

Carcinoma broncogénico en no fumadores

A. López Encuentra

Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Un 10-15% de los carcinomas broncogénicos (CB) se producen en pacientes que nunca han sido fumadores activos (no fumadores). En Estados Unidos se asume que la mortalidad anual por CB en no fumadores es de 5.000 a 10.000 casos¹.

Observando la tendencia en el consumo de tabaco de los países más desarrollados, se prevé que ese porcentaje de CB en no fumadores aumente de forma relativa, haciéndose más patente la necesidad de conocer las causas de su aparición. Trabajos recientes han descrito los factores etiológicos más frecuentes para el CB, aparte del tabaco¹⁻³.

Se considera como agente ocupacional, comprobado como factor etiológico del CB, el contacto con arsénico, asbesto, níquel, cromo, hidrocarburos aromáticos policíclicos, la exposición radiante en mineros de uranio y la actividad en la producción de aluminio o en las fundiciones del hierro y del acero¹.

Otras exposiciones ocupacionales están relacionadas con el contacto con agentes en los que se sospecha que existe una relación, pero el grado de evidencia es débil¹ o dudoso. En este grupo está la exposición al berilio⁴, al sílice⁵, al formaldehído, al cadmio, a los gases de combustión del diesel (conductores de camiones, trabajadores en garajes de autobuses) o a los campos electromagnéticos¹.

Durante años se ha considerado la exposición al radón doméstico como un posible agente causal de tumores, y del CB en particular. En una reciente revisión del tema se observó que de 15 estudios que analizaban la relación entre el radón doméstico y el CB, siete tenían una asociación positiva, seis no tenían asociación y en dos aquella era negativa⁶ o presentaban limitaciones metodológicas que conducían a resultados contradictorios⁷.

Recientemente se ha publicado un trabajo sueco seleccionando un área con alto riesgo de exposición al radón⁸. En este trabajo se observa una relación directa entre nivel de exposición al radón y el riesgo relativo

(RR) de CB. Por ejemplo, para una exposición de radón entre 50 y 80 Bq por metro cúbico (Bq/m³) había un RR de 1,1 (IC del 95%: 0,9-1,3) que ascendía a 1,8 (1,1-2,9) para una exposición mayor de 400 Bq/m³. Para aquellos que dormían "cerca de una ventana abierta" el RR disminuía (0,8 frente a 2,6 del grupo restante). Las estirpes del CB que más se asocia a la exposición del radón son el anaplásico de células pequeñas y el adenocarcinoma⁸⁻¹⁰.

Para los 43 pacientes no fumadores activos que estaban expuestos a niveles de radón entre 140 y 400 Bq/m³, el RR era de 1,5 con un valor superior del intervalo de confianza de 2,3. Como en otras exposiciones, el efecto sinérgico del tabaco estaba presente y era de carácter multiplicativo⁸.

Sin embargo, otros estudios más recientes efectuados en Canadá no confirman esos resultados¹¹. Esta controversia está motivando recientes comentarios en revistas científicas de carácter más amplio como *Nature*¹¹ y *Science*¹².

Aunque la controversia continúa también lo hace la investigación epidemiológica con nuevas propuestas¹² y la investigación básica de biología molecular. Se ha considerado que pueden existir mutaciones en el gen p53 específicas de ciertos carcinógenos¹³. En relación al CB asociado a exposición con radón (mineros de uranio), se detectó una mutación específica en el gen p53¹⁴, aunque algunos autores plantean su posible relación con micotoxinas más que con el radón¹⁵.

Existe evidencia experimental de que los fumadores pasivos metabolizan carcinógenos derivados del tabaco relacionados con la aparición del CB¹⁶; en 1972 ya se expuso la posibilidad epidemiológica del riesgo de CB en fumadores pasivos¹⁷. Una década más tarde se demuestra una elevación, estadísticamente significativa, del riesgo de CB en mujeres que nunca habían fumado y que convivían con maridos fumadores^{18,19}.

En 1986, la Academia Nacional de Ciencias de Estados Unidos revisó 13 estudios sobre fumadores pasivos y CB; en 11 había una asociación positiva, aunque se detectaron sesgos metodológicos importantes.

En 1992, la Agencia de Protección Ambiental de Estados Unidos (EPA) publicó un informe a favor de esta relación²⁰. También lo hizo, en la misma línea,

Correspondencia: Dr. A. López Encuentra.
Servicio de Neumología. Hospital Universitario 12 de Octubre.
Crta. Andalucía, km 5,4. 28041 Madrid.

Arch Bronconeumol 1995; 31: 3-5



un autor muy activo en este campo²¹. Ambas publicaciones han sido cuestionadas. La mayoría de los críticos coinciden en que, aparte de hacer todo lo posible para que se deje de fumar, los criterios científicos que sustentan la relación entre el fumador pasivo y el CB deben de ser más firmes²²⁻²⁵.

En 1993 aparecieron varias críticas²⁶⁻³⁰ en relación al artículo de Trichopoulos²¹. En el editorial del mismo número, titulado "Tabaco y cartas"³¹, el editor de la revista *JAMA* subraya que cuatro de las cinco cartas están apoyadas por la industria tabaquera y se plantea hasta qué punto su publicación sólo intenta el efecto de la citación y la neutralización, hacia el público, del impacto del artículo original. Al final indica que se están esperando los originales que demuestren que la inhalación pasiva del humo del tabaco "es benigna".

En agosto de 1993, la EPA efectuó una última publicación recogiendo más de 30 estudios epidemiológicos de diferentes países³². Las aportaciones científicas más numerosas fueron de Estados Unidos (35% de las publicaciones totales), Japón (19%), China y Hong-Kong (13%, cada uno). Dentro del resto de los estudios había un conjunto de países europeos (Grecia, Inglaterra, Suecia y Escocia) que aportaban, en su conjunto, el 18% de la evidencia científica publicada.

En el análisis crítico de los datos que efectuó la EPA³² se clasificaron todos los trabajos mencionados (por sesgos, factores de confusión, etc.), efectuándose una nueva evaluación (tamaño de la muestra, diseño del estudio, ejecución del trabajo, análisis de los datos) y un nuevo cálculo del riesgo por cada país. En sus resultados indicaban que en 24 de los 30 trabajos, finalmente seleccionados, había un incremento del RR de CB en fumadores pasivos y en nueve estudios este incremento era significativo estadísticamente. De 14 estudios, en donde se podía analizar la relación entre la dosis y la respuesta, en diez era estadísticamente significativa. La relación era más evidente en los estudios provenientes de Grecia, Hong-Kong, Japón y Estados Unidos, en los otros tres países de Europa y en China era más dudosa.

Según su opinión³², los métodos estadísticos utilizados impiden considerar el factor azar como el causante de la asociación. Las variaciones entre países son atribuidas a otros problemas, como la estimación del tipo de exposición doméstica al humo del tabaco, que puede ser diferente en sociedades más tradicionales como Grecia y Japón en comparación con Estados Unidos.

En conclusión, la EPA indica que la exposición al humo del tabaco ambiental es un carcinógeno humano³², lo que es una categoría reservada hasta ahora para los contaminantes ambientales más tóxicos regulados por esa agencia (asbesto, benceno). Esa conclusión se extraía, en su opinión, por la pausibilidad biológica, la evidencia apoyada en ensayos en animales y experimentos de genotoxicidad, en la consistencia de la respuesta, en la observación de la evidencia ampliamente extendida en diferentes países, en la relación entre el nivel de exposición y el riesgo, en que el efecto permanece después de ajustados los resultados

por algunos sesgos y que los factores de confusión conocidos (historia, enfermedad pulmonar, fuentes domésticas de calor, dieta, ocupación) no pueden explicar la asociación. Su cálculo era que podrían producirse, por esta causa, unas 3.000 muertes anuales por CB en Estados Unidos en no fumadores.

Todo este cuerpo de información ha producido varios efectos, administrativos de restricción del tabaquismo para protección de los no fumadores³³, de declaraciones institucionales³⁴, así como la génesis de otros estudios en donde extienden el riesgo del domicilio al lugar de trabajo³⁵.

Con diferente grado de certeza sobre la causalidad del CB se han descrito otros factores de riesgo, aunque no exentos de polémica. Como factores protectores se han descrito a los betacarotenos, vitaminas E y C, o al selenio¹, aunque el suplemento con algunas de estas sustancias puede ser más perjudicial que beneficio³⁶. Como factores inductores de CB se describe el nivel de consumo de grasas saturadas³⁷⁻³⁸ o de la cerveza³⁹, la presencia de enfermedad broncopulmonar previa (obstrucción crónica al flujo aéreo o fibrosis pulmonar de larga duración), el antecedente de radioterapia por carcinoma de mama con un efecto multiplicativo en fumadoras^{40,41}, con la exposición a tintas en la producción de los periódicos⁴², con la inhalación de humos de cocinar⁴³, con el antecedente de toracoplastia con plomaje⁴⁴, en asmáticos⁴⁵, con la exposición a pájaros domésticos⁴⁶⁻⁴⁷ o con la polución aérea urbana⁴⁸.

En resumen, el CB en no fumadores tiene factores etiológicos demostrados en algunas de las ocupaciones profesionales señaladas. En general, el efecto aditivo o multiplicativo para la producción del CB que ejerce el tabaco sobre algunas exposiciones profesionales tales como el asbesto¹, los mineros del hierro⁴⁹ o en las plantas de producción de aluminio⁵⁰ es el factor más decisivo para la epidemiología de esta enfermedad. La exposición a radón doméstico, como único factor etiológico del CB, o como posible cocarcinógeno con el tabaco, no puede considerarse en el momento actual como una causa demostrada. Por todo ello no parece que sea el momento, aún, de proponer una legislación sobre concentraciones domiciliarias de radón con valores válidos de frontera de seguridad o de riesgo^{12,51}. En relación a la exposición pasiva al humo del tabaco, varios informes sugieren su valor causal pero es necesario evaluar otras opiniones y estudios. En el momento actual parece prudente aconsejar que los niveles de exposición pasiva al humo del tabaco se reduzcan y desaparezcan totalmente.

ADENDA

Desde la realización inicial del presente editorial, se han publicado nuevas evidencias a favor de la relación entre el fumador pasivo y el carcinoma broncogénico (*JAMA* 1994; 271: 1.752-1.759), así como críticas metodológicas en relación a los trabajos que defienden la hipótesis contraria (*JAMA* 1994; 271: 612-617) (*JAMA* 1994; 272: 133-136).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ernster VL, Mustacchi P, Osann KE. Epidemiology of lung cancer. En: Murray JF, Nadel JA, editores. *Textbook of Respiratory Medicine*. Filadelfia: WB Saunders, 1994; 1:504-1.527.
2. Beckett WS. Epidemiology and etiology of lung cancer. En: Matthay RA, editor. *Lung Cancer*. Clinics Chest Medicine. Filadelfia: WB Saunders, 1993; 14: 1-16.
3. Samet JM. The epidemiology of lung cancer. *Chest* 1993; 103 Supl 1: 20-29.
4. MacMahon B. The epidemiological evidence on the carcinogenicity of berillium in humans. *J Occup Med* 1994; 36: 15-24.
5. Samet JM, Pathak DR, Morgan MV, Coultas DB, James DS, Hunt WC. Silicosis and lung cancer risk in underground uranium miners. *Health Phys* 1994; 66: 450-453.
6. Stidley CA, Samet JM. A review of ecologic studies of lung cancer and indoor radon. *Health Phys* 1993; 65: 234-251.
7. Stidley CA, Samet JM. Assessment of ecologic regression in the study of lung cancer and indoor radon. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 312-322.
8. Pershagen G, Akerblom G, Axelson O, Clavensjö B, Damler L, Desai G et al. Residential radon exposure and lung cancer in Sweden. *N Engl J Med* 1994; 330: 159-164.
9. Biberman R, Lusky A, Schlesinger T, Margalot M, Neeman E, Modan B. Increased risk for small cell lung cancer following residential exposure to low-dose radon: a pilot study. *Arch Environ Health* 1993; 48: 209-212.
10. Neuberger JS, Lynch CF, Kross BC, Field RW, Woolson RF. Residential radon exposure and lung cancer: evidence of an urban factor in Iowa. *Health Phys* 1994; 66: 263-269.
11. Peto J, Darby S. Radon risk reassessed. *Nature* 1994; 368: 97-98.
12. Stone R. New radon study: no smoking gun. *Science* 1994; 263: 465.
13. Kandioler D, Foedinger M, Mueller MR, Eckersberger F, Mannhalter C, Wolner E. Carcinogen-specific mutations in the p53 tumor suppressor gene in lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994; 107: 1.095-1.098.
14. Taylor JA, Watson MA, Devereux TR, Michels RY, Saccomanno G, Anderson M. p53 mutation hotspot in radon-associated lung cancer. *Lancet* 1994; 343: 86-87.
15. Venitt S, Biggs PJ. Radon, mycotoxins, p53, and uranium mining. *Lancet* 1994; 343: 795.
16. Hecht SS, Carmella SG, Murphy SE, Akerkar S, Brunnemann KD, Hoffmann D. A tobacco-specific lung carcinogen in the urine of men exposed to cigarette smoke. *N Engl J Med* 1993; 329: 1.543-1.546.
17. US Department of Health, Education and Welfare. Public exposure to air pollution from tobacco smoke. The health consequences of smoking: a report of the Surgeon General. 1972, DHEW pub n.º (HSM) 72-7516.
18. Hirayama T. Nonsmoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study of Japan. *Br Med J* 1981; 282: 183-185.
19. Trichopoulos D. Passive smoking and lung cancer. *Scand J Soc Med* 1988; 16: 75-79.
20. Environmental Protection Agency. Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other diseases. EPA, Washington, DC, 1992.
21. Trichopoulos D, Mollo F, Tomatis L, Agapitos E, Delsedine L, Zavitsanos X et al. Active and passive smoking and pathological indications of lung cancer risk in an autopsy study. *JAMA* 1992; 268: 1.697-1.701.
22. Tredaniel J, Boffetta P, Saracci R, Hirsch A. Environmental tobacco smoke and the risk of cancer in adults. *Eur J Cancer* 1993; 29: 2.058-2.068.
23. Brownson RC, Alavanja MC, Hock ET. Reliability of passive smoke exposure histories in a case-control study of lung cancer. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 804-808.
24. Gori GB. Passive smoking. *Lancet* 1993; 341: 965.
25. Boyle P. The hazards of passive –and active– smoking. *N Engl J Med* 1993; 328: 1.708-1.709.
26. Mantel N. Active and passive smoking and pathological indicators of lung cancer –a report of limited value? *JAMA* 1993; 270: 1.689.
27. Coggins CRE, Steichen TJ. Active and passive smoking and pathological indicators of lung cancer –a report of limited value? *JAMA* 1993; 270: 1.689.
28. Doolittle DJ. Active and passive smoking and pathological indicators of lung cancer –a report of limited value? *JAMA* 1993; 270: 1.690.
29. Goldin K. Active and passive smoking and pathological indicators of lung cancer –a report of limited value? *JAMA* 1993; 270: 1.690.
30. Lee P. Active and passive smoking and pathological indicators of lung cancer –a report of limited value? *JAMA* 1993; 270: 1.690.
31. Rennie D. Smoke and letters. *JAMA* 1993; 270: 1.742-1.743.
32. Environmental Protection Agency. National Institutes of Health. National Cancer Institute. Respiratory health effects of passive smoking: lung cancer and other disorders. Report August 1993.
33. US Department of Health and Human Services. National Institutes of Health. Major local tobacco control ordinances in the United States. Report Mayo, 1993.
34. International Association for the Study of Lung Cancer (IASLC). Tobacco policy recommendations of the IASLC: A 10 point program. 7th World Conference on Lung Cancer. Colorado Springs, junio, 1994.
35. Siegel M. Involuntary smoking in the restaurant workplace. A review of employee exposure and health effects. *JAMA* 1993; 270: 490-493.
36. The Alpha-Tocopherol, Beta Caroteno Cancer Prevention Study Group. The effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. *N Engl J Med* 1994; 330: 1.029-1.035.
37. Alavanja MC, Brown CC, Swanson C, Brownson RC. Saturated fat intake and lung cancer risk among nonsmoking women in Missouri. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1.906-1.915.
38. Kolonel LN. Lung cancer: another consequence of a high-fat diet? *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1.886-1.887.
39. Potter JD, Sellers TA, Folsom AR, McGovern PG. Alcohol, beer, and lung cancer in postmenopausal women. The Iowa Women's Health Study. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 587-595.
40. Neugut AI, Murray T, Santos J, Amols H, Hayes NK, Flannery JT et al. Increased risk of lung cancer after breast cancer radiation therapy in cigarette smokers. *Cancer* 1994; 73: 1.615-1.620.
41. Inskip PD, Boice JD. Radiotherapy-induced lung cancer among women who smoke. *Cancer* 1994; 73: 1.541-1.543.
42. Leon DA, Thomas P, Hutchings S. Lung cancer among newspaper printers exposed to ink mist: a study of trade union members in Manchester, England. *Occup Environ Med* 1994; 51: 87-94.
43. Liu Q, Sasco AJ, Riboli E, Hu MX. Indoor air pollution and lung cancer in Guangzhou, People's Republic of China. *Am J Epidemiol* 1993; 137: 145-154.
44. Harland RW, Sharma M, Rosenzweig DY. Lung carcinoma in a patient with Lucite sphere plombage thoracoplasty. *Chest* 1993; 103: 1.295-1.297.
45. Vesterinen E, Pukkala E, Timonen T, Aromaa A. Cancer incidence among 78.000 asthmatic patients. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 976-982.
46. Kohlmeier L, Arminger G, Bartolomeycik S, Bellach B, Rehm J, Thamm M. Pet birds as an independent risk factor for lung cancer: case-control study. *Br Med J* 1992; 305: 986-989.
47. Gardiner AJS, Forey BA, Lee PN. Avian exposure and bronchogenic carcinoma. *Br Med J* 1992; 305: 989-992.
48. Hole DJ, Gillis CR. Does early respiratory environment influence lung cancer risk?: evidence from studies in Glasgow and the west of Scotland. *Lung Cancer* 1994; 11 Supl 1: 64.
49. Chau N, Benamghar L, Pham QT, Teculescu D, Rebstock E, Mur JM. Mortality of iron miners in Lorraine (France): relations between lung function and respiratory symptoms and subsequent mortality. *Br J Ind Med* 1993; 50: 1.017-1.031.
50. Armstrong B, Tremblay C, Baris D, Theriault G. Lung cancer mortality and polynuclear aromatic hydrocarbons: a case-cohort study of aluminium production workers in Arvida, Quebec, Canada. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 250-262.
51. Brill AB, Becker DV, Donahoe K, Goldsmith SJ, Greenspan B, Kase K et al. Radon update: facts concerning environmental radon: levels, mitigation strategies, dosimetry, effects and guidelines. SNM Committee on Radiobiological Effects of Ionizing Radiation. *J Nucl Med* 1994; 35: 368-385.