



**Programa de Doctorado en Salud Pública,
Ciencias Médicas y Quirúrgicas**

TESIS DOCTORAL

**“ESTUDIO DE COHORTES RETROSPECTIVO PARA LA
EVALUACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA
MORTALIDAD POR CÁNCER EN ESPAÑA, PERIODO 2011 A
2017”**

Realizada por

ANTONIO DAVID LÁZARO SÁNCHEZ

Director

DOMINGO OROZCO BELTRÁN

Codirector

JOSE ANTONIO QUESADA RICO

Universidad Miguel Hernández de Elche

2022

La tesis titulada “**Estudio de cohortes retrospectivo para la evaluación de los factores de riesgo asociados a la mortalidad por cáncer en España, periodo 2011 a 2017**”, se presenta por compendio de publicaciones y como indicio de calidad se presenta con un trabajo previamente publicado “*Risk Factors for Cancer Mortality in Spain: population-based cohort study*”.

Lázaro-Sánchez AD, Juárez Marroquí A, Quesada Rico JA, Orozco-Beltrán D. Risk Factors for Cancer Mortality in Spain: Population-Based Cohort Study. Int J Environ Res Public Health. 2022 Aug 10;19(16):9852. [doi: 10.3390/ijerph19169852](https://doi.org/10.3390/ijerph19169852). PMID: 36011484; PMCID: PMC9408698.

En la presente tesis constan las referencias completas de los artículos que constituyen el cuerpo de la tesis.

Don Domingo Orozco Beltrán, director de la tesis y Don Jose Antonio Quesada Rico, codirector de la tesis “ESTUDIO DE COHORTES RETROSPECTIVO PARA LA EVALUACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA MORTALIDAD POR CÁNCER EN ESPAÑA, PERIODO 2011 A 2017”

CERTIFICAN:

Que D. Antonio David Lázaro Sánchez ha realizado bajo nuestra supervisión el trabajo titulado “**ESTUDIO DE COHORTES RETROSPECTIVO PARA LA EVALUACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA MORTALIDAD POR CÁNCER EN ESPAÑA, PERIODO 2011 A 2017**” conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo en Sant Joan d’Alacant, a 14 de septiembre de dos mil veintidós

Fdo. Don Domingo Orozco Beltrán
Director de tesis

Fdo. Don Jose A. Quesada Rico
Codirector de tesis



Dña. María del Mar Masiá Canuto, Coordinadora del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas de la Universidad Miguel Hernández de Elche,

AUTORIZA:

La presentación y defensa como tesis doctoral del trabajo “ESTUDIO DE COHORTES RETROSPECTIVO PARA LA EVALUACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA MORTALIDAD POR CÁNCER EN ESPAÑA, PERIODO 2011 A 2017” realizado por D. Antonio David Lázaro Sánchez bajo la dirección del Dr. D. Domingo Orozco Beltrán y la co-dirección del Dr. D. Jose Antonio Quesada Rico. De acuerdo a la información recibida sobre las evaluaciones previas realizadas en cumplimiento de la normativa general vigente y la propia de la Universidad Miguel Hernández y según lo certificado por las personas que han realizado la tutoría y dirección, la tesis cumple los requisitos para proceder a su defensa pública.

En Sant Joan d’Alacant, a 16 de noviembre de 2022

Firmado: Prof. Dña. María del Mar Masiá Canuto
Coordinador del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas



AGRADECIMIENTOS

Agradezco sinceramente a los Dres. D. Domingo Orozco Beltrán y D. Jose Antonio Quesada Rico, el esfuerzo y el tiempo invertidos en la dirección de este trabajo. A la Dra. Dña. María Concepción Carratalá Munuera por tutorizar el estudio.

Hago extensivo mi agradecimiento al Departamento de Medicina Clínica de la Universidad Miguel Hernández y al Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario de San Juan.

Especial mención a la Dra. Dña. Asunción Juárez Marroquí, compañera de trabajo, amiga y tutora, por su inestimable ayuda y la confianza depositada en mí. Gracias por el entusiasmo e ilusión por avanzar en la lucha contra el cáncer.

Igualmente, me gustaría agradecer a toda mi familia su apoyo constante. A Belén, mi mujer, y a mis hijas Lucía y Elisa, la fuerza que me impulsa a seguir adelante.

Dedico este trabajo a mi madre, in memoriam.

AGRADECIMIENTOS



ÍNDICE DE CONTENIDOS

1	RESUMEN	17
2	INTRODUCCIÓN	21
2.1	EPIDEMIOLOGÍA	21
2.1.1	Incidencia y mortalidad del cáncer a nivel mundial	21
2.1.2	Cifras del cáncer en Europa	26
2.1.3	El cáncer en España	26
2.2	FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER	28
2.2.1	Factores de riesgo endógenos o no modificables	28
2.2.2	Factores de riesgo exógenos o modificables	31
2.2.3	Factores parcialmente modificables	35
2.3	PREVENCIÓN DEL CÁNCER Y PROMOCIÓN DE LA SALUD	38
3	JUSTIFICACIÓN	41
4	HIPÓTESIS	43
5	OBJETIVOS	45
6	MATERIALES Y MÉTODOS	47
6.1	POBLACIÓN DE ESTUDIO	47
6.2	MEDIDAS BASALES	47
6.2.1	Criterios de inclusión y exclusión	47
6.2.2	Variables de estudio	47
6.2.3	Seguimiento	48
6.3	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	48
7	RESULTADOS	51
7.1	Descripción de la muestra	51
7.2	Incidencia de muerte a 6 años	53
8	DISCUSIÓN	54
8.1	Hallazgos principales	57
8.2	Comparación con otros estudios	57
8.3	Fortalezas y limitaciones del estudio	60
9	CONCLUSIONES	61
10	ANEXO	63

ÍNDICE DE CONTENIDOS

11 BIBLIOGRAFÍA	71
12 ARTÍCULO PUBLICADO	81



ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ENT	Enfermedades No Transmisibles
OMS	Organización Mundial de la Salud
IARC	International Agency for Research on Cancer
HP	Helicobacter Pylori
VPH	Virus del Papiloma Humano
CCAA	Comunidades Autónomas
ENSE	Encuesta Nacional de Salud
HR	Hazard Ratio
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
OR	Odds Ratio
HCC	Hepatocarcinoma



*“Ten menos curiosidad por la gente
y más curiosidad por las ideas.”*

Marie Curie

TÍTULO:

ESTUDIO DE COHORTES RETROSPECTIVO PARA LA EVALUACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA MORTALIDAD POR CÁNCER EN ESPAÑA, PERIODO 2011 A 2017

ANTECEDENTES

El cáncer es un problema social de primer orden. En España, el cáncer es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad, estimándose 276.239 nuevos casos de cáncer para el año 2021. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), un tercio de las muertes por cáncer pueden atribuirse colectivamente al tabaco, el alcohol, las infecciones, el sedentarismo y las dietas inadecuadas. Profundizar en el conocimiento de los factores de riesgo asociados al desarrollo de tumores es esencial a la hora de prevenir y mejorar el pronóstico del cáncer. Sin embargo, los pocos estudios poblacionales disponibles en la literatura tienden a centrarse en factores de riesgo seleccionados para neoplasias específicas. Además, la mayoría se han realizado en países distintos a España.

OBJETIVOS

El objetivo principal de este estudio es describir y analizar los factores de riesgo asociados a la mortalidad por cáncer en España durante el periodo comprendido entre 2011 y 2017.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio observacional de cohortes retrospectivo de base poblacional cuya fuente de datos es la ENSE11/12, realizada por el Instituto Nacional de Estadística (INE) entre julio de 2011 y junio de 2012, mediante un diseño muestral complejo trietápico estratificado, y representando a todos los residentes en España mayores de 15 años, con un tamaño muestral de 20.397 sujetos.

RESULTADOS

Se ha detectado mayor riesgo significativo de mortalidad por neoplasias en las personas que presentaron infarto de miocardio (HR 1,37, CI 1,03-1,81), la EPOC (HR 1,60, CI 1,28-2,00), la cirrosis o disfunción hepática (HR 1,61, CI 1,10-2,36), los trastornos mentales distintos a la ansiedad o depresión (HR 2,01, CI 1,47-2,74), el sexo masculino (HR 1,55, CI 1,29-1,87), la edad mayor a 50 años (HR de 8,91 a 45,58), los fumadores activos (HR 1,87, CI 1,15-2,88), exfumadores (HR 1,44, CI 1,03-2,00), el consumo nulo o casi nulo de legumbres (HR 2,27, CI 1,03-5,02), y un peor estado de salud autopercebido (HR de 2,49 a 3,91). Se detectó menor riesgo significativo de mortalidad por neoplasias en las personas que realizaban actividad física en tiempo de ocio (HR de 0,49 a 0,57), tener artrosis, artritis o reumatismo (HR 0,52, CI 0,38-0,70), así como tener úlcera gastrointestinal (UGI) (HR 0,73, CI 0,56-0,96), y tener alergia crónica (HR 0,65, CI 0,50-0,85).

CONCLUSIONES

En este estudio de base poblacional se evidencia que los participantes que presentaron infarto de miocardio, EPOC, cirrosis o disfunción hepática, trastornos mentales y aquellos mayores de 50 años, hombres, exfumadores o fumadores, con consumo nulo o casi nulo de legumbres o con un peor estado de salud autopercebido, se asociaron con un aumento significativo de riesgo de mortalidad por neoplasias. En cambio, realizar actividad física en el tiempo de ocio, tener artrosis, artritis o reumatismo, úlcera gastrointestinal o tener alergia crónica, se asocia con un menor riesgo.

Palabras clave: cáncer; factores de riesgo; mortalidad; epidemiología.

TITLE:

RETROSPECTIVE COHORT STUDY FOR THE EVALUATION OF RISK FACTORS ASSOCIATED WITH CANCER MORTALITY IN SPAIN, PERIOD 2011 TO 2017

BACKGROUND

Cancer is a major social problem. In Spain, cancer is one of the main causes of morbidity and mortality, with an estimated 276,239 new cases of cancer by 2021. According to the World Health Organization (WHO), one third of cancer deaths can be collectively attributed to tobacco, alcohol, infections, sedentary lifestyles and inadequate diets. Further understanding of the risk factors associated with tumor development is essential to prevent and improve the prognosis of cancer. However, the few population-based studies available in the literature tend to focus on selected risk factors for specific neoplasms. Moreover, most of them have been carried out in countries other than Spain.

AIMS

The main objective of this study is to describe and analyze the risk factors associated with cancer mortality in Spain during the period from 2011 to 2017.

PATIENTS AND METHODS

Observational population-based retrospective cohort study whose data source is the ENSE11/12, conducted by the National Institute of Statistics (INE) between July 2011 and June 2012, using a complex three-stage stratified sample design, and representing all residents in Spain over 15 years of age, with a sample size of 20,397 subjects.

RESULTS

Of the 21,007 respondents, 20,397 were analyzed, eliminating 610 (2.9%) due to missing values in the analysis variables (less than 1% of the total sample).

Significant increased risk of mortality from malignancies was detected in persons who had myocardial infarction (HR 1.37, CI 1.03-1.81), COPD (HR 1.60, CI 1.28-2.00), cirrhosis or liver dysfunction (HR 1.61, CI 1.10-2.36), mental disorders other than anxiety or depression (HR 2.01, CI 1.47-2.74), male sex (HR 1.55, CI 1.29-1.87), age older than 50 years (HR 8.91-45.58), active smokers (HR 1.87, CI 1.15-2.88), ex-smokers (HR 1.44, CI 1.03-2.00), no or almost no consumption of legumes (HR 2.27, CI 1.03-5.02), and worse self-perceived health status (HR 2.49-3.91). Significantly lower risk of mortality due to neoplasms was detected in people who performed leisure-time physical activity (HR 0.49 to 0.57), had osteoarthritis, arthritis or rheumatism (HR 0.52, CI 0.38-0.70), as well as having gastrointestinal ulcer (GIU) (HR 0.73, CI 0.56-0.96), and having chronic allergy (HR 0.65, CI 0.50-0.85).

CONCLUSIONS

This population-based study shows that participants with myocardial infarction, COPD, cirrhosis or liver dysfunction, mental disorders and those older than 50 years, men, ex-smokers or smokers, with no or almost no consumption of legumes or with a worse self-perceived health status, were associated with a significantly increased risk of mortality from neoplasms. On the other hand, doing physical activity during leisure time, having osteoarthritis, arthritis or rheumatism, gastrointestinal ulcers or having chronic allergies were associated with a lower risk.

Keywords: cancer; risk factors; mortality; epidemiology

2.1 EPIDEMIOLOGÍA

2.1.1. INCIDENCIA Y MORTALIDAD DEL CÁNCER A NIVEL GLOBAL

Las enfermedades no transmisibles (ENT) son actualmente responsables de la mayoría de las muertes a nivel mundial, y se espera que el cáncer se ubique como la principal causa de muerte y la barrera más importante para aumentar la esperanza de vida en todos los países del mundo en el siglo XXI [1].

Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 2015, el cáncer es primera o segunda causa de muerte antes de los 70 años en 91 de 172 países, y la tercera o cuarta en otros 22 [2] [Figura 1].

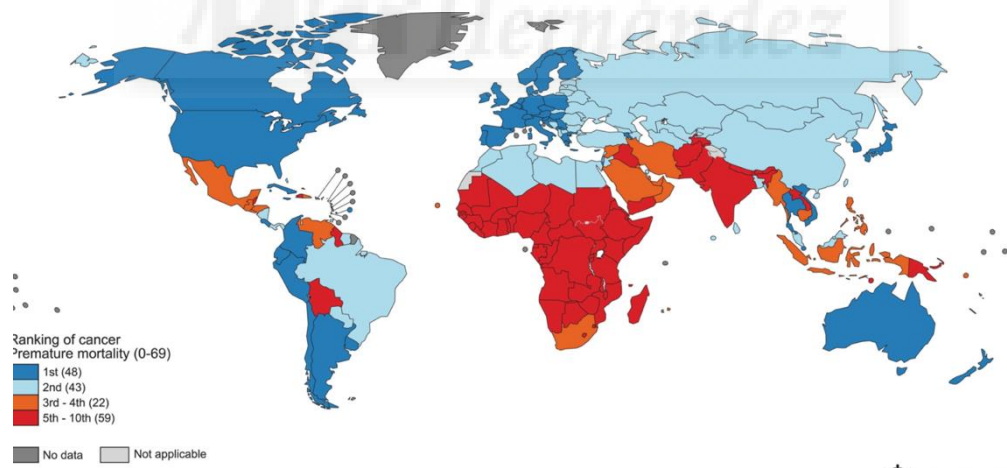


Figura 1. Mapa mundial que presenta la clasificación nacional del cáncer como causa de muerte en edades inferiores a 70 años en 2015. El número de países representados en cada grupo de la clasificación se incluye en la leyenda. Fuente: Organización Mundial de la Salud. (Figura obtenida en <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.33587>).

La *International Agency for Research on Cancer* (IARC) estimó que en el año 2020 se diagnosticaron aproximadamente 19,3 millones de casos nuevos y 9,9 millones

de muertes relacionadas con el cáncer a nivel mundial [3]. Sin embargo, esta estimación no incluye el impacto potencial de la pandemia de la COVID-19, por lo que cantidad real de diagnósticos de cáncer y de muertes relacionadas en 2020 puede ser menor. Las proyecciones globales también muestran un aumento significativo de casos nuevos durante las dos próximas décadas, con una tasa de mortalidad estimada en más de 16 millones para el año 2040 [4].

En 2020, se estimó que casi la mitad de todos los casos de cáncer en el mundo y más de la mitad de las muertes relacionadas, ocurrieron en Asia, en parte porque alrededor del 60% de la población mundial reside allí. Europa representa el 22,8% de todos los casos de cáncer y el 19,6% de las muertes por cáncer, a pesar de representar solo el 9% de la población mundial, seguida de las Américas con el 20,9% de incidencia y el 14,2% de la mortalidad mundial. A diferencia de otras regiones, Asia (58,3%) y África (7,1%) tuvieron tasas más altas de muertes por cáncer que de incidencia (49,3% y 5,7%, respectivamente) debido a la diferente distribución de los tipos de cáncer y al mayor número de muertes en estas regiones [5] [Figura 2].

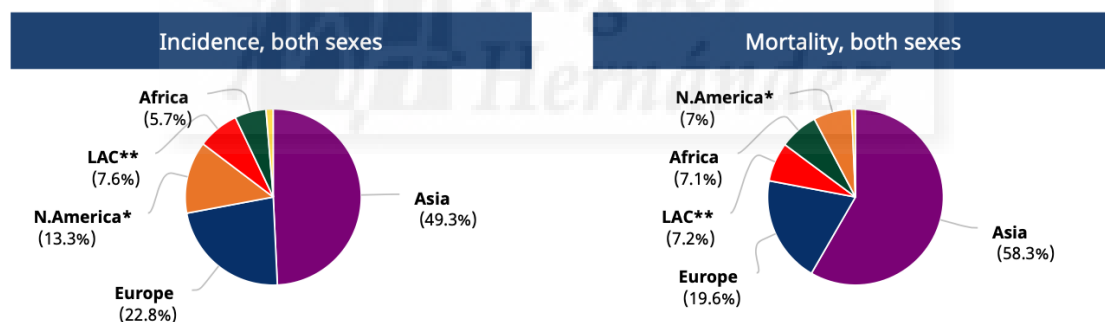


Figura 2. Incidencia y mortalidad por cáncer en los cinco continentes, ambos sexos, año 2020. (Figura obtenida en: <https://gco.iarc.fr/today>).

Los tumores más frecuentemente diagnosticados en el mundo en el año 2020 fueron los de mama (11,7%), pulmón (11,4%) y colorrectal (10%), todos ellos con más de un millón de casos. Por otro lado, los cánceres con mayor mortalidad a nivel mundial fueron el cáncer de pulmón (18,0%), colorrectal (9,4%), hepático (8,3%), estómago (7,7%) y el cáncer de mama (6,9%) [5].

Las transiciones del cáncer son más pronunciadas en las economías emergentes, donde la magnitud creciente de la enfermedad va acompañada de un perfil cambiante de

tipos comunes de cáncer. Una observación recurrente es que los cánceres asociados con la infección y la pobreza continúan siendo reemplazados por cánceres que ya son muy comunes en los países más desarrollados (p. Ej., En Europa, América del Norte y países de ingresos altos en Asia y Oceanía). Estos cánceres a menudo se atribuyen a la llamada *occidentalización* del estilo de vida, pero los diferentes perfiles de cáncer entre países y regiones significan que todavía existe una diversidad geográfica considerable, con factores de riesgo locales persistentes en poblaciones en fases diferentes de transición social y económica [Figura 3]. Esto se ilustra con las sorprendentes diferencias en la incidencia de cánceres relacionados con infecciones, incluidos los cánceres de cuello uterino, gástrico y de hígado, en países en extremos opuestos del espectro de desarrollo humano [6].

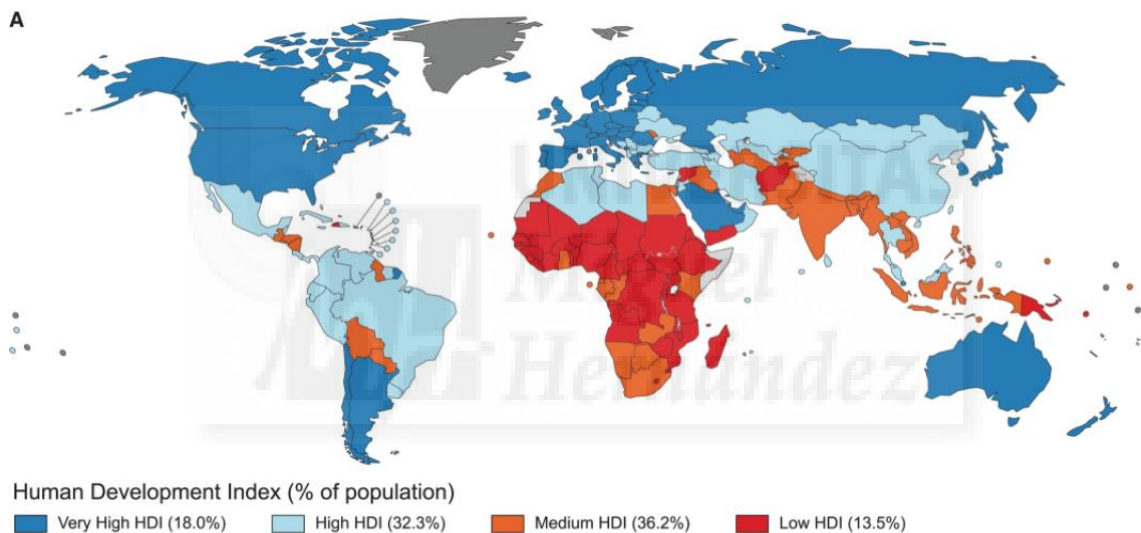


Figura 3. El mapa global presenta el Índice de Desarrollo Humano de 4 niveles. Los tamaños de las poblaciones respectivas se incluyen en la leyenda. Fuente: División de Adquisiciones de las Naciones Unidas/Programa de Desarrollo de las Naciones Unidas. (Figura obtenida en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.33587>).

Además, los cambios en la prevalencia y distribución de los principales factores de riesgo, así como el envejecimiento y el crecimiento de la población, son algunas de las principales razones que justifican del rápido aumento de la incidencia y mortalidad por tumores en todo el mundo [6].

Las siguientes figuras muestran los tipos de cáncer más comúnmente diagnosticados y las principales causas de muerte por cáncer, tanto para hombres como para mujeres, a nivel nacional. Estos mapas revelan la enorme diversidad global de los

principales cánceres, en particular para la incidencia masculina (9 tipos diferentes de cáncer) y la mortalidad tanto en hombres (8 tipos) como en mujeres (7 tipos). El cáncer de próstata fue el cáncer diagnosticado con más frecuencia en 107 países, seguido del cáncer de pulmón en 36 países y el cáncer de hígado y colorrectal, ambos en 11 países. Algunos cánceres son los tipos más comunes en regiones geográficamente heterogéneas (p. ej., cáncer de hígado), mientras que otros tienden a agruparse en ciertas áreas de alto riesgo (p. ej., cánceres de labio y cavidad oral en el sur de Asia, sarcoma de Kaposi en este de África). En términos de mortalidad, el cáncer de pulmón fue la principal causa de muerte por cáncer en hombres en 93 países, en parte debido a su alta tasa de mortalidad, seguido por el cáncer de próstata (48 países) y el cáncer de hígado (23 países) [5] [Figura 4].

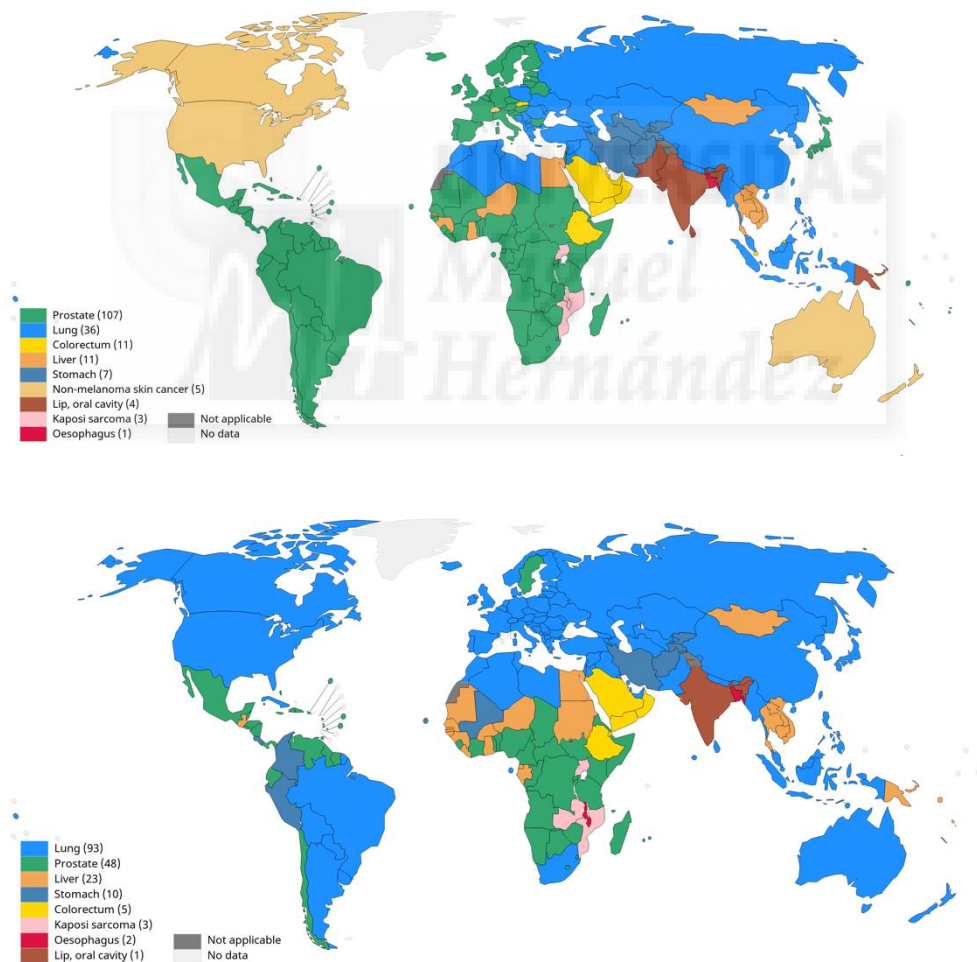


Figura 4. Cáncer más frecuente por país, número estimado de nuevos casos y muertes en 2020, hombres, todas las edades. (Figura obtenida en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21492>).

Entre las mujeres, el perfil de los cánceres más comúnmente diagnosticados en estos países se caracteriza por su naturaleza dicotómica, siendo el cáncer de mama femenino el más frecuente en términos de incidencia en la mayoría (157 países) y el cáncer de cuello uterino en el resto (23 de 28 países). La disparidad en la mortalidad entre las mujeres es mayor, siendo el cáncer de mama y de cuello uterino la principal causa de muerte por cáncer en 110 y 36 países respectivamente, seguida por el cáncer de pulmón en 25 países en 25 países [5] [Figura 5].

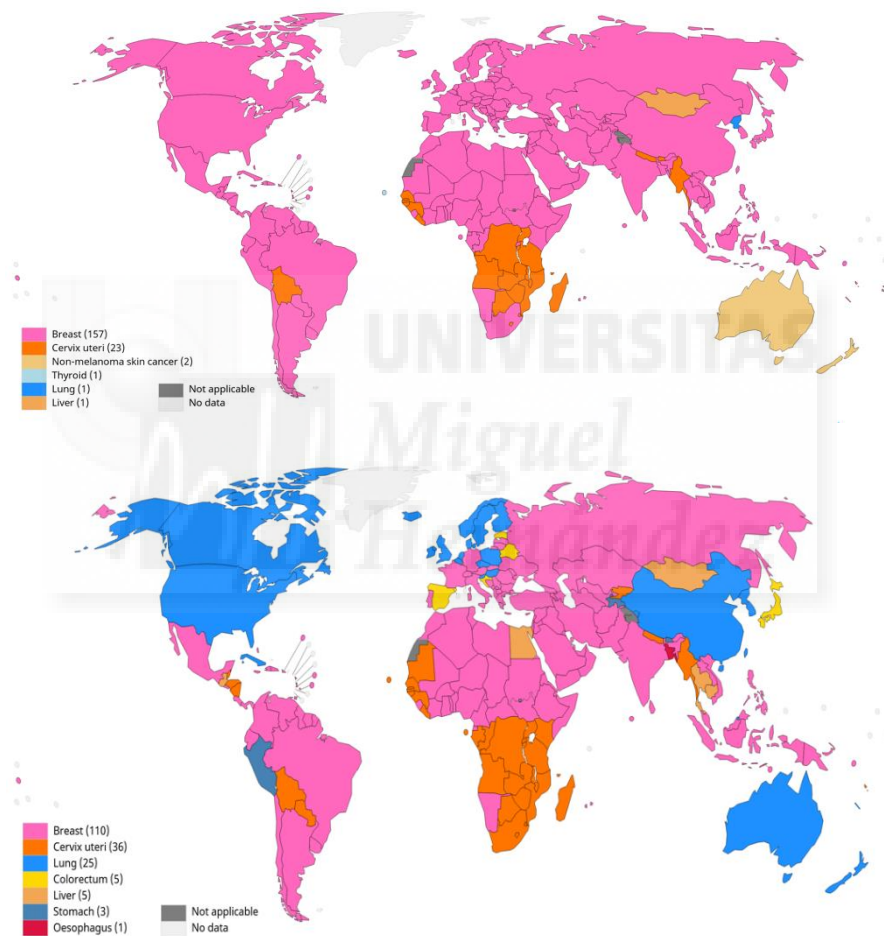


Figura 5. Cáncer más frecuente por país, número estimado de nuevos casos y muertes en 2020, mujeres, todas las edades. (Figura obtenida en: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.3322/caac.21492>).

En general, se estima que existe un riesgo acumulado del 21,4% de desarrollar cáncer y del 17,7% de morir a causa de él antes de los 75 años en todo el mundo. 1 de cada 5 hombres y 1 de cada 6 mujeres desarrollarán la enfermedad y 1 de cada 8 hombres y 1 de cada 10 mujeres fallecerán por ello [7].

2.1.2. CIFRAS DEL CÁNCER EN EUROPA

Las estimaciones de la Unión Europea para 2020 mostraron que la carga del cáncer aumentó a 2,7 millones de nuevos casos de cáncer y 1,3 millones de muertes. Los tumores diagnosticados con mayor frecuencia tanto en hombres como en mujeres fueron el cáncer de mama (13,3%), colorrectal (12,7%), próstata (12,5%) y el cáncer de pulmón (11,9%). Las causas de muerte más frecuentes fueron el cáncer de pulmón (20,4%), colorrectal (12,4%) y el cáncer de mama (7,3%), para ambos sexos [8]. Las previsiones de mortalidad por tumores en Europa hasta 2021 confirman que las disminuciones proporcionalmente más altas se han producido en el cáncer de estómago y las leucemias en ambos sexos y en el cáncer de pulmón y vejiga en los hombres. Sin embargo, no se han observado cambios significativos en la mortalidad por cáncer de páncreas, excepto por una disminución en la mortalidad entre los hombres jóvenes, lo que confirma que la enfermedad es un importante problema de salud pública en Europa [9].

2.1.3. EL CÁNCER EN ESPAÑA

El cáncer es también una de las principales causas de morbimortalidad en España. Según estimaciones de REDECAN [10], se espera que el número de casos de cáncer diagnosticados alcance los 280.100 casos en 2022. También se estima que las muertes por cáncer en todo el país aumentarán de 113.000 casos en 2020 a más de 160.000 en 2040 [7]. Los cánceres de colon y recto, mama, pulmón, próstata y vejiga serán los más diagnosticados en España en 2022 tanto para hombres como para mujeres. Las tasas de mortalidad más altas en 2020 fueron por cáncer de pulmón (20,3%), colorrectal (14,6%), páncreas (6,7%), mama (5,8%) y cáncer de próstata (5,1%) [11].

Comparando las tasas de mortalidad estimadas en el mundo y en España, en nuestro país se estima una mayor proporción de fallecimientos por cáncer de pulmón (22.930, 20,3%), colon y recto (16.470, 14,6%) y de páncreas (6,7%) y, por el contrario, una menor mortalidad proporcional por cáncer de hígado (4,9%) y cáncer gástrico (4,7%) [5].

En 2022, los cánceres más comúnmente diagnosticados en hombres hispanos serán el cáncer de próstata, colon y recto, pulmón y vejiga. Los cánceres más

frecuentemente diagnosticados en las mujeres serán los de mama y los de colon y recto. En particular, el cáncer de pulmón pasó del cuarto cáncer más común diagnosticado en mujeres en 2015 al tercer tumor más común en 2019. Este hecho se debe al aumento del consumo de tabaco entre las mujeres a partir de 1970. Esta tendencia se confirmará en 2022. En general, se espera un aumento en la incidencia de otros tumores relacionados con el tabaco, como los de cavidad oral y faringe o la vejiga [11].

En las últimas décadas, los diagnósticos en España se han incrementado debido al crecimiento de la población, el envejecimiento de la misma, los factores de riesgo y al aumento de la detección precoz de algunos cánceres como el colorrectal, el de mama, cérvix o el de próstata. De hecho, cuando los programas de detección precoz son adecuados, provocan primero un aumento del número de eventos, pero luego una disminución del número de casos invasivos (mayor diagnóstico de carcinomas in situ) y una disminución de la mortalidad [11].

Sin embargo, el crecimiento y envejecimiento de la población española parecen haberse ralentizado en los últimos años. También existen diferencias en la prevalencia de algunos factores de riesgo, especialmente el tabaquismo [11]. Todo ello conduce a una estabilización de la incidencia del cáncer en varones (debido a una disminución de los tumores relacionados con el tabaco, por la disminución del tabaquismo en los hombres) y un aumento general en de la incidencia en mujeres (debido al aumento del hábito en mujeres, que condiciona un aumento de tumores relacionados con el tabaco).

Entre los hombres, a pesar de la pandemia, los tumores siguen siendo la principal causa de muerte en España (26%, 28.291), por delante de las enfermedades infecciosas (22%, 24.712) y las enfermedades cardiovasculares (22%, 24.474). Entre las mujeres, la principal causa de muerte son las enfermedades cardiovasculares (26%, 28.727), seguida de las enfermedades infecciosas (21%, 23.681) y el cáncer (17%, 18.931) [10, 11].

Entre los hombres que fallecieron por cáncer en España en 2020, el cáncer de pulmón supuso un mayor número de muertes, seguido del cáncer de colon, próstata, páncreas y vejiga. En las mujeres, el tumor responsable de la mayor mortalidad fue el de mama, seguido del de pulmón, colon y páncreas [11].

En general, la mortalidad por cáncer en España ha disminuido rápidamente en las últimas décadas, aunque no de manera uniforme en todos los tumores. Por ejemplo, las tasas de mortalidad en hombres y mujeres han aumentado a medida que aumenta la incidencia del cáncer de páncreas. Estas tendencias reflejan las mejoras en la supervivencia de los pacientes con cáncer debido a las medidas preventivas, las campañas de diagnóstico precoz, los avances en el tratamiento y a la disminución de la prevalencia del tabaquismo en varones [10, 11] [Figura 6].

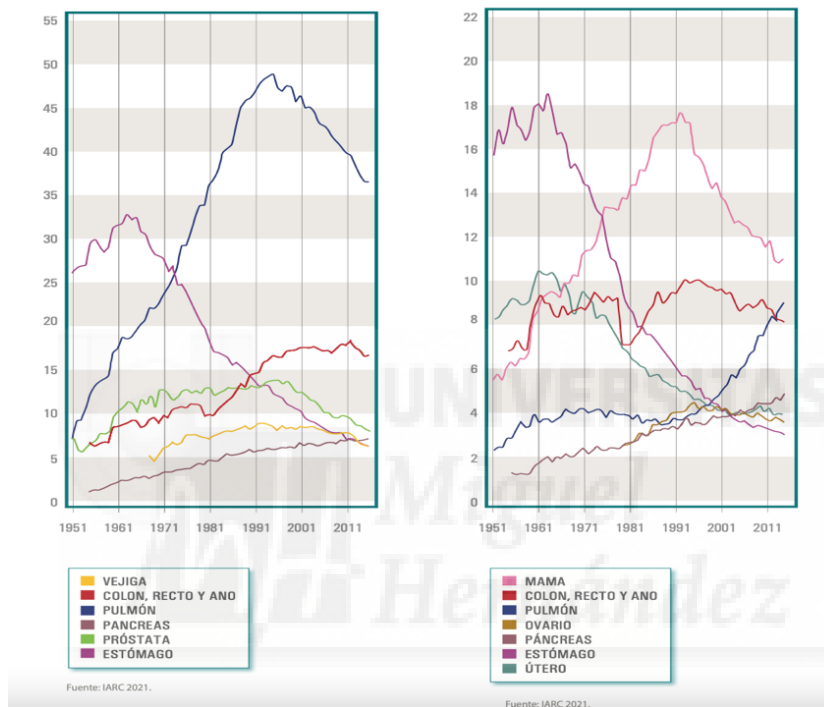


Figura 6. Evolución temporal de la mortalidad por distintos tumores en España, por sexos. (Figura obtenida en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf).

Se debe tener en cuenta que las estimaciones de incidencia a nivel global, en la Unión Europea y en España no incluyen el posible efecto de la pandemia de la COVID-19, por lo que la situación real puede ser ligeramente diferente y las cifras superiores a las descritas.

2.2 FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER

2.2.1 FACTORES DE RIESGO ENDÓGENOS O NO MODIFICABLES

En la etiología del cáncer colaboran factores de riesgo ambientales y genéticos siendo los ambientales responsables de más del 90% de los casos. Además, se ha descrito que su modificación previene el cáncer en más del 50% de los casos [12]. Por

lo tanto, el cáncer se considera una enfermedad genética esporádica, excepcionalmente hereditaria.

Los principales síndromes de cáncer hereditario son: cáncer de mama y ovario hereditario, cáncer de colon no polipósico o síndrome de Lynch y poliposis adenomatosa familiar [13] [Figura 7].

Se considera que alrededor del 7% de los cánceres de mama y del 11 al 15% de los cánceres de ovario son hereditarios. BRCA1 y BRCA2 son los genes asociados con un mayor número de casos. Las proteínas BRCA1 y BRCA2, que actúan en las vías de reparación del ADN, y su inactivación mediante mutación provoca indirectamente la tumorigénesis a través de la acumulación de mutaciones en otros genes que regulan directamente el ciclo celular. También se han descrito otros genes asociados al cáncer de mama: p53 (síndrome de Li-Fraumeni), PTEN (síndrome de Cowden), STK1 (síndrome de Peutz-Jeghers) o PALB2; y otros genes asociados con el cáncer de ovario: MMR, RAD51 y BRIP1 [14].

SÍNDROME	GENES	TIPO DE CÁNCER
Cáncer de mama y ovario	BRCA 1, BRCA 2	Mama, ovario, próstata.
Cáncer de colon no polipósico	MLH1, MSH2, MSH6, PMS2	Colon, páncreas, vía biliar, intestino delgado, endometrio, ovario, úter, pelvis renal.
Poliposis adenomatosa familiar	APC	Colon, tumores desmoides, hepatoblastoma, tiroides, cerebro, páncreas, vía biliar, adrenal, osteomas.
Síndrome de Li Fraumeni	P53	Sarcoma, mama, cerebro, adrenal.
MEN 1	RET	Adenomas, paratiroides, TNE, tumores pituitarios.
MEN 2A/2B	RET	Hiperparatiroidismo primario, feocromocitoma, carcinoma medular de tiroides.
Síndrome de melanoma familiar	CDKN2A	Melanoma, páncreas.
Síndrome de Von Hippel Lindau	VHL	Riñón, hemangioblastoma, SNC, quistes renales.
Síndrome de cáncer gástrico	E-cadherina 1	Gástrico

Figura 7. Información sobre el cáncer. Consejo genético. SEOM. Disponible en: <https://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/consejo-genetico>.

Las personas con mutación en BRCA1 tienen alrededor de un 57% de riesgo de desarrollar un cáncer de mama a lo largo de su vida, y las personas con mutación en BRCA2 tiene un 49% de riesgo. El riesgo de desarrollar un carcinoma de ovario a lo largo de la vida es del 40% y 18% en las personas portadoras de mutación en BRCA1 y BRCA2, respectivamente. Las mujeres y los hombres con mutaciones en BRCA1 o BRCA2 tienen un mayor riesgo de padecer varios tipos de neoplasias: carcinoma de las

trompas de Falopio, carcinoma primario peritoneal, cáncer de próstata, cáncer de mama masculino y cáncer de páncreas [15].

La identificación de las alteraciones genéticas que predisponen a síndromes de cáncer hereditario, así como la comprensión de su significado clínico, han hecho del análisis genético en un estudio habitual. Es un avance hacia la medicina predictiva y preventiva, cuya aplicación clínica es compleja y requiere un abordaje multidisciplinar.

En general, los hombres tienen una tasa de cáncer más alta que las mujeres (55% vs 45%), aunque por lo general tienden a equipararse. La mortalidad sigue siendo significativamente mayor en los hombres (60%) [16].

Aunque es más común en adultos jóvenes (seminomas, linfomas, etc.) o con curvas bimodales, en general, el cáncer aumenta con la edad, con un pico de incidencia entre los 65 y los 75 años [17]. El envejecimiento paulatino de la población ha contribuido al aumento de la incidencia del cáncer [Figura 8]. El patrón de edad de algunos tumores, como el cáncer de mama, ha cambiado en los últimos años.

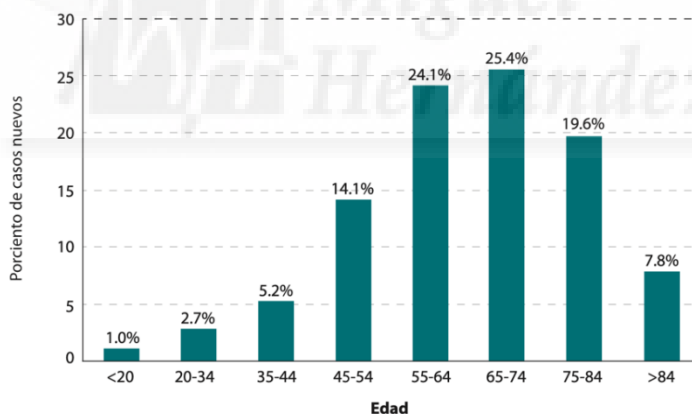


Figura 8. Porcentaje de los cánceres nuevos por grupo de edad. Fuente SEER 18 2007-2011, todas las razas, ambos sexos.

La incidencia de cáncer varía según la raza y el origen étnico. Además, estos factores son predictores de supervivencia. Así, los cánceres de esófago y estómago son más comunes en las poblaciones asiáticas, el cáncer de colon es más común en los caucásicos y el colangiocarcinoma entre los hispanoamericanos. Los hombres de ascendencia africana tienen una mayor incidencia y mortalidad por cáncer de próstata, mientras que las mujeres de raza negra tienen una mayor incidencia y mortalidad por cáncer de cuello uterino [18].

Los estudios epidemiológicos muestran que las personas altas tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer. Numerosas publicaciones describen esta asociación con diferentes tipos de tumores, como el cáncer de ovario, páncreas, tiroides o de riñón, etc. Sin embargo, no está claro si este riesgo relacionado con la altura puede estar ligado a otros factores como el tabaquismo o el nivel socioeconómico [19, 20].

2.2.2 FACTORES DE RIESGO EXÓGENOS O MODIFICABLES

Según la OMS, alrededor de un tercio de las muertes por cáncer son causadas por cinco factores principales prevenibles, que incluyen el tabaco, el alcohol, las infecciones, un estilo de vida sedentario y una dieta inadecuada (insuficiente cantidad de fruta y verdura) [21]. Los cambios genéticos hereditarios que justifiquen la enfermedad pueden identificarse solo en el 5 o el 10% de los casos [22].

El tabaco es el factor exógeno modificable más importante en el desarrollo del cáncer. Es también el factor de riesgo más consistente para el cáncer de pulmón, aumentando el riesgo de 10 a 20 veces en relación con el grado de exposición. También está implicado como factor causante de leucemia, así como de cánceres de cabeza y cuello, esófago, páncreas, hígado, estómago, cuello uterino, riñón, intestino grueso, vejiga, mama y de próstata [23-25]. Un análisis observacional del año 2021 en 26 países europeos reveló que las tasas de incidencia de cáncer de pulmón en hombres de 35 a 64 años han ido disminuyendo en los últimos años, de forma paralela al descenso en la prevalencia del tabaquismo en este grupo. Sin embargo, entre las mujeres, la epidemia está menos avanzada y la mayoría de los países siguen observando una tendencia ascendente en la incidencia de cáncer de pulmón [26].

El mecanismo de carcinogénesis está ampliamente estudiado considerándose un escenario multinivel dado que en el humo del tabaco se encuentran más de 4000 químicos conocidos que colaboran en el desarrollo de las neoplasias siendo los más de más relevancia la nicotina y los hidrocarburos aromáticos policíclicos [27]. Los peligros del tabaco se asocian más comúnmente con fumar cigarrillos, pero también ocurren con puros, pipas, tabaco sin humo y exposición al humo de tabaco ambiental [28].

Dejar de fumar se asocia con una reducción del riesgo de cáncer, y entre los fumadores con un cáncer relacionado con el tabaquismo, dejar de fumar disminuye el riesgo de desarrollar una segunda neoplasia maligna relacionada con el tabaquismo y

puede mejorar los resultados del tratamiento del cáncer [29]. El riesgo disminuye al dejar de fumar, especialmente tras los cinco primeros años, asemejándose al del no fumador en 10-15 años [30].

Se estima que el alcohol es el responsable de más de 3 millones de muertes anuales a nivel mundial y se ha demostrado que no existe un nivel seguro de consumo de alcohol, ya que se incrementa el riesgo de cáncer incluso con consumos bajos [31]. Existe suficiente evidencia para concluir que el consumo de alcohol juega un papel causal en el desarrollo de carcinomas orales, laringe, orofaringe, esófago, hígado y colorrecto, en ambos sexos, así como el de mama en la mujer [32-37]. Además, se produce un efecto sinérgico con el hábito tabáquico, multiplicándose por treinta el riesgo de desarrollar carcinomas orales, de orofaringe y de esófago [38]. En Europa, donde se da uno de los mayores niveles de consumo de alcohol, se calcula que un 4.3% de las muertes por cáncer se producen por esta causa [39]. Por otro lado, la prevalencia de bebedores habituales de alcohol (consumo al menos una vez por semana) en España ha descendido considerablemente respecto al año 2006 (48.4% frente a 35.10% en 2020). Sin embargo, el 5.97% de la población española refiere consumir alcohol de manera intensiva al menos una vez al mes, sobre todo los hombres y los jóvenes [40].

Se han establecido múltiples vínculos entre los agentes infecciosos y el cáncer, existiendo 10 microorganismos clasificados como carcinógenos por la IARC (*Helicobacter pylori*, virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, papilomavirus-serotipos 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 y 59, virus Epstein-Barr, virus herpes tipo 8 o herpes virus asociado al sarcoma de Kaposi, HTLV-1, *Opisthokonts viverrini*, *Clonorchis sinensis* y *Schistosoma haematobium*) [41].

A nivel mundial existe una gran variabilidad geográfica en la prevalencia de estos agentes, llegando a ser responsables de un 25% de los tumores en los países en vías de desarrollo [4]. Por tanto, resulta fundamental conocer las vías de transmisión de estas infecciones para poder ofrecer oportunidades de prevención. Igualmente, se debe iniciar el tratamiento de forma precoz con la intención disminuir el riesgo de cronificación. En Europa, los agentes infecciosos más frecuentemente relacionados con el desarrollo de neoplasias son *Helicobacter Pylori* (HP), asociado a tumores gastrointestinales, y el Virus del Papiloma Humano, relacionado con cánceres de cuello uterino, anogenitales, así como tumores escamosos de cabeza y cuello.

Se estima que un estilo de vida sedentario se asocia con el 5% de las muertes por cáncer y que la actividad física se relaciona con una disminución del riesgo de muchos tipos de tumores, pero los datos más convincentes se encuentran en la reducción del riesgo de cáncer de colon, mama, próstata y endometrio [42-45]. Aún así, se desconoce la duración, intensidad y frecuencia óptimas de la actividad física que puede brindar protección contra el cáncer.

Se ha estimado que la obesidad causa el 20% de todos los cánceres, aumentando el riesgo de cáncer de esófago, colón, páncreas, endometrio y riñón, así como de cáncer de mama en las mujeres postmenopáusicas [46]. En la Figura 9 se muestran los casos de cáncer, en ambos sexos y a nivel mundial, atribuidos en 2012 al exceso de índice de masa corporal. En el año 2017, un 15,2% de la población europea presentó un IMC superior o igual a 30 kg/m² y un 28,3% refirió practicar actividad física semanal [47]. En cambio, según la Encuesta Europea de Salud en España del año 2020, casi la mitad de la población española refirió realizar ejercicio físico semanal y el otro 50,7% no lo realizó en su tiempo de ocio. Además, la obesidad afectó al 16% de los adultos españoles y el sobrepeso al 37,6% [40].

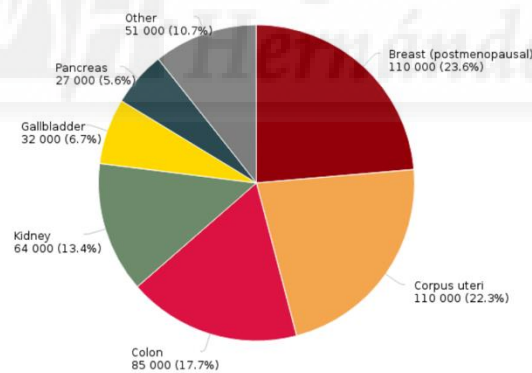


Figura 9. Casos de cáncer (todos los sitios anatómicos) en ambos sexos (a nivel mundial), en 2012, atribuidos al exceso de índice de masa corporal. Fuente: World Health Organization. GLOBOCAN 2012.

En general, no se ha demostrado de manera constante que las grasas, las frutas y las verduras de la dieta afecten el riesgo de cáncer. La evidencia científica actual concluye que el consumo de carnes rojas incrementa el riesgo de cáncer colorrectal y que existe una asociación débil entre la ingesta de una dieta rica en frutas y verduras y la protección contra este tipo de neoplasia. Por otro lado, determinados patrones dietéticos, como la dieta mediterránea, y la ingesta de ciertos micronutrientes, pueden

ofrecer cierto grado de protección contra neoplasias malignas específicas [48-52]. Alrededor de un 60% de la población europea refiere consumir frutas y verduras, al menos, una vez al día [47]. En España, un 67,7% y 46,6% de las personas afirma comer fruta y verduras a diario, respectivamente [40].

Los contribuyentes ambientales potencialmente modificables o evitables al aumento de la incidencia del cáncer incluyen la exposición a radiación solar excesiva o radiación ultravioleta artificial, contaminación del aire, gas radón en ambientes cerrados y arsénico en el agua potable.

Cada año se diagnostican más de un millón de casos de cáncer de piel, incluidos el carcinoma de células basales y de células escamosas. La Sociedad Estadounidense del Cáncer estima que habrá aproximadamente 100,000 casos de melanoma maligno en los Estados Unidos en 2021. Debido a las mejoras en el tratamiento, la tasa de mortalidad por melanoma disminuyó en un 5.7 por ciento anual de 2014 a 2018 [53]. La radiación solar es la causa principal de cáncer de piel tanto melanomatoso como no melanomatoso.

La exposición a los rayos ultravioleta de las camas de bronceado se ha clasificado como carcinógeno humano, con un aumento del 75 por ciento en el riesgo de melanoma en pacientes que utilizaron las cabinas de bronceado antes de los 35 años [54].

Los gases de escape de diesel y la contaminación del aire por material particulado se han asociado con un mayor riesgo de cáncer de pulmón [55].

El pequeño aumento en el riesgo de cáncer de pulmón asociado con el aumento de los niveles de radón en interiores [56].

La exposición a largo plazo a niveles elevados de arsénico en el agua potable se asocia con un aumento en el riesgo de ciertos cánceres, con pruebas sólidas que apoyan una relación dosis-respuesta para el cáncer de vejiga [57, 58].

El cancerígeno por excelencia en el ámbito laboral seguramente sea el asbesto o amianto. El amianto causa cáncer de pulmón, mesotelioma pleural y peritoneal, cáncer de laringe y de ovario. Además, se sospecha que puede ser causa de cáncer de faringe,

estómago, colorrectal y de otras localizaciones. El amianto además interacciona con el tabaco en la producción de cáncer de pulmón [59].

2.2.3 FACTORES DE RIESGO PARCIALMENTE MODIFICABLES

Existe amplia evidencia acerca del rol que las hormonas esteroideas sexuales (andrógenos, estrógenos y progestágenos) desempeñan en el desarrollo de los cánceres de próstata, mama, endometrio y ovario [12, 60-63].

El primer parto tardío o la nuliparidad son factores de riesgo común para el cáncer de mama, ovario y endometrio. La menarquia precoz y la menopausia tardía aumentan el riesgo de cáncer de mama, mientras que la lactancia es protectora. Por tanto, estas observaciones sugieren que las alteraciones en el metabolismo de los esteroides sexuales endógenos, especialmente la síntesis ovárica de las hormonas sexuales, pueden ser factores de riesgo para cada uno de estos tres cánceres femeninos [12, 60, 61].

La composición de los anticonceptivos orales ha cambiado significativamente en las últimas décadas, con la disminución de la potencia y la dosis de los estrógenos, la adición de varios progestágenos y la introducción de las píldoras bifásicas y trifásicas. El riesgo de desarrollar cáncer de mama por las píldoras anticonceptivas es controvertido y parece estar limitado a mujeres que toman dosis altas del fármaco o que tienen un alto riesgo familiar. Tomar anticonceptivos orales disminuye el riesgo de cáncer de ovario y endometrio aproximadamente un 50%, y esta reducción del riesgo parece durar de 5 a 10 años tras el cese de su toma. Por el contrario, la terapia anticonceptiva a largo plazo (más de 5 años) actúa como cofactor que eleva el riesgo de cáncer de cérvix en mujeres infectadas con el virus del papiloma humano [12].

El uso de la terapia hormonal sustitutiva en las mujeres menopáusicas ha disminuido en las últimas décadas, con una evolución paralela de la dosis de estrógenos utilizada y las formas de administración. Con las posologías actuales, se ha detectado un pequeño aumento en el riesgo de cáncer de mama, que parece desaparecer tras varios años del cese de la terapia. También existe un incremento en el riesgo de cáncer de endometrio, pero no así en el de ovario [60-64].

Las conclusiones sobre si la exposición extrínseca o endógena a testosterona favorece el desarrollo del cáncer de próstata son controvertidas [64, 65].

Los factores socioeconómicos incluyen el entorno físico-social de los sujetos y el sistema de atención de salud que le brinda cobertura. Si bien estos son la base de la planificación de políticas sociales y de salud, son factores que no se pueden cambiar desde una perspectiva clínica. Los factores más significativos son el nivel socioeconómico, el lugar de nacimiento, la educación en salud, el nivel cultural y el grado de cobertura sanitaria [12].

La incidencia del cáncer es mayor en los países desarrollados donde se registra el 70% de los casos, debido al estilo de vida occidental (sedentarismo, alimentación, laboral, etc.), sin embargo, la mortalidad es mayor en Europa del Este y Asia. Lo que sí parece claro es que los países emergentes, a la vez que elevan su nivel de industrialización, elevan la incidencia de la enfermedad. La globalización implica que las cifras aumenten con rapidez en los países subdesarrollados, a lo que habría que añadir la falta de recursos para prevención en estas zonas. Queda claro que la prevención primaria es la forma más eficaz de prevenir el cáncer, pero que es hoy en día más importante si cabe en los países pobres, tal como se describe en varias publicaciones de Lancet [66].

Los individuos de los grupos sociales más vulnerables tienen mayor probabilidad de desarrollar cáncer en general y menor acceso a los programas de cribado, lo que conlleva mayor riesgo de muerte por la enfermedad (diagnósticos en estadios avanzados, ausencia de valoración por especialistas, ausencia de tratamiento adecuado...) [67].

Los programas de prevención y promoción de la salud deben tener en cuenta las disparidades socioeconómicas para tratar de minimizarlas en la medida de lo posible, asegurando la equidad y justicia en la salud.

En general, un saneamiento deficiente se asocia con una mayor mortalidad por cáncer y una menor calidad de vida y supervivencia de los pacientes, lo que ocurre tanto en los países en desarrollo como en los industrializados [12].

Los factores de riesgo socioeconómicos incluyen factores de riesgo modificables y no modificables por el sujeto como el lugar de nacimiento y residencia, nivel de educación y cultural, trabajo y exposición a contaminantes, comportamiento sexual y reproductivo, y el alcance de la cobertura sanitaria.

En España, donde la cobertura sanitaria es universal, también podemos observar diferencias en función de estatus socioeconómico. La incidencia de cáncer es mayor en poblaciones más desfavorecidas, parece existir mayor mortalidad por cáncer de mama en poblaciones con mayor nivel socioeconómico, y las clases sociales más perjudicadas y con menor nivel de estudios acceden con menor frecuencia a programas de cribado de cáncer de mama y cuello uterino [68].

Diferentes estudios han identificado que los individuos con mayor predisposición a recibir información sobre prevención y cáncer son mujeres, de clase social elevada, que realizan un estilo de vida saludable y que presentan una alta adherencia a las recomendaciones realizadas. De estos estudios se puede concluir que las políticas de educación sanitaria en prevención del cáncer deben dirigirse sobre todo a aquellos grupos de población con mayor riesgo de responder con indiferencia o miedo, como son las poblaciones de bajo nivel socioeconómico, pobre autoevaluación de salud e individuos con elevada percepción de riesgo de cáncer [69].

El nivel educacional bajo se asocia en hombres con mayores tasas de tumores de tracto digestivo alto, estómago, pulmón, hígado, recto, vejiga y sistema nervioso central; y en mujeres con más incidencia de tumores de estómago, hígado y cérvix. Por el contrario, los hombres con menor nivel cultural tienen menos riesgo de melanoma, cáncer renal y de próstata, y en mujeres se observa menor tasa de melanoma, cáncer de ovario y cáncer de mama [70].

En la mayoría de los estudios existe una correlación de gradiente inverso de a menores niveles de estudio o a situación económica más desfavorable, mayores incidencias de cáncer. En dos estudios españoles se encontró una mayor incidencia de cáncer de vejiga y de cáncer faríngeo en el medio rural [71, 72].

2.3 PREVENCIÓN DEL CÁNCER Y PROMOCIÓN DE LA SALUD

La OMS en 1998 definió prevención como las “medidas destinadas no solamente a prevenir la aparición de la enfermedad, tales como la reducción de factores de riesgo, sino también a detener su avance y atenuar sus consecuencias una vez establecida” [73].

La prevención tiene como fundamento desarrollar recursos que eviten la aparición de la enfermedad. Deben realizarse acciones anticipatorias, con el fin de promover el bienestar y reducir el riesgo de enfermar [12]. La clasificación y objetivos de las diferentes actividades preventivas se muestran en la Figura 10.

La promoción de la salud se define como el “proceso que proporciona a los individuos y las comunidades los medios necesarios para ejercer un mayor control sobre su propia salud y así poder mejorarla” [74].

La promoción de la salud constituye un proceso político y social global que abarca, no solamente las acciones dirigidas directamente a fortalecer las habilidades y capacidades de los individuos, sino también las dirigidas a modificar las condiciones sociales, ambientales y económicas, con el fin de mitigar su impacto en la salud pública e individual [75].

	Actividades	Objetivo
Prevencción 1º	<ul style="list-style-type: none"> • Promoción y Educación Sanitaria • Protección de la Salud 	<ul style="list-style-type: none"> • Disminuir la Incidencia de la Enfermedad
Prevencción 2º	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnóstico Precoz y Tratamiento Oportuno • Limitación del Daño 	<ul style="list-style-type: none"> • Reducir la Prevalencia de la Enfermedad
Prevencción 3º	<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento para Prevención de Secuelas • Rehabilitación física, ocupacional y psicológica 	<ul style="list-style-type: none"> • Mejorar la Salidad de Vida de las Personas Enfermas
Prevencción 4º	<ul style="list-style-type: none"> • Concienciar del Potencial Dañino de la Práctica Médica 	<ul style="list-style-type: none"> • Evitar el Perjuicio Provocado por Intervenciones Médicas

Figura 10. Clasificación de las actividades preventivas. Fuente: manual SEOM de prevención y diagnóstico precoz del cáncer.

Una de las prioridades de la Estrategia del Sistema Nacional de Salud contra el cáncer es la promoción de un entorno y hábitos de vida saludables, en base a las 12 recomendaciones del Código Europeo contra el cáncer [Figura 11], que se sustenta en cuatro pilares: evitar el consumo de tabaco, promover una alimentación saludable, evitando el sobrepeso y la obesidad, la actividad física y tener un consumo moderado de alcohol, si lo hubiere. También se recomienda cumplir con la normativa vigente sobre los efectos de los carcinógenos ambientales, promover la lactancia materna; el cribado poblacional de cáncer de cuello de útero, de mama y de colon y recto, así como la vacunación contra el Virus del Papiloma Humano (VPH) y de la hepatitis B [12].

El Código Europeo Contra el Cáncer es una iniciativa de la Comisión Europea para informar a los ciudadanos en las medidas que pueden realizar individualmente para reducir el riesgo de desarrollar cáncer. Se considera que podrían llegar a evitar un 50% de las muertes por cáncer en Europa [76, 77].

En nuestro país se realizan programas de cribado poblacional de cáncer de mama (mamografía cada dos años para mujeres de 50 a 69 años) y de cáncer colorrectal (detección de sangre oculta en las heces para hombres y mujeres de 50 a 69 años); que se encuentra en fase de implantación progresiva en las distintas CCAA. De la misma forma, se pretende transformar gradualmente las actividades oportunistas de detección precoz del cáncer de cuello uterino a nivel poblacional, usando la prueba de detección de la infección por el VPH como prueba de cribado [12].

En definitiva, ampliar el conocimiento existente sobre los factores de riesgo asociados al desarrollo y mortalidad por neoplasias es básico a la hora de prevenir y mejorar el diagnóstico, tratamiento y pronóstico del cáncer. Sin embargo, los estudios de base poblacional publicados en la literatura son escasos y se centran, sobre todo, en factores de riesgo seleccionados para neoplasias específicas [12-23, 25-28, 33-36]. Además, la mayoría se han llevado a cabo en otros países distintos a España, sobre todo en Estados Unidos. Del mismo modo, resulta imprescindible proporcionar los requisitos necesarios para que los gobiernos creen sistemas de recopilación de datos basados en la población que sean equitativos y de alta calidad para mejorar la precisión de las estimaciones.

CÓDIGO EUROPEO CONTRA EL CÁNCER

12 formas de reducir el riesgo de cáncer

- 1 No fume. No consuma ningún tipo de tabaco.
- 2 Haga de su casa un hogar sin humo. Apoye las políticas antitabaco en su lugar de trabajo.
- 3 Mantenga un peso saludable.
- 4 Haga ejercicio a diario. Limite el tiempo que pasa sentado.
- 5 Coma saludablemente:
 - Consuma gran cantidad de cereales integrales, legumbres, frutas y verduras.
 - Limite los alimentos hipercalóricos (ricos en azúcar o grasa) y evite las bebidas azucaradas.
 - Evite la carne procesada; limite el consumo de carne roja y de alimentos con mucha sal.
- 6 Limite el consumo de alcohol, aunque lo mejor para la prevención del cáncer es evitar las bebidas alcohólicas.
- 7 Evite una exposición excesiva al sol, sobre todo en niños. Utilice protección solar. No use cabinas de rayos UVA.
- 8 En el trabajo, protéjase de las sustancias cancerígenas cumpliendo las instrucciones de la normativa de protección de la salud y seguridad laboral.
- 9 Averigüe si está expuesto a la radiación procedente de altos niveles naturales de radón en su domicilio y tome medidas para reducirlos.
- 10 Para las mujeres:
 - La lactancia materna reduce el riesgo de cáncer de la madre. Si puede, amamante a su bebé.
 - La terapia hormonal sustitutiva (THS) aumenta el riesgo de determinados tipos de cáncer. Limite el tratamiento con THS.
- 11 Asegúrese de que sus hijos participan en programas de vacunación contra:
 - la hepatitis B (los recién nacidos)
 - el virus del papiloma humano (VPH) (las niñas).
- 12 Participe en programas organizados de cribado del cáncer:
 - colorrectal (hombres y mujeres)
 - de mama (mujeres)
 - cervicouterino (mujeres).

Figura 11. Código europeo contra el cáncer. Disponible en:
https://www.sanidad.gob.es/en/ciudadanos/enfLesiones/enfNoTransmisibles/docs/Codigo_Cancer.pdf

3 JUSTIFICACIÓN

El cáncer se considera un problema de salud pública de primer orden debido a que su incidencia está experimentando una tendencia ascendente a nivel global y a que presenta una elevada tasa de mortalidad, a pesar de los importantes avances terapéuticos de las últimas décadas.

Puesto que diversos factores externos juegan un papel importante en el desarrollo de los tumores, parece justificado identificar los factores de riesgo del cáncer para desarrollar estrategias dirigidas a potenciar su prevención, y ayudar a reducir la prevalencia de esta patología.

Con este objetivo, se realiza un estudio de cohortes retrospectivo de base poblacional a partir de la Encuesta Nacional de Salud de 2011/2012 en España (ENSE11) y se analizarán los factores de riesgo asociados a la mortalidad por cáncer durante el periodo 2011 a 2017.



Hipótesis general o conceptual

Existen factores de riesgo relacionados con el estilo de vida, sociodemográficos, estados de salud y con el uso de los servicios sanitarios, que se asocian a la mortalidad por cáncer en la población española.

Hipótesis operativa

El conocimiento de los factores de riesgo asociados a la mortalidad por neoplasias permitirá adoptar medidas de prevención adecuadas que disminuyan las cifras de incidencia y mortalidad por cáncer.





Objetivo general

Describir y analizar los factores de riesgo asociados a la mortalidad por cáncer en España durante el periodo comprendido entre 2011 y 2017.

Objetivos específicos

- Realizar un análisis descriptivo de las variables explicativas seleccionadas de la Encuesta Nacional de Salud de 2011/2012 en España (ENSE11).
- Estimar la magnitud de la asociación entre las variables de exposición y la incidencia de la mortalidad por tumores obtenida por el cruce entre la ENSE11 y la base de datos nacional de defunciones por causa de muerte.
- Comparar los resultados obtenidos en el ámbito nacional con los datos publicados en la literatura a nivel global.



6.1 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional de cohortes retrospectivo de base poblacional cuya fuente de datos es la ENSE11/12, realizada por el Instituto Nacional de Estadística (INE) [78] entre julio de 2011 y junio de 2012, mediante un diseño muestral complejo trietápico estratificado, y representando a todos los residentes en España mayores de 15 años, con un tamaño muestral de 20.397 sujetos.

6.2 MEDIDAS BASALES

6.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

En el estudio se incluyeron a todos los sujetos de la ENSE11/12 y se excluyeron a los que presentaban valores perdidos en alguna de las variables a estudio. Se han eliminado los valores perdidos en las variables de análisis, y cuando el número de valores perdidos era superior al 1% del total, se creó una categoría de No Disponible (NA) en algunas variables explicativas.

6.2.2 VARIABLES DEL ESTUDIO

Se recogieron diversas variables sociodemográficas (edad, sexo, índice de masa corporal, comunidad autónoma), hábitos de vida (hábito tabáquico, consumo de alcohol, actividad física, consumo de verduras, ensaladas y hortalizas, consumo de legumbres, estado de salud autopercebido), comorbilidades (hipertensión arterial, diabetes, antecedentes de tumores malignos, infarto de miocardio, artrosis o artritis, alergia crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, úlcera gastrointestinal, cirrosis, problemas mentales) y uso de servicios sanitarios (ingreso hospitalario en el último año, consulta en atención primaria en el último mes, TAC o escáner en el último año, ecografía en el último año, resonancia magnética en el último año).

La variable respuesta de este estudio es la muerte por Neoplasias (código C00-D49 de la décima edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades [CIE-10]) y muerte por otras causas.

6.2.3 SEGUIMIENTO

Se realizó seguimiento de la mortalidad de los encuestados del estudio de 2011 hasta 2017 (6 años). Para ello, el INE realizó el cruce probabilístico de la ENSE11/12 con la base nacional de defunciones por causa de muerte.

6.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables mediante el cálculo de frecuencias de las cualitativas. Se analizaron los factores asociados con la incidencia de mortalidad por neoplasias mediante tablas de contingencia aplicando la prueba de la Chi-Cuadrado.

Para estimar las magnitudes de los riesgos de mortalidad por neoplasias a 6 años, se ajustaron modelos multivariantes de Cox de riesgos competitivos entre la mortalidad por neoplasias y la mortalidad por otras causas con el enfoque de Putter et al. [79] aplicado por Moore [80]. Se estimaron los HR y sus intervalos de confianza del 95% (IC95%). Para llegar a un modelo óptimo basado en el principio de parsimonia, se realizó una selección de variables por pasos adelante basado en el criterio de información de Akaike. Se comprobó la hipótesis de riesgos proporcionales del modelo, así como la bondad de ajuste mediante la prueba del cociente de verosimilitud (LRT). Para los términos que no cumplían la hipótesis de riesgos proporcionales, se incluyó un factor dependiente del tiempo.

Como indicador de la capacidad predictiva del modelo, se calcularon el C-index y su IC95%. El modelo se construyó en una muestra aleatoria de puesta a prueba compuesta por el 70% de la muestra original, y se realizó la validación en la muestra aleatoria de testing, con el 30% del tamaño original. Para obtener estimaciones representativas de la población española, se tuvo en cuenta el muestreo complejo utilizando como factor de ponderación el factor de elevación de la encuesta dividido por

su media, con lo que se obtuvieron ponderaciones centradas en su media [81]. Los análisis se realizaron mediante el programa R v.4.0.2. (R Core Team, Vienna, Austria).





7.1 DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

De los 21.007 encuestados, se analizaron 20.397, eliminando 610 (2,9%) debido a los valores perdidos en las variables de análisis (menos del 1% de la muestra total). Se ha añadido una categoría con valores No Disponible (NA) en las variables con más de un 1% de NA: Clase Social (NA = 538, 2,6%), Índice de Masa Corporal (NA = 1431, 6,8%), Ingresos Mensuales Netos (NA = 5441, 25,9%) y Salud Mental (NA = 240, 1,1%).

La mayoría (58,9%) de los participantes tenía menos de 50 años, y el 5,5% tenía 80 años o más. Algo menos de la mitad (48,7%) eran hombres, el 15,4% eran obesos, el 19,5% eran exfumadores, el 27,1% eran fumadores actuales, el 44,3% eran bebedores de bajo riesgo (ingesta de ≤ 20 g/semana en mujeres o ≤ 40 g/semana en hombres) y el 2,5% bebedores de riesgo (> 20 g/semana en mujeres y > 40 g/semana en hombres). La hipertensión arterial estaba presente en el 21% de la muestra y la diabetes mellitus en el 7,2%. Las descripciones del resto de las variables de la muestra, así como las tasas de incidencia acumulada a seis años para la mortalidad por neoplasia y la mortalidad por otras causas, se muestran en la Tabla 1 y en el Material Suplementario electrónico (Tablas S1 y S2).

Tabla 1 Descriptivos de la muestra

		n	%
Mortalidad	Vivo	19290	94,6%
	Tumores	340	1,7%
	Otras causas	767	3,8%
Edad	< 50	12015	58,9%
	50-59	3106	15,2%
	60-69	2393	11,7%
	70-79	1767	8,7%
	≥ 80	1115	5,5%
Sexo	Hombre	9942	48,7%
	Mujer	10455	51,3%
Índice de masa corporal	Normal	9019	44,2%

	Sobrepeso	6803	33,4%
	Obesidad	3144	15,4%
	NS/NC	1431	7,0%
Tabaco	Nunca	10908	53,5%
	Exfumador/a	3971	19,5%
	Fumador/a	5518	27,1%
Alcohol	No bebe	10857	53,2%
	Bajo riesgo < 20/40 gr	9029	44,3%
	Riesgo > 20/40 gr	511	2,5%
Actividad física	Sedentario	9051	44,4%
	Actividad física ocasional	6735	33,0%
	Actividad física frecuente	2668	13,1%
	Entrenamiento deportivo	1943	9,5%
Consumo de verduras, ensaladas y hortalizas	A diario	9566	46,9%
	> 3 veces / semana	6990	34,3%
	1-2 veces / semana	2761	13,5%
	< 1 vez / semana	690	3,4%
	Nunca o casi nunca	390	1,9%
Consumo de legumbres	A diario	312	1,5%
	> 3 veces / semana	4738	23,2%
	1-2 veces / semana	12161	59,6%
	< 1 vez / semana	2400	11,8%
	Nunca o casi nunca	786	3,9%
Estado de salud autopercebido	Muy bueno	4396	21,6%
	Bueno	10413	51,0%
	Regular	4065	19,9%
	Malo	1224	6,0%
	Muy malo	299	1,5%
Tensión alta	No	16119	79,0%
	Si	4278	21,0%
Diabetes	No	18932	92,8%
	Si	1465	7,2%
Tumores malignos	No	19822	97,2%
	Si	575	2,8%
Ingreso hospitalario en el último año	No	18702	91,7%
	Si	1695	8,3%
Consulta en atención primaria en el último mes	No	14678	72,0%
	Si	5719	28,0%
TAC o escáner en el último año	No	18861	92,5%
	Si	1536	7,5%
Ecografía en el último año	No	17472	85,7%
	Si	2925	14,3%
Resonancia magnética en el último año	No	18884	92,6%
	Si	1513	7,4%

7.2 INCIDENCIA DE MUERTE A 6 AÑOS

El tiempo medio de seguimiento fue de 75,1 meses (6,2 años), y una mediana de 77 meses (6,4 años). De los 21007 encuestados, 20.397 sujetos estudiados 340 (1,7%) fallecieron por cáncer, 767 (3,8%) lo hicieron por otras causas y 19.290 (94,6%) continuaron vivos durante una media de seguimiento de 6 años.

Los riesgos estimados mediante el modelo de Cox multivariante para mortalidad por neoplasias con riesgos competitivos por otras causas de muerte se muestran en la tabla 2. Se ha detectado mayor riesgo significativo de mortalidad por neoplasias en las personas que presentaron infarto de miocardio (HR 1,37, CI 1,03-1,81), la EPOC (HR 1,60, CI 1,28-2,00), la cirrosis o disfunción hepática (HR 1,61, CI 1,10-2,36), los trastornos mentales distintos a la ansiedad o depresión (HR 2,01, CI 1,47-2,74), el sexo masculino (HR 1,55, CI 1,29-1,87), la edad mayor a 50 años (HR de 8,91 a 45,58), los fumadores activos (HR 1,87, CI 1,15-2,88), exfumadores (HR 1,44, CI 1,03-2,00), el consumo nulo o casi nulo de legumbres (HR 2,27, CI 1,03-5,02), y un peor estado de salud autopercebido (HR de 2,49 a 3,91). Se detectó menor riesgo significativo de mortalidad por neoplasias en las personas que realizaban actividad física en tiempo de ocio (HR de 0,49 a 0,57), tener artrosis, artritis o reumatismo (HR 0,52, CI 0,38-0,70), así como tener úlcera gastrointestinal (UGI) (HR 0,73, CI 0,56-0,96), y tener alergia crónica (HR 0,65, CI 0,50-0,85).

Por regiones, Andalucía (HR 2,19, CI 1,40-3,41), Castilla y León (HR 2,08, CI 1,30-3,33), Asturias (HR 2,08, CI 1,27-3,41), y La Rioja (HR 2,07, CI 1,24-3,45), fueron las regiones que mostraron un mayor riesgo de mortalidad por neoplasias, mientras que El País Vasco (HR 1,69, CI: 1,03-2,78), La Comunidad Valenciana (HR 1,63, CI 1,02-2,59), y La Región de Murcia (HR 1), se asociaron con un riesgo menor.

Tabla 2 Modelo de Cox multivariante para mortalidad por tumores con riesgos competitivos por otras causas de muerte

		betas	error	HR	IC 95%	pvalor
Comunidades	Murcia	0	-	1		
Autónomas	Andalucía	0,785	0,227	2,191	(1,404-3,419)	0,001
	Castilla y León	0,736	0,239	2,087	(1,306-3,333)	0,002
	Asturias	0,735	0,251	2,085	(1,275-3,411)	0,003
	Rioja	0,727	0,261	2,070	(1,241-3,452)	0,005
	Extremadura	0,717	0,252	2,048	(1,249-3,355)	0,004
	Baleares	0,547	0,284	1,728	(0,990-3,015)	0,054

		betas	error	HR	IC 95%	pvalor
	País Vasco	0,530	0,252	1,699	(1,037-2,784)	0,036
	Canarias	0,512	0,264	1,669	(0,995-2,801)	0,052
	C. Valenciana	0,490	0,236	1,632	(1,027-2,591)	0,038
	Madrid	0,455	0,240	1,576	(0,984-2,522)	0,058
	Aragón	0,439	0,247	1,551	(0,956-2,517)	0,075
	Cataluña	0,283	0,233	1,327	(0,841-2,096)	0,224
	Castilla-La Mancha	0,273	0,249	1,314	(0,806-2,140)	0,274
	Navarra	0,245	0,286	1,277	(0,729-2,237)	0,393
	Cantabria	0,156	0,267	1,169	(0,693-1,973)	0,559
	Galicia	0,042	0,244	1,043	(0,646-1,682)	0,864
	Ceuta-Melilla	-0,020	0,361	0,980	(0,483-1,988)	0,955
Edad	< 50	0	-	1		
	50-59	2,188	0,389	8,916	(4,159-19,111)	<0,001
	60-69	2,848	0,371	17,252	(8,337-35,697)	<0,001
	70-79	3,336	0,378	28,096	(13,393-58,939)	<0,001
	>= 80	3,819	0,391	45,580	(21,181-98,085)	<0,001
Sexo	Hombre	0,443	0,095	1,558	(1,293-1,877)	<0,001
Tabaco	Nunca	0	-	-		
	Exfumador/a	0,366	0,169	1,442	(1,035-2,008)	0,030
	Fumador/a	0,603	0,233	1,827	(1,157-2,885)	0,010
Actividad física	Sedentario/a	0	-	1		
	Actividad física ocasional	-0,549	0,094	0,577	(0,480-0,694)	<0,001
	Actividad física frecuente	-0,703	0,296	0,495	(0,277-0,884)	0,017
	Entrenamiento deportivo	-0,593	0,247	0,553	(0,341-0,897)	0,017
Consumo de legumbres	A diario	0	-	1		
	> 3 veces / semana	0,075	0,366	1,077	(0,526-2,208)	0,839
	1-2 veces / semana	0,045	0,356	1,046	(0,521-2,102)	0,900
	< 1 vez / semana	0,222	0,377	1,249	(0,596-2,614)	0,555
	Nunca o casi nunca	0,824	0,403	2,279	(1,034-5,020)	0,041
Estado de salud autopercebido	Muy bueno	0	-	1		
	Bueno	0,498	0,216	1,645	(1,077-2,512)	0,021
	Regular	0,916	0,221	2,499	(1,620-3,853)	<0,001
	Mala	1,035	0,239	2,815	(1,762-4,498)	<0,001
	Muy mala	1,365	0,270	3,914	(2,306-6,644)	<0,001
Limitación de la actividad física en el último mes	Gravemente limitado	0	-	1		
	Limitado no-grave	-0,453	0,126	0,636	(0,497-0,814)	<0,001
	Nada limitado	-0,745	0,140	0,475	(0,361-0,624)	<0,001
Infarto de miocardio	Si	0,318	0,143	1,374	(1,038-1,818)	0,026
Artrosis o artritis	Si	-0,651	0,153	0,522	(0,387-0,704)	<0,001
Alergia crónica	Si	-0,424	0,135	0,655	(0,502-0,853)	0,002
EPOC	Si	0,476	0,113	1,609	(1,289-2,008)	<0,001
Úlceras GI	Si	-0,307	0,137	0,735	(0,562-0,962)	0,025
Cirrosis	Si	0,482	0,194	1,619	(1,107-2,368)	0,013
Problemas mentales	Si	0,698	0,159	2,010	(1,472-2,745)	<0,001
Tumores malignos	Si	1,247	0,258	3,480	(2,099-5,770)	<0,001

		betas	error	HR	IC 95%	pvalor
RMN último año	Si	0,771	0,289	2,162	(1,227-3,810)	0,008
Tumores malignos*T		-0,017	0,006	0,983	(0,972-0,995)	0,004
RMN último año*T		-0,013	0,006	0,987	(0,975-0,998)	0,039
EDAD:OTRAS	<50	0		1		
	50-59	-1,408	0,504	0,245	(0,091-0,657)	0,005
	60-69	-1,070	0,459	0,343	(0,139-0,843)	0,020
	70-79	-0,304	0,459	0,738	(0,300-1,814)	0,507
	>= 80	0,426	0,464	1,531	(0,617-3,802)	0,358
TABACO:OTRAS	No fumador	0		1		
	Exfumador/a	-0,436	0,192	0,646	(0,444-0,942)	0,023
	Fumador/a	-0,229	0,290	0,795	(0,450-1,404)	0,428
ARTROSIS:OTRAS	Si	0,489	0,176	1,630	(1,155-2,302)	0,006

T: tiempo de seguimiento; HR: Hazard Ratio; IC 95%: Intervalo de Confianza al 95%; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; GI: gastrointestinal (estómago y duodeno); RMN: resonancia magnética.

AJUSTE DEL MODELO: n train = 14191; n mortalidad tumores train= 302; n mortalidad otras causas train= 738; LRT Chi2=2471 (p<0,001);

VALIDACION MODELO: n test = 6206; n mortalidad tumores test = 128; n mortalidad otras causas test = 311; C-index honesto test = 0,903; IC 95% = (0,876-0,930)

En el modelo multivariante se detectaron dos factores que presentaban riesgos de mortalidad por neoplasias dependientes de tiempo: haberse hecho una resonancia magnética en los últimos 12 meses, y haber estado diagnosticado de tumor maligno (Tabla 2). En el caso de la resonancia, el log-riesgo de mortalidad por neoplasias se estima en $0,771 - 0,013 \cdot T$, siendo T el tiempo de seguimiento en meses. Por tanto, el riesgo de muerte al inicio del seguimiento se estima en HR 2,1 veces mayor en los que se hicieron resonancia respecto a los que no se la hicieron, y este riesgo desciende a lo largo del seguimiento. Análogamente, para haber sido diagnosticado de tumor maligno, el log-riesgo se estima en $1,247 - 0,017 \cdot T$ partiendo de un riesgo HR 3,4 veces mayor de muerte en los diagnosticados por tumor que en los no diagnosticados, y descendiendo el riesgo a lo largo del tiempo (Figura 1).

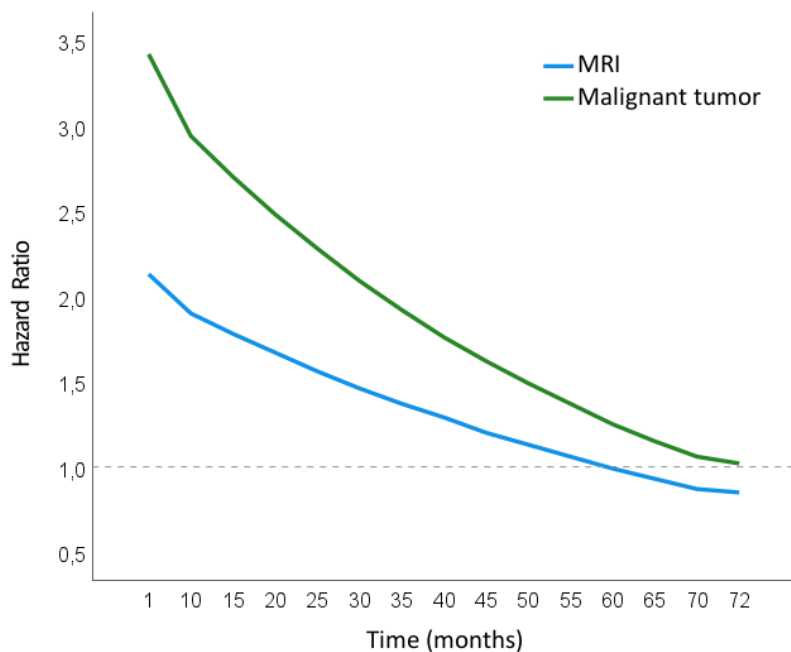


Figura 12. Riesgo de muerte en el tiempo asociado con la realización de RM y el diagnóstico previo de neoplasias. MRI: Magnetic Resonance Imaging.

El modelo por riesgos competitivos indica efectos significativos sobre la mortalidad por otras causas, debidos a la edad (edad;otras), consumo de tabaco (tabaco;otras) y tener artrosis, artritis o reumatismo (artrosis;otras), mostrados al final de la tabla 2. Estos HR son la diferencia del efecto de estas variables entre mortalidad por neoplasias y mortalidad por otras causas. Así, para edades entre 50 y 59 años y para 60 a 69 años, el riesgo de muerte por otras causas era significativamente 0,245 y 0,343 veces el riesgo de muerte por neoplasias, respectivamente, es decir, estos grupos de edad aportan más riesgo de muerte por neoplasias que por otras causas, y tener artrosis, artritis o reumatismo aporta más riesgo de muerte por otras causas que por neoplasias.

El modelo se estimó en una muestra training de 14191 sujetos, con 302 defunciones por neoplasias y 738 por otras causas, presentado un buen ajuste a los datos con Likelihood Ratio Test Chi Cuadrado de 2471 ($p < 0,001$). El modelo se validó en la muestra de testing de 6206 sujetos con 128 defunciones por neoplasias y 311 por otras causas, obteniendo una buena capacidad predictiva con C-index honesto de 0,903 (IC95% 0,876-0,930).

8.1 HALLAZGOS PRINCIPALES

En este estudio se evidencia que los participantes que presentaron infarto de miocardio, EPOC, cirrosis o disfunción hepática, trastornos mentales y aquellos mayores de 50 años, hombres, exfumadores o fumadores, con consumo nulo o casi nulo de legumbres o con un peor estado de salud autopercebido, se asociaron con un aumento significativo de riesgo de mortalidad por neoplasias. En cambio, realizar actividad física en el tiempo de ocio, tener artrosis, artritis o reumatismo, úlcera gastrointestinal o tener alergia crónica, se asocia con un menor riesgo.

8.2 COMPARACIÓN CON OTROS ESTUDIOS

Un gran estudio estadounidense reciente demostró que los hombres tuvieron una menor Incidence Rate Ratio (IRR) de cáncer (IRR 0,958), pero peor supervivencia (HR 1,56) [82]. Este hallazgo coincide con los resultados de esta cohorte, donde observamos una HR de mortalidad por neoplasias en los hombres de 1,55 (1,29-1,87). La literatura sugiere que los factores genéticos y ambientales juegan un papel importante en las diferencias observadas por sexos [83-85].

La edad se relaciona frecuentemente con un mayor riesgo de cáncer [86]. Varias publicaciones confirman un aumento del riesgo de cáncer de mama, próstata, pulmón y colorrectal a partir de los 70 años [87]. En este estudio, existe un mayor riesgo de mortalidad por neoplasias (HR 45,58, IC 95% 21,18-98,08) en los pacientes de 80 años o más. La acumulación de células senescentes y un sistema inmunológico envejecido son algunos de los factores que favorecen un entorno pro-tumoral en la población de mayor edad [88].

El tabaco es la primera causa aislada de morbi-mortalidad evitable, con un riesgo relativo (RR) general de cáncer más elevado en los fumadores que en los no fumadores (RR 1,86) [89, 90]. Según nuestros datos, el ser exfumador o fumador activo se asoció con un incremento del 44% y 82%, respectivamente, del riesgo de mortalidad por neoplasias.

Una revisión sistemática del año 2020 encontró una asociación sólida entre los niveles de actividad física más altos y una reducción del RR de cáncer de vejiga, mama, colon, endometrio, renal y gástrico de entre el 10 y 20% [46]. En esta cohorte retrospectiva, el realizar actividad física se asoció con una reducción significativa del riesgo de mortalidad por neoplasias (HR 0,49-0,57) frente a los participantes que reflejaron ser sedentarios. Se han propuesto varios mecanismos para explicar el posible efecto protector de la actividad física, incluida la reducción de los niveles circulantes de insulina y hormonas y una función inmunológica mejorada [91].

Los resultados de este estudio muestran que los participantes que nunca, o casi nunca, consumían legumbres tenían mayor riesgo de mortalidad por neoplasias (HR 2,27, IC 95%; 1,03-5,02). Estos datos van en consonancia con los publicados por el estudio PREDIMED en el año 2018, el cual apunta al alto contenido de polifenoles como responsable del probable efecto protector (HR 0,51) [92]. Otro metanálisis reciente, también relaciona la dieta rica en isoflavonas con un riesgo reducido de cáncer de endometrio (*Odds Ratio*, OR 0,81%) [93].

En este estudio, aquellos que padecieron IM tuvieron un riesgo 37% más alto de mortalidad por neoplasias frente a los que no presentaron IM. Otros trabajos sugieren que estos sujetos tienen un modesto 5-8% mayor riesgo de cáncer [94, 95]. Recientemente, una gran cohorte prospectiva noruega demostró una mayor HR de cáncer en los primeros 6 meses (HR 2,15) y a los tres años (HR 1,60) tras sufrir un IM. El cáncer colorrectal, próstata y cáncer de pulmón fueron las neoplasias más frecuentemente diagnosticadas [96]. La evidencia actual sugiere que el IM y el cáncer comparten las mismas vías moleculares de desarrollo y progresión de la enfermedad [97].

Se ha observado una reducción a la mitad del riesgo de mortalidad por neoplasias en aquellos participantes de nuestra cohorte que refirieron tener artrosis, artritis o reumatismo (HR 0,52, IC 95%: 0,70). La ENSE 11/12 no permitía distinguir entre artrosis o artritis, lo que dificulta la interpretación de los resultados. No obstante, la bibliografía sugiere un menor riesgo de cáncer de mama (RR 0,8) y de cáncer colorrectal (RR 0,8) en pacientes con historia de artritis reumatoide, sin encontrar una causa sólida que lo justifique [98, 99]. Un español del año 2008, en cambio, estimó una mayor standardized incidence ratio (SIR) de cáncer (SIR 1,23) en los pacientes con artritis reumatoide, a expensas de un incremento del riesgo de leucemia (SIR 8,8), linfoma no Hodgkin (SIR 5,4)

y adenocarcinoma de pulmón (SIR 3,5). En cuanto a la artrosis, no se ha encontrado en la literatura datos descritos que relacionen esta patología con el riesgo de mortalidad por neoplasias [100].

En este estudio, los sujetos con alergia crónica mostraron tener un menor riesgo de mortalidad por neoplasias (HR 0,65, IC 95%: 0,50-0,85). El potencial efecto protector de la alergia sobre ciertas neoplasias (cáncer de páncreas RR 0,82, glioma RR 0,61, colon HR 0,76, recto HR 0,54) se ha observado previamente en otros estudios, sugiriéndose un posible efecto antitumoral de la inmunidad mediada por IgE [101, 102]. Sin embargo, la evidencia es limitada y se requieren estudios que tengan en cuenta diferentes marcadores biológicos.

En esta cohorte, la EPOC se asocia con un incremento del 60% del riesgo de mortalidad por neoplasias (HR 1,60, IC 95%: 1,28-2,00). Se acepta de forma general que la inflamación crónica desempeña un papel clave en la patogénesis del cáncer de pulmón en los pacientes con EPOC, incrementando su incidencia entre 2 y 5 veces [103, 104].

Los sujetos de este estudio con antecedentes de UGI tuvieron un riesgo 27% menor de mortalidad por neoplasias (HR 0,73, IC 95%: 0,56-0,96) frente a los que no lo padecieron. En la literatura, parece existir un efecto protector de la úlcera duodenal contra el cáncer gástrico (0,6%) por preservación en los valores de secreción ácida [105]. Sin embargo, un estudio estadounidense del año 2014 sugiere que esta “protección”, es más bien un artefacto que refleja las diferencias en la extensión de la gastritis por *Helicobacter pylori*. Por otro lado, si está descrito de forma consistente que la úlcera gástrica se asocia con un aumento del riesgo de cáncer en la misma localización (SIR 1,8) [106]. En este estudio, la encuesta no distingue entre ambas patologías, lo que supone una limitación a la hora de extraer conclusiones.

La mayoría de los pacientes con hepatocarcinoma (HCC) tienen cirrosis hepática subyacente [107], aunque el efecto causal no está claramente definido [108]. Además, un estudio realizado en Suecia e Islandia en el año 2011 confirmó que el riesgo global para padecer cáncer, distinto al HCC, era 2-3 veces mayor en pacientes con cirrosis comparados con la población general [109]. En este estudio, la cirrosis o disfunción hepática se asoció con un incremento del 61% del riesgo de mortalidad por neoplasias (HR= 1,10-2,36).

La incidencia de cáncer en los pacientes con enfermedades mentales severas es variable. Un estudio de cohortes retrospectivo estadounidense del año 2012 sugiere que los adultos con trastornos mentales severos, como la esquizofrenia o el trastorno bipolar, presentan un mayor riesgo de cáncer total (SIR 2,6) y sobretodo cáncer de pulmón (SIR 4,1-4,7), colorrectal (SIR 3,5-4) y mama (SIR 1,9-2,9). Sugieren que estos hallazgos probablemente están en relación con factores conductuales, sociales o farmacológicos no conocidos en su totalidad [110]. De hecho, otros estudios confirman disparidades en el cribado y prevención del cáncer, así como una administración de tratamientos antineoplásicos de forma no óptima en este grupo de pacientes [110]. Los participantes de este estudio con problemas mentales mostraron el doble de riesgo de mortalidad por neoplasias (HR= 2,02, IC 95%: 1,47-2,74) que aquellos que no los presentaban.

8.3 FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Se deben tener en cuenta ciertas limitaciones al interpretar los hallazgos de este estudio. En primer lugar, su propia naturaleza retrospectiva y que algunos determinantes de salud de la encuesta englobaron, a su vez, varias patologías, lo que dificultó la interpretación de los resultados. Por otro lado, la variable respuesta de este estudio es la muerte por neoplasias, de forma global, y muerte por otras causas. Por tanto, no se pudieron evaluar los factores de riesgo asociados a los diferentes tipos tumorales. Otra limitación puede deberse a factores predictores y/o confusores no medidos en la encuesta. Como fortaleza de este estudio mencionar el gran tamaño muestral analizado, permitiendo realizar de forma adecuada la estimación y la validación del modelo, y la utilización del factor de elevación del diseño muestral complejo en el análisis, obteniendo estimaciones representativas de la población española del año 2011. La utilización de un enfoque de riesgos competitivos permite identificar diferencialmente los factores asociados a mortalidad por neoplasias y por otras causas.

9 CONCLUSIONES

1. La tasa de incidencia acumulada a 6 años para mortalidad por tumores en España es del 1,7%.
2. Existe un mayor riesgo de mortalidad por neoplasias en aquellos sujetos que padecen infarto de miocardio, EPOC, cirrosis o disfunción hepática, trastornos mentales distintos a la ansiedad o depresión y en aquellos mayores de 50 años, de sexo masculino, exfumadores o fumadores, con consumo nulo o casi nulo de legumbres o con un peor estado de salud autopercebido comparado con la población general.
3. La actividad física, las afecciones reumáticas, así como la úlcera gastrointestinal y la alergia crónica, se asocian con un menor riesgo de mortalidad por neoplasias.



Tabla S1. Descripción de las variables del estudio.

		n	%
Mortalidad	Vivo	19290	94,6%
	Tumores	340	1,7%
	Otras causas	767	3,8%
Comunidades Autónomas	Andalucía	3659	17,9%
	Aragón	588	2,9%
	Asturias	485	2,4%
	Baleares	477	2,3%
	Canarias	931	4,6%
	Cantabria	263	1,3%
	Castilla y León	1143	5,6%
	Castilla-La Mancha	918	4,5%
	Cataluña	3068	15,0%
	C. Valenciana	2233	10,9%
	Extremadura	481	2,4%
	Galicia	1254	6,1%
	Madrid	2804	13,7%
	Murcia, Región de	649	3,2%
	Navarra	278	1,4%
País Vasco	961	4,7%	
Rioja	141	0,7%	
Ceuta-Melilla	62	0,3%	
Edad	< 50	12015	58,9%
	50-59	3106	15,2%
	60-69	2393	11,7%
	70-79	1767	8,7%
	>= 80	1115	5,5%
Sexo	Hombre	9942	48,7%
	Mujer	10455	51,3%
Clase social	Clase social I	2185	10,7%
	Clase social II	1498	7,3%
	Clase social III	3646	17,9%
	Clase social IV	3046	14,9%
	Clase social V	6482	31,8%
	Clase social VI	3003	14,7%
	No consta	538	2,6%
IMC	Normal	9019	44,2%
	Sobrepeso	6803	33,4%
	Obesidad	3144	15,4%
	NS/NC	1431	7,0%
País de nacimiento	España	17470	85,7%
	Extranjero	2927	14,3%
Estado civil	Soltero	6573	32,2%
	Casado	11398	55,9%
	Viudo	1460	7,2%
	Separado	364	1,8%
	Divorciado	604	3,0%
Nivel de estudios	Universitarios	3280	16,1%
	Formación profesional	3126	15,3%
	Bachiller	2680	13,1%
	Secundarios	6848	33,6%
	Primarios o menos	4462	21,9%
Ingreso mensual neto	NS/NC	5441	26,7%
	> 2251 €	3195	15,7%

	1551-2250 €	3206	15,7%
	1051-1550 €	3765	18,5%
	801-1050 €	2077	10,2%
	< 800 €	2713	13,3%
Tabaco	Nunca	10908	53,5%
	Exfumador/a	3971	19,5%
	Fumador/a	5518	27,1%
Exposición al tabaco	Nunca	16250	79,7%
	< 1h / día	1567	7,7%
	> 1h / día	2581	12,7%
Riesgo alcohol	No bebe	10857	53,2%
	Bajo riesgo < 20/40 gr	9029	44,3%
	Riesgo > 20/40 gr	511	2,5%
Horas de sueño	> 9h / día	1226	6,0%
	7-9 h / día	14643	71,8%
	< 7 h / día	4528	22,2%
Actividad diaria principal	Sentado la mayor parte	8161	40,0%
	De pie la mayor parte	9199	45,1%
	Tareas con algún esfuerzo	3038	14,9%
Actividad física	Sedentario	9051	44,4%
	Actividad física ocasional	6735	33,0%
	Actividad física frecuente	2668	13,1%
	Entrenamiento deportivo	1943	9,5%
Desayuno	En casa	17288	84,8%
	Fuera de casa	2335	11,4%
	No suelo desayunar	774	3,8%
Consumo de fruta	A diario	12427	60,9%
	> 3 veces / semana	3957	19,4%
	1-2 veces / semana	2274	11,1%
	< 1 vez / semana	787	3,9%
	Nunca o casi nunca	953	4,7%
Consumo de verdura, ensaladas y hortalizas	A diario	9566	46,9%
	> 3 veces / semana	6990	34,3%
	1-2 veces / semana	2761	13,5%
	< 1 vez / semana	690	3,4%
	Nunca o casi nunca	390	1,9%
Consumo de legumbres	A diario	312	1,5%
	> 3 veces / semana	4738	23,2%
	1-2 veces / semana	12161	59,6%
	< 1 vez / semana	2400	11,8%
	Nunca o casi nunca	786	3,9%
Consumo de lácteos	A diario	17231	84,5%
	> 3 veces / semana	1557	7,6%
	1-2 veces / semana	702	3,4%
	< 1 vez / semana	348	1,7%
	Nunca o casi nunca	559	2,7%
Consumo de dulces	A diario	5924	29,0%
	> 3 veces / semana	3105	15,2%
	1-2 veces / semana	3708	18,2%
	< 1 vez / semana	3278	16,1%
	Nunca o casi nunca	4382	21,5%
Comida rápida	A diario	360	1,8%
	> 3 veces / semana	919	4,5%
	1-2 veces / semana	4078	20,0%
	< 1 vez / semana	4861	23,8%
	Nunca o casi nunca	10180	49,9%
Higiene dental	3 o mas veces / día	7758	38,0%
	2 veces / día	6738	33,0%
	1 vez / día	4034	19,8%
	Nunca o ocasionalmente	1866	9,1%
Estado de salud autopercebido	Muy bueno	4396	21,6%
	Bueno	10413	51,0%
	Regular	4065	19,9%
	Malo	1224	6,0%
	Muy malo	299	1,5%

EuroQol-5D EVA	> 75 puntos	13425	65,8%
	50-75 puntos	5401	26,5%
	< 50 puntos	1570	7,7%
Alguna enfermedad crónica	No	11823	58,0%
	Si	8574	42,0%
HTA	No	16119	79,0%
	Si	4278	21,0%
IAM	No	19997	98,0%
	Si	400	2,0%
Otras enfermedades del corazón	No	19226	94,3%
	Si	1171	5,7%
Varices	No	18087	88,7%
	Si	2310	11,3%
Artrosis o artritis	No	16663	81,7%
	Si	3734	18,3%
Dolor cervical crónico	No	17053	83,6%
	Si	3344	16,4%
Dolor lumbar crónico	No	16427	80,5%
	Si	3970	19,5%
Alergia crónica	No	17921	87,9%
	Si	2476	12,1%
Asma alérgica	No	19359	94,9%
	Si	1038	5,1%
EPOC	No	19459	95,4%
	Si	938	4,6%
DM	No	18932	92,8%
	Si	1465	7,2%
Úlcera GI	No	19545	95,8%
	Si	852	4,2%
Incontinencia urinaria	No	19710	96,6%
	Si	687	3,4%
Colesterol alto	No	16617	81,5%
	Si	3780	18,5%
Cataratas	No	18779	92,1%
	Si	1618	7,9%
Problemas cutáneos	No	19432	95,3%
	Si	965	4,7%
Estreñimiento	No	19572	96,0%
	Si	825	4,0%
Cirrosis o disfunción hepática	No	20195	99,0%
	Si	202	1,0%
Depresión	No	18918	92,7%
	Si	1479	7,3%
Ansiedad	No	18836	92,3%
	Si	1561	7,7%
Otros problemas mentales	No	20109	98,6%
	Si	288	1,4%
Ictus	No	20163	98,9%
	Si	234	1,1%
Migraña	No	18419	90,3%
	Si	1978	9,7%
Hemorroides	No	19200	94,1%
	Si	1197	5,9%
Tumores malignos	0	19822	97,2%
	1	575	2,8%
Osteoporosis	No	19570	95,9%
	Si	827	4,1%
Problemas tiroideos	No	19324	94,7%
	Si	1073	5,3%
Lesiones por accidentes	No	19300	94,6%
	Si	1097	5,4%
Accidentes en el último año	No	18699	91,7%
	Si	1698	8,3%
Salud mental	Ausencia psicopatología	17796	87,2%

	Sospecha	994	4,9%
	Presencia psicopatología	1367	6,7%
	NS/NC	240	1,2%
Limitación de la actividad en las últimas 2 semanas	No	18077	88,6%
	Si	2320	11,4%
Reposo en cama en las últimas 2 semanas	No	19297	94,6%
	Si	1100	5,4%
Limitación de la actividad física en los últimos 6 meses	Gravemente limitado	672	3,3%
	Limitado no-grave	3238	15,9%
	Nada limitado	16487	80,8%
Uso de gafas o lentillas	No	7953	39,0%
	Si	12444	61,0%
Uso de audífonos	No	19764	96,9%
	Si	633	3,1%
Ingreso hospitalario en el último año	No	18702	91,7%
	Si	1695	8,3%
Consulta en atención primaria en el último mes	No	14678	72,0%
	Si	5719	28,0%
Visitas a otros especialistas en el último mes	No	17330	85,0%
	Si	3067	15,0%
Hospitalización en el último año	No	18858	92,5%
	Si	1539	7,5%
Visitar a urgencias en el último año	No	14926	73,2%
	Si	5471	26,8%
Fisioterapeuta en el último año	No	18297	89,7%
	Si	2100	10,3%
Psicólogo en el último año	No	19700	96,6%
	Si	697	3,4%
Radiografía en el último año	No	14831	72,7%
	Si	5566	27,3%
TAC o escáner en el último año	No	18861	92,5%
	Si	1536	7,5%
Ecografía en el último año	No	17472	85,7%
	Si	2925	14,3%
Resonancia magnética en el último año	0	18884	92,6%
	1	1513	7,4%
Vacuna de la gripe	No	16610	81,4%
	Si	3787	18,6%

IMC: índice de masa corporal; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; DM: diabetes mellitus; GI: gastrointestinal (estómago y duodeno).

Tabla S2. Tasas de incidencia acumulada a 6 años para mortalidad por tumores y mortalidad por otras causas según características demográficas, otras patologías crónicas, calidad de vida y el uso de los servicios sanitarios.

		Viva		Mortalidad tumores		Mortalidad otras causas		p-valor
		n	%	n	%	n	%	
Comunidades Autónomas	Andalucía	3431	93,8%	68	1,9%	160	4,4%	0,043
	Aragón	553	94,0%	12	2,1%	23	3,9%	
	Asturias	447	92,1%	12	2,4%	27	5,5%	
	Baleares	453	94,9%	3	0,6%	22	4,5%	
	Canarias	887	95,3%	10	1,1%	33	3,6%	
	Cantabria	251	95,4%	4	1,3%	9	3,3%	
	Castilla y León	1052	92,0%	29	2,6%	62	5,4%	
	Castilla-La Mancha	863	94,0%	16	1,7%	39	4,3%	
	Cataluña	2934	95,6%	46	1,5%	88	2,9%	
	C. Valenciana	2118	94,8%	39	1,8%	76	3,4%	
	Extremadura	451	93,8%	11	2,2%	19	4,0%	
	Galicia	1190	94,9%	19	1,5%	45	3,6%	
	Madrid	2670	95,2%	40	1,4%	94	3,4%	

	Murcia	622	95,7%	6	0,9%	22	3,4%	
	Navarra	266	95,5%	6	2,0%	7	2,5%	
	País Vasco	911	94,8%	17	1,7%	34	3,5%	
	Rioja	132	93,8%	3	1,9%	6	4,3%	
	Ceuta-Melilla	59	96,3%	1	1,2%	2	2,5%	
Sexo	Hombre	9349	94,0%	208	2,1%	386	3,9%	<0,001
	Mujer	9941	95,1%	132	1,3%	382	3,7%	
Edad	< 50	11950	99,5%	23	0,2%	42	0,4%	<0,001
	50-59	3015	97,1%	59	1,9%	32	1,0%	
	60-69	2238	93,5%	71	3,0%	84	3,5%	
	70-79	1492	84,4%	89	5,0%	187	10,6%	
	>= 80	595	53,3%	98	8,8%	423	37,9%	
Clase social	Clase social I	2091	95,7%	31	1,4%	63	2,9%	<0,001
	Clase social II	1439	96,1%	24	1,6%	35	2,3%	
	Clase social III	3466	95,1%	65	1,8%	115	3,1%	
	Clase social IV	2869	94,2%	62	2,0%	116	3,8%	
	Clase social V	6108	94,2%	102	1,6%	272	4,2%	
	Clase social VI	2823	94,0%	48	1,6%	132	4,4%	
	No consta	496	92,2%	8	1,4%	35	6,4%	
IMC	Normal	8721	96,7%	103	1,1%	195	2,2%	<0,001
	Sobrepeso	6450	94,8%	134	2,0%	220	3,2%	
	Obesidad	2922	92,9%	57	1,8%	165	5,2%	
	NS/NC	1197	83,7%	46	3,2%	188	13,1%	
PN	España	16417	94,0%	316	1,8%	737	4,2%	<0,001
	Extranjero	2873	98,2%	23	0,8%	31	1,1%	
Estado civil	Soltero	6449	98,1%	34	0,5%	89	1,4%	<0,001
	Casado	10810	94,8%	220	1,9%	367	3,2%	
	Viudo	1098	75,2%	68	4,7%	293	20,1%	
	Separado	347	95,5%	8	2,2%	8	2,3%	
	Divorciado	586	97,0%	8	1,4%	10	1,6%	
Nivel de estudios	Universitarios	3193	97,3%	37	1,1%	50	1,5%	<0,001
	Formación profesional	3074	98,3%	25	0,8%	28	0,9%	
	Bachiller	2608	97,3%	34	1,3%	38	1,4%	
	Secundarios	6598	96,4%	81	1,2%	169	2,5%	
	Primarios o menos	3816	85,5%	163	3,6%	483	10,8%	
IMN	NS/NC	5174	95,1%	84	1,5%	183	3,4%	<0,001
	> 2251 €	3107	97,2%	33	1,0%	56	1,7%	
	1551-2250 €	3086	96,2%	37	1,2%	83	2,6%	
	1051-1550 €	3553	94,4%	65	1,7%	147	3,9%	
	801-1050 €	1943	93,6%	33	1,6%	100	4,8%	
	< 800 €	2426	89,4%	88	3,2%	199	7,3%	
Tabaco	Nunca	10280	94,3%	149	1,4%	478	4,4%	<0,001
	Exfumador/a	3652	92,0%	118	3,0%	201	5,1%	
	Fumador/a	5357	97,1%	72	1,3%	89	1,6%	
ET	Nunca	15274	94,0%	296	1,8%	680	4,2%	<0,001
	< 1h / día	1508	96,3%	21	1,4%	37	2,4%	
	> 1h / día	2508	97,2%	22	0,9%	50	1,9%	
Alcohol	No bebe	10124	93,2%	197	1,8%	536	4,9%	<0,001
	Bajo riesgo < 20/40 gr	8679	96,1%	134	1,5%	216	2,4%	
	Riesgo > 20/40 gr	487	95,4%	8	1,6%	15	3,0%	
Horas de sueño	> 9h / día	1025	83,6%	39	3,2%	162	13,2%	<0,001
	7-9 h / día	14030	95,8%	204	1,4%	409	2,8%	
	< 7 h / día	4234	93,5%	97	2,1%	196	4,3%	
APD	Sentado la mayor parte	7351	90,1%	199	2,4%	610	7,5%	<0,001
	De pie la mayor parte	8958	97,4%	115	1,2%	126	1,4%	
	Tareas con algún esfuerzo	2980	98,1%	26	0,8%	31	1,0%	
Actividad física tiempo de ocio	Sedentario	8267	91,3%	203	2,2%	581	6,4%	<0,001
	Actividad física ocasional	6465	96,0%	119	1,8%	151	2,2%	
	Actividad física frecuente	2641	99,0%	10	0,4%	17	0,6%	
	Entrenamiento deportivo	1916	98,6%	9	0,4%	18	0,9%	
Desayuno	En casa	16243	94,0%	322	1,9%	723	4,2%	<0,001
	Fuera de casa	2287	98,0%	12	0,5%	35	1,5%	
	No suelo desayunar	760	98,1%	6	0,8%	9	1,1%	
Fruta	A diario	11655	93,8%	225	1,8%	547	4,4%	<0,001

	> 3 veces / semana	3774	95,4%	64	1,6%	118	3,0%	
	1-2 veces / semana	2185	96,1%	27	1,2%	61	2,7%	
	< 1 vez / semana	761	96,8%	11	1,4%	15	1,9%	
	Nunca o casi nunca	914	95,9%	13	1,3%	26	2,7%	
Verduras	A diario	9053	94,6%	143	1,5%	371	3,9%	0,188
	> 3 veces / semana	6595	94,3%	135	1,9%	260	3,7%	
	1-2 veces / semana	2622	95,0%	48	1,7%	91	3,3%	
	< 1 vez / semana	657	95,2%	9	1,2%	24	3,5%	
	Nunca o casi nunca	363	93,0%	6	1,4%	22	5,5%	
Legumbres	A diario	298	95,5%	4	1,2%	10	3,3%	0,076
	> 3 veces / semana	4449	93,9%	86	1,8%	203	4,3%	
	1-2 veces / semana	11515	94,7%	200	1,6%	446	3,7%	
	< 1 vez / semana	2290	95,4%	41	1,7%	69	2,9%	
	Nunca o casi nunca	737	93,8%	10	1,2%	39	5,0%	
Lácteos	A diario	16281	94,5%	291	1,7%	659	3,8%	0,045
	> 3 veces / semana	1487	95,5%	20	1,3%	50	3,2%	
	1-2 veces / semana	677	96,3%	5	0,7%	21	2,9%	
	< 1 vez / semana	328	94,2%	7	2,1%	13	3,7%	
	Nunca o casi nunca	517	92,5%	17	3,0%	25	4,5%	
Dulces	A diario	5587	94,3%	95	1,6%	243	4,1%	<0,001
	> 3 veces / semana	2977	95,9%	36	1,2%	91	2,9%	
	1-2 veces / semana	3532	95,3%	56	1,5%	120	3,2%	
	< 1 vez / semana	3134	95,6%	55	1,7%	89	2,7%	
	Nunca o casi nunca	4060	92,6%	97	2,2%	225	5,1%	
Comida rápida	A diario	358	99,6%	0	0,0%	1	0,4%	<0,001
	> 3 veces / semana	904	98,4%	5	0,5%	10	1,1%	
	1-2 veces / semana	4017	98,5%	23	0,6%	37	0,9%	
	< 1 vez / semana	4764	98,0%	40	0,8%	57	1,2%	
	Nunca o casi nunca	9246	90,8%	272	2,7%	662	6,5%	
Higiene dental	3 o mas veces / día	7523	97,0%	87	1,1%	148	1,9%	<0,001
	2 veces / día	6449	95,7%	99	1,5%	190	2,8%	
	1 vez / día	3731	92,5%	93	2,3%	210	5,2%	
	Nunca o ocasionalmente	1587	85,1%	60	3,2%	219	11,7%	
ESA	Muy bueno	4353	99,0%	18	0,4%	26	0,6%	<0,001
	Bueno	10116	97,1%	114	1,1%	183	1,8%	
	Regular	3651	89,8%	122	3,0%	293	7,2%	
	Malo	966	78,9%	64	5,2%	195	15,9%	
	Muy malo	204	68,4%	23	7,5%	72	24,0%	
EQ5D EVA	> 75 puntos	13132	97,8%	123	0,9%	170	1,3%	<0,001
	50-75 puntos	4946	91,6%	136	2,5%	319	5,9%	
	< 50 puntos	1212	77,2%	80	5,1%	278	17,7%	
EC	No	11578	97,9%	101	0,9%	144	1,2%	<0,001
	Si	7712	89,9%	239	2,8%	623	7,3%	
HTA	No	15566	96,6%	191	1,2%	362	2,2%	<0,001
	Si	3724	87,0%	148	3,5%	406	9,5%	
IAM	No	19007	95,1%	311	1,6%	679	3,4%	<0,001
	Si	283	70,7%	29	7,2%	89	22,1%	
OPC	No	18382	95,6%	301	1,6%	544	2,8%	<0,001
	Si	908	77,6%	39	3,3%	223	19,1%	
Varices	No	17200	95,1%	287	1,6%	599	3,3%	<0,001
	Si	2090	90,5%	52	2,3%	168	7,3%	
Artrosis	No	16101	96,6%	209	1,3%	353	2,1%	<0,001
	Si	3189	85,4%	131	3,5%	414	11,1%	
DCC	No	16252	95,3%	259	1,5%	542	3,2%	<0,001
	Si	3038	90,9%	81	2,4%	225	6,7%	
DLC	No	15682	95,5%	243	1,5%	503	3,1%	<0,001
	Si	3608	90,9%	97	2,4%	264	6,7%	
Alergia crónica	No	16899	94,3%	306	1,7%	716	4,0%	<0,001
	Si	2391	96,6%	34	1,4%	51	2,1%	
Asma	No	18337	94,7%	316	1,6%	706	3,6%	<0,001
	Si	953	91,8%	23	2,2%	61	5,9%	
EPOC	No	18552	95,3%	291	1,5%	617	3,2%	<0,001
	Si	738	78,7%	49	5,2%	151	16,1%	
DM	No	18092	95,6%	281	1,5%	559	3,0%	<0,001
	Si	1198	81,8%	58	4,0%	208	14,2%	

Úlcera GI	No	18534	94,8%	312	1,6%	699	3,6%	<0,001
	Si	756	88,7%	28	3,2%	69	8,1%	
IU	No	18815	95,5%	298	1,5%	597	3,0%	<0,001
	Si	475	69,1%	42	6,1%	170	24,8%	
Colesterol alto	No	15828	95,3%	232	1,4%	556	3,3%	<0,001
	Si	3462	91,6%	107	2,8%	211	5,6%	
Cataratas	No	18067	96,2%	246	1,3%	466	2,5%	<0,001
	Si	1223	75,6%	94	5,8%	301	18,6%	
PC	No	18408	94,7%	319	1,6%	705	3,6%	<0,001
	Si	882	91,4%	21	2,1%	63	6,5%	
Estreñimiento	No	18588	95,0%	308	1,6%	676	3,5%	<0,001
	Si	702	85,1%	32	3,8%	92	11,1%	
Cirrosis	No	19126	94,7%	326	1,6%	743	3,7%	<0,001
	Si	163	80,8%	14	6,9%	25	12,3%	
Depresión	No	17986	95,1%	296	1,6%	636	3,4%	<0,001
	Si	1304	88,2%	44	3,0%	131	8,9%	
Ansiedad	No	17858	94,8%	305	1,6%	673	3,6%	<0,001
	Si	1431	91,7%	35	2,2%	95	6,1%	
OPM	No	19098	95,0%	326	1,6%	684	3,4%	<0,001
	Si	192	66,5%	13	4,6%	83	28,9%	
Ictus	No	19133	94,9%	328	1,6%	702	3,5%	<0,001
	Si	157	67,0%	12	5,1%	65	27,9%	
Migraña	No	17413	94,5%	310	1,7%	695	3,8%	0,736
	Si	1877	94,9%	29	1,5%	72	3,6%	
Hemorroides	No	18199	94,8%	316	1,6%	685	3,6%	<0,001
	Si	1091	91,2%	24	2,0%	82	6,9%	
Tumores	No	18852	95,1%	260	1,3%	709	3,6%	<0,001
	Si	438	76,1%	79	13,8%	58	10,2%	
Osteoporosis	No	18606	95,1%	307	1,6%	657	3,4%	<0,001
	Si	684	82,7%	33	4,0%	110	13,3%	
Tiroides	No	18281	94,6%	323	1,7%	720	3,7%	0,499
	Si	1009	94,1%	16	1,5%	47	4,4%	
LA	No	18265	94,6%	316	1,6%	719	3,7%	0,201
	Si	1025	93,4%	24	2,1%	48	4,4%	
Accidentes UA	No	17700	94,7%	316	1,7%	684	3,7%	0,021
	Si	1590	93,6%	24	1,4%	84	4,9%	
Salud mental	Ausencia psicopatología	17007	95,6%	265	1,5%	524	2,9%	<0,001
	Sospecha	930	93,6%	20	2,0%	44	4,4%	
	Presencia psicopatología	1184	86,6%	49	3,6%	134	9,8%	
	NS/NC	169	70,3%	6	2,6%	65	27,1%	
LAF 2S	No	17266	95,5%	254	1,4%	557	3,1%	<0,001
	Si	2024	87,2%	86	3,7%	210	9,1%	
RC 2S	No	18346	95,1%	299	1,5%	652	3,4%	<0,001
	Si	944	85,8%	41	3,7%	115	10,5%	
Limitación AF 6M	Gravemente limitado	430	64,0%	45	6,7%	197	29,3%	<0,001
	Limitado no-grave	2866	88,5%	114	3,5%	258	8,0%	
	Nada limitado	15994	97,0%	181	1,1%	312	1,9%	
Gafas o lentillas	No	7721	97,1%	58	0,7%	174	2,2%	<0,001
	Si	11569	93,0%	282	2,3%	593	4,8%	
Audifono	No	18763	94,9%	323	1,6%	677	3,4%	<0,001
	Si	527	83,1%	17	2,7%	90	14,2%	
IH UA	No	17855	95,5%	266	1,4%	580	3,1%	<0,001
	Si	1435	84,6%	73	4,3%	187	11,0%	
Visita AP UM	No	14085	96,0%	190	1,3%	403	2,7%	<0,001
	Si	5205	91,0%	150	2,6%	364	6,4%	
Visita a especialistas UM	No	16497	95,2%	250	1,4%	583	3,4%	<0,001
	Si	2793	91,1%	89	2,9%	184	6,0%	
Hospital de día UA	No	17901	94,9%	287	1,5%	670	3,6%	<0,001
	Si	1389	90,3%	53	3,4%	97	6,3%	
Visita a urgencias UA	No	14236	95,4%	234	1,6%	456	3,1%	<0,001
	Si	5054	92,4%	106	1,9%	311	5,7%	
Fisioterapeuta UA	No	17264	94,4%	317	1,7%	716	3,9%	<0,001

	Si	2026	96,5%	22	1,1%	52	2,5%	
Psicólogo UA	No	18634	94,6%	333	1,7%	733	3,7%	0,116
	Si	656	94,1%	7	1,0%	34	4,9%	
Radiografía UA	No	14173	95,6%	203	1,4%	455	3,1%	<0,001
	Si	5117	91,9%	137	2,5%	312	5,6%	
TAC o escáner UA	No	17976	95,3%	255	1,3%	630	3,3%	<0,001
	Si	1314	85,5%	85	5,5%	137	8,9%	
Ecografía UA	No	16594	95,0%	243	1,4%	634	3,6%	<0,001
	Si	2696	92,2%	96	3,3%	133	4,5%	
Resonancia UA	No	17926	94,9%	279	1,5%	679	3,6%	<0,001
	Si	1364	90,1%	61	4,0%	88	5,8%	
Vacuna gripe	No	16123	97,1%	185	1,1%	302	1,8%	<0,001
	Si	3167	83,6%	154	4,1%	466	12,3%	

IMC: índice de masa corporal; PN: país de nacimiento; IMN: ingreso mensual neto; ET: exposición al tabaco; APD: actividad principal del día; ESA: estado de salud autopercebido; EC: enfermedad crónica; OPC: otros problemas mentales; DCC: dolor cervical crónico; DLC: dolor lumbar crónico; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; DM: diabetes mellitus; GI: gastrointestinal (estómago y duodeno); IU: incontinencia urinaria, PC: problemas cutáneos; OPM: otros problemas mentales; LA: lesiones accidentales; UA: último año; LAF: limitación de la actividad física; 2S: últimas dos semanas; RC: reposo en cama; 6M: últimos 6 meses; IH: ingreso hospitalario; AP: atención primaria; UM: último mes.



1. Enfermedades no transmisibles. Organización Mundial de la Salud; Available online: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/noncommunicable-diseases> (accessed on 25 May 2022).
2. Bray F, Laversanne M, Weiderpass E, Soerjomataram I. The ever-increasing importance of cancer as a leading cause of premature death worldwide. *Cancer*. In press.
3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi: 10.3322/caac.21492.
4. Ferlay J, Laversanne M, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Tomorrow. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/tomorrow>, accessed [10 October 2021].
5. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Soerjomataram I, Bray F (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, accessed [25 September 2021].
6. Berger AH, Pandolfi PP. Cancer Susceptibility Syndromes. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology. 8th ed. 2011; 161–172.
7. Las cifras del cáncer en España 2021. Sociedad Española de Oncología Médica. ISBN: 978-84-09-27704-9. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espnaha_2021.pdf
8. ECIS - European Cancer Information System. From <https://ecis.jrc.ec.europa.eu>, accessed on 02/November/2021. European Union, 2021.
9. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D et al.; EUROCORE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EUROCORE-5-a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014 Jan;15(1):23-34.

10. Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2022. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), 2022. Disponible en: <https://redecn.org/storage/documents/873877e1-af1b-43fe-8d97-0ee1434fe261.pdf>
11. Las cifras del cáncer en España 2022. Sociedad Española de Oncología Médica. ISBN: 978-84-09-27704-9. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
12. Manual SEOM de prevención y diagnóstico precoz del cáncer. Capítulo: prevención primaria; factores de riesgo para cáncer. 2018.
13. Información sobre el cáncer. Consejo genético. SEOM. Disponible en: <https://www.seom.org/es/informacion-sobre-el-cancer/consejo-genetico>.
14. Yoshida R. Hereditary breast and ovarian cancer (HBOC): review of its molecular characteristics, screening, treatment, and prognosis. *Breast Cancer*. 2021 Nov;28(6):1167-1180.
15. Pilié PG, Tang C, Mills GB, Yap TA. State-of-the-art strategies for targeting the DNA damage response in cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019 Feb;16(2):81-104. doi: 10.1038/s41571-018-0114-z. PMID: 30356138; PMCID: PMC8327299.
16. Kim SE, Paik HY, Yoon H, Lee JE, Kim N, Sung MK. Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. *World J Gastroenterol*. 2015 May 7;21(17):5167-75.
17. Iwatsubo T, Ishihara R, Morishima T, Maekawa A, Nakagawa K, Arao M, Ohmori M, Iwagami H, Matsuno K, Inoue S, Nakahira H, Matsuura N, Shichijo S, Kanesaka T, Yamamoto S, Takeuchi Y, Higashino K, Uedo N, Miyashiro I, Higuchi K, Fujii T. Impact of age at diagnosis of head and neck cancer on incidence of metachronous cancer. *BMC Cancer*. 2019 Jan 3;19(1):3.
18. Ward E, Jemal A, Cokkinides V, Singh GK, Cardinez C, Ghafoor A, Thun M. Cancer disparities by race/ethnicity and socioeconomic status. *CA Cancer J Clin*. 2004 Mar-Apr;54(2):78-93.
19. Engeland A, Tretli S, Bjørge T. Height, body mass index, and ovarian cancer: a follow-up of 1.1 million Norwegian women. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Aug 20;95(16):1244-8.
20. Green J, Cairns BJ, Casabonne D, Wright FL, Reeves G, Beral V; Million Women Study collaborators. Height and cancer incidence in the Million Women Study: prospective cohort, and meta-analysis of prospective studies of height and total cancer risk. *Lancet Oncol*. 2011 Aug;12(8):785-94.
21. International Agency for Research on Cancer; 2014. Edited by Bernard W. Stewart and Christopher P. ISBN 978-92-832-0443-5.

22. Marzo-Castillejo M, Vela-Vallespín C, Bellas-Beceiro B, Bartolomé-Moreno C, Ginés-Díaz Y, Melús-Palazón E. Grupos de Expertos de Cáncer del PAPPS. Recomendaciones de Prevención del Cáncer. Actualización PAPPS 2020 [PAPPS Cancer Expert Group. Cancer Prevention Recommendations. 2020 PAPPS update]. *Aten Primaria*. 2020 Nov;52 Suppl 2(Suppl 2):44-69. Spanish. doi: 10.1016/j.aprim.2020.09.003.
23. Benhamou S. Les cancers liés au tabac [Cancers related to tobacco smoking]. *Rev Prat*. 1993;43(10):1214-7. French.
24. Benhamou CA, Laraqui N, Touhami M, Chekkoury A, Benchakroun Y, Samlali R, Kahlain A. Tabac et cancer du larynx: enquête prospective à propos de 58 malades [Tobacco and cancer of the larynx: a prospective survey of 58 patients]. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)*. 1992;113(4):285-8. French.
25. Mur Pastor P. Tabaco y leucemia [Tobacco and leukemia]. *Gac Sanit*. 1991;5(23):87-92. Spanish.
26. Chinmay J, C Marshall, Harpreet Singh, Richard Goodall, Joseph Shalhoub, Omar Al Omari, Justin D Saliccioli, Carey C Thomson. Lung cancer mortality in Europe and the United States between 2000 and 2017: an observational analysis. *ERJ Open Research* Jan 2021, 00311 2021.
27. Thun MJ, Carter BD, Feskanich D, Freedman ND, Prentice R, Lopez AD, Hartge P, Gapstur SM. 50-year trends in smoking-related mortality in the United States. *N Engl J Med*. 2013 Jan 24;368(4):351-64.
28. Spires M, Rutkow L, Feldhaus I, Cohen JE. The World Health Organization's MPOWER framework and international human rights treaties: an opportunity to promote global tobacco control. *Public Health*. 2014 Jul;128(7):665-7.
29. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol*. 2009 Apr-May;45(4-5):309-16.
30. World Health Organization. A guide for tobacco users to quit. World Health Organization, 2014. ISBN 978 92 4 150693 9.
31. Alcohol and cancer in the WHO European Region: an appeal for the better prevention. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
32. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, Scotti L, Jenab M, Turati F, Pasquali E, Pelucchi C, Galeone C, Bellocco R, Negri E, Corrao G, Boffetta P, La Vecchia C. Alcohol consumption and site-specific cancer risk: a comprehensive dose-response meta-analysis. *Br J Cancer*. 2015 Feb 3;112(3):580-93.

33. LoConte NK, Brewster AM, Kaur JS, Merrill JK, Alberg AJ. Alcohol and Cancer: A Statement of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2018 Jan 1;36(1):83-93.
34. Wu C, Wang Z, Song X, Feng XS, Abnet CC, He J, Hu N, Zuo XB, et al. Joint analysis of three genome-wide association studies of esophageal squamous cell carcinoma in Chinese populations. *Nat Genet*. 2014 Sep;46(9):1001-1006.
35. Grewal P, Viswanathan VA. Liver cancer and alcohol. *Clin Liver Dis*. 2012 Nov;16(4):839-50.
36. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, Negri E, Straif K, Romieu I, La Vecchia C, Boffetta P, Jenab M. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol*. 2011 Sep;22(9):1958-1972. doi: 10.1093/annonc/mdq653. Epub 2011 Feb 9.
37. Cao Y, Willett WC, Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci EL. Light to moderate intake of alcohol, drinking patterns, and risk of cancer: results from two prospective US cohort studies. *BMJ*. 2015 Aug 18;351:h4238. doi: 10.1136/bmj.h4238.
38. Hashibe M, Brennan P, Chuang SC, Boccia S, et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Feb;18(2):541-50.
39. The Lancet. Alcohol and cancer. *Lancet*. 2017 Nov 18;390(10109):2215. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32868-4.
40. Instituto Nacional de Estadística. Encuesta Europea de Salud en España (ESEE), 2020. Disponible en: https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/EncuestaEuropea/EncuestaEuropea2020/EESE2020_inf_evol_princip_result.pdf.
41. van Elstrand D, Neefjes J. Bacterial infections and cancer. *EMBO Rep*. 2018 Nov;19(11):e46632.
42. Matthews CE, Moore SC, Arem H, Cook MB, Trabert B, Håkansson N et al. Amount and Intensity of Leisure-Time Physical Activity and Lower Cancer Risk. *J Clin Oncol*. 2020;38(7):686-697.
43. Moore SC, Lee IM, Weiderpass E, Campbell PT, Sampson JN, Kitahara CM et al. Association of Leisure-Time Physical Activity With Risk of 26 Types of Cancer in 1.44 Million Adults. *JAMA Intern Med*. 2016;176(6):816-25.
44. Inoue M, Yamamoto S, Kurahashi N, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Daily total physical activity level and

total cancer risk in men and women: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Am J Epidemiol.* 2008;168(4):391-403.

45. Harvard Report on Cancer Prevention. Volume 1: Causes of human cancer. *Cancer Causes Control.* 1996;7 Suppl 1:S3-59.

46. McTiernan A, Friedenreich CM, Katzmarzyk PT, Powell KE, Macko R, Buchner D, et al. PHYSICAL ACTIVITY GUIDELINES ADVISORY COMMITTEE*. Physical Activity in Cancer Prevention and Survival: A Systematic Review. *Med Sci Sports Exerc.* 2019 Jun;51(6):1252-1261.

47. European Core Health Indicators (ECHI). From https://ec.europa.eu/health/indicators_data/indicators_es accessed on 09/September/2021. Comisión Europea.

48. Rock CL, Thomson C, Gansler T, Gapstur SM, McCullough ML, Patel AV, Andrews KS, Bandera EV, Spees CK, Robien K, Hartman S, Sullivan K, Grant BL, Hamilton KK, Kushi LH, Caan BJ, Kibbe D, Black JD, Wiedt TL, McMahon C, Sloan K, Doyle C. American Cancer Society guideline for diet and physical activity for cancer prevention. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(4):245-271.

49. Grosso G, Bella F, Godos J, Sciacca S, Del Rio D, Ray S, Galvano F, Giovannucci EL. Possible role of diet in cancer: systematic review and multiple meta-analyses of dietary patterns, lifestyle factors, and cancer risk. *Nutr Rev.* 2017;75(6):405-419.

50. Benetou V, Trichopoulou A, Orfanos P, Naska A, Lagiou P, Boffetta P, Trichopoulos D; Greek EPIC cohort. Conformity to traditional Mediterranean diet and cancer incidence: the Greek EPIC cohort. *Br J Cancer.* 2008;99(1):191-5.

51. Couto E, Boffetta P, Lagiou P, Ferrari P, Buckland G, Overvad K et al. Mediterranean dietary pattern and cancer risk in the EPIC cohort. *Br J Cancer.* 2011;104(9):1493-9. doi: 10.1038/bjc.2011.106.

52. Le LT, Sabaté J. Beyond meatless, the health effects of vegan diets: findings from the Adventist cohorts. *Nutrients.* 2014;6(6):2131-47.

53. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021; 71:7.

54. Whiteman DC, Whiteman CA, Green AC. Childhood sun exposure as a risk factor for melanoma: a systematic review of epidemiologic studies. *Cancer Causes Control.* 2001 Jan;12(1):69-82.

55. Schwartz AG, Cote ML. Epidemiology of Lung Cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2016;893:21-41.

56. Maier A, Wiedemann J, Rapp F, Papenfuß F, Rödel F, Hehlhans S, Gaipf US, Kraft G, Fournier C, Frey B. Radon Exposure-Therapeutic Effect and Cancer Risk. *Int J Mol Sci*. 2020 Dec 30;22(1):316.
57. Putter H, Fiocco M, Geskus RB. Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. *Stat Med*. 2007;26:2389–2430.
58. Moore DF. *Applied survival analysis using R*. Springer; 2016. ISBN978-3-319-31243- 31249.
59. Merler E, Girardi P, Panato C, Bressan V. Elevato rischio di mesotelioma pleurico e tumore del polmone tra i lavoratori esposti ad amianto titolati a richiedere un pensionamento anticipato [Increased risk of mesothelioma and lung cancer among workers exposed to asbestos who could require an anticipated retirement]. *Epidemiol Prev*. 2016 Jan-Feb;40(1 Suppl 1):26-34. Italian.
60. Rosner B, Colditz GA, Willett WC. Reproductive risk factors in a prospective study of breast cancer: the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 1994 . 15;139(8):819-35.
61. Colditz GA, Rosner B. Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 2000. 15;152(10):950-64.
62. Barnard ME, Boeke CE, Tamimi RM. Established breast cancer risk factors and risk of intrinsic tumor subtypes. *Biochim Biophys Acta* 2015 ;1856(1):73-85.
63. Temko DP, Cheng YK, Polyak K, Michor F. Mathematical modeling links pregnancy-associated changes and breast cancer risk. *Cancer Res* 2017 , 30. pii: Cancer 2504.2016
64. IARC (1998) *Hormonal Contraception and Post- Menopausal Hormonal Therapy* (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 72), Lyon, IARC Press.
65. Stewart BW, Kleihues P. *World Cancer Report 2003*.
66. Tomatis L, Aitio A, Day NE, Heseltine E, Kaldor J, Miller AB, Parkin DM, Riboli E, eds (1990) *Cancer: Causes, Occurrence and Control* (IARC Scientific Publications, No. 100), Lyon, IARC Press
67. Harvard Center for Cancer Prevention (1996) *Harvard report on cancer prevention. Causes of human cancer. Environmental pollution. Cancer Causes Control*, 7 Suppl 1: S37-S38.
68. Aguado Romero MJ, Rohlfs I, Sarmiento González-Nieto V, Márquez Calderón S. *Investigación en España sobre desigualdades en la incidencia, mortalidad, prevención y atención del cáncer*. Ministerio de Sanidad y Política Social. 2010.

69. Sanz-Barbero B, Prieto ME, Cambas N. Factors associated with a positive attitude towards receiving cancer information: a population-based study in Spain. *Health expectations*. 2015;19:288-298.
70. Merletti F, Galassi C, Spadea T. The socioeconomic determinants of cancer. *Environmental Health*. 2011, 10(Suppl 1):S7.
71. Fortuny J, Serra C, Bonfill X, Kogevinas M, Sunyer J. Diferencias sociales en el cáncer de vejiga en Cataluña. *Gac Sanit*. 1999;13:208-217.
72. Escribano UA, Bravo FP, Sánchez Hernández JJ, Rabanal I, García GA. Factores de riesgo del cáncer faríngeo. Un estudio de casos y controles de 232 pacientes consecutivos: variables socio-demográficas, antecedentes familiares de cáncer y antecedentes médicos personales. *Oncología*. 2000;23:427-438.
73. Organización Mundial de la Salud. Promoción de la Salud Glosario. *Organ Mund la Salud*. 1998;1–35.
74. Organización Panamericana de la Salud. Herramientas de comunicación para el desarrollo de entornos saludables. OPS; 2006.
75. WHO. WHO The Ottawa Charter for Health Promotion. WHO. World Health Organization; 1986.
76. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez AD, Murray CJL, Ezzati M. Causes of cancer in the world: Comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet*. 2005 Nov 19;366(9499):1784–93.
77. Parkin DM, Boyd L, Walker LC. 16. The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *Br J Cancer*. Nature Publishing Group; 2011 Dec 6;105(Suppl 2):S77–81.
78. Encuesta Nacional de Salud de España 2011. Instituto Nacional de Estadística, 2021. Available online: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176783&menu=resultados&idp=1254735573175#!tabs-1254736195295 (accessed on 10 October 2021).
79. Putter, H.; Fiocco, M.; Geskus, R.B. Tutorial in biostatistics: Competing risks and multi-state models. *Stat. Med*. 2007, 26, 2389–2430.
80. Moore, D.F. *Applied Survival Analysis Using R*; Springer: New York, NY, USA, 2016.
81. Gómez-Beneyto, M.; Nolasco, A.; Moncho, J.; Pereyra-Zamora, P.; Tamayo-Fonseca, N.; Munarriz, M.; Salazar, J.; Tabarés-Seisdedos, R.; Girón, M. Psychometric behaviour of the strengths and difficulties questionnaire (SDQ) in the Spanish national health survey 2006. *BMC Psychiatry* 2013, 13, 95.

82. Dong, M.; Cioffi, G.; Wang, J.; Waite, K.A.; Ostrom, Q.T.; Kruchko, C.; Lathia, J.D.; Rubin, J.B.; Berens, M.E.; Connor, J.; et al. Sex Differences in Cancer Incidence and Survival: A Pan-Cancer Analysis. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* 2020, 29, 1389–1397.
83. Goldman, N.; Gleit, D.A.; Weinstein, M. What Matters Most for Predicting Survival? A Multinational Population-Based Cohort Study. *PLoS ONE* 2016, 11, e0159273.
84. Cook, M.B.; McGlynn, K.A.; Devesa, S.S.; Freedman, N.D.; Anderson, W.F. Sex disparities in cancer mortality and survival. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2011, 20, 1629–1637.
85. Siegel, R.L.; Miller, K.D.; Jemal, A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J. Clin.* 2019, 69, 7–34.
86. Hsu, T. Educational initiatives in geriatric oncology—Who, why, and how? *J. Geriatr. Oncol.* 2016, 7, 390–396.
87. Siegel, R.L.; Miller, K.D.; Jemal, A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J. Clin.* 2015, 65, 5–29.
88. Zinger, A.; Cho, W.C.; Ben-Yehuda, A. Cancer and Aging—the Inflammatory Connection. *Aging Dis.* 2017, 8, 611–627.
89. Levitz, J.S.; Bradley, T.P.; Golden, A.L. Overview of smoking and all cancers. *Med. Clin. North Am.* 2004, 88, 1655–1675.
90. Harris, J.E.; Thun, M.J.; Mondul, A.M.; Calle, E.E. Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982–1988. *BMJ* 2004, 328, 72.
91. Katzmarzyk, P.T.; Powell, K.E.; Jakicic, J.M.; Troiano, R.P.; Piercy, K.; Tennant, B.; 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Sedentary Behavior and Health: Update from the 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2019, 51, 1227–1241.
92. Papandreou, C.; Becerra-Tomás, N.; Bulló, M.; Martínez-González, M.Á.; Corella, D.; Estruch, R.; Ros, E.; Arós, F.; Schroder, H.; Fitó, M.; et al. Legume consumption and risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in the PREDIMED study. *Clin. Nutr.* 2019, 38, 348–356.
93. Zhong, X.S.; Ge, J.; Chen, S.W.; Xiong, Y.Q.; Ma, S.J.; Chen, Q. Association between Dietary Isoflavones in Soy and Legumes and Endometrial Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Acad. Nutr. Diet.* 2018, 118, 637–651.
94. Pehrsson, S.K.; Linnarsjö, A.; Hammar, N. Cancer risk of patients with ischaemic syndromes. *J. Intern. Med.* 2005, 258, 124–132.

95. Dreyer, L.; Olsen, J.H. Cancer risk of patients discharged with acute myocardial infarct. *Epidemiology* 1998, 9, 178–183.
96. Rinde, L.B.; Småbrekke, B.; Hald, E.M.; Brodin, E.E.; Njølstad, I.; Mathiesen, E.B.; Løchen, M.L.; Wilsgaard, T.; Brækkan, S.K.; Vik, A.; et al. Myocardial infarction and future risk of cancer in the general population-the Tromsø Study. *Eur. J. Epidemiol.* 2017, 32, 193–201.
97. Ross, J.S.; Stagliano, N.E.; Donovan, M.J.; Breitbart, R.E.; Ginsburg, G.S. Atherosclerosis and cancer: Common molecular pathways of disease development and progression. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2001, 947, 271–292; discussion 292–293.
98. Mellemkjaer, L.; Linet, M.S.; Gridley, G.; Frisch, M.; Møller, H.; Olsen, J.H. Rheumatoid arthritis and cancer risk. *Eur. J. Cancer.* 1996, 32A, 1753–1757.
99. Gridley, G.; McLaughlin, J.K.; Ekblom, A.; Klareskog, L.; Adami, H.O.; Hacker, D.G.; Hoover, R.; Fraumeni, J.F., Jr. Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J. Natl. Cancer Inst.* 1993, 85, 307–311.
100. Abásolo, L.; Júdez, E.; Descalzo, M.A.; González-Alvaro, I.; Jover, J.A.; Carmona, L.; EMECAR Study Group. Cancer in rheumatoid arthritis: Occurrence, mortality, and associated factors in a South European population. *Semin. Arthritis Rheum.* 2008, 37, 388–397.
101. Turner, M.C. Epidemiological evidence: IgE and solid tumors. In *Cancer and IgE: Introducing the Concept of AllergoOncology*; Penichet, M.L., Jensen-Jarolim, E., Eds.; Springer: New York, NY, USA, 2010; pp. 47–77.
102. Josephs, D.H.; Spicer, J.F.; Corrigan, C.J.; Gould, H.J.; Karagiannis, S.N. Epidemiological associations of allergy, IgE and cancer. *Clin. Exp. Allergy* 2013, 43, 1110–1123.
103. Skillrud, D.M.; Offord, K.P.; Miller, R.D. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study. *Ann. Intern. Med.* 1986, 105, 503–507.
104. Kuller, L.H.; Ockene, J.; Meilahn, E.; Svendsen, K.H. Relation of forced expiratory volume in one second (FEV1) to lung cancer mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Am. J. Epidemiol.* 1990, 132, 265–274.
105. Hansson, L.E.; Nyrén, O.; Hsing, A.W.; Bergström, R.; Josefsson, S.; Chow, W.H.; Fraumeni, J.F., Jr.; Adami, H.O. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N. Engl. J. Med.* 1996, 335, 242–249.
106. Graham, D.Y. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* 2014, 20, 5191–5204.

107. El-Serag, H.B.; Rudolph, K.L. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* 2007, 132, 2557–2576.
108. Fattovich, G.; Stroffolini, T.; Zagni, I.; Donato, F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004, 127 (Suppl. 1), S35–S50.
109. Kalaitzakis, E.; Gunnarsdottir, S.A.; Josefsson, A.; Björnsson, E. Increased risk for malignant neoplasms among patients with cirrhosis. *Clin. Gastroenterol Hepatol.* 2011, 9, 168–174.
110. McGinty, E.E.; Zhang, Y.; Guallar, E.; Ford, D.E.; Steinwachs, D.; Dixon, L.B.; Keating, N.L.; Daumit, G.L. Cancer incidence in a sample of Maryland residents with serious mental illness. *Psychiatr. Serv.* 2012, 63, 714–717.
111. Grassi, L.; Riba, M. Cancer and severe mental illness: Bi-directional problems and potential solutions. *Psycho-Oncol.* 2020, 29, 1445–1451.





Article

Risk Factors for Cancer Mortality in Spain: Population-Based Cohort Study

Antonio D. Lázaro-Sánchez¹, Asunción Juárez Marroquí¹, Jose Antonio Quesada Rico^{2,*} 
and Domingo Orozco-Beltrán²

¹ Medical Oncology Service, University Hospital of Sant Joan d'Alacant, 03550 Sant Joan d'Alacant, Spain

² Department of Clinical Medicine, University Miguel Hernández de Elche, Ctra. Nnal. 332, s/n, 03202 Elche, Spain

* Correspondence: jquesada@umh.es

Abstract: Background: Cancer is considered a major public health problem due to its increasing incidence and high mortality. This study aims to identify risk factors for cancer mortality in Spain. Methods: Retrospective population-based cohort study in 20,397 participants of the 2011/2012 National Health Survey in Spain. Risk factors associated with mortality due to neoplasm from 2011 to 2017 were analyzed, and hazard ratios were calculated with a multivariate Cox model with competing risks for mortality from other causes. Results: Myocardial infarction, chronic obstructive pulmonary disease, cirrhosis, and mental disorders were associated with an increased risk of mortality due to neoplasm. Male sex, age over 50 years, history or current smoking habit, negligible intake of legumes, and poorer self-perceived health were also associated with increased cancer mortality. Conclusions: Comorbidities, tobacco use, poor diet, and worse self-perceived health were the main risk factors for cancer mortality in Spain.



Citation: Lázaro-Sánchez, A.D.; Juárez Marroquí, A.; Quesada Rico, J.A.; Orozco-Beltrán, D. Risk Factors for Cancer Mortality in Spain: Population-Based Cohort Study. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 9852. <https://doi.org/10.3390/ijerph19169852>

Academic Editor: Jozsef Z. Farkas

Received: 15 July 2022

Accepted: 8 August 2022

Published: 10 August 2022

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



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

Keywords: cancer; risk factors; mortality; epidemiology

1. Introduction

The International Agency for Research on Cancer (IARC) estimated that in 2020, there were around 19.3 million new cases of cancer diagnosed globally and 9.9 million deaths [1,2]. Of these, the European Union accounted for 2.7 million cases and 1.3 million deaths [3]. Cancer mortality worldwide is increasing, while in Europe it has decreased in recent decades, although not for all tumors [4]. In Spain, cancer is one of the main causes of morbidity and mortality, with an estimated 276,239 new cases of cancer for the year 2021 [5].

According to the World Health Organization (WHO), a third of cancer deaths can be collectively attributed to tobacco, alcohol, infections, sedentarism, and inadequate diets [6]. Tobacco is the most consistent risk factor for lung cancer, increasing an individual's risk by 10 to 20 times depending on exposure [7]. It is also implicated in the development of leukemia as well as tumors of the head and neck, esophagus, pancreas, liver, stomach, cervix, kidney, large intestine, bladder, breast, and prostate [6]. Alcohol is responsible for more than 3 million cancer deaths annually worldwide and plays a causal role in the development of oral carcinomas and cancers of the larynx, oropharynx, esophagus, liver, colon and rectum, and breast [8]. Furthermore, there is no safe level of consumption, and a synergistic effect exists with smoking [8,9]. Regarding infections, the IARC classifies 10 microorganisms as carcinogenic [10], accounting for 25% of tumors in low- and middle-income countries [2]. *Helicobacter pylori*, human papillomavirus, hepatitis B virus and hepatitis C virus are the main causes of cancer attributable to infections [10]. For its part, sedentarism is associated with 5% of cancer-related deaths [11,12], while obesity causes 20% of neoplasms [13]. In contrast, physical activity is associated with a decreased risk of

colon, breast, prostate, and endometrial cancer [14]. Finally, the consumption of red meat increases the risk of colorectal cancer, whereas a diet rich in fruits and vegetables shows a modest protective association against this type of tumor [15].

Deepening our knowledge of the risk factors associated with the development of tumors is essential when it comes to preventing and improving the prognosis of cancer. However, the few population-based studies available in the literature tend to focus on selected risk factors for specific neoplasms [7–14]. In addition, most have been carried out in countries other than Spain.

The objective of this study is to identify and quantify risk factors for cancer mortality in Spain.

2. Methods

2.1. Study Population

This population-based, retrospective, observational cohort study drew data from the 2011/2012 National Health Survey (ENSE11/12), performed by the National Institute of Statistics (INE) [16] from July 2011 to June 2012, using a stratified three-stage complex sampling design with 21,007 participants, representative of all residents in Spain over 15 years of age.

2.2. Baseline Measurements

All respondents from the ENSE11/12 were included in the study. The ENSE11/12 is a large health survey representative of the whole of Spain and is composed of 148 questions in which various sociodemographic and behavioral variables were collected together with data on comorbidities and use of health services. The 2011/12 survey was chosen to obtain sufficient follow-up, and the participants were followed for six years to monitor mortality. To do this, the INE carried out the probabilistic cross-linkage of the ENSE11/12 data with the national vital statistics registry from 2011 to 2017. The outcome variable in this study is death due to neoplasm (code C00-D49 of the 10th edition of the International Classification of Diseases (ICD-10)) and death from any other cause occurring during the follow-up period. Missing values have been eliminated in the analysis variables, and when the number of missing values was greater than 1% of the total, a Not Available (NA) category was created in some explanatory variables.

2.3. Statistical Analysis

A descriptive analysis was performed by calculating the frequencies of categorical variables. The factors associated with mortality due to neoplasm were analyzed using contingency tables and the chi-squared test.

To estimate the magnitude of the 6-year mortality risk due to neoplasm, a survival analysis was performed by fitting a multivariate Cox model. This model presents 4 additional characteristics to a standard Cox model: (1) Competitive risks approach between mortality from neoplasms and from other causes, using the approach of Putter et al. [17], as applied by Moore [18]. This characteristic must be taken into account in the analysis, since both types of mortality are competitive causes among themselves. (2) Adjustment of time-dependent variables that allows modeling those variables that violate the proportional hazards hypothesis of the standard Cox model. (3) Weighted analysis to obtain representative estimates of the Spanish population. A complex sampling was applied using as a weighting factor the survey elevation factor divided by its mean, thus obtaining weights centered on the mean [19]. (4) Internal validation of the model to obtain indicators of the predictive capacity of the model, such as the C-index and its 95% CI. For this purpose, the model was fitted to a random test sample composed of 70% of the original sample, and validation was performed with a random test sample of 30% of the original size. The analyses were carried out using the R v.4.0.2 program (R Core Team, Vienna, Austria).

3. Results

Of the 21,007 respondents, 20,397 were analyzed, eliminating 610 (2.9%) because of missing values in the analysis variables (less than 1% of the total sample). A category with Not Available (NA) values has been added in variables with more than 1% NA: Social Class (NA = 538, 2.6%), Body Mass Index (NA = 1431, 6.8%), Net Monthly Income (NA = 5441, 25.9%) and Mental Health (NA = 240, 1.1%). Most (58.9%) participants were less than 50 years old, and 5.5% were 80 years or older. Just under half (48.7%) were men, 15.4% were obese, 19.5% were ex-smokers, 27.1% were current smokers, 44.3% were low-risk drinkers (intake of ≤ 20 g/week in women or ≤ 40 g/week in men) and 2.5% risk drinkers (>20 g/week in women and >40 g/week in men). High blood pressure was present in 21% of the sample and diabetes mellitus in 7.2%. The descriptions of the rest of the variables in the sample, as well as the six-year cumulative incidence rates for mortality due to neoplasm and mortality from other causes, are shown in Table 1 and in the electronic Supplementary Material (Tables S1 and S2).

Table 1. Characteristics of the sample ($n = 20,397$).

Variables		<i>n</i>	%
Mortality	Survived	19,290	94.6%
	Death due to neoplasm	340	1.7%
	Death from other cause	767	3.8%
Age group (years)	<50	12,015	58.9%
	50–59	3106	15.2%
	60–69	2393	11.7%
	70–79	1767	8.7%
	≥ 80	1115	5.5%
Sex	Male	9942	48.7%
	Female	10,455	51.3%
Body mass index	Normal (<25 kg/m ²)	9019	44.2%
	Overweight (25.0 to <30 kg/m ²)	6803	33.4%
	Obese (≥ 30 kg/m ²)	3144	15.4%
	NA	1431	7.0%
Tobacco use	Never smoker	10,908	53.5%
	Ex-smoker	3971	19.5%
	Smoker	5518	27.1%
Alcohol intake	None	10,857	53.2%
	Low risk (≤ 20 g/week women and ≤ 40 g/week men)	9029	44.3%
	Risky drinking (>20 g/week women and >40 g/week men)	511	2.5%
Physical activity	Sedentary	9051	44.4%
	Occasional physical activity	6735	33.0%
	Frequent physical activity	2668	13.1%
	Athletic training	1943	9.5%
	Daily	9566	46.9%
Vegetable intake	≥ 3 servings a week	6990	34.3%
	1–2 servings a week	2761	13.5%
	<1 serving a week	690	3.4%
	Rarely or never	390	1.9%
Intake of legumes	Daily	312	1.5%
	≥ 3 servings a week	4738	23.2%
	1–2 servings a week	12,161	59.6%
	<1 serving a week	2400	11.8%
	Rarely or never	786	3.9%

CT: computed tomography; MRI: magnetic resonance imaging; NA: not available.

Table 1. *Cont.*

Variables		<i>n</i>	%
Self-perceived health	Very good	4396	21.6%
	Good	10,413	51.0%
	Okay	4065	19.9%
	Bad	1224	6.0%
	Very bad	299	1.5%
Comorbidities	Hypertension	4278	21.0%
	Diabetes mellitus	1465	7.2%
	Malignant tumor	575	2.8%
	Hospital admission in previous 12 months	1695	8.3%
Health services use	Primary care visit in previous 30 days	5719	28.0%
	CT scan in previous 12 months	1536	7.5%
	Ultrasound in previous 12 months	2925	14.3%
	MRI in previous 12 months	1513	7.4%

CT: computed tomography; MRI: magnetic resonance imaging; NA: not available.

The mean follow-up time was 75.1 months (6.2 years), and a median of 77 months (6.4 years). In total, of the 20,397 included participants, 340 (1.7%) died from cancer, 767 (3.8%) died from another cause, and 19,290 (94.6%) survived to the end of the six-year follow-up. Table 2 presents the risks estimated using the multivariate competing risks Cox model for cancer mortality and mortality from other causes. Variables associated with a significantly higher risk of cancer mortality were myocardial infarction (HR 1.37, 95% CI 1.04–1.82), chronic obstructive pulmonary disease (COPD) (HR 1.61, 95% CI 1.29–2.01), cirrhosis or liver dysfunction (HR 1.62, 95% CI 1.10–2.37), mental disorders other than anxiety or depression (HR 2.01, 95% CI 1.47–2.75), male sex (HR 1.56, 95% CI 1.29–1.88), age older than 50 years (HR 8.99 to 45.58, depending on the age group), current smoking habit (HR 1.83, 95% CI 1.16–2.89), past smoking habit (HR 1.44, 95% CI 1.04–2.01), negligible intake of legumes (HR 2.28, 95% CI 1.03–5.02), and worse self-perceived health (HR 2.50 to 3.91, depending on the category). Variables showing a protective association against cancer mortality were higher levels of physical activity during leisure time (HR 0.50 to 0.57); osteoarthritis, arthritis or rheumatism (HR 0.52, 95% CI 0.39–0.70); gastrointestinal ulcer (HR 0.74, 95% CI 0.56–0.96), and chronic allergy (HR 0.66, 95% CI 0.50–0.85).

Table 2. Multivariable Cox model for mortality due to neoplasm, with competing risks for other causes of death (*n* = 20,397).

Variable	Beta	Error	HR	95% CI	<i>p</i> Value	
	Murcia	0	–	1		
Autonomous communities	Andalusia	0.785	0.227	2.19	(1.40–3.42)	0.001
	Castilla y León	0.736	0.239	2.09	(1.31–3.33)	0.002
	Asturias	0.735	0.251	2.09	(1.28–3.41)	0.003
	Rioja	0.727	0.261	2.07	(1.24–3.45)	0.005
	Extremadura	0.717	0.252	2.05	(1.25–3.36)	0.004
	Balearic Islands	0.547	0.284	1.73	(0.99–3.02)	0.054
	Basque Country	0.530	0.252	1.70	(1.04–2.78)	0.036
	Canary Islands	0.512	0.264	1.67	(1.00–2.80)	0.052
	Valencian Community	0.490	0.236	1.63	(1.03–2.59)	0.038
	Madrid	0.455	0.240	1.58	(0.98–2.52)	0.058
	Aragon	0.439	0.247	1.55	(0.96–2.52)	0.075
	Catalonia	0.283	0.233	1.33	(0.84–2.10)	0.22
	Castilla-La Mancha	0.273	0.249	1.31	(0.81–2.14)	0.27
	Navarra	0.245	0.286	1.28	(0.73–2.24)	0.39
	Cantabria	0.156	0.267	1.17	(0.69–1.97)	0.56
	Galicia	0.042	0.244	1.04	(0.65–1.68)	0.86
Ceuta-Melilla	−0.020	0.361	0.98	(0.48–1.99)	0.96	

Table 2. Cont.

Variable	Beta	Error	HR	95% CI	p Value	
	<50	0	–	1		
Age group (years)	50–59	2.188	0.389	8.92	(4.16–19.11)	<0.001
	60–69	2.848	0.371	17.25	(8.34–35.70)	<0.001
	70–79	3.336	0.378	28.10	(13.39–58.94)	<0.001
	≥80	3.819	0.391	45.58	(21.18–98.09)	<0.001
Sex	Male	0.443	0.095	1.56	(1.29–1.88)	<0.001
Tobacco use	Never smoker	0	–	–		
	Ex-smoker	0.366	0.169	1.44	(1.04–2.01)	0.030
	Smoker	0.603	0.233	1.83	(1.16–2.89)	0.010
	Sedentary	0	–	1		
Physical activity	Occasional physical activity	–0.549	0.094	0.58	(0.48–0.69)	<0.001
	Frequent physical activity	–0.703	0.296	0.50	(0.28–0.88)	0.017
	Athletic training	–0.593	0.247	0.55	(0.34–0.90)	0.017
Intake of legumes	Daily	0	–	1		
	≥3 servings a week	0.075	0.366	1.08	(0.53–2.21)	0.84
	1–2 servings a week	0.045	0.356	1.05	(0.52–2.10)	0.90
	<1 serving a week	0.222	0.377	1.25	(0.60–2.61)	0.56
	Rarely or never	0.824	0.403	2.28	(1.03–5.02)	0.041
Self-perceived health	Very good	0	–	1		
	Good	0.498	0.216	1.65	(1.08–2.51)	0.021
	Okay	0.916	0.221	2.50	(1.62–3.85)	<0.001
	Bad	1.035	0.239	2.82	(1.76–4.50)	<0.001
	Very bad	1.365	0.270	3.91	(2.31–6.64)	<0.001
Physical limitations in previous 30 days	Severely limited	0	–	1		
	Moderately limited	–0.453	0.126	0.64	(0.50–0.81)	<0.001
	Not limited	–0.745	0.140	0.48	(0.36–0.62)	<0.001
	Myocardial infarction	0.318	0.143	1.37	(1.04–1.82)	0.026
	Arthrosis or arthritis	–0.651	0.153	0.52	(0.39–0.70)	<0.001
	Chronic allergy	–0.424	0.135	0.66	(0.50–0.85)	0.002
	COPD	0.476	0.113	1.61	(1.29–2.01)	<0.001
	Gastrointestinal ulcer	–0.307	0.137	0.74	(0.56–0.96)	0.025
	Cirrhosis	0.482	0.194	1.62	(1.11–2.37)	0.013
	Mental health problems	0.698	0.159	2.01	(1.47–2.75)	<0.001
	Malignant tumor	1.247	0.258	3.48	(2.10–5.77)	<0.001
	MRI in previous 12 months	0.771	0.289	2.16	(1.23–3.81)	0.008
	Malignant tumors × T	–0.017	0.006	0.98	(0.97–1.00)	0.004
	MRI in previous 12 months × T	–0.013	0.006	0.99	(0.98–1.00)	0.039
Age group: others causes	<50	0	–	1		
	50–59	–1.408	0.504	0.25	(0.09–0.66)	0.005
	60–69	–1.070	0.459	0.34	(0.14–0.84)	0.020
	70–79	–0.304	0.459	0.74	(0.30–1.81)	0.51
	≥80	0.426	0.464	1.53	(0.62–3.80)	0.36
Tobacco: others causes	Never smoker	0	–	1		
	Ex-smoker	–0.436	0.192	0.65	(0.44–0.94)	0.023
	Smoker	–0.229	0.290	0.80	(0.45–1.40)	0.43
Arthrosis: others causes	Yes	0.489	0.176	1.63	(1.16–2.30)	0.006

T: time of follow-up; HR: hazard ratio; CI: confidence interval; COPD: chronic obstructive pulmonary disease; MRI: magnetic resonance imaging. Adjustment model: n test sample = 14,191; mortality due to neoplasm in test sample $n = 302$; mortality due to other causes test sample $n = 738$; LRT $\chi^2 = 2471$ ($p < 0.001$); Validation model: test sample $n = 6206$; mortality in test sample $n = 128$; mortality due to other causes in test sample $n = 311$; honest C-index = 0.903, 95% CI 0.876–0.930.

By region, people in Andalusia (HR 2.19, 95% CI 1.40–3.42), Castilla y León (HR 2.09, 95% CI 1.31–3.33), Asturias (HR 2.09, 95% CI 1.28–3.41), and La Rioja (HR 2.07, 95% CI 1.24–3.45) presented an elevated risk of cancer mortality, while the Basque Country (HR

1.70, 95% CI 1.04–2.78), the Valencian Community (HR 1.63, 95% CI 1.03–2.59), and Murcia (HR 1.00) showed a lower risk.

The multivariate model showed two time-dependent risk factors associated with cancer mortality: an MRI in the previous 12 months and diagnosis of a malignant tumor (Table 2). In the case of the MRI, the log-risk of mortality from neoplasms was estimated at $0.771 - 0.013 \times T$, where 0.771 is the coefficient of malignant tumor and -0.013 is the coefficient of the interaction with the follow-up time T . Therefore, the risk of death at the beginning of follow-up is estimated at HR = 2.1 ($\exp [0.771 - 0.013 \times 1]$) for those who underwent an MRI compared to those who did not, and this risk decreases throughout follow-up. Similarly, for diagnosis with a malignant tumor, the log-risk is estimated at $1.247 - 0.017 \times T$, based on an HR of 3.4, indicating greater risk of death in those diagnosed versus not diagnosed with a malignancy, and decreasing the risk over time (Figure 1).

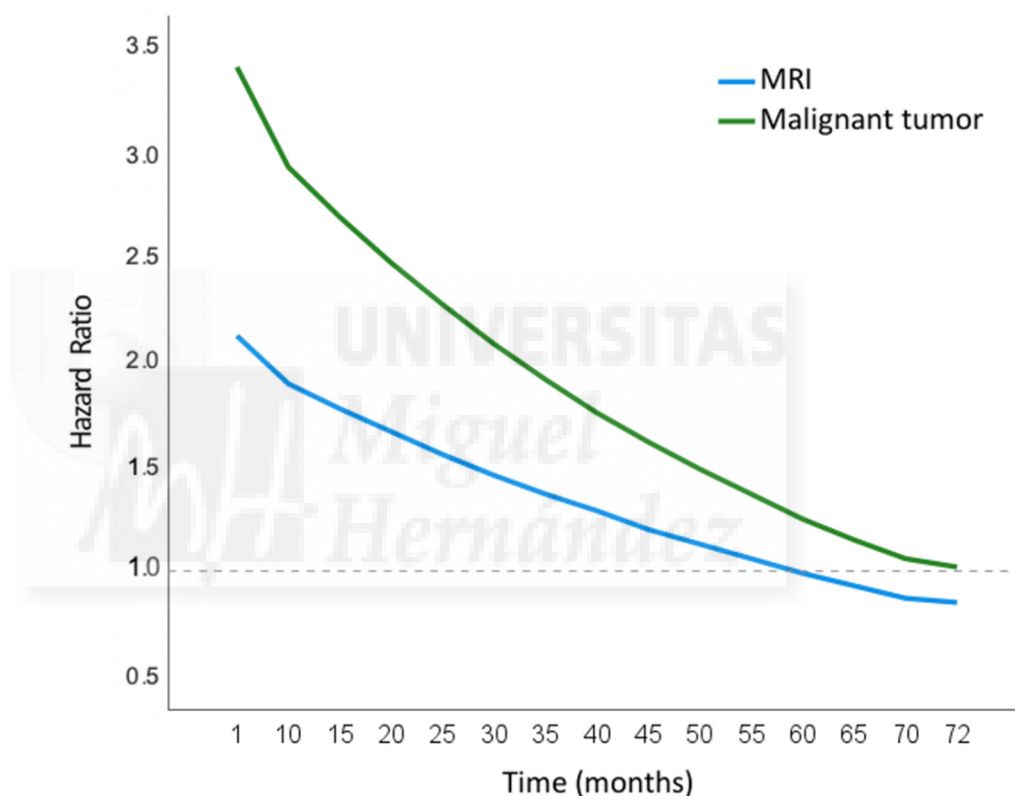


Figure 1. Risk of death (HR) throughout the follow-up period of the two time-dependent variables in the Cox multivariate model: Magnetic Resonance Imaging (MRI) ($\exp (0.771 - 0.013 \times T)$) and Malignant tumor ($\exp (1.247 - 0.017 \times T)$).

The competing risk model indicates significant effects on mortality from other causes, due to age (age: others causes); tobacco use (tobacco: others causes); and having osteoarthritis, arthritis or rheumatism (osteoarthritis: others causes), as presented in Table 2. These HRs express the difference in the effect of these variables for cancer mortality and mortality from other causes. Thus, for the 50–59 and 60–69 year age groups, the risk of death from other causes was 75% and 66% lower than the risk of death from neoplasms, respectively. In other words, people in these age groups had a higher risk of death from neoplasms than from other causes, while having osteoarthritis, arthritis or rheumatism brought a greater risk of death from other causes than from neoplasms.

The model was estimated in a test sample of 14,191 people, with 302 deaths from neoplasms and 738 from other causes, presenting a good fit to the data ($LRT \chi^2 = 2471$, $p < 0.001$). The model was validated in the test sample of 6206 participants, with 128 deaths

from neoplasms and 311 from other causes, obtaining a good predictive capacity with an honest C-index of 0.90 (95% CI 0.88–0.93).

4. Discussion

4.1. Main Findings

The participants in our study at the highest risk of death due to cancer were those who had myocardial infarction, COPD, cirrhosis or liver dysfunction, mental disorders, an age above 50 years, male sex, ex-smokers or current smokers, negligible intake of legumes, and a worse state of self-perceived health. On the other hand, physical activity during leisure time was associated with less mortality, as was having osteoarthritis, arthritis or rheumatism; gastrointestinal ulcer, or a chronic allergy.

4.2. Comparison with Other Studies

A large, recent study in the USA showed that men had a lower incidence rate ratio (IRR) of cancer (IRR 0.96), but worse survival (HR 1.56) compared to women [20]. This finding coincides with the results from our cohort, where we observed a 56% higher risk of cancer mortality in men compared to women. The literature suggests that genetic and environmental factors (e.g., outdoor occupations more frequent in men and therefore greater exposure to solar radiation) play an important role in the differences by sex [21–23].

Age is frequently associated with an increased risk of cancer [24]. Several publications confirm an increased risk of breast, prostate, lung, and colorectal cancer after the age of 70 [25]. We observed a 46-fold increased risk of mortality due to neoplasm in patients aged 80 years or older. The accumulation of senescent cells and an aging immune system are some of the factors that favor a pro-tumor environment in the older population [26].

Tobacco is the first isolated cause of preventable morbidity and mortality, with a higher overall relative risk (RR) of cancer in smokers than in non-smokers (RR 1.86) [27,28]. According to our data, past or current smoking was associated with 44% and 83% higher risk of cancer death, respectively, compared to never smoking.

A 2020 systematic review found a strong association between higher levels of physical activity and a reduction of 10% to 20% in the RR of bladder, breast, colon, endometrial, renal, and gastric cancer [14]. In our retrospective cohort, physical activity was associated with a 42% to 50% reduction in the risk of mortality due to neoplasm, depending on frequency of physical activity, compared to sedentary behavior. Several mechanisms have been proposed to explain the possible protective effect of physical activity, including reduced levels of circulating insulin and hormones and improved immune function [29].

The results of this study show that participants who rarely or never consumed legumes had about twice the risk of mortality due to neoplasm than those who consumed these products daily. These data are in line with those published by the PREDIMED study in 2018, which argues that the protective effect of legumes is due to the high content of polyphenols (HR 0.51) [30]. Another recent meta-analysis also associated a diet rich in isoflavones with a reduced risk of endometrial cancer (odds ratio 0.81) [31].

In this study, people with myocardial infarction had a 37% higher risk of mortality due to neoplasm compared to those without. Other work suggests that these people have a modest 5% to 8% increased risk of cancer [32,33]. Recently, a large Norwegian prospective cohort demonstrated a higher risk of cancer in the first 6 months (HR 2.15) and at three years (HR 1.60) after a myocardial infarction. Colorectal, prostate, and lung cancer were the most frequently diagnosed neoplasms [34]. Current evidence suggests that MI and cancer share the same molecular pathways of disease development and progression [35].

People in our cohort who reported having osteoarthritis, arthritis or rheumatism presented half the risk of cancer death compared to those without these comorbidities. The ENSE 11/12 did not distinguish between osteoarthritis and arthritis, which limits the interpretation of the results. However, the literature suggests a 20% lower risk of breast and colorectal cancer in patients with a history of rheumatoid arthritis, without finding a solid cause to justify it [36,37]. A Spanish study from 2008, on the other hand, estimated a

higher standardized incidence ratio (SIR) of cancer (SIR 1.23) in patients with rheumatoid arthritis, at the expense of an increased risk of leukemia (SIR 8.8), lymphoma non-Hodgkin (SIR 5.4) and lung adenocarcinoma (SIR 3.5). Regarding osteoarthritis, no data are available in the literature that relate this pathology to the risk of mortality due to neoplasm [38].

In our cohort, people with chronic allergy were shown to have about a 34% lower risk of mortality due to neoplasm than those without. The potential protective effect of allergy on certain neoplasms (pancreatic cancer RR 0.82, glioma RR 0.61, colon HR 0.76, rectum HR 0.54) has been previously observed, suggesting a possible antitumor effect of IgE-mediated immunity [39,40]. However, the evidence is limited, and studies that take into account different biological markers are required.

In this study, COPD was associated with a 61% increased risk of mortality due to neoplasm. It is generally accepted that chronic inflammation plays a key role in the pathogenesis of lung cancer in COPD patients, increasing its incidence two- to five-fold [41,42].

Participants with a history of gastrointestinal ulcer had a 26% lower risk of mortality due to neoplasm compared to those without this condition. Other authors have reported similar results, speculating that duodenal ulcer may have a protective effect against gastric cancer (0.6%) through the preservation of acid secretion values [43]. However, a 2014 study in the USA suggests that this “protection” is rather an artifact that reflects the differences in the extent of *Helicobacter pylori* gastritis. On the other hand, studies consistently describe gastric ulcer as associated with an increased risk of cancer in the same location (SIR 1.8) [44]. In this study, the survey did not distinguish between the two pathologies, which precludes any solid conclusions.

Most patients with hepatocarcinoma have underlying liver cirrhosis [45], although the causal pathway is not clearly defined [46]. A study conducted in Sweden and Iceland in 2011 confirmed that the overall risk for cancer other than hepatocarcinoma was 2–3 times higher in patients with cirrhosis compared to the general population [47]. In this study, cirrhosis or liver dysfunction was associated with a 62% increased risk of mortality due to neoplasm (HR 1.62, 95% CI 1.11–2.37).

Reported cancer incidence in patients with severe mental illness is variable. A US retrospective cohort study from 2012 suggested that adults with severe mental disorders, such as schizophrenia or bipolar disorder, have a higher overall risk of cancer (SIR 2.6), especially lung (SIR 4.1–4.7), colorectal (SIR 3.5–4) and breast cancers (SIR 1.9–2.9). The authors hypothesized that these findings were probably related to behavioral, social, or pharmacological factors that are not fully understood [48]. In fact, other studies confirm disparities in cancer screening and prevention, as well as a suboptimal administration of antineoplastic treatments in this patient group [49]. The participants with mental problems in this study showed twice the risk of mortality due to neoplasm than those without these disorders.

4.3. Strengths and Limitations

The findings of this study should be interpreted in light of certain limitations. Data were retrospective, and some survey items on health determinants encompassed several pathologies, which made the interpretation of the results difficult. Moreover, the outcome variables in this study are total cancer deaths and deaths from other causes. Therefore, the risk factors associated with the different tumor types could not be evaluated. Another limitation may reside in predictive and/or confounding factors not measured in the survey. Another limitation could be due to the self-referenced nature of the survey variables, although these data come from official sources, and this is a common problem in all health surveys.

Strengths of the study include its large sample size, which allowed the adequate estimation and validation of the model and the use of the elevation factor from the complex sampling design in the analysis, enabling representative estimates of the Spanish population in 2011. The use of a competing risks approach allows differential identification of the factors associated with mortality due to neoplasm and from other causes.

5. Conclusions

There is a greater risk of mortality due to neoplasms in people with myocardial infarction, COPD, cirrhosis or liver dysfunction, mental disorders other than anxiety or depression, age over 50 years, male sex, past or present tobacco use, low intake of legumes, and worse self-perceived health status. In contrast, physical activity; osteoarthritis, arthritis or rheumatism; gastrointestinal ulcers; and chronic allergy are associated with lower mortality from neoplasms.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/ijerph19169852/s1>.

Author Contributions: All authors contributed to the study conception and design. Material preparation, data collection and analysis were performed by J.A.Q.R. and A.D.L.-S. The first draft of the manuscript was written by A.D.L.-S. and J.A.Q.R.; A.J.M. and D.O.-B. commented on subsequent versions of the manuscript. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: The study was carried out according to the standards of the International Guidelines for the Ethical Review of Epidemiological Studies (Council of International Organizations of Medical Sciences-CIOMS-Geneva, 1991), the recommendations of the Spanish Society of Epidemiology on the review of the Ethical aspects of epidemiological research studies, and the Helsinki Declaration.

Informed Consent Statement: Patient consent was waived due to the retrospective nature of the study and the analysis used anonymous data.

Data Availability Statement: The INE carried out and provided the probabilistic cross-linkage of the ENSE 11/12 with the national mortality registry in 2017. The data related to the variables of the survey can be consulted at <https://www.msrebs.gob.es/> (accessed on 5 May 2022).

Acknowledgments: The study has used data from the INE. The interpretation and reporting of these data are the sole responsibility of the authors, and no endorsement by INE is intended nor should be inferred.

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

References

1. Bray, F.; Ferlay, J.; Soerjomataram, I.; Siegel, R.L.; Torre, L.A.; Jemal, A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J. Clin.* **2018**, *68*, 394–424. [CrossRef] [PubMed]
2. Ferlay, J.; Ervik, M.; Lam, F.; Colombet, M.; Mery, L.; Piñeros, M.; Znaor, A.; Soerjomataram, I.; Bray, F. *Global Cancer Observatory: Cancer Today*; International Agency for Research on Cancer: Lyon, France, 2020; Available online: <https://gco.iarc.fr/today> (accessed on 25 September 2021).
3. ECIS—European Cancer Information System. European Union, 2021. Available online: <https://ecis.jrc.ec.europa.eu> (accessed on 2 November 2021).
4. De Angelis, R.; Sant, M.; Coleman, M.P.; Francisci, S.; Baili, P.; Pierannunzio, D.; Tarama, A.; Visser, O.; Brenner, H.; Ardanaz, E.; et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: Results of EUROCARE–5—a population-based study. *Lancet Oncol.* **2014**, *15*, 23–34. [CrossRef]
5. Estimaciones de la Incidencia del Cáncer en España, 2021. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). 2021. Available online: <https://redcan.org/storage/documents/b05bfad2-4b48-4519-9f56-6aad911e80b0.pdf> (accessed on 4 October 2021).
6. Bernard, W.; Stewart Christopher, P. *World Cancer Report 2014*; International Agency for Research on Cancer: Lyon, France, 2014.
7. Benhamou, S. Cancers related to tobacco smoking. *Rev Prat.* **1993**, *43*, 1214–1217. [PubMed]
8. WHO Regional Office for Europe. *Alcohol and Cancer in the WHO European Region: An Appeal for the Better Prevention*; WHO Regional Office for Europe: Copenhagen, Denmark, 2020.
9. Hashibe, M.; Brennan, P.; Chuang, S.C.; Boccia, S.; Castellsague, X.; Chen, C.; Curado, M.P.; Dal Maso, L.; Daudt, A.W.; Fabianova, E.; et al. Interaction between tobacco and alcohol use and the risk of head and neck cancer: Pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* **2009**, *18*, 541–550. [CrossRef]
10. van Elsland, D.; Neeffjes, J. Bacterial infections and cancer. *EMBO Rep.* **2018**, *19*, e46632. [CrossRef]

11. Matthews, C.E.; Moore, S.C.; Arem, H.; Cook, M.B.; Trabert, B.; Håkansson, N.; Larsson, S.C.; Wolk, A.; Gapstur, S.M.; Lynch, B.M.; et al. Amount and Intensity of Leisure-Time Physical Activity and Lower Cancer Risk. *J. Clin. Oncol.* **2020**, *38*, 686–697. [[CrossRef](#)]
12. Moore, S.C.; Lee, I.M.; Weiderpass, E.; Campbell, P.T.; Sampson, J.N.; Kitahara, C.M.; Keadle, S.K.; Arem, H. Association of Leisure-Time Physical Activity with Risk of 26 Types of Cancer in 1.44 Million Adults. *JAMA Intern. Med.* **2016**, *176*, 816–825. [[CrossRef](#)]
13. Inoue, M.; Yamamoto, S.; Kurahashi, N.; Iwasaki, M.; Sasazuki, S.; Tsugane, S. Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Daily total physical activity level and total cancer risk in men and women: Results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Am. J. Epidemiol.* **2008**, *168*, 391–403. [[CrossRef](#)]
14. McTiernan, A.; Friedenreich, C.M.; Katzmarzyk, P.T.; Powell, K.E.; Macko, R.; Buchner, D.; Pescatello, L.S.; Bloodgood, B.; Tennant, B.; Vaux-Bjerke, A.; et al. Physical Activity in Cancer Prevention and Survival: A Systematic Review. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2019**, *51*, 1252–1261. [[CrossRef](#)]
15. European Core Health Indicators (ECHI). Comisión Europea, 2021. Available online: https://ec.europa.eu/health/indicators_data/indicators_es (accessed on 9 September 2021).
16. Encuesta Nacional de Salud de España 2011. Instituto Nacional de Estadística, 2021. Available online: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176783&menu=resultados&idp=1254735573175#tabs-1254736195295 (accessed on 10 October 2021).
17. Putter, H.; Fiocco, M.; Geskus, R.B. Tutorial in biostatistics: Competing risks and multi-state models. *Stat. Med.* **2007**, *26*, 2389–2430. [[CrossRef](#)]
18. Moore, D.F. *Applied Survival Analysis Using R*; Springer: New York, NY, USA, 2016.
19. Gómez-Beneyto, M.; Nolasco, A.; Moncho, J.; Pereyra-Zamora, P.; Tamayo-Fonseca, N.; Munarriz, M.; Salazar, J.; Tabarés-Seisdedos, R.; Girón, M. Psychometric behaviour of the strengths and difficulties questionnaire (SDQ) in the Spanish national health survey 2006. *BMC Psychiatry* **2013**, *13*, 95. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Dong, M.; Cioffi, G.; Wang, J.; Waite, K.A.; Ostrom, Q.T.; Kruchko, C.; Lathia, J.D.; Rubin, J.B.; Berens, M.E.; Connor, J.; et al. Sex Differences in Cancer Incidence and Survival: A Pan-Cancer Analysis. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.* **2020**, *29*, 1389–1397. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
21. Goldman, N.; Gleit, D.A.; Weinstein, M. What Matters Most for Predicting Survival? A Multinational Population-Based Cohort Study. *PLoS ONE* **2016**, *11*, e0159273. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Cook, M.B.; McGlynn, K.A.; Devesa, S.S.; Freedman, N.D.; Anderson, W.F. Sex disparities in cancer mortality and survival. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **2011**, *20*, 1629–1637. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Siegel, R.L.; Miller, K.D.; Jemal, A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J. Clin.* **2019**, *69*, 7–34. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Hsu, T. Educational initiatives in geriatric oncology—Who, why, and how? *J. Geriatr. Oncol.* **2016**, *7*, 390–396. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Siegel, R.L.; Miller, K.D.; Jemal, A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J. Clin.* **2015**, *65*, 5–29. [[CrossRef](#)]
26. Zinger, A.; Cho, W.C.; Ben-Yehuda, A. Cancer and Aging—the Inflammatory Connection. *Aging Dis.* **2017**, *8*, 611–627. [[CrossRef](#)]
27. Levitz, J.S.; Bradley, T.P.; Golden, A.L. Overview of smoking and all cancers. *Med. Clin. North Am.* **2004**, *88*, 1655–1675. [[CrossRef](#)]
28. Harris, J.E.; Thun, M.J.; Mondul, A.M.; Calle, E.E. Cigarette tar yields in relation to mortality from lung cancer in the cancer prevention study II prospective cohort, 1982–1988. *BMJ* **2004**, *328*, 72. [[CrossRef](#)]
29. Katzmarzyk, P.T.; Powell, K.E.; Jakicic, J.M.; Troiano, R.P.; Piercy, K.; Tennant, B.; 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Sedentary Behavior and Health: Update from the 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. *Med. Sci. Sports Exerc.* **2019**, *51*, 1227–1241. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Papandreou, C.; Becerra-Tomás, N.; Bulló, M.; Martínez-González, M.Á.; Corella, D.; Estruch, R.; Ros, E.; Arós, F.; Schroder, H.; Fitó, M.; et al. Legume consumption and risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality in the PREDIMED study. *Clin. Nutr.* **2019**, *38*, 348–356. [[CrossRef](#)]
31. Zhong, X.S.; Ge, J.; Chen, S.W.; Xiong, Y.Q.; Ma, S.J.; Chen, Q. Association between Dietary Isoflavones in Soy and Legumes and Endometrial Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Acad. Nutr. Diet.* **2018**, *118*, 637–651. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Pehrsson, S.K.; Linnarsjö, A.; Hammar, N. Cancer risk of patients with ischaemic syndromes. *J. Intern. Med.* **2005**, *258*, 124–132. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Dreyer, L.; Olsen, J.H. Cancer risk of patients discharged with acute myocardial infarct. *Epidemiology* **1998**, *9*, 178–183. [[CrossRef](#)]
34. Rinde, L.B.; Småbrekke, B.; Hald, E.M.; Brodin, E.E.; Njølstad, I.; Mathiesen, E.B.; Løchen, M.L.; Wilsgaard, T.; Brækkan, S.K.; Vik, A.; et al. Myocardial infarction and future risk of cancer in the general population—the Tromsø Study. *Eur. J. Epidemiol.* **2017**, *32*, 193–201. [[CrossRef](#)]
35. Ross, J.S.; Stagliano, N.E.; Donovan, M.J.; Breitbart, R.E.; Ginsburg, G.S. Atherosclerosis and cancer: Common molecular pathways of disease development and progression. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2001**, *947*, 271–292; discussion 292–293. [[CrossRef](#)]
36. Mellekjaer, L.; Linet, M.S.; Gridley, G.; Frisch, M.; Møller, H.; Olsen, J.H. Rheumatoid arthritis and cancer risk. *Eur. J. Cancer.* **1996**, *32A*, 1753–1757. [[CrossRef](#)]
37. Gridley, G.; McLaughlin, J.K.; Ekblom, A.; Klareskog, L.; Adami, H.O.; Hacker, D.G.; Hoover, R.; Fraumeni, J.F., Jr. Incidence of cancer among patients with rheumatoid arthritis. *J. Natl. Cancer Inst.* **1993**, *85*, 307–311. [[CrossRef](#)]

38. Abásolo, L.; Júdez, E.; Descalzo, M.A.; González-Alvaro, I.; Jover, J.A.; Carmona, L.; EMECAR Study Group. Cancer in rheumatoid arthritis: Occurrence, mortality, and associated factors in a South European population. *Semin. Arthritis Rheum.* **2008**, *37*, 388–397. [[CrossRef](#)]
39. Turner, M.C. Epidemiological evidence: IgE and solid tumors. In *Cancer and IgE: Introducing the Concept of AllergoOncology*; Penichet, M.L., Jensen-Jarolim, E., Eds.; Springer: New York, NY, USA, 2010; pp. 47–77.
40. Josephs, D.H.; Spicer, J.F.; Corrigan, C.J.; Gould, H.J.; Karagiannis, S.N. Epidemiological associations of allergy, IgE and cancer. *Clin. Exp. Allergy* **2013**, *43*, 1110–1123. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
41. Skillrud, D.M.; Offord, K.P.; Miller, R.D. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. A prospective, matched, controlled study. *Ann. Intern. Med.* **1986**, *105*, 503–507. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
42. Kuller, L.H.; Ockene, J.; Meilahn, E.; Svendsen, K.H. Relation of forced expiratory volume in one second (FEV1) to lung cancer mortality in the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *Am. J. Epidemiol.* **1990**, *132*, 265–274. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
43. Hansson, L.E.; Nyrén, O.; Hsing, A.W.; Bergström, R.; Josefsson, S.; Chow, W.H.; Fraumeni, J.F., Jr.; Adami, H.O. The risk of stomach cancer in patients with gastric or duodenal ulcer disease. *N. Engl. J. Med.* **1996**, *335*, 242–249. [[CrossRef](#)]
44. Graham, D.Y. History of *Helicobacter pylori*, duodenal ulcer, gastric ulcer and gastric cancer. *World J. Gastroenterol.* **2014**, *20*, 5191–5204. [[CrossRef](#)]
45. El-Serag, H.B.; Rudolph, K.L. Hepatocellular carcinoma: Epidemiology and molecular carcinogenesis. *Gastroenterology* **2007**, *132*, 2557–2576. [[CrossRef](#)]
46. Fattovich, G.; Stroffolini, T.; Zagni, I.; Donato, F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: Incidence and risk factors. *Gastroenterology* **2004**, *127* (Suppl. 1), S35–S50. [[CrossRef](#)]
47. Kalaitzakis, E.; Gunnarsdottir, S.A.; Josefsson, A.; Björnsson, E. Increased risk for malignant neoplasms among patients with cirrhosis. *Clin. Gastroenterol Hepatol.* **2011**, *9*, 168–174. [[CrossRef](#)]
48. McGinty, E.E.; Zhang, Y.; Guallar, E.; Ford, D.E.; Steinwachs, D.; Dixon, L.B.; Keating, N.L.; Daumit, G.L. Cancer incidence in a sample of Maryland residents with serious mental illness. *Psychiatr. Serv.* **2012**, *63*, 714–717. [[CrossRef](#)]
49. Grassi, L.; Riba, M. Cancer and severe mental illness: Bi-directional problems and potential solutions. *Psycho-Oncol.* **2020**, *29*, 1445–1451. [[CrossRef](#)]

