

Cáncer de pulmón y tabaco en Asturias. Un estudio de casos y controles

M. Caicoya^a / J.A. Mirón^b

^aServicio de Prevención de Riesgos Laborales. Hospital Monte Naranco. Oviedo. ^bDepartamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca. Salamanca. España.

Correspondencia: Dr. M. Caicoya. Servicio de Prevención de Riesgos Laborales. Hospital Monte Naranco. Avda. Doctores Fernández Vega 107. 33012 Oviedo. España.
Correo electrónico: mcaicoya@hmn.es

Recibido: 9 de julio de 2002.
Aceptado: 11 de marzo de 2003.

(Lung cancer and smoking in Asturias, Spain. A case-control study)

Resumen

Objetivo: Examinar la relación entre el consumo de tabaco y cáncer de pulmón en Asturias.

Material y métodos: Se realizó un estudio de casos y controles de base hospitalaria. Los casos fueron pacientes con diagnóstico nuevo de cáncer de pulmón (casos incidentes) y los controles procedían de los servicios quirúrgicos. La información obtenida incluyó el consumo de tabaco, las exposiciones ocupacionales y las variables demográficas.

Resultados: Se incluyeron en el análisis 197 casos y 196 controles. La *odds ratio* (OR) ajustada de cáncer de pulmón fue de 5,77 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,96-11,22) para el consumo de cigarrillos. El riesgo aumentaba con la cantidad de cigarrillos fumados por día, el número de paquetes/día, la edad de inicio del hábito, y disminuía con el número de años desde el abandono.

Conclusiones: La relación entre el tabaco y el cáncer de pulmón en Asturias es similar a la encontrada en otros estudios llevados a cabo en el mundo occidental. La magnitud de la asociación puede explicar la frecuencia de cáncer de pulmón en Asturias.

Palabras clave: Cáncer de pulmón. Estudio de casos y controles. Tabaco. Edad. Dosis-respuesta. Efecto del abandono del tabaco.

Abstract

Objective: Lung cancer in Asturias is 1.4-fold greater than the Spanish average, while the proportion of smokers is similar. The objective of this study was to examine the relationship between lung cancer and smoking in Asturias.

Material and methods: We performed a hospital-based, incident case control study. The cases were newly diagnosed lung cancer patients and controls were patients from the surgical wards. Information was sought on smoking, occupational exposures, and demographic variables. The analysis was performed by means of odds ratios (OR).

Results: One hundred ninety-seven cases and 196 controls were included in the analysis. The adjusted OR of cigarette smoking was 5.77 (95% CI, 2.96-11.22). The risk increased with the number of cigarettes smoked per day ($\chi^2 = 56.3$), the number of packs/year ($\chi^2 = 48.4$), and the age at which smoking started ($\chi^2 = 76.5$). The OR diminished with the number of years of cessation ($\chi^2 = 39.9$).

Conclusions: The relationship between smoking and lung cancer in Asturias is similar to that found in other studies carried out in other parts of the western world. The magnitude of the OR may explain the frequency of lung cancer in Asturias. Greater efforts should be devoted to controlling this problem.

Key words: Lung cancer. Case-control. Smoking. Age. Dose-response. Effect of smoking cessation.

Introducción

El cáncer de pulmón es la tercera causa de muerte en Asturias (España), después de la enfermedad coronaria y los accidentes cerebrovasculares, con una incidencia y una mortalidad un 40% más elevada que la media española para el período 1982-1989¹. La relación entre tabaco y cáncer de pulmón está fuera de toda duda². En España se han realizado varios estudios de casos y controles sobre el tabaco y el cáncer de pulmón^{3,5}, y todos ellos confirman esta asociación, si bien los riesgos relativos encontra-

dos varían notablemente. Sin embargo, no existen diferencias notables en el consumo de tabaco⁶.

El objetivo de este estudio fue examinar la relación entre el tabaquismo y el cáncer de pulmón en Asturias.

Material y métodos

Las características del estudio han sido descritas anteriormente. Brevemente, se trata de un estudio de casos y controles de tipo incidente y base hospitalaria, con

emparejamiento por edad (en grupos de edad de 5 años), sexo y área geográfica. Los casos fueron pacientes hospitalizados en el Instituto Nacional de Sili-cosis (Departamento de Neumología del Hospital Central de Asturias) durante los años 1993 y 1995, una vez fueron diagnosticados, mediante patología o citología de cáncer de pulmón. Los controles se seleccionaron entre los pacientes hospitalizados en el Hospital Central de Asturias en las áreas quirúrgicas con diagnósticos no relacionados con la hipótesis de estudio. La información se obtuvo mediante un cuestionario semiestructurado que incluía la historia clínica y sobre el consumo de tabaco, las exposiciones ocupacionales, los estilos de vida y los datos sociodemográficos. Se asignó la clase social⁷ según la ocupación, y el riesgo laboral se clasificó en tres grupos (1, definitivamente asociado; 2, dudosamente asociado; 3, sin sospecha de asociación), de acuerdo con la evidencia acerca de los riesgos ocupacionales de cáncer de pulmón.

La historia sobre consumo de tabaco contenía los siguientes ítems: fecha de inicio, número de cigarrillos fumados al día, o pipas o puros, variaciones a lo largo de la vida, tipo de tabaco, uso de filtro o boquilla, hábito de inhalar y cantidad fumada por pitillo y, en los ex fumadores, tiempo transcurrido desde el abandono del consumo. Se definió como fumador a la persona que había fumado al menos un cigarrillo al día durante un año. De acuerdo con el uso de cigarrillos los pacientes fueron clasificados en: no fumadores, ex fumadores (si habían fumado pero ya no lo hacían), fumadores actuales y fumadores (fumadores actuales y ex fumadores).

La magnitud de la asociación se evaluó mediante la *odds ratio* (OR) calculada mediante regresión logística por el método de máxima verosimilitud incondicional (BMDP Statistics and Epidemiology Research Corporation, Cytel Corporation, 1993). Dado que se realizó un emparejamiento por frecuencias, es oportuno analizar sin emparejamiento y emplear las variables de emparejamiento para evaluar la confusión y la interacción⁸.

Se identificaron 233 casos durante el período de vigilancia. No se pudieron entrevistar 36 casos: 7 porque su estado mental o físico lo impedía, 3 porque murieron antes de que se supiera el diagnóstico patológico, 21 porque se les había dado el alta antes de que se supiera el diagnóstico o pudieran ser contactados y 5 porque rechazaron la entrevista. En total se entrevistaron 197 casos, todos ellos con diagnóstico patológico (n = 192) o citológico (n = 5) con diagnóstico de cáncer primario pulmonar basado en muestras de los pulmones. La distribución de acuerdo con el tipo histológico fue la siguiente: 114, carcinoma epidermoide (57,9%); 44, adenocarcinoma (22,3%); 22, carcinoma de células pequeñas (11,2%); 3, carcinoma anaplásico (1,5%); 6, carcinoma anaplásico de células grandes

(3,0%); 2, carcinoma epidermoide frente a adenocarcinoma (1,0%); 3, adenocarcinoma frente a carcinoma anaplásico (1,5%), y 3, otros (1,5%). Se identificaron 208 controles potenciales, de los que 11 no pudieron ser entrevistados por su estado de salud deteriorado, uno rechazó la invitación y otro fue dado de alta antes de que pudiera ser invitado. En total se incluyeron 196 controles.

Resultados

La proporción de fumadores (actuales y ex fumadores), así como la de sujetos clasificados en el grupo socioeconómico V, fue mayor en los casos que en los controles ($p < 0,05$). No se apreciaron diferencias entre casos y controles respecto a la edad, el sexo, la proporción de fumadores actuales y la proporción de sujetos clasificados en una ocupación de riesgo (tabla 1).

La OR de cáncer de pulmón en fumadores ajustada por edad y nivel socioeconómico fue de 5,77 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,96-11,22); y la de carcinoma epidermoide de 23,37 (IC del 95%, 5,50-99,16). Sin embargo, el riesgo de adenocarcinoma de pulmón no fue significativamente mayor en los fumadores en este estudio (OR = 1,41; IC del 95%, 0,62-3,22).

En los sujetos de clase socioeconómica V la OR fue de 7,59 (IC del 95%, 2,06-27,59) y de 5,22 (IC del 95%, 2,44-11,19) en los de clase I,II,III, IV, con una OR ajustada por clase de 5,64 (IC del 95%, 2,69-10,8).

El riesgo de cáncer de pulmón aumentaba con el número de cigarrillos fumados por día, con el número de paquetes/año y con la edad a la cual se empezó a fumar (tabla 2). Este último factor tiene poco efecto en los sujetos con una dosis acumulativa baja, y es muy importante cuando la dosis acumulativa es alta (tabla 2). El número de años desde que se cesó de fumar está asociado con una disminución del riesgo de cáncer de pulmón, aunque los ex fumadores presentaron mayor riesgo que los no fumadores después de 15 años (tabla 2). Por otra parte, los ex fumadores de más de 10

Tabla 1. Características de los casos y controles

	Casos	Controles	Significación estadística
Varones (%)	92,8	92,4	0,9
Edad (años, media)	67,6	67,8	0,9
Fumador actual (%)	26,3	26,0	0,9
Fumador y ex fumador (%)	92,9	66,3	0,0000
Clase socioeconómica V (%)	33,5	14,0	0,00001
Ocupacion de posible riesgo (%)	50,2	48,8	0,79
Ocupacion sin riesgo (%)	38,7	39,3	0,9

Tabla 2. Odds ratio de cáncer de pulmón en función de la dosis diaria, la dosis acumulada, los años desde el abandono y la edad al inicio de fumar (Asturias, España)

	Casos	Controles	OR	IC del 95%	χ^2 de tendencia lineal (valor de p)
Nunca fumadores	14	66	1 ^a		
1-10 cigarrillos/día	17	38	2,11	0,94-4,75	
11-20 cigarrillos/día	74	45	7,75	3,91-15,39	
21-40 cigarrillos/día	76	36	9,9	5,34-27,33	
≥ 41 cigarrillos/día	15	8	8,83	1,54-5,95	56,28 (p < 0,0001)
1-20 paquetes/año	12	28	2,02	0,83-4,91	
21-40 paquetes/año	33	31	5,02	2,35-10,70	
41-60 paquetes/año	60	38	7,44	3,68-15,07	
≥ 61 paquetes/año	78	29	12,68	6,19-25,98	48,36 (p < 0,0001)
≤ 14 años al inicio de fumar	58	33	8,29	4,04-16,94	
15-17 años al inicio de fumar	54	30	8,49	4,09-17,60	
18-20 años al inicio de fumar	37	36	4,85	2,52-10,12	
≥ 21 años al inicio de fumar	31	29	5,04	2,34-10,06	76,50 (p < 0,0001)
Paquete año ≥ 71,6 y					
≤ 14 años al inicio de fumar	23	6	18,07	6,21-52,56	
15-17 años al inicio de fumar	20	20	18,86	6,05-58,80	
18-20 años al inicio de fumar	7	7	4,71	1,43-15,60	
≥ 21 años al inicio de fumar	4	3	6,29	1,26-31,3	
Paquete/año < 71,6 y					
≤ 14 años al inicio de fumar	7	11	3,0	0,99-9,10	
15-17 años al inicio de fumar	9	10	4,24	1,46-12,36	
18-20 años al inicio de fumar	91	12	3,84	1,25-9,99	
≥ 21 años al inicio de fumar	6	17	1,66	0,56-4,97	
Un año desde el abandono	58	9	30,38	12,25-75,38	
2-5 años desde el abandono	33	12	12,96	5,39-31,11	
6-10 años desde el abandono	18	17	4,99	2,07-12,02	
11-15 años desde el abandono	8	18	2,10	0,76-5,77	
≥ 16 años desde el abandono	14	25	2,64	1,10-6,32	39,9 (p < 0,0001)
Paquete/ año ≥ 71,6					
Un año desde el abandono	24	4	30,46	9,05-102,58	
2-5 años desde el abandono	13	4	16,50	4,46-58,68	
6-10 años desde el abandono	4	3	6,77	1,35-33,89	
≥ 11 años desde el abandono	8	4	10,15	2,66-38,76	
Paquete año < 71,6					
Un año desde el abandono	33	5	31,11	10,32-93,78	
2-5 años desde el abandono	20	8	11,78	4,33-32,12	
6-10 años desde el abandono	14	14	4,71	1,84-22,05	
≥ 11 años desde el abandono	15	39	1,81	0,79-4,15	

^aCategoría de referencia.

años que fumaban hasta un paquete/día tenían una OR de cáncer de pulmón de 2,26 (IC del 95%, 0,97-5,55) mientras en aquellos que fumaron más de un paquete/día fue de 3,45 (IC del 95%, 1,31-9,11).

Discusión

Esta investigación en la población asturiana confirma que el tabaco es un importante factor de riesgo de cáncer de pulmón. El riesgo de cáncer de pulmón au-

menta con la dosis diaria, la dosis acumulada, el número de años de consumo de tabaco y con el inicio del hábito de fumar a edades tempranas. Todas estas características son consistentes con los resultados encontrados en otros estudios epidemiológicos de cáncer de pulmón⁹⁻¹⁸. En particular, los riesgos relativos encontrados son semejantes a los comunicados en un estudio de casos y controles hospitalario realizado en Cataluña⁵.

En el presente estudio, la relación dosis-respuesta entre tabaco y cáncer de pulmón demuestra un aplastamiento de la curva para consumos superiores a 40

cigarrillos al día. Éste es un comportamiento similar al encontrado en estudios realizados en un lugar de alta incidencia de cáncer de pulmón^{19,20}. Este comportamiento no puede ser debido a la exposición acumulada, ya que los que fuman más de 40 cigarrillos al día habían fumado 102,5 paquetes/año, mientras que los que fumaban entre 20 y 40 cigarrillos habían fumado 67,6 paquetes/año.

La relación entre duración e intensidad de fumar es complicada²¹. De acuerdo con Peto²², fumar 2 paquetes al día durante 20 años es menos peligroso que fumar un paquete al día durante 40 años. Sin embargo, otros estudios han demostrado que sus efectos son similares e independientes^{16,23}. La mayoría de los estudios sugieren que doblar la dosis también dobla el riesgo de contraer cáncer de pulmón²², como se indica en el presente estudio. El efecto de la duración es más controvertido, como se ha mencionado anteriormente. En este estudio también parece que la duración tiene un efecto mayor que la intensidad. La hipótesis que se propone es que en el paradigma multicausal de cáncer de pulmón hay varias vías causales, en las cuales la participación del tabaco podría actuar de diferente forma de acuerdo con la dosis.

Los que dejaron de fumar mantienen un alto riesgo de cáncer de pulmón durante los primeros 5 años, un hallazgo similar al encontrado en otros estudios¹¹⁻¹³. En la mayoría de los estudios el riesgo de los ex fumadores se aproxima al de los no fumadores después de 10 años, pero puede mantenerse elevado incluso después de 20 años¹³. Aquellos que dejaron de fumar 15 años antes de tener el cáncer de pulmón tenían en este estudio 3 veces más riesgo que los no fumadores. Como se esperaba¹¹, el efecto de dejar de fumar fue menos importante en aquellos que se exponían a una dosis diaria más baja.

La edad a la que se empieza a fumar aparece en este estudio como un determinante del riesgo de cáncer de pulmón de manera similar a hallazgos previos¹¹⁻¹³. Se debe ser cauteloso a la hora de admitir esta posibilidad porque el efecto de la edad está altamente correlacionado con el efecto de la duración del hábi-

to de fumar²². Como sólo hay 3 años de diferencia entre las dos categorías de edad, no parece que sea debido a la duración de la exposición. Eso tiene importantes implicaciones, ya que son precisamente los adolescentes los actuales objetivos de la industria tabaquera.

Los resultados de este estudio pueden estar sesgados por una mala clasificación diferencial de la exposición o de la enfermedad. Se ha intentado incluir todos los casos diagnosticados en los períodos de estudio mediante vigilancia activa en el servicio de anatomía patológica. La posibilidad de un sesgo de selección debido a que sólo algunos pacientes ingresen en este centro no puede ser descartada. De todas formas, dado que es un centro de referencia regional, es difícil que esto ocurra. Los controles fueron seleccionados utilizando el mismo criterio de vigilancia, y mediante la restricción de diagnósticos se ha tratado de controlar este posible sesgo de selección.

El cáncer de pulmón representa un gran problema de salud pública y, como se demuestra en este estudio, el tabaco es un importante factor de riesgo para este cáncer en Asturias. Los estudios apuntan a que las nuevas cohortes se siguen iniciando en el hábito de fumar, y son precisamente los jóvenes los más vulnerables al tabaco, el objetivo prioritario de la industria tabaquera. El tabaco es una droga de fácil uso, con beneficios inmediatos y, en general, socialmente aceptable. Además, tiene por abogado defensor a una potente industria tabaquera. Por eso, se debe invertir dinero, conocimiento y entusiasmo para controlarlo.

Agradecimientos

A la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC) y a la Fundación para el Fomento de la Investigación Científica Aplicada y Tecnológica (FiCYT), por su apoyo financiero. A Mari Fe Vázquez y Carmen Corrales, por su colaboración en las entrevistas.

Bibliografía

1. Consejería de Sanidad y Servicios Sociales. Situación del cáncer en Asturias. Descripción epidemiológica. Oviedo: Servicio de Publicaciones del Principado de Asturias; 1994.
2. Epidemiological studies of cancer in humans. En: Tobacco smoking. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemical to humans. Volume 38. Lyon: IARC; 1986.
3. Rodríguez V, Tardon A, Kogevinas M, Prieto CS, Cueto A, García M, et al. Lung cancer risk in iron and steel foundry workers: a nested case control study in Asturias, Spain. *Am J Ind Med* 2000;38:644-50.
4. Peláez Mena G, Pinedo Sánchez A, García Rodríguez A, Fernández Crehuet Navajas J. Tabaco y cáncer de pulmón. Un estudio caso-control. *Rev Clin Esp* 1989;185:298-302.
5. Agudo A, Barnadas A, Pallares C, Martínez I, Fabregat X, Roselló J, et al. Lung cancer and cigarette smoking in women: a case-control study in Barcelona (Spain). *Int J Cancer* 1994;59:165-9.
6. Caicoya M. Consumo de vegetales y cáncer de pulmón en Asturias, España: estudio de casos y controles. *Med Clin (Barc)* 2002;13:119:206-10.
7. Grupo de Trabajo de la SEE - Álvarez-Dardet C, Alonso J, Domingo A, Regidor E. Propuesta de un sistema de indica-

- dores para la medición de la clase social. En: La medición de la clase social en ciencias de la salud. Barcelona: SG editores; 1995.
8. Kelsey JL, Thompson WD, Evans AS. Case control studies. En: Kelsey JL, Thompson WD, editors. Methods in observational epidemiology. New York: Oxford University Press; 1986.
 9. Simonato L, Agudo A, Ahrens W, Benhamou E, Benhamou S, Boffetta P, et al. Lung cancer and cigarette smoking in Europe: an update of risk estimates and an assessment of inter-country heterogeneity. *Int J Cancer* 2001;91:876-87.
 10. Hammond EC. Smoking and death rates-report on forty-four months of follow-up of 187,783 men. *CA Cancer J Clin* 1988; 28:28-58.
 11. Hammond EC. Smoking in relation to the death of one million men and women. *J Natl Cancer Inst Monogr* 1996;19:127-204.
 12. Rogot E, Murray J. Cancer mortality among non-smokers in an insured group of U.S. veterans. *J Natl Cancer Inst* 1980; 65:1663-8.
 13. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. *Br Med J* 1976;25:1525-36.
 14. Lund E, Zeiner-Henriksen T. Smoking as a risk factor for different cancer forms among 26,000 Norwegian men and women. A comparison of a material of smokers from the Norwegian Cancer Registry. *Tidsskr Nor Laegeforen* 1981; 101:1937-40. Citado en: Zaridze D, Peto R. Tobacco. A major international health hazard. IARC Scientific Publication N1 74. Lyon: IARC; 1986. p. 23-32.
 15. Cederlöf R, Friberg L, Huberc Z, Orich U. The relationship of smoking and some social covariables to mortality and cancer morbidity. A ten year follow up in a probability sample of 55000 swedish subjects, age 18-69. Part 1 and 2, Stockholm 1975, Department of Environmental Hygiene. The Karolinska Institute. Citado en: Zaridze D, Peto R, Tobacco. A major international health hazard. IARC Scientific Publication N1 74. Lyon: IARC; 1986.
 16. Gao YT, Blitt WJ, Zheng W, Fraumeni JF, Hsu CW. Lung cancer and smoking in Shanghai. *Int J Epidemiol* 1988;17:277-80.
 17. Jedrychowski W, Bercher H, Wahrendorf J, Basa-Cierpielek Z. A case control study of lung cancer with special reference to effect on air pollution in Poland. *J Epidemiol Community Health* 1990;44:114-20.
 18. Katsouyanni K, Trichopoulos D, Kalandidi A, Tonnos P, Riboli E. A case-control study of air pollution and tobacco smoking in lung cancer among women in Athens. *Prev Med* 1991; 20:271-8.
 19. Gillis CR, Hole DJ, Boyle P. Cigarette smoking and male lung cancer in an area of very high incidence. I Report of a case control study in West of Scotland. *J Epidemiol Community Health* 1988;42:36-43.
 20. Gillis CR, Hole DJ, Horne VM. Cigarette smoking and male lung cancer in an area of very high incidence. II Report of a general population cohort study in West of Scotland. *J Epidemiol Community Health* 1988;42:44-8.
 21. Doll R, Peto R. Cigarette smoking and bronchial carcinoma: dose and time relationship among regular smokers and lifelong nonsmokers. *J Epidemiol Community Health* 1978;32: 303-13.
 22. Peto R. Influence of dose and duration of smoking on lung cancer. En: Zaridze D, Peto R, editors. Tobacco. A major international health hazard. IARC Scientific Publication N1 74. Lyon: IARC; 1986.
 23. Lubin JH, Blot WJ, Berrino F, Flamant R, Gillis CR, Kunze M, et al. Pattern of lung cancer. *Int J Cancer* 1984;33:569-76.
-