



EFFECTO DE LA DIETA Y DEL CONSUMO DE ALCOHOL EN EL CÁNCER DE PULMÓN EN NUNCA FUMADORES. UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

José Antonio García Lavandeira

**ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE
COMPOSTELA**

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN EPIDEMIOLOGÍA E SAÚDE PÚBLICA. FACULTAD DE
MEDICINA**

SANTIAGO DE COMPOSTELA

AÑO 2021





DECLARACIÓN DEL AUTOR DE LA TESIS

Efecto de la Dieta y del Consumo de Alcohol en el Cáncer de Pulmón en Nunca Fumadores. Un Estudio de Casos y Controles

D. José Antonio García Lavandeira

Presento mi tesis siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento, y declaro que:

1. La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.
2. En su caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.
3. La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide con la versión enviada en formato electrónico.
4. Confirmando que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados para la obtención de otros títulos.

Santiago de Compostela,

Firmado.....





AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR-TUTOR DE LA TESIS
Efecto de la Dieta y del Consumo de Alcohol en el Cáncer de Pulmón en
Nunca Fumadores. Un Estudio de Casos y Controles

D./D^a. PhD Alberto Ruano Raviña

D./D^a. PhD Juan Miguel Barros Dios

INFORMA/N:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por D/D^a. José Antonio García Lavandeira, bajo mi dirección, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

De acuerdo con lo indicado en el Reglamento de Estudios de Doctorado, declara también que la presente tesis doctoral es idónea para ser defendida en base a la modalidad de COMPENDIO DE PUBLICACIONES, en los que la participación del doctorando/a fue decisiva para su elaboración y las publicaciones se ajustan al Plan de Investigación.



En Santiago de Compostela, 12 de julio de 2021.

Fdo: Alberto Ruano Raviña

Fdo: Juan Miguel Barros Dios

A Ana y a Uxía

AGRADECIMIENTOS:

Al Prof. Dr. Alberto Ruano, director de mi tesis doctoral, por su paciencia infinita, por su ayuda sin límite, su permanente disponibilidad y por animarme a no rendirme nunca. Su apoyo ha sido condición sine qua non para que esta tesis haya llegado a ser posible.

Al Prof. Dr. Juan Barros, director de mi tesis doctoral, por su ayuda e implicación en este proyecto.

A María Piñeiro, por ayudarme en todo el proceso de manejo y uso de las diferentes herramientas estadísticas necesarias para la ejecución de este trabajo.

A mis compañeros del Servicio de Admisión del Hospital Universitario de Coruña, que hace cinco años me abrieron las puertas de lo que ahora, más que un trabajo, es una gran casa con una gran familia, que me aportó la estabilidad necesaria para la realización de esta tesis. En particular a las Dras. Paz Vázquez y Begoña Parceró, por su confianza en mí, sus consejos y su capacidad de liderazgo y de trabajo.

A todos los investigadores del estudio LCRINS y a todos los pacientes en el estudio.

A mi esposa, Ana, por estar siempre a mi lado y apoyarme incondicionalmente en estos duros años de trabajo. Por creer en mí y convencerme de que podía lograrlo.

PRESENTACIÓN

La exposición a radón residencial es el principal factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de pulmón en nunca fumadores. Otro grupo de causas lo podemos encontrar en la exposición a carcinógenos conocidos, como ocurre en el caso del tabaquismo pasivo, en determinadas exposiciones ambientales y en el desarrollo de algunas actividades ocupacionales y de tiempo libre. También juegan un factor importante en la etiología del cáncer de pulmón en no fumadores la presencia de patologías respiratorias previas y los condicionantes genéticos. El conocimiento sobre el papel que desempeña tanto el consumo de alcohol como la dieta es, por el momento, limitado, si bien la evidencia sobre el efecto del alcohol como factor de riesgo es más consistente que la disponible para la dieta. Este efecto es prácticamente desconocido en los nunca fumadores.

Esta tesis tiene como objetivo principal aumentar el conocimiento sobre la etiología del cáncer de pulmón en nunca fumadores, más en detalle, analizando el papel que desempeñan el consumo de alcohol y el consumo de frutas y verduras. Para ello se han utilizado datos de la muestra poblacional generada en el proyecto “Factores de riesgo del cáncer de pulmón en nunca fumadores. Un estudio de casos y controles en el Noroeste de España”, también conocido como LCRINS, acrónimo de “Lung cancer risk in never smokers”.

Los estudios de casos y controles de los que proceden los participantes en esta tesis doctoral recibieron financiación competitiva de la Xunta de Galicia: 10CSA208057PR, año 2010; del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación PI03/1248, año 2003; Instituto de Salud Carlos III (FIS 92/0176) y Xunta de Galicia (XUGA 91010), año 1992; Xunta de Galicia (XUGA 208001B93), año 1993; y del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación PI13/01765, año 2013.

Este trabajo está estructurado en ocho capítulos. En la introducción se expone la evidencia disponible para la epidemiología del CP de pulmón, sus factores de riesgo, su relación tanto con la dieta como con el consumo de alcohol, y todo ello, además, enfocado en la subpoblación de nunca fumadores. El segundo capítulo presenta hipótesis y

objetivos (principal y específicos) de este trabajo de investigación. El tercer capítulo se dedica a sujetos y metodología. El cuarto recopila los principales resultados obtenidos en esta tesis doctoral. El quinto capítulo se dedica a la discusión. El sexto a las conclusiones. En el séptimo capítulo se recopila toda la bibliografía referenciada. El octavo capítulo se dedica a los anexos, donde los Anexos I a III se corresponden con sendos artículos publicados o aceptados para publicación, mediante los que se han divulgado los resultados de esta tesis. El Anexo IV se corresponde con las autorizaciones para la publicación de las figuras incluidas en este trabajo y el Anexo V con los permisos de las publicaciones que componen esta Tesis. En el Anexo VI se recoge la aprobación del Comité Ético de Galicia. El anexo VII se dedica al cuestionario utilizado por los entrevistadores para la recopilación de la información necesaria de los participantes y, por último, el Anexo VIII tenemos el consentimiento informado utilizado en la inclusión de pacientes en el estudio LCRINS.

En lo que se refiere a los artículos de investigación:

El primer artículo, presentado en el anexo I, es una revisión sistemática de la evidencia disponible sobre el efecto del consumo de alcohol en el desarrollo de cáncer de pulmón en nunca fumadores.

El segundo, recogido en el anexo II, presenta los resultados obtenidos del análisis agrupado de seis estudios de casos y controles sobre el papel del alcohol en el riesgo de cáncer de pulmón en nunca fumadores.

El tercero, localizado en el anexo III, profundiza en el efecto de la dieta para esta patología en nunca fumadores, en este caso analizando de forma conjunta cinco estudios de casos y controles.

El autor no tiene ningún conflicto de interés relacionado con el contenido de esta tesis ni con sus resultados.



Nota: esta es una tesis por compendio de artículos en la que se presentan tres estudios publicados en revistas incluidas en el Journal Citation Reports. El primer artículo es una revisión sistemática de la relación entre consumo de alcohol y cáncer de pulmón en nunca fumadores publicado en Gaceta Sanitaria (FI 1.564), siendo una revista de tercer cuartil en la categoría Public, Environmental & Occupational Health. El segundo artículo estudia la relación entre el consumo de alcohol y el desarrollo de cáncer de pulmón en nunca fumadores mediante un análisis agrupado de seis estudios de casos y controles, ha sido publicado en European Journal of Public Health (FI 2.391), ocupando la posición 47 de 170 y por lo tanto revista del segundo cuartil en la anteriormente mencionada categoría. El tercer artículo analiza la asociación entre el consumo de frutas y verduras y el cáncer de pulmón mediante un análisis conjunto de cinco estudios de casos y controles, ha sido aceptado para su publicación en la revista Nutrition and Cancer: An International Journal (FI 2.363), situada en la posición 60 de 89 en la categoría de Nutrición y Dietética y, por lo tanto, revista del tercer cuartil.

RESUMEN

El cáncer de pulmón (CP) es una patología con una alta incidencia y mortalidad. El tabaco es su principal factor de riesgo, pero hasta 1 de cada 4 casos de CP se producen en nunca fumadores. Entre nunca fumadores, el radón es su causa principal, pero también hay que tener en cuenta las exposiciones debidas al tabaquismo pasivo, ambientales, ocupacionales y las relacionadas con hobbies, deben considerarse la presencia de patologías respiratorias previas y condicionantes genéticos, así como el consumo de alcohol y la dieta.

El objetivo principal de esta tesis es determinar el rol que el consumo de alcohol, frutas y verduras tienen en el desarrollo de CP en nunca fumadores. Para ello, se utilizó una muestra poblacional derivada de la agrupación de estudios multicéntricos de casos y controles desarrollados desde 2002 hasta 2019. Se analizó el riesgo de CP en relación con el consumo y cantidad de diferentes tipos de bebidas alcohólicas, frutas, verduras y legumbres. Todos los resultados se ajustaron por edad, sexo, nivel de estudios, tabaquismo pasivo (convivencia del sujeto con fumadores durante al menos 20 años en la misma vivienda) y exposición a radón en domicilio. Este es el único estudio mundial que ha analizado el efecto de la dieta teniendo en cuenta la exposición a radón de los participantes, que es el principal factor de riesgo de cáncer de pulmón en nunca fumadores.

Los resultados más destacados son: a) el consumo de vino supone un factor de riesgo para el CP con una OR de 2.20 (IC 95%: 1.12 -4.35), b) el consumo de bebidas espirituosas supone un riesgo con una OR de 1.90 (IC 95%: 1.13 -3.23), c) hemos encontrado un efecto protector para el consumo de naranjas (OR 0.55; 95%IC: 0.37-0.80), kiwis (OR 0.67; 95%IC: 0.46-0.95), nabos (OR 0.48; 95%IC: 0.34-0.66), berza gallega (OR 0.70; 95%IC: 0.51-0.97) y brócoli (OR 0.55; 95%IC: 0.35-0.83), d) por el contrario, la ingesta de tomates, zanahorias y patatas suponen un factor de riesgo con OR e IC de 1.95 (IC 95%: 1.20-3.20), 1.75 (IC 95%: 1.01-3.04) y 1.84 (IC95%: 1.11-3.08), respectivamente.

Palabras clave: cáncer de pulmón, nunca fumadores, alcohol, frutas, vegetales

RESUMO

O cancro de pulmón (CP) é unha patoloxía cunha alta incidencia e mortalidade. O tabaco é o seu principal factor de risco, pero ata 1 de cada 4 casos de CP prodúcense en nunca fumadores. Entre non fumadores, o radon é a súa causa principal, pero tamén hai que ter en conta as exposicións debidas ao tabaquismo pasivo, ambientais, ocupacionais e as relacionadas con hobbies, deben considerarse a presenza de patoloxías respiratorias previas e condicionantes xenéticos, así como o consumo de alcol e a dieta.

O obxectivo principal desta tese é determinar o rol que o consumo de alcol, froitas e verduras teñen no desenvolvemento do CP en nunca fumadores. Para iso utilizouse unha mostra poboacional derivada da agrupación de estudos multicéntricos de casos e controis desenvolvidos desde 2002 ata 2019. Analizouse o risco de CP en relación co consumo e cantidade de diferentes tipos de bebidas alcohólicas, froitas, verduras e legumes. Todos os resultados axustáronse por idade, sexo, nivel de estudos, tabaquismo pasivo (convivencia do suxeito con fumadores durante polo menos 20 anos na mesma vivenda) e exposición a radon en domicilio. Este é o único estudo mundial que analizou o efecto da dieta tendo en conta a exposición a radon dos participantes, que é o principal factor de risco de cancro de pulmón en nunca fumadores.

Os resultados máis salientables son: a) o consumo de viño supón un factor de risco para o CP cunha OR de 2.20 (IC 95%: 1.12 -4.35), b) o consumo de bebidas espirituosas supón un risco cunha OR de 1.90 (IC 95%: 1.13 -3.23), c) atopamos un efecto protector para o consumo de laranxas (OR 0.55; IC 95%: 0.37-0.80), kiwis (OR 0.67; IC 95%: 0.46-0.95), nabos (OR 0.48; IC 95%: 0.34-0.66), verza galega (OR 0.70; IC 95%: 0.51-0.97) e brócoli (OR 0.55; IC 95%: 0.35-0.83), d) pola contra a inxesta de tomates, cenorias e patacas supoñen un factor de risco con OR e IC de 1.95 (IC 95%: 1.20-3.20), 1.75 (IC 95%: 1.01-3.04) e 1.84 (IC 95%: 1.11-3.08) respectivamente.



Palabras chave: cancro de pulmón, nunca fumador, alcol, froitas, vexetais

SUMMARY

Lung cancer (LC) is a pathology with a high incidence and mortality. Tobacco is its main risk factor, but up to 1 in 4 LC cases occur in never smokers. Among never smokers, radon is its main cause, but exposures due to passive smoking, environmental, occupational, and those related to hobbies must also be taken into account, the presence of previous respiratory pathologies and genetic conditioning factors, as well as consuming alcohol and diet.

The main objective of this thesis is to determine the role that alcohol, fruit, and vegetable consumption have in the development of LC. A population sample derived from the grouping of multicenter case-control studies developed from 2002 to 2019 was used. The risk of PC was analyzed concerning the consumption and quantity of different types of alcoholic beverages, fruits, vegetables, and legumes. All results were adjusted for age, sex, educational level, passive smoking (living with smokers for at least 20 years in the same home), and exposure to radon at home. This is the unique study in the world that has analyzed the effect of diet taking into account the radon exposure of the participants, which is the main risk factor for lung cancer in never smokers.

The most important results are: a) the consumption of wine supposes a risk factor for PC with an OR of 2.20 (95% CI: 1.12 -4.35), b) the consumption of spirits supposes a risk with an OR of 1.90 (95% CI: 1.13 -3.23), c) we have found a protective effect for the consumption of oranges (OR 0.55; 95% CI: 0.37-0.80), kiwis (OR 0.67; 95% CI: 0.46-0.95), turnips (OR 0.48; 95% CI: 0.34-0.66), Galician collard greens (OR 0.70; 95% CI: 0.51-0.97) and broccoli (OR 0.55; 95% CI: 0.35-0.83), d) on the contrary the intake of tomatoes, carrots and potatoes represent a risk factor with OR and CI of 1.95 (95% CI: 1.20-3.20), 1.75 (95% CI: 1.01-3.04) and 1.84 (95% CI: 1.11-3.08) respectively.

Keywords: lung cancer, never smoker, alcohol, fruits, vegetables

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ASR:	Age-Standardised Rate
CP:	Cáncer de Pulmón
GLOBOCAN:	Global Cancer Observatory
ECIS	European Cancer Information System
IARC:	International Agency for Research on Cancer
LC:	Lung Cancer
LCRINS:	Lung Cancer in Never Smokers
OR:	Odds Ratio
OMS:	Organización Mundial de la Salud
SURVMARK-2	Cancer Survival in High-Income Countries Project
WCRF	World Cancer Research Fund

ÍNDICE DE PUBLICACIONES DE LA TESIS:

1. García-Lavandeira JA, Ruano-Ravina A, Barros-Dios JM. Alcohol consumption and lung cancer risk in never smokers. *Gac Sanit.* 2016 Aug;30(4):311–7.

<https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2016.03.017>

2. García Lavandeira JA, Ruano-Ravina A, Kelsey KT, Torres-Durán M, Parente-Lamelas I, Leiro-Fernández V, Maruxa Zapata, José Abal-Arca, Iria Vidal-García, Carmen Montero-Martínez, Margarita Amenedo, Olalla Castro-Añón, Antonio Golpe-Gómez, Rosirys Guzmán-Taveras, Cristina Martínez, Mariano Provencio, María J. Mejuto-Martí, Silvia García-García, Alberto Fernández-Villar, María Piñeiro, Juan M. Barros-Dios. Alcohol consumption and lung cancer risk in never smokers: a pooled analysis of case-control studies. *Eur J Public Health.* 2018 Jun 1;28(3):521–7.

<https://doi.org/10.1093/eurpub/ckx196>

3. José Antonio García Lavandeira, Alberto Ruano-Ravina, María Torres-Durán, Isaura Parente-Lamelas, Mariano Provencio, Leonor Varela-Lema, Alberto Fernández-Villar, María Piñeiro, Juan Miguel Barros-Dios, Mónica Pérez-Ríos. Fruits and vegetables and lung cancer risk in never smokers. A multicentric and pooled case-control study. *Nutr Cancer.* 2021 Aug 25;1-9. doi: 10.1080/01635581.2021.1918732. Online ahead of print.

<https://doi.org/10.1080/01635581.2021.1918732>



INDICE

1	INTRODUCCIÓN	1
1.1	Epidemiología del cáncer de pulmón:.....	3
1.1.1	Mortalidad del CP en el Mundo:	3
1.1.2	Incidencia del CP en el mundo:.....	4
1.1.3	Mortalidad del CP en Europa:	5
1.1.4	Incidencia del CP en Europa:	6
1.1.5	Incidencia del CP en España:	6
1.1.6	Mortalidad del CP en España:	6
1.2	Supervivencia del CP:.....	8
1.3	Epidemiología del cáncer de pulmón en nunca fumadores	9
1.4	Factores de Riesgo de CP:	9
1.4.1	Tabaco:	9
1.4.2	Exposición a radón residencial	10
1.4.3	Exposiciones ocupacionales	11
1.4.4	Enfermedades respiratorias previas	12
1.4.5	Factores genéticos.....	12
1.4.6	Antecedentes familiares de CP	12
1.4.7	Exposición domiciliaria a humos derivados de la calefacción y de la preparación de alimentos	13
1.5	Efecto de la dieta en el cáncer de pulmón.....	13
1.5.1	Arsénico.....	13
1.5.2	β -carotenos.....	13
1.5.3	Vegetales	13
1.5.4	Frutas	14
1.5.5	Alimentos que contienen carotenos	14

1.5.6	Alimentos que contienen beta-carotenos.....	14
1.5.7	Alimentos que contienen vitamina C.....	15
1.5.8	Alimentos que contienen isoflavonas.....	15
1.5.9	Alimentos que contienen retinol.....	15
1.5.10	Carne roja.....	15
1.6	Efecto del alcohol en el CP.....	16
2	JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.....	18
3	SUJETOS Y MÉTODOS.....	23
3.1	Revisión sistemática de la literatura científica.....	25
3.2	Metodología de los estudios de casos y controles incluidos como resultados de esta tesis.....	27
3.2.1	Características específicas de los estudios incluidos.....	27
3.2.2	Características comunes de los estudios incluidos.....	28
3.2.3	Consumo de alcohol y riesgo de CP en nunca fumadores.....	29
3.2.4	Dieta y riesgo de CP en nunca fumadores.....	30
4	RESULTADOS.....	32
4.1	Resultados del Artículo 1.....	35
4.2	Resultados del Artículo 2.....	37
4.3	Resultados del Artículo 3.....	39
5	DISCUSIÓN.....	42
5.1	Discusión de la hipótesis.....	44
5.2	Discusión del método.....	46
5.3	Discusión de los resultados.....	47
5.4	Ventajas.....	52
5.5	Limitaciones.....	52
6	CONCLUSIONES.....	56

7	IMPLICACIONES	60
8	BIBLIOGRAFÍA.....	64
9	ANEXOS.....	82
9.1	Anexo I: Consumo De Alcohol y Cáncer De Pulmón en Nunca Fumadores ..	84
9.2	Anexo II: Consumo de alcohol y cáncer de pulmón en nunca fumadores: análisis agrupado de estudios de casos y controles	88
9.3	Anexo III: Frutas y vegetales y riesgo de cáncer de pulmón en nunca fumadores. estudio multicéntrico y agrupado de casos y controles	92
9.4	Anexo IV: Permisos para las figuras incluidas en la tesis	96
9.5	Anexo V: Permisos de las publicaciones incluidas en la tesis.....	104
9.6	Anexo VI: Aprobación del proyecto por el Comité Ético de Galicia	116
9.7	Anexo VII: Cuestionario utilizado en el estudio LCRINS	120

1 INTRODUCCIÓN

José Antonio García Lavandeira



1.1 Epidemiología del cáncer de pulmón:

1.1.1 Mortalidad del CP en el Mundo:

El cáncer de pulmón (CP) supone la principal causa de muerte por cáncer en el mundo para el conjunto agrupado de todas las edades y ambos géneros. De acuerdo a la última actualización de datos para 2020 del Global Cancer Observatory (GLOBOCAN) (1), el número de muertes en el mundo producidas por esta patología asciende a 1.796.144, lo que supone un 18% del total de muertes por cáncer.

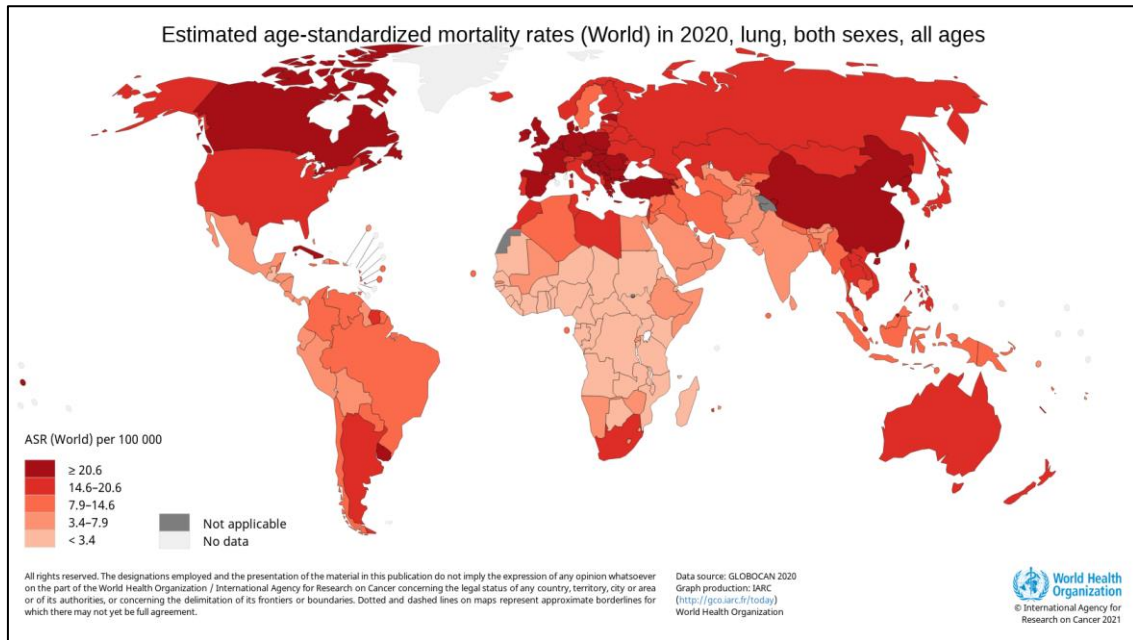


Figura 1. Mapa de mortalidad del CP en ambos sexos a nivel mundial en 2020. International Agency for Research on Cancer (IARC) Globocan 2020. Permitido por la International Agency for Research on Cancer

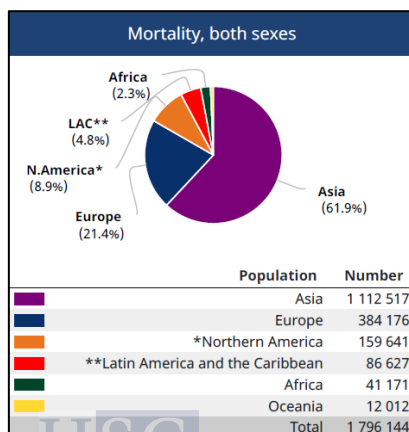


Figura 2. Gráfico de mortalidad del CP en ambos sexos a nivel mundial en 2020. International Agency for Research on Cancer (IARC) Globocan 2020. Permitido por la International Agency for Research on Cancer

A su vez, desglosando por regiones, Asia está muy por encima del resto del mundo con un 61.9% del total de mortalidad (1.112.517 muertes), le siguen Europa con el 21.4% (384.176 muertes), América del Norte con un 8.9% (159.641 muertes), Latinoamérica y el Caribe con el 4.8% (86.627 muertes), África con el 2.3% (41.171 muertes) y en el último puesto Oceanía con un 0.7% (12.012 muertes) (1,2).

1.1.2 Incidencia del CP en el mundo:

Hasta la fecha, el CP era también el más incidente y, si bien ha sido sobrepasado por el cáncer de mama con un 11.7% del total de casos, el CP ha acumulado 2.206.771 nuevos casos en 2020, que representan el 11.4% del total de incidencia.

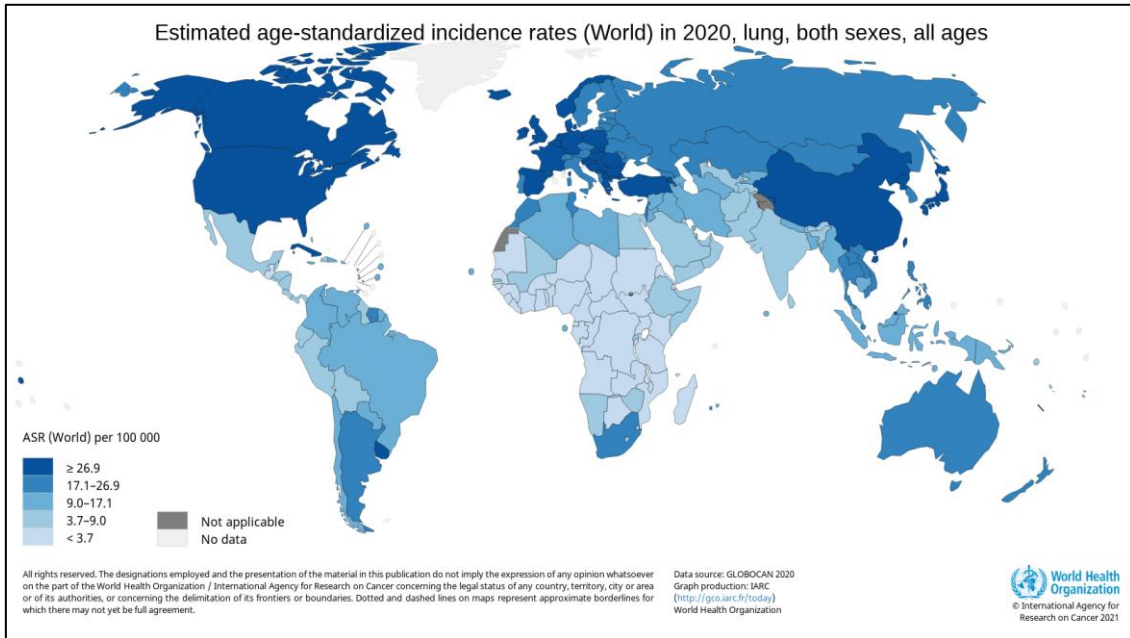


Figura 3. Mapa de incidencia del CP en ambos sexos a nivel mundial en 2020. International Agency for Research on Cancer (IARC) Globocan 2020. Permitido por la International Agency for Research on Cancer

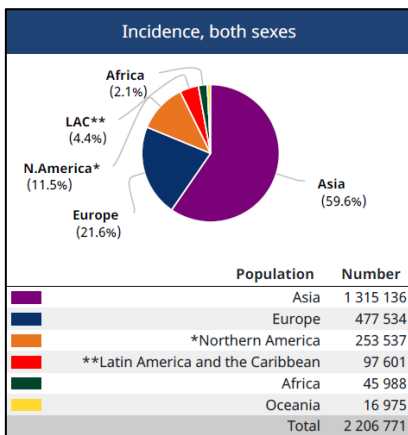


Figura 4. Gráfico de incidencia del CP en ambos sexos a nivel mundial en 2020. International Agency for Research on Cancer (IARC) Globocan 2020. Permitido por la International Agency for Research on Cancer

Tal y como ocurría para la mortalidad, la incidencia también es muy desigual considerada por regiones. Asia encabeza la lista de incidencia con 1.315.136 nuevos casos diagnosticados en 2020, 59.6% del total, le sigue Europa con 477.534 casos (21.6%), América del Norte con 253.357 casos (11.5%), Latinoamérica y el Caribe con 97.601 casos (4.4%), África con 45.988 casos (2.1%) y Oceanía con 16.975 casos (0.8%)

1.1.3 Mortalidad del CP en Europa:

La mortalidad en Europa se distribuye de forma desigual entre los países que forman el continente. El peor dato lo encontramos en Hungría con una tasa estandarizada por edad (Age-Standardised Rate: ASR) de 42.4 casos por 100.000 habitantes, y la mejor la encontramos en Finlandia con una ASR de 15.6 casos por 100.000 habitantes.

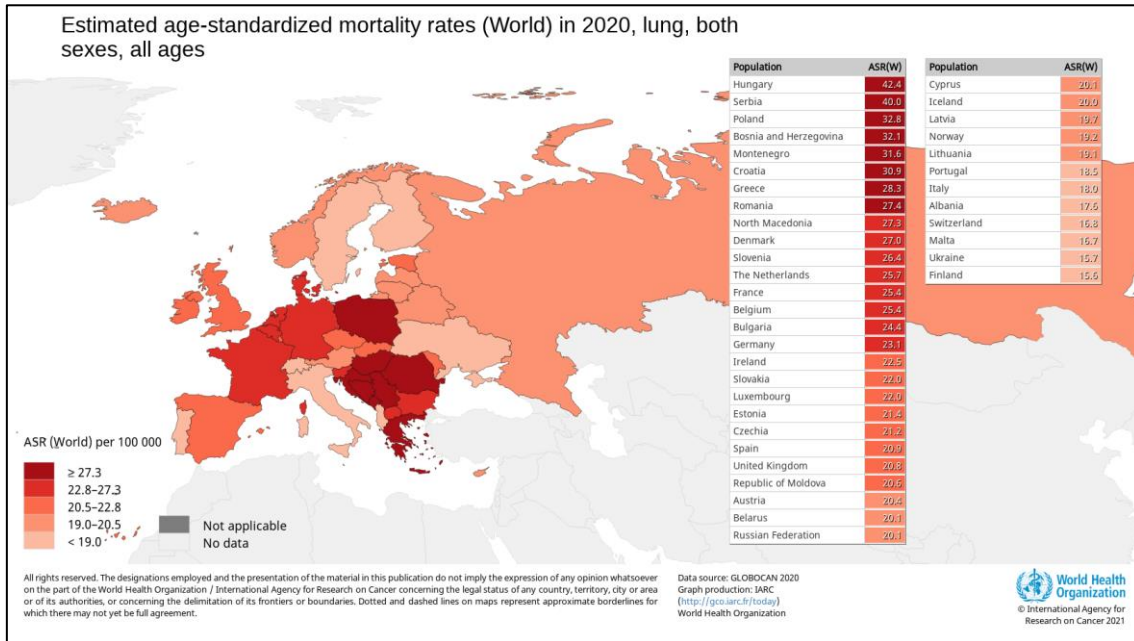
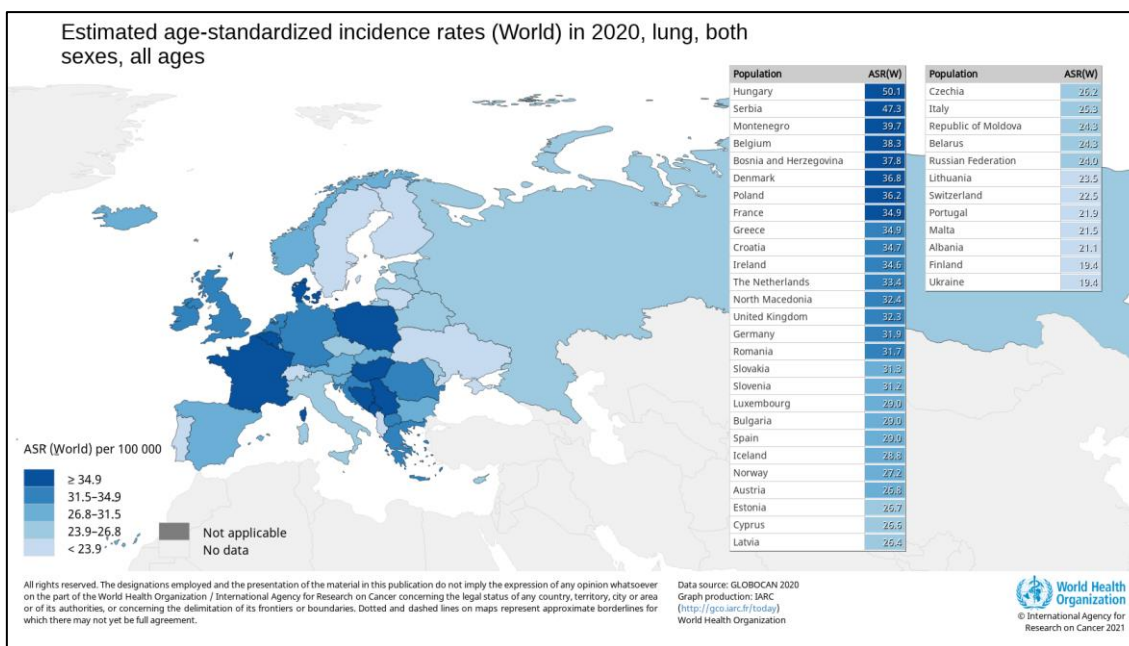


Figura 5. Mapa de mortalidad del CP en ambos sexos a nivel europeo en 2020. International Agency for Research on Cancer (IARC) Globocan 2020. Permitido por la International Agency for Research on Cancer.

1.1.4 Incidencia del CP en Europa:

En Europa, la incidencia por países, como cabía esperar, tampoco es homogénea, y las ratios estandarizadas por edad varían desde el 50.1 casos por 100.000



habitantes de Hungría al 19.4 casos por 100.000 habitantes de Ucrania.

Figura 6. Mapa de incidencia del CP en ambos sexos a nivel europeo en 2020. International Agency for Research on Cancer (IARC) Globocan 2020. Permitido por la International Agency for Research on Cancer

1.1.5 Incidencia del CP en España:

En España, considerando todas las edades y ambos géneros, el CP supuso en el año 2020 el cuarto en incidencia en el país, con 29.188 casos (10.3%) del total de nuevos diagnósticos, por detrás del cáncer colorrectal, el de próstata y el de mama. Con estos casos, la ASR de incidencia para 2020 se situó en España en 44.4 casos por 100.000 habitantes para los varones y 15.4 casos por 100.000 habitantes para las mujeres (1).

Las estimaciones de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) para el 2021 son: 29.549 nuevos casos (IC 95%: 27.624-31.607), ASR de incidencia ajustada a la población mundial para ambos sexos de 28.9 casos por 100.000 habitantes (IC 95%: 26.9- 31), ASR de incidencia ajustada a la población mundial para varones de 42.3 casos por 100.000 habitantes (IC 95%: 38.6-46.2) y de 15.4 casos por 100.000 habitantes (IC 95%: 14.1-16.9) para mujeres (3).

1.1.6 Mortalidad del CP en España:

El CP de pulmón en España es, con diferencia, el que produce mayor número de defunciones, con 22.930 (20.3%) del total en 2020 (1).

Desde un punto de vista histórico, en España, al igual que ha ocurrido en otros países, la mortalidad por CP está aumentando entre las mujeres. A partir de los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) (4), como podemos ver en el siguiente gráfico, la mortalidad por esta causa ha pasado de 1.579 casos en el año 1995 a 4.959 en el año 2018, lo que supone un 314% de incremento en apenas 25 años. Para la misma serie de datos, pero en varones, se ha pasado de 14.931 muertes en el año 1995 a 17.194 en el 2018:

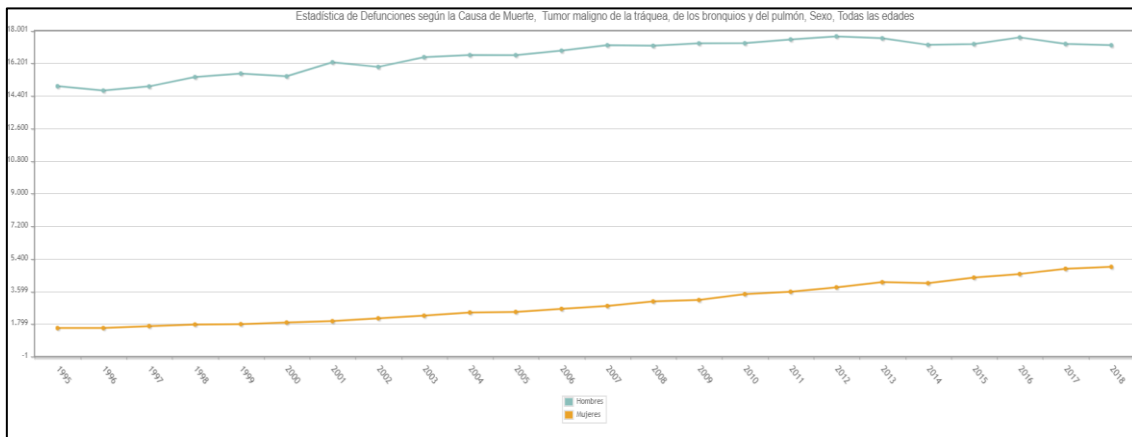


Figura 7: INE: Estadística de Defunciones según la Causa de Muerte, tumor maligno de la tráquea, de los bronquios y del pulmón, ambos géneros, todas las edades, período 1996 a 2018. Elaboración propia.

Continuando en España, pero volviendo a datos de mortalidad de GLOBOCAN (5), si hacemos la conversión del número crudo de muertes a tasa de mortalidad estandarizada, ASR, podemos observar más claramente la diferencia de tendencias entre géneros, pasando los varones de una ASR de 48.75 por cada 100.000 en el año 1995 a 36.39 en el 2016, una caída de 12.36 puntos, mientras para las mujeres se ha multiplicado por 2.3, pasando de 3.90 a 8.93 casos por 100.000 habitantes:

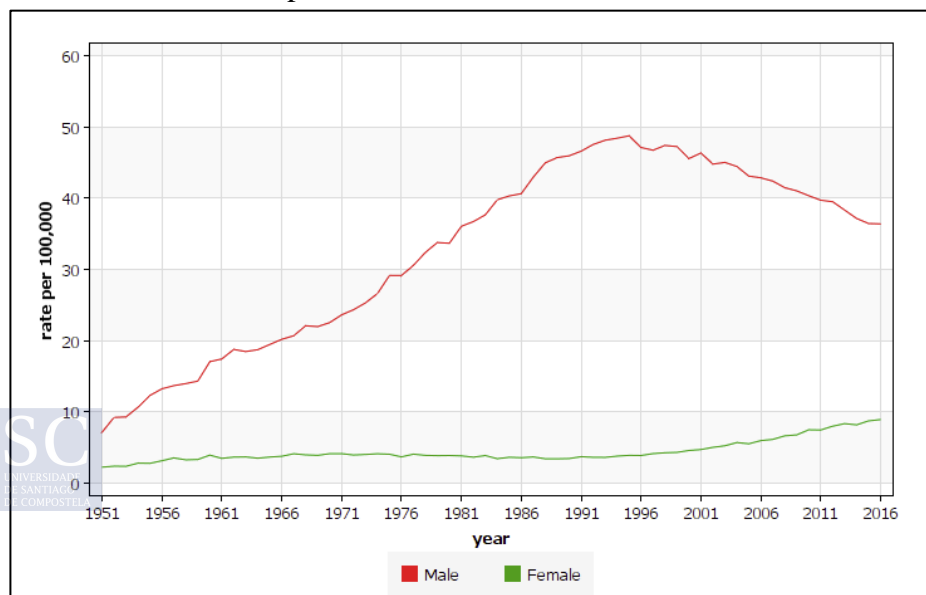


Figura 8: IARC: Spain, ASR (World) mortality from lung cancer all ages. 1951-2016. Globocan 2020. Permitido por la International Agency for Research on Cancer

1.2 Supervivencia del CP:

En lo que se refiere a la supervivencia a 5 años de los pacientes diagnosticados de CP, podemos considerar varias fuentes de datos, si bien los resultados son similares.

Los datos del Cancer Survival in High-Income Countries (SURVMARK-2) project, nos dejan un porcentaje de supervivencia global en el mundo para el año 2014 (último disponible) de entre el 14.7% (correspondiente a Reino Unido) y el 22.6% (correspondiente a Canadá) (6)

Los datos de la última actualización disponible del programa para la vigilancia mundial de las tendencias en la supervivencia del cáncer, CONCORD-3, desarrollado por la London School of Hygiene & Tropical Medicine, establecen la supervivencia del CP a 5 años entre un 5% y un 20% (7).

Los datos del Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER - Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales) del Instituto Nacional del Cáncer (NCI) de Estados Unidos nos aportan información sobre la incidencia y supervivencia del cáncer, indicando que la supervivencia a 5 años se sitúa en el 21.7% (8).

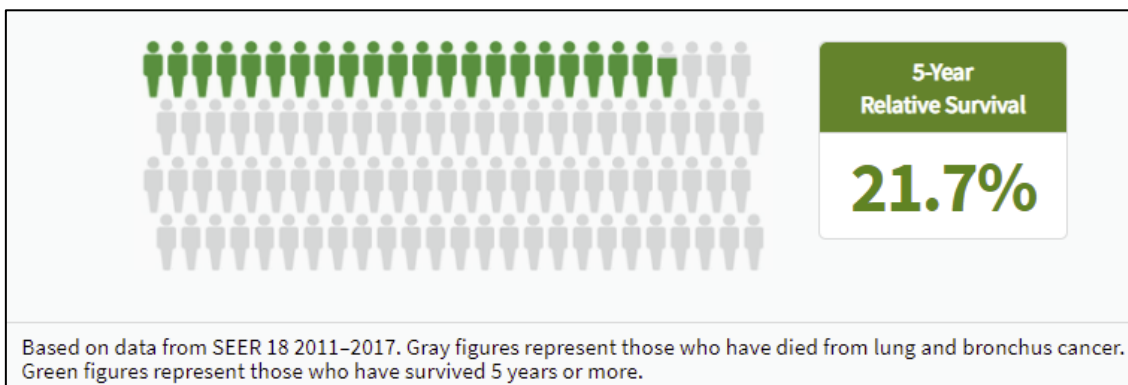


Figura 9: 5-year relative survival. National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Copyright-free

Todos estos datos comentados describen la epidemiología del CP sin considerar los diferentes hábitos que los individuos tuviesen en relación al consumo de tabaco.

Esta elevada incidencia y mortalidad, convierten al CP, sin lugar a dudas, en un importante problema de Salud Pública

1.3 Epidemiología del cáncer de pulmón en nunca fumadores

Un individuo se considera nunca fumador si cumple con los siguientes criterios: no ha fumado más de 100 cigarrillos a lo largo de su vida o ha fumado menos de 1 cigarrillo al día por un período no superior a seis meses (9).

Entre un 10 y un 25% de todos los casos de CP se desarrollan en nunca fumadores en todo el mundo (10,11). Existen grandes diferencias geográficas, ya que este porcentaje se incrementa hasta el 40-50% en Asia (12). Al igual que existen diferencias geográficas, también hay grandes variaciones en cuanto a género, y la incidencia es claramente superior en mujeres con hasta un 53% de los cánceres de pulmón en nunca fumadoras, mientras que entre los hombres es el 15% de los cánceres de pulmón el que no tiene relación el tabaco (11,13). Si consideramos el CP en nunca fumadores como una patología diferente a la provocada por el tabaco (14), estaríamos ante la séptima causa de muerte por cáncer en el mundo (15–17).

1.4 Factores de Riesgo de CP:

1.4.1 Tabaco:

El consumo de tabaco es el principal factor de riesgo del CP, es directamente responsable del 90% de casos en varones y del 80% en mujeres (18–21). El riesgo relativo para una persona fumadora es entre 10 y 30 veces superior al de una persona nunca fumadora. El riesgo acumulado para un fumador puede alcanzar el 30% de posibilidades de desarrollar esta patología, frente al 1% de un nunca fumador (22,23). El riesgo asociado al consumo de tabaco es mayor cuanto mayor sea el número de cigarrillos consumidos y cuanto más duradero sea el hábito de fumar (24).

Abandonar el hábito de fumar reduce el riesgo de CP entre un 20% y un 90%. Este descenso es más marcado en los primeros cinco años de cese de consumo de tabaco (25). No obstante, el riesgo de CP no llega a igualarse con el de los nunca fumadores (26), si bien la expectativa de vida de los individuos que abandonan el tabaco puede incrementarse entre 6 y 10 años, en función de la edad a la que hayan abandonado el tabaco, con respeto a quienes continúan fumando (27).

1.4.2 Exposición a radón residencial

El radón es la segunda causa de CP tras el tabaco, y la primera para personas nunca fumadoras(28).

El radón es un gas radiactivo que carece de color, olor o sabor. Se produce por la desintegración radiactiva natural del uranio presente en suelos y rocas. La mitad de la radiación a la que una persona se expone a lo largo de su vida procede del radón. El isótopo más común del radón es el radón 222, que surge en la cadena de desintegración del uranio 238, y que supone el 80% del radón presente en la naturaleza, y por tanto es el más relevante desde un punto de vista epidemiológico. Le sigue en frecuencia el radón 220, que procede de la cadena de desintegración del torio 232, y que representa el 19.5% del total de radón (también denominado torón). En mucha menos cantidad, 0.5%, podemos encontrar al radón 219, que se debe a la desintegración del uranio 235 (denominado en ocasiones actinón).

El radón fue declarado carcinógeno humano ya en 1988, tanto por la IARC (29) como en el informe del National Research Council Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations (BEIR-IV) de Estados Unidos (30). El efecto carcinógeno está directamente relacionado con las partículas α emitidas por el polonio 218 y el polonio 214, que se generan en la degradación del radón 222. Estas partículas α tienen la energía suficiente como para romper enlaces químicos y generar iones y, al atravesar las células del epitelio pulmonar, pueden dañar el ADN induciendo mutaciones que, finalmente, desencadenan procesos neoplásicos (28).

La United States Environmental Protection Agency (USEPA) establece entre 2 y 4 pCi/L, (equivalentes a 74 - 148 Bq/m³). el nivel de radón residencial a partir del que hay que considerar tomar medidas sobre las viviendas (31). La OMS ha rebajado la concentración mínima con efectos sobre la salud a 100 Bq/m³ (28).

Publicaciones recientes realizadas en individuos nunca fumadores han encontrado una OR de padecer CP de 1.73 (95% IC: 1.27–2.35) para los expuestos a ≥ 200 Bq/m³ en comparación con los expuestos a ≤ 100 Bq/m³ (32). Para el conjunto global de población, este riesgo de CP, tomando como referencia las personas a 50 Bq/m³ alcanza una OR de 2.06 (95% IC: 1.61-2.64). Además es evidente que existe un efecto sinérgico con el consumo de tabaco, ya que para los grandes fumadores (>66 paquetes/año) el riesgo se dispara con una OR 29.3 (95%IC: 15.4 – 55.7) (33)

1.4.3 Exposiciones ocupacionales

Se define como exposición laboral a cualquier contacto del organismo con un agente carcinógeno en el lugar de trabajo. La probabilidad de que un trabajador desarrolle una neoplasia de origen laboral está directamente relacionada con la dosis total de carcinógeno a la que se expone, el tipo de carcinógeno, la presencia de otros factores de riesgo concomitantes y la susceptibilidad individual.

El número de defunciones producidas por un cáncer de origen laboral se estima en 666.000 al año a nivel mundial (34). El CP representa entre el 54% y el 75% de todos los casos de cáncer de origen laboral y, entre los varones, el CP de origen laboral supone entre el 17% y el 29% de todos los casos de cáncer (35).

Desde 1971 la IARC ha analizado más de 1.000 posibles agentes cancerígenos, de los cuales más de 500 se han clasificado como carcinógenos para el ser humano (36,37):

Grupo 1	Carcinógeno para el ser humano	121
Grupo 2A	Probablemente carcinógeno	89
Grupo 2B	Posiblemente carcinógeno	319

Tabla 1: Agentes clasificados como carcinógenos por la IARC en los monográficos 1 a 129.

De todos estos agentes carcinógenos, se han identificado 19 relacionados con el cáncer de pulmón y la exposición en el lugar de trabajo (38):

Arsénico y compuestos inorgánicos de arsénico
Asbesto (todas las formas)
Berilio y compuestos de berilio
Bis(clorometil)éter
Cadmio y compuestos de cadmio
Cloro metil éter
Compuestos de cromo (VI)
Compuestos de níquel
Contaminación del aire exterior
Exposición pasiva a humo de tabaco
Gas mostaza
Gases de escape de motor diésel
Hollín
Humo de soldadura
Material particulado en la contaminación del aire exterior
Plutonio
Polvo de sílice cristalino en forma de cuarzo o cristobalita
Radiación gamma y radiación X
Radón 222 y sus productos de descomposición

Tabla 2: carcinógenos ocupacionales relacionados con el cáncer de pulmón. Tabla adaptada de Identifying occupational carcinogens: an update from the IARC Monographs (38). Uso libre licencia Creative Commons Attribution (CC BY 4.0)

La asociación entre exposición a asbesto y desarrollo de CP es de las más estudiadas y, si bien el asbesto en todas sus formas es cancerígeno, parece que los trabajadores expuestos a las fibras anfíboles tienen mucho más riesgo que los expuestos a fibras de crisotilo (39).

1.4.4 Enfermedades respiratorias previas

Haber padecido o padecer patologías como tuberculosis, enfermedad obstructiva crónica (EPOC), tanto enfisema como bronquitis crónica, así como neumonías, se relacionan con un mayor riesgo de CP que parece estar relacionado con el proceso inflamatorio que se desarrolla en las mismas (40–44).

Padecer fibrosis pulmonar difusa o ser portador del alelo S o Z de la deficiencia de α -1 antitripsina también suponen un incremento en el riesgo de padecer CP (43).

1.4.5 Factores genéticos

Determinados polimorfismos genéticos en genes de susceptibilidad en las rutas que participan en la metabolización de carcinógenos pulmonares se han demostrado relacionadas con el CP, como CYP1A1, CYP2D6, CYP2A6, CYP2C9, CYP3A4, CYP2E1, ERCC1, XRCC1, XPD, GSTM1, GSTT1 y GSTP (45,46). Esta variabilidad genética implica diferencias en la capacidad de reparación del ADN en los individuos y, en consecuencia, en aspectos tan importantes como la respuesta a quimioterapia o radioterapia y, por consiguiente, implica también diferencias en la supervivencia (47).

1.4.6 Antecedentes familiares de CP

En varias revisiones sistemáticas sobre la relación entre los antecedentes familiares y el riesgo de cáncer de pulmón (48,49), se encontró un riesgo elevado de padecer CP asociado con tener un familiar afectado. Este riesgo se incrementa para aquellos pacientes cuyos familiares se diagnosticaron a una edad temprana y en aquellos con múltiples familiares afectados.

1.4.7 Exposición domiciliar a humos derivados de la calefacción y de la preparación de alimentos

La combustión del carbón utilizado tanto para cocinar como para calentar la casa, así como con la exposición a humos derivados del uso de aceites en la elaboración de alimentos, se relaciona con un incremento en el riesgo de CP (50,51). Esta asociación se ha puesto de manifiesto especialmente en el riesgo de cáncer de pulmón en mujeres chinas y también hay estudios realizados en Centroeuropa que muestran esta asociación.

1.5 Efecto de la dieta en el cáncer de pulmón

1.5.1 Arsénico

El consumo de agua con presencia de este elemento en concentraciones elevadas es un importante factor de riesgo para el desarrollo de CP (20,40,52,53). No hay demasiados estudios sobre el efecto del consumo de este elemento en alimentos, pero parece que sí es un factor de riesgo para los varones (52).

El arsénico es un elemento reconocido como oncogénico del grupo 1 por la IARC (36). La exposición celular a arsénico produce radicales libres entrando en un estado de estrés oxidativo que puede dañar el ADN e inducir proliferaciones celulares descontroladas.

1.5.2 β -carotenos

Suplementos con altas dosis de beta-carotenos son un reconocido factor de riesgo para el desarrollo de CP (54,55), en especial para fumadores. Al igual que ocurre con otras patologías y terapias, los individuos con alteraciones genéticas que reducen la actividad de la glutatión-s-transferasa 1 y 2, que en consecuencia tienen una menor capacidad para metabolizar agentes carcinogénicos, presentan mayor riesgo de CP expuestos a suplementos con altas dosis de beta-carotenos. Altas concentraciones de beta-carotenos aumentan la actividad oxidativa, reducen la actividad del citocromo P450 y, por último, algunos metabolitos de la degradación de los beta-carotenos facilitan la unión entre el ADN y los carcinógenos presentes en el tabaco.



1.5.3 Vegetales

El consumo de vegetales supone un descenso en el riesgo de CP, si bien la evidencia es limitada, aunque consistente. El descenso de riesgo se observa en fumadores, concretamente el riesgo de CP desciende un 12% por cada 100 gramos de ingesta diaria de vegetales y existe una relación dosis respuesta de ingestas de hasta 300-400 gramos al

día, pero no por encima de esta cantidad. No se ha logrado significación estadística para exfumadores o nunca fumadores (20).

Los vegetales contienen nutrientes como provitamina A, vitamina C, carotenoides, folatos y fitoquímicos diversos. El descenso en el riesgo de CP puede deberse a varios mecanismos: aumento de la actividad antioxidante, estimulación del sistema inmune, estimulación de la antiproliferación celular y estimulación de la síntesis y metilación del ADN (56,57).

1.5.4 Frutas

El consumo de frutas, como ocurre con el de verduras, está relacionado con un descenso de riesgo de CP, si bien la evidencia es también limitada. El descenso de riesgo de CP en fumadores alcanza el 9% por cada 100 gramos de ingesta diaria de fruta, y existe una relación dosis respuesta con ingestas de hasta 200-300 gramos al día, pero no por encima de esa cantidad. No se ha alcanzado significación estadística en los grupos de exfumadores y nunca fumadores.

El mecanismo biológico que explica este descenso es el mismo que para el caso de los vegetales (56,57).

1.5.5 Alimentos que contienen carotenos

El consumo de alimentos que contienen carotenos en cantidades de 1.000 μ -gramos por día suponen un descenso del riesgo de CP de un 2%. A diferencia de los dos tipos de alimentos anteriores no hay evidencia suficiente para poder analizar de forma independiente a los individuos fumadores, exfumadores y nunca fumadores. La vitamina A (retinol) es un caroteno que actúa en la diferenciación celular, regula el sistema inmunológico, regula la activación de enzimas relacionadas con la metabolización de carcinógenos y tiene actividad antioxidante (58,59).

1.5.6 Alimentos que contienen beta-carotenos

El consumo de alimentos que contienen beta-carotenos no parece tener efecto en el riesgo de padecer CP. Sin embargo, si analizamos la dosis de beta-carotenos en suero y no la cantidad de ingesta de beta-carotenos, sí encontramos un descenso estadísticamente significativo de un 8% para concentraciones de 10 μ -gramos por cada 100 mL. No hay evidencia científica suficiente para poder realizar un análisis estratificado para fumadores y nunca fumadores.

El efecto biológico se produce del mismo modo que para los alimentos que contienen carotenos (59,60).

1.5.7 Alimentos que contienen vitamina C

Los alimentos ricos en vitamina C reducen el riesgo de CP en fumadores. El descenso del riesgo se sitúa en el 8% para ingestas de 40 miligramos al día. Se observa también una relación dosis respuesta en los fumadores que implica un descenso del riesgo de CP hasta ingestas de 100 miligramos día. No se ha podido demostrar esta relación para el grupo de exfumadores y nunca fumadores.

No se han podido demostrar claramente las rutas biológicas mediante las cuales la vitamina C ejerce ese efecto protector en humanos, pero es un compuesto antioxidante y además se ha demostrado su papel protector de la integridad del ADN en modelos in vitro (61–63).

1.5.8 Alimentos que contienen isoflavonas

Para el colectivo de personas nunca fumadoras el consumo de alimentos ricos en isoflavonas supone un descenso de un 34% del riesgo de padecer CP en comparación con el mismo colectivo de nunca fumadores que no consumen estos alimentos. Al contrario que ocurría en los apartados anteriores, la significación estadística se pierde para el grupo de fumadores y ex-fumadores.

Las isoflavonas son antioxidantes y además inhiben la expresión del gen CYP1A1 con lo que se reduce la formación de aductos de ADN (64).

1.5.9 Alimentos que contienen retinol

Existe un descenso de riesgo de CP de un 3% para concentraciones en sangre de 10 μ -gramos cada 100mL. Hasta concentraciones de 90 μ -gramos el riesgo continúa descendiendo. No hay evidencia suficiente para realizar un análisis estratificado para los diferentes hábitos de consumo de tabaco.

El retinol puede desempeñar su efecto protector gracias a su capacidad para unirse a receptores celulares implicados en la diferenciación celular, en la función y estructura de la membrana y en funciones inmunológicas relacionadas con la carcinogénesis (62,65).

1.5.10 Carne roja

El consumo de carne roja supone un aumento del riesgo de CP. No se ha podido realizar un análisis independiente para fumadores, exfumadores y nunca fumadores.

Si bien no hay un mecanismo específico que relacione el consumo de carne roja con el desarrollo de CP, en estos alimentos podemos encontrar hierro, que produce radicales libres que pueden dañar el ADN y al ser cocinados, pueden contener hidrocarburos aromáticos policíclicos (66).

1.6 Efecto del alcohol en el CP

El alcohol está clasificado como carcinógeno del grupo 1 para humanos por la IARC (36,37,67), sin embargo, la evidencia disponible sobre el efecto del alcohol en el desarrollo de CP es limitada y muy heterogénea. La WCRF (56) sugiere un aumento de riesgo de CP para consumos de 10 gramos de etanol al día, si bien no se puede excluir un factor de confusión residual producido por el tabaco. En un estudio reciente llevado a cabo exclusivamente en nunca fumadores (68) concluyen que el consumo de alcohol está inversamente asociado con el riesgo de cáncer de pulmón, particularmente entre sujetos con niveles de consumo de bajo a moderado, y entre bebedores de vino y licor, pero no bebedores de cerveza.

Existen varios mecanismos posibles por los que el alcohol actúa como carcinógeno. El principal metabolito del alcohol es el acetaldehído, que puede formar aductos con el ADN en células epiteliales humanas cultivadas (69) y, junto con la inducción del citocromo P-4502E1, aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno (70) Además el alcohol parece que puede actuar como agente solubilizante de otros carcinógenos facilitando su penetración a nivel celular (71).

Para los estudios con efecto opuesto, tenemos la hipótesis de que los flavonoides (flavonoles, flavanonas y quercetina) que se encuentran en el vino pueden reducir el riesgo de cáncer de pulmón (72,73). También es posible que el consumo de un tipo de bebida en concreto se relacione con otros hábitos de vida asociados con el riesgo de cáncer de pulmón, por ejemplo, los bebedores de vino suelen tener dietas más saludables que los bebedores de cerveza (74–76).

2 JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

El CP es, con diferencia, el responsable del mayor número de muertes por cáncer en todo el mundo, supone una de cada cinco muertes por esta patología y acumula el 18% del total de mortalidad por cáncer (77). El tabaco es el principal factor de riesgo para el desarrollo de CP, su consumo es responsable del 90% de casos en hombres y del 80% en mujeres (18–20), pero entre el 10 y el 25% de los cánceres de pulmón a nivel mundial se producen en nunca fumadores (10), incrementándose este porcentaje hasta el 40-50% en Asia (12).

Entre los factores de riesgo de CP en nunca fumadores, el más estudiado y establecido es la exposición a radón residencial (28,32). Otros importantes factores de riesgo en nunca fumadores son la exposición pasiva al humo de tabaco (21,78), exposiciones relacionadas con la actividad laboral (79,80), actividades de tiempo libre (81,82), patología respiratoria previa (40,83), exposiciones ambientales (20) y condicionantes genéticos (84,85).

El alcohol y la dieta también desempeñan un importante papel en la etiología del CP en nunca fumadores. Sin embargo, la evidencia disponible es escasa y con resultados dispares. Tanto para el consumo de alcohol como para los hábitos alimenticios, hay pocos estudios desarrollados exclusivamente en nunca fumadores o que realicen un análisis diferenciado para este grupo. Aunque limitada como hemos comentado, para el consumo de alcohol existen varios estudios, de entre los que destaca el publicado en 2017 por Fehring y colaboradores (68), mientras que para el análisis del papel de la dieta, únicamente tenemos constancia de seis publicaciones desarrolladas exclusivamente en nunca fumadores (86–91).

Por las razones expuestas, el objetivo principal de esta tesis doctoral es determinar el papel que tanto el consumo de alcohol como la dieta tienen en el desarrollo del CP en población nunca fumadora. Los objetivos específicos para llevar a cabo este análisis han sido:

- i. Realizar una revisión sistemática, siguiendo la declaración PRISMA (92), de la evidencia científica publicada en Medline, EMBASE y CINAHL sobre la relación entre el consumo de alcohol y el cáncer de pulmón en nunca fumadores.



- ii. Determinar el efecto del consumo de alcohol global y del consumo específico de cerveza, vino y bebidas espirituosas sobre el riesgo de cáncer de pulmón en nunca fumadores mediante el análisis agrupado de seis estudios de casos y controles desarrollados en el noroeste de España

- iii. Determinar el efecto de la dieta como factor de riesgo o como factor protector a la hora de desarrollar cáncer de pulmón exclusivamente en nunca fumadores mediante el análisis agrupado de cinco estudios multicéntricos de casos y controles llevados a cabo en el noroeste de España.

3 SUJETOS Y MÉTODOS

Los sujetos y métodos de este trabajo doctoral son los detallados a continuación para cada uno de los tres trabajos de investigación que lo componen. En primer lugar, se describe la metodología de la revisión sistemática publicada, y en segundo lugar la metodología que dio lugar a los dos estudios publicados correspondientes al efecto del consumo de alcohol y de frutas y verduras en el riesgo de cáncer de pulmón en nunca fumadores, respectivamente. En estos dos últimos estudios la metodología es similar, por lo que se presenta agrupada:

3.1 Revisión sistemática de la literatura científica

El primer artículo tenía como objetivo realizar una revisión sistemática de la literatura científica para determinar la asociación entre consumo de alcohol y cáncer de pulmón. Para ello, siguiendo la declaración PRISMA de 2009, se desarrolló una búsqueda en las bases de datos MEDLINE, EMBASE y CINAHL. Para recabar toda la información posible, se empleó una estrategia de búsqueda compuesta por combinaciones de términos MeSH y términos libres. Además, se incluyeron nuevos estudios una vez revisadas manualmente las referencias bibliográficas de los artículos obtenidos en la búsqueda inicial. La búsqueda incluyó artículos publicados en inglés y español entre el 1 de enero de 1990 y el 10 de marzo de 2016 y desarrollados exclusivamente en humanos.

Los criterios de inclusión fueron:

- a) Tipos de estudios: meta-análisis, estudios agrupados, estudios de cohortes y de casos y controles.
- b) Tamaño de la muestra: al menos 25 casos de cáncer de pulmón en no fumadores y una muestra total superior a 100 individuos.
- c) Diagnóstico: imprescindible confirmación anatomopatológica de todos los casos.
- d) Período de seguimiento en los estudios de cohortes: al menos 5 años.
- e) Resultados de los estudios: únicamente se incluyeron los que presentaban resultados diferenciados para no fumadores

Se extrajeron las siguientes variables de cada uno de los estudios:

- a) Primer autor y año de publicación
- b) País o región en el que se había realizado la investigación
- c) Número de casos en no fumadores y tipo de estudio
- d) Porcentaje de mujeres entre el total de casos en no fumadores
- e) Número de variables de ajuste del modelo empleado en el estudio

- f) Media o mediana de edad para casos y controles no fumadores
- g) Riesgo de cáncer de pulmón con intervalo de confianza del 95% distribuida por la cantidad de alcohol ingerida.

Se desarrolló además una escala de calidad compuesta por cinco ítems a aplicar sobre los estudios seleccionados. Los ítems elegidos fueron:

- a) Tamaño de la muestra
- b) Número de casos entre no fumadores
- c) Número de variables de ajuste empleadas
- d) Tipo de estudio
- e) Tipos de consumo de alcohol analizados

Item seleccionado	Características	Peso
Tamaño total de la muestra de nunca fumadores	100-200	0
	201-500	1
	501	2
Número de casos en nunca fumadores	< 50	0
	51-100	1
	>100	2
Número de variables de ajuste aplicadas	2 (edad y sexo)	0
	>2	2
Tipo de estudio	Casos y controles de base hospitalaria	0
	Casos y controles de base poblacional	1
	Estudio de cohortes	2
	Estudios agregados	3
Tipo de consumo de alcohol	Únicamente consumo total de alcohol	0
	Consumo total de alcohol y de sus diferentes tipos (cerveza, vino y destilados)	1
Total		10

Tabla 3: escala de calidad aplicada a los estudios incluidos en la publicación

Como resultado final se incluyeron 17 publicaciones en nuestro análisis (58,93–108).

3.2 Metodología de los estudios de casos y controles incluidos como resultados de esta tesis

Para la segunda publicación de esta tesis doctoral se realizó una agrupación de seis estudios de casos y controles publicados entre 2002 y 2014 (109–114). En la tercera publicación el número de estudios se redujo a cinco, al no poder contar con la publicación de Varela-Lema et al (114) debido a que no recogió información sobre la dieta de los participantes.

3.2.1 Características específicas de los estudios incluidos

A continuación, por orden cronológico de publicación, se detallan las características específicas de cada uno de los estudios que forman parte de este estudio agrupado:

- Primer estudio: Exposure to Radon and Lung Cancer in Spain: A Population-based Case-Control Study. (113). Publicado en 2020, se trata de un estudio de casos y controles de base poblacional desarrollado en el Área Sanitaria de Santiago de Compostela. Su objetivo principal era establecer el riesgo de CP asociado a la exposición a radón residencial. La muestra se compuso de 163 casos de CP y 241 controles, todos reclutados entre 1992 y 1994.
- Segundo estudio: Type of wine and risk of lung cancer: a case-control study in Spain. (110). Publicado en 2004, es un estudio de casos y controles de base hospitalaria que abarcó una muestra de 132 casos de CP y 187 controles reclutados entre los años 1999 y 2000 en el Área Sanitaria de Santiago de Compostela. Su objetivo era determinar el riesgo de CP debido al consumo de vino, total y por tipos.
- Tercer estudio: Tobacco consumption and oral and pharyngeal cancer in a Spanish male population (114). Publicado en 2010, es un estudio de casos y controles de base hospitalaria que entre el año 1996 y el 2000 reclutó 93 casos de cáncer oral o de faringe y 236 controles, tanto casos como controles eran varones. Al igual que los dos anteriores se llevó a cabo en el Área Sanitaria de Santiago de Compostela. Se trató de determinar el riesgo de cáncer en estas localizaciones asociado al tabaco.
- Cuarto estudio: Residential Radon Exposure, Histologic Types, and Lung Cancer Risk. A Case-Control Study in Galicia, Spain (112). Publicado en abril de 2012.

Se desarrolló en las Áreas Sanitarias de Santiago de Compostela y Ourense entre los años 2004 y 2008. La muestra estaba formada por 349 casos y 513 controles. Los objetivos de esta publicación eran determinar el riesgo de CP asociado a la exposición residencial de radón, determinar la interacción del radón sobre el efecto producido por el consumo de tabaco (desglosado en varias categorías de consumo) y determinar si la exposición a radón residencial se relacionaba en mayor medida con algún tipo histológico de CP.

- Quinto estudio: Exposición a radón residencial y cáncer de pulmón en nunca fumadores. Resultados preliminares del estudio LCRINS (111). Publicado en julio de 2012. Financiado por un proyecto de investigación competitiva de la Xunta de Galicia, se trata de un estudio de casos y controles de base hospitalaria en el que participaron los siguientes hospitales: Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC), Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo), Complejo Hospitalario Arquitecto Marcide (Ferrol), Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS), Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra (CHOPO), Complejo Hospitalario Universitario de Vigo (CHUVI), Policlínica de Vigo (POVISA), Complejo Hospitalario Universitario de Ourense (CHOU) y el Hospital Central de Asturias. En este estudio se describieron únicamente los resultados asociados a los 69 primeros casos incluidos.
- Sexto estudio: Lung cancer in never-smokers: a case-control study in a radon-prone area (Galicia, Spain) (109). Publicado en el año 2014, participaron los mismos hospitales que en el estudio anterior. Se reclutaron 192 casos y 329 controles entre enero de 2011 y junio de 2013. Los objetivos del estudio eran determinar el riesgo exposición a radón residencial y desarrollo de CP en nunca fumadores y comprobar si este efecto se modificaba por exposición ambiental a humo de tabaco.

3.2.2 Características comunes de los estudios incluidos

Cuatro de los estudios incluían información sobre mediciones de radón residencial (109,111–113), que fue utilizada como variable de ajuste. Como hemos visto, todos excepto uno (113), son estudios de base hospitalaria. En todos ellos los casos se incluyeron consecutivamente conforme se iban diagnosticando, siempre con confirmación anatomopatológica. Los controles se seleccionaron entre pacientes

sometidos a intervenciones no relacionadas con el tabaco, tales como hernias o intervenciones de traumatología. La edad mínima para participar en el estudio se fijó en 30 años, no se puso límite máximo para esta variable. Ningún participante tenía antecedentes personales de otros episodios de cáncer, siendo esta variable un criterio de exclusión.

Para entrar en la categoría de nunca fumador se utilizaron criterios internacionalmente aceptados y publicados en diferentes artículos (9) según los cuales el participante debía cumplir: no haber fumado más de 100 cigarrillos a lo largo de toda su vida, o bien haber fumado no más de un cigarrillo al día durante un período de tiempo no superior a 6 meses. Todos los estudios fueron aprobados por los correspondientes comités éticos (Anexo V). Todos los participantes prestaron su consentimiento por escrito (Anexo VII). Todos los individuos seleccionados fueron entrevistados por investigadores formados para tal fin. Se utilizó para las entrevistas un cuestionario especialmente diseñado para recabar información sobre: consumo de alcohol, tipos de alcohol consumidos, tipos de alimentos presentes en la dieta, exposición ambiental a tabaco, convivencia con fumadores, tipo de actividad profesional, tipo de actividades de tiempo libre y nivel de estudios (Anexo VI).

3.2.3 Consumo de alcohol y riesgo de CP en nunca fumadores

En el segundo artículo de esta tesis doctoral se pretendía determinar el efecto del consumo de alcohol sobre el riesgo de padecer CP. Sobre el consumo de alcohol se hizo especial hincapié en la frecuencia de consumo, así como del tipo de bebida ingerida, diferenciando vino, a su vez desglosado en tinto, blanco o rosado, cerveza y bebidas espirituosas, concretando en esta categoría si se trataba de whisky, ginebra, aguardiente, jerez u otras.

Para calcular los gramos de alcohol se tomaron las siguientes equivalencias publicadas en estudios anteriores (115):

- a) 1 vaso de cerveza (200ml) contiene 7.89 g de alcohol
- b) 1 vaso de vino (125 ml) contiene 11.84 g de alcohol
- c) 1 vaso de bebida espirituosa (50ml) contiene 15.78 g de alcohol

Para el análisis estadístico se crearon dos modelos combinando la regresión logística no condicionada con modelos aditivos generalizados (116). Con esta combinación se determinó por una parte el efecto de consumir cada tipo de bebida alcohólica y por otra se buscó un efecto dosis-respuesta en función de la cantidad de alcohol consumida. La categoría de referencia fueron los individuos no bebedores.

3.2.4 Dieta y riesgo de CP en nunca fumadores

Con el tercer trabajo de investigación se buscó esclarecer el efecto de la dieta sobre el desarrollo de CP, al igual que antes, en población nunca fumadora. Para esto se realizó una agrupación de cinco estudios de casos y controles (109–113). El estudio (114) no pudo ser incluido al no haberse recogido información sobre la dieta de los participantes. Dado que se trata de los mismos estudios los criterios de inclusión y exclusión, definición de no fumador, recogida de información, etc., no difieren.

El análisis estadístico sin embargo sí es distinto pues en este caso se realizó en primer lugar un análisis descriptivo univariante y a continuación se ejecutó una regresión logística multivariante. La variable dependiente fue el riesgo de padecer CP y la independiente el consumo de frutas, verduras y legumbres. El consumo de frutas, verduras y legumbres se categorizó en tres categorías según la frecuencia de consumo:

- a) menos de una vez a la semana (utilizada como categoría de referencia)
- b) una a seis veces a la semana
- c) consumo diario

Los diferentes análisis se ajustaron de acuerdo a tres modelos:

- a) edad y sexo
- b) edad, sexo, estudio de procedencia, nivel educativo y exposición ambiental al tabaco.
- c) edad, sexo, estudio de procedencia, nivel educativo, exposición ambiental al tabaco y exposición a radón (en este modelo se excluyó el estudio (110)).

Por último, se realizó una regresión logística en la que se consideraron diferentes tipos de alimentos como variables independientes:

- a) todas las frutas excepto las naranjas.
- b) verduras de hoja verde: repollo, grelo, berza gallega, brócoli y lechuga.
- c) otras verduras: calabaza, coliflor, tomate y zanahoria.

4 RESULTADOS

En este capítulo se presentan los resultados de esta tesis por compendio de artículos, dedicando un apartado a cada uno de los mismos.

Artículo 1. García-Lavandeira JA, Ruano-Ravina A, Barros-Dios JM. Alcohol consumption and lung cancer risk in never smokers. *Gac Sanit.* 2016 Aug; 30(4):311–7. Revista de tercer cuartil, con factor de impacto de 1.564 y ocupando la posición 96 de 171 en la categoría Public, Environmental & Occupational Health

Artículo 2. García Lavandeira JA, Ruano-Ravina A, Kelsey KT, Torres-Durán M, Parente-Lamelas I, Leiro-Fernández V, Maruxa Zapata, José Abal-Arca, Iria Vidal-García, Carmen Montero-Martínez, Margarita Amenedo, Olalla Castro-Añón, Antonio Golpe-Gómez, Rosirys Guzmán-Taveras, Cristina Martínez, Mariano Provencio, María J. Mejuto-Martí, Silvia García-García, Alberto Fernández-Villar, María Piñeiro, Juan M. Barros-Dios. Alcohol consumption and lung cancer risk in never smokers: a pooled analysis of case-control studies. *Eur J Public Health.* 2018 Jun 1;28(3):521–7. Revista de segundo cuartil, con factor de impacto de 2.391, ocupando la posición 47 de 171 en la categoría Public, Environmental & Occupational Health

Artículo 3. José Antonio García Lavandeira, Alberto Ruano-Ravina, María Torres-Durán, Isaura Parente-Lamelas, Mariano Provencio, Leonor Varela-Lema, Alberto Fernández-Villar, María Piñeiro, Juan Miguel Barros-Dios, Mónica Pérez-Ríos. Fruits and vegetables and lung cancer risk in never smokers. A multicentric and pooled case-control study. *Nutr Cancer.* Revista de tercer cuartil, con factor de impacto de 2.363, situada en la posición 60 de 89 en la categoría de Nutrición y Dietética.

4.1 Resultados del Artículo 1

En este primer artículo se realizó una revisión sistemática de la evidencia disponible sobre la relación entre el consumo de alcohol y el CP en nunca fumadores. Para ello se ejecutó una búsqueda estructurada en las principales bases de datos científicas gracias a la que se obtuvieron 832 publicaciones. Tras una lectura de todos los resúmenes se realizó una selección de 56 artículos para su revisión en profundidad. Tras esta lectura, 25 publicaciones debieron ser descartadas por no incluir resultados independientes para nunca fumadores o directamente no incluir a este colectivo, 2 fueron descartadas al encontrar publicaciones más recientes de los mismos autores con muestras mayores, 1 se excluyó por no cumplir con los criterios de inclusión marcados para los tipos de estudio, 1 se excluyó por no alcanzar el número mínimo de no fumadores y 11 más se excluyeron por falta de datos. Tras la revisión de la bibliografía de los principales estudios se incluyó 1 publicación más, llegando así a un total de 17 definitivamente incluidas:

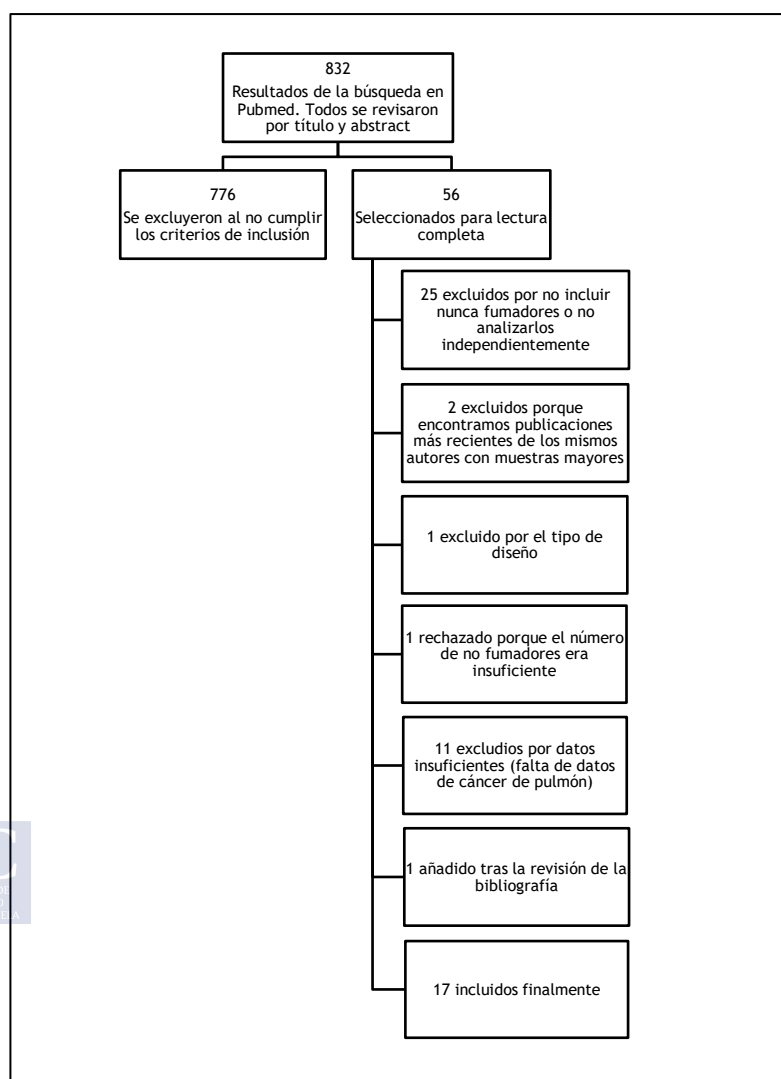


Figura 10: Diagrama de flujo con el resultado del proceso de revisión

Los estudios incluidos cubrían población de: Estados Unidos, Japón, Canadá, China, República Checa, Polonia, Francia, Italia, España, Holanda, Reino Unido, Grecia, Alemania, Suecia, Noruega y Dinamarca.

Los resultados para el consumo total de alcohol fueron los siguientes en función del tipo de estudio:

- Para los estudios de cohortes, así como para los estudios agrupados de cohortes, los resultados no fueron esclarecedores, ya que únicamente el estudio publicado por Freudenheim et al. (103) encontró un riesgo elevado y estadísticamente significativo, OR 6.38 (IC 95% 2.74-14.9) para varones no fumadores con un consumo superior a 15 gramos de alcohol al día. El resto de publicaciones con este diseño no encontró asociación de riesgo entre el consumo de alcohol y el CP en nunca fumadores, es más, la publicación de Rohrmann et al. (101) observó un efecto protector con una OR de 0.45 (IC 95%: 0.25-0.84) para los individuos con un consumo moderado a lo largo de la vida.
- Los estudios de casos y controles obtuvieron resultados similares, únicamente la publicación de Rachtan et al. (108) presenta un riesgo elevado con relación dosis respuesta para individuos que consumieron vodka, con OR de 2.26 (IC 95%: 1.06-4.85 para consumos <100 g/semana y OR de 15.0 (IC 95%: 2.34-96) para consumo \geq 100 g/semana.

El número de publicaciones que analizaron el consumo estratificado por tipo de bebida alcohólica es muy limitado y tampoco encontraron asociación determinante alguna.

La escala de calidad de los estudios incluidos alcanzó una media de 6.14.

4.2 Resultados del Artículo 2

En este segundo artículo se analizó una muestra de 1.301 participantes, todos nunca fumadores, 438 casos y 863 controles. La mediana de edad resultó de 71 años para los casos y 66 para los controles. La neoplasia que más frecuentemente se presentó fue el adenocarcinoma, con 289 casos (66% del total) a distancia del segundo tipo histológico, el carcinoma de células escamosas, que acumuló 42 casos (9.6% del total). Un total de 562 participantes consumían alcohol, distribuidos en un 43.2% entre los casos y un 36.3% entre los controles. La descripción de la muestra de los sujetos incluidos se presenta en la siguiente tabla.

	Casos (n, %)	Controles (n, %)
Género (p < 0.05)		
Mujeres	352 (80.4%)	430 (49.8%)
Hombres	86 (19.6%)	433 (50.2%)
Edad (p < 0.05)		
Mediana	71	66
Rango Intercuartílico	61-78	58-75
Nivel de estudios (p < 0,05)		
Sin estudios	160 (36.5%)	233 (27.0%)
Educación primaria	195 (44.5%)	455 (52.7%)
Educación secundaria	34 (7.8%)	68 (7.9%)
Estudios Universitarios	34 (7.8%)	29 (3.4%)
Sin datos	15 (3.4%)	78 (9.0%)
Consumo de alcohol a lo largo de la vida (p < 0.05)		
Sí	249 (43.2%)	313 (36.3%)
No	189 (56.8%)	549 (63.6%)
Exposición ambiental a tabaco (p < 0.05)		
Sí	185 (42.2%)	316 (36.6%)
No	248 (56.6%)	537 (62.2%)
Sin datos	5 (1.1%)	10 (1.2%)
Exposición a radón residencial (p < 0.05)		
<200 Bq/m ³	212 (48.4%)	500 (57.9%)
≥200 Bq/m ³	126 (28.8%)	113 (13.1%)
Sin datos	100 (22.8%)	250 (29.0%)
Tipo histológico		
Adenocarcinoma	289 (66.0%)	
Células escamosas	42 (9.6%)	
Carcinoma de células grandes	12 (2.7%)	
Carcinoma de células pequeñas	27 (6.2%)	
Otros tipos	19 (4.3%)	
No disponible tipo histológico	49 (11.2%)	

Tabla 4: características de los pacientes incluidos en el artículo 2

El resultado para el total de alcohol consumido analizado conjuntamente para ambos sexos, fuese cual fuere el tipo de bebida, el modelo de análisis que incluía las variables de ajuste de edad, género, nivel de estudios, exposición ambiental a tabaco y a radón, arrojó una OR de 1.22 (IC 95% 0.83-1.80). Analizando por tipos de bebida consumida y ambos géneros simultáneamente, no se encontró un efecto para el vino blanco o tinto, sin embargo sí para el total de consumo de vino, con una OR de 2.20 (IC 95% 1.12-4.35). Del mismo modo, el consumo de bebidas espirituosas mostró una OR de 1.90 (IC 95% 1.13-3.23).

Cuando se realizó el análisis independiente para cada sexo, únicamente se mantuvo la significación estadística para el consumo total de vino en mujeres, con una OR en este caso de 2.81 (IC 95% 1.08-7.80) y también en mujeres para el consumo de bebidas espirituosas con una OR de 2.24 (IC 95% 1.00-5.27).

Para el consumo de cerveza no se observó un efecto determinante, tanto cuando se analizaron ambos sexos a la vez como cuando lo se hizo de forma independiente.

El análisis realizado para determinar un patrón dosis respuesta para el consumo de las diferentes bebidas alcohólicas mostró un efecto protector para el consumo de vino rosado, con una OR de 0.36 (IC 95%: 0.09-0.88). No se encontró un patrón dosis respuesta para el resto de bebidas estudiadas.

4.3 Resultados del Artículo 3

La muestra del tercer artículo es ligeramente menor que la del anterior, ya que, si bien se mantuvo el número de casos, 438, desciende ligeramente el número de controles, 768, quedando formada definitivamente la muestra por 1.219 individuos. La distribución de los casos por sexo se mantiene, 86 varones (19.6%) y 352 mujeres (80.4%). A pesar del ligero descenso en el número de controles, la mediana de edad se mantiene sin cambios. La descripción de la muestra incluida en este tercer estudio, en función del estado de caso o control, aparece en la siguiente tabla:

	Casos n (%)	Controles n (%)	p-valor
Género			
Hombres	86 (19.6)	406 (52.0)	<0.001
Mujeres	352 (80.4)	375 (48.0)	
Edad			
Mediana (Rango intercuartílico)	71 (61-78)	66 (59-75)	
Exposición ambiental a tabaco			
Sí	185 (42.2)	283 (36.2)	0.042
No	248 (56.6)	488 (62.5)	
No disponible	5 (1.1)	10 (1.3)	
Nivel de estudios			
Sin estudios	160 (36.5)	191 (24.5)	<0.001
Primaria	195 (44.5)	423 (54.2)	
Secundaria	34 (7.8)	63 (8.1)	
Universidad	34 (7.8)	26 (3.3)	
Sin datos	15 (3.4)	78 (10)	
Exposición a radón residencial			
<200Bq/m ³	212 (48.4)	500 (64)	<0.001
≥200Bq/m ³	126 (28.8)	113 (14.5)	
Sin datos	100 (22.8)	168 (21.5)	
Total	438	781	

Tabla 5: características de los pacientes incluidos en el artículo 3

Los resultados para el consumo de frutas mostraron una asociación estadísticamente significativa como efecto protector para el consumo de naranjas, tanto en la categoría de consumo de 1 a 6 veces por semana, con una OR de 0.55 (IC 95% 0.37-0.80), como para los que refirieron un consumo diario, con una OR en este caso de 0.64 (IC 95% 0.42-0.96). Este efecto protector de las naranjas se mantuvo además en el análisis separado para ambos géneros. Para el resto de frutas analizadas no se encontró asociación estadísticamente significativa.

En el análisis del consumo de vegetales se encontró un efecto protector para el consumo de 1 a 6 veces por semana de nabo, berza gallega y brócoli con OR de 0.48 (95%IC 0.34-0.66), 0.70 (95%IC 0.51-0.97) y 0.55 (95%IC 0.35-0.83) respectivamente. Por otra parte, se identificó como factor de riesgo el consumo diario de tomates, zanahorias y patatas, con OR de 1.95 (95%IC 1.20-3.20), 1.75 (95%IC 1.01-3.04) y 1.84 (95%IC 1.11-3.08). Excepto el resultado para el consumo de patatas, que únicamente se mantuvo como factor de riesgo en mujeres, OR 2.13 (IC 95% 1.18-3.89), todos los demás no variaron excesivamente en el análisis estratificado por género.

No se encontró efecto alguno para el consumo de legumbres.

Analizando el consumo de vegetales en dos categorías, vegetales de hoja verde y resto de vegetales, sí se encontró un efecto de riesgo para el consumo diario de esta categoría con una OR de 1.90 (IC 95% 1.02-3.69), que no se mantuvo en hombres pero sí en mujeres con una OR ligeramente superior, 2.25 (IC 95% 1.01 - 5.24).

5 DISCUSIÓN

5.1 Discusión de la hipótesis.

El cáncer de pulmón presenta una elevada incidencia y mortalidad. En el año 2020 ha acumulado más de 2.200.000 nuevos casos y aproximadamente 1.800.000 muertes, cifras que suponen un 18% del total de mortalidad por cáncer y un 11.4% del total de nuevos diagnósticos. A estas cifras hay que sumar la pobre supervivencia de esta enfermedad, que globalmente a los 5 años del diagnóstico se sitúa entre el 10% y el 20% (77), si bien en algunos países se alcanzan tasas de supervivencia superiores, 33% en Japón, 27% en Israel o 25% en Corea del Sur (7). El consumo de tabaco es el responsable del 90% de casos presentados en varones y del 80% de casos presentados en mujeres (18–20). No obstante, del 10% al 25% de estas neoplasias se producen en nunca fumadores (10), no existiendo relación con el tabaco hasta en el 15% de los casos presentados en hombres y hasta el 53% de los diagnosticados en mujeres (11,13). Como se puede ver entre el colectivo de no fumadores con CP la incidencia es claramente superior en mujeres donde la presentación histológica más habitual es el adenocarcinoma y en las que se encuentran mutaciones genéticas predisponentes (117,118). Podemos considerar el CP en nunca fumadores como una patología diferente a la provocada por el tabaco (14), que además supone la séptima causa de muerte por cáncer en el mundo (15,16)

El radón residencial es el principal factor de riesgo de CP entre nunca fumadores (28,32). También debemos tener en cuenta en esta población factores como la exposición pasiva al humo de tabaco (21,78), exposiciones relacionadas con la actividad laboral (79,80), actividades de tiempo libre (81,82), patología respiratoria previa (40,83), exposiciones ambientales (20) y condicionantes genéticos (84,85). El consumo de alcohol y la dieta también desempeñan un importante papel en la etiología del CP en nunca fumadores, pero por una parte no hay demasiados estudios publicados que aborden este colectivo y por otra los resultados son muy heterogéneos.

Es por ello que, con el propósito de completar la falta de conocimiento que estos dos factores tienen en el desarrollo del CP se planteó el desarrollo de este trabajo doctoral debido fundamentalmente a que existía desconocimiento sobre el efecto del consumo de alcohol y sus tipos en el riesgo de cáncer de pulmón en nunca fumadores. Por otra parte, estudios previos realizados por el grupo de investigación que habían analizado el consumo de alcohol pero fundamentalmente en fumadores y exfumadores (110), habían observado un efecto protector atribuido en exclusiva al consumo de vino tinto. Resultado que se consideró interesante analizar pero en sujetos nunca fumadores. Como puso de

manifiesto la revisión sistemática producto de esta tesis doctoral, este trabajo era necesario por esa falta de desconocimiento.

En cuanto al consumo de frutas y verduras también eran escasas las investigaciones realizadas exclusivamente en nunca fumadores. Estudios realizados previamente por nuestro grupo han observado que el consumo de frutas y verduras (119–122), sobre todo el consumo de verduras, tenían un efecto protector frente al cáncer de pulmón en fumadores y exfumadores. Se observó en el análisis preliminar y en las búsquedas realizadas para los diferentes artículos, que la información disponible sobre el efecto del consumo de frutas y verduras provenía principalmente de submuestras de pacientes incluidos en estudios más amplios sobre cáncer de pulmón que reclutaban mayoritariamente fumadores y exfumadores.

5.2 Discusión del método.

Se ha decidido seleccionar un estudio pooling de casos y controles para responder a la pregunta de investigación planteada por diversas razones. En primer lugar, comparado con un estudio de cohortes, éste puede proporcionar la respuesta en mucho menos tiempo y con un tamaño muestral menor. Por otro lado, los estudios incluidos tienen toda una metodología muy homogénea, pues todos ellos fueron diseñados para analizar factores de riesgo de cáncer de pulmón, lo que implica que la recogida de información sobre todas las variables incluidas se ha realizado de la misma forma. Los proyectos de investigación originarios de esta tesis han sido todos ellos financiados de forma competitiva y han derivado en numerosas publicaciones de primer cuartil y de primer decil, lo que indirectamente indica que: 1) el diseño epidemiológico de estas investigaciones es válido, 2) las fuentes de recogida de información son fiables, 3) la relevancia de estas investigaciones en cuanto a las preguntas de investigación que se han planteado.

La metodología de los estudios pooling se ha empleado ya con anterioridad y tiene enormes ventajas si se compara con el meta-análisis. El pooling permite ganar tamaño muestral, particularmente importante en nunca fumadores, que son poco frecuentes. Además, contrariamente al meta-análisis, permite realizar análisis de subgrupos (por sexo, edad, por presencia de covariables), algo que en el meta-análisis no es posible. Al incluir también mayor muestra y sujetos individuales, la potencia estadística es mayor. El grupo de investigación en el que se ha realizado esta tesis doctoral ya ha participado anteriormente en estudios sobre radón residencial con metodología pooling, siendo uno de ellos el más citado a nivel mundial sobre radón y cáncer de pulmón (123). Fruto de este conocimiento, también ha participado en la elaboración de estudios pooling propios, como los presentados en esta tesis y también sobre el efecto del radón en el cáncer de pulmón en España, tanto en fumadores como en nunca fumadores, estudios publicados recientemente en revistas de primer decil (32,33).

Los estudios de casos y controles tienen también limitaciones metodológicas ya conocidas, siendo la más importante el sesgo de memoria, encuadrada dentro del sesgo de información, ya que la dieta puede haber variado a lo largo del tiempo, pero es una limitación común a este tipo de estudios. El diagnóstico de los casos es histológico, el diseño es multicéntrico, ha habido muy poco rechazo a participar y se han incluido además mediciones de radón por primera vez en estudios de dieta y cáncer de pulmón, lo que son ventajas relevantes.

5.3 Discusión de los resultados.

El primer trabajo de esta tesis doctoral consistió en una revisión sistemática que estableciese la situación actual de conocimiento sobre el efecto del consumo de alcohol y el desarrollo de CP en nunca fumadores. Se revisaron 832 publicaciones de las que finalmente se incluyeron 17. No se pudo establecer un efecto claro para el consumo de alcohol y el riesgo de CP. Los resultados observados fueron muy heterogéneos, varios estudios no mostraron efecto alguno y sin embargo otros sí encontraron una relación de riesgo. Muy pocos pudieron demostrar una relación dosis respuesta y muy pocos fueron también los que analizaron el consumo de alcohol categorizado por diferentes tipos de bebidas; entre los pocos que lo hicieron el consumo en bajas cantidades de vino se mostró como protector frente al desarrollo de CP y el de bebidas espirituosas como factor de riesgo.

Para el consumo total de alcohol se encontró un exceso de riesgo para los bebedores en comparación con los no bebedores que osciló entre una OR de 1.19 obtenido en un estudio de cohortes (96) a una OR de 3.47 en un estudio de casos y controles de base hospitalaria (107). Esta revisión incluyó tres artículos con resultados específicos para el consumo de vino, cuyos resultados muestra que un consumo de vino en bajas cantidades actúa como factor protector contra el cáncer de pulmón en personas nunca fumadores, con un descenso del riesgo que oscila entre una OR de 0.7 (IC 95%: 0.4-1.2) para mujeres que no bebían más de un vaso por semana (97) a una OR de 0,96 (IC 95%: 0.47-1.98) para los hombres (98).

Debido a los resultados poco concluyentes obtenidos en la revisión sistemática sobre el riesgo que supone el consumo de alcohol en el desarrollo de CP en nunca fumadores, en parte debido a la falta de publicaciones científicas para este colectivo en particular, se decidió realizar un análisis agrupado de seis estudios de casos y controles llevados a cabo en nunca fumadores, con el objetivo de esclarecer esta relación, tanto para el consumo total de alcohol como para el consumo de alcohol en sus diferentes presentaciones: vino, cerveza y bebidas espirituosas.

Los resultados obtenidos en este segundo trabajo de investigación son en parte congruentes con los observados previamente en la revisión sistemática. Por una parte, el consumo de bebidas espirituosas podría ser un factor de riesgo de cáncer de pulmón en nunca fumadores, se obtuvo una OR de 1.90 (IC 95%: 1.13-3.23) en el análisis de ambos

géneros simultáneamente, también observado en publicaciones previas para el consumo total de alcohol (95,96,103,104,106,108) y para el consumo de alcohol en sus diferentes tipos (97,105,108)., y no se observó efecto estadísticamente significativo para el consumo de cerveza, OR de 1.33 (IC 95%: 0.82-2.14). Por otra parte sin embargo, para el consumo total de vino, considerado este consumo como el total resultante de agrupar sus diferentes tipos, al contrario de los resultados obtenidos anteriormente por nuestro grupo de investigación (110) y de los observados en la revisión sistemática, en este caso se observó una relación de riesgo con el desarrollo de CP, OR de 2.20 (IC 95% 1.12-4.35). Al realizar estudios más detallados, no se encontraron diferencias para el consumo de alcohol en sus diferentes formas: blanco, tinto y rosado. Tampoco se observaron patrones dosis respuestas para ninguna de las bebidas consideradas, excepto para el vino rosado, con una OR de 0.36 (IC 95%: 0.09-0.88).

Al analizar ambos sexos por separado los resultados se mantienen similares para mujeres, con una OR de 2.81 (IC 95% 1.08-7.80) para el consumo total de vino y una OR de 2.24 (IC 95% 1.00-5.27) para el consumo de bebidas espirituosas, mientras que para los hombres se pierde la significación estadística. Analizando los pacientes con adenocarcinoma de forma separada, el más abundante con 289 casos (66%), los resultados fueron similares, con una OR de 1.90 (IC 95%: 1.13-3.23) en el consumo de bebidas espirituosas, mientras que para el consumo de vino no se obtuvo significación estadística. Con este trabajo se añade evidencia sobre la relación entre el consumo de alcohol y el desarrollo de CP en nunca fumadores.

Estos diferentes efectos de las bebidas espirituosas, la cerveza o el vino podrían explicarse por la composición particular de estas bebidas. Las bebidas espirituosas son ricas en N-nitrosaminas y uretano, elementos mucho menos comunes en el vino o la cerveza. Además, taninos y resveratrol presentes principalmente en el vino tinto, se han relacionado con una reducción en riesgo de cáncer de pulmón y otros cánceres en estudios realizados en fumadores. Estos elementos no están presentes en bebidas espirituosas (115,124).

Los resultados obtenidos para el consumo de vino, opuestos a los obtenidos en publicaciones previas (97,98,110), pueden tener una explicación en que en los individuos nunca fumadores, el efecto protector de los taninos y el resveratrol se atenúa, mientras que el efecto nocivo del alcohol presente en el vino podría ser más importante que el potencial efecto beneficioso de otras sustancias. Los taninos y el resveratrol pueden contrarrestar las sustancias cancerígenas presente en el tabaco, pero si el tabaco no está

presente (o solo presente a través de una exposición ambiental), es posible que no tengan ninguna función. El etanol en las bebidas alcohólicas está clasificado por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer como carcinógeno del grupo 1 para humanos (36,37,67). Hay varias explicaciones fisiológicas posibles por las que el alcohol actúa como carcinógeno. El acetaldehído, su principal metabolito, forma aductos con el ADN en células epiteliales humanas cultivadas (69) y, junto con la inducción del citocromo P-450E1, aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno y de nitrógeno (70). Una explicación adicional sugiere que la penetración de carcinógenos a través de la mucosa del aparato digestivo y del tracto respiratorio se ven potenciados por el papel del alcohol, que podría actuar como agente solubilizante de estos carcinógenos (71). Otro posible mecanismo podría ser el cambio en el control de la metilación y en el control génico resultante de la interacción producida en la ingesta, absorción y metabolismo de la vitamina B12 y B6 (125). Por otro lado, algunos estudios asocian el consumo de alcohol a un efecto protector sobre el riesgo de cáncer de pulmón, debido a la menor concentración de varios biomarcadores sistémicos de inflamación (126) en bebedores moderados de alcohol, y a la reducción del daño oxidativo (124,127). Vale la pena destacar el particular efecto de los polifenoles del vino, especialmente resveratrol, cuyos resultados de laboratorio *in vitro* y de experimentos con animales demuestran que podría inducir la apoptosis de las células neoplásicas en varios tipos de cáncer (128). Hay que tener en cuenta también otros hábitos de vida asociados al consumo de alcohol en sus diferentes formas, así el consumo de un tipo específico de alcohol puede estar relacionado con ciertos patrones dietéticos o estatus socioeconómico (129). En nuestra población, el consumo de alcohol y especialmente de vino es frecuente y se suele asociar con un nivel socioeconómico más bajo. Algunos los participantes en el estudio tienen pequeños viñedos que y elaboran su propio vino, aumento la accesibilidad a su consumo.

Por último, una vez aumentado el conocimiento disponible sobre el efecto del consumo de alcohol en el desarrollo de CP en nunca fumadores, se marcó el objetivo de tratar de esclarecer la relación entre la dieta y el CP, en concreto de frutas y verduras, también en nunca fumadores. En este caso realizamos un análisis agrupado de cinco estudios de casos y controles. Se trata de uno de los pocos estudios disponibles que analiza específicamente el impacto de frutas y verduras exclusivamente en nunca fumadores. Hasta donde sabemos, solo hay seis estudios (86–91) realizados en nunca fumadores en Europa. Se observó que un consumo más frecuente de naranjas, grelos, berza gallega y

brócoli parece tener una asociación negativa con el riesgo de cáncer de pulmón, con unas OR de 0.55 (IC 95%: 0.37-0.80), 0.48 (IC 95%: 0.34-0.66), 0.70 (IC 95%: 0.51-0.97), y 0.55 (IC 95%: 0.35-0.83) respectivamente para el análisis de ambos sexos de forma conjunta. Este efecto se mantuvo en el análisis estratificado por sexo. Por el contrario, se encontró un mayor riesgo de cáncer de pulmón para aquellos individuos con un mayor consumo de tomates, zanahorias y patatas con unas OR de 1.95 (IC 95%: 1.20-3.20), 1.75 (IC 95%: 1.01-3.04) y 1.84 (IC 95%: 1.11-3.08) respectivamente.

No se observó efecto protector para el consumo independiente de otras frutas como manzanas, peras, plátanos, uvas o zumo de naranja ni tampoco en el análisis conjunto de todas las frutas.

Tal y como ocurría con el alcohol, nuestros resultados sobre el riesgo de CP relacionado con la dieta en nuca fumadores son congruentes con la literatura científica, como por ejemplo con el informe del 2018 sobre dieta, nutrición, actividad física y cáncer de pulmón de la World Cancer Research Fund (WCRF) (56) en el que se concluye que existe evidencia limitada sobre el efecto protector del consumo de frutas sobre el riesgo de cáncer de pulmón. Esta publicación establece que los suplementos de betacaroteno son un factor de riesgo para el cáncer de pulmón, en particular para los fumadores.

Para el consumo de verduras, como acabamos de mencionar, se observó que ciertas verduras de hoja verde como grelos, berza gallega y brócoli tienen una asociación negativa con el riesgo de CP, mientras que otras no tienen efecto y algunas, como la zanahoria y los tomates, incluso muestran una asociación de riesgo con el CP. De igual forma que para las frutas, el informe de la WCRF también concluye que la evidencia para la asociación de las verduras con el riesgo de cáncer de pulmón es limitada.

Desde un punto de vista de plausibilidad biológica el estudio del efecto de las frutas y verduras sobre el riesgo de cáncer de pulmón es extremadamente difícil. El contenido de vitaminas y fitoquímicos es diferente para cada fruta y para cada tipo de verdura y, a su vez, cada uno de estos nutrientes tiene un efecto potencial diferente. También hay que tener en cuenta que el contenido de cada fruta o verdura puede variar según el origen geográfico, y en consecuencia las concentraciones de vitaminas y fitoquímicos también pueden ser distintos.

De entre los nutrientes de frutas y verduras que se han asociado con mayor riesgo de cáncer de pulmón destacan los betacarotenos (carotenoides provitamina A), la vitamina C, los flavonoides, las isoflavonas y diversos fitoquímicos (indoles, fenoles,

glucosinolatos, ditioltionas, clorofila, alil-sulfuros y fitoestrógenos). Una dosis alta de betacaroteno puede producir cambios en el gen p53 (130). Por el contrario, altos niveles circulantes de carotenoides, licopeno y de beta-criptoxantina, parecen reducir el riesgo de cáncer de pulmón (131). Los mecanismos biológicos son diversos: los carotenoides actúan como antioxidantes (132), los carotenoides provitamina A son precursores del retinol y, en este caso, pueden desempeñar un papel en la diferenciación celular inhibiendo la proliferación celular e induciendo la apoptosis (66) y mejorando la función inmunológica (60). Los carotenoides también pueden prevenir el daño del ADN (56). La vitamina C puede actuar como antioxidante, reduciendo la oxidación de nitratos y lípidos (133) y estimulando el sistema inmunológico (62,63), además, regenera la vitamina E, también antioxidante (62) y, en modelos in vitro protege el ADN frente a mutaciones (61). Los flavonoides regulan el sistema enzimático del citocromo p450 (57) y las isoflavonas inhiben la expresión de CYP1A1 con el consiguiente descenso en la formación de aductos de ADN (64).

Los resultados de otros estudios desarrollados específicamente en nunca fumadores son heterogéneos, algunos refieren un efecto protector para verduras frescas (90,91), frutas no cítricas y zanahorias (90), tomates (86), frutas en general (89), patrones de dieta saludable (verduras, frutas y productos bajos en grasa) (134); mientras que otras publicaciones estudios no encuentran efecto para las verduras (89), para verduras y frutas (87,88); o incluso observan un aumento de riesgo para el consumo de patatas fritas (97). Cuando analizamos ambos sexos de forma independiente las diferencias más relevantes se observaron para el consumo de patata y el consumo agrupado de calabazas, coliflor, tomates y zanahorias, ya que en ambas categorías no se observó efecto para los hombres pero sí se observó una asociación positiva para las mujeres. Estos resultados pueden estar relacionados con la muestra, en la que el número de casos de cáncer de pulmón incluidos entre los hombres, 86, solo representa el 19.6% del total de casos. Otra explicación podría deberse a diferentes patrones de consumo para cada sexo, particularmente para el consumo de patatas, o incluso deberse a distintas formas de preparación (hervidas, fritas, etc.). Lamentablemente esta información no está recogida en este trabajo

5.4 Ventajas

Esta tesis doctoral se inicia con un revisión sistemática de la literatura que cuenta con varias ventajas, entre las que destacan que utilizó una estrategia de búsqueda para minimizar el riesgo de pérdida de información relevante, que obtuvo más de 800 resultados, que todos los artículos incluidos fueron revisados de forma independiente por dos revisores y que de todos se obtuvo la misma información.

En las siguientes publicaciones se realizó un análisis agrupado de varios estudios de casos y controles. Las principales ventaja de ambos estudios son por una parte el gran tamaño de la muestra y el hecho de que todos los participantes vienen de la misma zona y, por lo tanto, comparten características de estilo de vida similares (dieta, consumo de alcohol) y por otra parte que se incluyeron únicamente nunca fumadores, lo que evita el potencial efecto de confusión debido al consumo de tabaco entre nuestros participantes. Este punto es especialmente importante además porque el consumo de tabaco está relacionado tanto con diferentes hábitos de consumo de alcohol (135) como con efectos diferentes de frutas y verduras entre fumadores y nunca han fumado con respecto a la aparición del cáncer de pulmón. Este hecho se ha visto reforzado con los resultados de grandes estudios de intervención como ATBC o CARET (54,136). Además en ambas publicaciones hemos utilizado la exposición ambiental al humo de tabaco (haber vivido con un fumador durante 20 años o más) como variable de ajuste. Finalmente, este es uno de los primeros estudio sobre alcohol, dieta y cáncer de pulmón que incluyen radón residencial como covariable de ajuste. El radón residencial es el primer factor de riesgo para el cáncer de pulmón en nunca fumadores (28,137) y, por tanto, este ajuste es extremadamente valioso cuando se analizan los factores de riesgo de cáncer de pulmón en nunca fumadores

5.5 Limitaciones

Para la revisión sistemática la principal limitación es no haber podido extrapolar los resultados debido a la heterogeneidad de los estudios incluidos en la misma. Esta heterogeneidad está presente en el diseño, la medición de la exposición, la información obtenida sobre bebidas alcohólicas específicas, diferentes lugares y poblaciones en las que se llevaron a cabo con sus correspondientes diferentes patrones de consumo y diferentes tipos de bebidas alcohólicas. Otra limitación la supuso el tamaño muestral, muy reducido en la mayoría de los estudios ya que la práctica totalidad fueron diseñados para

evaluar el efecto del alcohol sobre el cáncer de pulmón, y el análisis de nunca fumadores no era el objetivo principal. También debemos considerar la posibilidad de sesgos en los estudios incluidos, la mayoría no tuvieron en cuenta como importantes variables de ajuste como el humo de tabaco ambiental o la exposición a radón residencial, si bien el radón parece no estar asociado con el consumo de alcohol y, por lo tanto, podría actuar solo como un modificador del efecto, pero no como una variable de confusión. No podemos descartar tampoco la posibilidad de que exista sesgo de publicación. Otros sesgo que podría estar presentes es el de clasificación, ya que entre el 5 y el 10% de los exfumadores suelen ser clasificados como nunca fumadores. Además, especialmente en los grupos de mayor consumo, se puede subestimar el consumo de alcohol. Esta información sesgada puede llevar a una clasificación errónea de la exposición y finalmente a subestimar el efecto

En la segunda y tercera publicaciones también nos encontramos con varias limitaciones, la más importante es el desbalance entre el número de casos y controles para hombres y mujeres, pero se trató de subsanar realizando un análisis desglosado por género. Este desequilibrio se debe al hecho de que el cáncer de pulmón en personas que nunca fuman es mucho más frecuente en mujeres que en hombres y en nuestra región en particular puede reflejar el patrón de tabaquismo en España, donde las mujeres comenzaron a fumar mucho más tarde que las mujeres de otros países europeos. Esto significa que un alto porcentaje de mujeres mayores de 65 años nunca han fumado. Respecto a otras posibles variables de confusión, se observó que las ORs del consumo de diferentes tipos de alcohol cambiaban al introducir variables de ajuste en el análisis, en particular, el cambio más importante se observa cuando se introducen la edad, el sexo, y el radón. Esto hecho podría reflejar diferencias en el consumo de alcohol (especialmente de vino) y en los hábitos alimenticios dependiendo del lugar donde viven los participantes. Aquellos que viven en el campo tiende a tener una mayor exposición al radón en comparación con los que viven en pueblos o ciudades (138) Algunos de estos participantes rurales producen vino y, por lo tanto, podrían tener un mayor consumo de alcohol en comparación con los que viven en áreas urbanas (110)

Una limitación específica de la segunda publicación es el hecho de que el tamaño de la copa de vino ha ido aumentando en los últimos años, dando lugar a una posible subestimación de contenido de vino (139).

En la tercera publicación también nos encontramos con limitaciones específicas, como es el caso de que, a pesar de contar con entrevistadores entrenados en todos los estudios

incluidos, no se puede descartar posibilidad de sesgo de recuerdo, y los casos pueden recordar de manera diferente la ingesta pasada de frutas y verduras en comparación con los controles. Otra limitación propia de este estudio estaría relacionada con el período de inducción necesario para atribuir el cáncer de pulmón a los elementos de la dieta. En este caso, los entrevistadores dirigieron las preguntas presentes en el cuestionario de frecuencia alimentaria a la ingesta habitual en los últimos 20 años, y lo mismo se hizo para casos y controles.

6 CONCLUSIONES

1. A la vista de los resultados de la revisión sistemática de la literatura científica queda patente que existe una carencia de conocimiento sobre el efecto del consumo de alcohol en el riesgo de cáncer de pulmón en nunca fumadores.
2. El consumo de vino puede aumentar el riesgo de cáncer de pulmón en personas nunca fumadoras.
3. El consumo de bebidas espirituosas también puede aumentar el riesgo de cáncer de pulmón en personas nunca fumadoras.
4. No se encontró efecto para el consumo de cerveza.
5. El consumo de vino y licores puede aumentar el riesgo de cáncer de pulmón en mujeres nunca fumadoras, pero no se encontró efecto para la cerveza.
6. Para los hombres no se encontró un efecto estadísticamente significativo para ninguna de las bebidas analizadas.
7. El consumo total de frutas y verduras no parece tener ningún papel en el desarrollo del cáncer de pulmón en los que nunca han fumado.
8. El consumo de kiwis, naranjas y verduras de hoja verde, como nabo y brócoli, podrían tener un efecto protector sobre la aparición del cáncer de pulmón en nunca fumadores.
9. El consumo de tomates, zanahorias y patatas podría aumentar el riesgo de cáncer de pulmón.

7 IMPLICACIONES

Las autoridades de Salud Pública deben tener en cuenta esta información para realizar intervenciones sobre la prevención del cáncer de pulmón más allá de las dirigidas únicamente contra el tabaco y los fumadores. Desde las instituciones se deben promover nuevas investigaciones en esta materia, preferiblemente estudios de seguimiento centrados particularmente en dieta y consumo de alcohol en nunca fumadores, como por ejemplo estudios de cohortes, muy eficientes para estudiar exposiciones infrecuentes y que reducen los posibles sesgos de selección e información. También sería recomendable en estos nuevos estudios realizar análisis exhaustivos de los diferentes compuestos y nutrientes de estos productos y su potencial actividad anticarcinogénica en modelos animales expuestos y no expuestos a humo de tabaco para analizar la respuesta.

.

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Cancer today [Internet]. [cited 2021 Jan 3]. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/home>
2. GLOBOCAN 2020. Lung Fact Sheet 2020 [Internet]. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>
3. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), 2021. Estimación de la incidencia de cáncer en España. :22.
4. Defunciones por causas (lista reducida) por sexo y grupos de edad(7947) [Internet]. INE. [cited 2021 Jan 3]. Available from: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=7947#!tabs-grafico>
5. WHO cancer mortality database (IARC) [Internet]. [cited 2021 Jun 20]. Available from: <https://www-dep.iarc.fr/WHODb/WHODb.htm>
6. SURVMARK-2 - viz1 [Internet]. [cited 2021 Jun 20]. Available from: https://gco.iarc.fr/survival/survmark/visualizations/viz1/?groupby=%22country%22&period=%225%22&cancer_site=%22Lung%22&country=%22Australia%22&year=%222014%22&gender=%22All%22&sorting=%220%22
7. 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. *The Lancet*. 2018 Mar;391(10125):1023–75.
8. Cancer of the Lung and Bronchus - Cancer Stat Facts [Internet]. SEER. [cited 2021 Jun 20]. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/lungb.html>
9. 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*. 2013 Oct;23(5):763–7.
10. Couraud S, Zalcman G, Milleron B, Morin F, Souquet P-J. Lung cancer in never smokers – A review. *Eur J Cancer*. 2012 Jun;48(9):1299–311.

11. Sun S, Schiller JH, Gazdar AF. Lung cancer in never smokers--a different disease. *Nat Rev Cancer*. 2007 Oct;7(10):778–90.
12. Liang D, Wang J, Li D, Shi J, Jing J, Shan B, et al. Lung Cancer in Never-Smokers: A Multicenter Case-Control Study in North China. *Front Oncol*. 2019;9:1354.
13. Wakelee HA, Chang ET, Gomez SL, Keegan TH, Feskanich D, Clarke CA, et al. Lung cancer incidence in never smokers. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Feb 10;25(5):472–8.
14. Subramanian J, Govindan R. Lung cancer in “Never-smokers”: a unique entity. *Oncol Williston Park N*. 2010 Jan;24(1):29–35.
15. Dela Cruz CS, Tanoue LT, Matthay RA. Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention. *Clin Chest Med*. 2011 Dec;32(4):605–44.
16. Govindan R. Lung cancer in never smokers: a new hot area of research. *Lancet Oncol*. 2010 Apr;11(4):304–5.
17. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin*. 2005 Apr;55(2):74–108.
18. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2014 [cited 2020 Feb 1]. (Reports of the Surgeon General). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK179276/>
19. Khuder SA. Effect of cigarette smoking on major histological types of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer Amst Neth*. 2001 Mar;31(2–3):139–48.
20. World Cancer Research Fund-American Institute for Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity and lung cancer. Continuous Update Project Expert Report 2018 [Internet]. Available from: dietandcancerreport.org
21. 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*. 2013 May;143(5 Suppl):e1S-29S.
22. Samet JM. Health benefits of smoking cessation. *Clin Chest Med*. 1991 Dec;12(4):669–79.
 23. Samet JM, Wiggins CL, Humble CG, Pathak DR. Cigarette smoking and lung cancer in New Mexico. *Am Rev Respir Dis*. 1988 May;137(5):1110–3.
 24. Mattson ME, Pollack ES, Cullen JW. What are the odds that smoking will kill you? *Am J Public Health*. 1987 Apr;77(4):425–31.
 25. Peto R, Darby S, Deo H, Silcocks P, Whitley E, Doll R. Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ*. 2000 Aug 5;321(7257):323–9.
 26. Newcomb PA, Carbone PP. The health consequences of smoking. *Cancer. Med Clin North Am*. 1992 Mar;76(2):305–31.
 27. Jha P, Ramasundarahettige C, Landsman V, Rostron B, Thun M, Anderson RN, et al. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med*. 2013 Jan 24;368(4):341–50.
 28. World Health Organization, editor. WHO handbook on indoor radon: a public health perspective. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009. 94 p.
 29. International Agency for Research on Cancer, International Agency for Research on Cancer, editors. Man made mineral fibres and radon: views and experts opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, which met in Lyon 16 - 23 June 1987. Lyon; 1988. 300 p. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans).
 30. National Research Council (US) Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations. Health Risks of Radon and Other Internally Deposited Alpha-Emitters: Beir IV [Internet]. Washington (DC): National Academies Press (US); 1988 [cited 2021 Jun 20]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK218125/>

31. US EPA . Riesgos para la salud [Internet]. 2015 [cited 2021 Jul 13]. Available from: <https://espanol.epa.gov/cai/riesgos-para-la-salud>
32. 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;172:713–8.
33. 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.* 2020 Oct;189:109968.
34. Takala J. Eliminating occupational cancer. *Ind Health.* 2015;53(4):307–9.
35. Straif K. The burden of occupational cancer. *Occup Environ Med.* 2008 Dec 1;65(12):787–8.
36. Agents Classified by the IARC Monographs, Volumes 1–129 – IARC Monographs on the Identification of Carcinogenic Hazards to Humans [Internet]. [cited 2021 Jun 26]. Available from: <https://monographs.iarc.who.int/agents-classified-by-the-iarc/>
37. International Agency for Research on Cancer, Weltgesundheitsorganisation, editors. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 100 E, personal habits and indoor combustions: this publication represents the views and expert opinions of an IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, which met in Lyon, 29 September - 06 October 2009. Lyon: IARC; 2012. 501 p.
38. Loomis D, Guha N, Hall AL, Straif K. Identifying occupational carcinogens: an update from the IARC Monographs. *Occup Environ Med.* 2018 Aug;75(8):593–603.
39. Carel R, Olsson AC, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Lissowska J, et al. Occupational exposure to asbestos and man-made vitreous fibres and risk of lung cancer: a multicentre case-control study in Europe. *Occup Environ Med.* 2007 Aug;64(8):502–8.
40. Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ, Bickeboller H, Rosenberger A, McCormack V, et al. Previous Lung Diseases and Lung Cancer Risk: A Pooled Analysis From the

- International Lung Cancer Consortium. *Am J Epidemiol*. 2012 Oct 1;176(7):573–85.
41. Engels EA, Shen M, Chapman RS, Pfeiffer RM, Yu Y-Y, He X, et al. Tuberculosis and subsequent risk of lung cancer in Xuanwei, China. *Int J Cancer*. 2009 Mar 1;124(5):1183–7.
 42. Turner MC, Chen Y, Krewski D, Calle EE, Thun MJ. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Aug 1;176(3):285–90.
 43. Yang P, Sun Z, Krowka MJ, Aubry M-C, Bamlet WR, Wampfler JA, et al. Alpha1-antitrypsin deficiency carriers, tobacco smoke, chronic obstructive pulmonary disease, and lung cancer risk. *Arch Intern Med*. 2008 May 26;168(10):1097–103.
 44. Young RP, Hopkins RJ, Christmas T, Black PN, Metcalf P, Gamble GD. COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history. *Eur Respir J*. 2009 Aug;34(2):380–6.
 45. Gao Y, Zhang Q. Polymorphisms of the GSTM1 and CYP2D6 genes associated with susceptibility to lung cancer in Chinese. *Mutat Res*. 1999 Aug 18;444(2):441–9.
 46. Gu Y-F, Zhang Z-D, Zhang S-C, Zheng S-H, Jia H-Y, Gu S-X. [Combined effects of genetic polymorphisms in cytochrome P450s and GSTM1 on lung cancer susceptibility]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2007 Nov 20;87(43):3064–8.
 47. Casal-Mouriño A, Ruano-Ravina A, Torres-Durán M, Parente-Lamelas I, Provencio-Pulla M, Castro-Añón O, et al. Polymorphisms in the BER and NER pathways and their influence on survival and toxicity in never-smokers with lung cancer. *Sci Rep*. 2020 Dec;10(1):21147.
 48. Matakidou A, Eisen T, Houlston RS. Systematic review of the relationship between family history and lung cancer risk. *Br J Cancer*. 2005 Oct 3;93(7):825–33.

49. Ang L, Chan CPY, Yau W-P, Seow WJ. Association between family history of lung cancer and lung cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Lung Cancer Amst Neth.* 2020 Oct;148:129–37.
50. Mumford JL, He XZ, Chapman RS, Cao SR, Harris DB, Li XM, et al. Lung cancer and indoor air pollution in Xuan Wei, China. *Science.* 1987 Jan 9;235(4785):217–20.
51. Barone-Adesi F, Chapman RS, Silverman DT, He X, Hu W, Vermeulen R, et al. Risk of lung cancer associated with domestic use of coal in Xuanwei, China: retrospective cohort study. *BMJ.* 2012 Aug 29;345:e5414.
52. Sawada N, Iwasaki M, Inoue M, Takachi R, Sasazuki S, Yamaji T, et al. Dietary arsenic intake and subsequent risk of cancer: the Japan Public Health Center-based (JPHC) Prospective Study. *Cancer Causes Control CCC.* 2013 Jul;24(7):1403–15.
53. Chen C-L, Chiou H-Y, Hsu L-I, Hsueh Y-M, Wu M-M, Chen C-J. Ingested arsenic, characteristics of well water consumption and risk of different histological types of lung cancer in northeastern Taiwan. *Environ Res.* 2010 Jul;110(5):455–62.
54. The alpha-tocopherol, beta-carotene lung cancer prevention study: design, methods, participant characteristics, and compliance. The ATBC Cancer Prevention Study Group. *Ann Epidemiol.* 1994 Jan;4(1):1–10.
55. Omenn GS, Goodman G, Thornquist M, Grizzle J, Rosenstock L, Barnhart S, et al. The β -Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET) for Chemoprevention of Lung Cancer in High Risk Populations: Smokers and Asbestos-exposed Workers. *Cancer Res.* 1994 Apr 1;54(7 Supplement):2038s–43s.
56. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Diet, nutrition, physical activity and cancer: a global perspective : a summary of the Third expert report. 2018.
57. Alexandrov K, Cascorbi I, Rojas M, Bouvier G, Kriek E, Bartsch H. CYP1A1 and GSTM1 genotypes affect benzo[a]pyrene DNA adducts in smokers' lung: comparison with aromatic/hydrophobic adduct formation. *Carcinogenesis.* 2002 Dec;23(12):1969–77.

58. Troche JR, Mayne ST, Freedman ND, Shebl FM, Abnet CC. The Association Between Alcohol Consumption and Lung Carcinoma by Histological Subtype. *Am J Epidemiol*. 2015 Dec 15;kwv170.
59. van Poppel G, Goldbohm RA. Epidemiologic evidence for beta-carotene and cancer prevention. *Am J Clin Nutr*. 1995 Dec 1;62(6):1393S-1402S.
60. Abnet CC, Qiao Y-L, Dawsey SM, Buckman DW, Yang CS, Blot WJ, et al. Prospective study of serum retinol, beta-carotene, beta-cryptoxanthin, and lutein/zeaxanthin and esophageal and gastric cancers in China. *Cancer Causes Control CCC*. 2003 Sep;14(7):645–55.
61. Fountoulakis A, Martin IG, White KLM, Dixon MF, Cade JE, Sue-Ling HM, et al. Plasma and esophageal mucosal levels of vitamin C: role in the pathogenesis and neoplastic progression of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci*. 2004 Jun;49(6):914–9.
62. Padayatty SJ, Katz A, Wang Y, Eck P, Kwon O, Lee J-H, et al. Vitamin C as an antioxidant: evaluation of its role in disease prevention. *J Am Coll Nutr*. 2003 Feb;22(1):18–35.
63. Lee KW, Lee HJ, Surh Y-J, Lee CY. Vitamin C and cancer chemoprevention: reappraisal. *Am J Clin Nutr*. 2003 Dec;78(6):1074–8.
64. Kang ZC, Tsai SJ, Lee H. Quercetin inhibits benzo[a]pyrene-induced DNA adducts in human Hep G2 cells by altering cytochrome P-450 1A1 gene expression. *Nutr Cancer*. 1999;35(2):175–9.
65. Levine N, Meyskens FL. Topical vitamin-A-acid therapy for cutaneous metastatic melanoma. *Lancet Lond Engl*. 1980 Aug 2;2(8188):224–6.
66. The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Expert Report 2018. Wholegrains, vegetables and fruit and the risk of cancer [Internet]. Available from: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/exposures/wholegrains-veg-fruit>
67. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, editors. Alcohol

- consumption and ethyl carbamate. Lyon, France : Geneva: International Agency for Research on Cancer ; Distributed by WHO Press; 2010. 1424 p. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans).
68. Fehringer G, Brenner DR, Zhang Z-F, Lee Y-CA, Matsuo K, Ito H, et al. Alcohol and lung cancer risk among never smokers: A pooled analysis from the international lung cancer consortium and the SYNERGY study: Alcohol and lung cancer risk among never smokers. *Int J Cancer*. 2017 May 1;140(9):1976–84.
 69. Vaca CE, Nilsson JA, Fang JL, Grafström RC. Formation of DNA adducts in human buccal epithelial cells exposed to acetaldehyde and methylglyoxal in vitro. *Chem Biol Interact*. 1998 Jan 30;108(3):197–208.
 70. Molina PE, Hoek JB, Nelson S, Guidot DM, Lang CH, Wands JR, et al. Mechanisms of alcohol-induced tissue injury. *Alcohol Clin Exp Res*. 2003 Mar;27(3):563–75.
 71. Wight AJ, Ogden GR. Possible mechanisms by which alcohol may influence the development of oral cancer--a review. *Oral Oncol*. 1998 Nov;34(6):441–7.
 72. Lam TK, Rotunno M, Lubin JH, Wacholder S, Consonni D, Pesatori AC, et al. Dietary quercetin, quercetin-gene interaction, metabolic gene expression in lung tissue and lung cancer risk. *Carcinogenesis*. 2010 Apr;31(4):634–42.
 73. Woo HD, Kim J. Dietary flavonoid intake and smoking-related cancer risk: a meta-analysis. *PloS One*. 2013;8(9):e75604.
 74. Adjemian MK, Volpe RJ, Adjemian J. Relationships between Diet, Alcohol Preference, and Heart Disease and Type 2 Diabetes among Americans. *PloS One*. 2015;10(5):e0124351.
 75. Ruidavets J-B, Bataille V, Dallongeville J, Simon C, Bingham A, Amouyel P, et al. Alcohol intake and diet in France, the prominent role of lifestyle. *Eur Heart J*. 2004 Jul;25(13):1153–62.
 76. Sluik D, van Lee L, Geelen A, Feskens EJ. Alcoholic beverage preference and diet in a representative Dutch population: the Dutch national food consumption survey 2007-2010. *Eur J Clin Nutr*. 2014 Mar;68(3):287–94.

77. 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*. 2021 May;71(3):209–49.
78. Gorlova OY, Zhang Y, Schabath MB, Lei L, Zhang Q, Amos CI, et al. Never smokers and lung cancer risk: A case-control study of epidemiological factors. *Int J Cancer*. 2006 Apr 1;118(7):1798–804.
79. Honaryar MK, Lunn RM, Luce D, Ahrens W, 't Mannetje A, Hansen J, et al. Welding fumes and lung cancer: a meta-analysis of case-control and cohort studies. *Occup Environ Med*. 2019;76(6):422–31.
80. Malhotra J, Sartori S, Brennan P, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Świątkowska B, et al. Effect of occupational exposures on lung cancer susceptibility: a study of gene-environment interaction analysis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2015 Mar;24(3):570–9.
81. Ruano-Ravina A, García-Lavandeira JA, Torres-Durán M, Prini-Guadalupe L, Parente-Lamelas I, Leiro-Fernández V, et al. Leisure time activities related to carcinogen exposure and lung cancer risk in never smokers. A case-control study. *Environ Res*. 2014 Jul;132:33–7.
82. Lorenzo-González M, Ruano-Ravina A, Torres-Durán M, Provencio-Pulla M, Kelsey K, Parente-Lamelas I, et al. Lung cancer risk and do-it-yourself activities. A neglected risk factor for lung cancer. *Environ Res*. 2019;179(Pt B):108812.
83. Denholm R, Schüz J, Straif K, Stücker I, Jöckel K-H, Brenner DR, et al. Is previous respiratory disease a risk factor for lung cancer? *Am J Respir Crit Care Med*. 2014 Sep 1;190(5):549–59.
84. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global Epidemiology of Lung Cancer. *Ann Glob Health*. 2019 Jan 22;85(1):8.
85. Couraud S, Souquet P-J, Paris C, Dô P, Doubre H, Pichon E, et al. BioCAST/IFCT-1002: epidemiological and molecular features of lung cancer in never-smokers. *Eur Respir J*. 2015 May;45(5):1403–14.

86. Brennan P, Fortes C, Butler J, Agudo A, Benhamou S, Darby S, et al. A multicenter case-control study of diet and lung cancer among non-smokers. *Cancer Causes Control CCC*. 2000 Jan;11(1):49–58.
87. Kubík AK, Zatloukal P, Tomásek L, Pauk N, Havel L, Krepela E, et al. Dietary habits and lung cancer risk among non-smoking women. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. 2004 Dec;13(6):471–80.
88. Pirie K, Peto R, Green J, Reeves GK, Beral V, Million Women Study Collaborators. Lung cancer in never smokers in the UK Million Women Study. *Int J Cancer*. 2016 15;139(2):347–54.
89. Kalandidi A, Katsouyanni K, Voropoulou N, Bastas G, Saracci R, Trichopoulos D. Passive smoking and diet in the etiology of lung cancer among non-smokers. *Cancer Causes Control CCC*. 1990 Jul;1(1):15–21.
90. Nyberg F, Agrenius V, Svartengren K, Svensson C, Pershagen G. Dietary factors and risk of lung cancer in never-smokers. *Int J Cancer*. 1998 Nov 9;78(4):430–6.
91. Kreuzer M, Heinrich J, Kreienbrock L, Rosario AS, Gerken M, Wichmann HE. Risk factors for lung cancer among nonsmoking women. *Int J Cancer*. 2002 Aug 20;100(6):706–13.
92. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Int J Surg*. 2010;8(5):336–41.
93. Bandera EV, Freudenheim JL, Vena JE. Alcohol consumption and lung cancer: a review of the epidemiologic evidence. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2001 Aug;10(8):813–21.
94. Bagnardi V, Randi G, Lubin J, Consonni D, Lam TK, Subar AF, et al. Alcohol consumption and lung cancer risk in the Environment and Genetics in Lung Cancer Etiology (EAGLE) study. *Am J Epidemiol*. 2010 Jan 1;171(1):36–44.

95. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Scotti L, Jenab M, Bellocco R, et al. Alcohol consumption and lung cancer risk in never smokers: a meta-analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO*. 2011 Dec;22(12):2631–9.
96. Korte JE, Brennan P, Henley SJ, Boffetta P. Dose-specific meta-analysis and sensitivity analysis of the relation between alcohol consumption and lung cancer risk. *Am J Epidemiol*. 2002 Mar 15;155(6):496–506.
97. Hu J, Mao Y, Dryer D, White K, Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Risk factors for lung cancer among Canadian women who have never smoked. *Cancer Detect Prev*. 2002;26(2):129–38.
98. Kubik A, Zatloukal P, Tomasek L, Dolezal J, Syllabova L, Kara J, et al. A case-control study of lifestyle and lung cancer associations by histological types. *Neoplasma*. 2008;55(3):192–9.
99. Thun MJ, Hannan LM, DeLancey JOL. Alcohol consumption not associated with lung cancer mortality in lifelong nonsmokers. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2009 Aug;18(8):2269–72.
100. Shimazu T, Inoue M, Sasazuki S, Iwasaki M, Kurahashi N, Yamaji T, et al. Alcohol and risk of lung cancer among Japanese men: data from a large-scale population-based cohort study, the JPHC study. *Cancer Causes Control*. 2008 Dec;19(10):1095–102.
101. Rohrmann S, Linseisen J, Boshuizen HC, Whittaker J, Agudo A, Vineis P, et al. Ethanol intake and risk of lung cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am J Epidemiol*. 2006 Dec 1;164(11):1103–14.
102. Nishino Y, Wakai K, Kondo T, Seki N, Ito Y, Suzuki K, et al. Alcohol consumption and lung cancer mortality in Japanese men: results from Japan collaborative cohort (JACC) study. *J Epidemiol Jpn Epidemiol Assoc*. 2006 Mar;16(2):49–56.
103. Freudenheim JL, Ritz J, Smith-Warner SA, Albanes D, Bandera EV, van den Brandt PA, et al. Alcohol consumption and risk of lung cancer: a pooled analysis of cohort studies. *Am J Clin Nutr*. 2005 Sep;82(3):657–67.

104. Tse LA, Yu IT, Wang X, Qiu H, Au JSK. Synergistic effect between alcohol consumption and familial susceptibility on lung cancer risk among Chinese men. *PloS One*. 2012;7(7):e40647.
105. Cui Y, Morgenstern H, Greenland S, Tashkin DP, Mao JT, Cai L, et al. Dietary flavonoid intake and lung cancer--a population-based case-control study. *Cancer*. 2008 May 15;112(10):2241–8.
106. Murata M, Takayama K, Choi BC, Pak AW. A nested case-control study on alcohol drinking, tobacco smoking, and cancer. *Cancer Detect Prev*. 1996;20(6):557–65.
107. Zang EA, Wynder EL. Reevaluation of the confounding effect of cigarette smoking on the relationship between alcohol use and lung cancer risk, with larynx cancer used as a positive control. *Prev Med*. 2001 Apr;32(4):359–70.
108. Rachtan J. Alcoholic beverages consumption and lung cancer cell types among women in Poland. *Lung Cancer Amst Neth*. 2002 Feb;35(2):119–27.
109. Torres-Durán M, Ruano-Ravina A, Parente-Lamelas I, Leiro-Fernández V, Abal-Arca J, Montero-Martínez C, et al. Lung cancer in never-smokers: a case-control study in a radon-prone area (Galicia, Spain). *Eur Respir J*. 2014 Oct;44(4):994–1001.
110. Ruano-Ravina A, Figueiras A, Barros-Dios JM. Type of wine and risk of lung cancer: a case-control study in Spain. *Thorax*. 2004 Nov;59(11):981–5.
111. Ruano-Ravina A, Prini-Guadalupe L, Barros-Dios JM, Abal-Arca J, Leiro-Fernández V, González-Silva AI, et al. Exposure to residential radon and lung cancer in never-smokers: the preliminary results of the LCRINS study. *Arch Bronconeumol*. 2012 Nov;48(11):405–9.
112. 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.

113. 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.
114. Varela-Lema L, Ruano-Ravina A, Juiz Crespo MA, Barros-Dios JM. Tobacco consumption and oral and pharyngeal cancer in a Spanish male population. *Cancer Lett.* 2010 Feb 1;288(1):28–35.
115. Vioque J, Barber X, Bolumar F, Porta M, Santibáñez M, de la Hera MG, et al. Esophageal cancer risk by type of alcohol drinking and smoking: a case-control study in Spain. *BMC Cancer.* 2008;8:221.
116. Hastie T, Tibshirani R. Generalized additive models for medical research. *Stat Methods Med Res.* 1995 Sep;4(3):187–96.
117. Pham D, Kris MG, Riely GJ, Sarkaria IS, McDonough T, Chuai S, et al. Use of cigarette-smoking history to estimate the likelihood of mutations in epidermal growth factor receptor gene exons 19 and 21 in lung adenocarcinomas. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2006 Apr 10;24(11):1700–4.
118. Salmerón D, Chirlaque MD, Isabel Izarzugaza M, Sánchez MJ, Marcos-Gragera R, Ardanaz E, et al. Lung cancer prognosis in Spain: the role of histology, age and sex. *Respir Med.* 2012 Sep;106(9):1301–8.
119. Ruano-Ravina A, Figueiras A, Barros-Dios JM. Diet and lung cancer: a new approach. *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP.* 2000 Dec;9(6):395–400.
120. Ruano-Ravina A, Figueiras A, Freire-Garabal M, Barros-Dios JM. Antioxidant vitamins and risk of lung cancer. *Curr Pharm Des.* 2006;12(5):599–613.
121. Dosil-Díaz O, Ruano-Ravina A, Gestal-Otero JJ, Barros-Dios JM. Meat and fish consumption and risk of lung cancer: A case-control study in Galicia, Spain. *Cancer Lett.* 2007 Jul 8;252(1):115–22.

122. Tarrazo-Antelo AM, Ruano-Ravina A, Abal Arca J, Barros-Dios JM. Fruit and vegetable consumption and lung cancer risk: a case-control study in Galicia, Spain. *Nutr Cancer*. 2014;66(6):1030–7.
123. Darby S, Hill D, Auvinen A, Barros-Dios JM, Baysson H, Bochicchio F, et al. Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies. *BMJ*. 2005 Jan 29;330(7485):223.
124. Bianchini F, Vainio H. Wine and resveratrol: mechanisms of cancer prevention? *Eur J Cancer Prev Off J Eur Cancer Prev Organ ECP*. 2003 Oct;12(5):417–25.
125. Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol*. 2006 Feb;7(2):149–56.
126. Imhof A, Woodward M, Doering A, Helbecque N, Loewel H, Amouyel P, et al. Overall alcohol intake, beer, wine, and systemic markers of inflammation in western Europe: results from three MONICA samples (Augsburg, Glasgow, Lille). *Eur Heart J*. 2004 Dec;25(23):2092–100.
127. Bianchini F, Jaeckel A, Vineis P, Martinez-García C, Elmstahl S, van Kappel AL, et al. Inverse correlation between alcohol consumption and lymphocyte levels of 8-hydroxydeoxyguanosine in humans. *Carcinogenesis*. 2001 Jun;22(6):885–90.
128. Sancho M, Mach N. [Effects of wine polyphenols on cancer prevention]. *Nutr Hosp*. 2014 Oct 3;31(2):535–51.
129. Chao C. Associations between beer, wine, and liquor consumption and lung cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2007 Nov;16(11):2436–47.
130. Liu C, Russell RM, Wang X-D. Low dose beta-carotene supplementation of ferrets attenuates smoke-induced lung phosphorylation of JNK, p38 MAPK, and p53 proteins. *J Nutr*. 2004 Oct;134(10):2705–10.
131. Abar L, Vieira AR, Aune D, Stevens C, Vingeliene S, Navarro Rosenblatt DA, et al. Blood concentrations of carotenoids and retinol and lung cancer risk: an update of the WCRF-AICR systematic review of published prospective studies. *Cancer Med*. 2016 Aug;5(8):2069–83.

132. Burton GW, Ingold KU. beta-Carotene: an unusual type of lipid antioxidant. *Science*. 1984 May 11;224(4649):569–73.
133. Lü J-M, Lin PH, Yao Q, Chen C. Chemical and molecular mechanisms of antioxidants: experimental approaches and model systems. *J Cell Mol Med*. 2010 Apr;14(4):840–60.
134. Gorlova OY, Weng S-F, Hernandez L, Spitz MR, Forman MR. Dietary patterns affect lung cancer risk in never smokers. *Nutr Cancer*. 2011;63(6):842–9.
135. Di Castelnuovo A, Costanzo S, Bonaccio M, McElduff P, Linneberg A, Salomaa V, et al. Alcohol Intake and Total Mortality in 142,960 Individuals from the MORGAM Project: a population-based study. *Addict Abingdon Engl*. 2021 Jun 9;
136. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A, et al. Effects of a Combination of Beta Carotene and Vitamin A on Lung Cancer and Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 1996 May 2;334(18):1150–5.
137. US Environmental Protection Agency, EPA. Health Risk of Radon [Internet]. 2017 [cited 2017 Feb 12]. Available from: <https://www.epa.gov/radon/health-risk-radon#head>
138. Lorenzo-González M, Ruano-Ravina A, Peón J, Piñeiro M, Barros-Dios JM. Residential radon in Galicia: a cross-sectional study in a radon-prone area. *J Radiol Prot Off J Soc Radiol Prot*. 2017 Sep;37(3):728–41.
139. Britton A, O'Neill D, Bell S. Underestimating the Alcohol Content of a Glass of Wine: The Implications for Estimates of Mortality Risk. *Alcohol Alcohol Oxf Oxf*. 2016 Jun 3;

9 ANEXOS

9.1 Anexo I: Consumo De Alcohol y Cáncer De Pulmón en Nunca Fumadores

García-Lavandeira JA, Ruano-Ravina A, Barros-Dios JM. Alcohol consumption and lung cancer risk in never smokers. *Gac Sanit.* 2016 Aug;30(4):311–7.

<https://doi.org/10.1016/j.gaceta.2016.03.017>

**9.2 Anexo II: Consumo de alcohol y cáncer de pulmón en nunca fumadores:
análisis agrupado de estudios de casos y controles**

García Lavandeira JA, Ruano-Ravina A, Kelsey KT, Torres-Durán M, Parente-Lamelas I, Leiro-Fernández V, Maruxa Zapata, José Abal-Arca, Iria Vidal-García, Carmen Montero-Martínez, Margarita Amenedo, Olalla Castro-Añón, Antonio Golpe-Gómez, Rosirys Guzmán-Taveras, Cristina Martínez, Mariano Provencio, María J. Mejuto-Martí, Silvia García-García, Alberto Fernández-Villar, María Piñeiro, Juan M. Barros-Dios. Alcohol consumption and lung cancer risk in never smokers: a pooled analysis of case-control studies. *Eur J Public Health*. 2018 Jun 1;28(3):521–7.

<https://doi.org/10.1093/eurpub/ckx196>

9.3 Anexo III: Frutas y vegetales y riesgo de cáncer de pulmón en nunca fumadores. estudio multicéntrico y agrupado de casos y controles

José Antonio García Lavandeira, Alberto Ruano-Ravina, María Torres-Durán, Isaura Parente-Lamelas, Mariano Provencio, Leonor Varela-Lema, Alberto Fernández-Villar, María Piñeiro, Juan Miguel Barros-Dios, Mónica Pérez-Ríos. Fruits and vegetables and lung cancer risk in never smokers. A multicentric and pooled case-control study. *Nutr Cancer*. 2021 Aug 25;1-9. doi: 10.1080/01635581.2021.1918732. Online ahead of print.

<https://doi.org/10.1080/01635581.2021.1918732>

9.4 Anexo IV: Permisos para las figuras incluidas en la tesis

José Antonio García Lavandeira

De: Sylvia Lesage <LesageS@iarc.fr> en nombre de IARC Publications <Publications@iarc.fr>

Enviado: lunes, 5 de julio de 2021 9:29

Para: García Lavandeira, José Antonio

Asunto: FW: Autoreply – Acknowledgement of receipt

Dear Mr Garcia Lavandeira,

Thank you for your request for permission to reproduce, reprint or translate certain IARC/WHO copyrighted material.

On behalf of the International Agency for Research on Cancer/World Health Organization, we are pleased to authorize your request to reproduce the IARC/WHO materials as detailed in the form below, subject to the terms and conditions of the non-exclusive licence below.

If you have questions regarding this authorization, please contact publications@iarc.fr.

We thank you for your interest in IARC/WHO published materials.

Kind regards,
IARC Permissions team

INTERNATIONAL AGENCY FOR RESEARCH ON CANCER (IARC/WHO) Non-exclusive licence to use selected IARC/WHO published materials

You submitted a request, through IARC/WHO's online platform, for permission to reprint and reproduce certain IARC/WHO copyrighted material (the "Licensed Materials"). This is a legal agreement (the "Agreement") between you and IARC/WHO, granting you a licence to use the Licensed Materials subject to the terms and conditions herein.

Read this Agreement in its entirety before using the Licensed Materials.

By using the Licensed Materials, you enter into, and agree to be bound by, this Agreement. This licence is granted only for original materials belonging to IARC/WHO. If any part of the IARC/WHO published materials you wish to reproduce are credited by IARC/WHO to a source other than IARC/WHO, those materials are not covered by this Agreement and are not part of the Licensed Materials. You are responsible for determining if this is the case, and if so, you are responsible for obtaining any necessary permission from the source of those third-party materials prior to their use.

If you enter into this Agreement on behalf of an organization, by using the Licensed Materials you confirm (represent and warrant) that you are authorized by your organization to enter into this Agreement on the organization's behalf. In such a case, the terms "you" and "your" in this Agreement refer to, and this Agreement applies to, the organization.

IARC/WHO grants this licence to you based on the representations and warranties you made in the licence request you submitted through IARC/WHO's online platform. If any of those representations and/or warranties are or become false or inaccurate, this licence agreement shall automatically terminate with immediate effect, without prejudice to any other remedies which IARC/WHO may have.

If you have questions regarding this Agreement, please contact publications@iarc.fr.

1. Licence. Subject to the terms and Conditions of this Agreement, IARC/WHO grants to you a worldwide, royalty free, non-transferable, non-sublicensable, non-exclusive licence to use, reproduce, publish, and display the Licensed Materials in the manner and using the media indicated in the Permissions Request Form you submitted to IARC/WHO (the "Licensed Use"). This licence is limited to the current edition of your publication. Future editions or a different use of the Licensed Materials will require additional permission from IARC/WHO. If your request includes translation into different languages, then non-exclusive permission is hereby granted to translate the Licensed Materials into the languages indicated.
2. Retained Rights. Copyright in the Licensed Materials remains vested in IARC/WHO, and IARC/WHO retains all rights not specifically granted under this Agreement.
3. Mandatory Acknowledgement. In every instance of the Licensed Use, you must make suitable acknowledgement of IARC/WHO, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication, as follows:
"Reprinted from Publication title, Vol /edition number, Author(s), Title of article / title of chapter, Pages No., Copyright (Year)."
In addition, If the Licensed Materials originate from the IARC/WHO web site, you must also include the URL reference and the date accessed.
Translations of the Licensed Materials should be attributed as follows:
"Translated into insert language by insert name of Publisher from insert title in English, Year of Publication. IARC/WHO is not responsible for the content or accuracy of this translation. In the event of any inconsistency between the English and the insert language translation, the original English version shall be the binding and authentic version."
4. Altering or Modifying the Licensed Materials. As part of the Licensed Use, you may minimally alter or adapt figures and tables in the Licensed Materials to match the style of your publication. Any other alteration or modification of the Licensed Materials (including abbreviations, additions, or deletions) may be made only with the prior written authorization of IARC/WHO.
5. Appropriate and Prohibited Uses. You must use the Licensed Materials in a factual and appropriate context. You may not use the Licensed Materials in association with any product marketing, promotional, or commercial activities, including, without limitation, in advertisements, product brochures, company-sponsored web sites, annual reports, or other non-educational publications or distributions.
6. No IARC/WHO endorsement. You shall not state or imply that IARC/WHO endorses or is affiliated with your publication or the Licensed Use, or that IARC/WHO endorses any entity, organization, company, or product.
7. No use of the IARC/WHO logo. In no case shall you use the IARC/WHO name or emblem, or any abbreviation thereof. Notwithstanding the foregoing, if the IARC/WHO name and/or emblem appear as an integral part of the Licensed Materials (e.g. on a map) you may use the name and/or emblem in your use of the Licensed Materials, provided the name and/or logo is not used separately from the Licensed Materials.
8. No Warranties by IARC/WHO. All reasonable precautions have been taken by IARC/WHO to verify the information contained in the Licensed Materials. However, IARC/WHO provides the Licensed Materials to you without warranty of any kind, either expressed or implied, and you are entirely responsible for your use of the Licensed Materials. In no event shall IARC/WHO be liable for damages arising from your use of the Licensed Materials.
9. Your Indemnification of IARC/WHO. You agree to indemnify IARC/WHO for, and hold IARC/WHO harmless against, any claim for damages, losses, and/or any costs, including attorneys' fees, arising in any manner whatsoever from your use of the Licensed Materials or for your breach of any of the terms of this Agreement.
10. Termination. The licence and the rights granted under this Agreement shall terminate automatically upon any breach by you of the terms of this Agreement. Further,

José Antonio García Lavandeira

IARC/WHO may terminate this licence at any time with immediate effect for any reason by written notice to you.

11. Entire Agreement, Amendment. This Agreement is the entire agreement between you and IARC/WHO with respect to its subject matter. IARC/WHO is not bound by any additional terms that may appear in any communication from you. This Agreement may only be amended by mutual written agreement of you and IARC/WHO.

12. Headings. Paragraph headings in this Agreement are for reference only.

13. Dispute resolution. Any dispute relating to the interpretation or application of this Agreement shall, unless amicably settled, be subject to conciliation. In the event of failure of the latter, the dispute shall be settled by arbitration. The arbitration shall be conducted in accordance with the modalities to be agreed upon by the parties or, in the absence of agreement, with the rules of arbitration of the International Chamber of Commerce. The parties shall accept the arbitral award as final.

14. Privileges and immunities. Nothing in or relating to this Agreement shall be deemed a waiver of any of the privileges and immunities enjoyed by IARC/WHO under national or international law and/or as submitting IARC/WHO to any national court jurisdiction.

Sylvia Lesage
Publishing Assistant,
Director of Administration and Finance Office,
Publishing, Library and Web Services Group

International Agency for Research on Cancer
World Health Organization
150 cours Albert Thomas
69372 Lyon CEDEX 08, France
Off. +33 472 738 407
Mob.
E-mail: lesages@iarc.fr

From: IARC Publications <publications@iarc.fr>
Sent: 03 July 2021 23:46
To: IARC Publications <Publications@iarc.fr>
Subject: Autoreply – Acknowledgement of receipt

Contact Information

Title	Mr
First Name	José Antonio
Last Name	García Lavandeira
Requestor Type	Student
Requestor Type Other	
Position Title	Public Health Medical Specialist
Organization	Servicio Galego de Saúde (SERGAS)
Website	https://xxicoruna.sergas.gal/Paxinas/web.aspx
Phone Number	0034 666688778
Fax Number	

Address Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña
As Xubias, 84,
15006
A Coruña

Country Spain

Email jose.antonio.garcia.lavandeira@sergas.es

Iarc Material

Title Estimated age-standardized mortality rates (World) in 2020, all cancers, both sexes, all ages
https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&show_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D

Isbn

Year 2021

Type [0 => Figure]
[1 =>]

Infor

mation I wish to reproduce the estimated age-standardized mortality rates (World) in 2020, all cancers, both sexes, all ages map.

Title Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, all cancers, both sexes, all ages
https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&show_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D

Isbn

Year 2021

Type [0 => Figure]
[1 =>]

Infor

mation I wish to reproduce estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, all cancers, both sexes, all ages map.

item

Title Estimated age-standardized mortality rates (World) in 2020, all cancers, both sexes, all ages
https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=5&show_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D

Isbn

Year 2021

Type [0 => Figure]
[1 =>]

Infor

mation I wish to reproduce the estimated age-standardized mortality rates (Europe) in 2020, all cancers, both sexes, all ages map.

Title Estimated age-standardized incidence rates (World) in 2020, all cancers, both sexes, all ages
https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=asr&sex=0&cancer=39&type=0&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=1&include_nmsc_other=1&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=5&show_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%255D

Isbn

Year 2021

Type [0 => Figure]
[1 =>]

Infor

mation I wish to reproduce estimated age-standardized incidence rates (Europe) in 2020, all cancers, both sexes, all ages map.

Title Lung fact sheet

Url <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/15-Lung-fact-sheet.pdf>

Isbn

Year 2021

Type [0 => Figure]
[1 =>]

Information I wish to reproduce estimated age-standardized incidence and mortality rates (World) in 2020, all cancers, both sexes, all ages
pie chart

Title Mortality from lung cancer - Spain

Url https://www-dep.iarc.fr/WHOdb/Graph4I.asp?cancer%5B%5D=80&male=1&female=2&country%5B%5D=4280&sYear=1950&eYear=2020&stat=3&age_from=1&age_to=18&orientation=2&>window=1&grid=1&line=2&moving=1&scale=0&submit=%A0%A0%A0Execute%A0%A0%A0

Isbn

Year 2021

Type [0 => Figure]
[1 =>]

Infor

matio I wish to reproduce mortality from lung cancer in Spain
n

Publication Information

Publication Title EFECTO DE LA DIETA Y DEL CONSUMO DE ALCOHOL EN EL CÁNCER DE PULMÓN EN NUNCA FUMADORES. UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

Publication Format Print

Publication Url

Publication Print Run

Publication Date December 1, 2021 00:00

Publication Publisher USC

Publication Distribution Free distribution

Publication Price

Publication Producer

Publication Has Add No

Additional Information

Created July 3, 2021 23:46

This message and its attachments are strictly confidential. If you are not the intended recipient of this message, please immediately notify the sender and delete it. Since its integrity cannot be guaranteed, its content cannot involve the sender's responsibility. Any misuse, any disclosure or publication of its content, either whole or partial, is prohibited, exception made of formally approved use.

NOTICE OF CONFIDENTIALITY AND/OR LEGAL PRIVILEGE

This e-mail message contains proprietary information of the International Agency for Research on Cancer, an agency of the World Health Organization, that is strictly confidential and/or that is legally privileged. It is intended solely for the use of officials of the International Agency for Research on Cancer/ World Health Organization, and/or the named recipient(s) of the message. ANY UNAUTHORIZED REVIEW, DISCLOSURE, COPYING, DISTRIBUTION, RELIANCE ON THE CONTENTS, OR OTHER USE OF THE INFORMATION IN THIS MESSAGE IS STRICTLY PROHIBITED. If you have received this message in error, please notify the sender immediately and permanently delete this message, any attachments, and any copies of it from your e-mail system.

9.5 Anexo V: Permisos de las publicaciones incluidas en la tesis

RE: Gaceta Sanitaria - José Antonio

Mas, Beatriz (ELS-BCL) <B.Mas@elsevier.com>

mar 13/07/2021 15:41

Para: García Lavandeira, José Antonio <Jose.Antonio.Garcia.Lavandeira@sergas.es>;

Apreciado José Antonio:

No hay ningún inconveniente en que utilice el artículo mencionado en su correo para incluirlo en la tesis doctoral.

Tan solo le solicitamos que cumpla con los siguientes requisitos:

1. Si cualquier parte del material que debe utilizarse (por ejemplo, figuras) ha aparecido en nuestra publicación con crédito de otra fuente, el permiso también deberá ser obtenido de esa otra fuente. En este caso particular, si dicho permiso no se obtiene previamente, este no se puede incluir en su nuevo trabajo.
2. En su nuevo trabajo debe reconocerse/constar la fuente original.
3. El título de su trabajo no puede coincidir con el título original.
4. Este permiso se concede sin derechos exclusivos de reproducción.
5. La reproducción de este material se concede para el uso requerido y no incluye su nuevo uso en ediciones futuras para los mismos usos, en caso de que existieran.

Muchas gracias por su interés.

Reciba un cordial saludo.

Beatriz Mas

Publishing Editor

ELSEVIER

ELSEVIER Content Medical Research EMEA/LA

ELSEVIER ESPAÑA SLU, Av. Josep Tarradellas 20-30, 1ª Planta | Barcelona | Spain | 08029

T: +34 933665705 | M: +34 610572975

www.elsevier.es

De: Permissions Elsevier Spain <spainpermissions@elsevier.com>

Enviado el: martes, 13 de julio de 2021 14:21

Para: Mas, Beatriz (ELS-BCL) <B.Mas@elsevier.com>

Asunto: RV: Gaceta Sanitaria - José Antonio

De: envios@elsevier.es <no-reply@elsevier.es>

Enviado el: domingo, 11 de julio de 2021 2:18

Para: Permissions Elsevier Spain <spainpermissions@elsevier.com>; toni.rodriguez@gmail.com

Asunto: Gaceta Sanitaria - José Antonio

*** External email: use caution ***



Datos

Título
Señor

Nombre
José Antonio

Apellido
García Lavandeira

Instituto / Empresa
Servicio Gallego de Salud

Dirección
Rúa do Corgo Nº 2 Ático A

Código postal
15883

Ciudad
Teo

Estado / Territorio
España

País
España

Teléfono
666688778

E-mail
jose.antonio.garcia.lavandeira@sergas.es

Datos de la revista

Título de la revista
Gaceta Sanitaria

ISSN
0213-9111

Volumen
30

Número
4

Año
2016

Páginas
311-317



Título del artículo

Alcohol consumption and lung cancer risk in never smokers

Autor(es)

José Antonio García-Lavandeira, Alberto Ruano-Ravina , Juan Miguel Barros-Dios

Partes y uso del artículo

Partes del artículo

Artículo completo

Cantidad de material (Si utiliza figuras, tablas, ilustraciones o vídeos)

Todas

Recuento de palabras (Si utiliza fragmentos)

¿Es autor del material?

Sí

De no ser así, ¿participa el autor de Elsevier en su proyecto?

Sí

Detalles sobre la participación del autor de Elsevier

Formato del material

Impreso y Electrónico

Traducirá el material

No

Idiomas a los que será traducido

Debido a los plazos para el depósito de la Tesis Doctoral necesitaría una respuesta lo antes posible

Uso propuesto

Reutilización en una tesis doctoral / proyecto de final de grado

Información sobre el uso propuesto

Comentarios

11/7/2021

RightsLink Printable License

OXFORD UNIVERSITY PRESS LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

Jul 10, 2021

This Agreement between SERGAS -- Antonio García Lavandeira ("You") and Oxford University Press ("Oxford University Press") consists of your license details and the terms and conditions provided by Oxford University Press and Copyright Clearance Center.

License Number 5105631224165

License date Jul 10, 2021

Licensed content publisher Oxford University Press

Licensed content publication The European Journal of Public Health

Licensed content title Alcohol consumption and lung cancer risk in never smokers: a pooled analysis of case-control studies

Licensed content author García Lavandeira, José A; Ruano-Ravina, Alberto

Licensed content date Nov 13, 2017

Type of Use Thesis/Dissertation

Institution name

Title of your work EFECTO DE LA DIETA Y DEL CONSUMO DE ALCOHOL EN EL CÁNCER DE PULMÓN EN NUNCA FUMADORES. UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

<https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet>



1/4

11/7/2021

RightsLink Printable License

Publisher of your work Universidad de Santiago de Compostela

Expected publication date Jul 2021

Permissions cost 0.00 EUR

Value added tax 0.00 EUR

Total 0.00 EUR

Title EFECTO DE LA DIETA Y DEL CONSUMO DE ALCOHOL EN EL CÁNCER DE PULMÓN EN NUNCA FUMADORES. UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

Institution name Universidad de Santiago de Compostela

Expected presentation date Jul 2021

Order reference number 10.1093/eurpub/ckx196

Portions Full Article

Requestor Location SERGAS
Rúa Do Corgo Nº 2 Ático A
Cacheiras - Teo
Teo, A Coruña-Galicia 15883
Spain
Attn: SERGAS

Publisher Tax ID GB125506730

Total 0.00 EUR

<https://s100.copyright.com/AppDispatchServlet>



2/4

Terms and Conditions

**STANDARD TERMS AND CONDITIONS FOR REPRODUCTION OF MATERIAL
FROM AN OXFORD UNIVERSITY PRESS JOURNAL**

1. Use of the material is restricted to the type of use specified in your order details.
2. This permission covers the use of the material in the English language in the following territory: world. If you have requested additional permission to translate this material, the terms and conditions of this reuse will be set out in clause 12.
3. This permission is limited to the particular use authorized in (1) above and does not allow you to sanction its use elsewhere in any other format other than specified above, nor does it apply to quotations, images, artistic works etc that have been reproduced from other sources which may be part of the material to be used.
4. No alteration, omission or addition is made to the material without our written consent. Permission must be re-cleared with Oxford University Press if/when you decide to reprint.
5. The following credit line appears wherever the material is used: author, title, journal, year, volume, issue number, pagination, by permission of Oxford University Press or the sponsoring society if the journal is a society journal. Where a journal is being published on behalf of a learned society, the details of that society must be included in the credit line.
6. For the reproduction of a full article from an Oxford University Press journal for whatever purpose, the corresponding author of the material concerned should be informed of the proposed use. Contact details for the corresponding authors of all Oxford University Press journal contact can be found alongside either the abstract or full text of the article concerned, accessible from www.oxfordjournals.org Should there be a problem clearing these rights, please contact journals.permissions@oup.com
7. If the credit line or acknowledgement in our publication indicates that any of the figures, images or photos was reproduced, drawn or modified from an earlier source it will be necessary for you to clear this permission with the original publisher as well. If this permission has not been obtained, please note that this material cannot be included in your publication/photocopies.
8. While you may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the license at the end of the licensing process for the transaction, provided that you have disclosed complete and accurate details of your proposed use, no license is finally effective unless and until full payment is received from you (either by Oxford University Press or by Copyright Clearance Center (CCC)) as provided in CCC's Billing and Payment terms and conditions. If full payment is not received on a timely basis, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of CCC's Billing and Payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Use of materials as described in a revoked license, as well as any use of the materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute copyright infringement and Oxford University Press reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.
9. This license is personal to you and may not be sublicensed, assigned or transferred by you to any other person without Oxford University Press's written permission.
10. Oxford University Press reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing

11/7/2021

RightsLink Printable License

transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.

11. You hereby indemnify and agree to hold harmless Oxford University Press and CCC, and their respective officers, directors, employs and agents, from and against any and all claims arising out of your use of the licensed material other than as specifically authorized pursuant to this license.

12. Other Terms and Conditions:

v1.4

Questions? customercare@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

RE: Request permission

Academic UK Non Rightslink <permissionrequest@tandf.co.uk>

mar 13/07/2021 17:08

Para: García Lavandeira, José Antonio <Jose.Antonio.Garcia.Lavandeira@sergas.es>;

Dear José Antonio García Lavandeira

Fruits and vegetables and lung cancer risk in never smokers. A multicentric and pooled case-control study

Thank you for your e-mail requesting permission to reproduce the accepted manuscript, which has been accepted for publication in 'Nutrition and Cancer' in your thesis and to be posted in the university's repository. Please note that if the repository is open, we can only allow the original manuscript to be posted within the embargo period.

As you are the author of the above article, we will be pleased to grant entirely free permission on the condition that you make the following acknowledgement:

This is an Accepted Manuscript of an article accepted for published by Taylor & Francis in Nutrition and Cancer, 2021.

You will also need to obtain permission from any co-author's of this article.

Please note that this licence does not allow you to post our content on any other third party websites.

This licence does not allow the use of the Publishers version/PDF (this is the version of record that is published on the publisher's website) to be posted online.

Please let me know if I can be of any further assistance,

Yours sincerely

Karin Beesley - Permissions Administrator, Journals
Taylor & Francis Group
4 Park Square, Milton Park, Abingdon, Oxon, OX14 4RN, UK
permissionrequest@tandf.co.uk
+44 (0)20 80520699
www.tandfonline.com

Taylor & Francis Group is a trading name of Informa UK Limited, registered in England under no. 1072954

[Information Classification: General](#)

From: Jose.Antonio.Garcia.Lavandeira@sergas.es <Jose.Antonio.Garcia.Lavandeira@sergas.es>

Sent: 11 July 2021 20:15

To: Academic UK Non Rightslink <permissionrequest@tandf.co.uk>

Cc: alberto.ruano@usc.es

Subject: Request permission

To whom it may concern,

I am writing this email to request permission for full reproduction in my Doctoral Thesis of the article "Fruits and vegetables and lung cancer risk in never smokers. A multicentric and pooled case-control study." accepted



José Antonio García Lavandeira

on April 13, with the Decision on Manuscript ID code N & C-08-20-4636.R2, for publication in the journal Nutrition and Cancer: An International Journal.

I am developing my doctoral thesis work at the University of Santiago de Compostela, its title is: *EFFECTO DE LA DIETA Y DEL CONSUMO DE ALCOHOL EN EL CÁNCER DE PULMÓN EN NUNCA FUMADORES. UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES*

Thank you very much in advance for your cooperation.

Best regards

José Antonio García Lavandeira

Médico de Admisión - Área Sanitaria de Coruña y Cee

☎ 981 17 80 00 Ext. 29 84 73

✉ jose.antonio.garcia.lavandeira@sergas.es

Advertencia

Este correo electrónico contiene información privada y estrictamente confidencial. Si usted no es el destinatario, no está autorizado a leerlo, retenerlo o difundirlo. Si ha recibido este mensaje por error, le rogamos lo notifique a su emisor y borre los documentos adjuntos.

🌱 **Cuidemos el Medio Ambiente, por favor, no imprima este correo electrónico si no es necesario.**

Nota: A información contida nesta mensaxe e os seus posibles documentos adxuntos é privada e confidencial e está dirixida unicamente ó seu destinatario/a. Se vostede non é o/a destinatario/a orixinal desta mensaxe, por favor elimínela. A distribución ou copia desta mensaxe non está autorizada.

Nota: La información contenida en este mensaje y sus posibles documentos adjuntos es privada y confidencial y está dirigida únicamente a su destinatario/a. Si usted no es el/la destinatario/a original de este mensaje, por favor elimínelo. La distribución o copia de este mensaje no está autorizada.

See more languages: <http://www.sergas.es/aviso-confidencialidad>



9.6 Anexo VI: Aprobación del proyecto por el Comité Ético de Galicia



XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral

Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia
Edificio Administrativo de San Lázaro
15781 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Tlf: 881 546425 Fax: 881 541804
ceic@sergas.es

DICTAMEN DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA DE GALICIA

Dña. Paula M. López Vázquez, Secretaria suplente del Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 28/09/2010 el estudio:

Título: Factores de riesgo del cáncer de pulmón en nunca fumadores. Un estudio multicéntrico de casos y controles en el noroeste de España

Promotor: Alberto Ruano Raviña

Código de Registro CEIC de Galicia: 2010/295

Y que este Comité aceptó, de conformidad con sus Procedimientos Normalizados de Trabajo, que dicho estudio fuera realizado en los siguientes centros:

Centros	Investigadores principales
USC (Facultade de Medicina)	Alberto Ruano Raviña

Lo que certifico a petición del equipo investigador.

En Santiago de Compostela a 04 de octubre de 2010

La Secretaria suplente

Paula M. López Vázquez



9.7 Anexo VII: Cuestionario utilizado en el estudio LCRINS

Residencia actual	
Municipio	
Parroquia	
Lugar	
Provincia	
Nº años de permanencia en la casa:	_____ años
Tiempo de permanencia fuera de la residencia cada año (vacaciones, fines de semana, trabajo,...)	
¿Tiene lareira de leña?	No <input type="checkbox"/> Si <input type="checkbox"/> ¿Con que frecuencia la enciende? _____ Superficie del domicilio (m²) _____

Sólo para Casos	
	Tipo histológico
Código de biopsia _____	<input type="checkbox"/> Epidermoide
Fecha de diagnóstico: _____	<input type="checkbox"/> Adenocarcinoma
	<input type="checkbox"/> Células pequeñas
	<input type="checkbox"/> Células grandes
	<input type="checkbox"/> Otro, especificar: _____

Tabaquismo pasivo		
¿Ha convivido usted con fumadores en los últimos 20 años?		SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NS <input type="checkbox"/>
Parentesco	Tiempo de convivencia	Cantidad diaria que fumaba el conviviente
1.		
2.		
3.		
4.		
¿En los últimos 20 años, con qué frecuencia ha acudido a locales donde estaba permitido fumar? _____ veces a la semana		

Exposición al humo ambiental de tabaco en la infancia		
¿Estuvo usted expuesto al humo ambiental de tabaco antes de los 16 años?		SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
¿Quién fumaba en su domicilio?		
Familiar fumador	Cantidad diaria que fumaba	Fumaba en su presencia
1.		SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
2.		SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
3.		SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>
4.		SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>

Exposición al humo ambiental de tabaco en el trabajo	
¿Alguna vez ha estado expuesto al humo ambiental del tabaco en el trabajo?	
SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/>	
¿Durante cuántos años? _____	
¿Durante cuántas horas diarias aproximadamente? _____	
¿La exposición fue en un recinto cerrado (oficina por ejemplo) o abierto?	
Cerrado <input type="checkbox"/> Abierto <input type="checkbox"/> Otras consideraciones _____	

Actividad laboral (Jubilado: NO <input type="checkbox"/> SI <input 2"="" type="checkbox/>)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Ocupación principal</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Lugar de trabajo</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sector</td> <td>Tiempo en el mismo _____ años</td> </tr> <tr> <td>Ocupación secundaria</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Lugar de trabajo</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Sector</td> <td>Tiempo en el mismo _____</td> </tr> <tr> <td colspan="/> Otros trabajos desempeñados en los últimos años	
Ocupación	Duración en años _____
Ocupación	Duración en años _____
Ocupación	Duración en años _____

Exposiciones especiales	
Tipo de producto (químicos, disolventes, abonos, otros)	Duración de la exposición en años
1.	
2.	
3.	

Tiempo libre
¿Realiza usted actividades como pueden ser: bricolaje, pinturas, manualidades, ...? _____
¿Desde hace cuánto tiempo? _____
¿Toca usted algún instrumento musical de viento? NO <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> ¿Cuál? _____
¿Durante cuánto tiempo? _____

Antecedentes personales	
¿Ha padecido Vd. alguna enfermedad importante?	SI <input type="checkbox"/> ¿Cuál/es? _____ NO <input type="checkbox"/> NS <input type="checkbox"/>
¿Fue irradiado Vd. alguna vez?	SI <input type="checkbox"/> ¿Durante cuánto tiempo? _____ NO <input type="checkbox"/> NS <input type="checkbox"/> ¿Por qué razón? _____
¿Padece Vd. alguna enfermedad broncopulmonar?	SI <input type="checkbox"/> ¿Cuál/es? _____ NO <input type="checkbox"/> NS <input type="checkbox"/>

Antecedentes familiares		
	No	Si
¿Sus padres están vivos?		
¿De qué fallecieron sus padres?... ²		
¿Parentesco?	padre <input type="checkbox"/>	madre <input type="checkbox"/> ambos <input type="checkbox"/>
Tipo tumor: _____		
<small>² Pregunta abierta hasta encontrar información sobre enfermedad de los casos</small>		

Consumo habitual de alimentos (nº de veces al/a la...)*					
	Año	Mes	Semana	Día	No consume
Manzanas					
Naranjas					
Peras					
Plátanos					
Kiwis					
Uvas					
Otras frutas:					
Zumo de naranja					
Otros zumos:					
Cereales					
Pan					
Pasta					
Arroz					
Carnes rojas ⁵					
Carnes blancas ⁵					
Pescado azul ⁵					
Pescado blanco ⁵					
Huevos ⁵					
Lácteos desnatados					
Lácteos enteros					
Embutidos					
⁵ Preparación: A: cocidos; B: fritos en aceite de oliva; C: fritos en otro tipo de aceite; D: plancha; E: parrilla; F: manteca; G: asados; H: frito o cocido indistintamente * ^{****} Se refiere a los últimos 20 años****					

¿Consumes alguna de estas bebidas?										
	¿Consumo?		¿Con qué frecuencia y nº de vasos?				¿Desde cuándo lo consume? (años)	¿Cuándo finalizó el consumo?	¿Elaboración propia?	
	Si	No	M	S	FS	D			Si	No
Vino blanco										
V. tinto										
V. Rosado										
Brandy										
Jerez										
Aguardiente										
Ginebra										
Güisqui										
Cerveza										
Otros:										
Número de "cafés con gotas" a la semana _____										