

FACTORES ETIOLOGICOS EN EL CANCER DE PULMON

Cap. Méd. Nicolás Theodosopoulos

RESUMEN

Se analizan los factores etiológicos del cáncer de pulmón: genéticos, tabaquismo, contaminación atmosférica, laborales y nutricionales.

Múltiples alteraciones genéticas son necesarias para que se produzca un cáncer pulmonar.

Los factores genéticos serían heredados y/o adquiridos mediante interacciones con factores ambientales, especialmente el humo del tabaco.

SUMMARY

It is performed an analysis of lung cancer etiological factors: genetic, tabaquism, atmospheric pollution, laboral and nutritional.

Many genetic disorders are needed to cause a lung cancer.

Genetic factors may be inherited and/or acquired by interaction with environmental factors, specially the smoke of cigarettes.

INTRODUCCION

El cáncer de pulmón (CP) es la enfermedad tumoral maligna más frecuente entre los hombres en el mundo; y en países como Estados Unidos de Norteamérica la mortalidad por CP

en las mujeres ha superado a la provocada por el cáncer mamario.(4)

En el Uruguay, en el quinquenio 1989-1993, de un total de 20.390 hombres fallecidos de causa tumoral 5222 -o sea el 25,6%- fueron por CP, mientras que de 14.739 mujeres murieron por esta patología 659 (4,5%). (1) (3) Las tasas de mortalidad con edad ajustada son 55,0 para el hombre y 4,6 por 100.000 para la mujer, que ubica a nuestro país en el lugar N° 13 (hombres) y N° 42 (mujeres) en el estudio efectuado sobre 46 países por la American Cancer Society (1994). (1)

Dada la persistente baja curabilidad del CP, las tasas de incidencia no se apartan significativamente de los patrones de mortalidad. (1) (4) La sobrevivida a los 5 años de los individuos afectados por esta afección es de alrededor del 10%. Si bien cerca de la tercera parte de los pacientes se diagnostican en estadios potencialmente curables, de éstos curarán aproximadamente un 25% con el tratamiento quirúrgico. Sin duda el diagnóstico de esta enfermedad se asocia a un pronóstico malo o al menos reservado.

FACTORES GENETICOS

Se sabe de la existencia de factores carcionogénicos (radiaciones ionizantes, virus y agentes físico-químicos), los que

interactuarían con factores genéticos para desencadenar el CP.

Para que se inicie el mecanismo de la malignización de las células bronquiales deberán ocurrir múltiples alteraciones en el contenido genético directamente o a través del sistema regulador celular. (7) Por el momento se desconoce la secuencia de eventos que conduce al CP y en el futuro la biología molecular deberá aclarar esta compleja situación.

Se sabe que para que se desarrolle el CP sería necesario que múltiples genes fueran alterados al igual que en otros tipos de cánceres. Estas alteraciones abarcan polimorfismos de los genes encargados de la activación y metabolización de carcinógenos, de la reparación del ADN, del crecimiento celular, de las señales de transducción y del control de los ciclos celulares, los que podrían estar dañados en diferentes etapas de la progresión tumoral. (7)

También habría activación de oncogenes (promotores tumorales) e inhibición de genes supresores tumorales por mutaciones de los mismos. (8) Las investigaciones de genética molecular hallaron alteraciones del gene supresor tumoral p53, el más comúnmente mutado en cánceres de humanos, y que su pérdida de función puede conducir al descontrolado crecimiento celular, al igual que las alteraciones del oncogen k-ras también vinculado al control del crecimiento celular.

Recientes estudios describieron mutaciones de p53 y ras en muestras de expectoración previo al desarrollo de un tumor clínicamente detectable. Si esto fuera confirmado estaríamos aproximándonos a la detección precoz del CP.

La pérdida de porciones de cromosomas es un hallazgo frecuente en cáncer y estaría indicando la inactivación de supresores tumorales en esas localizaciones. Un ejemplo son las detecciones del cromosoma 3p, es una de las lesiones más tempranas que aparece en el Cp y en el 75% de las hiperplasias; otro en el cromosoma 9p; la alteración a nivel del 9p21 se

vió en CP así como en otros cánceres. (7) Esto estaría indicando que en ese lugar habría más de un gen supresor tumoral.

La habilidad de metabolizar carcinógenos estaría genéticamente determinada: es el caso de las enzimas dependientes del sistema de citocromo p450 que podrían activar los hidrocarburos policíclicos aromáticos en potentes carcinógenos o quitarle toxicidad a carcinógenos del humo del cigarrillo. (5)

Está comprobado que algunas personas son genéticamente más susceptibles que otras a los factores ambientales del CP. Estudios familiares y epidemiológicos han evidenciado que puede haber una predisposición genética que sería heredada como rasgo mendeliano autosómico. Sólo 5 al 10% de los grandes fumadores desarrollan CP, y también se ha visto que los no fumadores con familiares afectados de CP tienen 2 a 3 veces más riesgo de tener este tumor que los no fumadores sin antecedentes familiares de CP. (9)

En el futuro la identificación de estos genes de susceptibilidad al CP podría ser de utilidad para asesorar sobre el riesgo a desarrollar CP, para el diagnóstico precoz, y para el desarrollo de nuevas drogas anticancerosas que actuarán sobre las enzimas que activan procarcinógenos. (7)

De lo anteriormente referido se puede concluir que habría factores genéticos heredados y adquiridos, y que ambos interactuarían con factores etiológicos ambientales para desencadenar el CP.

TABAQUISMO

La relación causal entre el tabaquismo y el CP se estableció en los años 50 a pesar que unos 20 años antes se comenzó a sospechar este hecho. A principios del siglo XX el CP era una enfermedad infrecuente que luego comenzó su ascenso concomitantemente con el hábito de fumar.

Actualmente se considera que el tabaco es responsable del 80 al 85% de los CP; la relación mayor es con los tipos epidermoide y anaplásico a pequeñas células que con el adenocarcinoma.

Existen en el humo del tabaco más de 4000 productos químicos, y más de 40 de ellos con poder cancerígeno. Las sustancias carcinogénicas incluyen: hidrocarburos poliaromáticos, n-nitrosaminas, aminas aromáticas, compuestos orgánicos (benzeno, acrylonitrilo, etc.), inorgánicos (arsénico, aldehidos, etc.) y polonio 210. (1)

De la corriente principal del humo emergen entre 10^9 y 10^{10} partículas de tamaño entre 1 y $0,1 \mu$ lo que determinará el sitio de depósito en las vías aéreas o alvéolos pulmonares. El análisis químico del humo del tabaco separa una fase gaseosa y otra sólida o alquitrán mediante el uso de filtros especiales (de fibra de vidrio) que retienen casi el 100% de las partículas de $0,1 \mu$ o mayores. Las principales sustancias de cada una de las fases del humo son a) gaseosa: óxido nítrico, olefinas reactivas y dienes; y b) alquitrán que contiene nicotina, hidrocarburos poliaromáticos y polifenoles, especialmente catecol e hidroquinona. Por cada cigarrillo fumado se depositan hasta 12 mg. de materiales sólidos en los pulmones de los fumadores, donde los fluidos pulmonares los depuran por arrastre y extraen los hidrosolubles. (10)

Hay estudios efectuados que sugieren que los extractos acuosos del alquitrán del tabaco procedentes de la corriente principal o de la lateral del cigarrillo se unen al ADN celular y luego lo alteran a través de complejos mecanismos. Actuarían radicales (ej. quinonas e hidroxiquinonas) como oxidantes o reductores en la iniciación y progresión de las fases de carcinogénesis mediante daños al ADN, que no serían reparados en forma adecuada y generarían mutaciones que conducirían al cáncer. (10)

Varios estudios prospectivos establecieron que el riesgo de tener CP es mayor para los fumadores de cigarrillos, de pipa y cigarros que para los no fumadores (11) (12), siendo el

mayor para los fumadores de cigarrillos (Lubin y colaboradores). (13)

También se ha corroborado una relación entre número de cigarrillos-efecto, edad de inicio del hábito, años de fumador y la inhalación o no del humo. (11) (12) Otros estudios han constatado un mayor riesgo (1.3 a 1.9) para los consumidores de tabaco negro (15), incluido uno de nuestro medio del Dr. De Stefani y colaboradores. (14)

El uso de filtros, así como el fumar cigarrillos con bajos contenidos de nicotina y alquitrán, disminuyen algo el riesgo de CP.

También se disminuye el riesgo con el abandono del hábito de fumar, comenzando a partir de los 5 años y llegando a los niveles más bajos después de los 10 años. Si bien el riesgo se aproxima al de los no fumadores, no lo iguala, y hay variaciones de acuerdo a la edad de inicio del hábito, número de cigarrillos/día, años de fumador, tipo de tabaco y si inhalan o no el humo.

HUMO DE TABACO AMBIENTAL (HTA)

El HTA se compone de la corriente lateral del humo (80%) liberado del cigarrillo entre las pitadas y por el humo exhalado por el fumador (20%). El humo que inhala el fumador se denomina corriente principal. (4)

Componentes menores del HTA son los gases que difunden a través del papel y el humo que se escapa durante la pitada del cono encendido. Estos componentes se diluyen en el aire ambiental y cuando son inhalados por no fumadores se les denomina a estos fumadores pasivos o involuntarios. Este humo contiene agentes tóxicos cancerígenos.

Los fumadores pasivos absorben alrededor de 0,5 a 1% de la nicotina en relación a los fumadores activos, lo que equivale a medio cigarrillo al día. El riesgo de tener CP para las esposas de fumadores varía según el número de cigarrillos fumados por el cónyuge y sería un

25% mayor que para las esposas no fumadoras de no fumadores. (4)

El 2% de los CP sería atribuible al HTA.

POLUCION ATMOSFERICA

Se han efectuado investigaciones sobre la posible vinculación entre polutantes atmosféricos y el CP en países industrializados. (16) Especial énfasis se puso en los productos de la combustión de combustibles fósiles sobre todo los hidrocarburos policíclicos. Otras fuentes de polución ambiental son los productos de los motores de vehículos (nafta y diesel), residuos de centrales térmicas, plantas industriales y residenciales. La Agencia Internacional para Investigación sobre Cáncer (OMS) ha declarado a los productos de la combustión de motores diesel como probables carcinógenos (17); con respecto a esto debemos tener presente que en nuestro país los omnibuses, taxis, remises, camiones y maquinaria vial poseen motores de este tipo.

FACTORES OCUPACIONALES O LABORALES

Aunque el tabaquismo constituye la causa más frecuente que se asocia al CP, otros cancerígenos han sido identificados o se sospecha de ellos, especialmente agentes físicos o químicos presentes en el medio laboral. (27) Se estima que entre 5 y 20% de los CP se vinculan a cancerígenos ocupacionales con variaciones de acuerdo al grado de industrialización de cada país.

Un ejemplo de CP ocupacional se describió en Europa a fines del siglo XIX, la enfermedad de la montaña, en trabajadores de las minas de uranio, y se le atribuyó al radón y sus partículas alfa emisoras. Otros carcinógenos ocupacionales según la Agencia Internacional para Investigación sobre Cáncer son: arsénico, asbestos, bis-clorometil éter y clorometil-metil éter, cro-

mo, hidrocarburos policíclicos aromáticos y cloruro vinílico. (4) (18)

El arsénico se utiliza en la fabricación de vidrio, pigmentos, pesticidas (la forma inorgánica trivalente), extracción y fusión de cobre, plomo y zinc, procesamiento de cueros y taxidermia. Con el tabaco tiene riesgo más que aditivo y menos que multiplicativo.

El asbestos es una variedad de silicatos hidratados (cálcicos y magnésicos) de origen natural a partir del cual se originan fibras minerales con propiedades físico-químicas como incombustibilidad (resisten hasta 500 °C), resistencia a los ácidos y a la elongación.

Se utilizan como aislantes térmicos, eléctricos y acústicos.

Se comercializan en productos textiles, cemento, papel, cañerías, ropa antillama, pastillas de freno, materiales aislantes para pisos, techos y paredes. (4)

Experimentalmente se ha demostrado en cultivos de epitelio traqueobronquial el asbestos tiene características de promotor tumoral. Tiene efecto sinérgico con el tabaco, y la mayoría de los expuestos al asbestos que desarrollaron CP eran fumadores. (19) (20)

El cromo es un derivado del mineral cromita que se utiliza en aleaciones con otros metales, en la fabricación de pigmentos de pinturas, cintas magnéticas, gomas, grabado fotográfico, y síntesis de químicos orgánicos. (4) (21) (22)

El bis clorometil éter y el clorometil metil éter se usa en la manufactura de resinas de intercambio iónico, polímeros y plásticos. Los vapores del ácido clorhídrico y del formaldehído en contacto con el aire húmedo generan clorometil metil éter y bis clorometil éter. Los cambios en el procesamiento industrial a partir de 1971 a sistemas herméticamente cerrados ha disminuído la exposición y el consiguiente riesgo. El 85% de los CP provocados por estos productos son del tipo anaplásico a pequeñas células.

Níquel: principal fuente de exposición en refinerías de níquel, manufactura de acero y otras aleaciones, cerámicas, fabricación de baterías, circuitos eléctricos, refinado de petróleo e hidrogenación de aceites.

Los hidrocarburos policíclicos aromáticos se generan en la producción de aluminio, fundición de hierro y acero, gasificación del carbón de piedra, producción de carbón de coque, hollín de combustión y residuos de motores (diesel y nafta).

El cloruro vinílico cuyo uso principal es en la producción de plásticos y pisos vinílicos.

FACTORES NUTRICIONALES

Múltiples estudios han demostrado una correlación entre el consumo abundante de vegetales crudos y frutas frescas con un menor riesgo de desarrollar CP. (4) (24) (23) Varios antioxidantes se consideran nutrientes preventivos especialmente los carotenoides y sobre todo el betacaroteno. También se vió un aumento del CP en las poblaciones que ingieren alimentos ricos en grasas y colesterol, incluyendo huevos y lácteos.

Un estudio de Goodman y colaboradores evidenció que el consumo aumentado de colesterol en grandes fumadores aumenta el riesgo de CP del tipo epidermoide y anaplásico a pequeñas células. (23)

Estudios han demostrado el efecto anticáncer de los retinoides en cultivos de células y animales de experimentación.

Sin embargo, los suplementos administrados a grupos con dietas deficientes y con alto riesgo de CP con criterio preventivo, son insuficientes para frenar los efectos procarcinógenos del tabaquismo.

Estudios efectuados en nuestro país han detectado un riesgo aumentado de CP entre los consumidores de mate. (26)

ENFERMEDADES PULMONARES PREVIAS NO NEOPLASICAS

Se constató un incremento del CP entre individuos con afecciones previas no neoplásicas como la tuberculosis (29), silicosis (28), bronquitis crónica y enfisema. (36)

La EPOC constituye un marcador de nivel de exposición al tabaco y de susceptibilidad tisular, ya que tiene disminuído el clearance mucociliar para partículas y secreciones, favoreciendo una reacción inflamatoria con fibrosis en sectores periféricos así como hipertrofia glandular, displasia e hiperplasia en aéreas proximales. (30)

Hay un riesgo aumentado de CP en los fumadores que tienen lesiones secuelas tuberculosas, con coincidencia topográfica de la lesión tumoral y la zona de fibrosis; el tipo histológico que predomina es el adenocarcinoma.

En el caso de la silicosis el riesgo sería proporcional al grado de fibrosis existente.

En todas estas patologías hay alteraciones estructurales y daño funcional que estimulan una acción reparadora que podría conducir al CP.

CONCLUSIONES

A pesar de los avances tecnológicos en el diagnóstico y tratamiento, el CP continúa siendo el de mayor mortalidad entre los hombres en el mundo con tasas de incidencia y mortalidad aproximadas.

Existe una interacción entre factores genéticos, heredados y adquiridos y los carcinógenos.

La prevención primaria sigue siendo la medida fundamental orientada hacia el combate contra el tabaquismo, al que se le atribuyen más del 80% de los CP.

La esperanza del futuro está centrada en la biología molecular, con la identificación por estudios genéticos de los individuos de mayor riesgo y el desarrollo de técnicas de diagnóstico precoz.

BIBLIOGRAFIA

1. BOLETIN.Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer No. 1 Año II.
2. Vasallo, J. Incidencia del Cáncer en el Uruguay - 1991 - Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer.
3. Vasallo, J. Atlas de Mortalidad por Cáncer en el Uruguay - 1994 - Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer.
4. Schottenfeld, D. Epidemiology of Lung Cancer.Lung Cancer: Principles and Practice.Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1996.Pag. 305.
5. Beckett, W. Epidemiology and Etiology of Lung Cancer.Clinics in Chest Medicine 14 - 1 - 17 1993.
6. Benhamou, S. el Hill, C. Epidemiologie et facteurs de risque des cancers bronchiques primitifs.Editions Techniques Encycl. Med. Chir. (Paris-France) Pneumologie 6-002-6-05, 1995.
7. Devereux, T. ; Taylor J. and Barret, J. Molecular Mechanisms of Lung Cancer.Chest 109/ 3/ 14S Supplement 1996.
8. Kern, J. and Filderman, A. Oncogenes and growth factors in human lung cancer. Clin Chest Med 14 - 1- 31 1993.
9. Tokuhata G. and Lilienfeld A. Familial aggregation of lung cancer in humans.J. Natl Cancer Inst 1963; 30: 289.
10. Stone, K and Pryor W. The effects of Cigarette Smoke Free Radicals.Lung Cancer: Principles and Practice.Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1996, pag. 323.
11. Doll, R. and Peto, R. Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationships among regular smokers and life-long nonsmokers.J Epidemiology Community Health 1979; 32: 303.
12. Doll, R. and Peto, R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors.Br. Med J 1976; 2: 1525.
- 13) Lubin, JH, Blot W, et al. Patterns of lung cancer risk according to type of cigarette smoked.Int J Cancer 1984; 33: 569.
- 14) De Stefani, E.; Fierro, L.; Correa, P. y otros.Type of tobacco and risk of lung cancer: a case control study from Uruguay.Lung Cancer 8, 21-28 1992.
- 15) Benhamou, S. et al. Lung cancer and use of cigarettes a French case-control study. J Natl Cancer Inst 1985: 1169-1175
- 16) Hammond, E.; Garfinkel, L. General air pollution and cancer in the United States. Prev Med 1980; 9: 169
- 17) International Agency for Research on Cancer.Diesel and gasoline exhausts and some nitroarenes: evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man, vol 46. Lyon, International Agency for Research on Cancer 1989
- 18) International Agency for Research on Cancer monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans.Monographs volumes 1-42.Supplement.Lyons, 1987
- 19) Selikoff, I.J., Hammond, E.C. and Churg, J.: Asbestos exposure, smoking and neoplasia.J.A.M.A. 208: 106, 1968.
- 20) Becklake, M.R.: Asbestos-related diseases of the lungs and other organs: their epidemiology and implications for clinical practice.Am. Rev. Resp. Dis. 114: 187, 1976.
- 21) Davies, JM; Easton, DF; Bidstrup, PL. Mortality from respiratory cancer and other causes in the United Kingdom chromate

- production workers. *Br J Ind Med* 1991; 48 (5): 299-313
- 22) Rosenman, KD; Stanbury, M. et al. High risk notification of chromate and bichromate production workers. *Am J Ind Med* 1993; 23 (1): 125-134
- 23) Goodman, M.; Hankin J.; Wilkens, L. et al. High fat foods and the risk of lung cancer. *Epidemiology* 1992; 3: 288
- 24) Miller AB; Risch H.; Diet and Lung cancer. *Chest* 96 supplement 9S-10S, 1989
- 25) Shekelle R., Liu S., Raynor W., et al. :Dietary vitamin A and risk of cancer in the Western Electric Study. *Lancet* 2: 1185-1190 1981
- 26) De Stefani, E.; Fierro, L.; Correa, P, y otros. Mate drinking and risk of lung cancer in males: a case control study from Uruguay. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 5: 515-520 1996
- 27) Baur, X.; Marczinski, B.; Rozyrnk, P; Voss, B. Bronchopulmonary precancerous conditions and tumors-risk groups from the occupational medicine viewpoint. *Pneumologie* 1994 Dec; 48 (12): 825-834
- 28) Finkelstein, M; Kusiak; R; Suranyi, G. Mortality among miners receiving workmen's compensation for silicosis in Ontario. 1940-1975. *J Occup Med* 1982; 24: 663
- 29) Zheng, W; Blot WJ; Liao, ML, et al. Lung cancer and prior tuberculosis infection in Shanghai. *Br J Cancer* 1987 56: 501
- 30) Kuschner, M. The J Burns Amberson lecture: the causes of lung cancer. *Am Rev Respir Dis* 1968; 98: 573
- 31) Skillrud, DM; Offord, KP, Miller, D. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1986; 105: 503