCLC, aunque sí a

las ocupaciones (104–108). Las características de estos estudios se pueden consultar en la **Tabla suplementaria 1**.

En este análisis, se observaron resultados similares que en el primero (OR: 0,91; IC 95% 0,75-1,12). La heterogeneidad entre los estudios fue moderada (valor $p < 0,01$; $I^2 = 56,8\%$) (**Figura 4**).

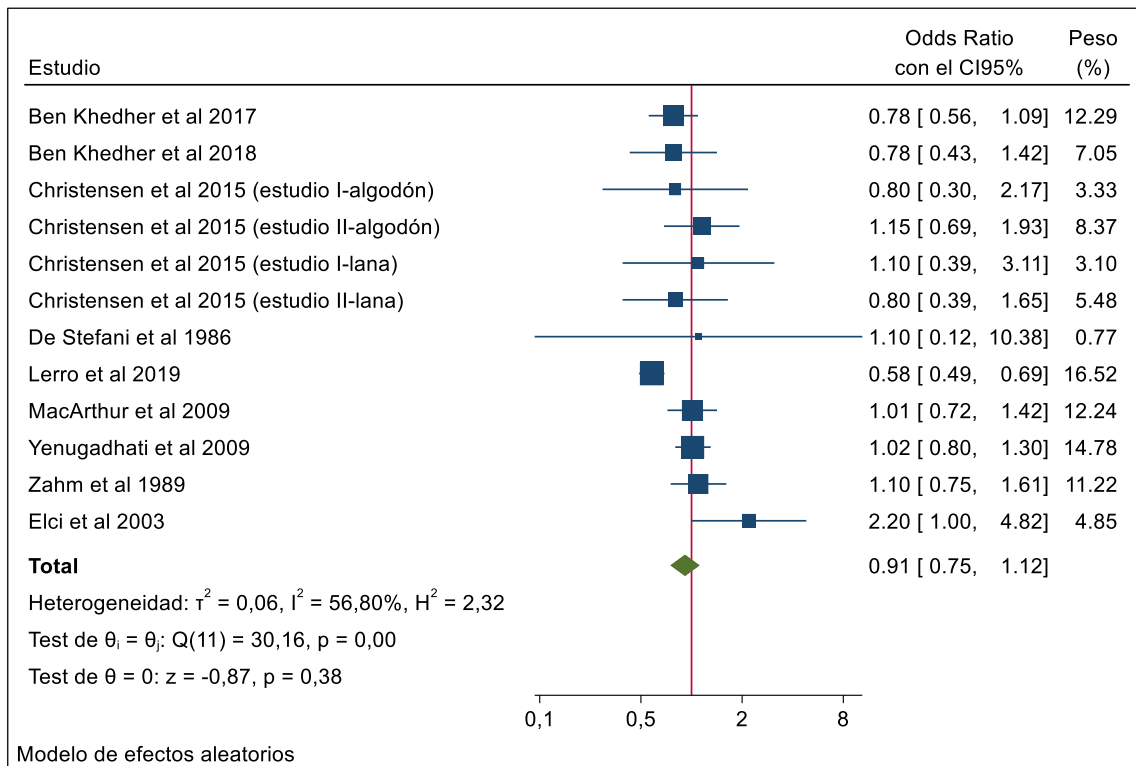


Figura 4. Forest plot del metaanálisis de efectos aleatorios incluyendo los 5 estudios que valoraban asociación entre ocupaciones del sector agrícola/ganadero, sin considerar el agente de exposición.

4.2 ESTUDIOS POOLING

4.2.1 Características de la muestra

Se analizaron un total de 4.203 participantes entre casos (n=1.987) y controles (n=2.216). La descripción de la muestra en mujeres y hombres se encuentra en las **tablas 7 y 8**, respectivamente. El 30,6% de la muestra son mujeres. El nivel educativo fue inferior en los casos, comparado con los controles, tanto en mujeres como en hombres. Se observó una menor proporción de personas nunca fumadoras en los casos, en comparación con los controles, tanto en mujeres, como en hombres. En ambos sexos, las medidas de concentración de radón residencial fueron superiores en los casos que en los controles. Para las mujeres el subtipo histológico que predominó fue el adenocarcinoma (63,7%), y para los hombres el epidermoide (29,2%).

Tabla 7. Descripción de la muestra en mujeres

Características	Mujeres			p-value
	Casos, n (%)	Control, n (%)	Total, n (%)	
Número de participantes	617 (47,9%)	671 (52,1%)	1288	
Edad	67,0 (58,0-76,0)	64,0 (56,0-73,0)	65,0 (57,0-75,0)	<0,001
Educación				0,34
Sin estudios formales	156 (25,9%)	163 (24,4%)	319 (25,1%)	
Educación primaria	281 (46,6%)	325 (48,7%)	606 (47,7%)	
Educación secundaria	84 (13,9%)	107 (16,0%)	191 (15,0%)	
Grado universitario	82 (13,6%)	73 (10,9%)	155 (12,2%)	
Consumo de tabaco				<0,001
Nunca fumador/a	430 (69,8%)	554 (82,6%)	984 (76,5%)	
Exfumador/a	76 (12,3%)	63 (9,4%)	139 (10,8%)	
Fumador/a	110 (17,9%)	54 (8,0%)	164 (12,7%)	
Paquetes/año	54 (39-84)	30 (12,5-48)	43,7 (24,9-70,5)	<0,001
Exposición a radón				0,38
<100 Bq/m ³	164 (30,2%)	175 (31,4%)	339 (30,8%)	
100-300 Bq/m ³	273 (50,3%)	292 (52,3%)	565 (51,3%)	
>300 Bq/m ³ o más	106 (19,5%)	91 (16,3%)	197 (17,9%)	
Subtipo histológico				
Adenocarcinoma	390 (63,7%)		390 (63,7%)	
Célula grande	20 (3,3%)		20 (3,3%)	
Célula pequeña	122 (19,9%)		122 (19,9%)	
Epidermoide	47 (7,7%)		47 (7,7%)	
Otros	33 (5,4%)		33 (5,4%)	

Valores perdidos: Edad 3; educación 17; consumo de tabaco 6; radón 187

Valores perdidos: Edad 2; educación 32; consumo de tabaco 5; radón 601

Tabla 8. Descripción de la muestra en hombres

Características	Hombres			p-value
	Casos, n (%)	Control, n (%)	Total, n (%)	
Número de participantes	1370 (47,0%)	1545 (53,0%)	2915	
Edad	67,0 (59,0-73,0)	62,0 (54,0-70,0)	64,0 (56,0-72,0)	<0,001
Educación				0,065
Sin estudios formales	162 (12,0%)	143 (9,3%)	305 (10,6%)	
Educación primaria	893 (66,3%)	1,019 (66,3%)	1,912 (66,3%)	
Educación secundaria	202 (15,0%)	259 (16,9%)	461 (16,0%)	
Grado universitario	90 (6,7%)	115 (7,5%)	205 (7,1%)	
Consumo de tabaco				<0,001
Nunca fumador/a	110 (8,0%)	553 (35,9%)	663 (22,8%)	
Exfumador/a	736 (53,8%)	656 (42,5%)	1,392 (47,8%)	
Fumador/a	522 (38,2%)	333 (21,6%)	855 (29,4%)	
Paquetes/año	58 (41-88)	31 (13,9-50,5)	46 (27,4-75)	<0,001
Exposición a radón				<0,001
<100 Bq/m ³	464 (43,1%)	672 (54,3%)	1,136 (49,1%)	
100-300 Bq/m ³	452 (42,0%)	395 (31,9%)	847 (36,6%)	
>300 Bq/m ³ o más	160 (14,9%)	171 (13,8%)	331 (14,3%)	
Subtipo histológico				
Adenocarcinoma	376 (27,9%)		376 (27,9%)	
Célula grande	58 (4,3%)		58 (4,3%)	
Célula pequeña	388 (28,7%)		388 (28,7%)	
Epidermoide	394 (29,2%)		394 (29,2%)	
Otros	134 (10,0%)		134 (10,0%)	

Valores perdidos: Edad 3; educación 17; consumo de tabaco 6; radón 187

Valores perdidos: Edad 2; educación 32; consumo de tabaco 5; radón 601

4.2.2 Ocupación y riesgo de cáncer de pulmón en mujeres y hombres

En comparación con el grupo de referencia, para las mujeres se observa un incremento del riesgo en las “Ocupaciones relacionadas con ventas”, “Ocupaciones elementales” y en las “Artesanía y ocupaciones afines”. Para los hombres este aumento del riesgo se estima en las “Ocupaciones relacionadas con ventas”, ‘Ocupaciones profesionales y técnicas”, “Operación de planta y maquinaria”, “Artesanía y ocupaciones afines”, “Ocupaciones elementales” y en las “Ocupaciones relacionadas con servicios” (Tabla 9)

Tabla 9. Regresiones logísticas para mujeres y hombres

ISCO-68 Grupos Principales	Mujeres			Hombres		
	n	OR	IC 95%	n	OR	IC 95%
Ocupaciones administrativas de oficina y gestión	91	1	(--)	228	1	(--)
Ocupaciones profesionales y técnicas	150	1,62	0,91-2,89	175	1,79	1,10-2,90
Ocupaciones relacionadas con ventas	29	5,19	1,79-15,08	90	3,13	1,69-5,78
Ocupaciones relacionadas con servicios	344	1,2	0,70-2,03	283	1,65	1,06-2,55
Agricultura, ganadería y silvicultura	256	1,34	0,75-2,39	543	0,84	0,57-1,24
Artesanía y ocupaciones afines	113	1,96	1,04-3,69	196	1,7	1,05-2,75
Operación de planta y maquinaria	27	1,94	0,77-4,91	396	1,78	1,19-2,65
Ocupaciones elementales	17	5,12	1,26-20,86	948	1,69	1,18-2,41
Amas de casa	221	2,61	1,47-4,62	3	1	(--)
Otras	40	7,59	2,58-22,35	53	3,69	1,65-8,27

Ajustada por edad, consumo de tabaco y exposición a radón residencial

4.2.3 Ocupación, consumo de tabaco y el riesgo de cáncer de pulmón

En la **tabla 10** se observan los resultados para el análisis de la modificación del efecto entre el consumo de tabaco y el riesgo de cáncer de pulmón en función del sexo. Para todos los grupos de ocupaciones desempeñadas por hombres, se observa como el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, aumenta a medida que se incrementa el consumo de tabaco. Para las “Ocupaciones profesionales y técnicas” y “Artesanía y ocupaciones afines”, este aumento del riesgo es significativo en todos los estratos en función del consumo de tabaco.

Tabla 10. Grupos principales (ISCO-68), consumo de tabaco y riesgo de cáncer de pulmón. Estratificado por sexo.

Grupos principales ISCO-68	Nunca fumadores			Exfumadores			Fumadores		
	n	OR	IC95%	n	OR	IC95%	n	OR	IC95%
MUJERES									
Ocupaciones administrativas de oficina y gestión	42	1	(--)	25	1,18	0,41-3,41	24	1,32	0,43-4,04
Ocupaciones profesionales y técnicas	88	0,85	0,38-1,89	30	2,27	0,84-6,14	32	7,75	2,51-23,86
Ocupaciones relacionadas con servicios	236	0,81	0,39-1,65	44	1,19	0,47-3,02	64	3,44	1,42-8,36
Agricultura, ganadería y silvicultura	250	0,86	0,42-1,79	3	1	(--)	3	1	(--)
Artesanía y ocupaciones afines	98	1,37	0,62-3,01	11	1,44	0,32-6,39	4	5,45	0,51-58,60
Amas de casa	201	1,59	0,77-3,27	9	1	(--)	11	16,66	1,84-150,83
Otras	19	7,3	1,41-37,83	11	7,12	1,27-39,97	9	12,66	1,39-115,30
HOMBRES									
Ocupaciones administrativas de oficina y gestión	47	1	(--)	109	5,13	1,63-16,16	71	17	5,19-55,66
Ocupaciones profesionales y técnicas	41	3,8	1,01-14,27	101	9,32	2,95-29,48	32	22,89	6,01-87,22
Ocupaciones relacionadas con ventas	23	3,55	0,84-14,95	41	18,18	4,93-67,04	26	51,2	10,72-244,48
Ocupaciones relacionadas con servicios	59	3,14	0,90-11,00	129	7,29	2,35-22,64	93	29,28	8,81-97,38
Agricultura, ganadería y silvicultura	175	0,87	0,27-2,83	228	6,49	2,15-19,63	140	8,29	2,69-25,52
Artesanía y ocupaciones afines	41	3,72	1,03-13,40	96	6,45	2,02-20,59	59	37,54	10,11-139,35
Operación de planta y maquinaria	99	2,8	0,86-9,07	186	10,76	3,54-32,66	111	19,25	6,11-60,68
Ocupaciones elementales	166	1,26	0,39-4,07	472	11,97	4,07-35,22	309	19,95	6,68-59,59
Otras	10	7,48	1,18-47,34	30	18,48	4,30-79,45	13	47,87	8,30-276,01

Se muestran los resultados para los grupos principales que tienen más de 30 participantes en al menos un estrato

Ajustado por edad y exposición a radón residencial.

En el caso de las mujeres, no es posible estimar un aumento del riesgo del cáncer de pulmón a medida que aumenta el consumo de tabaco para la mayoría de las ocupaciones estudiadas, principalmente debido al reducido número de participantes en algunos estratos. Sin embargo, en el estrato de fumadoras, destacan las “Ocupaciones profesionales, técnicas” (OR: 7,72; IC95%: 2,51-23,75), “Ocupaciones relacionadas con servicios” (OR: 3,44; IC95%: 1,42-8,36) y las “Amas de casa” (OR: 16,66; IC95%: 1,84-150,83) con aumentos significativos del riesgo respecto a la categoría de referencia.

4.2.4 Ocupación, exposición a radón y el riesgo de cáncer de pulmón

En la **tabla 11** se observan los resultados de la relación entre la exposición a radón residencial y el riesgo de cáncer de pulmón para cada grupo ocupacional principal, estratificada en 3 niveles según la concentración de radón. En las mujeres a medida que aumenta la concentración de radón, aumenta el riesgo para las “Ocupaciones relacionadas con servicios”, “Agricultura, ganadería y silvicultura”, “Artesanía y ocupaciones afines” y “Amas de casa”. En los hombres, esta relación se observa en “Artesanía y ocupaciones afines”, “Operación de planta y maquinaria” y en las “Ocupaciones elementales”.

En las mujeres expuestas a $>300\text{Bq/m}^3$, destacan los grupos de “Artesanía y ocupaciones afines” y “Amas de casa”, con resultados estadísticamente significativos, mientras que en los hombres expuestos a concentraciones entre $100\text{-}300\text{ q/m}^3$, resaltan las “Ocupaciones relacionadas con ventas” y “Operación de planta y maquinaria”. En los hombres expuestos a $>300\text{Bq/m}^3$ destaca el grupo de “Artesanía y ocupaciones afines”.

Tabla 11. Grupos principales (ISCO-68), radón residencial y riesgo de cáncer de pulmón. Estratificado por sexo.

Grupos principales ISCO-68	<100 Bq/m ³			100-300 Bq/m ³			>300 Bq/m ³		
	n	OR	CI95%	n	OR	CI95%	n	OR	CI95%
MUJERES									
Ocupaciones administrativas de oficina y gestión	28	1	(--)	39	1,22	0,43-3,43	17	0,26	0,06-1,17
Ocupaciones profesionales, técnicas	44	2,34	0,85-6,45	70	1,24	0,48-3,16	25	0,75	0,22-2,53
Ocupaciones relacionadas con servicios	23	0,98	0,39-2,46	149	0,99	0,41-2,39	52	1,3	0,49,3,47
Agricultura, ganadería y silvicultura	55	0,93	0,34-2,52	109	1,04	0,42-2,62	41	2,24	0,78,6,39
Artesanía y ocupaciones afines	18	0,96	0,27-3,40	62	1,51	0,58-3,93	18	5,77	1,42,23,37
Amas de casa	81	1,87	0,74-4,74	84	2,29	0,90-5,80	32	3,58	1,14,11,21
HOMBRES									
Ocupaciones administrativas de oficina y gestión	73	1	(--)	90	0,68	0,34-1,37	29	1,19	0,45-3,13
Ocupaciones profesionales, técnicas	52	1,85	0,83-4,10	67	1,59	0,75-3,37	27	0,87	0,31-2,47
Ocupaciones relacionadas con ventas	37	1,09	0,45-2,65	27	7,76	2,49-24,24	7	5,58	0,76-41,12
Ocupaciones relacionadas con servicios	99	1,47	0,74-2,90	75	1,49	0,72-3,09	39	0,84	0,35-2,01
Agricultura, ganadería y silvicultura	273	0,43	0,23-0,78	115	1,24	0,64-2,43	40	0,99	0,41-2,36
Artesanía y ocupaciones afines	69	0,93	0,44-1,95	65	1,55	0,73-3,31	17	5,8	1,46-23,05
Operación de planta y maquinaria	138	1,09	0,57-2,08	126	1,93	1,00-3,70	57	1,61	0,74-3,52
Ocupaciones elementales	371	1,04	0,59-1,83	270	1,72	0,96-3,10	112	1,77	0,91-3,46

Se muestran los resultados para los mayor groups que tienen más de 30 participantes en al menos un estrato

Ajustado por edad y consumo de tabaco

4.2.5 Subanálisis en mujeres

Se realizó un análisis centrado en las mujeres incluidas en el pooling, un total de 1.262 mujeres entre casos (618) y controles (644).

Las “Amas de casa” (21,0%) y “Agricultoras, ganaderas y jardineras” (20,7%) fueron las ocupaciones más frecuentemente desarrolladas por las mujeres con cáncer de pulmón de la muestra. Mientras que para los controles fueron las “Agricultoras, ganaderas y jardineras” (23,5%), seguidas por las “Amas de casa” (19,3%). Los subtipos más frecuentes de cáncer de pulmón fueron el adenocarcinoma (63,8%), seguido del cáncer de pulmón de célula pequeña (19,9%). (**Tabla 12**)

Tabla 12. Descripción de la población según el tipo histológico y la ocupación principal

Variable	Casos		Controles	
	n	%	n	%
Tipo histológico				
Adenocarcinoma	391	63,3	--	--
Célula grande	20	3,2	--	--
Célula pequeña	122	19,7	--	--
Epidermoide	47	7,6	--	--
Otros	33	5,3	--	--
Valores perdidos	5	0,8	--	--
Ocupación ejercida durante mayor tiempo (grandes grupos)				
Funcionarias, oficinistas, administrativas	37	6,0	56	8,7
Agricultoras ganaderas y jardineras	124	20,1	151	23,4
Amas de casa	126	20,4	124	19,3
Camareras de cafeterías y bares	23	3,7	40	6,2
Cocineras	25	4,0	20	3,1
Dependientes	30	4,9	32	5,0
Trabajadoras del sector educativo	22	3,6	11	1,7
Trabajadoras domésticas y de limpieza	64	10,4	57	8,9
Trabajadoras de fábricas de alimentos	8	1,3	16	2,5
Pasteleras	2	0,3	1	0,2
Panaderas	6	1,0	4	0,6
Trabajadoras de pescaderías	7	1,1	1	0,2
Trabajadoras de sanidad	40	6,5	60	9,4
Trabajadoras del sector textil	33	5,3	41	6,4
Otras profesiones	52	8,4	28	4,3
Valores perdidos	19	3,1	2	0,3

Los resultados de las regresiones logísticas realizadas sugieren que, en las mujeres, algunas ocupaciones presentan un aumento significativo del riesgo de padecer

cáncer de pulmón en comparación con el grupo de referencia. Entre estas se encuentran: las “Trabajadoras en el sector educativo”, (OR: 4,36; IC95%: 1,73-11,02), las “Cocineras” (OR: 3,59; IC95%: 1,52-8,48), las “Trabajadoras domésticas y de limpieza” (OR: 2,98; IC95%: 1,54-5,78), las “Amas de casa” (OR: 2,30; IC95%: 1,26-4,21), las “Agricultoras, ganaderas y jardineras” (OR: 2,06; IC95%: 1,11-3,81) y las “Trabajadoras de pescaderías” (OR: 16,82; IC95%: 1,91-148,04) (**Tabla 13**).

Tabla 13. Ocupación ejercida durante mayor tiempo.

Ocupación principal	Casos	Controles	OR	95% IC ^a	Asociaciones en hombres
Funcionarias, oficinistas, administrativas	27	52	1 (---)	---	Evidencia no disponible
Agricultoras, ganaderas y jardineras	110	115	2,06	1,11-3,81	Presente ^{1 2 3}
Amas de casa	109	104	2,3	1,26-4,21	Evidencia no disponible
Camareras de cafeterías y bares	16	32	1,04	0,46-2,33	Presente ^{1 2 3}
Cocineras	21	15	3,59	1,52-8,48	Incierta ^{2 b}
Dependientes	25	25	2,19	1,00-4,76	Evidencia no disponible
Trabajadoras del sector educativo	20	11	4,36	1,73-11,02	Evidencia no disponible
Empleadas domésticas y de limpieza	58	44	2,98	1,54-5,78	Incierta ^{1 c}
Trabajadoras de fábricas de alimentos	7	14	0,96	0,32-2,90	Evidencia no disponible
Pasteleras	1	0	---	---	Evidencia no disponible
Panaderas	6	2	5,49	0,95-31,64	Evidencia no disponible
Trabajadoras de pescaderías	7	1	16,82	1,91-148,04	Evidencia no disponible
Trabajadoras de sanidad	31	56	1,3	0,65-2,60	Incierta ^{1 d}
Trabajadoras del sector textil	31	35	2,08	1,00-4,34	Presente ^{1 2 3}
Otras profesiones	44	24	4,63	2,23-9,64	---

a Ajustado por edad, tabaquismo y radón residencial

b Clasificación basada en emisiones procedentes de frituras y fuentes de alta temperatura.

c Clasificación derivada de la categorización utilizada por las tintorerías.

d Las exposiciones varían según el tipo de trabajo en sanidad. La evidencia difiere según categorías laborales específicas.

1. Según la definición de Siemiatycki et al. 2004 (54)

2. Según se define en Cogliano et al. 2011 (74)

3. Según se define en Loomis et al. 2018 (68)

4.2.5.2 Ocupación en mujeres y subtipos histológicos predominantes

El adenocarcinoma fue el subtipo histológico que predominó entre los casos. Los resultados del análisis para este subtipo histológico estiman que las “Trabajadoras del sector educativo” (OR: 5,35; IC95%: 2,02-14,18), las “Trabajadoras domésticas y de limpieza” (OR: 3,02; IC95%: 1,43- 6,40), las “Cocineras” (OR: 3,25; IC95%: 1,24-8,55), las “Dependientes” (OR: 2,48; IC95%: 1,06-5,77), las “Amas de casa” (OR: 2,31; IC95%: 1,16-4,60), las “Agricultoras, ganaderas o jardineras” (OR: 2,07; IC95%: 1,03-4,16) y “Trabajadoras de pescaderías” (OR: 14,49; IC95%: 1,54-136,1), presentan un aumento del riesgo significativo de desarrollar adenocarcinoma, en comparación con el grupo de referencia (**Tabla 14**).

En relación cáncer de pulmón de célula pequeña, este aumento del riesgo se encuentra en las cocineras (OR: 8,08; IC95%: 1,47-44,47), las “Trabajadoras del sector educativo” (OR: 8,03, IC95%: 1,18-54,38), las “Trabajadoras domésticas y de limpieza” (OR: 5,18; IC95%: 1,29-20,75), las “Amas de casa” (OR: 4,65; IC95%: 1,24-17,39) y las “Panaderas” (OR: 35,74; IC95%: 2,37-537.88) (**Tabla 14**).

Tabla 14. Análisis por tipo histológico más frecuente

Ocupación principal	Adenocarcinoma			Célula pequeña		
	Casos	Controles	OR (95% CI)	Casos	Controles	OR (95% CI)
Funcionarias, oficinistas, administrativas	15	52	1 (---)	9	52	1 (---)
Agricultura, ganadería o jardinería	78	115	2,07 (1,03-4,16)	15	115	3,72 (0,92-15,06)
Amas de casa	66	104	2,31 (1,16-4,60)	24	104	4,65 (1,24-17,39)
Cafeterías y bares	10	32	0,92 (0,36-2,36)	1	32	0,46 (0,04-5,89)
Cocineras	13	15	3,25 (1,24-8,55)	5	15	8,08 (1,47-44,47)
Dependientes	19	25	2,48 (1,06-5,77)	5	25	1,80 (0,36-9,01)
Trabajadoras del sector educativo	16	11	5,35 (2,02-14,18)	4	11	8,03 (1,18-54,38)
Trabajadoras domésticas y de limpieza	36	44	3,02 (1,43-6,40)	13	44	5,18 (1,29-20,75)
Trabajadoras de fábricas de alimentos	4	14	0,89 (0,25-3,19)	2	14	1,89 (0,19-18,78)
Pasteleras	1	0	---	0	0	---
Panaderas	3	2	5,29 (0,77-36,41)	3	2	35,74 (2,37-537,88)
Trabajadoras de pescaderías	5	1	14,49 (1,54-136,1)	0	1	---
Trabajadoras del área sanitaria	19	56	1,25 (0,57-2,74)	5	56	1,23 (0,24-6,25)
Trabajadoras del sector textil	24	35	2,24 (1,00-5,05)	1	35	0,88 (0,08-9,34)
Otras profesiones	35	24	5,36 (2,42-11,86)	2	24	1,19 (0,13-11,04)

*Ajustado por edad, consumo de tabaco y radón residencial

PARTE V: DISCUSIÓN

5 DISCUSIÓN

5.1 DISCUSIÓN DE LOS OBJETIVOS

Como se ha planteado previamente, los objetivos de esta tesis se orientaron a evaluar la relación entre el cáncer de pulmón y las ocupaciones laborales. Al abordarla, se propone discutirla considerando varios aspectos fundamentales que van desde la etiología multicausal y heterogénea del cáncer de pulmón y sus diferentes subtipos histológicos, hasta el carácter dinámico y cambiante de las ocupaciones laborales.

El cáncer de pulmón microcítico es el tipo de cáncer con peor pronóstico (109), y además, ha sido poco estudiado en relación a las ocupaciones laborales. Por otra parte, la exposición a endotoxinas son superiores en el entorno laboral en comparación con el medio ambiente (85). Actualmente, el impacto de esta relación no está claramente establecido, o que motivó la realización de una revisión sistemática con metaanálisis, con el objetivo de ampliar el conocimiento sobre los riesgos específicamente derivados de las exposiciones ocupacionales.

El hecho de que un porcentaje significativo de casos incidentes de cáncer de pulmón (entre el 15 y 25%) ocurra en personas que nunca han fumado (110,111), demuestra la necesidad de analizar otros factores de riesgo de forma individual, como las ocupaciones laborales, pero también en su acción combinada. Este enfoque es relevante ya que permite abordar la acción sinérgica de los principales factores de riesgo en el desarrollo del cáncer de pulmón, contribuyendo así al conocimiento etiológico de la enfermedad en mujeres y hombres, y generando evidencia para orientar medidas específicas de prevención y protección.

Es importante mencionar que el impacto de la sub-representación femenina en los estudios de cáncer de pulmón en relación a las ocupaciones laborales (33), no solo limita la comprensión de su desarrollo en mujeres, sino que también puede influir en la efectividad de los tratamientos y estrategias de prevención diseñadas con datos basados predominantemente en población masculina. Además, puede ocultar patrones etiológicos específicos. Aunque el sexo es una variable fundamental en los estudios epidemiológicos, puede ser insuficiente al considerarlo como una variable explicativa. El concepto del género entendido como una construcción social que determina roles, comportamientos y exposiciones diferentes (112), sigue siendo poco integrado en la investigación, lo que limita la comprensión de la salud y enfermedad. Particularmente en el cáncer de pulmón, influye en la comprensión completa de las desigualdades en la incidencia, mortalidad, desarrollo de la enfermedad y supervivencia (113,114). Por ejemplo, en factores de riesgo como la exposición a humo en interiores, el tipo de ocupación y el rol doméstico y las diferencias en el acceso a los servicios de salud, requieren

ser abordados desde una perspectiva donde se considere el género como un determinante o condicionante social de la salud, capaz influir en las estrategias de prevención, diagnóstico precoz, tratamientos específicos y políticas orientadas a reducir las inequidades en salud. Por esto surge la necesidad de ampliar la investigación para comprender mejor los factores que influyen en el cáncer de pulmón en mujeres, que posibiliten el desarrollo de estrategias más precisas para su prevención y tratamiento.

Los subtipos histológicos varían en función del sexo y de los factores de riesgo a los que las personas estén expuestas (8). Además, aunque se ha estimado cierto aumento del SCLC en las mujeres (115,116), la poca evidencia en la población femenina llevó a plantear como objetivo la profundización en los subtipos histológicos más frecuentes en esta muestra de mujeres, debido al vacío del conocimiento en esta población. Por lo tanto, los resultados permiten identificar el tipo específico de cáncer, lo cual es fundamental para establecer el pronóstico, definir el tratamiento y estimar, en cierto punto, la supervivencia de las pacientes.

El abordaje de la tesis a través de los objetivos propuestos con relación al cáncer de pulmón y las ocupaciones laborales, ha permitido un enfoque integral para aportar al conocimiento en algunos aspectos en los que escasea la evidencia científica.

5.2 DISCUSIÓN DEL MÉTODO

Esta tesis se compone principalmente de dos métodos: la realización de una revisión sistemática y el diseño y análisis de un estudio pooling que incluye varios estudios de casos y controles.

5.2.1 Revisión sistemática

En primer lugar, para la realización de la revisión sistemática, se ha realizado un registro previo del protocolo en PROSPERO y hay una adherencia a las guías PRISMA 2020. Esto asegura la transparencia y reproducibilidad del estudio.

La estrategia de la búsqueda incluyó las principales bases de datos biomédicas, si bien, la inclusión de Web of Science se realizó durante el proceso de revisión, aunque se aplicó la misma estrategia de búsqueda que en las otras bases de datos biomédicas. Esto implica una desviación, aunque menor, en el protocolo. Sin embargo, añadir Web of Science permitió mejorar la exhaustividad de la búsqueda y la detección de una cantidad importante de estudios para su revisión (n=130), que no se habían identificado en las otras bases de datos. Con el objetivo de complementar la búsqueda en las bases de datos biomédicas, se revisaron las Monografías de la IARC y las referencias de los artículos incluidos.

Los criterios de elegibilidad se basaron en la pregunta PECOS. La aplicación de estos criterios permitió la identificación de 5 estudios que, aunque valoraban la asociación entre ocupaciones del sector agrícola o ganadero, no consideraban el agente de exposición, lo cual era un criterio de inclusión. Por este motivo, se decidió realizar dos análisis, uno incluyendo los estudios que cumplían con rigor los criterios señalados y otro incluyendo además los 5 estudios que, aunque no especificaban el agente, la ocupación se asociaba claramente a la exposición a

endotoxinas. El hecho de que ambos análisis tuvieran resultados similares en magnitud y dirección refuerza la solidez del efecto, aunque no sea estadísticamente significativo.

La decisión de realizar los dos metaanálisis por separado concuerda con la metodología aplicada en otros estudios (117–121), acorde como evaluación de la calidad metodológica y su impacto en la robustez en los resultados (122,123), que en este caso permitió abordar uno de los retos en esta revisión y permite reducir el sesgo de selección al incluir estos 5 estudios que aunque no cumplen de forma estricta los criterios, al no centrarse en el agente de exposición, son muy relevantes.

5.2.2 Estudios pooling

El pooling empleado en esta tesis se compone de la inclusión de 5 estudios multicéntricos de casos y controles desarrollados en el noroeste de España y uno en Portugal y esto tiene varios aspectos importantes. Primero, se realizaron medidas de radón en diferentes regiones y particularmente el noroeste de España, una región reconocida por sus altos niveles de radón. Esto permitió detallar a profundidad esta variable. Una de las principales limitaciones en estudios que evalúan la asociación entre el cáncer de pulmón y las ocupaciones laborales, es la imposibilidad de ajustar por la exposición al radón, y hasta donde sabemos apenas existen estudios que puedan realizar estos modelos ajustados por radón residencial (21). En cuanto a los controles, en 4 de los 5 estudios incluidos, éstos se reclutaron en centros hospitalarios, al igual que los casos, sin embargo, los controles tenían patologías no relacionadas con el cáncer de pulmón, ni con el consumo de tabaco. Esto permite representar el mismo perfil de los casos, pero sin enfermedades que compartan sus factores de riesgo.

Una limitación relacionada con los estudios pooling es la inclusión de estudios originales en los que no se pueda comparar la información, al recogerse las variables de forma distinta (124,125). Sin embargo, en nuestro estudio esta no fue una limitación ya que los estudios originales incluidos siguen una metodología muy similar, con mínimas variaciones con relación a la edad de inclusión de los participantes. Los cuestionarios utilizados para la recopilación de la información entre los diferentes estudios primarios son prácticamente idénticos. Por tanto, la comparabilidad de las variables y la estandarización de los datos ha permitido obtener un tamaño muestral elevado de 4.203 participantes, entre 1.987 casos (617 mujeres y 1.370 hombres) y 2.216 controles (671 mujeres y 1.545 hombres). Esta muestra que incluye ambos sexos permite abordar los objetivos propuestos en el plan de investigación.

Es necesario mencionar que la muestra del pooling está artificialmente alterada por la inclusión de un estudio en el que se incluían exclusivamente pacientes nunca fumadores y otro que se centraba específicamente en casos con SCLC. Lo anterior puede haber influido en la distribución de casos por tipo subtipo histológico en ciertas ocupaciones y que por tanto no se ajuste completamente a lo observado en la población. Sin embargo, ambos estudios cumplen con los criterios de comparabilidad y calidad metodológica, por lo que, al tratarse de poblaciones comparables en el resto de las variables, consideramos que su inclusión en el análisis global es metodológicamente válida.

En el estudio el cáncer de pulmón con relación a las ocupaciones laborales, los estudios previos clasifican las ocupaciones laborales de forma diferente. Algunos estudios emplean la ISCO-68 (103,126,127), más detallada en categorías individuales (1506 categorías ocupacionales individuales y 8 grandes grupos), mientras que otros usan la ISCO-08 (128,129), la cual es una versión más actual que incluye ocupaciones que no incluía la versión previa. Aunque cuenta con 436 categorías de ocupaciones individuales, facilita la comparación internacional. En esta tesis se aplicó la clasificación de la ISCO-68 para toda la muestra, y, en el caso de las mujeres, la clasificación empleada fue la ISCO-08.

5.3 DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

5.3.1 Discusión de los resultados de la revisión sistemática

Los resultados que se obtuvieron en el metaanálisis sugieren que existe una asociación protectora entre la exposición a endotoxinas presentes en las industrias textil/cuero y del sector agrícola /ganadero con relación al cáncer de pulmón de célula pequeña. Numerosos estudios han estimado que las ocupaciones en estas industrias presentan un menor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón en comparación con otras ocupaciones laborales (80,103). Específicamente, un metaanálisis llevado a cabo en 2010, analizó 28 estudios y encontró que los trabajadores de la industria textil tenían un riesgo reducido de cáncer de pulmón (RR = 0,72; IC del 95%: 0,57–0,90) y los trabajadores agrícolas presentaban un riesgo aún menor (RR = 0,62; IC del 95%: 0,52–0,75) (80). Esta disminución del riesgo ya documentada en la literatura, se ha asociado a las endotoxinas presentes en los polvos orgánicos (77,80,82,130,131). Sin embargo, persiste un vacío en el conocimiento en cuanto a la relación de entre la exposición a endotoxinas y el SCLC, que como se ha mencionado antes, es reconocido por su agresividad y baja supervivencia. Esto es importante, ya que comprender el riesgo según los subtipos histológicos permite identificar mecanismos biológicos específicos, mejorar la precisión de las intervenciones preventivas según la ocupación y aporta evidencia para políticas más efectivas.

Dado que el desarrollo de cáncer de pulmón se asocia a múltiples factores de riesgo, es imprescindible ajustar estos estudios por consumo de tabaco. En este sentido, todos los estudios incluidos en este metaanálisis ajustaron sus modelos al consumo de tabaco (77,101–103), lo cual es esencial, especialmente en el estudio de SCLC, al estar estrechamente vinculado con este factor de riesgo. También resulta de interés ajustar en función de otras exposiciones ocupacionales, sin embargo, cabe señalar que únicamente el estudio llevado a cabo por Christensen et al. (101) ajustó por otros agentes a los que estaban expuestas las personas trabajadoras y que se relacionan con el cáncer de pulmón, como el asbesto, pesticidas, cromo, níquel o sílice.

La exposición a endotoxinas se vincula estrechamente a la industria textil. En dos de los estudios incluidos en el metaanálisis se incluyeron únicamente hombres. Teniendo en cuenta que la industria textil tiene alta representación femenina a nivel global, en investigaciones futuras se debería asegurar la inclusión de mujeres (132).

Por otra parte, se debe tener en cuenta que la exposición a endotoxinas también se ha vinculado con enfermedades del tracto respiratorio como la bisinosis en la industria textil (133,134) y la alveolitis alérgica extrínseca en agricultores (135,136). Por lo tanto, la implementación de medidas de protección y control al polvo orgánico deben implementarse para prevenir el desarrollo de otras enfermedades.

Por lo tanto, se debe considerar la necesidad de continuar investigando para comprender los mecanismos entre la exposición ocupacional a endotoxinas y su acción protectora frente al cáncer de pulmón en general y en particular frente al cáncer de pulmón microcítico. Además, se deben establecer directrices de seguridad adecuadas en los mencionados entornos laborales.

5.3.2 Discusión de los resultados del estudio pooling

A partir de los datos obtenidos del pooling de los cinco estudios de casos y controles, en los resultados del análisis multivariante ajustado por edad, tabaco y radón residencial, se ha observado que en las mujeres destacan las “Amas de casa”, con un aumento del riesgo estadísticamente significativo. Mientras que, en los hombres, destacan las “Ocupaciones profesionales y técnicas”, “Ocupaciones relacionadas con servicios” y “Operación de planta y maquinaria”, contrario a las mujeres. Entre mujeres y hombres, las “Ocupaciones relacionadas con ventas”, “Artesanía y ocupaciones afines” y “Ocupaciones elementales” parecen tener mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón.

En el caso de los hombres, nuestros resultados sugieren una asociación positiva entre el cáncer de pulmón y algunas ocupaciones que han sido tradicionalmente reconocidas por su estrecha relación con el cáncer de pulmón, como la construcción y la minería. Este aumento del riesgo también se indica en el grupo de “Ocupaciones profesionales y técnicas”, en el que se encuentran profesionales de la ingeniería, la sanidad, el derecho, la economía, la informática, las artes, la bibliotecología y otros trabajos afines. Entre éstos, el subgrupo de sanidad, ha sido previamente relacionado con el cáncer de pulmón (137). Esta asociación se debe principalmente a la exposición al arsénico en algunos procedimientos médicos y veterinarios, y la exposición al berilio en procedimientos de laboratorios dentales (68), así como la exposición al clorometil éter, en la manufactura de químicos y laboratorios (68,74).

Adicionalmente, el grupo ocupacional de “Ocupaciones relacionadas con servicios”, presenta casi el doble de riesgo que la categoría de referencia (OR: 1,65; IC: 1,06-2,55). La mayoría de las ocupaciones en este grupo han sido previamente asociadas con este tipo de neoplasia en diversos estudios, aunque algunos de ellos presentan resultados discrepantes. Dentro de las “Ocupaciones relacionadas con servicios”, destacan los trabajos en carnicerías, probablemente debido a la exposición a aerosoles de carne de animales vivos (138,139); trabajos en cocinas, por la exposición a humos de aceites a altas temperaturas y al uso de carbón o biomasa para cocinar (52,54); trabajos de limpieza, especialmente por la exposición a solventes como el percloroetileno y el tricloroetileno durante la limpieza en seco (68,140–142); bares y restaurantes por la exposición al humo de segunda mano (68), miembros de las fuerzas

públicas como policías y vigilantes por la exposición a ambientes externos contaminados (68) y en trabajos de peluquerías, por la exposición a pigmentos y otros químicos (143).

En los grupos ocupacionales de “Operación de planta y maquinaria” y “Ocupaciones elementales”, se han identificado riesgos elevados en el desarrollo de cáncer de pulmón en hombres para el primer grupo y en ambos sexos para el segundo. La mayoría de estas ocupaciones han sido previamente descritas por su estrecha relación con el cáncer de pulmón debido a la exposición a diferentes compuestos y contaminantes (54,68,74,76,137). Es importante mencionar que, según nuestros resultados, para las mujeres en las “Ocupaciones elementales” el nivel del riesgo es 5 veces mayor que la categoría de referencia y 3 veces mayor que el de los hombres en este mismo grupo. Se debe tener en cuenta que las mujeres tienen una mayor vulnerabilidad a ciertas exposiciones ambientales, especialmente a tóxicos como disolventes, pesticidas y contaminantes hormonales. Esta susceptibilidad no se debe únicamente a factores propios de la biología femenina, sino a una combinación entre la exposición a estos agentes y procesos metabólicos (144). Por otro lado, los equipos de protección personal diseñados en base a cuerpos masculinos para ocupaciones elementales y operación de maquinaria podrían no ofrecer la misma eficacia en las mujeres.

Por otra parte, nuestros resultados estiman un aumento del riesgo significativo en personas pertenecientes a “Artesanía y ocupaciones afines”. En su mayoría, estas ocupaciones han sido asociadas previamente con el cáncer de pulmón (68), debido a la exposición a diferentes agentes como el arsénico, asbestos, cromo y sílice (74) y a virus y nitrosaminas presentes en la carne (138), además, debido en parte al desarrollo de labores en procesamiento de alimentos (137), aunque este último aspecto no ha sido suficientemente descrito en la literatura. Además, los resultados de nuestro estudio indican un riesgo superior para hombres y mujeres que trabajan en las ventas. Un estudio desarrollado en Corea (145) estimó un aumento de riesgo de cáncer de pulmón en los hombres que se desempeñan en “Ocupaciones relacionadas con ventas”, sin embargo no se ha observado lo mismo en las mujeres. Algunos estudios han relacionado esta ocupación con cáncer de vejiga en ambos sexos (146,147), y otros han asociado este tipo de cáncer con la contaminación del aire exterior (148,149). Sin embargo, aunque ambos comparten el mismo factor de riesgo, por ahora no se ha identificado una exposición específica que demuestre un aumento de riesgo en el desarrollo de cáncer de pulmón.

Es destacable que, para la gran mayoría de los grupos de ocupaciones analizadas, la magnitud del riesgo de cáncer de pulmón asociado a la ocupación es más elevada para las ocupaciones ejercidas por mujeres que por hombres. Es importante también mencionar que en la regresión de ocupación en las mujeres observamos resultados estadísticamente significativos en las categorías de trabajos no cualificados, en lo que se asume que estén asociados a niveles educativos más bajos, mientras que en los hombres no se evidencia lo mismo. Estos resultados refuerzan las conclusiones de otros estudios donde se ha estimado un importante aumento progresivo del riesgo de cáncer de pulmón a medida que disminuye el nivel socioeconómico, en todos los subtipos y en ambos sexos (150). Por otra parte también se ha estimado un aumento del riesgo de cáncer de pulmón en personas con un nivel socioeconómico y educativo más bajo

(151–153), debido en parte, a una mayor exposición a agentes ambientales y ocupacionales. Es importante mencionar que un mejor nivel educativo se refleja en una mejor comprensión de las enfermedades así como más recursos y mejor acceso a los servicios de salud; por consiguiente se generan desigualdades en la mortalidad y la supervivencia del cáncer de pulmón (26,154). Esta evidencia refuerza la necesidad de comprender los resultados también desde un contexto social, sabiendo que los riesgos laborales están profundamente mediados por desigualdades que distribuyen el riesgo de manera inequitativa, afectando en intensidad a quienes enfrentan condiciones sociales más desfavorables.

Por otra parte, en la práctica, menos del 3% de casos de cáncer de pulmón de origen ocupacional son reconocidos como tales (114). Esta falta de reconocimiento ha llevado a que esta patología sea considerada una enfermedad huérfana, lo que repercute significativamente en su diagnóstico y afecta la supervivencia. Además, esta falta de reconocimiento conlleva a una menor asignación de recursos para investigación, prevención y reparación, lo que afecta negativamente la salud de las personas trabajadoras.

5.3.2.1 Discusión de los resultados de la modificación del efecto

5.3.2.1.1 Ocupación, consumo de tabaco y el riesgo de cáncer de pulmón

Uno de los objetivos de esta tesis radica en identificar posibles interacciones entre factores de riesgo del cáncer de pulmón, con la intención de identificar subgrupos ocupacionales más vulnerables ante la acción combinada de ciertos factores. Los resultados de nuestro estudio sugieren que el tabaquismo modula la asociación entre las ocupaciones laborales y el cáncer de pulmón, especialmente en hombres. Así, para todas las ocupaciones principales de la ISCO-68, en los hombres, a medida que aumenta el consumo de tabaco, se incrementa el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. En los nunca fumadores, esta asociación es significativa en las “Ocupaciones profesionales y técnicas” y “Artesanía y ocupaciones afines”. En los demás estratos del consumo de tabaco, se observan resultados estadísticamente significativos para todas las ocupaciones.

En general, el estudio de las ocupaciones laborales y la modificación del efecto del consumo de tabaco ha sido poco explorada, con algunos estudios enfocados en asbestos y sílice que evalúan este efecto. Se ha estimado que en personas fumadoras intensas que trabajaron 20 años o más en profesiones de riesgo, el riesgo puede triplicarse (69). Otro estudio planteó la posibilidad de modificación del efecto positiva entre ocupación y tabaco, pero de forma general (155). Por otra parte, en relación al consumo de tabaco, es importante mencionar que algunos estudios han estimado un mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón en mujeres fumadoras en comparación con hombres fumadores (13,156), lo que refuerza la necesidad de considerar diferencias por sexo en estos estudios. Algunas revisiones sistemáticas han encontrado que la interacción entre asbestos y tabaquismo respecto al riesgo de cáncer de pulmón es multiplicativa incluso a bajas dosis (88,157). Un efecto similar se ha encontrado en relación al sílice y el tabaco (158). Posiblemente a estas estimaciones se deban los hallazgos en el grupo de “Artesanía y ocupaciones afines”, en el predominan ocupaciones donde es común la exposición

a asbestos como en las industrias de minería la siderometalurgia y las fábricas de papel o madera, así como la exposición a sílice en construcción (54,68),

Nuestros resultados generales, por lo tanto, sugieren que existe una modificación positiva del efecto entre algunos grupos ocupacionales y el consumo de tabaco con relación al cáncer de pulmón. Sin embargo, esta asociación no es tan clara en las mujeres, debido probablemente a un tamaño muestral bajo en mujeres ex fumadoras o fumadoras.

5.3.2.1.2 Ocupación, radón y el riesgo de cáncer de pulmón

El análisis estratificado por sexo podría sugerir una modificación del efecto entre la exposición a radón residencial y la ocupación para ciertos grupos de ocupaciones en mujeres y hombres. En mujeres se observa que, a mayor concentración de radón, mayor es el riesgo de cáncer de pulmón para cuatro grupos de ocupaciones, en dos de ellas con resultados estadísticamente significativos para las expuestas a $>300\text{Bq/m}^3$ (“Amas de casa” y “Artesanía y ocupaciones afines”). Mientras que, en los hombres, esta misma relación se observa en tres grupos de ocupaciones. Además, en los expuestos a $>300\text{ Bq/m}^3$ en el grupo de “Artesanía y ocupaciones afines” y en los expuestos a $100\text{-}300\text{ Bq/m}^3$ se estiman resultados estadísticamente significativos. Hasta el momento, que sepamos, no existen estudios que establezcan que la exposición a radón residencial es un modificador de efecto en la relación entre ocupaciones laborales y cáncer de pulmón.

La relación entre la exposición al radón y las ocupaciones laborales en relación al cáncer se ha estudiado principalmente en mineros (61,159), observándose una asociación positiva entre la exposición acumulada a radón en el trabajo y el cáncer de pulmón. Estos estudios estiman que esta asociación es más fuerte entre fumadores, lo que sugiere que el tabaquismo modifica el efecto del radón de forma multiplicativa o incluso super-multiplicativa. Lo anterior refuerza los hallazgos de nuestros estudios que sugieren una modificación del efecto positiva en el grupo de ocupaciones de “Artesanía y ocupaciones afines”, en la que están clasificadas varias ocupaciones, destacando la minería.

Aunque está establecida claramente la etiología del radón como un factor de riesgo destacado para el cáncer de pulmón, su acción simultánea con diferentes exposiciones de origen ocupacional aún no ha sido determinada con precisión. En otro estudio desarrollado también en mineros (160), se observó que las tasas de mortalidad por cáncer de pulmón no siguen de forma consistente un modelo de interacción aditivo ni multiplicativo entre el tabaquismo y la exposición al radón en todos los grupos de edad.

En general, se deben considerar varios aspectos derivados de estos resultados. En primer lugar, los niveles de riesgo son inferiores para el grupo de las mujeres en comparación con el de hombres para la mayoría de las ocupaciones analizadas. En las mujeres parece haber un efecto protector en las expuestas a $<100\text{ Bq/m}^3$, pero no alcanza la significancia estadística. En los hombres, en cambio, sí se encuentra una asociación estadísticamente significativa con efecto protector en el grupo de “Agricultura, ganadería y silvicultura” con resultados estadísticamente

significativos. Lo anterior llama notablemente la atención y podría asociarse con una posible exposición ocupacional a las endotoxinas, lo cual ha sido previamente discutido en esta tesis.

5.3.2.2 Discusión de los resultados en mujeres

Las hipótesis de nuestros estudios responden a la necesidad de clarificar las diferencias entre hombres y mujeres basadas en el nivel de riesgo de las ocupaciones con relación al cáncer de pulmón. Al considerar los resultados obtenidos y discutidos previamente, encontramos fundamental estudiar a las mujeres de forma independiente con el objetivo de contribuir al campo del estudio de las ocupaciones, debido al vacío de conocimiento existente en mujeres (33) y a cierta invisibilización histórica de la mujeres en el contexto ocupacional (144). En este subanálisis enfocado en mujeres, se implementó la ISCO-08 a diferencia del primer análisis (en el que se usó la ISCO-68), y se agruparon en categorías ocupacionales con la intención de obtener resultados más detallados en la población femenina. Estos resultados refuerzan las conclusiones del primer análisis en que la significancia estadística sugirió un mayor nivel de riesgo para las “Amas de casa”, las “Ocupaciones relacionadas con ventas” y las “Ocupaciones elementales”.

El desarrollo de las actividades de las “Amas de casa” supone la realización de múltiples tareas con exposiciones diferentes en función de las labores que realicen. Aunque la evidencia en este grupo es limitada, el aumento del riesgo observado podría relacionarse con la exposición a la contaminación de aire en interiores producidos debido a la combustión de madera, carbón o biomasa usados para la calefacción o para cocinar (54,161,162), también debido al uso de agentes químicos para la limpieza (140,141,163), la exposición a humos de aceite a altas temperatura en la cocina (52,54), e incluso la exposición al humo de tabaco de la pareja (164). Por otra parte, la alternancia de las tareas del hogar con labores de agricultura es común en Galicia, territorio al que pertenecen en su mayoría las participantes del estudio. La agricultura se ha asociado con el riesgo de cáncer de pulmón por el uso de pesticidas, fungicidas y pesticidas (54,68,76) sin embargo, en un estudio reciente se ha estimado que la relación entre pesticidas y el cáncer de pulmón no es concluyente (165). En las mujeres particularmente, se ha observado una asociación entre el grupo principal de “Agricultoras, ganaderas y jardineras” de la ISCO-68, con el aumento del riesgo de cáncer de pulmón (127). Esto podría explicar en parte este aumento del riesgo en las “Amas de casa”.

En los análisis en mujeres también se ha estimado un aumento del riesgo en ocupaciones que no han sido históricamente estudiadas por su relación al cáncer de pulmón, como las “Trabajadoras del sector educativo”, en las que, además, también se ha estimado un aumento del riesgo de padecer adenocarcinoma (OR: 5,35; IC 95%:2,02-14,18) y SCLC (OR: 8,03; IC 95%: 1,18-54,38). En este grupo poblacional son frecuentes los estudios sobre otras patologías (166,167), sin embargo, no existen estudios sobre el cáncer de pulmón en esta población.

Las participantes de nuestro estudio pertenecen a una generación en la que era común el uso de tizas para pizarra. Por lo tanto, se podría hipotetizar que el uso de estas tizas podría vincularse a un aumento del riesgo al contener yeso y arcilla blanca. Aunque estos no son sus

componentes principales, están asociados con un incremento del riesgo en ocupaciones como la construcción, el aislamiento, la cerámica y la agricultura (54,68,168). Además, podrían estar contaminados con sílice de cristalina, compuesto estrechamente relacionado con el cáncer de pulmón (74). Por lo tanto, aunque esta exposición se produce en bajas cantidades, la duración en el tiempo de la misma podría influir en el riesgo.

Por otra parte, el incremento del riesgo en este grupo podría explicarse por una mayor exposición a concentraciones elevadas de radón en sus lugares de trabajo. Esta hipótesis es consistente con los resultados de un estudio llevado a cabo por Martín-Gisbert et al. (169), en el que se identificó al sector de Educación y Cultura, como el grupo laboral con las concentraciones de radón más elevadas registradas. Específicamente en este estudio, el 89% de las mediciones de radón en lugares de trabajo fueron realizadas en Galicia (la misma región de donde provienen la mayoría de las participantes de nuestra muestra). Este estudio además estimó que, en áreas propensas al radón, 1 de 4 lugares de trabajo en este sector supera los 300 Bq/m³. Otro estudio también señala que el personal escolar, incluyendo docentes, puede estar expuesto a niveles elevados de radón durante largos períodos de tiempo, incluso más que en sus hogares (170).

Por otra parte, en Reino Unido y España, se ha estimado una cantidad considerable de asbestos en las estructuras de entidades educativas antiguas. En España, aunque existían leyes previas de protección a los trabajadores, solo hasta el 2001 se imponen limitaciones al amianto en todas sus formas (171). Es importante considerar el posible impacto de exposiciones crónicas a bajas concentraciones en quienes desempeñaban labores educativas en centros educativos antiguos, principalmente cuando se realizaban actividades de mantenimiento o reparación.

En las “Trabajadoras de pescaderías”, también se observa un aumento del riesgo que, al igual que en productos de la carne, se ha relacionado con la exposición a aerosoles de productos animales (138,172), sin embargo todavía existe un vacío de conocimiento en este campo. Por otra parte, se debe mencionar que, aunque el OR obtenido del análisis multivariante es alto (OR: 14,49), el intervalo de confianza que lo acompaña (1,54 – 136,1) es amplio. Esto se debe a un limitado tamaño muestral en esta categoría, por lo tanto, sería útil replicar este estudio con una mayor muestra para confirmar las asociaciones observadas.

Las diferencias entre hombres y mujeres reportadas en este estudio pueden deberse a la diferencia entre las funciones ejercidas por hombres y mujeres dentro de una misma ocupación, aunque ésta esté catalogada en el mismo epígrafe, como es el caso de la jardinería, la pastelería y la agricultura (144). Por otra parte, los efectos de esas exposiciones pueden ser más intensos o diferentes debido en parte a diferencias hormonales entre sexos (173,174) y a variaciones de los factores en la etiología y los aspectos clínicos (17,114,175). La segregación ocupacional por género, la predominancia de investigaciones centradas en entornos industriales (33) donde históricamente las mujeres están sub-representadas y la exposición de las mujeres a agentes que han sido investigados en hombres; provocan desigualdades y sesgos en los resultados sobre el cáncer de pulmón de origen ocupacional en la población femenina.

5.3.2.2.1 *Discusión subanálisis por subtipos histológicos más frecuentes*

Se ha planteado la posibilidad de que las mujeres tengan una mayor susceptibilidad biológica para el desarrollo de cáncer de pulmón en comparación con los hombres, lo que podría explicar en parte las diferencias observadas (25,176). Esta mayor susceptibilidad también explicaría en cierto punto por qué se ha encontrado una mayor tasa de incidencia de cáncer de pulmón en mujeres no fumadoras en comparación con hombres no fumadores (25,177). Por otro lado, en la población femenina se ha estudiado la presencia más frecuente de alteraciones genéticas que podrían estar asociadas con un mayor riesgo de desarrollo de esta neoplasia (25,177,178). Estas diferencias biológicas asociadas a la exposición a ciertos factores de riesgo se relacionan con la predominancia de ciertos tipos histológicos que difieren entre hombres y mujeres (13,173). Algunos estudios han encontrado asociaciones entre ciertos subtipos histológicos con algunas ocupaciones en específicas, como la exposición a radón en ocupaciones desarrolladas en minas de Uranio y su relación con el carcinoma escamoso (179), o la relación entre el carcinoma de células escamosas con la población minera en Alemania y Checa (180), la relación entre trabajos con metal, pintura o cantería o la exposición a asbestos con el SCLC (21,181). También en la concentración de materia particulada encontrada en la contaminación ambiental, y su relación con el adenocarcinoma (48)

5.3.2.1.1.1 Cáncer de pulmón de célula pequeña

El cáncer de pulmón microcítico, es un subtipo histológico para que actualmente se observan tendencias crecientes de aumento en las mujeres (115,116). Estas diferencias se han relacionado con el aumento del consumo de tabaco y la influencia de la epidemia del tabaquismo en la población femenina (1,6). Probablemente por esta razón, la asociación entre el SCLC y las ocupaciones laborales ha sido poco estudiada.

El incremento del riesgo de desarrollar cáncer de pulmón de célula pequeña para algunas de las ocupaciones desarrolladas por mujeres destaca en las “cocineras”, las “Trabajadoras del sector educativo”, “Trabajadoras domésticas y de limpieza” y en las “Amas de casa”. Este hallazgo sugiere que las exposiciones ocupacionales propias de estas actividades, así como la intensidad o la duración de la exposición, podrían aumentar la susceptibilidad del desarrollo de este tipo de cáncer. Es importante señalar que este tipo de cáncer se caracteriza por su baja supervivencia y su alta agresividad; por lo tanto, la vulnerabilidad de estos grupos ocupacionales es mayor en relación con otros.

Es posible que parte de los resultados del análisis se deban en parte a la influencia del radón, dado que el estudio se llevó a cabo en una zona propensa a este gas, el cual se ha asociado con un mayor riesgo de cáncer de pulmón microcítico, mostrando un patrón de dosis-respuesta lineal (91). Uno de los mayores riesgos de desarrollar SCLC se encontró en las “Trabajadoras del sector educativo”, un sector en el que, como se ha mencionado anteriormente, se han observado también mayores concentraciones de radón en España (169).

Aunque históricamente el SCLC ha sido más frecuente en hombres por su asociación con el consumo de tabaco (115), el aumento creciente en las mujeres requiere atención directa desde la perspectiva de género, tanto en la investigación como en las políticas de prevención y protección.

5.3.2.1.1.2 Adenocarcinoma

En el subanálisis del adenocarcinoma en mujeres, se observaron diferencias en la frecuencia según la ocupación, lo que sugiere una susceptibilidad diferenciada entre los distintos grupos. Los resultados muestran un mayor riesgo de desarrollar adenocarcinoma, para las “Trabajadoras del sector educativo”, “Cocineras”, “Amas de casa”, “dependientas”, “Trabajadoras del sector textil” y “Agricultura, ganadería o jardinería”. Estudios previos han señalado que el adenocarcinoma es más prevalente entre mujeres no fumadoras, lo que podría estar vinculado a alteraciones moleculares específicas como mutaciones en el gen EGFR (182). En la mayoría de las ocupaciones desempeñadas por mujeres se observa un mayor riesgo de desarrollar adenocarcinoma, con resultados estadísticamente significativos. En el caso del SCLC, este aumento de riesgo también se identificó en cinco de estas ocupaciones.

Teniendo en cuenta que las ocupaciones ejercidas por estas mujeres se desarrollan en una zona propensa al radón, no puede descartarse una posible relación entre esta exposición y el incremento del riesgo. Esta asociación es particularmente relevante en personas no fumadoras en las que el radón es el principal factor de riesgo (55,57). Además, en personas no fumadoras, el subtipo histológico más frecuente es el adenocarcinoma.

También se observa una asociación estadísticamente significativa en las “Trabajadoras de pescaderías” para el adenocarcinoma y en las “panaderas” para el SCLC. Sin embargo, la amplitud de los intervalos de confianza, en estos estratos, indica una posible imprecisión en la estimación del efecto probablemente debido al reducido tamaño de la muestra en estos subgrupos. Si bien estos resultados sugieren esta asociación, se requiere cautela en la interpretación ya que la magnitud del riesgo podría estar sobreestimada.

5.4 FORTALEZAS

Una de las principales fortalezas de esta tesis es el enfoque integral de las ocupaciones laborales en relación al cáncer de pulmón. Este enfoque ha permitido abordar las variables más relevantes tanto del cáncer de pulmón, como de las ocupaciones laborales a través de un estudio pooling y una revisión sistemática.

Cabe destacar la pertinencia del contenido de la tesis frente a una enfermedad que, si bien ha sido estudiada, actualmente continúa punteando entre las principales causas de mortalidad en el mundo. Por otro lado, dada su naturaleza multicausal, todavía quedan muchos aspectos por investigar con el objetivo de reducir su incidencia.

La realización de la revisión sistemática aporta evidencia científica en cuanto a la relación entre el cáncer de pulmón de célula pequeña y la exposición a las endotoxinas. Una relación

poco estudiada y que no ha sido claramente establecida. Este es también el primer estudio en el que se analiza esta relación enfocada en el cáncer microcítico, un cáncer muy agresivo.

Por otra parte, el abordaje de las ocupaciones laborales a través de un pooling con la inclusión de estudios multicéntrico en el que participan 14 hospitales aumenta la validez externa de sus resultados.

Finalmente, una ventaja significativa en esta investigación es el ajuste por la exposición al radón residencial, que es reconocido como el principal factor de riesgo de cáncer de pulmón en los nunca fumadores y el segundo después del consumo de tabaco en los fumadores, aumentan el rigor científico y reduce el riesgo de sesgos. Además, este ajuste permite una interpretación más precisa del efecto observado.

5.5 LIMITACIONES

Si bien el diseño de los análisis de esta tesis es riguroso, existen algunas limitaciones. Entre ellas, el número reducido de estudios incluidos en la revisión sistemática, debido a la poca cantidad de casos de SCLC, lo cual limita la capacidad de establecer conclusiones generalizables.

La codificación y posterior agrupación en principales grupos para los análisis del estudio pooling, presenta varios desafíos en tanto que, en cierto punto las clasificaciones utilizadas se basan en la actividad económica, más que en lo relacionado con las actividades que causen ciertas exposiciones ocupacionales. Esto limita la posibilidad de agrupar según el interés específico del estudio. Sin embargo, esta clasificación se realizó con rigor acorde a los niveles de riesgo de cada ocupación.

Por otro lado, en el estudio pooling, la muestra sobrerrepresenta a los casos de SCLC y a las personas nunca fumadoras. Sin embargo, la inclusión de estos estudios debido a la exhaustividad de la metodología, y a la estandarización de las variables, permite obtener una mayor potencia estadística.

En los análisis estratificados no es posible estimar el efecto real de la exposición debido a cierta subrepresentación de las mujeres en algunos estratos, este aspecto podría ampliarse en investigaciones futuras.

PARTE VI: CONCLUSIONES

6 CONCLUSIONES

- La exposición ocupacional a endotoxinas en polvos de lana, algodón o cuero, en personas trabajadoras de la industria textil/cuero y del sector agrícola, podría actuar como un factor protector frente al riesgo de cáncer de pulmón de célula pequeña.
- Ciertos grupos de ocupaciones presentan un mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón. Este incremento del riesgo varía entre mujeres y hombres. Para la gran mayoría de los grupos de ocupaciones analizadas, el riesgo de cáncer de pulmón asociado a la ocupación es más elevado en ocupaciones desarrolladas por mujeres.
- El consumo de tabaco en combinación con la exposición ocupacional puede aumentar significativamente el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón, aunque en mujeres parece que esta modulación sería en menor grado que en hombres.
- En ciertas ocupaciones se aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de pulmón a medida que aumenta la exposición a radón residencial. Los resultados son diferentes en función del sexo, aunque esta relación no es concluyente.
- Se han identificado diferentes ocupaciones, no descritas con anterioridad, que aumentan el riesgo de cáncer de pulmón en las mujeres. Este riesgo varía en función de los tipos histológicos de cáncer de pulmón.
- Algunas profesiones desarrolladas principalmente por mujeres y consideradas tradicionalmente “sin riesgo”, parecen presentar un riesgo elevado de desarrollar cáncer de pulmón, como es el caso de las amas de casa, trabajadoras del sector educativo, trabajadoras de pescaderías, panaderas y dependientas.
- En mujeres, algunas ocupaciones se asocian con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón de célula pequeña y otras con adenocarcinoma. Es destacable que el riesgo es mayor para cáncer de pulmón de célula pequeña.

PARTE VII: IMPLICACIONES

7 IMPLICACIONES

Los resultados de esta tesis contribuyen a orientar mejor las estrategias de prevención y protección en el entorno laboral. Se enfocan en disminuir los casos incidentes de cáncer de pulmón gracias a la identificación de poblaciones más vulnerables frente a esta neoplasia debido a la ocupación.

El aporte a la evidencia científica en aspectos poco estudiados, como la relación entre la exposición ocupacional a endotoxinas y el cáncer de pulmón de célula pequeña, proporciona nuevas líneas de investigación que pueden influir en el desarrollo de nuevas estrategias de prevención en la salud pública.

Los resultados de esta tesis contribuyen a comprender mejor la relación que existe entre ocupaciones tradicionalmente “feminizadas” y el cáncer de pulmón. Algunas ocupaciones desarrolladas por mujeres han sido clasificadas como “sin riesgo”, sin evidencia científica que lo avale. Es muy importante que se desarrollen más estudios enfocados específicamente a conocer el papel de la ocupación en el riesgo de cáncer de pulmón en mujeres, dada la inexistencia de literatura científica en este tema.

Finalmente, debe considerarse el efecto de la ocupación dentro del contexto de otras exposiciones que puedan tener las personas simultáneamente, como es el caso del consumo de tabaco o la exposición a radón residencial. En ambos casos, es clave que los estudios disponibles tengan en cuenta la presencia de ambas variables para conocer con mejor detalle el efecto de las distintas ocupaciones en el riesgo de cáncer de pulmón.

PARTE VIII: REFERENCIAS

8 REFERENCIAS

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-63.
2. Bencina G, Chami N, Hughes R, Weston G, Baxter C, Salomonsson S, et al. Indirect Costs Due to Lung Cancer-Related Premature Mortality in Four European Countries. *Adv Ther.* julio de 2023;40(7):3056-69.
3. Youlden DR, Cramb SM, Baade PD. The International Epidemiology of Lung Cancer: geographical distribution and secular trends. *J Thorac Oncol.* agosto de 2008;3(8):819-31.
4. American Cancer Society. Lung Cancer Survival Rates. 5 Year Survival Rates for Lung Cancer [Internet]. [citado 28 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.cancer.org/cancer/types/lung-cancer/detection-diagnosis-staging/survival-rates.html>
5. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet Lond Engl.* 17 de marzo de 2018;391(10125):1023-75.
6. Wéber A, Morgan E, Vignat J, Laversanne M, Pizzato M, Rungay H, et al. Lung cancer mortality in the wake of the changing smoking epidemic: a descriptive study of the global burden in 2020 and 2040. *BMJ Open.* 10 de mayo de 2023;13(5):e065303.
7. de Groot P, Munden RF. Lung cancer epidemiology, risk factors, and prevention. *Radiol Clin North Am.* septiembre de 2012;50(5):863-76.
8. Zhang Y, Vaccarella S, Morgan E, Li M, Etxeberria J, Chokunonga E, et al. Global variations in lung cancer incidence by histological subtype in 2020: a population-based study. *Lancet Oncol.* noviembre de 2023;24(11):1206-18.
9. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Ann Glob Health.* 22 de enero de 2019;85(1):8.
10. Pesch B, Kendzia B, Gustavsson P, Jöckel KH, Johnen G, Pohlabein H, et al. Cigarette smoking and lung cancer--relative risk estimates for the major histological types from a pooled analysis of case-control studies. *Int J Cancer.* 1 de septiembre de 2012;131(5):1210-9.

11. Ou SHI, Ziogas A, Zell JA. Prognostic factors for survival in extensive stage small cell lung cancer (ED-SCLC): the importance of smoking history, socioeconomic and marital statuses, and ethnicity. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. enero de 2009;4(1):37-43.
12. Devesa SS, Bray F, Vizcaino AP, Parkin DM. International lung cancer trends by histologic type: male:female differences diminishing and adenocarcinoma rates rising. *Int J Cancer*. 1 de noviembre de 2005;117(2):294-9.
13. Stapelfeld C, Dammann C, Maser E. Sex-specificity in lung cancer risk. *Int J Cancer*. 1 de mayo de 2020;146(9):2376-82.
14. Lee PN. Lung cancer and type of cigarette smoked. *Inhal Toxicol*. noviembre de 2001;13(11):951-76.
15. Lee PN, Forey BA, Coombs KJ. Systematic review with meta-analysis of the epidemiological evidence in the 1900s relating smoking to lung cancer. *BMC Cancer*. 3 de septiembre de 2012;12:385.
16. Rusmaully J, Tvardik N, Martin D, Billmann R, Cénéé S, Antoine M, et al. Risk of lung cancer among women in relation to lifetime history of tobacco smoking: a population-based case-control study in France (the WELCA study). *BMC Cancer*. 16 de junio de 2021;21(1):711.
17. Belani CP, Marts S, Schiller J, Socinski MA. Women and lung cancer: epidemiology, tumor biology, and emerging trends in clinical research. *Lung Cancer Amst Neth*. enero de 2007;55(1):15-23.
18. Langevin SM, Kratzke RA, Kelsey KT. Epigenetics of lung cancer. *Transl Res J Lab Clin Med*. enero de 2015;165(1):74-90.
19. Langevin SM, Kelsey KT. Chapter 5 - Clinical Epigenetics of Lung Cancer. En: Laurence J, Beusekom MV, editores. *Translating Epigenetics to the Clinic*. Boston: Academic Press; 2017. p. 97-133.
20. Harris RE, Zang EA, Anderson JI, Wynder EL. Race and sex differences in lung cancer risk associated with cigarette smoking. *Int J Epidemiol*. agosto de 1993;22(4):592-9.
21. García TC, Ruano-Ravina A, Candal-Pedreira C, López-López R, Torres-Durán M, Enjo-Barreiro JR, et al. Occupation as a risk factor of small cell lung cancer. *Sci Rep*. 23 de marzo de 2023;13(1):4727.
22. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer*. 15 de octubre de 2001;94(2):153-6.

23. The International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory: Cancer Today (versión 1.0) [Internet]. [citado 6 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
24. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* mayo de 2021;71(3):209-49.
25. de Groot PM, Wu CC, Carter BW, Munden RF. The epidemiology of lung cancer. *Transl Lung Cancer Res.* junio de 2018;7(3):220-33.
26. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* enero de 2018;68(1):7-30.
27. Takala J. Eliminating occupational cancer. *Ind Health.* 2015;53(4):307-9.
28. National Lung Screening Trial Research Team, Aberle DR, Adams AM, Berg CD, Black WC, Clapp JD, et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 4 de agosto de 2011;365(5):395-409.
29. Casal-Mouriño A, Valdés L, Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A. Lung cancer survival among never smokers. *Cancer Lett.* 1 de junio de 2019;451:142-9.
30. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med.* 1 de marzo de 2020;41(1):1-24.
31. Guerra-Tort C, López-Vizcaíno E, Santiago-Pérez MI, Rey-Brandariz J, Candal-Pedreira C, Varela-Lema L, et al. Modelling annual prevalence of tobacco consumption in Spain, 1991-2020. *Eur J Public Health.* 10 de marzo de 2025;ckaf015.
32. Rey-Brandariz J, Pérez-Ríos M, Santiago-Pérez MI, Galán I, Schiaffino A, Varela-Lema L, et al. Trends in smoking-attributable mortality in Spain: 1990-2018. *Eur J Public Health.* 29 de noviembre de 2022;32(6):919-25.
33. Betansedi CO, Vaca Vasquez P, Counil E. A comprehensive approach of the gender bias in occupational cancer epidemiology: A systematic review of lung cancer studies (2003-2014). *Am J Ind Med.* mayo de 2018;61(5):372-82.
34. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell.* 7 de enero de 2000;100(1):57-70.
35. Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur Respir J.* septiembre de 2016;48(3):889-902.

36. Islami F, Goding Sauer A, Miller KD, Siegel RL, Fedewa SA, Jacobs EJ, et al. Proportion and number of cancer cases and deaths attributable to potentially modifiable risk factors in the United States. *CA Cancer J Clin.* enero de 2018;68(1):31-54.
37. Kratzer TB, Bandi P, Freedman ND, Smith RA, Travis WD, Jemal A, et al. Lung cancer statistics, 2023. *Cancer.* 15 de abril de 2024;130(8):1330-48.
38. Le Marchand L, Wilkens LR, Kolonel LN. Ethnic differences in the lung cancer risk associated with smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1992;1(2):103-7.
39. Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ.* 26 de junio de 2004;328(7455):1519.
40. National Research Council (US) Committee on Passive Smoking. *Environmental Tobacco Smoke: Measuring Exposures and Assessing Health Effects.* Washington (DC): National Academies Press (US); 1986.
41. Jaakkola MS, Jaakkola JJ. Assessment of exposure to environmental tobacco smoke. *Eur Respir J.* octubre de 1997;10(10):2384-97.
42. Office on Smoking and Health. *The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General.* Atlanta, EEUU: Centers for Disease Control and Prevention; 2006. (Publications and Reports of the Surgeon General).
43. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Personal habits and indoor combustions. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2012;100(Pt E):1-538.
44. IARC. Tobacco Smoke and Involuntary Smoking [Internet]. [citado 25 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Tobacco-Smoke-And-Involuntary-Smoking-2004>
45. Kuehni CE, Barben J. Protecting children from second-hand smoke. *Eur Respir J.* septiembre de 2015;46(3):601-3.
46. Organización Mundial de Salud (OMS). Evaluación de impacto en salud de la contaminación del aire: Manual de introducción a AirQ+ [Internet]. [citado 21 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/publications/m/item/evaluaci-n-de-impacto-en-salud-de-la-contaminaci-n-del-aire--manual-de-introducci-n-a-airq>
47. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Hvidberg M, Jensen SS, Ketzel M, Sørensen M, et al. Lung cancer incidence and long-term exposure to air pollution from traffic. *Environ Health Perspect.* junio de 2011;119(6):860-5.

48. Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R, Samoli E, Stafoggia M, Weinmayr G, et al. Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Lancet Oncol.* agosto de 2013;14(9):813-22.
49. IARC. Diesel and Gasoline Engine Exhausts and Some Nitroarenes [Internet]. [citado 29 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Diesel-And-Gasoline-Engine-Exhausts-And-Some-Nitroarenes-2013>
50. IARC. Outdoor Air Pollution [Internet]. [citado 29 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Outdoor-Air-Pollution-2015>
51. 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.* abril de 2020;148:102895.
52. Bhurosy T, Marium A, Karaye IM, Chung T. Where there are fumes, there may be lung cancer: a systematic review on the association between exposure to cooking fumes and the risk of lung cancer in never-smokers. *Cancer Causes Control CCC.* junio de 2023;34(6):509-20.
53. Lissowska J, Bardin-Mikolajczak A, Fletcher T, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, et al. Lung cancer and indoor pollution from heating and cooking with solid fuels: the IARC international multicentre case-control study in Eastern/Central Europe and the United Kingdom. *Am J Epidemiol.* 15 de agosto de 2005;162(4):326-33.
54. Siemiatycki J, Richardson L, Straif K, Latreille B, Lakhani R, Campbell S, et al. Listing occupational carcinogens. *Environ Health Perspect.* noviembre de 2004;112(15):1447-59.
55. Organization WH. WHO Handbook on Indoor Radon: A Public Health Perspective. World Health Organization; 2009. 111 p.
56. IARC. Man-Made Mineral Fibres and Radon [Internet]. [citado 15 de junio de 2024]. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Man-Made-Mineral-Fibres-And-Radon-1988>
57. US EPA O. Health Risk of Radon [Internet]. 2014 [citado 15 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.epa.gov/radon/health-risk-radon>

58. Ministerio de la Presidencia, Relaciones con las Cortes y Memoria Democrática. Real Decreto 1029/2022, [Internet]. Sec. 1, Real Decreto 1029/2022 dic 21, 2022 p. 178672-732. Disponible en: <https://www.boe.es/eli/es/rd/2022/12/20/1029>
59. Consejo de la Unión Europea. Directiva 2013/59/Euratom del Consejo [Internet]. OJ L dic 5, 2013. Disponible en: <http://data.europa.eu/eli/dir/2013/59/oj/spa>
60. Lubin JH, Boice JD, Edling C, Hornung RW, Howe GR, Kunz E, et al. Lung cancer in radon-exposed miners and estimation of risk from indoor exposure. *J Natl Cancer Inst.* 7 de junio de 1995;87(11):817-27.
61. Richardson DB, Rage E, Demers PA, Do MT, Fenske N, Deffner V, et al. Lung Cancer and Radon: Pooled Analysis of Uranium Miners Hired in 1960 or Later. *Environ Health Perspect.* mayo de 2022;130(5):57010.
62. Barros-Dios JM, Barreiro MA, Ruano-Ravina A, Figueiras A. Exposure to residential radon and lung cancer in Spain: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol.* 15 de septiembre de 2002;156(6):548-55.
63. Lorenzo-Gonzalez M, Ruano-Ravina A, Torres-Duran M, Kelsey KT, Provencio M, Parente-Lamelas I, et al. Lung cancer risk and residential radon exposure: A pooling of case-control studies in northwestern Spain. *Environ Res.* octubre de 2020;189:109968.
64. Lorenzo-González M, Ruano-Ravina A, Torres-Durán M, Kelsey KT, Provencio M, Parente-Lamelas I, et al. Lung cancer and residential radon in never-smokers: A pooling study in the Northwest of Spain. *Environ Res.* mayo de 2019;172:713-8.
65. Ruano-Ravina A, Varela Lema L, García Talavera M, García Gómez M, González Muñoz S, Santiago-Pérez MI, et al. Lung cancer mortality attributable to residential radon exposure in Spain and its regions. *Environ Res.* agosto de 2021;199:111372.
66. Darby SC, Hill DC, European Collaborative Group on Residential Radon and Lung Cancer. Health effects of residential radon: a European perspective at the end of 2002. *Radiat Prot Dosimetry.* 2003;104(4):321-9.
67. Checkoway H, Pearce NE, Kriebel D, editores. Dedication. En: *Research Methods in Occupational Epidemiology* [Internet]. Oxford University Press; 2004 [citado 6 de marzo de 2025]. p. 0. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780195092424.002.0005>
68. Loomis D, Guha N, Hall AL, Straif K. Identifying occupational carcinogens: an update from the IARC Monographs. *Occup Environ Med.* agosto de 2018;75(8):593-603.

69. Ruano-Ravina A, Figueiras A, Barreiro-Carracedo MA, Barros-Dios J. Occupation and smoking as risk factors for lung cancer: a population-based case-control study. *Am J Ind Med.* febrero de 2003;43(2):149-55.
70. Olsson A, Kromhout H. Occupational cancer burden: the contribution of exposure to process-generated substances at the workplace. *Mol Oncol.* marzo de 2021;15(3):753-63.
71. Takala J, Gold D. International Labour Organization (ILO) Introductory Report: Decent Work - Safe Work. En Orlando, 18-22 Sep. 2005; 2005 [citado 8 de marzo de 2025]. Disponible en: www.ilo.org/publns
72. Fingerhut M, Nelson DI, Driscoll T, Concha-Barrientos M, Steenland K, Punnett L, et al. The contribution of occupational risks to the global burden of disease: summary and next steps. *Med Lav.* 2006;97(2):313-21.
73. Hämäläinen P, Takala J, Tan BK. Global Estimates of Occupational Accidents and Work-related Illnesses 2017 [Internet]. Singapur: Workplace Safety and Health Institute; 2017. Report No.: RPT-2-2017. Disponible en: <https://www.mom.gov.sg/-/media/mom/files/pdf/wshi-past-reports/global-estimates-for-occupational-accidents-and-workrelated-diseases-nov-2017.pdf>
74. Coglianò VJ, Baan R, Straif K, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, et al. Preventable exposures associated with human cancers. *J Natl Cancer Inst.* 21 de diciembre de 2011;103(24):1827-39.
75. Alberg AJ, Brock MV, Ford JG, Samet JM, Spivack SD. Epidemiology of lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* mayo de 2013;143(5 Suppl):e1S-e29S.
76. Ahrens W, Merletti F. A standard tool for the analysis of occupational lung cancer in epidemiologic studies. *Int J Occup Environ Health.* 1998;4(4):236-40.
77. Ben Khedher S, Neri M, Guida F, Matrat M, Cenée S, Sanchez M, et al. Occupational exposure to endotoxins and lung cancer risk: results of the ICARE Study. *Occup Environ Med.* septiembre de 2017;74(9):667-79.
78. Henderson V, Enterline PE. An unusual mortality experience in cotton textile workers. *J Occup Med Off Publ Ind Med Assoc.* septiembre de 1973;15(9):717-9.
79. Huang X. Cotton dust exposure and risk of lung cancer: A meta-analysis of observational studies. *Medicine (Baltimore).* abril de 2020;99(14):e19565.
80. Lenters V, Basinas I, Beane-Freeman L, Boffetta P, Checkoway H, Coggon D, et al. Endotoxin exposure and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis of the

- published literature on agriculture and cotton textile workers. *Cancer Causes Control CCC*. abril de 2010;21(4):523-55.
81. Lange JH, Mastrangelo G, Fedeli U, Rylander R, Christiani DC. A benefit of reducing lung cancer incidence in women occupationally exposed to cotton textile dust. *Am J Ind Med*. abril de 2004;45(4):388-9; author reply 390.
 82. Mastrangelo G, Grange JM, Fadda E, Fedeli U, Buja A, Lange JH. Lung cancer risk: effect of dairy farming and the consequence of removing that occupational exposure. *Am J Epidemiol*. 1 de junio de 2005;161(11):1037-46.
 83. Heine H, Rietschel ET, Ulmer AJ. The biology of endotoxin. *Mol Biotechnol*. noviembre de 2001;19(3):279-96.
 84. Bishop RE. Fundamentals of endotoxin structure and function. *Contrib Microbiol*. 2005;12:1-27.
 85. Shamsollahi HR, Ghoochani M, Jaafari J, Moosavi A, Sillanpää M, Alimohammadi M. Environmental exposure to endotoxin and its health outcomes: A systematic review. *Ecotoxicol Environ Saf*. 15 de junio de 2019;174:236-44.
 86. Pankhurst LJ, Deacon LJ, Liu J, Drew GH, Hayes ET, Jackson S, et al. Spatial variations in airborne microorganism and endotoxin concentrations at green waste composting facilities. *Int J Hyg Environ Health*. septiembre de 2011;214(5):376-83.
 87. Tomasek L. Lung cancer risk from occupational and environmental radon and role of smoking in two Czech nested case-control studies. *Int J Environ Res Public Health*. 7 de marzo de 2013;10(3):963-79.
 88. Klebe S, Leigh J, Henderson DW, Nurminen M. Asbestos, Smoking and Lung Cancer: An Update. *Int J Environ Res Public Health*. 30 de diciembre de 2019;17(1):258.
 89. Rizzello E, Denti Pompiani I, Violante F, Boffetta P. Interaction between occupational exposure to diesel exhaust and tobacco smoking in determining lung cancer risk: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. 1 de enero de 2022;31(1):1-6.
 90. Park EJ, Lee H, Kim HC, Sheen SS, Koh SB, Park KS, et al. Residential Radon Exposure and Cigarette Smoking in Association with Lung Cancer: A Matched Case-Control Study in Korea. *Int J Environ Res Public Health*. 24 de abril de 2020;17(8):2946.
 91. Rodríguez-Martínez Á, Ruano-Ravina A, Torres-Durán M, Provencio M, Parente-Lamelas I, Vidal-García I, et al. Residential Radon and Small Cell Lung Cancer. Final Results of the Small Cell Study. *Arch Bronconeumol*. julio de 2022;58(7):542-6.

92. Torres-Durán M, Barros-Dios JM, Fernández-Villar A, Ruano-Ravina A. Residential radon and lung cancer in never smokers. A systematic review. *Cancer Lett.* 1 de abril de 2014;345(1):21-6.
93. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev.* 29 de marzo de 2021;10(1):89.
94. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ.* 20 de octubre de 2007;335(7624):806-8.
95. Rooney AA, Boyles AL, Wolfe MS, Bucher JR, Thayer KA. Systematic review and evidence integration for literature-based environmental health science assessments. *Environ Health Perspect.* julio de 2014;122(7):711-8.
96. DerSimonian R, Kacker R. Random-effects model for meta-analysis of clinical trials: an update. *Contemp Clin Trials.* febrero de 2007;28(2):105-14.
97. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ.* 13 de septiembre de 1997;315(7109):629-34.
98. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. [citado 21 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://training.cochrane.org/handbook>
99. Oficina Internacional del Trabajo. *Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones ISCO-68.* Ginebra; 1970.
100. Oficina Internacional del Trabajo. *Clasificación Internacional Uniforme de Ocupaciones ISCO-08.* Ginebra; 2012.
101. Christensen KY, Lavoué J, Rousseau MC, Siemiatycki J. Lack of a protective effect of cotton dust on risk of lung cancer: evidence from two population-based case-control studies. *BMC Cancer.* 2 de abril de 2015;15:212.
102. De Stefani E, Kogevinas M, Boffetta P, Ronco A, Mendilaharsu M. Occupation and the risk of lung cancer in Uruguay. *Scand J Work Environ Health.* octubre de 1996;22(5):346-52.
103. Ben Khedher S, Neri M, Guida F, Matrat M, Cenée S, Sanchez M, et al. Occupational exposure to textile dust and lung cancer risk: Results from the ICARE Study. *Am J Ind Med.* marzo de 2018;61(3):216-28.

104. Elci OC, Akpınar-Elci M, Alavanja M, Dosemeci M. Occupation and the risk of lung cancer by histologic types and morphologic distribution: a case control study in Turkey. *Monaldi Arch Chest Dis Arch Monaldi Mal Torace*. 2003;59(3):183-8.
105. Yenugadhati N, Birkett NJ, Momoli F, Krewski D. Occupations and lung cancer: a population-based case-control study in British Columbia. *J Toxicol Environ Health A*. 2009;72(10):658-75.
106. Zahm SH, Brownson RC, Chang JC, Davis JR. Study of lung cancer histologic types, occupation, and smoking in Missouri. *Am J Ind Med*. 1989;15(5):565-78.
107. Lerro CC, Koutros S, Andreotti G, Sandler DP, Lynch CF, Louis LM, et al. Cancer incidence in the Agricultural Health Study after 20 years of follow-up. *Cancer Causes Control CCC*. abril de 2019;30(4):311-22.
108. MacArthur AC, Le ND, Fang R, Band PR. Identification of occupational cancer risk in British Columbia: a population-based case-control study of 2,998 lung cancers by histopathological subtype. *Am J Ind Med*. marzo de 2009;52(3):221-32.
109. Ko J, Winslow MM, Sage J. Mechanisms of small cell lung cancer metastasis. *EMBO Mol Med*. 11 de enero de 2021;13(1):e13122.
110. Planchard D, Besse B. Lung cancer in never-smokers. *Eur Respir J*. mayo de 2015;45(5):1214-7.
111. Torok S, Hegedus B, Laszlo V, Hoda MA, Ghanim B, Berger W, et al. Lung cancer in never smokers. *Future Oncol Lond Engl*. octubre de 2011;7(10):1195-211.
112. Cattaneo A, Bellenghi M, Ferroni E, Mangia C, Marconi M, Rizza P, et al. Recommendations for the Application of Sex and Gender Medicine in Preclinical, Epidemiological and Clinical Research. *J Pers Med*. 27 de agosto de 2024;14(9):908.
113. Florez N, Kiel L, Riano I, Patel S, DeCarli K, Dhawan N, et al. Lung Cancer in Women: The Past, Present, and Future. *Clin Lung Cancer*. enero de 2024;25(1):1-8.
114. Remon J, Molina-Montes E, Majem M, Lianes P, Isla D, Garrido P, et al. Lung cancer in women: an overview with special focus on Spanish women. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Span Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex*. junio de 2014;16(6):517-28.
115. Basumallik N, Agarwal M. Small Cell Lung Cancer. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 29 de agosto de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482458/>

116. Ganti AKP, Loo BW, Bassetti M, Blakely C, Chiang A, D'Amico TA, et al. Small Cell Lung Cancer, Version 2.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Cancer Netw JNCCN*. diciembre de 2021;19(12):1441-64.
117. Dahabreh IJ, Trikalinos TA, Paulus JK. Parity and risk of lung cancer in women: systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Lung Cancer Amst Neth [Internet]*. mayo de 2012 [citado 6 de abril de 2025];76(2):150-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5558442/>
118. Hu Y, Gu S, Bu Z, Liu Z, Dong J, Shi J, et al. Effect of exercise for patients with advanced lung cancer and cancer-related fatigue: A systematic review and meta-analysis. *J Sport Health Sci*. 4 de diciembre de 2024;14:101017.
119. Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ*. 29 de enero de 2005;330(7485):223.
120. Straif K, Benbrahim-Tallaa L, Baan R, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, et al. A review of human carcinogens--Part C: metals, arsenic, dusts, and fibres. *Lancet Oncol*. mayo de 2009;10(5):453-4.
121. Hamra GB, Guha N, Cohen A, Laden F, Raaschou-Nielsen O, Samet JM, et al. Outdoor particulate matter exposure and lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect*. septiembre de 2014;122(9):906-11.
122. Wang X, Piantadosi S, Le-Rademacher J, Mandrekar SJ. Statistical Considerations for Subgroup Analyses. *J Thorac Oncol Off Publ Int Assoc Study Lung Cancer*. marzo de 2021;16(3):375-80.
123. Carlson RB, Martin JR, Beckett RD. Ten simple rules for interpreting and evaluating a meta-analysis. *PLoS Comput Biol*. septiembre de 2023;19(9):e1011461.
124. Wan W, Peters S, Portengen L, Olsson A, Schüz J, Ahrens W, et al. Occupational Benzene Exposure and Lung Cancer Risk: A Pooled Analysis of 14 Case-Control Studies. *Am J Respir Crit Care Med*. 15 de enero de 2024;209(2):185-96.
125. Olsson A, Guha N, Bouaoun L, Kromhout H, Peters S, Siemiatycki J, et al. Occupational Exposure to Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Lung Cancer Risk: Results from a Pooled Analysis of Case-Control Studies (SYNERGY). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1 de julio de 2022;31(7):1433-41.
126. Olsson AC, Gustavsson P, Kromhout H, Peters S, Vermeulen R, Brüske I, et al. Exposure to diesel motor exhaust and lung cancer risk in a pooled analysis from case-control studies in Europe and Canada. *Am J Respir Crit Care Med*. 1 de abril de 2011;183(7):941-8.

127. Hosseini B, Olsson A, Bouaoun L, Hall A, Hadji M, Rashidian H, et al. Lung cancer risk in relation to jobs held in a nationwide case-control study in Iran. *Occup Environ Med.* diciembre de 2022;79(12):831-8.
128. Xu M, Ho V, Lavoué J, Olsson A, Schüz J, Richardson L, et al. Prevalent occupational exposures and risk of lung cancer among women: Results from the application of the Canadian Job-Exposure Matrix (CANJEM) to a combined set of ten case-control studies. *Am J Ind Med.* marzo de 2024;67(3):200-13.
129. Samanic CM, Kogevinas M, Silverman DT, Tardón A, Serra C, Malats N, et al. Occupation and bladder cancer in a hospital-based case-control study in Spain. *Occup Environ Med.* mayo de 2008;65(5):347-53.
130. Bhatti P, Newcomer L, Onstad L, Teschke K, Camp J, Morgan M, et al. Wood dust exposure and risk of lung cancer. *Occup Environ Med.* agosto de 2011;68(8):599-604.
131. Peters S, Kromhout H, Olsson AC, Wichmann HE, Brüske I, Consonni D, et al. Occupational exposure to organic dust increases lung cancer risk in the general population. *Thorax.* febrero de 2012;67(2):111-6.
132. Astrakianakis G, Seixas NS, Ray R, Camp JE, Gao DL, Feng Z, et al. Lung cancer risk among female textile workers exposed to endotoxin. *J Natl Cancer Inst.* 7 de marzo de 2007;99(5):357-64.
133. Elshaer N, Foda N, Shehata S. Respiratory symptoms and pulmonary function impairment among textile industry workers in Alexandria, Egypt. *J Public Health Afr.* 31 de octubre de 2023;14(10):2741.
134. Patel PH, Yarrarapu SNS, Anjum F. Byssinosis. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [citado 7 de abril de 2025]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519549/>
135. Malmberg P, Rask-Andersen A, Rosenhall L. Exposure to microorganisms associated with allergic alveolitis and febrile reactions to mold dust in farmers. *Chest.* abril de 1993;103(4):1202-9.
136. Rask-Andersen A. Allergic alveolitis in Swedish farmers. *Ups J Med Sci.* 1989;94(3):271-85.
137. Corbin M, McLean D, Mannetje A 't, Dryson E, Walls C, McKenzie F, et al. Lung cancer and occupation: A New Zealand cancer registry-based case-control study. *Am J Ind Med.* febrero de 2011;54(2):89-101.

138. Boffetta P, Gridley G, Gustavsson P, Brennan P, Blair A, Ekström AM, et al. Employment as butcher and cancer risk in a record-linkage study from Sweden. *Cancer Causes Control CCC*. agosto de 2000;11(7):627-33.
139. Durusoy R, Boffetta P, Mannetje A 't, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, et al. Lung cancer risk and occupational exposure to meat and live animals. *Int J Cancer*. 15 de mayo de 2006;118(10):2543-7.
140. Guida F, Papadopoulos A, Menvielle G, Matrat M, Févotte J, Cénéé S, et al. Risk of lung cancer and occupational history: results of a French population-based case-control study, the ICARE study. *J Occup Environ Med*. septiembre de 2011;53(9):1068-77.
141. Richiardi L, Boffetta P, Simonato L, Forastiere F, Zambon P, Fortes C, et al. Occupational risk factors for lung cancer in men and women: a population-based case-control study in Italy. *Cancer Causes Control CCC*. abril de 2004;15(3):285-94.
142. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to humans. *Dry Cleaning, Some Chlorinated Solvents and Other Industrial Chemicals*. Vol. 63. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1995.
143. Takkouche B, Regueira-Méndez C, Montes-Martínez A. Risk of cancer among hairdressers and related workers: a meta-analysis. *Int J Epidemiol*. diciembre de 2009;38(6):1512-31.
144. Valls-Llobet C. *Mujeres invisibles para la medicina: desvelando nuestra salud*. Capitán Swing; 2020.
145. Lee HE, Zaitseva M, Kim EA, Kawachi I. Cancer Incidence by Occupation in Korea: Longitudinal Analysis of a Nationwide Cohort. *Saf Health Work*. marzo de 2020;11(1):41-9.
146. 't Mannetje A, Pearce N. Bladder cancer risk in sales workers: artefact or cause for concern? *Am J Ind Med*. marzo de 2006;49(3):175-86.
147. Hadkhale K, MacLeod J, Demers PA, Martinsen JI, Weiderpass E, Kjaerheim K, et al. Occupational variation in incidence of bladder cancer: a comparison of population-representative cohorts from Nordic countries and Canada. *BMJ Open*. 4 de agosto de 2017;7(8):e016538.
148. Zare Sakhvidi MJ, Lequy E, Goldberg M, Jacquemin B. Air pollution exposure and bladder, kidney and urinary tract cancer risk: A systematic review. *Environ Pollut Barking Essex* 1987. diciembre de 2020;267:115328.
149. Lim EH, Franklin P, Trevenen ML, Nieuwenhuijsen M, Yeap BB, Almeida OP, et al. Exposure to low-level ambient air pollution and the relationship with lung and bladder

- cancer in older men, in Perth, Western Australia. *Br J Cancer*. octubre de 2023;129(9):1500-9.
150. Pizzato M, Martinsen JI, Heikkinen S, Vignat J, Lynge E, Sparén P, et al. Socioeconomic status and risk of lung cancer by histological subtype in the Nordic countries. *Cancer Med*. abril de 2022;11(8):1850-9.
151. Sandström N, Johansson M, Jekunen A, Andersén H. Socioeconomic status and lifestyle patterns in the most common cancer types-community-based research. *BMC Public Health*. 5 de septiembre de 2023;23(1):1722.
152. Clegg LX, Reichman ME, Miller BA, Hankey BF, Singh GK, Lin YD, et al. Impact of socioeconomic status on cancer incidence and stage at diagnosis: selected findings from the surveillance, epidemiology, and end results: National Longitudinal Mortality Study. *Cancer Causes Control CCC*. mayo de 2009;20(4):417-35.
153. Hastert TA, Beresford SAA, Sheppard L, White E. Disparities in cancer incidence and mortality by area-level socioeconomic status: a multilevel analysis. *J Epidemiol Community Health*. febrero de 2015;69(2):168-76.
154. de Groot P, Munden RF. Lung cancer epidemiology, risk factors, and prevention. *Radiol Clin North Am*. septiembre de 2012;50(5):863-76.
155. Chovil AC. Occupational lung cancer and smoking: a review in the light of current theories of carcinogenesis. *Can Med Assoc J*. 8 de septiembre de 1979;121(5):548-50, 553-5.
156. Risch HA, Howe GR, Jain M, Burch JD, Holowaty EJ, Miller AB. Are female smokers at higher risk for lung cancer than male smokers? A case-control analysis by histologic type. *Am J Epidemiol*. 1 de septiembre de 1993;138(5):281-93.
157. Nielsen LS, Bælum J, Rasmussen J, Dahl S, Olsen KE, Albin M, et al. Occupational asbestos exposure and lung cancer--a systematic review of the literature. *Arch Environ Occup Health*. 2014;69(4):191-206.
158. Kurihara N, Wada O. Silicosis and smoking strongly increase lung cancer risk in silica-exposed workers. *Ind Health*. julio de 2004;42(3):303-14.
159. Kelly-Reif K, Sandler DP, Shore D, Schubauer-Berigan M, Troester M, Nylander-French L, et al. Lung and extrathoracic cancer incidence among underground uranium miners exposed to radon progeny in the Příbram region of the Czech Republic: a case-cohort study. *Occup Environ Med*. febrero de 2022;79(2):102-8.
160. Steenland K. Age specific interactions between smoking and radon among United States uranium miners. *Occup Environ Med*. marzo de 1994;51(3):192-4.

161. Xue Y, Jiang Y, Jin S, Li Y. Association between cooking oil fume exposure and lung cancer among Chinese nonsmoking women: a meta-analysis. *OncoTargets Ther.* 2016;9:2987-92.
162. Huang J, Yue N, Shi N, Wang Q, Cui T, Ying H, et al. Influencing factors of lung cancer in nonsmoking women: systematic review and meta-analysis. *J Public Health Oxf Engl.* 27 de junio de 2022;44(2):259-68.
163. Jahn I, Ahrens W, Brüske-Hohlfeld I, Kreuzer M, Möhner M, Pohlabein H, et al. Occupational risk factors for lung cancer in women: results of a case-control study in Germany. *Am J Ind Med.* julio de 1999;36(1):90-100.
164. Pérez-Ríos M, Schiaffino A, López MJ, Nebot M, Galán I, Fu M, et al. Questionnaire-based second-hand smoke assessment in adults. *Eur J Public Health.* octubre de 2013;23(5):763-7.
165. Burns CJ, Juberg DR. Cancer and occupational exposure to pesticides: an umbrella review. *Int Arch Occup Environ Health.* julio de 2021;94(5):945-57.
166. Baker P, Inskip H, Coggon D. Lymphatic and hematopoietic cancer in teachers. *Scand J Work Environ Health.* febrero de 1999;25(1):5-17.
167. Nur N. Breast cancer knowledge and screening behaviors of the female teachers. *Women Health.* enero de 2010;50(1):37-52.
168. Jung JKH, Feinstein SG, Palma Lazgare L, Macleod JS, Arrandale VH, McLeod CB, et al. Examining lung cancer risks across different industries and occupations in Ontario, Canada: the establishment of the Occupational Disease Surveillance System. *Occup Environ Med.* agosto de 2018;75(8):545-52.
169. Martin-Gisbert L, Candal-Pedreira C, García-Talavera San Miguel M, Pérez-Ríos M, Barros-Dios J, Varela-Lema L, et al. Radon exposure and its influencing factors across 3,140 workplaces in Spain. *Environ Res.* 15 de diciembre de 2023;239(Pt 2):117305.
170. Branco PTBS, Martin-Gisbert L, Sá JP, Ruano-Raviña A, Barros-Dios J, Varela-Lema L, et al. Quantifying indoor radon levels and determinants in schools: A case study in the radon-prone area Galicia-Norte de Portugal Euroregion. *Sci Total Environ.* 15 de julio de 2023;882:163566.
171. Ministerio de la Presidencia. Orden de 7 de diciembre de 2001 por la que se modifica el anexo I del Real Decreto 1406/1989, de 10 de noviembre, por el que se imponen limitaciones a la comercialización y al uso de ciertas sustancias y preparados peligrosos [Internet]. Sec. 1, Orden dic 14, 2001 p. 47156-7. Disponible en: [https://www.boe.es/eli/es/o/2001/12/07/\(1\)](https://www.boe.es/eli/es/o/2001/12/07/(1))

172. Johnson ES, Fischman HR, Matanoski GM, Diamond E. Occurrence of cancer in women in the meat industry. *Br J Ind Med*. septiembre de 1986;43(9):597-604.
173. Townsend EA, Miller VM, Prakash YS. Sex differences and sex steroids in lung health and disease. *Endocr Rev*. febrero de 2012;33(1):1-47.
174. Fuentes N, Silva Rodriguez M, Silveyra P. Role of sex hormones in lung cancer. *Exp Biol Med* Maywood NJ. octubre de 2021;246(19):2098-110.
175. Stücker I, Martin D, Neri M, Laurent-Puig P, Blons H, Antoine M, et al. Women Epidemiology Lung Cancer (WELCA) study: reproductive, hormonal, occupational risk factors and biobank. *BMC Public Health*. 17 de abril de 2017;17(1):324.
176. Kligerman S, White C. Epidemiology of lung cancer in women: risk factors, survival, and screening. *AJR Am J Roentgenol*. febrero de 2011;196(2):287-95.
177. Patel JD. Lung cancer in women. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 de mayo de 2005;23(14):3212-8.
178. Planchard D, Loriot Y, Goubar A, Commo F, Soria JC. Differential expression of biomarkers in men and women. *Semin Oncol*. diciembre de 2009;36(6):553-65.
179. Leng S, Thomas CL, Snider AM, Picchi MA, Chen W, Willis DG, et al. Radon Exposure, IL-6 Promoter Variants, and Lung Squamous Cell Carcinoma in Former Uranium Miners. *Environ Health Perspect*. abril de 2016;124(4):445-51.
180. Rubin SA. Lung cancer: past, present, and future. *J Thorac Imaging*. diciembre de 1991;7(1):1-8.
181. Curiel-García T, Rey-Brandariz J, Varela-Lema L, Ruano-Ravina A, Candal-Pedreira C, Mourino N, et al. Asbestos exposure and small cell lung cancer: Systematic review and meta-analysis. *J Occup Environ Hyg*. octubre de 2023;20(10):427-38.
182. Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A, Pérez-Ríos M, Castro-Bernárdez M, Abal-Arca J, Tojo-Castro M. Residential radon exposure, histologic types, and lung cancer risk. A case-control study in Galicia, Spain. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. junio de 2012;21(6):951-8.

PARTE IX: ANEXOS

Tabla Suplementaria 1. Características principales de los estudios que se incluyen en el análisis de sensibilidad

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO				CARACTERÍSTICAS DE LOS PARTICIPANTES		VALORACIÓN DE LA ASOCIACIÓN	
Autor, año publicación	País	Periodo de reclutamiento	Diseño del estudio	Casos expuestos‡ (n, sexo y edad)	Controles‡ (n y fuente)	Datos de la ocupación	Variables de ajuste
Zahm et al, 1989 (106)	EEUU	1980-1985	Casos y controles	33 hombres; edad: <59-70 años y más	476 controles hospitalarios con cáncer [†]	Agricultura. Los datos de ocupación se obtuvieron al diagnóstico y procedían de informes médicos del Missouri Cancer Registry. La ocupación fue codificada según el código de ocupación censal.	Edad y consumo de tabaco
Elci et al, 2003 (104)	Turquía	1979-1984	Casos y controles	9 hombres; edad: N/E	1.354 controles con y sin cáncer*	Industria textil. No especifica cómo se obtuvieron los datos de ocupación. La ocupación fue codificada según el Standard Occupational Classification (SOC) de EEUU.	Edad y consumo de tabaco
MacArthur et al, 2009 (108)	Canadá	1983-1990	Casos y controles	33 hombres y mujeres; edad: 20 años y más.	10. 223 ^a controles poblacionales con cáncer [‡]	Agricultura, horticultura y ganadería. Los datos de ocupación se obtuvieron de cuestionarios de autodeclaración. Ocupación codificada según el Canadian Standard Occupational Classification (SOC).	Etnicidad, encuestado proxy, duración del consumo de tabaco (8 años) y situación de consumo de alcohol.
Yenugadhati, et al, 2009 (105)	Canadá	1983-1990	Casos y controles	126 hombres; edad: 20-80 años y más.	8.013 ^a Controles poblacionales con cáncer ⁿ	Agricultura, horticultura y ganadería. Los datos de ocupación se obtuvieron de cuestionarios de autodeclaración. La ocupación fue codificada según el Canadian Standard Occupational Classification (SOC).	Consumo de tabaco (paquete/año), nivel educativo, etnicidad, encuestado proxy, edad al diagnóstico y año del diagnóstico.
Lerro et al, 2019 (107)	EEUU	1993-1997	Cohortes	138 hombres y mujeres; edad: <55-75 años y más	N/A	Aplicadores privados de plaguicidas, expuestos a insecticidas, fungicidas, fumigantes o endotoxinas (crianza de animales o exposición a polvo de cereales), y el CPCP. Los datos de ocupación se obtuvieron de cuestionarios de autodeclaración.	Edad, años, raza y sexo

Abreviaturas: EEUU, Estados Unidos de América; CPCP, cáncer de pulmón de célula pequeña; N/A, no aplica.

[†]El número incluye a los controles de referencia para los casos de cáncer de pulmón. Se excluyen los siguientes tipos de cáncer: labio, cavidad oral, esófago, pulmón, vejiga, lugares mal definidos y desconocidos

* Se incluyeron pacientes con linfoma de Hodgkin, sarcoma de tejidos blandos, cáncer de piel sin ser melanoma, cáncer de testículos, cáncer óseo y de mama

^aEs el número total de controles incluidos en el estudio. No especifica el número de controles de referencia según el subtipo histológico

[‡]Se excluyen los cánceres ginecológicos y de mama

ⁿ Se excluyen cánceres fuertemente relacionados con el tabaco (leucemia mieloide, labio, cavidad oral, faringe, cavidad nasal, senos nasales, laringe, esófago, estómago, hígado, páncreas, vejiga y riñón).

9.1 ÍNDICE DE TABLAS


Tabla 1. Estrategia de búsqueda.....	41
Tabla 2. Estudios originales incluidos en el pooling.....	46
Tabla 3. Agrupación de ocupaciones codificadas según la ISCO-68	49
Tabla 4. Agrupación de ocupaciones codificadas según la ISCO-08	51
Tabla 5. Características de los estudios incluidos en el metaanálisis	57
Tabla 6. Análisis de sensibilidad tras eliminar cada uno de los estudios.....	60
Tabla 7. Descripción de la muestra en mujeres.....	62
Tabla 8. Descripción de la muestra en hombres	63
Tabla 9. Regresiones logísticas para mujeres y hombres.....	64
Tabla 10. Grupos principales (ISCO-68), consumo de tabaco y riesgo de cáncer de pulmón.....	65
Tabla 11. Grupos principales (ISCO-68), radón residencial y riesgo de cáncer de pulmón.....	67
Tabla 12. Descripción de la población según el tipo histológico y la ocupación principal	68
Tabla 13. Ocupación ejercida durante mayor tiempo.	69
Tabla 14. Análisis por tipo histológico más frecuente	71

9.2 ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo de los estudios incluidos siguiendo la guía prisma 2020.....	55
Figura 2. Forest plot del metaanálisis de efectos aleatorios de la asociación entre exposición a ocupacional a endotoxinas y cáncer de pulmón de célula pequeña.	59
Figura 3. Funnel plot de los estudios incluidos en el metaanálisis.	60
Figura 4. Forest plot del metaanálisis de efectos aleatorios incluyendo los 5 estudios que valoraban asociación entre ocupaciones del sector agrícola/ganadero, sin considerar el agente de exposición.	61

9.3 ARTÍCULOS PUBLICADOS

Artículo 1. Mourino, N., Varela-Lema, L., Ruano-Ravina, A., Peiteado, C., Candal-Pedreira, C., Rey-Brandariz, J., Torres-Cadavid, E., García, G., & Pérez-Ríos, M. (2024). **Occupational exposure to endotoxins and small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis.** Journal of toxicology and environmental health. Part B, Critical reviews, 27(3), 91–105



Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B
Critical Reviews


ISSN: (Print) (Online) Journal homepage: www.tandfonline.com/journals/uteb20


Occupational exposure to endotoxins and small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis


Nerea Mourino, Leonor Varela-Lema, Alberto Ruano-Ravina, Cristina Peiteado, Cristina Candal-Pedreira, Julia Rey-Brandariz, Eliana Torres-Cadavid, Guadalupe García & Mónica Pérez-Ríos


To cite this article: Nerea Mourino, Leonor Varela-Lema, Alberto Ruano-Ravina, Cristina Peiteado, Cristina Candal-Pedreira, Julia Rey-Brandariz, Eliana Torres-Cadavid, Guadalupe García & Mónica Pérez-Ríos (2024) Occupational exposure to endotoxins and small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis, Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B, 27:3, 91-105, DOI: [10.1080/10937404.2024.2316151](https://doi.org/10.1080/10937404.2024.2316151)


To link to this article: <https://doi.org/10.1080/10937404.2024.2316151>


 Published online: 18 Feb 2024.


 Submit your article to this journal [↗](#)

 Article views: 297

 View related articles [↗](#)

 View Crossmark data [↗](#)

 Citing articles: 1 View citing articles [↗](#)

**USC**
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

Full Terms & Conditions of access and use can be found at
<https://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=uteb20>



Occupational exposure to endotoxins and small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis

Nerea Mourino^a, Leonor Varela-Lema^{a,b,c}, Alberto Ruano-Ravina^{a,b,c}, Cristina Peiteado^a, Cristina Candal-Pedreira^{a,c}, Julia Rey-Brandariz^{a,c}, Eliana Torres-Cadauid^a, Guadalupe García^a, and Mónica Pérez-Ríos^{a,b,c}

^aDepartment of Preventive Medicine and Public Health, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain; ^bHealth Research Institute of Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela, Spain; ^cConsortium for Biomedical Research in Epidemiology and Public Health (CIBERESP), Madrid, Spain

ABSTRACT

The relationship of occupational exposure to endotoxins with different histologic subtypes of lung cancer has not been established. Our objective was to conduct a systematic review with meta-analysis to assess the effect of exposure to endotoxins on the development of small cell lung cancer (SCLC). A bibliographic search was conducted using MEDLINE, Embase, CENTRAL, and Web of Science databases until December 2022, including all cohort and/or case-control studies that examined occupational exposure to endotoxins and SCLC. Risk of bias was assessed using the U.S. Office of Health Assessment and Translation tool. A random effects model was applied, publication bias were assessed, and a sensitivity analysis was conducted. Four papers were selected for meta-analysis purposes. A total of 144 incident cases of SCLC and 897 population or hospital controls were included. Occupational exposure to endotoxins was considered for textile/leather industry and agricultural sector workers exposed to endotoxins originating from wool, cotton, or leather dust. Except for one study, all investigations were classified as having a low probability of risk of biases. The results of the meta-analysis were not statistically significant (pooled OR: 0.86; 95% CI:0.69-1.08). In addition, neither between-study heterogeneity ($I^2=0\%$; $p=0.92$) nor publication bias was observed ($p=0.49$). The results of the sensitivity analysis, after including five studies that assessed the risk of SCLC among textile industry and crop/livestock farm workers (not specifically exposed to endotoxins), showed a negative statistically non-significant association and low between-study heterogeneity (pooled OR: 0.90; 95% CI:0.79-1.02; $I^2=22\%$; $p=0.23$). Subjects exposed to occupational exposure to endotoxins seem to exhibit a negative association with the development of SCLC, although the results are not conclusive.

KEYWORDS

Occupational exposure; endotoxins; small cell carcinoma; case-control studies; meta-analysis



Introduction

Cancer is the second leading cause of death worldwide after cardiovascular diseases (Sung et al. 2021). In 2020, there were 9.3 million new cases and approximately 10 million cancer-related deaths globally. In terms of different types of cancer, lung cancer (LC) continues to be the leading cause of cancer-related death globally, both in men and women (Sung et al. 2021). Histologically, LC may be divided into two categories: non-small cell lung cancer (NSCLC) (which fundamentally includes adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, and large cell carcinoma); and small cell lung cancer (SCLC) or microcytic cancer (Oser et al. 2015). SCLC is considered a different entity than NSCLC by cancer care organizations (i.e. the

American Cancer Society and American Lung Association) due to its different clinical, molecular, and therapeutic features and is usually studied apart in clinical trials.

Although SCLC represents less than 15% of all LC cases (Oser et al. 2015), this disease is nevertheless the histologic subtype with the worst prognosis (Ko, Winslow, and Sage 2021). Once diagnosed, the mean survival is 7–12 months, since approximately 70% of individuals develop metastasis, mainly in lymph nodes, brain, liver, and bone (Ko, Winslow, and Sage 2021).

While smoking is the main risk factor for SCLC (Lubin and Blot 1984; Osann, Lowery, and Schell 2000), longitudinal studies have demonstrated that home, environmental, or occupational exposures to different agents, such as endotoxins, wood

CONTACT Leonor Varela-Lema  leonor.varela@usc.es  Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain

© 2024 Taylor & Francis

dust, cotton textiles, and asbestos, might also influence the risk of suffering from SCLC (Lenters et al. 2010; MacArthur et al. 2009; Olsson et al. 2017; Vallières et al. 2015). However, few studies have been conducted on subjects with SCLC (Rodríguez-Martínez et al. 2022).

Endotoxins may be encountered either through occupational exposure, typically found in dust (especially in cotton, wool, and leather), or through environmental exposure, present in the air, drinking water, processed foods, and other sources (May, Romberger, and Poole 2012; Shamsollahi et al. 2019). Exposure to endotoxins generally occurs through inhalation of contaminated particles, with concentrations being higher in work settings than in the environment (Shamsollahi et al. 2019). Previously, Lenters et al. (2010) demonstrated that endotoxin exposure occurs frequently among textile industry and agricultural or livestock sector workers.

Investigators who showed a lower risk of LC in textile and agricultural workers attributed the lower risk to (1) “healthy worker effect”, (2) lower smoking rates, and/or (3) incomplete adjustment of smoking (Henderson and Enterline 1973; Koskela, Klockars, and Järvinen 1990). However, Enterline et al. (1985) postulated that the lower rates might result from the anticancer effects of exposure to organic dusts that contain endotoxins. To date, the impact that exposure to endotoxins has on the development of LC has not been well established (Huang 2020; Lenters et al. 2010). In 1990, the International Agency for Research on Cancer (IARC) concluded that, albeit with a limited degree of evidence, work in the textile industry possibly involved carcinogenic exposures for humans (IARC Group 2B) (IARC 1990). In 2012, IARC concluded that leather dust, which contains endotoxins, was carcinogenic for humans (cancer of the nasal cavity and paranasal sinus) (IARC Group 1) (IARC 2012).

With respect to endotoxin exposure and LC, a meta-analysis published in 2010 indicated that occupational exposure in cotton textile production and agriculture was associated with a reduced risk of LC (Lenters et al. 2010). Some investigators reported that cumulative exposure to endotoxins exerted an antitumoral effect due, essentially, to activation of the immune system response and the

ensuing inhibition of cancer cell growth (Lenters et al. 2010). There is insufficient scientific evidence on the association between occupational exposure to different agents and SCLC. Data on this association arise from the analysis of subgroups by histologic subtype of LC in studies whose main aim was to assess the effect on LC; consequently, the number of cases of workers with SCLC included in these studies is limited (Boulanger et al. 2018; MacArthur et al. 2009; Olsson et al. 2017; Vallières et al. 2015).

Bearing in mind the late diagnosis and nature of SCLC, often metastatic, there is a need for more studies to expand current knowledge on its risk factors, specifically those posed by occupational exposures, in order to protect workers, facilitate their early diagnosis, and ultimately increase their survival rates. The aim of this study was thus to conduct a systematic review and meta-analysis, so as to be able to assess the effect that occupational exposure to endotoxins and/or the occupations of crop/livestock farmer and textile/leather worker exerts on development of SCLC.

Material and methods

A systematic review and meta-analysis was conducted following the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA 2020) guidelines (Page et al. 2021). The review protocol was registered in the PROSPERO database (registration number: CRD42021250959). The bibliography search protocol includes one additional database (Web of Science) than the one originally registered. This served to enhance the study quality.

Search strategy

A literature search was undertaken up to December 2022 in MEDLINE (PubMed), EMBASE, CENTRAL, and Web of Science databases, after applying a predesigned search strategy drawn up by three experts in this field of research (Supplementary Table S1). To locate the relevant records, we used a search strategy that combined MeSH terms and free terms. The MeSH terms included “occupations,” “occupational diseases,” “occupational exposure,” and “small cell lung

carcinoma.” In addition to these MeSH terms, we included the following free terms: “occupation*,” “work*,” “small cell lung cancer,” and “lung cancer microcytic.” The term “endotoxins” was not included in the search to avoid excluding studies that assessed occupation but did not include this term. In addition, we reviewed IARC monographs, and the bibliographic references cited by the papers selected, to ensure inclusion of all possible studies. No restrictions were applied in terms of country, study period, study design, or language.

Inclusion/exclusion criteria

For the main metanalysis, papers that assessed the association between occupational exposure to endotoxins and SCLC were included. Original articles were selected that complied with the PECOS (Population, Exposure, Comparator, Outcome and Study design) criteria, taking into account the following question: “In the adult population, what is the effect of occupational exposure to endotoxins on the development of SCLC, in comparison with those who are not exposed in the workplace?” *Population*: adults, defined as persons aged 16 years and over; *Exposure*: occupational exposure to endotoxins in the textile/leather industry and crop/livestock farming sector; *Comparator*: adult workers not exposed to endotoxins present in wool, cotton, leather, or textile dust; *Outcome*: risk posed by occupational exposure to endotoxins on development of SCLC; and *Study design*: cohort or case-control studies that reported the relative risks (RRs) or odds ratios (ORs), along with their 95% confidence intervals (95% CIs), of developing SCLC among workers exposed to endotoxins, or alternatively with sufficient data to calculate the RRs or ORs.

To carry out a further analysis, studies were also identified that, while not specifying the exposure agent, assessed the risk of SCLC among textile/leather industry and crop/livestock farming sector workers.

The following investigations were excluded with (1) no anatomopathological confirmation of SCLC, (2) those that assessed the risk of SCLC in industries or occupational tasks without differentiating by occupation or exposure agent, and (3) those that assessed occupational

exposures to different agents without providing individual outcomes for endotoxins. The following were similarly excluded: studies published in languages other than English, Spanish, Portuguese, Italian, and French; and communications to conferences, letters to the Editor, opinion articles, narrative reviews, cross-sectional studies, case series, simulation studies, and retracted papers.

Selection of studies

After database search and elimination of duplicates, three authors (NM, LVL, MPR), reviewed separately the titles and abstracts of all the papers to identify potentially relevant articles. These were independently read at full text by each of the three authors to select studies fulfilling eligibility criteria. Discrepancies, whether regarding eligibility or interpretation of the data, were settled by consensus.

Data extraction and analysis of results

Working independently, two of the authors (NM, MPR) manually extracted the data from the studies selected, using a pre-designed extraction sheet adapted to the STROBE checklist (von Elm et al. 2007). The third author (LVL) reviewed the extraction of data. Differences of opinion were discussed and settled by agreement among the three (NM, MPR, LVL). For each study, data were extracted on a) study characteristics: author, year of publication, country, and enrollment period; b) characteristics of the participants: number of cases with SCLC, including gender and age; number of controls selected and their source (population vs. hospital); and occupation of cases (textile/leather industry or crop/livestock farming sector worker); c) characteristics of the exposure: exposure agent (endotoxins, or more specifically, cotton, wool, or leather dust); definition of exposure and measure of exposure; d) analysis and study quality: variables of adjustment and risk of biases. In cases where a single study assessed occupational exposure to different natural or textile fibers, data were extracted independently in line with the exposure agent.

Assessment of the quality of studies included in the meta-analysis

Risk of biases was assessed using the U.S. Office of Health Assessment and Translation (OHAT) tool for case-control studies (Rooney et al. 2014). The following biases were considered: selection bias, confounding bias, inclusion/exclusion bias, detection bias, and selective reporting bias. Two independent researchers (NM, MPR) assessed each of the biases individually for each study; discrepancies were settled by a third researcher (LVL). Finally, a global score was obtained which made it possible to classify the study as follows: a) definitely low risk of bias; b) probably low risk of bias; c) definitely high risk of bias; and d) probably high risk of bias. The OHAT risk of bias tool complies with the quality requirements for quantitative exposure assessments in human observational studies (Vlaanderen et al. 2008).

Data analysis

To perform the meta-analysis, RRs or ORs and their 95% CIs were extracted and calculated for each of the studies included. In the investigations that differentiated by gender, a single global estimator was calculated. In studies that coded occupations according to a professional classification system, and provided several estimators of risk by professional group, the main group which included a higher number of cases was selected. Where an investigation differentiated between population controls and cancer controls, the risk estimations based upon population controls were selected. If the study considered frequency of exposure, the estimator that included exposure “at some time,” was selected in order to standardize the results.

For normalization of the distribution of risks, these were transformed logarithmically before being combined. Between-study heterogeneity was assessed using the Cochrane Q test and the estimation of the I^2 statistic. A p -value <0.1 indicates the presence of heterogeneity, and this can be classified as low (0–30%), moderate (>30–60%), substantial (>60–90%), or considerable (>90–100%) (Bowden et al. 2011; Higgins et al. 2021). A random effects model was selected, applying DerSimonian and Kacker (2007) method, taking into account the

low number of studies selected, and the possible heterogeneity between them. Presence of publication bias was analyzed using the funnel plot and Egger’s regression asymmetry test (Egger et al. 1997; Higgins et al. 2021); a p -value <0.1 was considered indicative of risk of publication bias. Two sensitivity analyses were performed: one, by sequential exclusion of the studies included in order to examine the influence of a given study on the final estimate; and the other, by including investigations that assessed risk of SCLC among textile/leather industry or crop/livestock farming sector workers, without specifying the exposure agent, in order to evaluate possible variations in risk of SCLC estimated in the principal meta-analysis. All analyses were performed using the RevMan software (Version 5.4.1; Cochrane Collaboration, Oxford, United Kingdom), EPIDAT and STATA v17 programs.

Results

Search results

Based upon the literature search, 58 potentially relevant papers were identified; after reviewing the titles and abstracts, 13 studies were judged eligible for a full-text review (Figure 1). Five investigations included crop/livestock farm workers (crop, livestock, and fruit and vegetable farmers, and private pesticide applicators) and textile industry workers (Elci et al. 2003; Lerro et al. 2019; MacArthur et al. 2009; Yenugadhathi et al. 2009; Zahm et al. 1989) but did not consider the specific effect of occupational exposure to endotoxins on SCLC (solely the effect of occupation *per se*) (Supplementary Table S2). Finally, four papers, which assessed the association between exposure to endotoxins and SCLC, were selected for the meta-analysis. However, one of these included the results of two studies with different participants, enrollment periods (1979–1986 vs. 1996–2002), and exposure agents (cotton and wool dust) (De Stefani et al. 1996); thus, data from this paper were extracted independently, after subdividing it into four investigations: (1) Study 1 with participants exposed to cotton dust; (2) Study 1 with participants exposed to wool dust; (3) Study 2 with participants exposed to cotton dust; and (4) Study 2 with participants exposed to wool dust (Table 1)

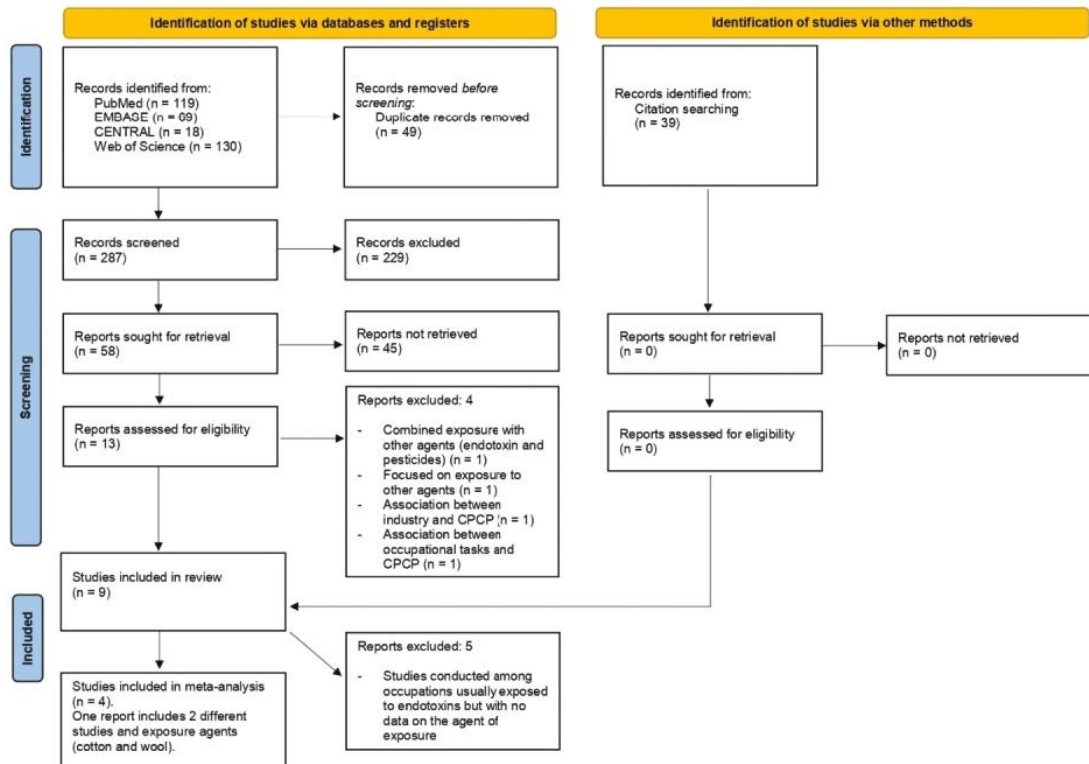


Figure 1. Flow chart of the studies included, in accordance with the PRISMA 2020 guidelines.

Characteristics of included studies

All the investigations included in the meta-analysis were case-control studies. Two were undertaken in Europe (France), two in North America (Canada), and one in South America (Uruguay) (Table 1). The enrollment periods differed among the studies included; thus, enrollment of participants in Ben Khedher et al (2018) began 22 years after the start of Christensen et al.'s first study (Christensen et al. 2015) (2001 vs. 1979). Three studies included exclusively male population, and the other four studies included both male and female population (Table 1).

The studies included a total of 144 incident cases, drawn from textile/leather industry and crop farming sector workers exposed to endotoxins present in wool, cotton, or leather dust (Table 1). Of the controls, 891 were population-based and 6 were hospital-based. The hospital-based controls were patients with cancer, though those with certain types of cancer were excluded by reference to

anatomic proximity or possibility of occupational etiologies shared with LC (34) (Table 1).

One study assessed the effect of exposure to endotoxins on SCLC, considering two possible exposure agents, cotton and wool dust (Table 1). The definition of occupational exposure to endotoxins varied among the studies. All were based upon administrative data gathered by questionnaires; four specified that the questionnaires were standardized and were administered by a trained interviewer. None of the investigations envisaged possible individual and temporal variations in the intensity of exposure or took into account the possibility of environmental exposures to endotoxins outside the occupational environment (Shamsollahi et al. 2019) (Table 1).

Four of the studies adjusted their model for occupational exposure to other agents, such as asbestos, associated with a higher risk of SCLC. The variables of adjustment varied among the investigations, although all were adjusted for age, educational level, and smoking (Table 1).

Table 1. Main characteristics of the studies included in the meta-analysis ($n = 7$).

Study characteristics			Population			Characteristics of occupation			Analysis and quality of the studies		
Author, publication year	Country	Enrolment period	Exposed cases [‡]	Controls [‡] (n and source)	Occupation cases	Exposure agent	Definition of exposure	Exposure measurement	Variables of adjustment	Risk of biases (OHAT ^b)	
De Stefani et al., (1996) (De Stefani et al., 1996)	Uruguay	1993–1994	4 men; age: 30–75 years	6 hospital controls with cancer [†]	Leather industry	Leather dust	Exposed to leather dust in some job held for one year or longer	Face-to-face interview. The questionnaire included a specific section on exposure to asbestos and use of pesticides.	Age, residential area, education, alcohol consumption and smoking (packs/year)	Probably high	
Christensen et al., (2015) (study 1) (Christensen et al., 2015)	Canada	1979–1986	7 men; age: 30–75 years	^a 53 population controls	Textile industry	Cotton dust	Exposed to cotton dust at some time	Face-to-face interview, conducted by a trained interviewer, using a standardized questionnaire with detailed and specific information on each of the occupations. Occupations were coded by trained coders with no knowledge of participants' case or control status.	Age, ethnic group (French-Canadian or other), years of education (0–7, 8–12 or 13 and more), family economic status in childhood (difficult, normal or comfortable), proxy informant, cumulative smoking index, occupational exposure to asbestos, chrome, nickel or silica	Probably low	
Christensen et al., (2015) (study 1) (Christensen et al., 2015)	Canada	1979–1986	7 men; age: 30–75 years	^a 20 population controls	Textile industry	Wool dust	Exposed to wool dust at some time	Face-to-face interview, conducted by a trained interviewer, using a standardized questionnaire with detailed and specific information on each of the occupations. Occupations were coded by trained coders with no knowledge of participants' case or control status.	Age, ethnic group (French-Canadian or other), years of education (0–7, 8–12 or 13 and more), family economic status in childhood (difficult, normal or comfortable), proxy informant, cumulative smoking index, occupational exposure to asbestos, chrome, nickel or silica	Probably low	
Christensen et al., (2015) (study 2) (Christensen et al., 2015)	Canada	1996–2002	46 men and women; age: 35–70 years	^a 53 population controls	Textile industry	Cotton dust	Exposed to cotton dust at some time	Face-to-face interview, conducted by a trained interviewer, using a standardized questionnaire with detailed and specific information on each of the occupations. Occupations were coded by trained coders with no knowledge of participants' case or control status.	Age, ethnic group (French-Canadian or other), years of study, family economic status in childhood, proxy informant, smoking, any exposure to asbestos, chrome, nickel or silica	Probably low	
Christensen et al., (2015) (study 2) (Christensen et al., 2015)	Canada	1996–2002	13 men and women; age: 35–70 years	^a 20 population controls	Textile industry	Wool dust	Exposed to wool dust at some time	Face-to-face interview, conducted by a trained interviewer, using a standardized questionnaire with detailed and specific information on each of the occupations. Occupations were coded by trained coders with no knowledge of participants' case or control status.	Age, ethnic group (French-Canadian or other), years of study, family economic status in childhood, proxy informant, smoking, any exposure to asbestos, chrome, nickel or silica	Probably low	
Ben Khedher et al. (2017) (Ben Khedher et al., 2017)	France	2001–2007	71 men and women; age: 18–75 years	660 population controls	Agriculture and textile industry	Endotoxins	Exposed to endotoxins in at least one of the jobs held for one month or longer	Telephone interview, conducted by a trained interviewer, using a standardized questionnaire with detailed and specific information on each of the occupations. Occupations were coded by trained coders with no knowledge of participants' case or control status.	Age, residential area, sex, smoking index, number of periods of gainful employment, educational level and occupational exposure to asbestos	Probably low	

(Continued)



Table 1. (Continued).

Study characteristics			Population		Characteristics of occupation			Analysis and quality of the studies		
Author, publication year	Country	Enrolment period	Exposed cases [†]	Controls [‡] (n and source)	Occupation cases	Exposure agent	Definition of exposure	Exposure measurement	Variables of adjustment	Risk of biases (OHAT ^b)
Ben Khedher et al. (2018) (Ben Khedher et al. 2017)	France	2001–2007	16 men and women; age: 18–75 years	158 population controls	Textile industry	Textile dust	Exposed to endotoxins, at a rate of more than 5% of their work day, in at least one of the jobs held for one month or longer	Telephone interview, conducted by a trained interviewer, using a standardized questionnaire with detailed and specific information on each of the occupations. Occupations were coded by trained coders with no knowledge of participants' case or control status.	Age, residential area, sex, smoking index, number of working periods, educational level and occupational exposure to asbestos	Probably low

[†]Case-control included in the analysis considering small cell lung cancer, and the occupation studied (textile industry, leather industry or crop farming sector) together with the exposure agent that contains endotoxins (wool, cotton or leather dust).

[‡]Persons with lung cancer were excluded, as well as those with cancer of oral cavity, pharynx, esophagus, stomach, larynx and bladder due to anatomic proximity or probability of occupational etiologies shared with persons with lung cancer.

[§]The number of controls for study 1 and 2, respectively, is not specified. The population controls are the total of summing those in study 1 and 2.

^bOHAT: tool of the Office of Health Assessment and Translation of the National Toxicology Program used to assess the risk of biases of the studies.

Concerning risk of biases, only one study was classified by the OHAT tool as probably having a high risk of bias (De Stefani et al. 1996). The main reasons for this judgement were: choice of an inappropriate comparison group (controls with cancer), related with a higher risk of selection bias, and inappropriate measurement of occupational exposure to endotoxins (which focused on asbestos and pesticides), linked to a higher risk of information bias. Other investigations were classified as probably low risk of biases – and not as definitely low risk – due to use of proxies and lack of adjustment for lifestyle-related variables (diet and physical exercise) (Table 1).

After using a random effects model, the results of the meta-analysis showed that occupational exposure to endotoxins exhibited a negative association with SCLC (OR: 0.86; 95% CI 0.69–1.08), even though risk did not reach statistical significance. The analysis showed that there was no heterogeneity between studies (p -value = 0.92; $I^2 = 0\%$) (Figure 2).

The funnel plot and Egger tests suggested that there was no publication bias (p -value = 0.49) (Figure 3).

By eliminating each of the studies and re-analyzing the rest, the sensitivity analysis demonstrated that none of the investigations significantly modified the results (Table 2).

The sensitivity analysis, including the five studies that assessed the association between occupations frequently exposed to endotoxins (textile industry and crop/livestock farming sector workers) and SCLC, yielded similar results (OR: 0.90; 95% CI 0.79–1.02). Between-study

heterogeneity was low (p -value = 0.23; $I^2 = 22\%$) (Figure 4).

Discussion

The results obtained in this meta-analysis suggest an inverse association between occupational exposure to endotoxins and SCLC. The investigations assessed exposure to endotoxins and, more specifically, to cotton, wool, and leather dust, among textile and leather industry and agricultural sector workers. The number of studies included was limited, and none specifically focused on the histologic subtype of SCLC. The really low number of SCLC cases included and limited availability of investigations clearly reduce the statistical power of this meta-analysis, but also show the need for more evidence on this topic. These results need to be treated cautiously due to this point. Yet, on including the five studies with crop/livestock farming sector and textile industry workers, which assessed the risk of developing SCLC but without focusing on an exposure agent (Lerro et al. 2019; MacArthur et al. 2009; Yenugadhati et al. 2009; Zahm et al. 1989), the protective effect was observed to be similar, even though not reaching statistical significance.

Over the last 50 years, interest in environmental factors associated with LC has increased. Since 1970, different investigators have reported a lower incidence of LC among certain professional groups exposed to high levels of organic dust, specifically cotton/wool textile industry and agricultural sector workers (Henderson and Enterline 1973; Mastrangelo et al. 2002). The theory that exposure

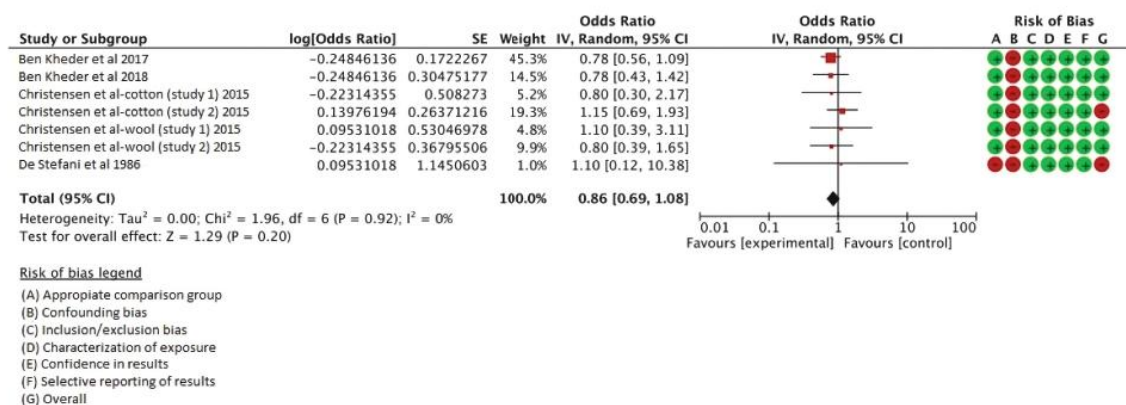


Figure 2. Forest plot of the random effects meta-analysis of the association between occupational exposure to endotoxins and small cell lung cancer.

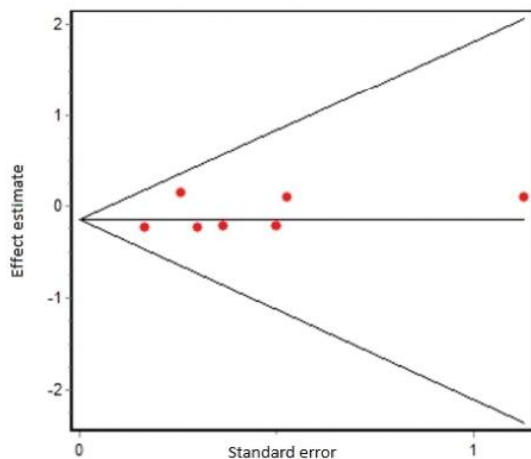


Figure 3. Funnel plot of studies included in the meta-analysis.

to endotoxins reduces the risk of cancer first appeared at the end of the 19th-century, when William B Coley observed the beneficial effect of injecting a mix of toxins into sites adjacent to the tumors of terminal patients (Nauts, Swift, and Coley 1946). In 1985, Enterline et al. (1985) attributed a protective effect against LC to endotoxins

and, more specifically, to the lipopolysaccharides of which these are composed (Lange 2000).

In addition to epidemiological studies observing beneficial effects of endotoxin exposure and reduced LC risk, several experimental investigators also confirmed this association. A study conducted by Lange (1992), using murine models, showed that inhaled endotoxin exposure reduced the progression of metastasis and improved survival in mice with LC. In addition, the lipid A portion of endotoxin was found to inhibit tumor growth in animal models (Pance, Reisser, and Jeannin 2002). However, the mechanism by which this occurs is not fully understood. Two explanations were proposed in the scientific literature, which are not mutually excluding. On the one hand, endotoxins might act as a stimulator of endogenous anti-neoplastic mediators, mainly tumor necrosis factor- α (TNF- α) and other cytokines, such as IL-1 and IL-6. TNF- α activates tumoricidal macrophages, cytotoxic T cells, natural killer cells, and neutrophils (Lundin and Checkoway 2009; Rylander 2002). On the other hand, exposure to certain types of microbial species activates toll-like receptors (TLRs), which prime the immune system

Table 2. Sensitivity analysis after eliminating each of the studies and reanalyzing the rest.

Study omitted	Year	n	Odds ratio	95% CI		Relative change (%)
				Lower limit	Upper limit	
De Stefani	1996	160	0.86	0.69	1.08	-0.25
Christensen-cotton (study 1)	2015	157	0.86	0.69	1.09	0.40
Christensen-cotton (study 2)	2015	118	0.80	0.63	1.03	-6.69
Christensen-wool (study 1)	2015	157	0.85	0.68	1.07	-1.20
Christensen-wool (study 2)	2015	151	0.87	0.68	1.10	0.79
Ben Khedher	2017	93	0.94	0.69	1.27	8.67
Ben Khedher	2018	148	0.87	0.69	1.11	1.64

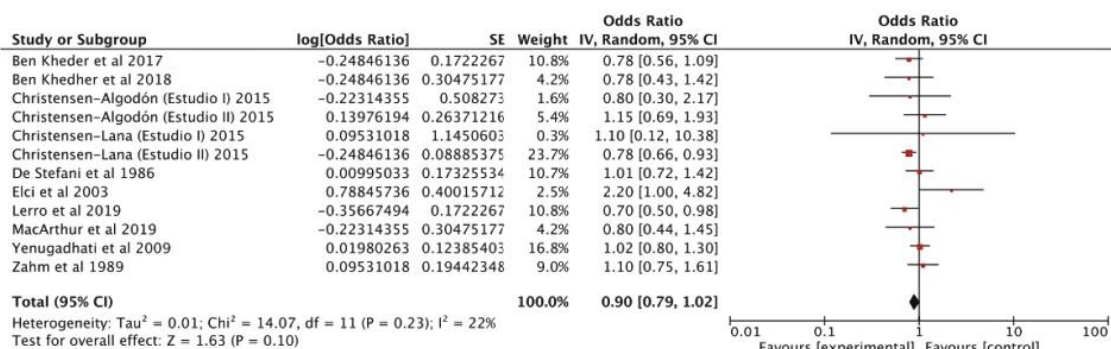


Figure 4. Forest plot of the random effects meta-analysis including the five studies that assessed the association between crop/livestock farming sector occupations, without considering the exposure agent.

to produce specific response patterns that regulate adaptive immune responses to various antigens (Hertz et al. 2001; May, Romberger, and Poole 2012). However, it is important to note that other epidemiological and experimental studies concluded that endotoxin exposure is not a protective factor in LC but rather a carcinogenic factor (Checkoway et al. 2014; Hattar et al. 2013; Roy et al. 2023). Further, no experimental studies have been conducted specifically involving SCLC. Therefore, there is insufficient evidence to support the antitumoral mechanism of endotoxins.

The first studies that assessed the association between occupational exposure to endotoxins and LC exhibited certain methodological limitations, on failing to control for lifestyle. A number of them concluded that the reduced risk of developing LC might be due to less smoking/alcohol consumption, better diet, or more physical exercise, especially among farmers, as compared to the general population. Yet, these investigations did not consider the possible protective effect of work-related inhalation of endotoxins, or of dust and material contaminated with endotoxins (Blair et al. 2005; Fincham, Hanson, and Berkel 1992; Lerro et al. 2019; Rafnsson and Gunnarsdóttir 1989; Reif, Pearce, and Fraser 1989; Stark et al. 1990; Su et al. 2004; Wiklund 1983; Wiklund and Dich 1994).

Only one of the studies included in the meta-analysis adjusted for alcohol consumption (De Stefani et al. 1996), and none adjusted for diet or physical exercise (Hernández-Avila, Garrido, and Salazar-Martínez 2000). All investigations did, however, adjust for smoking, although in different ways. Most (Ben Khedher et al. 2017, 2018; Christensen et al. 2015) adjusted for the smoking index, which takes into account the duration of smoking habit, mean number of cigarettes smoked per day, and time elapsed since smoking cessation (Leffondré et al. 2006). Christensen et al. (2015) was the only study that adjusted for agents other than those to which workers might be exposed to and which may in turn be related to LC (asbestos, pesticides, chrome, nickel, or silica). Future studies which seek to assess the effect of occupational exposures on SCLC need to be adjusted for these covariates, and specifically, for smoking, due to the strong interaction between smoking and occupation (Ruano-Ravina et al. 2003), and to the fact that

SCLC is one of the histologic subtypes more strongly associated with such use (Lubin and Blot 1984).

Christensen et al. (2015) and Ben Khedher et al. (2017, 2018) noted a differential exposure classification bias due to the use of proxy informants (Hernández-Avila, Garrido, and Salazar-Martínez 2000). The response given by a proxy informant may fluctuate between negation and exaggeration, depending on the association between the patient and informant, and be linked to concealment motivated by lack of knowledge or recall of exposure (memory bias) (Hernández-Avila, Garrido, and Salazar-Martínez 2000).

Other aspects to be considered which might have modified the protective effect of endotoxins on SCLC are professional category, task performed, material used (textile fiber and chemical compounds), and environmental conditions at the workplace (Huang 2020; Lerro et al. 2019; Mastrangelo et al. 2002).

None of the studies included in the meta-analysis estimated the risk of occupational exposure to endotoxins exclusively among agricultural sector workers. In 2010, a meta-analysis of 28 longitudinal investigations, conducted between 1938 and 2005, observed that the protective effect of endotoxins on LC was higher in cotton textile industry workers (RR 0.73; 95% CI: 0.57–0.90) than in agricultural workers (RR 0.62; 95% CI: 0.52–0.75) (Lenters et al. 2010); however, the studies included displayed a high degree of heterogeneity, did not differentiate by histologic subtype, and in most cases ($n = 21$), investigators adjusted the model only for the age and gender of the workers (Lenters et al. 2010).

Previous investigators reported that cotton plant workers exhibited a lower risk of developing LC than did synthetic plant workers, due to the lower endotoxin content in the dust of the latter fibers (Huang 2020; Kateman et al. 1990; Lenters et al. 2010). Further, a meta-analysis performed in the 1990s showed that certain trades, such as carders and fiber-preparing and -winding machine operators, and spinners and weavers, displayed a lower risk of LC than did textile dyeing and finishing machine operators (RR 0.77; 95% CI 0.69–0.86 and RR 0.78; 95% CI 0.66–0.91 vs. RR 1.00; 95% CI 0.55–1.68) (Mastrangelo et al. 2002).

With respect to farmers, combined exposures to endotoxins, pesticides, and different viruses and bacteria (present in cattle and poultry) might also exert an influence on SCLC. Ben Khedher et al. (2017) estimated risk of SCLC according to the level of exposure to endotoxins (threshold 1000 EU/m³), taking the occupational group into account but without differentiating between the tasks performed by farmers. It has been shown that the risk is lower among dairy farmers (more exposed to endotoxins) than among cereal producers and those in the sheep or pig farming sector (Ben Khedher et al. 2017; Lenters et al. 2010). Hence, a cohort study published by Boulanger et al., (2018) concluded that risk of SCLC rose among pea growers and, concomitantly, among pesticide users (HR 2.38; 95% CI 1.07–5.28). In addition to the different exposure agents, future studies need to take into account the tasks performed by workers when it comes to estimating the risk of suffering from different types of cancer.

Given the limited direct measurements related to LC and endotoxins, occupation often serves as a key exposure indicator. The absence of a global occupational exposure limit for endotoxins was reported in a previous systematic review (Duquenne, Marchand, and Duchaine 2013), complicates data interpretation. Variations in measurement methods across labs persist, despite existing international reference documents, emphasizing the need for standardization (Duquenne, Marchand, and Duchaine 2013). Ben Khedher et al. (2017) delineated specific exposure levels across various occupations, with notable examples in agriculture (e.g., outdoor plant cultivation: 110 EU/m³ ±2.5, dairy farms and livestock: 1570 EU/m³ ±2.5, and poultry farming: 84310 EU/m³ ±13) and the textile industry (cotton: 4540 EU/m³ ±15, wool: 83 EU/m³ ±24). In addition, other occupations like bakeries, meat processing, veterinary clinics, and paper factories exhibited distinct endotoxin concentrations, ranging from a minimum of 0.8 EU/m³ (veterinary clinics) to a maximum of 76 EU/m³ (paper factories). Comparisons with daily living environments (0.01 to 10 EU/m³ in homes and 0.02 to 10 EU/m³ in urban settings) underscore higher endotoxin exposures in occupational settings. This emphasizes the imperative to identify and measure endotoxin concentrations across

diverse environments, enhancing analytical robustness and facilitating cross-study comparability.

The association between exposure to endotoxins and SCLC may vary according to workers' gender. Two of the studies included in the meta-analysis, which targeted textile and leather industry workers, exclusively included men (Christensen et al. 2015; De Stefani et al. 1996). The textile and clothing industry is one of the largest in the world, and women represent approximately 40% of the workforce (Shannon et al. 1996). A cohort study undertaken in Shanghai reported that women in the cotton textile industry who were exposed to endotoxins displayed a lower risk of suffering from LC than did those who were unexposed (HR 0.70; 95% CI 0.52–0.95); the reduction in risk was greater than that observed by De Stefani et al. (1996) and Christensen et al. (2015) (study 1), who exclusively included men (Christensen et al. 2015; De Stefani et al. 1996). None of the investigations included in this meta-analysis stratified by the gender of the worker when estimating the association between endotoxin exposure and SCLC. On the other hand, earlier studies, that included both men and women, reported similar results in both genders for LC (Lenters et al. 2010).

Previous investigators found a dose-dependent association between occupational exposure to endotoxins and LC (Astrakianakis et al. 2007; Ben Khedher et al. 2017, 2018; Christensen et al. 2015). Unfortunately, this might not be ascertained for SCLC, since none of the studies included took the level and/or duration of exposure into account when stratifying for the different histologic subtypes. The meta-analyzed studies calculated the risk of SCLC based exclusively on exposure to endotoxins at some time in the subjects' working life, although De Stefani et al. (1996) and Ben Khedher et al., (2017; 2018) established a minimum exposure period (1 year and 1 month, respectively). It cannot be disregarded that the lack of a significant effect might be influenced by the fact that it was not possible to differentiate between high-intensity endotoxin exposure from low-very low endotoxin exposure. This clearly limits the evidence base.

This study has a series of strengths and limitations. To begin with, this is the first systematic review with meta-analysis conducted to assess the

effect of occupational exposure to endotoxins on SCLC, the histologic subtype of LC with the worst prognosis, due to its late diagnosis and facility for spreading to other organs (Ko, Winslow, and Sage 2021). Second, an exhaustive search was made of different databases, and this was extended with a manual review of the references of all the papers included, thereby ensuring the inclusion of all papers that assessed the effect of occupational exposure to endotoxins on SCLC. This search also enabled us to identify five studies that assessed the risk of SCLC among workers frequently exposed to endotoxins. While these investigations were not included in the principal meta-analysis to avoid fallacious results, since the specific exposure agent was not identified, these were nonetheless included in a subsequent sensitivity analysis. Third, when studies included population controls and controls with cancer, the former were selected; this prevented us from underestimating the real effect of exposure on SCLC, in view of the possibility that controls might share occupational exposures with cases or the possible relationship between endotoxins and other tumors. Fourth, the studies displayed a low risk of certain selection biases, specifically Neyman's bias and interviewer bias, since these included incident cases, and with the exception of one study (De Stefani et al. 1996), all had the occupations coded by trained coders who were unaware of the participants' case or control status. Only one study (De Stefani et al. 1996) was classified as having a probably high risk of biases by OHAT, which is regarded as one of the tools with the highest validity for case-control studies (Eick et al. 2020).

As regards limitations, the most important lies in the low number of studies and, specifically, of SCLC cases included, which prevents us from drawing comprehensive inferences with respect to the resulting association. This review only included studies conducted on populations exposed to endotoxins in the textile/leather industry and in the crop/livestock farming sector, as these individuals are the most frequently exposed to endotoxins (Lenters et al. 2010). However, there are other populations that may also be exposed to endotoxins and have not been considered in this review, such as individuals working in garbage handling, sewage treatment,

sawmills, cigarette factories, or fiberglass facilities, among others (Thorne et al. 2015). Another limitation is the categorization of exposure to endotoxins, which affects assessment of the dose-response relationship found in previous studies, or the possible modification of the effect by duration of exposure (Lenters et al. 2010; Shamsollahi et al. 2019). A further limitation is that the available studies have not directly measured endotoxins exposure but used certain occupations as a proxy for exposure. This is a classical limitation of studies on occupational epidemiology, where occupation is directly linked with the causal agent which sometimes is not present. Therefore, the chance of exposure misclassification should not be disregarded.

Conclusions

Occupational exposure to endotoxins may be negatively associated with SCLC, although our results are not conclusive. On the one hand, knowing the influence of the level of such exposure, its duration, latency period, and association with other carcinogenic substances, may be essential for protecting and improving the working conditions of workers. On the other hand, to understand the etiology of SCLC and even contribute to the development of prevention therapies. More studies are needed, including exclusively SCLC patients and comprehensively assessing occupational exposures. This needs to be done using a multicentric and case-control design, which is the only way to achieve a reasonable number of SCLC cases.

Abbreviations

CI	Confidence interval
IARC	International Agency for Research on Cancer
LC	Lung cancer
OR	Odds ratio
OHAT	Office of Health Assessment and Translation
PRISMA	Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses
RR	Relative risk
SCLC	Small cell lung cancer
USA	United States of America

Disclosure statement

No potential conflict of interest was reported by the author(s).

Funding

This work was supported by a research project (1215/2022) awarded by the Spanish Society of Respiratory Pathology (SEPAR), entitled “Occupation and lung cancer. A pooling study in Northwestern Spain”.

Data availability statement

Data generated or analyzed during this study can be found within the published article and its supplementary files.

References

- Astrakianakis, G., N. S. Seixas, R. Ray, J. E. Camp, D. L. Gao, Z. Feng, and H. Checkoway. 2007. “Lung Cancer Risk Among Female Textile Workers Exposed to Endotoxin.” *Journal of the National Cancer Institute* 99 (5): 357–364. <https://doi.org/10.1093/jnci/djk063>.
- Ben Khedher, S., M. Neri, F. Guida, M. Matrat, S. Cenée, M. Sanchez, and I. Stücker. 2017. “Occupational Exposure to Endotoxins and Lung Cancer Risk: Results of the ICARE Study.” *Occupational and Environmental Medicine* 74 (9): 667–679. <https://doi.org/10.1136/oemed-2016-104117>.
- Ben Khedher, S., M. Neri, F. Guida, M. Matrat, S. Cenée, M. Sanchez, and I. Stücker. 2018. “Occupational exposure to textile dust and lung cancer risk: Results from the ICARE Study.” *American Journal of Industrial Medicine* 61 (3): 216–228. <https://doi.org/10.1002/ajim.22799>.
- Blair, A., D. P. Sandler, R. Tarone, J. Lubin, K. Thomas, J. A. Hoppin, and M. C. Alavanja. 2005. “Mortality Among Participants in the Agricultural Health Study.” *Annals of Epidemiology* 15 (4): 279–285. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2004.08.008>.
- Boulanger, M., S. Tual, C. Lemarchand, A. V. Guizard, P. Delafosse, E. Marcotullio, and P. Lebailly. 2018. “Lung Cancer Risk and Occupational Exposures in Crop Farming: Results from the AGRiculture and CANcer (AGRICAN) Cohort.” *Occupational and Environmental Medicine* 75 (11): 776–785. <https://doi.org/10.1136/oemed-2017-104976>.
- Bowden, J., J. F. Tierney, A. J. Copas, and S. Burdett. 2011. “Quantifying, Displaying and Accounting for Heterogeneity in the Meta-Analysis of RCTs Using Standard and Generalised Q Statistics.” *BMC Medical Research Methodology* 11 (1): 41. <https://doi.org/10.1186/1471-2288-11-41>.
- Checkoway, H., J. I. Lundin, S. Costello, R. Ray, W. Li, E. A. Eisen, and D. B. Thomas. 2014. “Possible Pro-Carcinogenic Association of Endotoxin on Lung Cancer Among Shanghai Women Textile Workers.” *British Journal of Cancer* 111 (3): 603–607. <https://doi.org/10.1038/bjc.2014.308>.
- Christensen, K. Y., J. Lavoué, M. C. Rousseau, and J. Siemiatycki. 2015. “Lack of a Protective Effect of Cotton Dust on Risk of Lung Cancer: Evidence from Two Population-Based Case-Control Studies.” *BMC Cancer* 15 (1): 212. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1206-0>.
- DerSimonian, R., and R. Kacker. 2007. “Random-Effects Model for Meta-Analysis of Clinical Trials: An Update.” *Contemporary Clinical Trials* 28 (2): 105–114. <https://doi.org/10.1016/j.cct.2006.04.004>.
- De Stefani, E., M. Kogevinas, P. Boffetta, A. Ronco, and M. Mendilaharsu. 1996. “Occupation and the Risk of Lung Cancer in Uruguay.” *Scandinavian Journal of Work Environment & Health* 22 (5): 346–352. <https://doi.org/10.5271/sjweh.152>.
- Duquenne, P., G. Marchand, and C. Duchaine. 2013. “Measurement of Endotoxins in Bioaerosols at Workplace: A Critical Review of Literature and a Standardization Issue.” *The Annals of Occupational Hygiene* 57 (2): 137–172. <https://doi.org/10.1093/annhyg/mes051>.
- Egger, M., G. Davey Smith, M. Schneider, and C. Minder. 1997. “Bias in Meta-Analysis Detected by a Simple, Graphical Test.” *British Medical Journal* 315 (7109): 629–634. <https://doi.org/10.1136/bmj.315.7109.629>.
- Eick, S. M., D. E. Goin, N. Chartres, J. Lam, and T. J. Woodruff. 2020. “Assessing Risk of Bias in Human Environmental Epidemiology Studies Using Three Tools: Different Conclusions from Different Tools.” *Systematic Review* 9 (1): 249. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01490-8>.
- Elci, O. C., M. Akpınar-Elci, M. Alavanja, and M. Dosemeci. 2003. “Occupation and the Risk of Lung Cancer by Histologic Types and Morphologic Distribution: A Case Control Study in Turkey.” *Monaldi Archives for Chest Disease = Archivio Monaldi per le Malattie Del Torace* 59 (3): 183–188.
- Enterline, P. E., J. L. Sykora, G. Keleti, and J. H. Lange. 1985. “Endotoxins, cotton dust, and cancer.” *Lancet* 2 (8461): 934–935. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(85\)90861-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(85)90861-x).
- Fincham, S. M., J. Hanson, and J. Berkel. 1992. “Patterns and Risks of Cancer in Farmers in Alberta.” *Cancer* 69 (5): 1276–1285. <https://doi.org/10.1002/cncr.2820690534>.
- Hattar, K., R. Savai, F. S. Subtil, J. Wilhelm, A. Schmall, D. S. Lang, U. Grandel, et al. 2013. “Endotoxin Induces Proliferation of NSCLC *In Vitro* and *In vivo*: Role of COX-2 and EGFR Activation.” *Cancer Immunology, Immunotherapy: CII* 62 (2): 309–320. <https://doi.org/10.1007/s00262-012-1341-2>.
- Henderson, V., and P. E. Enterline. 1973. “An Unusual Mortality Experience in Cotton Textile Workers.” *Journal of Occupational Medicine* 15 (9): 717–719.
- Hernández-Avila, M., F. Garrido, and E. Salazar-Martínez. 2000. “Sesgos en estudios epidemiológicos.” *Salud Pública de México* 42 (5): 438–446. Sesgos en estudios epidemiológicos. <https://doi.org/10.1590/S0036-3634200000500010>.

- Hertz, C. J., S. M. Kiertscher, P. J. Godowski, D. A. Bouis, M. V. Norgard, M. D. Roth, and R. L. Modlin. 2001. "Microbial Lipopeptides Stimulate Dendritic Cell Maturation via Toll-Like Receptor 2." *Journal of Immunology* 166 (4): 2444–2450. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.166.4.2444>.
- Higgins, JPT., J. T. J. Chandler, M. Cumpston, T. Li, P. MJ, and W. VA editors. 2021. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 6.2 (Updated February 2021)*. Chichester (UK): John Wiley & Sons.
- Huang, X. 2020. "Cotton Dust Exposure and Risk of Lung Cancer: A Meta-Analysis of Observational Studies." *Medicine* 99 (14): e19565. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000019565>.
- IARC. 1990. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Some Flame Retardants and Textile Chemicals, and Exposures in the Textile Manufacturing Industry (volume 48). In.
- IARC. 2012. Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Arsenic, Metals, Fibres, and Dusts (volume 100C). In.
- Kateman, E., D. Heederik, T. M. Pal, M. Smeets, T. Smid, and M. Spitteler. 1990. "Relationship of Airborne Microorganisms with the Lung Function and Leucocyte Levels of Workers with a History of Humidifier Fever." *Scandinavian Journal of Work Environment & Health* 16 (6): 428–433. <https://doi.org/10.5271/sjweh.1764>.
- Koskela, R. S., M. Klockars, and E. Järvinen. 1990. "Mortality and Disability Among Cotton Mill Workers." *British Journal of Industrial Medicine* 47 (6): 384–391. <https://doi.org/10.1136/oem.47.6.384>.
- Ko, J., M. M. Winslow, and J. Sage. 2021. "Mechanisms of Small Cell Lung Cancer Metastasis." *EMBO Molecular Medicine* 13 (1): e13122. <https://doi.org/10.15252/emmm.202013122>.
- Lange, J. H. 1992. "Anticancer properties of inhaled cotton dust: A pilot experimental investigation." *Journal of Environmental Science and Health Part A: Environmental Science and Engineering and Toxicology* 27 (2): 505–514. <https://doi.org/10.1080/10934529209375741>.
- Lange, J. H. 2000. "Reduced Cancer Rates in Agricultural Workers: A Benefit of Environmental and Occupational Endotoxin Exposure." *Medical Hypotheses* 55 (5): 383–385. <https://doi.org/10.1054/mehy.2000.1072>.
- Leffondré, K., M. Abrahamowicz, Y. Xiao, and J. Siemiatycki. 2006. "Modelling Smoking History Using a Comprehensive Smoking Index: Application to Lung Cancer." *Statistics in Medicine* 25 (24): 4132–4146. <https://doi.org/10.1002/sim.2680>.
- Lenters, V., I. Basinas, L. Beane-Freeman, P. Boffetta, H. Checkoway, D. Coggon, and R. Vermeulen. 2010. "Endotoxin Exposure and Lung Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Published Literature on Agriculture and Cotton Textile Workers." *Cancer Causes & Control* 21 (4): 523–555. <https://doi.org/10.1007/s10552-009-9483-z>.
- Lerro, C. C., S. Koutros, G. Andreotti, D. P. Sandler, C. F. Lynch, L. M. Louis, and L. E. Beane Freeman. 2019. "Cancer Incidence in the Agricultural Health Study After 20 Years of Follow-Up." *Cancer Causes & Control: CCC* 30 (4): 311–322. <https://doi.org/10.1007/s10552-019-01140-y>.
- Lubin, J. H., and W. J. Blot. 1984. "Assessment of Lung Cancer Risk Factors by Histologic Category." *Journal of the National Cancer Institute* 73 (2): 383–389. <https://doi.org/10.1093/jnci/73.2.383>.
- Lundin, J. I., and H. Checkoway. 2009. "Endotoxin and Cancer." *Environmental Health Perspectives* 117 (9): 1344–1350. <https://doi.org/10.1289/ehp.0800439>.
- MacArthur, A. C., N. D. Le, R. Fang, and P. R. Band. 2009. "Identification of Occupational Cancer Risk in British Columbia: A Population-Based Case–Control Study of 2,998 Lung Cancers by Histopathological Subtype." *American Journal of Industrial Medicine* 52 (3): 221–232. <https://doi.org/10.1002/ajim.20663>.
- Mastrangelo, G., U. Fedeli, E. Fadda, G. Milan, and J. H. Lange. 2002. "Epidemiologic Evidence of Cancer Risk in Textile Industry Workers: A Review and Update." *Toxicology and Industrial Health* 18 (4): 171–181. <https://doi.org/10.1191/0748233702th139rr>.
- May, S., D. J. Romberger, and J. A. Poole. 2012. "Respiratory Health Effects of Large Animal Farming Environments." *Journal of Toxicology and Environmental Health - Part B* 15 (8): 524–541. <https://doi.org/10.1080/10937404.2012.744288>.
- Nauts, H. C., W. E. Swift, and B. L. Coley. 1946. "The Treatment of Malignant Tumors by Bacterial Toxins as Developed by the Late William B. Coley, M.D., Reviewed in the Light of Modern Research." *Cancer Research* 6:205–216.
- Olsson, A. C., R. Vermeulen, J. Schüz, H. Kromhout, B. Pesch, S. Peters, and K. Straif. 2017. "Exposure–Response Analyses of Asbestos and Lung Cancer Subtypes in a Pooled Analysis of Case–Control Studies." *Epidemiology* 28 (2): 288–299. <https://doi.org/10.1097/ede.0000000000000604>.
- Osann, K. E., J. T. Lowery, and M. J. Schell. 2000. "Small Cell Lung Cancer in Women: Risk Associated with Smoking, Prior Respiratory Disease, and Occupation." *Lung Cancer* 28 (1): 1–10. [https://doi.org/10.1016/s0169-5002\(99\)00106-3](https://doi.org/10.1016/s0169-5002(99)00106-3).
- Oser, M. G., M. J. Niederst, L. V. Sequist, and J. A. Engelman. 2015. "Transformation from Non-Small-Cell Lung Cancer to Small-Cell Lung Cancer: Molecular Drivers and Cells of Origin." *The Lancet Oncology* 16 (4): e165–172. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(14\)71180-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(14)71180-5).
- Page, M. J., J. E. McKenzie, P. M. Bossuyt, I. Boutron, T. C. Hoffmann, C. D. Mulrow, and D. Moher. 2021. "The PRISMA 2020 Statement: An Updated Guideline for Reporting Systematic Reviews." *Systematic Review* 10 (1): 89. <https://doi.org/10.1186/s13643-021-01626-4>.
- Pance, A., D. Reisser, and J. F. Jeannin. 2002. "Antitumoral effects of lipid A: preclinical and clinical studies." *Journal of Investigative Medicine* 50 (3): 173–178. <https://doi.org/10.2310/6650.2002.33430>.

- Rafnsson, V., and H. Gunnarsdóttir. 1989. "Mortality Among Farmers in Iceland." *International Journal of Epidemiology* 18 (1): 146–151. <https://doi.org/10.1093/ije/18.1.146>.
- Reif, J., N. Pearce, and J. Fraser. 1989. "Cancer Risks in New Zealand Farmers." *International Journal of Epidemiology* 18 (4): 768–774. <https://doi.org/10.1093/ije/18.4.768>.
- Rodríguez-Martínez, Á., A. Ruano-Ravina, M. Torres-Durán, M. Provencio, I. Parente-Lamelas, I. Vidal-García, and M. Pérez-Ríos. 2022. "Residential Radon and Small Cell Lung Cancer. Final Results of the Small Cell Study." *Archivos de bronconeumología* 58 (7): 42–546. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2021.01.027>.
- Rooney, A. A., A. L. Boyles, M. S. Wolfe, J. R. Bucher, and K. A. Thayer. 2014. "Systematic Review and Evidence Integration for Literature-Based Environmental Health Science Assessments." *Environmental Health Perspectives* 122 (7): 711–718. <https://doi.org/10.1289/ehp.1307972>.
- Roy, K., H. M. Kozłowski, T. Jędrzejewski, J. Sobocińska, B. Maciejewski, A. Działuk, and S. Wrotek. 2023. "Endotoxin Tolerance Creates Favourable Conditions for Cancer Development." *Cancers (Basel)* 15 (20): 5113. <https://doi.org/10.3390/cancers15205113>.
- Ruano-Ravina, A., A. Figueiras, M. A. Barreiro-Carracedo, and J. Barros-Dios. 2003. "Occupation and Smoking as Risk Factors for Lung Cancer: A Population-Based Case-Control Study." *American Journal of Industrial Medicine* 43 (2): 149–155. <https://doi.org/10.1002/ajim.10171>.
- Rylander, R. 2002. "Review: Endotoxin in the Environment — Exposure and Effects." *Journal of Endotoxin Research* 8 (4): 241–252. <https://doi.org/10.1179/096805102125000452>.
- Shamsollahi, H. R., M. Ghoochani, J. Jaafari, A. Moosavi, M. Sillanpää, and M. Alimohammadi. 2019. "Environmental Exposure to Endotoxin and Its Health Outcomes: A Systematic Review." *Ecotoxicol Environ Safety* 174:236–244. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2019.02.046>.
- Shannon, H. S., V. Walters, W. Lewchuck, J. Richardson, L. A. Moran, T. Haines, and D. Verma. 1996. "Workplace organizational correlates of lost-time accident rates in manufacturing." *American Journal of Industrial Medicine* 29 (3): 258–268. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0274\(199603\)29:3<258:AID-AJIM5>3.0.CO;2-M](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0274(199603)29:3<258:AID-AJIM5>3.0.CO;2-M).
- Stark, A. D., H. G. Chang, E. F. Fitzgerald, K. Riccardi, and R. R. Stone. 1990. "A Retrospective Cohort Study of Cancer Incidence Among New York State Farm Bureau Members." *Archives of Environmental Health* 45 (3): 155–162. <https://doi.org/10.1080/00039896.1990.9936709>.
- Su, W. L., Y. H. Chen, S. H. Liou, and C. P. Wu. 2004. "Meta-Analysis of Standard Mortality Ratio in Cotton Textile Workers." *European Journal of Epidemiology* 19 (11): 989–997. <https://doi.org/10.1007/s10654-004-0917-3>.
- Sung, H., J. Ferlay, R. L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, and F. Bray. 2021. "Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries." *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 71 (3): 209–249. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>.
- Thorne, P. S., A. Mendy, N. Metwali, P. Salo, C. Co, R. Jaramillo, and D. C. Zeldin. 2015. "Endotoxin Exposure: Predictors and Prevalence of Associated Asthma Outcomes in the United States." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 192 (11): 1287–1297. <https://doi.org/10.1164/rccm.201502-0251OC>.
- Vallières, E., J. Pintos, M. E. Parent, and J. Siemiatycki. 2015. "Occupational Exposure to Wood Dust and Risk of Lung Cancer in Two Population-Based Case-Control Studies in Montreal, Canada." *Environmental Health* 14 (1): 1. <https://doi.org/10.1186/1476-069x-14-1>.
- Vlaanderen, J., R. Vermeulen, D. Heederik, and H. Kromhout. 2008. "Guidelines to evaluate human observational studies for quantitative risk assessment." *Environmental Health Perspectives* 116 (12): 1700–1705. <https://doi.org/10.1289/ehp.11530>.
- von Elm, E., D. G. Altman, M. Egger, S. J. Pocock, P. C. Gøtzsche, and J. P. Vandenbroucke. 2007. "Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies." *British Medical Journal* 335 (7624): 806–808. <https://doi.org/10.1136/bmj.39335.541782.AD>.
- Wiklund, K. 1983. "Swedish Agricultural Workers. A Group with a Decreased Risk of Cancer." *Cancer* 51 (3): 566–568. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19830201\)51:3<566:AID-CNCR2820510334>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19830201)51:3<566:AID-CNCR2820510334>3.0.CO;2-D).
- Wiklund, K., and J. Dich. 1994. "Cancer Risks Among Female Farmers in Sweden." *Cancer Causes & Control* 5 (5): 449–457. <https://doi.org/10.1007/bf01694759>.
- Yenugadhathi, N., N. J. Birkett, F. Momoli, and D. Krewski. 2009. "Occupations and Lung Cancer: A Population-Based Case-Control Study in British Columbia." *Journal of Toxicology and Environmental Health A* 72 (10): 658–675. <https://doi.org/10.1080/15287390802476892>.
- Zahm, S. H., R. C. Brownson, J. C. Chang, and J. R. Davis. 1989. "Study of Lung Cancer Histologic Types, Occupation, and Smoking in Missouri." *American Journal of Industrial Medicine* 15 (5): 565–578. <https://doi.org/10.1002/ajim.4700150509>.

Artículo 2. Torres-Cadavid, E., Pérez-Ríos, M., Candal-Pedreira, C., Guerra-Tort, C., Rey-Brandariz, J., Provencio-Pulla, M., Kelsey, K., & Ruano-Ravina, A. (2024). **Lung cancer risk associated with occupations in women: a pooling study.** *Occupational medicine (Oxford, England)*, 74(5), 348-354.

Occupational Medicine, 2024, 74, 348–354
<https://doi.org/10.1093/occmed/kqae050>
Advance access publication 18 July 2024

OXFORD

Lung cancer risk associated with occupations in women: a pooling study

E. Torres-Cadavid¹, M. Pérez-Ríos^{1,2,3,*}, C. Candal-Pedreira^{1,2,3}, C. Guerra-Tort¹, J. Rey-Brandariz^{1,2,3}, M. Provencio-Pulla^{4,5}, K. Kelsey⁶ and A. Ruano-Ravina^{1,2,3}

¹Preventive Medicine Department, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela 15782, Spain

²Consortium for Biomedical Research in Epidemiology and Public Health (CIBER en Epidemiología y Salud Pública/CIBERESP), Madrid 28029, Spain

³Health Research Institute of Santiago de Compostela (Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela/IDIS), Santiago de Compostela 15706, Spain

⁴Department of Oncology, Puerta del Hierro University Hospital, Majadahonda, Madrid 28222, Spain

⁵Health Research Institute Puerta de Hierro, Madrid 28222, Spain

⁶Department of Epidemiology, Brown School of Public Health, Brown University, Providence 02096, RI, USA

*Correspondence to: M. Pérez-Ríos, Área de Medicina Preventiva y Salud Pública, Universidad de Santiago de Compostela. 15782 Santiago de Compostela, Spain. Tel: +34-881-812267; fax: +34-881-872282; e-mail: monica.perez.rios@usc.es

Background: Occupation is an important risk factor for lung cancer. This knowledge is mainly based on studies conducted on men, with the results being generalized to women.

Aims: We aimed to identify the relationship between different occupations and lung cancer in women.

Methods: Pooling study in which data were pooled from six case–control studies conducted at 13 Spanish hospitals and 1 hospital in Portugal. Each woman's longest held job was coded as per the ISCO-08. Results were adjusted for age, smoking, and exposure to residential radon.

Results: The study population comprised 1262 women: 618 cases and 644 controls. The reference group were white-collar workers. The adjusted multivariate analysis showed a higher risk of developing lung cancer among teaching professionals (odds ratio [OR]: 4.36; 95% confidence interval [CI] 1.73–11.02), cooks (OR: 3.59; 95% CI 1.52–8.48), domestic cleaners and helpers (OR: 2.98; 95% CI 1.54–5.78), homemakers (OR: 2.30; 95% CI 1.26–4.21) and crop farmers, livestock farmers and gardeners (OR: 2.06, 95% CI: 1.11–3.81). For adenocarcinoma, the highest risk was observed in teaching professionals, and for small-cell carcinoma, the highest risk was observed in cooks. Higher risks were observed for small-cell carcinoma compared to other histological types.

Conclusions: Some occupations may be associated with an increased risk of lung cancer in women and this risk could vary by histologic subtype; however, further research is needed to confirm these associations. In any case, protection measures must be implemented in the workplace aimed at reducing the risk of lung cancer among women workers, and more studies exclusively focused on women are warranted.

INTRODUCTION

The prevention and control of lung cancer continue to pose a public health challenge. The GLOBOCAN 2022 results rate lung cancer as the second most diagnosed cancer in women worldwide, accounting for 9% of all incident cancer cases [1]. Additionally, it ranks as the second leading cause of cancer death in women, comprising an estimated 14% of all cancer-related deaths, only exceeded by breast cancer. While tobacco is undoubtedly the main risk factor of lung cancer, there are other risk factors such as indoor radon, classified as the most important risk factor of lung cancer in never smokers by the World Health Organization [2]. Occupational exposures are also significant risk factors in the development of lung cancer. The International Agency for Research on Cancer (IARC) has estimated that the population attributable fraction in lung cancer due to

occupational exposures is 19% in men and 3% in women [3,4]. Occupational cancer has been ranked as the most common cause of occupational mortality [5].

Among the 23 cancer types associated with occupational agents, lung cancer is the most common [6]. In practice, however, most cases of lung cancer related to occupational exposures are not identified, in that less than 3% of all estimated cases associated with occupational exposures are identified as such [5].

The number of industries and occupations recognized as being associated with an increased risk of lung cancer has risen over time. Whereas Ahrens and Merletti's study, published in 1998, listed 11 industries related with an increased risk of lung cancer [7], Siemiatycki *et al.*, in 2004, identified 18 industries that were associated with a probable or possible excess risk of lung cancer [8]. Loomis *et al.*, in 2018, reported that this number

© The Author(s) 2024. Published by Oxford University Press on behalf of the Society of Occupational Medicine. All rights reserved. For commercial re-use, please contact reprints@oup.com for reprints and translation rights for reprints. All other permissions can be obtained through our RightsLink service via the Permissions link on the article page on our site—for further information please contact journals.permissions@oup.com.

Downloaded from <https://academic.oup.com/occmed/article/74/5/348/7716650> by Irene Ruiz user on 03 September 2024

Key learning points

What is already known about this subject:

- Occupational exposures are significant risk factors in the development of lung cancer.
- Among all cancer types associated with occupational carcinogenic agents, lung cancer is the most common.
- There are differential factors in lung cancer aetiology and clinical aspects that may influence the risk in women.

What this study adds:

- Women who have worked in the educational sector had a higher risk of developing lung cancer than women employed as civil servants or administrative workers.
- This significant increase in risk was also observed among cooks, domestic cleaners and helpers, homemakers and crop farmers, livestock farmers, and gardeners.
- Some occupations are associated with a higher risk of developing specific histologic types of lung cancer, such as adenocarcinoma and small-cell lung cancer.

What impact this may have on practice or policy

- To address the lack of knowledge in the development of lung cancer in women, further studies are needed exclusively focused on them.

had risen to 35 [6]. Occupational carcinogenic agents have been categorized in some studies as known or suspected [7], while in others, they have been categorized as known, probable, possible, unclassifiable and possibly not carcinogenic [8], coinciding with the IARC classification. Evaluation of the research such categorization of risk is based on can be challenging as roles within such industries vary and identical job descriptions may involve exposures to different agents. In addition, occupational exposures act in synchrony with other lung cancer risk factors, such as smoking, exposure to radon gas, exposure to second-hand cigarette smoke and individual genetic susceptibility [9]. Assessment of lung cancer risk linked to occupational exposures thus poses a challenge for epidemiology [10].

Lung cancer is classified into two major groups by histologic type: small-cell lung cancer (SCLC) and non-small-cell lung cancer (NSCLC) [11]. The latter is usually subdivided into squamous cell carcinoma, large-cell carcinoma and adenocarcinoma, which is recognized as being the most frequent subtype in men and women [12]. While NSCLC represents 85% of all cases, SCLC represents approximately 15% of cases [12], and it is, therefore, important for epidemiologic studies to analyse this histologic type separately.

Although lung cancer is pathologically identical in both sexes, there are differential factors in the aetiology as well as clinical aspects which may influence the risk in women [13,14]. Socioeconomic and historic conditions have led to the development of different occupations for women. Persistent occupational segregation by sex, coupled with a predominant study focused on industrial jobs in which women are under-represented, serve to generate inequalities and inconsistencies in the results of the study of occupational lung cancer in women. Specific studies

must, therefore, be conducted on women to better understand the impact of the set of occupations that primarily employ women and that pose a risk of developing lung cancer.

There are few studies which focus on the effect of occupation on lung cancer incidence in women. Hence, the aims of this study were (1) to identify the relationship between different occupations and lung cancer in women and (2) to ascertain the role of occupation on the risk of lung cancer in women by histologic subtype.

METHODS

We designed a pooling study in which data from six case-control studies were combined in a single database. All individuals were recruited from 1992 through 2020 at 13 hospitals in four regions of Spain (Galicia, Asturias, Castile-Leon and Madrid Autonomous Region) and 1 hospital in Portugal. Since all the studies were focused on lung cancer occurrence, there was minimal variation between them in terms of design, study population and variables collected, thus facilitating this joint analysis. All the original studies included both men and women.

The six studies included had very similar inclusion and exclusion criteria, with small differences based on the minimum age of inclusion of cases and controls, which ranged from 30 to 35 years. Cases included were those having a confirmed anatomopathological diagnosis of lung cancer. One of the studies focused exclusively on the recruitment of patients with SCLC. In all studies, controls consisted of subjects who had undergone non-complex ambulatory surgery unrelated to smoking. To form a group of controls with respect to cases, we used sampling by frequency of sex and age to ensure that the two variables were comparable.

All studies were hospital based and their aims were as follows: Study I to ascertain lung cancer risk associated with exposure to residential radon [15,16]; Study II to analyse environmental risk factors and genetic susceptibility to lung cancer [17]; Study III to ascertain lung cancer risk associated with exposure to residential radon [18]; Study IV to estimate the association between exposure to residential radon in never smokers and development of lung cancer [19]; Study V to relate certain genetic polymorphisms with exposure to radon gas, smoking and risk of developing pulmonary cancer [20]; and Study VI to analyse the effect of exposure to residential radon on the risk of developing SCLC [21].

In all studies, written informed consent was obtained from each participant and the protocols and informed consent models were approved by the pertinent Clinical Research Ethics Committees. All investigations were funded through competitive research calls.

All participants underwent a personal questionnaire-based interview conducted by trained staff. A very similar questionnaire was used in all studies, including special stress on participants' lifestyles and gathering detailed information on smoking habits, occupation, radon exposure and home characteristics, among other variables. Regarding occupation, we asked participants to list five jobs held over the course of their lifetime in chronological order, along with their respective characteristics, and we registered whether cases and controls were retired at the date of study. An alpha-track radon detector was placed in

participants' homes for 3 months, thereby enabling radon exposure at the current home to be analysed.

For all women included, we identified their three longest held jobs. These occupations were coded as per the International Standard Classification of Occupations—08 (ISCO-08) in four-digit levels [22], which was blindly assigned regarding the case-control status participants. Afterwards, these occupational groups were further categorized using classifications derived from prior studies. This final classification served to establish the categories of the independent variable (occupation) and determine whether occupations posed a risk or not [6–8].

We employed a descriptive analysis of the main characteristics of the study population by reference to case or control status. To determine significant differences, we used the Chi-square test for categorical variables and the *t*-Student test for continuous variables. We performed three logistic regressions adjusted for age, smoking and exposure to residential radon, and we estimated the odds ratios (ORs) along with their 95% confidence intervals (95% CIs). In all the regressions, the dependent variable was case or control status, and the independent variable was the longest held job, with the reference group being civil servants and administrative workers. In the first regression,

the entire study population was included; and in the remaining two regressions, the two most frequent histologic types, adenocarcinoma and SCLC, were analysed. Because of numerical instability due to limited sample size in some of the categories of the independent variable, the results of the regressions, where the sample size for an occupational category was less than 10 subjects, are not included in the tables. Statistical significance was set at $P < 0.05$. All analyses were performed using the RStudio software.

RESULTS

The analysis included a total of 1262 women, with 618 cases and 644 controls. Table 1 provides a detailed description of the study population. The median age of cases was 67 years and that of controls was 64 years. There were no differences between cases and controls by educational level. Whereas the average duration of participants' active working life was slightly shorter in cases (34 years) than in controls (36 years), the mean number of years worked in risk professions was 33 years for cases and 34 for controls. No significant differences were observed between cases and controls in terms of educational level ($P = 0.412$), the

Table 1. Description of the study population

Variable	Cases, n (%)	Controls, n (%)
Number of participants	618 (49)	644 (51)
Age (years)		
Mean (95% CI)	66.2 (65.3–67.0)	63.7 (62.7–64.7)
Median (25th–75th percentiles)	67 (58–76)	64 (56–73)
Education		
No formal education	156 (25)	162 (25)
Primary education	281 (46)	302 (47)
Secondary education	85 (14)	106 (17)
University graduate	82 (13)	71 (11)
Missing values	14 (2)	3 (0)
Number of years of active working life		
Mean (95% CI)	33.9 (31.5–36.2)	35.6 (33.8–37.4)
Median (25th–75th percentiles)	30 (16–49.5)	33 (20–50)
Missing values	269 (43.5)	112 (17.4)
Number of years worked in risk professions ^a		
Mean (95% CI)	33.0 (29.8–36.3)	34.3 (31.7–36.8)
Median (25th–75th percentiles)	35 (14–50)	40 (15–50)
Missing values	88 (14.2)	31 (4.8)
Tobacco use		
Never smokers	430 (70)	529 (82)
Occasional smokers (1–33 packs per year)	66 (11)	91 (14)
Moderate smokers (34–66 packs per year)	77 (12)	20 (3)
Intense smokers (≥ 66 packs per year)	21 (3)	2 (0)
Missing values	24 (4)	2 (0)
Exposure to residential radon Bq/m ³		
Geometric mean (95% CI)	153.4 (142.8–164.8)	145.1 (135.8–154.9)
Median (25th–75th percentiles)	156 (85–251)	139.0 (88.0–234.8)
Missing values	75 (12.1)	112 (17.4)

^aOnly risk jobs held for more than one year are shown.

number of active working years ($P = 0.230$) or the number of years spent in risk professions ($P = 0.563$).

The prevalence of never smokers was much lower in cases compared to controls. Similarly, radon levels were slightly higher in cases than in controls; the geometric mean was 153.4 Bq/m^3 in cases and 145.1 Bq/m^3 in controls with the 75th percentile of the concentration being higher in cases compared with controls (Table 1).

The predominant histologic type was adenocarcinoma, with 391 cases (63%), followed by SCLC with 122 cases (20%), and epidermoid with 47 cases (8%). The predominant occupational activity among women diagnosed with lung cancer was home-making (20%), followed by crop farming, livestock farming and gardening (20%), whereas the main activity among controls was crop farming, livestock farming and gardening (23%), followed by homemaking (19%) (Table 2).

The results of the multivariate analysis adjusted for age, smoking and residential radon can be seen in Table 3. Women who worked in the educational sector had a 4.36 (95% CI 1.73–11.02) times higher risk of lung cancer than did women who were employed as civil servants or administrative workers. This significant increase in risk was also observed among cooks (OR: 3.59; 95% CI 1.52–8.48), domestic cleaners and helpers (OR: 2.98; 95% CI 1.54–5.78), homemakers (OR: 2.30; 95% CI 1.26–4.21), and crop farmers, livestock farmers and gardeners (OR: 2.06; 95% CI 1.11–3.81). Fish and seafood shopworkers also showed a high risk (OR: 16.82; 95% CI 1.91–148.04), but

this is not included in the table due to the very limited sample size ($n = 8$).

In terms of histologic type, women workers in the educational sector displayed a 5.35-fold higher risk (95% CI 2.02–14.18) of suffering from adenocarcinoma than did civil servants and administrative workers. This increased risk was also observed in domestic cleaners and helpers (OR: 3.02; 95% CI 1.43–6.40), cooks (OR: 3.25; 95% CI 1.24–8.55), shop salespersons (OR: 2.48; 95% CI 1.06–5.77), homemakers (OR: 2.31; 95% CI 1.16–4.60), and crop farmers, livestock farmers and gardeners (OR: 2.07; 95% CI 1.03–4.16) (Table 4). As compared with civil servants and administrative workers, an excess risk of SCLC was observed for cooks (OR: 8.08; 95% CI 1.47–44.47), workers in the educational sector (OR: 8.03; 95% CI 1.18–54.38), domestic cleaners and helpers (OR: 5.18; 95% CI 1.29–20.75), and homemakers (OR: 4.65; 95% CI 1.24–17.39) (Table 5). Bakers showed an increased risk (OR: 35.74; 95% CI 2.37–537.88). However, this is not included in the table due to the limited sample size ($n = 5$).

DISCUSSION

This study found a potential association between lung cancer in women and certain occupations and this risk seems to vary according to histologic subtype: hence, women working as crop farmers, livestock farmers and gardeners have an increased risk of adenocarcinoma, but not of SCLC. It should be noted that the

Table 2. Description of the population by histologic type and longest held job

Variable	Cases, n (%)	Controls, n (%)
Histologic type		
Adenocarcinoma	391 (63)	–
Large cell	20 (3)	–
Small cell	122 (20)	–
Epidermoid	47 (8)	–
Other	33 (5)	–
Missing values	5 (1)	–
Longest held job (major groups)		
Civil servants, clerical and administrative workers	37 (6)	56 (9)
Crop farmers, livestock farmers and gardeners	124 (20)	151 (23)
Homemakers	126 (20)	124 (19)
Waitresses and bartenders	23 (4)	40 (6)
Cooks	25 (4)	20 (3)
Shop salespersons	30 (5)	32 (5)
Teaching professionals	22 (4)	11 (2)
Domestic cleaners and helpers	64 (10)	57 (9)
Food processing workers	8 (1)	16 (3)
Pastry cooks	2 (0)	1 (0)
Bakers	6 (1)	4 (1)
Fish and seafood shopworkers	7 (1)	1 (0)
Health workers	40 (7)	60 (9)
Textile workers	33 (5)	41 (6)
Other professions	52 (8)	28 (4)
Missing values	19 (3)	2 (0)

Table 3. Logistic regression: lung cancer and longest held job

Longest held job (major groups)	Cases	Controls	OR (95% CI) ^a	Association observed in men
Civil servants, clerical and administrative workers	27	52	1 (-)	Data not available
Crop farmers, livestock farmers and gardeners	110	115	2.06 (1.11–3.81)	Present ^{1,2,3}
Homemakers	109	104	2.30 (1.26–4.21)	Data not available
Waitresses and bartenders	16	32	1.04 (0.46–2.33)	Present ^{1,2,3}
Cooks	21	15	3.59 (1.52–8.48)	Uncertain ^{2b}
Shop salespersons	25	25	2.19 (1.00–4.76)	Data not available
Teaching professionals	20	11	4.36 (1.73–11.02)	Data not available
Domestic cleaners and helpers	58	44	2.98 (1.54–5.78)	Uncertain ^{1c}
Food processing workers	7	14	0.96 (0.32–2.90)	Data not available
Health workers	31	56	1.30 (0.65–2.60)	Uncertain ^{1d}
Textile workers	31	35	2.08 (1.00–4.34)	Present ^{1,2,3}
Other professions	44	24	4.63 (2.23–9.64)	–

^aAdjusted for age, smoking and residential radon. Those categories with sample size less than 10 are not shown (pastry cooks, bakers, and fish and seafood shopworkers).

^bClassification based on emissions from frying and high-temperature sources.

^cClassification derived from the categorization used by dry cleaners.

^dHealth workers have a very different variety of exposures and evidence differs on specific job categories, that is, laboratory workers.

¹As defined in Siemiatycki *et al.* [8].

²As defined in Coglian *et al.* [23].

³As defined in Loomis *et al.* [6].

Table 4. Logistic regression: analysis by histologic type: adenocarcinoma

Longest held job (major groups)	Cases	Controls	OR (95% CI) ^a
Civil servants, clerical and administrative workers	15	52	1 (-)
Crop farmers, livestock farmers and gardeners	78	115	2.07 (1.03–4.16)
Homemakers	66	104	2.31 (1.16–4.60)
Waitresses and bartenders	10	32	0.92 (0.36–2.36)
Cooks	13	15	3.25 (1.24–8.55)
Shop salespersons	19	25	2.48 (1.06–5.77)
Teaching professionals	16	11	5.35 (2.02–14.18)
Domestic cleaners and helpers	36	44	3.02 (1.43–6.40)
Food processing workers	4	14	0.89 (0.25–3.19)
Health workers	19	56	1.25 (0.57–2.74)
Textile workers	24	35	2.24 (1.00–5.05)
Other professions	35	24	5.36 (2.42–11.86)

^aAdjusted for age, smoking and residential radon. Those categories with sample size less than 10 are not shown (pastry cooks, bakers, fish and seafood shopworkers).

effect size appears to be higher in SCLC than in adenocarcinoma for the occupations showing risk.

We did not find evidence in the literature indicating an increased risk of lung cancer observed among workers in the educational sector in our study. We could think on the use of blackboard chalk because it contains gypsum and white clay, which sometimes contain crystalline silica, a compound that has been linked to lung cancer [6,8]. Some effect of asbestos exposure due to minor maintenance activities through years cannot be disregarded.

Although previous studies have not directly associated the cooking industry with lung cancer, a relationship has been estimated to exist between the meat industry [7] and oil-related jobs and lung cancer [8]. Recent studies have observed an association between exposure to oil fumes, use of coal or biomass, poor ventilation in kitchens, and development of lung cancer [24,25]. Despite the fact that the evidence on homemakers is completely

limited, some studies suggest an association between certain activities and situations to which homemakers are exposed such as indoor air pollution, exposure to cooking fumes, exposure to second-hand tobacco smoke from a partner, use of chemical agents employed in cleaning tasks [26–28], and alternation between time devoted to the home and agricultural work [29] as occurs among homemakers in Galicia. The use of coal, wood or biomass for cooking and heating, combined with poor ventilation, contributes to indoor air pollution. These factors have been related with a higher risk of lung cancer [10,24,25,30]. In this study, homemakers can be assumed to have greater exposure to radon solely by virtue of spending more time at home. That said, however, the results were adjusted for this variable, and this possibility must therefore be ruled out.

The positive association found in the increased risk for domestic cleaners and helpers has been previously described in several studies [26–28], particularly in dry cleaning [6,8]. The

Table 5. Logistic regression: analysis by histologic type: small-cell

Longest held job (major groups)	Cases	Controls	OR (95% CI) ^a
Civil servants, clerical and administrative workers	9	52	1 (---)
Crop farmers, livestock farmers and gardeners	15	115	3.72 (0.92-15.06)
Homemakers	24	104	4.65 (1.24-17.39)
Waitresses and bartenders	1	32	0.46 (0.04-5.89)
Cooks	5	15	8.08 (1.47-44.47)
Shop salespersons	5	25	1.80 (0.36-9.01)
Teaching professionals	4	11	8.03 (1.18-54.38)
Domestic cleaners and helpers	13	44	5.18 (1.29-20.75)
Food processing workers	2	14	1.89 (0.19-18.78)
Health workers	5	56	1.23 (0.24-6.25)
Textile workers	1	35	0.88 (0.08-9.34)
Other professions	2	24	1.19 (0.13-11.04)

^aAdjusted for age, smoking and residential radon. Those categories with sample size less than 10 are not shown (pastry cooks, bakers, fish and seafood shopworkers).

risk in this group is associated with an interrelationship between multiple causes, further aggravated by the tasks performed in confined spaces with limited ventilation. Among such causes, these factors include the concentration and mixture of chemical agents, along with exposure to indoor pollutants from biomass and coal combustion, often associated with a lack of health surveillance.

Estimation of risk of lung cancer for pesticide, fungicide and herbicide agents with uses in crop and livestock farming and gardening has been the subject of study by a number of authors, who categorized them as known or suspected carcinogenic agents [6-8]. In the case of pesticide use, while some studies have shown an association with lung cancer, others report that the information is not conclusive [31]. In spite of the controversies, studies conducted on women have found a link between being a crop farmer and the risk of developing lung cancer [29], a finding consistent with our results.

Women working in fish and seafood shops were estimated to have a higher risk of developing lung cancer, although with great numerical instability due to the limited sample size in this category so these results must be interpreted with extreme caution and no causal association can be derived from these results. No specific studies address the potential development of lung cancer in this occupation. One of the possible exposures to causal agents may be similar to that which affects butchers, who are studied due links to lung cancer [32], including a potentially higher risk of lung cancer due to meat aerosols and live animals [32]. Another possible factor that could contribute to the increased risk in this group is linked to contact, not only with oil used for the packaging of certain fish, but also with conveyor-belt oil, which when heated through friction could release smoke. These aspects have not, however, been studied.

With respect to the histologic subtypes of lung cancer, SCLC and its association with occupations have been little studied, probably due to its close relationship with smoking [33]. The observed increased risk in some of the occupations suggests the importance of investigating other causes in the development of this histologic type in women. It should be mentioned that SCLC is the most aggressive type of lung cancer and is characterized by low survival [34,35]. More studies are thus needed on

the causes underlying the increase in the incidence of this histologic type, which is on the rise among women [34].

The literature suggests a significant role of hormones, oestrogens in particular, in the development of lung cancer [36]. This could be related with an increase in the incidence of lung cancer in women who have never smoked, as well as a predominant histology of adenocarcinoma [37]. This study has identified certain occupations pursued by women as a risk factor for development of adenocarcinoma, such as teaching professionals, domestic cleaners and helpers, cooks, shop salespersons, homemakers and crop farmers, livestock farmers, and gardeners. It should be noted that the sample used in this study was artificially altered by the existence of an SCLC-specific study and another on never smokers, among whom the most common type is adenocarcinoma.

The main limitation of this study is the small number of participants in many occupations, both for cases and controls. This would be the case for bakers or fish and seafood workers, although we have omitted these data from the results tables to avoid misinterpretation. However, the results obtained for these occupations indicate areas for future research. Nevertheless, the whole study population has a considerable number of cases and controls, something that made it possible to study occupations which until now have been undervalued in epidemiologic studies. There are additional limitations in this study, such as having focused more on occupation than on agents of exposure. The study of agents is more complex (e.g. working in shipyards and exposure to asbestos), and most occupational studies on lung cancer tend to focus on occupation per se. Regarding advantages, one of the most noteworthy is the adjustment made for smoking and exposure to residential radon, with this being the first study to adjust for the second leading risk factor for lung cancer [9,38,39].

To conclude, certain occupations increase the risk of lung cancer among women. Furthermore, some occupations register a higher risk of developing certain histologic types of lung cancer. Inequality in knowledge of the development of lung cancer, specifically in women compared with men, highlights the need to conduct studies exclusively on the female sex. Moreover, it is important to assess the effect of the agents used in various jobs, so

as to better understand the impact of occupations on the risk of lung cancer among women.

FUNDING

The studies included were funded through competitive research grants. For the present study, none of the authors received any funding or payments. This study has been funded by the Spanish Society of Respiratory Research (SEPAR), grant 1215/2022. This study has been partially funded by the Spanish Association Against Cancer. Grant "Ayudas Reto AECC 70% Supervivencia 2024": SOSCLC.

COMPETING INTERESTS

The authors declare that they have no conflicts of interest directly or indirectly related to the manuscript contents.

REFERENCES

- International Agency for Research on Cancer. *Cancer today* [cited 2024 Feb 28]. <https://gco.iarc.who.int/today/>
- WHO Handbook on Indoor Radon: A Public Health Perspective [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2009 [cited 2024 Feb 26]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee). <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK143216/>
- Bovio N, Richardson DB, Guseva Canu I. Sex-specific risks and trends in lung cancer mortality across occupations and economic activities in Switzerland (1990-2014). *Occup Environ Med* 2020;**77**:540–548.
- Olsson A, Kromhout H. Occupational cancer burden: the contribution of exposure to process-generated substances at the workplace. *Mol Oncol* 2021;**15**:753–763.
- Markowitz SB, Dickens B. Screening for occupational lung cancer: an unprecedented opportunity. *Clin Chest Med* 2020;**41**:723–737.
- Loomis D, Guha N, Hall AL, Straif K. Identifying occupational carcinogens: an update from the IARC Monographs. *Occup Environ Med* 2018;**75**:593–603.
- Ahrens W, Merletti F. A standard tool for the analysis of occupational lung cancer in epidemiologic studies. *Int J Occup Environ Health* 1998;**4**:236–240.
- Siemiatycki J, Richardson L, Straif K *et al*. Listing occupational carcinogens. *Environ Health Perspect* 2004;**112**:1447–1459.
- de Groot P, Munden RF. Lung cancer epidemiology, risk factors, and prevention. *Radiol Clin North Am* 2012;**50**:863–876.
- Malhotra J, Malvezzi M, Negri E, La Vecchia C, Boffetta P. Risk factors for lung cancer worldwide. *Eur Respir J* 2016;**48**:889–902.
- Stapel Feld C, Dammann C, Maser E. Sex-specificity in lung cancer risk. *Int J Cancer* 2020;**146**:2376–2382.
- Langevin SM, Kelsey KT. Chapter 5 – Clinical epigenetics of lung cancer. In: Laurence J, Beusekom MV, eds. *Translating Epigenetics to the Clinic*. Boston, MA: Academic Press, 2017; 97–133.
- Remon J, Molina-Montes E, Majem M *et al*. Lung cancer in women: an overview with special focus on Spanish women. *Clin Transl Oncol* 2014;**16**:517–528.
- Stücker I, Martin D, Neri M *et al*; WELCA study group. Women Epidemiology Lung Cancer (WELCA) study: reproductive, hormonal, occupational risk factors and biobank. *BMC Public Health* 2017;**17**:324.
- Barros-Dios JM, Barreiro MA, Ruano-Ravina A, Figueiras A. Exposure to residential radon and lung cancer in Spain: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 2002;**156**:548–555.
- Ruano-Ravina A, Figueiras A, Barreiro-Carracedo MA, Barros-Dios J. Occupation and smoking as risk factors for lung cancer: a population-based case-control study. *Am J Ind Med* 2003;**43**:149–155.
- Ruano-Ravina A, Figueiras A, Barros-Dios JM. Type of wine and risk of lung cancer: a case-control study in Spain. *Thorax* 2004;**59**:981–985.
- Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A, Pérez-Ríos M, Castro-Bernárdez M, Abal-Arca J, Tojo-Castro M. Residential radon exposure, histologic types, and lung cancer risk: a case-control study in Galicia, Spain. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2012;**21**:951–958.
- Lorenzo-González M, Ruano-Ravina A, Torres-Durán M *et al*. Lung cancer and residential radon in never-smokers: a pooling study in the northwest of Spain. *Environ Res* 2019;**172**:713–718.
- Enjo-Barreiro JR, Ruano-Ravina A, Pérez-Ríos M *et al*. Radon, tobacco exposure and non-small cell lung cancer risk related to BER and NER genetic polymorphisms. *Arch Bronconeumol* 2022;**58**:311–322.
- Rodríguez-Martínez A, Ruano-Ravina A, Torres-Durán M *et al*. Residential radon and small cell lung cancer: final results of the small cell study. *Arch Bronconeumol* 2022;**58**:542–546.
- International Labour Office. *International Standard Classification of Occupations* [Internet]. Geneva: ILO, 2012. https://www.ilo.org/wcmsp5/groups/public/---dgreports/---dcomm/---publ/documents/publication/wcms_172572.pdf
- Cogliano VJ, Baan R, Straif K, *et al*. Preventable exposures associated with human cancers. *J Natl Cancer Inst* 2011;**103**(24):1827–1839.
- Bhurosy T, Marium A, Karaye IM, Chung T. Where there are fumes, there may be lung cancer: a systematic review on the association between exposure to cooking fumes and the risk of lung cancer in never-smokers. *Cancer Causes Control* 2023;**34**:509–520.
- Huang J, Yue N, Shi N *et al*. Influencing factors of lung cancer in non-smoking women: systematic review and meta-analysis. *J Public Health (Oxf)* 2022;**44**:259–268.
- Guida F, Papadopoulos A, Menvielle G *et al*. Risk of lung cancer and occupational history: results of a French population-based case-control study, the ICARE study. *J Occup Environ Med* 2011;**53**:1068–1077.
- Richiardi L, Boffetta P, Simonato L *et al*. Occupational risk factors for lung cancer in men and women: a population-based case-control study in Italy. *Cancer Causes Control* 2004;**15**:285–294.
- Jahn I, Ahrens W, Brüske-Hohlfeld I *et al*. Occupational risk factors for lung cancer in women: results of a case-control study in Germany. *Am J Ind Med* 1999;**36**:90–100.
- Hosseini B, Olsson A, Bouaoun L *et al*. Lung cancer risk in relation to jobs held in a nationwide case-control study in Iran. *Occup Environ Med* 2022;**79**:831–838.
- Lissowska J, Bardin-Mikolajczak A, Fletcher T *et al*. Lung cancer and indoor pollution from heating and cooking with solid fuels: the IARC international multicentre case-control study in Eastern/Central Europe and the United Kingdom. *Am J Epidemiol* 2005;**162**:326–333.
- Burns CJ, Juberg DR. Cancer and occupational exposure to pesticides: an umbrella review. *Int Arch Occup Environ Health* 2021;**94**:945–957.
- Durusoy R, Boffetta P, Mannetje A't *et al*. Lung cancer risk and occupational exposure to meat and live animals. *Int J Cancer* 2006;**118**:2543–2547.
- Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global epidemiology of lung cancer. *Ann Glob Health* 2019;**85**:8.
- Ganti AKP, Loo BW, Bassetti M *et al*. Small cell lung cancer, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2021;**19**:1441–1464.
- Torres-Durán M, Curiel-García MT, Ruano-Ravina A *et al*. Small-cell lung cancer in never-smokers. *ESMO Open* 2021;**6**:100059.
- Siegfried JM. Sex and gender differences in lung cancer and chronic obstructive lung disease. *Endocrinology* 2022;**163**:bqab254.
- Scagliotti GV, Longo M, Novello S. Nonsmall cell lung cancer in never smokers. *Curr Opin Oncol* 2009;**21**:99–104.
- Ruano-Ravina A, Prini-Guadalupe L, Barros-Dios JM *et al*. Exposure to residential radon and lung cancer in never-smokers: the preliminary results of the LCRINS study. *Arch Bronconeumol* 2012;**48**:405–409.
- Torres-Durán M, Barros-Dios JM, Fernández-Villar A, Ruano-Ravina A. Residential radon and lung cancer in never smokers: a systematic review. *Cancer Lett* 2014;**345**:21–26.

9.4 ARTÍCULOS ENVIADOS PARA SU PUBLICACIÓN

Artículo 3. Torres-Cadavid Eliana, Candal-Pedreira Cristina, Ruano-Ravina Alberto, Kelsey Karl, Lucía Martín-Gisbert. **“Is the effect of occupation on lung cancer modified by tobacco use and residential radon exposure? Results of a pooling study”**.

IS THE EFFECT OF OCCUPATION ON LUNG CANCER MODIFIED BY TOBACCO USE AND RESIDENTIAL RADON EXPOSURE? RESULTS OF A POOLING STUDY.

Authors:

Torres-Cadavid Eliana¹, Candal-Pedreira Cristina^{1,2,3}, Ruano-Ravina Alberto^{1,2,3}, Kelsey Karl⁴, Lucía Martín-Gisbert^{1,5}

Authors' Affiliations:

- (1) Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain.
- (2) Consortium for Biomedical Research in Epidemiology and Public Health (CIBER en Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP), Spain.
- (3) Health Research Institute of Santiago de Compostela (Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago de Compostela - IDIS), Santiago de Compostela, Spain.
- (4) Department of Epidemiology, Brown School of Public Health, Brown University, Providence
- (5) Cross-disciplinary Research in Environmental Technologies (CRETUS), University of Santiago de Compostela, Santiago de Compostela, Spain.

(*) Corresponding author

Prof. Dra. Cristina Candal Pedreira
Department of Preventive Medicine and Public Health.
University of Santiago de Compostela.
15782 Santiago de Compostela. Spain.
Tel: +34-881-812267. Fax: +34-881-872282
e-mail: c.candal.pedreira@usc.es

Word count: Abstract: 246. Text: 3357. Tables: 4. Figures: 0. References: 40

Conflicts of interest: Dr. Kelsey is a founder and scientific advisor to Cellintec which had no role in this research. The remaining authors declare there are no conflicts of interest that are relevant to the publication of this paper.

Funding: No funding was received.

Ethics approval: The original studies protocols and informed consent models were approved by the relevant Clinical Research Ethics Committees.

Key terms: Lung cancer, occupational exposure, smoking, radon

This paper forms part of the work leading to the doctoral thesis of Eliana Torres Cadavid.

ABSTRACT

Introduction: Among all types of cancer, lung cancer ranks first in incidence and mortality in men and second in women. Some risk factors act synchronously in the development of this neoplasm. The aims of this study were to ascertain whether there is a modification of the effect of occupation on lung cancer, according to tobacco use and exposure to residential radon in men and in women. **Methods:** We performed a pooling study of 5 case-control studies conducted in Spain across the period 1992-2020. Cases were defined by pathological confirmation of lung cancer. Participants underwent a personal questionnaire-based interview conducted by trained staff and had the radon concentration in their home measured over a minimum of three months. We coded occupations as per the ISCO-68 and fitted logistic regressions stratified by sex. **Results:** A total of 4,203 subjects (1,987 cases and 2,216 controls) were studied. Among men, the risk associated with occupation appeared to increase with increased tobacco use. This association was not as clear in women. As regards exposure to residential radon, in the case of women, risk was observed to rise with increased radon exposure for certain occupations, such as housewives. In men, there was no clear modification of effect for any occupation. **Conclusion:** The results suggest that tobacco use may modify the effect of occupation on developing lung cancer in subjects working in certain occupations. This effect is not as clear for exposure to residential radon. In both cases, the results differ by sex.

Introduction

Lung cancer causes one in every five cancer-related deaths worldwide, and it is estimated that 18.7% of all cancer-related deaths in both sexes are due to lung cancer (1). Among women, it is the second most deadly cancer, and it rose from being the third most diagnosed cancer in the world in 2020 (2) to being the second in 2022 (1). Among men, this type of cancer ranks first in terms of incidence and mortality. Lung cancer is commonly diagnosed at advanced stages and is highly aggressive, with a 5-year survival rate of 13 to 20% (3).

In general, the preventable risk factors of lung cancer are linked to lifestyles, environment, and occupational exposures (4,5). From among all of these, smoking has been identified as the leading risk factor for lung cancer, though other exposures, such as certain occupations or exposure to radon gas, also increase the probability of developing the disease (5).

Occupational exposure to certain agents has been identified as a risk factor for lung cancer. Indeed, of the 120 agents classified by the International Agency for Research on Cancer (IARC) in group 1 as human carcinogens, 47 are of occupational origin (6). Among these agents are silica, arsenic, hexavalent chromium, diesel exhaust fumes, and welding fumes, among others (6,7). Exposure to such agents occurs in various occupations, including mining, construction, mechanical repairs, manufacture of chemicals, and working with glass and ceramic fibers, among others. There is little data addressing occupation and the risk of lung cancer in women (5,8,9), since many of the studies that have analyzed lung cancer risk have been conducted on men, with their results then extrapolated to women (8,10). This is partly because lung cancer is generally more frequent in men because of tobacco use and working in risk occupations. However, in recent decades, traditionally male occupations have started to be performed by women. Hence, a breakdown of results by sex becomes essential.

Another risk factor for lung cancer is exposure to radon gas. Radon has been defined by the World Health Organization (WHO) as the second leading risk factor for lung cancer overall and the leading risk factor in never smokers (11). Radon is a colorless, odorless gas that arises after the disintegration of uranium contained in rocks forming part of the Earth's crust. Radon gas can accumulate in closed spaces, potentially subjecting the tracheobronchial tree to intense radioactive bombardment if the radon concentration is high (12). Radon was classified as a human carcinogen in 1988 by the IARC (13), and the WHO has established its reference level at 100 Bq/m³, recommending that it should not exceed 300 Bq/m³ (11). Galicia, the region of Spain where this study was partly undertaken, is recognized as a radon prone region (14–16).

Although knowledge about the risk factors associated with lung cancer has increased in recent years, there is little information on the effect of the simultaneous presence of several risk factors and how this would modify the risk (8,17). While a number of studies have evaluated the synergistic action between radon and smoking (12,14,18–21), others have analyzed the relationship between radon or tobacco use with the focus on certain risk occupations (22,23). Furthermore, few studies have analyzed the modification of the effect of tobacco use and occupation (24–26), and those that do exist have focused on specific carcinogens such as asbestos. This aspect has not been analyzed by sex.

Accordingly, the aims of this study were: (I) to ascertain whether there is a modification of effect between occupation and tobacco use on the risk of developing lung cancer, by sex; and (II) to analyze whether there is a modification of effect between occupation and radon exposure on the risk of developing lung cancer, by sex.

Methods

Study design

We designed a pooling study of five multicenter case-control studies conducted at thirteen hospitals in Galicia, Castile & León, Madrid and Asturias (Spain) and at one hospital in Oporto (Portugal). The original studies were undertaken from 1992-2020 and their objective was to ascertain the risk of developing lung cancer associated with different risk factors, such as smoking, radon gas and occupation. Among these studies, it should be noted that one was conducted on never smokers (16), and another in which the cases were patients with small cell lung cancer (18). All the studies had a very similar design and methodology, thus allowing for some variables to be standardized and a joint analysis performed in a single database with individual information on each of the participants. The characteristics of the studies are shown in **Table S1 of the Supplementary Material**. While cases were defined by means of anatomopathological confirmation of lung cancer, controls were recruited in the hospital setting for presenting with diseases unrelated with lung cancer. These controls were matched with cases by means of frequency sampling by sex and age to ensure comparability in both variables.

Ethical aspects

In all the studies included, informed written consent was obtained from all participants. Study protocols and informed consent models were approved by the relevant Clinical Research Ethics Committees. Information on approval of each of the studies by the respective Clinical Research Ethics Committees is shown in Table S1 of the Supplementary Material, along with the funding information.

Data collection

In all the studies included, trained staff carried out personal questionnaire-based interviews of the participants, both cases and controls. Besides sociodemographical data, the variables recorded provide an exhaustive list of the characteristics associated with the risk factors for lung cancer. Among other things, these variables included: occupational history (going as far back as the last five occupations held throughout the subject's working life, the years spent in each occupation, and exposure to chemical agents); detailed tobacco use (cigarettes/day, age of initiation, age of cessation); and living conditions and dwelling data. The studies included applied very similar inclusion and exclusion criteria, with minimal differences that varied according to each study, being the main one the minimum age of inclusion, which ranged from 30 through 35 years. Data on histologic case types were sourced from clinical histories.

Measurement of residential radon

Radon concentrations in dwellings were measured for a minimum period of three months with an alpha-track detector (Radosys) in both cases and controls. Subsequently, these detectors were sent to the Galician Radon Laboratory (radon.gal; University of Santiago de Compostela, Galicia, Spain), where the results were then obtained. This laboratory is officially certified by Spain's National Accreditation Body (*Entidad de Acreditación Nacional-ENAC*) for measuring radon, a guarantee of maximum measurement quality. All participants placed the detectors in their homes in accordance with previously detailed instructions, and after 3 months the detectors were sent to the laboratory. The participants were informed of the results, with the guidelines to be followed in any case where the radon concentration had proved to be high.

Assessment of occupational exposure and statistical analysis

The occupations of each participant were coded into 5-digit codes (occupational categories) as per the International Standard Classification of Occupations – 68 (ISCO-68). Occupations were analyzed by ISCO-68 major group. Table S2 of the Supplementary Material specifies these major groups and the occupations belonging to each, as follows: 0/1: Professional, technical and related workers; 2: Administrative and managerial workers; 3: Clerical and related workers; 4: Sales workers; 5: Service workers; 6: Agricultural, animal husbandry and forestry workers; 7/8/9: Production and related workers, transport equipment. The ISCO-68 major group 7/8/9 was split into 3 groups (7, 8 and 9) in order to be analyzed separately, and a specific code was used for Housewives/homemakers. Retired or unemployed subjects were classified under ‘Other’, since the ISCO-68 has no specific codes for these situations. Some occupations generally reported by participants were coded into 3-digit levels (unit groups) to be analyzed within the major groups. Occupations were categorized blindly with respect to their case or control status as risk-free (0), with risk (1) or with uncertain risk (2), in line with the available evidence (6,7,27,28). In the analysis, occupations were analyzed by major group. The main occupation held by each participant was used.

We first performed a descriptive analysis of participants’ characteristics, both overall and by reference to their case or control status. Qualitative variables of interest were expressed as absolute number and percentage, and quantitative variables as median and interquartile range. In a step prior to the main analysis, we performed two logistic regressions, one for men and the other for women, with the dependent variable being case/control status and the independent variable, main occupation as per ISCO-68 major group (**Table S2. Supplementary material**). The reference category comprised ‘Administrative and managerial workers’ (major group 2, ISCO-68) and ‘Clerical and related workers’ (major group 3, ISCO-68), due to their lower level of risk compared with other ISCO-68 categories. Both regressions were adjusted for age, tobacco use (never smokers, 1-33 pack-years, 34-66 pack-years, and 67 or more pack-years), and exposure to residential radon (<100 Bq/m³, 100-300 Bq/m³, and >300 Bq/m³). Odds ratios (ORs) were calculated along with their 95% confidence intervals (95% CIs).

To analyze the possible modification of the effect between occupation and smoking on risk of lung cancer, separate logistic regressions were fitted for each sex. In the independent variable, the reference category consisted of never smokers who had reported the occupations held for the longest time as ‘Administrative, managerial workers’ and ‘Clerical and related workers’. Additionally, we fitted logistic regressions to evaluate the potential modification of the effect between occupation and exposure to residential radon. The reference category of the independent variable in this instance comprised subjects exposed to a minimum of 100 Bq/m³, who worked as ‘Administrative and managerial workers’ and ‘Clerical and related workers’. Both regressions were adjusted for age, radon exposure (in the regression in which the modification of the effect between occupation and tobacco use was analyzed), and tobacco use (in the regression whose independent variable was modification of the occupation-radon effect).

Statistical significance was set at $p < 0.05$. All statistical analyses were performed using the Stata v.17. computer software package.

Results

A total of 4,203 subjects (1,987 cases and 2,216 controls) were analyzed. **Table 1** shows the principal characteristics of the sample, with a breakdown by sex and case or control status. The distribution by sex was similar among cases and controls, although age was lower in controls than in cases in both sexes. With respect to educational level, cases had a lower educational level than did controls, in men and women alike. The proportion of never smokers was lower in cases (69.8% in women and 8.0% in men) than in controls (82.6% in women and 35.9% in men). Exposure to radon concentrations exceeding 300 Bq/m³ was slightly higher among cases (19.5% in women and 14.9% in men) than controls (16.3% in women and 13.8% in men). Whereas the most frequent histologic type in women was adenocarcinoma (63.7%), in men it was epidermoid carcinoma (29.2%).

Results by occupation

The results of the regressions stratified by sex, and adjusted for age, tobacco use, and radon, can be seen in **Table 2**. Some occupations increased the risk of developing lung cancer, and these occupations differed according to sex.

Occupation, tobacco use, and risk of lung cancer

In the groups of occupations held by men, the risk of developing lung cancer rose with increased tobacco use. Among ‘Professional, technical and related workers’, risk rose from 3.80 (95%CI: 1.01-14.27) in never smokers to 9.32 (95%CI: 2.95-29.48) in exsmokers, and 22.89 (95%CI: 6.01-87.22) in smokers. Specifically, in the sample of never smokers, special mention should be made of the major groups of ‘Craft and related trades workers’ (OR: 3.72; 95%CI: 1.03-13.40) and ‘Professional, technical and related workers’ (OR: 3.80; 95%CI: 1.01-14.27), with a statistically significant increase in risk (**Table 3**).

This relationship did not appear to be in evidence in the case of women. Even so, among women smokers, special mention should be made of ‘Professional, technical and related workers’, who registered a 7.75-fold increased risk (95%CI: 2.51-23.86) with respect to the reference category, as well as ‘Housewives/homemakers’ and ‘Service workers’. No clear increase was observed in risk of lung cancer in response to increased tobacco use for some of the occupational groups analyzed.

Occupation, radon exposure, and risk of lung cancer

In the case of women exposed to radon concentrations >300Bq/m³, those employed as ‘Craft and related trades workers’ (OR: 5.77; 95%CI: 1.42-23.37) and/or ‘Housewives/homemakers’ (OR: 3.58; 95%CI: 1.14-11.21) had a higher risk of developing lung cancer than did those who were less exposed. Among men exposed to >300Bq/m³, the ‘Craft and related trades workers’ category was similarly noteworthy, with a 5.80-fold increased risk (95%CI: 1.46-23.05) compared with the reference group. While no statistically significant results were in evidence for men and women exposed to <299 Bq/m³, women belonging to the ‘Service workers’, ‘Agricultural, animal husbandry and forestry workers’, ‘Craft and related trades workers’ and ‘Housewives/homemakers’ groups were estimated to have a (non-significant) increased risk in response to increased radon exposure; and this same relationship was observed in men belonging to the ‘Craft and related trades workers’ and ‘Elementary occupations’ categories. This relationship did not appear to be present in the remaining occupations in both sexes (**Table 4**).

Discussion

This study indicates that tobacco use in general, and exposure to residential radon in certain cases, increases the effect of occupation on risk of lung cancer, in both men and women, albeit to less clear extent in the latter. Differences are also observed in risk of lung cancer by sex for some occupations. To our knowledge, this is the first study to analyze whether there is a modification of effect between occupation and exposure to residential radon for lung cancer.

Our results suggest a modification of the effect between tobacco use and occupation especially in men, among whom the risk of developing lung cancer rises with increased smoking in certain major groups, such as 'Craft and related trades workers' and 'Professional, technical and related workers'. Among women, this relationship is evident in certain major groups, but only some results are significant. The lack of statistical significance may be due to a limited sample size in some strata: the cut-off of >300 Bq/m³ is rather high, thus leading to a lower number of participants in each occupational category with this degree of radon exposure. The differences between women and men could be accounted for by the relationship between tobacco and endocrinal (29) and hormonal factors (30), which may give rise to a variation in results between the sexes (9). The results of this analysis are in line with findings which indicate that in the case of heavy smokers, 20 or more years spent in risk occupations would triple the possibility of developing lung cancer (24). This type of association has been specifically analyzed for exposures to asbestos (22) and silica (25), with significant increases in risk. Yet a study published in 2017 suggests that there is no multiplicative interaction between exposure to asbestos, crystalline silica, diesel engine exhaust fumes, and tobacco use (31).

Regarding the relationship between exposure to residential radon and occupation, our results could suggest a possible modification of the effect, since in cases where radon exposure increases, the risk of developing lung cancer is seen to rise in some occupations, such as 'Housewives/homemakers' for women, 'Elementary occupations' for men, and 'Craft and related trades workers' for both sexes. The modification of the effect between radon and tobacco use has been previously studied, with a significant association being reported (14,19,20). Even so, there is still a gap in the literature as regards the relationship between occupation and radon exposure, since this association has been mainly studied in miners in relation to radon exposure in the workplace (32,33), with some contradictory results among studies. This is due to the fact that studies on miners have found a submultiplicative interaction between the joint action of radon in the workplace and smoking. A study by Su et al. (26) suggests that radon and tobacco have their own carcinogenic pathways, and are probably involved in different stages of a process in the development of this type of neoplasm (26,34). Other studies focused on the P53 gene (TP53) also suggest that the effect of radon and tobacco differ due to different mutational characteristics for each risk factor (19,35). Radon is an important carcinogen in the development of lung cancer and is an independent risk factor for lung cancer, so that the existence of a possible modification of the effect between exposure to residential radon and the performance of certain occupations cannot be ruled out. Further studies are needed to establish the possible role between these risk factors and exposures in different occupational groups.

Although it was not the main aim of this study, Table 2 shows differences in risk of lung cancer by sex for some occupations. These results may well be linked to the difference between men and women in the frequency of certain occupations. Furthermore, the effect of occupation on women has been analyzed in greater detail in a previous paper (36). In this study, these data were coded and grouped for analyses using a different methodology.

Strengths and limitations

The principal limitation of this study lies in the analyses performed by ISCO-68 major group, when the ideal approach would be to analyze specific industries or occupations. In other words, within any given ISCO-68 major group, there may be different occupations that belong to diverse industries. However, some studies have analyzed the occupations using a similar methodology (37,38). We, on the other hand, used this method for reasons of feasibility of sample size. Another limitation is analysis focused on occupations rather than exposure to carcinogenic agents. For the most part, occupational exposures are dynamic and can contribute to a variation in the magnitude of the estimates of risk of lung cancer. In other words, the effect of occupational exposures depends on the concentration, amount and time of exposure to carcinogenic agents, which in turn varies between workers and occupations, with levels of prevention and protection that differ between regions and countries in accordance with the local legislation. It should also be borne in mind that identical occupations may face exposures to different agents. In this study, we decided to assess occupations as the point of departure for identifying specific occupations that registered an increased risk, with a view to generating hypotheses. Another additional limitation is the fact that by dividing the occupations into major groups we are stratifying the sample, something that is then further divided by different degrees of tobacco use or radon exposure, all of which implies a progressive loss of statistical power in some of the occupational categories considered.

Apart from reporting the results broken down by sex, this study's key strength is its adjustment for residential exposure to radon. To our knowledge, this is one of the first studies in which the analyses are adjusted for this factor. Previous studies by our group have shown that exhaustiveness in the measurement of radon and recording of the variables of interest is essential for the study of radon exposure, particularly in radon-prone areas like Galicia, the territory in which this study was largely carried out (20,39,40). Insofar as sex is concerned, it is fundamental to show the effect of the different occupational groups on men and women, given the difference between them in tobacco use as well as the frequency of occupations held. An additional advantage is that, in addition to its large overall sample size, all the individual studies that form part of this study share the same methodology.

Conclusion In conclusion, tobacco use and exposure to residential radon may modulate the effect of occupation on lung cancer both on men and women, though in the case of women, it seems that such modulation would be to a reduced degree. More studies are required to clarify how the relationship between certain occupations and other risk factors contributes to the development of lung cancer, and by extension, to better guiding prevention and protection strategies at an occupational level. It would likewise seem clear that it is essential for smoking cessation strategies to be implemented in workers who are occupationally exposed to carcinogenic substances, to prevent an even greater-than-expected increase in the risk of lung cancer.

References

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2024;74(3):229-63.
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* mayo de 2021;71(3):209-49.
3. Allemani C, Matsuda T, Di Carlo V, Harewood R, Matz M, Nikšić M, et al. Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet Lond Engl.* 17 de marzo de 2018;391(10125):1023-75.
4. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Ann Glob Health.* 22 de enero de 2019;85(1):8.
5. Leiter A, Veluswamy RR, Wisnivesky JP. The global burden of lung cancer: current status and future trends. *Nat Rev Clin Oncol.* septiembre de 2023;20(9):624-39.

6. Loomis D, Guha N, Hall AL, Straif K. Identifying occupational carcinogens: an update from the IARC Monographs. *Occup Environ Med.* agosto de 2018;75(8):593-603.
7. Coglianò VJ, Baan R, Straif K, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, et al. Preventable exposures associated with human cancers. *J Natl Cancer Inst.* 21 de diciembre de 2011;103(24):1827-39.
8. Betansedi CO, Vaca Vasquez P, Counil E. A comprehensive approach of the gender bias in occupational cancer epidemiology: A systematic review of lung cancer studies (2003-2014). *Am J Ind Med.* mayo de 2018;61(5):372-82.
9. Stapelfeld C, Dammann C, Maser E. Sex-specificity in lung cancer risk. *Int J Cancer.* 1 de mayo de 2020;146(9):2376-82.
10. Siegfried JM. Sex and Gender Differences in Lung Cancer and Chronic Obstructive Lung Disease. *Endocrinology.* 2022;163(2):bqab254.
11. Organization WH. WHO Handbook on Indoor Radon: A Public Health Perspective. World Health Organization; 2009. 111 p.
12. Torres-Durán M, Barros-Dios JM, Fernández-Villar A, Ruano-Ravina A. Residential radon and lung cancer in never smokers. A systematic review. *Cancer Lett.* 1 de abril de 2014;345(1):21-6.
13. IARC. Man-Made Mineral Fibres and Radon [Internet]. [citado 15 de junio de 2024]. Disponible en: <https://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Monographs-On-The-Identification-Of-Carcinogenic-Hazards-To-Humans/Man-Made-Mineral-Fibres-And-Radon-1988>
14. Barros-Dios JM, Barreiro MA, Ruano-Ravina A, Figueiras A. Exposure to residential radon and lung cancer in Spain: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol.* 15 de septiembre de 2002;156(6):548-55.
15. Ruano-Ravina A, Varela Lema L, García Talavera M, García Gómez M, González Muñoz S, Santiago-Pérez MI, et al. Lung cancer mortality attributable to residential radon exposure in Spain and its regions. *Environ Res.* agosto de 2021;199:111372.
16. Lorenzo-González M, Ruano-Ravina A, Torres-Durán M, Kelsey KT, Provencio M, Parente-Lamelas I, et al. Lung cancer and residential radon in never-smokers: A pooling study in the Northwest of Spain. *Environ Res.* mayo de 2019;172:713-8.
17. Bade BC, Dela Cruz CS. Lung Cancer 2020: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med.* 1 de marzo de 2020;41(1):1-24.
18. Rodríguez-Martínez Á, Ruano-Ravina A, Torres-Durán M, Provencio M, Parente-Lamelas I, Vidal-García I, et al. Residential Radon and Small Cell Lung Cancer. Final Results of the Small Cell Study. *Arch Bronconeumol.* julio de 2022;58(7):542-6.
19. Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A, Pérez-Ríos M, Castro-Bemárdez M, Abal-Arca J, Tojo-Castro M. Residential radon exposure, histologic types, and lung cancer risk. A case-control study in Galicia, Spain. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.* junio de 2012;21(6):951-8.
20. Lorenzo-Gonzalez M, Ruano-Ravina A, Torres-Duran M, Kelsey KT, Provencio M, Parente-Lamelas I, et al. Lung cancer risk and residential radon exposure: A pooling of case-control studies in northwestern Spain. *Environ Res.* octubre de 2020;189:109968.
21. Park EJ, Lee H, Kim HC, Sheen SS, Koh SB, Park KS, et al. Residential Radon Exposure and Cigarette Smoking in Association with Lung Cancer: A Matched Case-Control Study in Korea. *Int J Environ Res Public Health.* 24 de abril de 2020;17(8):2946.
22. Klebe S, Leigh J, Henderson DW, Nurminen M. Asbestos, Smoking and Lung Cancer: An Update. *Int J Environ Res Public Health.* 30 de diciembre de 2019;17(1):258.
23. Tomasek L. Lung cancer risk from occupational and environmental radon and role of smoking in two Czech nested case-control studies. *Int J Environ Res Public Health.* 7 de marzo de 2013;10(3):963-79.
24. Ruano-Ravina A, Figueiras A, Barreiro-Carracedo MA, Barros-Dios J. Occupation and smoking as risk factors for lung cancer: a population-based case-control study. *Am J Ind Med.* febrero de 2003;43(2):149-55.
25. Kurihara N, Wada O. Silicosis and smoking strongly increase lung cancer risk in silica-exposed workers. *Ind Health.* julio de 2004;42(3):303-14.

26. Su Z, Jia XH, Fan YG, Zhao FH, Zhou QH, Taylor PR, et al. Quantitative evaluation of radon, tobacco use and lung cancer association in an occupational cohort with 27 follow-up years. *Ecotoxicol Environ Saf.* 1 de marzo de 2022;232:113233.
27. Ahrens W, Merletti F. A standard tool for the analysis of occupational lung cancer in epidemiologic studies. *Int J Occup Environ Health.* 1998;4(4):236-40.
28. Siemiatycki J, Richardson L, Straif K, Latreille B, Lakhani R, Campbell S, et al. Listing occupational carcinogens. *Environ Health Perspect.* noviembre de 2004;112(15):1447-59.
29. Townsend EA, Miller VM, Prakash YS. Sex differences and sex steroids in lung health and disease. *Endocr Rev.* febrero de 2012;33(1):1-47.
30. Schabath MB, Wu X, Vassilopoulou-Sellin R, Vaporciyan AA, Spitz MR. Hormone replacement therapy and lung cancer risk: a case-control analysis. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 de enero de 2004;10(1 Pt 1):113-23.
31. El Zoghbi M, Salameh P, Stücker I, Brochard P, Delva F, Lacourt A. Absence of multiplicative interactions between occupational lung carcinogens and tobacco smoking: a systematic review involving asbestos, crystalline silica and diesel engine exhaust emissions. *BMC Public Health.* 2 de febrero de 2017;17(1):156.
32. Steenland K. Age specific interactions between smoking and radon among United States uranium miners. *Occup Environ Med.* marzo de 1994;51(3):192-4.
33. Moolgavkar SH, Luebeck EG, Krewski D, Zielinski JM. Radon, cigarette smoke, and lung cancer: a re-analysis of the Colorado Plateau uranium miners' data. *Epidemiol Camb Mass.* mayo de 1993;4(3):204-17.
34. Lubin JH, Boice JD, Edling C, Homung RW, Howe GR, Kunz E, et al. Lung cancer in radon-exposed miners and estimation of risk from indoor exposure. *J Natl Cancer Inst.* 7 de junio de 1995;87(11):817-27.
35. Ruano-Ravina A, Faraldo-Valles MJ, Barros-Dios JM. Is there a specific mutation of p53 gene due to radon exposure? A systematic review. *Int J Radiat Biol.* julio de 2009;85(7):614-21.
36. Torres-Cadavid E, Pérez-Ríos M, Candal-Pedreira C, Guerra-Tort C, Rey-Brandariz J, Provencio-Pulla M, et al. Lung cancer risk associated with occupations in women: a pooling study. *Occup Med Oxf Engl.* 29 de julio de 2024;74(5):348-54.
37. Hosseini B, Olsson A, Bouaoun L, Hall A, Hadji M, Rashidian H, et al. Lung cancer risk in relation to jobs held in a nationwide case-control study in Iran. *Occup Environ Med.* diciembre de 2022;79(12):831-8.
38. Bardin-Mikolajczak A, Lissowska J, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Fabianova E, et al. Occupation and risk of lung cancer in Central and Eastern Europe: the IARC multi-center case-control study. *Cancer Causes Control CCC.* agosto de 2007;18(6):645-54.
39. Martin-Gisbert L, Candal-Pedreira C, García-Talavera San Miguel M, Pérez-Ríos M, Barros-Dios J, Varela-Lema L, et al. Radon exposure and its influencing factors across 3,140 workplaces in Spain. *Environ Res.* 15 de diciembre de 2023;239(Pt 2):117305.
40. Lorenzo-González M, Torres-Durán M, Barbosa-Lorenzo R, Provencio-Pulla M, Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A. Radon exposure: a major cause of lung cancer. *Expert Rev Respir Med.* septiembre de 2019;13(9):839-50.

Table 1. Main characteristics of the study participants

Study participants' characteristics	Women			Men			P-value
	Case, n (%)	Control, n (%)	Total, n (%)	Case, n (%)	Control, n (%)	Total, n (%)	
Number of participants	617 (47.9%)	671 (52.1%)	1288	1,370 (47.0%)	1,545 (53.0%)	2,915	
Age	67.0 (58.0-76.0)	64.0 (56.0-73.0)	65.0 (57.0-75.0)	67.0 (59.0-73.0)	62.0 (54.0-70.0)	64.0 (56.0-72.0)	<0.001
Education							0.065
No formal studies	156 (25.9%)	163 (24.4%)	319 (25.1%)	162 (12.0%)	143 (9.3%)	305 (10.6%)	
Primary School	281 (46.6%)	325 (48.7%)	606 (47.7%)	893 (66.3%)	1,019 (66.3%)	1,912 (66.3%)	
High School	84 (13.9%)	107 (16.0%)	191 (15.0%)	202 (15.0%)	259 (16.9%)	461 (16.0%)	
University degree	82 (13.6%)	73 (10.9%)	155 (12.2%)	90 (6.7%)	115 (7.5%)	205 (7.1%)	
Tobacco use							<0.001
Never smoker	430 (69.8%)	554 (82.6%)	984 (76.5%)	110 (8.0%)	553 (35.9%)	663 (22.8%)	
Former smoker	76 (12.3%)	63 (9.4%)	139 (10.8%)	736 (53.8%)	656 (42.5%)	1,392 (47.8%)	
Smoker	110 (17.9%)	54 (8.0%)	164 (12.7%)	522 (38.2%)	333 (21.6%)	855 (29.4%)	
Pack-years	54 (39-84)	30 (12.5-48)	70.5	58 (41-88)	31 (13.9-50.5)	46 (27.4-75)	<0.001
Exposure to radon							<0.001
<100 Bq/m ³	164 (30.2%)	175 (31.4%)	339 (30.8%)	464 (43.1%)	672 (54.3%)	1,136 (49.1%)	
100-299 Bq/m ³	273 (50.3%)	292 (52.3%)	565 (51.3%)	452 (42.0%)	395 (31.9%)	847 (36.6%)	
300 Bq/m ³ or over	106 (19.5%)	91 (16.3%)	197 (17.9%)	160 (14.9%)	171 (13.8%)	331 (14.3%)	
Histologic type							
Adenocarcinoma	390 (63.7%)	390 (63.7%)	390 (63.7%)	376 (27.9%)		376 (27.9%)	
Large cell carcinoma	20 (3.3%)	20 (3.3%)	20 (3.3%)	58 (4.3%)		58 (4.3%)	
Small cell carcinoma	122 (19.9%)	122 (19.9%)	122 (19.9%)	388 (28.7%)		388 (28.7%)	
Epidermoid	47 (7.7%)	47 (7.7%)	47 (7.7%)	394 (29.2%)		394 (29.2%)	
Others	33 (5.4%)	33 (5.4%)	33 (5.4%)	134 (10.0%)		134 (10.0%)	

Missing data: Age 3; education 17; tobacco use 1; radon 187

Missing data: Age 2; education 32; tobacco use 5; radon 601

Table 2. Logistic regression: lung cancer risk and occupational groups stratified by sex

ISCO-68 major groups	Women			Men		
	n	OR	95%CI	n	OR	95%CI
Administrative, managerial, clerical and related workers	91	1.00	(--)	228	1.00	(--)
Professional, technical and related workers	150	1.62	0.91-2.89	175	1.79	1.10-2.90
Sales workers	29	5.19	1.79-15.08	90	3.13	1.69-5.78
Service workers	344	1.20	0.70-2.03	283	1.65	1.06-2.55
Agricultural, animal husbandry and forestry workers	256	1.34	0.75-2.39	543	0.84	0.57-1.24
Craft and related trades workers	113	1.96	1.04-3.69	196	1.70	1.05-2.75
Plant and machine operators	27	1.94	0.77-4.91	396	1.78	1.19-2.65
Elementary occupations	17	5.12	1.26-20.86	948	1.69	1.18-2.41
Housewives/homemakers	221	2.61	1.47-4.62	3	1.00	(--)
Other	40	7.59	2.58-22.35	53	3.69	1.65-8.27

Adjusted for age, smoking and residential radon.

Table 3. Tobacco use, major occupational groups (ISCO.68) and lung cancer risk, stratified by sex

ISCO 68 major groups	Never smokers			Exsmokers			Smokers		
	n	OR	95%CI	n	OR	95%CI	n	OR	95%CI
WOMEN									
Administrative and managerial workers	42	1	(--)	25	1.18	0.41-3.41	24	1.32	0.43-4.04
Professional, technical and related workers	88	0.85	0.38-1.89	30	2.27	0.84-6.14	32	7.75	2.51-23.86
Service workers	236	0.81	0.39-1.65	44	1.19	0.47-3.02	64	3.44	1.42-8.36
Agricultural, animal husbandry and forestry workers	250	0.86	0.42-1.79	3	1	(--)	3	1	(--)
Craft and related trades workers	98	1.37	0.62-3.01	11	1.44	0.32-6.39	4	5.45	0.51-58.60
Housewives/homemakers	201	1.59	0.77-3.27	9	1	(--)	11	16.66	1.84-150.83
Other	19	7.30	1.41-37.83	11	7.12	1.27-39.97	9	12.66	1.39-115.30
MEN									
Administrative and managerial workers	47	1	(--)	109	5.13	1.63-16.16	71	17.00	5.19-55.66
Professional, technical and related workers	41	3.80	1.01-14.27	101	9.32	2.95-29.48	32	22.89	6.01-87.22
Sales workers	23	3.55	0.84-14.95	41	18.18	4.93-67.04	26	51.20	10.72-244.48
Service workers	59	3.14	0.90-11.00	129	7.29	2.35-22.64	93	29.28	8.81-97.38
Agricultural, animal husbandry and forestry workers	175	0.87	0.27-2.83	228	6.49	2.15-19.63	140	8.29	2.69-25.52
Craft and related trades workers	41	3.72	1.03-13.40	96	6.45	2.02-20.59	59	37.54	10.11-139.35
Plant and machine operators	99	2.80	0.86-9.07	186	10.76	3.54-32.66	111	19.25	6.11-60.68
Elementary occupations	166	1.26	0.39-4.07	472	11.97	4.07-35.22	309	19.95	6.68-59.59
Other	10	7.48	1.18-47.34	30	18.48	4.30-79.45	13	47.87	8.30-276.01

Results shown for groups having more than 30 participants in at least one stratum.

Table 4. Residential radon, major occupational groups (ISCO.68) and lung cancer risk, stratified by sex

ISCO-68 major groups	<100 Bq/m ³			100-300 Bq/m ³			>300 Bq/m ³		
	n	OR	95%CI	n	OR	95%CI	n	OR	95%CI
WOMEN									
Administrative and managerial workers	28	1	(--)	39	1.22	0.43-3.43	17	0.26	0.06-1.17
Professional, technical and related workers	44	2.34	0.85-6.45	70	1.24	0.48-3.16	25	0.75	0.22-2.53
Service workers	23	0.98	0.39-2.46	149	0.99	0.41-2.39	52	1.30	0.49-3.47
Agricultural, animal husbandry and forestry workers	55	0.93	0.34-2.52	109	1.04	0.42-2.62	41	2.24	0.78-6.39
Craft and related trades workers	18	0.96	0.27-3.40	62	1.51	0.58-3.93	18	5.77	1.42-23.37
Housewives/homemakers	81	1.87	0.74-4.74	84	2.29	0.90-5.80	32	3.58	1.14-11.21
MEN									
Administrative and managerial workers	73	1	(--)	90	0.68	0.34-1.37	29	1.19	0.45-3.13
Professional, technical and related workers	52	1.85	0.83-4.10	67	1.59	0.75-3.37	27	0.87	0.31-2.47
Sales workers	37	1.09	0.45-2.65	27	7.76	2.49-24.24	7	5.58	0.76-41.12
Service workers	99	1.47	0.74-2.90	75	1.49	0.72-3.09	39	0.84	0.35-2.01
Agricultural, animal husbandry and forestry workers	273	0.43	0.23-0.78	115	1.24	0.64-2.43	40	0.99	0.41-2.36
Craft and related trades workers	69	0.93	0.44-1.95	65	1.55	0.73-3.31	17	5.80	1.46-23.05
Plant and machine operators	138	1.09	0.57-2.08	126	1.93	1.00-3.70	57	1.61	0.74-3.52
Elementary occupations	371	1.04	0.59-1.83	270	1.72	0.96-3.10	112	1.77	0.91-3.46

Results shown for groups having more than 30 participants in at least one stratum.

Supplementary material

Table S1

Study	Cit._most_relevant_paper	Objective	Design	Study base	Recruiting date	Inclusion and exclusion criteria	Case definition	Control definition	Hospital	Data collection	Funding and ethical approval
1	Barros-Dios JM, Barreiro MA, Ruano-Ravina A, Figueiras A. Exposure to residential radon and lung cancer in Spain: a population-based case-control study. <i>Am J Epidemiol.</i> 2002 Sep 15;156(6):548-55.	To analyze the risk of lung cancer associated with exposure to residential radon, with a particular focus on the effect of low doses.	Case-control	Population-based	1992-1994	Exclusion: * Less than 5 years of uninterrupted residence in the home and/or current residence of any duration in any dwelling that has undergone major structural alterations. * Anyone who has suffered diseases of the respiratory tract or had a clinical history of any type of neoplasm, past or present. * Exclusion of cases without histologic confirmation and/or subjected to occupational or therapeutic radiation.	Anatomopathological confirmation of primary lung cancer	Selected from the 1991 census. The study area was first divided into five subareas. Proportional stratified random sampling based on the distribution by sex among cases, and population and weighting of each subarea.	Galicia, Santiago de Compostela Health District, in the Northwest of Spain.	Questionnaire-based interview conducted by two trained interviewers.	Health Research Fund, Spanish Ministry of Health (grant FIS 92/0176) and Galician Regional Health Authority (grant XUGA 91010). Ethical approval: Ref. 1992/215 Juan Miguel BARROS Dios.
2	Barros-Dios JM, Ruano-Ravina A, Pérez-Ríos M, Castro-Bernárdez M, Abal-Arca J, Tojo-Castro M. Residential radon exposure, histologic types, and lung cancer risk. A case-control study in Galicia, Spain. <i>Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol.</i> 2012 Jun;21(6):951-8.	(I) To analyze risk of lung cancer related with exposure to low levels of residential radon in the air; (II) to assess whether radon modifies the effect of different categories of tobacco use; and (III) to study whether there is a histologic type of lung cancer more susceptible to radon.	Case-control	Hospital-based	2004-2008	* Controls were matched by frequency of sex with cases, and both cases and controls were required to have lived for a minimum of 5 years in the last dwelling listed in order to be included. * Subjects with a previous history of cancer were excluded. * Minimum age of inclusion for cases and controls: 30 years.	Anatomopathological confirmation of lung cancer	Patients undergoing trivial surgery unrelated with tobacco use (approx. 90% orthopedic surgery, cataracts or inguinal hernias).	Santiago de Compostela University Teaching Hospital (Santiago de Spain) and Ourense Hospital Complex (Ourense, Spain).	Hospital questionnaire-based interview conducted by trained staff.	Carlos III Institute of Health, Spanish Ministry of Science & Innovation, grant no. PI031248. Ethical approval: Galician Clinical Research Ethics Committee (Ref 2004/108).



Study	Cit. most relevant paper	Objective	Design	Study base	Recruiting date	Inclusion and exclusion criteria	Case definition	Control definition	Hospital	Data collection	Funding and ethical approval
3	Rodríguez-Martínez A, Ruano-Ravina A, Torres-Durán M, Provencio M, Parente-Lamelas I, Vidal-García I, et al. Residential Radon and Small Cell Lung Cancer. Final Results of the Small Cell Study. Arch Bronconeumol. 2022 Jul;58(7):542–6.	To ascertain the association between residential radon and small cell lung cancer, and test the possible interaction or modification of the effect between radon exposure and tobacco use.	Case-control	Hospital-based	2015-2020	* Small cell lung cancer cases were recruited in a multicenter case-control study conducted in a radon-prone area. * Cases were frequently matched with controls by gender and age to ensure comparison in both characteristics. * Minimum age of inclusion for cases and controls: 30 years (without any upper limit).	Incident cases with pathological diagnosis of small cell lung cancer, prospectively recruited	Patients undergoing non-complex surgery unrelated with tobacco use (inguinal hernias, ambulatory surgery)	9 hospitals in Spain. 1 hospital in Portugal: Santiago de Compostela University Clinical Teaching Hospital, Vigo Alvaro Cunqueiro Hospital, Ourense University Teaching Hospital Complex, A Coruña University Teaching Hospital Complex, Lucus Augusti University Teaching Hospital, Asturias Central University Teaching Hospital, Avila Healthcare Complex, Puerta de Hierro University Teaching Hospital, and Oporto Hospital Center.	Questionnaire-based e-interview conducted by trained staff.	PI15/01211 – Carlos III Institute of Health – co-funded by FEDER. Ethical approval: CEIC (Clinical Research Ethics Committee) of the Santiago de Compostela Health Area under reference 2015/222.
4	Lorenzo-González M, Ruano-Ravina A, Torres-Durán M, Kelsey KT, Provencio M, Parente-Lamelas I, et al. Lung cancer and residential radon in never-smokers: A pooling study in the Northwest of Spain. Environ Res. 2019 May;172:713–8.	To assess the association between residential radon exposure and risk of lung cancer, in a joint case-control design which would only include subjects who never smoked. To study whether residential radon poses a different risk of adenocarcinoma.	Pooled cases and control studies	n- and hospital-based studies included.	2002-2017	* Exclusive inclusion of never-smoker cases and controls. * A never smoker was defined as anyone who had smoked a maximum of 100 cigarettes over his/her lifetime or had smoked less than one cigarette per day for no more than 6 months. * Cases and controls with previous diagnoses of cancer were excluded. * Minimum age of inclusion for cases and controls: 30 years (without any upper limit).	Confirmed biopsy of primary lung cancer	Selected from preoperative units. Patients undergoing non-oncologic, non-complex surgical procedures, such as lipomas, inguinal hernias and uncomplicated neurosurgical procedures (carpal tunnel, herniated disk, etc.)	Several hospitals in Spain situated in Galicia, Asturias, Castile & Leon, and Madrid.	Questionnaire-based e-interview conducted by trained staff.	Competitive research grants awarded to the individual case-control studies that form part of this pooled study: • Galician Regional Authority (Xunta de Galicia): 10CSA208057PR "Risk factors for lung cancer in never smokers: a multicenter case-control study in the Northwest of Spain." Year: 2010. • Carlos III Institute of Health, Spanish Ministry of Science & Innovation, grant no. PI03/1248, Year: 2003. • Carlos III Institute of Health (grant FIS 92/0176) and Galician Health Authority (grant XUGA 91010), Year: 1992. • Galician Regional Authority: grant no. XUGA 208001B93, Year: 1993. • Carlos III Institute of Health, Spanish Ministry of Science & Innovation, grant no. PI13/01765.

Study	Cit_most_relevant_paper	Objective	Design	Study base	Recruiting date	Inclusion and exclusion criteria	Case definition	Control definition	Hospital	Data_collection	Funding and ethical approval
5	Enjo-Barreiro JR, Ruano-Ravina A, Pérez-Ríos M, Kelsey K, Varela-Lema L, Torres-Durán M, et al. Radon, Tobacco Exposure and Non-Small Cell Lung Cancer Risk Related to BER and NER Genetic Polymorphisms. Arch Bronconeumol. 2022 Apr;58(4):311-22.	(I) To analyze whether selected genetic polymorphisms in genes that play a role in these molecular pathways are associated with a closer association with NSCLC; and (II) to analyze the effect of these genes taking into account the different amount of tobacco use and indoor radon exposure, in order to check a potential modulator effect of the polymorphisms analyzed.	Case-control	Hospital-based	2011-2018	* Cases with small cell cancer were excluded * Minimum age of inclusion for cases and controls: 30 years (without any upper limit).	Anatomopathological confirmation of lung cancer	Selected from minor non-oncologic surgical procedures unrelated with tobacco use.	12 hospitals in Spain, situated in 4 different regions.	Personal questionnaire-based interview.	Competitive research grant: Galician Regional Authority (<i>Xunta de Galicia</i>) [10CSA20800579R] "Risk factors for lung cancer in never smokers: a multicenter case-control study in the Northwest of Spain", partially funded by the Carlos III Institute of Health [PI13/01765]. "Molecular genetic profile of DNA damage repair markers (BER and NER) and biologic risk of lung cancer due to exposure to residential radon: a case-control study", partially funded by the Carlos III Institute of Health, Spanish Ministry of Health, Spanish Ministry of Science & Innovation [PI15/01211] (Year: 2015), and another from the same institution [PI031248] (Year: 2012). "Residential radon exposure, histologic types and risk of lung cancer. A case-control study in Galicia, Spain". Ethical approval: Santiago de Compostela Committee of Research Ethics (reference 2010/295 and 2013/364).

Table S2

ISCO-68	Major groups	Classification at 5-digit levels
0/1	Professional, technical and related workers	0-14.20, 0-24.20, 0-29.90, 0-31.10, 0-42.30, 0-52.60, 0-61.05, 0-61.20, 0-61.30, 0-67.10, 0-68.10, 0-71.10, 0-72.10, 0-76.20, 0-77.10, 0-79.90, 0-84.90, 0-90.10, 1-10.10, 1-21.10, 1-29.10, 1-31.90, 1-33.90, 1-39.00, 1-41.40, 1-61.60, 1-71.90, 1-74.40, 1-79.20, 1-91.20, 1-92.40, 1-93.10, 1-93.30
2†	Administrative and managerial workers	2-01.10, 2-11.10, 2-19.40
3†	Clerical and related workers	3-10.10, 3-31.40, 3-31.60, 3-31.70, 3-31.90, 3-59.75, 3-59.90, 3-70.30, 3-80.30, 3-91.30, 3-93.10, 3-93.30, 3-93.40, 3-93.90, 3-94.10, 3-94.20, 3-94.40, 3-99.90
4	Sales workers	4-00.30, 4-21.90, 4-31.20, 4-32.20, 4-41.20, 4-41.30, 4-42.20, 4-51.30, 4-51.90, 4-52.20, 4-52.90
5	Service workers	5-00.00, 5-10.30, 5-20.30, 5-31.20, 5-31.30, 5-31.50, 5-31.90, 5-32.10, 5-40.35, 5-40.40, 5-40.90, 5-51.30, 5-52.20, 5-52.90, 5-60.10, 5-60.70, 5-60.90, 5-70.90, 5-81.10, 5-82.20, 5-89.40, 5-89.90, 5-92.90
6	Agricultural, animal husbandry and forestry workers	6-00.20, 6-11.10, 6-21.05, 6-22.10, 6-24.10, 6-24.40, 6-26.10, 6-27.40, 6-27.90, 6-29.20, 6-31.20, 6-32.30, 6-41.20, 6-41.30, 6-49.30
7	Craft and related trades workers	7-00.20, 7-00.75, 7-11.05, 7-11.10, 7-12.20, 7-12.90, 7-13.90, 7-21.90, 7-23.90, 7-31.90, 7-32.90, 7-45.90, 7-56.00, 7-56.30, 7-59.90, 7-61.45, 7-71.90, 7-73.10, 7-73.15, 7-74.30, 7-74.50, 7-75.10, 7-76.20, 7-78.50, 7-79.00, 7-91.90, 7-92.20, 7-96.20
8	Plant and machine operators	8-01.10, 8-03.20, 8-11.20, 8-55.10, 12.20, 8-19.45, 8-31.10, 8-32.90, 8-33.90, 8-35.30, 8-35.90, 8-39.20, 8-41.05, 8-41.25, 8-41.30, 8-41.50, 8-41.70, 8-41.90, 8-42.50, 8-43.20, 8-43.90, 8-49.20, 8-53.30, 8-54.20, 8-55.60, 8-57.40, 8-57.90, 8-61.30, 8-62.90, 8-71.05, 8-72.50, 8-72.60, 8-73.10, 8-73.50, 8-74.50, 8-80.10, 8-80.90, 8-91.90, 8-93.60, 8-93.90, 8-94.90, 8-95.30, 8-95.90
9	Elementary occupations	9-01.80, 9-22.90, 9-29.90, 9-31.20, 9-39.30, 9-39.60, 9-51.20, 9-51.45, 9-51.60, 9-52.20, 9-54.15, 9-54.50, 9-55.10, 9-59.10, 9-59.20, 9-59.45, 9-61.60, 9-69.40, 9-71.00, 9-71.30, 9-71.50, 9-71.90, 9-72.50, 9-73.90, 9-74.20, 9-79.20, 9-81.30, 9-81.40, 9-82.90, 9-83.00, 9-83.40, 9-85.30, 9-85.40, 9-85.50, 9-85.90
XI‡	Housewives/homemakers	

†Reference category. Major groups 2 and 3 were pooled due to the low level of risk.

9.5 AUTORIZACIÓN DE LAS REVISTAS PARA LA INCLUSIÓN DE LOS ARTÍCULOS PUBLICADOS

Autorización de Journal of Toxicology and environmental health. Part B, Critical reviews.



This is a License Agreement between Eliana Torres Cadavid ("User") and Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") on behalf of the Rightsholder identified in the order details below. The license consists of the order details, the Marketplace Permissions General Terms and Conditions below, and any Rightsholder Terms and Conditions which are included below.

All payments must be made in full to CCC in accordance with the Marketplace Permissions General Terms and Conditions below.

Order Date	14-Apr-2025	Type of Use	Republish in a thesis/dissertation
Order License ID	1596063-2	Publisher	TAYLOR & FRANCIS LTD
ISSN	1521-6950	Portion	Abstract

LICENSED CONTENT

Publication Title	Journal of toxicology and environmental health. Part B, Critical reviews	Publication Type	e-Journal
Article Title	Occupational exposure to endotoxins and small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis	Start Page	91
Date	01/01/1998	End Page	105
Language	English	Issue	3
Country	United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland	Volume	27
Rightsholder	Taylor & Francis Informa UK Ltd - Journals	URL	https://www.tandfonline.com/toc/uteb20/current

REQUEST DETAILS

Portion Type	Abstract	Distribution	Worldwide
Format (select all that apply)	Print, Electronic	Translation	Original language of publication
Who Will Republish the Content?	Academic institution	Copies for the Disabled?	No
Duration of Use	Current edition and up to 15 years	Minor Editing Privileges?	No
Lifetime Unit Quantity	Up to 999	Incidental Promotional Use?	No
Rights Requested	Main product	Currency	EUR

NEW WORK DETAILS

Title	Occupational exposure to endotoxins and small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis	Institution Name	Universidad de Santiago de Compostela
Instructor Name	Alberto Ruano-Ravina	Expected Presentation Date	2025-04-11

ADDITIONAL DETAILS

The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Eliana Torres Cadavid
---	-----------------------

REQUESTED CONTENT DETAILS

Title, Description or Numeric Reference of the Portion(s)	Full article	Title of the Article / Chapter the Portion Is From	Occupational exposure to endotoxins and small cell lung cancer: a systematic review with meta-analysis
Editor of Portion(s)	Mourino, Nerea; Varela-Lema, Leonor; Ruano-Ravina, Alberto; Peiteado, Cristina; Candal-Pedreira, Cristina; Rey-Brandariz, Julia; Torres-Cadavid, Eliana; García, Guadalupe; Pérez-Ríos, Mónica	Author of Portion(s)	Mourino, Nerea; Varela-Lema, Leonor; Ruano-Ravina, Alberto; Peiteado, Cristina; Candal-Pedreira, Cristina; Rey-Brandariz, Julia; Torres-Cadavid, Eliana; García, Guadalupe; Pérez-Ríos, Mónica
Volume / Edition	27	Publication Date of Portion	2024-04-02
Page or Page Range of Portion	91-105		

RIGHTSHOLDER TERMS AND CONDITIONS

COPYRIGHT LICENSE TERMS AND CONDITIONS (PERMISSIONS) 1. Informa UK Ltd, trading as Taylor & Francis Group, of 5 Howick Place, London SW1P 1WG ("Us, We, Our") hereby offer you permission to use the licensed products or content (the "Product(s)") as set out in the details of use you specified during the order process and are found in the order details above and always subject to and in accordance with these terms and conditions (the "Terms"). 2. This permission does not cover any third party copyrighted work which may appear in the material for which the permission is requested. 3. Full acknowledgement must be included showing article title, author, full journal title, date of publication and publisher, reprinted by permission of the publisher Informa UK Ltd v/a Taylor & Francis Ltd, <http://www.tandfonline.com>. 4. All reasonable efforts must be made to contact the author(s) to notify them of your intentions and confirm they are happy with the permission being granted. 5. No alterations may be made to our work without written consent. 6. Permission is valid only when payment has been received by the Copyright Clearance Center. 7. Permission is granted by Copyright Clearance Center Inc (CCC) on Taylor and Francis's behalf and by agreeing to the terms and conditions listed above you also agree to (CCC's) additional terms and conditions as the administrators of this licensing service, these terms and conditions are agreed to as a condition of establishing an account and may be seen at any time at <http://myaccount.copyright.com>. 8. This license is granted strictly according to the details of use you specified during the order process and are found in the order details above. 9. In addition, the following terms apply to the particular use specified below: a. Additional Terms and Conditions for Reuse in a Book/Textbook, Journal/Magazine, Promotional Materials/Pamphlet/Brochure, Newspaper and Newsletter i. Permission is granted for a fee for non-exclusive world rights for one edition only. Use beyond this edition requires obtaining another license. This license is granted strictly according to the details of use you specified during the order process and are found in the order details above. ii. Unless otherwise stated, entire article electronic reuse is excluded with the exception of eBooks. iii. This license does not cover usage in a Custom Publishing Products and or database. This license does not cover individual chapter sales. iv. This license does not cover cases in which Taylor and Francis material consists of more than 20% of your new work. v. The following terms only apply to signatories of the International Association of Scientific, Technical and Medical (STM) Publishers guidelines. <http://www.stm-assoc.org/about-stm>. Taylor and Francis adhere to STM guidelines, providing some reuse licenses for free as specified in the guidelines. We are pleased to grant you non-exclusive world rights in English and in all languages, in print and electronic editions of this Work in its first and future editions and revisions, on the following conditions: The original source of publication and Taylor & Francis Ltd., are acknowledged in the caption, including a reference to the Journal's web site: Taylor & Francis Ltd, <http://www.tandfonline.com> You do not license to any third-party permission to reproduce this copyrighted material, in any



This is a License Agreement between Eliana Torres Cadavid ("User") and Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") on behalf of the Rightsholder identified in the order details below. The license consists of the order details, the Marketplace Permissions General Terms and Conditions below, and any Rightsholder Terms and Conditions which are included below.

All payments must be made in full to CCC in accordance with the Marketplace Permissions General Terms and Conditions below.

Order Date	14-Apr-2025	Type of Use	Republish in a thesis/dissertation
Order License ID	1599580-1	Publisher	OXFORD UNIVERSITY PRESS
ISSN	1471-8405	Portion	Abstract

LICENSED CONTENT

Publication Title	Occupational medicine.	Publication Type	e-Journal
Article Title	Lung cancer risk associated with occupations in women: a pooling study	Start Page	348
Author / Editor	Society of Occupational Medicine.	End Page	354
Date	01/01/1992	Issue	5
Language	English	Volume	74
Country	United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland	URL	http://occm.oxfordjournals.org/
Rightsholder	Oxford University Press - Journals		

REQUEST DETAILS

Portion Type	Abstract	Distribution	Worldwide
Format (select all that apply)	Electronic	Translation	Original language of publication
Who Will Republish the Content?	Academic institution	Copies for the Disabled?	No
Duration of Use	Life of current edition	Minor Editing Privileges?	No
Lifetime Unit Quantity	Up to 999	Incidental Promotional Use?	No
Rights Requested	Main product	Currency	EUR

NEW WORK DETAILS

Title	Lung cancer risk associated with occupations in women: a pooling study	Institution Name	Universidad de Santiago de Compostela
Instructor Name	Dr. Alberto Ruano Raviña	Expected Presentation Date	2025-04-21

ADDITIONAL DETAILS

Order Reference Number	N/A	The Requesting Person / Organization to Appear on the License	Eliana Torres Cadavid
------------------------	-----	---	-----------------------

REQUESTED CONTENT DETAILS

Title, Description or Numeric Reference of the Portion(s)	Full Article	Title of the Article / Chapter the Portion Is From	Lung cancer risk associated with occupations in women: a pooling study
Editor of Portion(s)	Torres-Cadavid, E; Perez-Rios, M; Candal-Pedreira, C; Guerra-Tort, C; Rey-Brandariz, J; Provencio-Pulla, M; Kelsey, K; Ruano-Raviña, A	Author of Portion(s)	Torres-Cadavid, E; Pérez-Ríos, M; Candal-Pedreira, C; Guerra-Tort, C; Rey-Brandariz, J; Provencio-Pulla, M; Kelsey, K; Ruano-Raviña, A
Volume / Edition	74	Issue, if Republishing an Article From a Serial	5
Page or Page Range of Portion	348-354	Publication Date of Portion	2024-07-29

Marketplace Permissions General Terms and Conditions

The following terms and conditions ("General Terms"), together with any applicable Publisher Terms and Conditions, govern User's use of Works pursuant to the Licenses granted by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC") on behalf of the applicable Rightsholders of such Works through CCC's applicable Marketplace transactional licensing services (each, a "Service").

1) Definitions. For purposes of these General Terms, the following definitions apply:

"License" is the licensed use the User obtains via the Marketplace platform in a particular licensing transaction, as set forth in the Order Confirmation.

"Order Confirmation" is the confirmation CCC provides to the User at the conclusion of each Marketplace transaction. "Order Confirmation Terms" are additional terms set forth on specific Order Confirmations not set forth in the General Terms that can include terms applicable to a particular CCC transactional licensing service and/or any Rightsholder-specific terms.

"Rightsholder(s)" are the holders of copyright rights in the Works for which a User obtains licenses via the Marketplace platform, which are displayed on specific Order Confirmations.

"Terms" means the terms and conditions set forth in these General Terms and any additional Order Confirmation Terms collectively.

"User" or "you" is the person or entity making the use granted under the relevant License. Where the person accepting the Terms on behalf of a User is a freelancer or other third party who the User authorized to accept the General Terms on the User's behalf, such person shall be deemed jointly a User for purposes of such Terms.

"Work(s)" are the copyright protected works described in relevant Order Confirmations.



El aumento de casos incidentes de cáncer de pulmón debido a causas no relacionadas con el consumo de tabaco pone de manifiesto la importancia del estudio de otros factores de riesgo. El objetivo principal de esta tesis es el estudio de las ocupaciones laborales como factor de riesgo de cáncer de pulmón, centrándose en factores poco estudiados, como la exposición ocupacional a endotoxinas en relación con el cáncer de pulmón de célula pequeña, el efecto sinérgico entre la ocupación y el tabaco, así como entre la ocupación y la exposición a radón residencial. Además, se proponen análisis diferenciados para hombres y mujeres, con especial énfasis en la población femenina. Los resultados de esta tesis pueden contribuir a orientar mejor las estrategias de prevención y protección en el entorno laboral.