

# Características del cáncer de pulmón en pacientes con exposición laboral a la sílice. Estudio comparativo entre individuos expuestos y no expuestos

M.J. Barrenechea, C. Martínez, M.J. Ferreiro<sup>a</sup>, A. Paramá, A. Tardón<sup>b</sup> y G. Rego

Servicio de Neumología Ocupacional. Instituto Nacional de Silicosis. Oviedo. España.

<sup>a</sup>Servicio de Neumología. Hospital Puerta de Hierro. Madrid. España.

<sup>b</sup>Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad de Oviedo. España.

**INTRODUCCIÓN:** La sílice, en 1977, fue incluida en el grupo 1 (carcinógeno demostrado en humanos) de la International Agency for Research on Cancer (IARC). Sin embargo, los resultados discrepantes de diferentes estudios hacen que persista el debate sobre su poder carcinógeno, y el interés de este debate estriba en el gran número de trabajadores expuestos a la sílice.

**OBJETIVO:** Analizar las características diferenciales en los casos incidentes de cáncer de pulmón entre individuos expuestos a la sílice y los no expuestos que podrían sugerir, de manera indirecta, algún efecto carcinogénico de la sílice.

**MÉTODOS:** Se recogen datos de historia laboral, edad, hábito tabáquico, espirometría, presencia de neumoconiosis y tipo histológico de los casos de cáncer de pulmón primario, en varones diagnosticados durante 22 meses consecutivos en el Instituto Nacional de Silicosis. Se compararon estas variables en función de la exposición a la sílice.

**RESULTADOS:** La comparación de las diferentes variables entre el grupo de pacientes con historia de exposición a la sílice y el grupo sin exposición demostró diferencias significativas en la edad ( $63,7 \pm 8,8$  y  $66,7 \pm 8,6$  años, respectivamente;  $p < 0,05$ ), el consumo de tabaco ( $44,1 \pm 22,4$  y  $48,9 \pm 22,3$  paquetes-año;  $p < 0,05$ ) y la presencia de un índice de Tiffeneau por debajo del 70% (en el 78% en expuestos frente al 55% de los no expuestos;  $p < 0,05$ ). No se observaron diferencias en los tipos histológicos ni en la presentación clínica o radiológica, en relación con los antecedentes de exposición a la sílice. En el análisis multivariante en función de la edad de aparición de la enfermedad, la exposición a sílice se mantuvo como predictor independiente.

**CONCLUSIÓN:** Los resultados de este estudio ponen de manifiesto que las características clinicorradiológicas y la distribución de las estirpes histológicas en los pacientes con exposición a la sílice no difieren de las de los pacientes sin exposición. Sin embargo, en los individuos expuestos a la sílice durante su vida laboral, el cáncer de pulmón se presenta a una edad más temprana y en sujetos con un menor consumo de tabaco, lo que podría sugerir algún efecto carcinógeno de la sílice.

**Palabras clave:** Cáncer de pulmón. Sílice. Carcinógeno. Silicosis.

Characteristics of lung cancer in patients exposed to silica at work. A comparison of exposed and non-exposed individuals

**INTRODUCTION:** In 1977 silica was listed as a group 1 carcinogen (demonstrated in humans) by the International Agency for Research on Cancer. However, conflicting results from various studies have kept debate alive as to its carcinogenic capacity. The interest of this debate lies in the large number of workers exposed to silica.

**OBJECTIVE:** To analyze the differential characteristics of lung cancer among silica exposed and silica non-exposed individuals, to identify indirectly a possible carcinogenic effect of silica.

**METHODS:** For all males with a diagnosis of lung cancer over a period of 22 consecutive months at the National Silicosis Institute (Oviedo, Spain), we recorded work history, age, smoking habits, spirometry, the presence of pneumoconiosis and histology.

**RESULTS:** Comparing the results for silica exposed and non-exposed individuals, we found significant differences for age ( $63.7 \pm 8.8$  and  $66.7 \pm 8.6$  y, respectively;  $p < 0.05$ ), smoking ( $44.1 \pm 22.4$  and  $48.9 \pm 22.3$  packs/year;  $p < 0.05$ ) and a Tiffeneau index under 70% (in 78% of exposed vs. 55% of non-exposed patients;  $p < 0.05$ ). No significant differences in histology, signs and symptoms or radiographs were observed between the two groups. In the multifactorial analysis in function of age of onset, exposure to silica continued to be an independent predictor.

**CONCLUSION:** Our results show that the clinical and radiological signs and histology of patients exposed or non-exposed to silica did not differ. However, lung cancer appears earlier among individuals with work-related exposure to silica and lower rates of tobacco smoking, suggesting some carcinogenic effect for silica.

**Key words:** Lung cancer. Silica. Carcinogen. Silicosis.

Correspondencia: Dra. C. Martínez.  
Servicio de Neumología Ocupacional. Instituto Nacional de Silicosis.  
Hospital Central de Asturias.  
Dr. Bellmunt, s/n. 33006 Oviedo. España.  
Correo electrónico: cmartinez@hca.es

Recibido: 25-6-2002; aceptado para su publicación: 6-10-2002.

## Introducción

La inhalación de sílice cristalina en el medio laboral ocurre en numerosas áreas que incluyen la minería, la explotación de canteras, la producción de cerámicas, las fundiciones y la limpieza con abrasivos, y es un hecho

bien conocido que la inhalación mantenida de polvo de sílice puede dar lugar a una reacción fibrótica en el pulmón conocida como silicosis. Pero además de este efecto, la comunidad científica ha debatido durante mucho tiempo sobre un posible efecto carcinogénico de la sílice y, desde los años ochenta, ha aportado datos que sugieren una relación causal entre la exposición a la sílice, la silicosis y el cáncer de pulmón<sup>1,2</sup>.

En octubre de 1997 la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) incluyó la sílice cristalina dentro del grupo 1 (grupo que incluye las sustancias con suficiente evidencia de carcinogenicidad para indicar que existe una relación causal entre la exposición y el desarrollo de cáncer en humanos)<sup>3</sup>, reformando la clasificación previa de 1986 que incluía la sílice en el grupo 2A (probable carcinógeno en humanos). Sin embargo, debido a la escasa consistencia de los resultados de los estudios en los que se ha basado esta decisión, en la actualidad persiste la controversia sobre si la inhalación de sílice constituye, por sí sola, un factor de riesgo para el cáncer de pulmón<sup>4</sup>.

Las posibilidades de exposición a la sílice son innumerables por su ubicuidad. Se calcula que en los EE.UU. hay unos 3 millones de trabajadores expuestos a la sílice<sup>5</sup>, y unos 400.000 en España<sup>6</sup>. En consecuencia, aunque el riesgo sea moderado, la magnitud del problema puede ser enorme.

El Principado de Asturias presenta las tasas de incidencia de carcinoma broncopulmonar más elevadas de España, superando la media europea, a excepción de las tasas presentadas en el registro de tumores de Menorca (fig. 1). En relación con otros países europeos, al analizar separadamente las tasas de incidencia estandarizada directas masculinas y femeninas, las cifras para los varones en Asturias se encuentran dentro de las tasas más altas (63,5 casos por 100.000 habitantes/año), equipara-

bles a las de Italia y Suiza, mientras que la incidencia en las mujeres se encuentra entre las más bajas de Europa (4,3 casos por 100.000 habitantes/año)<sup>7</sup>. La diferente presentación por grupos de edad para cada sexo apunta a una inducción temprana en los varones, quizá producto de exposición a carcinógenos en edades jóvenes y, seguramente, agravados por el estilo de vida y la exposición laboral. En el Principado de Asturias se encuentra un gran número de trabajadores de la minería del carbón, hecho diferencial con otras zonas de España.

Así, si la inhalación de la sílice fuera factor de riesgo para desarrollar cáncer de pulmón, o actuara como factor sinérgico de otros inductores, cabría esperar algún hecho diferencial entre los individuos expuestos a la sílice, frente a aquellos no sometidos a este riesgo.

Con esta hipótesis, el objetivo del estudio fue comparar la edad de presentación, la presencia de factores de riesgo conocidos para el cáncer de pulmón y las características clínicas, radiológicas e histológicas de esta enfermedad, entre un grupo de individuos diagnosticados de esta neoplasia expuestos a inhalación de la sílice con otro grupo de pacientes no expuestos.

### Pacientes y método

Se trata de un estudio epidemiológico transversal descriptivo, que incluye a todos los pacientes con diagnóstico histológico de carcinoma broncogénico primario en el Instituto Nacional de Silicosis de Oviedo, durante 22 meses consecutivos.

Se elaboró un protocolo de recogida de datos para todos los pacientes, con los siguientes apartados:

- Datos de filiación: edad, sexo y lugar de residencia.
- Historia laboral: se recogieron datos sobre sus antecedentes laborales, siguiendo la clasificación internacional de actividades económicas (CIAE), de 1968 de las Naciones Unidas, indagando especialmente en cuanto a tiempo y tipo de exposición a la sílice.

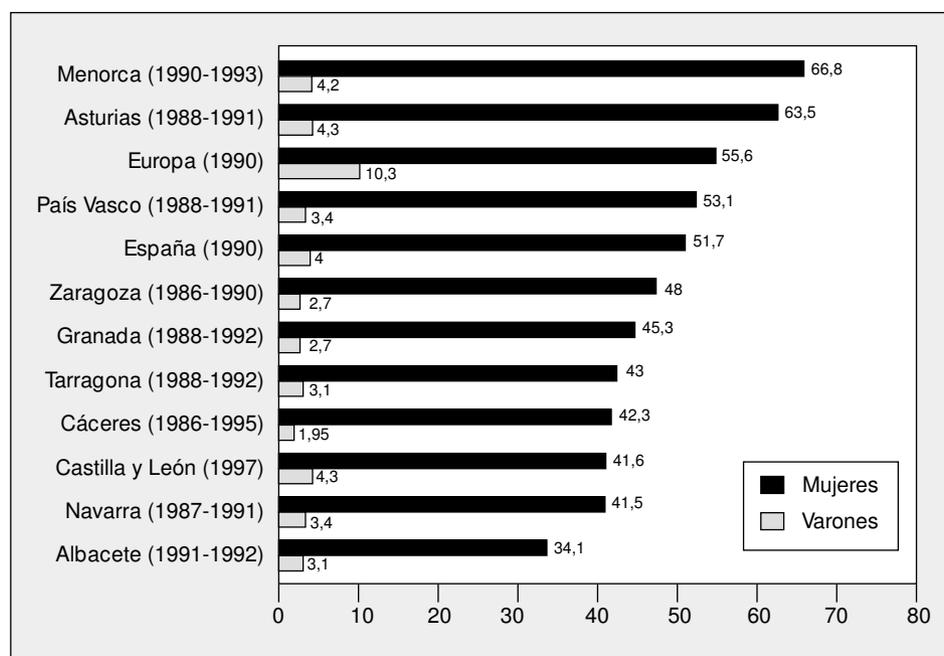


Fig. 1. Tasas de incidencia del carcinoma broncopulmonar en diferentes registros de tumores y estudios epidemiológicos.

– Hábito tabáquico y consumo en paquetes-año (número de cigarrillos al día/20 × número de años fumando); se consideró como ex fumador a aquel que había dejado de fumar al menos un año antes del diagnóstico.

– Presencia de síntomas en el momento del diagnóstico: dolor torácico, hemoptisis, tos, expectoración, disnea, fiebre, disfonía y pérdida de peso.

– Se codificó la lectura de la radiografía de tórax teniendo en cuenta la presencia de nódulos, masas, derrame pleural, aftección costal, atelectasia y adenopatías hiliares y mediastínicas. La lectura radiológica de la neumoconiosis se realizó según la clasificación internacional de neumoconiosis, de la Oficina Internacional de Trabajo ILO-80<sup>8</sup>.

El diagnóstico citohistológico se realizó en muestras obtenidas mediante diferentes técnicas (citología de esputo, cepillado o aspirado bronquial, biopsia bronquial, transbronquial, punción-aspiración transtorácica, toracotomía u otras), dependiendo de las características del tumor. La clasificación anatómopatológica del tumor se efectuó de acuerdo con la clasificación de los tumores broncopulmonares de la OMS de 1998<sup>9</sup>. En el protocolo también se recogía datos de la espirometría, realizada en todos los casos según normativa de la SEPAR<sup>10</sup>, y los valores predictivos de los parámetros espirométricos fueron los establecidos por la Comunidad Económica del Carbón y del Acero<sup>11</sup>. Se consideraba una alteración ventilatoria obstructiva si el índice de Tiffeneau era inferior al 70%.

#### Análisis estadístico

Todos los datos obtenidos se sometieron a proceso estadístico mediante un programa SPSS 7.5. El análisis descriptivo de las variables se expresó en frecuencias y porcentajes, medias y desviaciones estándar. Se efectuó comparación de variables entre los grupos no expuestos y expuestos, con y sin neumoconiosis, mediante la prueba de la  $\chi^2$  para variables cualitativas y la prueba de la t de Student o la de Kruskal-Wallis cuando las variables eran cuantitativas. El nivel de significación estadística se estableció para un valor de  $p < 0,05$ . Se realizó análisis multivariado tomando la edad en el momento del diagnóstico como variable dependiente.

#### Resultados

Durante los 22 meses de recogida de casos se diagnosticaron 217 tumores en varones y nueve en mujeres. Se excluyó a 4 varones en los que no fue posible obtener datos sobre sus antecedentes laborales y las 9 mujeres con cáncer de pulmón, ya que ninguna presentaba exposición a la sílice; por tanto, la población final del estudio fue de 213 varones.

El número de pacientes se distribuía casi por igual entre el grupo de expuestos y el de no expuestos a la sílice (106 y 107 casos, respectivamente). En el grupo de sujetos con exposición a la sílice, el 41,5% (44 casos) tenía neumoconiosis.

#### Exposición laboral

Dentro del grupo de individuos expuestos a la sílice la actividad laboral más frecuente fue la de minero del carbón en sus diferentes categorías: picadores y ayudante de picador, 51 (23,9%); barrenistas y ayudantes, 16 (7,5%), y otros trabajos en el interior de la mina, 25 (11,7%). Del resto de los pacientes con exposición a la sílice 10 habían trabajado en túneles y canteras (4,6%)

y cuatro como ceramistas y molinero (1,8%). Dentro del grupo de no expuestos a la sílice, 11 (5,1%) pertenecían al sector de la construcción, 27 (12,6%) eran trabajadores en agricultura y ganadería y los 69 (32,1%) restantes se distribuían en diversos puestos de trabajo no relacionados con la exposición a la sílice, que incluían elaboración de productos alimentarios, transporte y sectores afines, fabricación de muebles, educación, comercio y hostelería, administración pública y seguros, y finanzas. Los individuos con exposición a la sílice tenían una vida laboral media  $\pm$  desviación estándar (DE) de  $31,2 \pm 8,8$  años, y los del grupo sin exposición a la sílice de  $40,8 \pm 10,1$  años ( $p < 0,005$ ).

#### Características de los pacientes

Se trata de un grupo de varones fumadores con una edad media  $\pm$  DE de  $65,2 \pm 8$  años. Los datos relativos a las variables estudiadas en estos pacientes se exponen en la tabla I.

#### Estudio comparativo entre pacientes expuestos y no expuestos a la sílice

En cuanto a la edad en el momento del diagnóstico, los pacientes del grupo de expuestos a inhalación de la sílice eran más jóvenes que los no expuestos, con unas edades medias  $\pm$  DE de  $63,7 \pm 8,8$  y  $66,7 \pm 8,6$  años, respectivamente ( $p < 0,008$ ) (tabla II). Esta diferencia se

TABLA I  
Características generales de los pacientes estudiados

	n	%
Exposición		
Expuestos a la sílice	106	46,9
Sin neumoconiosis	62	58,4
Con neumoconiosis	44	41,5
No expuestos	107	47,3
Hábito tabáquico		
Fumadores	156	71,8
Ex fumadores	55	25,3
No fumadores	5	2,3
Síntomas		
Tos	213	98,1
Disnea	166	76,5
Pérdida de peso	130	59,6
Dolor torácico	127	58,3
Hemoptisis	89	41
Fiebre	52	23,9
Disfonía	18	8,2
Espirometría		
Tiffeneau < 70%	136	67,3
Tiffeneau > 70%	66	32,3
Radiografía de tórax		
Masa	131	61,2
Atelectasia	101	46,5
Derrame pleural	32	15,6
Neumonía distal	31	14,2
Nódulo solitario	23	10,6
Lisis costal	11	5,0
Ensanchamiento del mediastino	51	23,9
Adenopatías hiliares	126	59,1

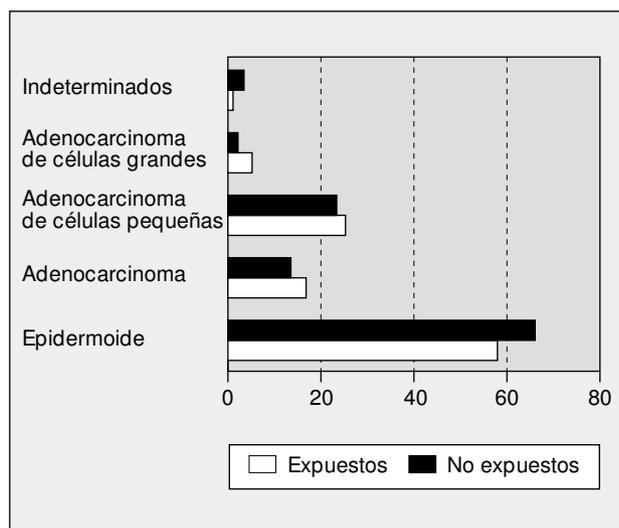


Fig. 2. Distribución de los tipos histológicos en los dos grupos estudiados con y sin historia laboral de exposición a la sílice; p = no significativo.

mantuvo al separar a los pacientes entre no expuestos, expuestos sin neumoconiosis y expuestos con neumoconiosis:  $66,7 \pm 8,6$ ;  $63,9 \pm 8,1$ , y  $63,4 \pm 9,7$ , respectivamente ( $p < 0,03$ ) (tabla III).

El hábito tabáquico fue similar en los dos grupos; sin embargo, la cantidad de paquetes-año consumidos fue mayor en el grupo de no expuestos a la sílice que en el grupo de expuestos ( $48,9 \pm 22,3$  y  $44,1 \pm 22,4$ , respectivamente), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,05$ ) (tabla II). La diferencia persistía al analizar la cantidad de paquetes-año consumidos, entre los no expuestos y los expuestos sin y con neumoconiosis  $48,9 \pm 22,3$ ;  $42,2 \pm 18,5$ , y  $45,6 \pm 28,6$ , respectivamente ( $p < 0,05$ ) (tabla III).

Se observaba un defecto ventilatorio obstructivo con mayor frecuencia en el grupo de expuestos a la sílice que en el grupo de no expuestos, alcanzando esta diferencia significación estadística ( $p < 0,001$ ) (tabla II). Estas diferencias persistían al analizar por separado el grado de neumoconiosis, observando mayor frecuencia de obstrucción al aumentar el grado de neumoconiosis ( $p < 0,008$ ).

La presencia de sintomatología se observaba por igual en los dos grupos, sin influir la presencia de silicosis entre el grupo de pacientes con exposición a la sílice (tablas II y III). Las presentaciones radiológicas no diferían entre los pacientes expuestos a la sílice y los no expuestos, sin encontrar diferencias significativas al analizar los casos según el grado de neumoconiosis.

Los diferentes tipos histológicos del cáncer de pulmón se distribuían de forma semejante en los dos grupos (fig. 2). La presencia de neumoconiosis no modificaba esta distribución (fig. 3). No se encontraron diferencias significativas en la presentación y localización de metástasis entre los expuestos y los no expuestos, ni tampoco al analizar por separado a los pacientes con y sin neumoconiosis.

En el análisis multivariado se observaba colinealidad entre distintas variables, por qué muchas de ellas tienen relación con la edad, aunque la exposición a la sílice y la cantidad de tabaco parecen factores independientes (tabla IV).

## Discusión

El cáncer de pulmón es la causa más frecuente de muerte por enfermedad neoplásica en varones en el mundo industrializado. El principal causante de esta enfermedad es, de manera indiscutible, el consumo de tabaco<sup>12</sup>. Pero, además, también son conocidas otras sustancias que inhaladas son capaces de provocar este efecto, como

TABLA II  
Datos clínicos y radiológicos en pacientes con y sin exposición a la sílice

Variable	Expuestos a la sílice	No expuestos a la sílice	p
Edad años (media $\pm$ DE)	$63,7 \pm 8,8$	$66,7 \pm 8,6$	$< 0,05$
Años de trabajo (media $\pm$ DE)	$31,2 \pm 10,4$	$40,8 \pm 10,1$	$< 0,05$
Tabaco paquetes-año (media $\pm$ DE)	$44,1 \pm 22,4$	$48,9 \pm 22,3$	$< 0,05$
Espirometría, n (%)			
Tiffeneau $< 70\%$	78 (75)	55 (58,5)	$< 0,05$
Síntomas, n (%)			
Tos	104 (98,1)	105 (98,1)	NS
Disnea	85 (80,1)	77 (71,9)	NS
Pérdida de peso	56 (52,8)	71 (66,3)	NS
Dolor torácico	63 (59,4)	63 (58,8)	NS
Hemoptisis	48 (45,2)	39 (36,4)	NS
Fiebre	24 (22,6)	27 (23,3)	NS
Disfonía	9 (8,4)	9 (8,4)	NS
Radiografía de tórax, n (%)			
Masa	65 (61,3)	66 (61,6)	NS
Atelectasia	49 (46,3)	51 (47,6)	NS
Derrame pleural	12 (11,3)	22 (20,5)	NS
Neumonía distal	18 (16,9)	13 (12,1)	NS
Nódulo solitario	12 (11,3)	11 (9,3)	NS
Lisis costal	6 (5,6)	5 (4,6)	NS
Ensanchamiento del mediastino	23 (21,7)	28 (26,1)	NS
Adenopatías hiliares	62 (58,4)	64 (59,8)	NS

DE: desviación estándar; NS: no significativo.

el asbesto, el cromo y el radón. Simonato<sup>13</sup> ha revisado de forma reciente la magnitud del problema laboral y en seis estudios de casos y controles que aportan el riesgo relativo controlando edad y tabaco, la proporción de cánceres de pulmón atribuibles al trabajo oscila entre el 8,8 y el 40%. La inclusión de la sílice cristalina en el grupo 1 de la clasificación de la IARC ha provocado un amplio debate y hasta el momento los trabajos publicados sobre el tema conducen a conclusiones diferentes. En algunas ocasiones se ha demostrado que el agente carcinógeno ocupacional interactúa con otros agentes cancerígenos no ocupacionales como el tabaco, y produce un incremento en el riesgo multiplicativo. Esta interacción se ha observado en el caso del radón, el cadmio y el asbesto con el tabaco<sup>14</sup>. En el caso de la sílice no existen evidencias de esta relación.

Nuestro estudio aborda la relación del cáncer de pulmón con la exposición a la sílice mediante la comparación de casos entre sujetos expuestos y no expuestos a la sílice durante su vida laboral, con la hipótesis de que si existiese un factor de riesgo añadido, haría notar su efecto modificando alguna de las características de esta enfermedad, o bien propiciando una inducción más temprana o disminuyendo la presencia de otros factores de riesgo no ocupacionales en estos pacientes expuestos. A pesar de las limitaciones de este diseño, contamos con que el Principado de Asturias es una comunidad con una elevada población de trabajadores con exposición a la sílice y una alta incidencia de cáncer de

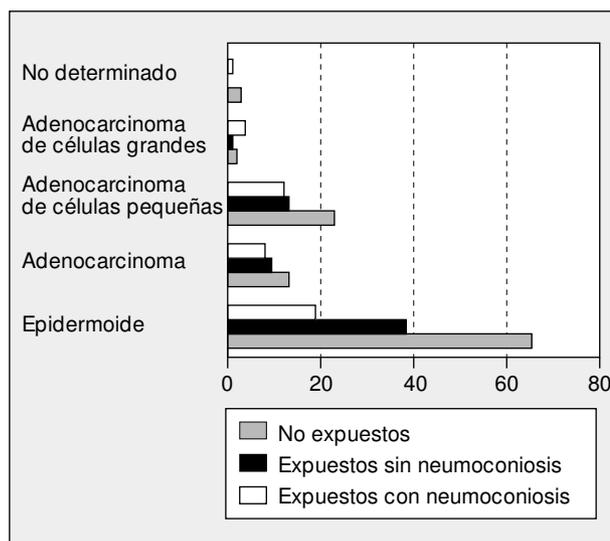


Fig. 3. Distribución de los tipos histológicos según exposición a la sílice y presencia de sisicosis; p = no significativo.

pulmón<sup>15</sup>, lo que ha permitido explorar una muestra lo suficientemente extensa y representativa.

Nuestros resultados ponen de manifiesto una serie de casos con una alto predominio del sexo masculino, mayor del referido en la bibliografía<sup>16</sup> y posiblemente atribuible al hospital donde se realizó el estudio. El Institu-

TABLA III  
Datos clínicos y radiológicos en relación con la exposición y presencia de neumoconiosis

Variable	No expuestos al sílice	Expuestos con neumoconiosis	Expuestos sin neumoconiosis	p
Edad, años (media ± DE)	66,7 ± 8,6	63,4 ± 9,7	63,9 ± 8,1	< 0,05
Tabaco, paquetes-año (media ± DE)	48,9 ± 22,3	45,6 ± 28,6	42,2 ± 18,5	< 0,05
Espirometría, n (%)				
Tiffeneau < 70%	55 (58,5)	35 (78,5)	43 (71,6)	< 0,05
Síntomas, n (%)				
Tos	105 (98,1)	42 (95,6)	62 (100)	NS
Disnea	77 (71,9)	36 (82,7)	49 (79)	
Pérdida de peso	71 (66,3)	23 (54,1)	33 (53,2)	
Dolor torácico	63 (58,8)	27 (61,3)	36 (58)	
Hemoptisis	39 (36,4)	19 (43,1)	29 (46,7)	
Fiebre	27 (23,3)	7 (15,9)	17 (27,4)	
Disfonía	9 (8,44)	4 (9)	5 (8)	
Radiografía de tórax (n %)				
Masa	66 (61,6)	28 (63,3)	37 (59,6)	NS
Atelectasia	51 (47,6)	19 (43,1)	30 (48,3)	
Derrame pleural	22 (20,5)	4 (10,1)	8 (12,9)	
Neumonía distal	13 (12,1)	8 (18,1)	10 (16,1)	
Nódulo solitario	11 (9,3)	7 (14,4)	5 (8)	
Litiasis costal	5 (4,6)	1 (2,2)	12 (19,3)	
Ensanchamiento del mediastino	28 (26,1)	11 (25)		
Adenopatías hiliares	64 (59,8)	23 (52,2)	39 (62,9)	

DE: desviación estándar; NS: no significativo.

TABLA IV  
Regresión logística tomando la edad en el momento del diagnóstico como variable dependiente

Variable	Coefficiente β	EE	p	Intervalo de confianza del 95%
Exposición a la sílice	-3,10	1,1	0,01	-5,4 a -0,7
Cigarrillos día	-0,09	0,05	0,07	-0,2 a -0,1

EE: error estándar.

to Nacional de Silicosis es hospital de referencia en enfermedad respiratoria para la población minera. Ninguna de las mujeres refería exposición a la sílice, motivo que añadido al escaso número encontrado hizo que la muestra de estudio se limitara a los varones. La medida de la exposición se ha determinado de manera indirecta, mediante la historia laboral dirigida, con las imprecisiones que ello conlleva. Los resultados demuestran que se trata de personas con una historia de exposición amplia y con un notable número de sujetos con neumoconiosis, lo que nos sirve de marcador de exposición y referencia de la veracidad de la historia laboral.

El grupo de sujetos con exposición a la sílice tiene una vida laboral más corta que los sujetos no expuestos, esta circunstancia se debe a los convenios laborales de los trabajadores con exposición a la sílice, que contemplan un coeficiente reductor del tiempo necesario para la jubilación en función del tiempo trabajado. El grupo de pacientes con neumoconiosis cuenta con una vida laboral aún más corta, en probable relación con la presencia de esta enfermedad, ya que su diagnóstico conlleva un alejamiento de la exposición al polvo; estas causas podrían explicar las diferencias en la vida laboral entre los grupos, sin presunción de presencia de otras enfermedades responsables.

Los resultados del estudio demuestran que los pacientes con exposición a la sílice son más jóvenes y han consumido una menor cantidad de tabaco que los pacientes que no han inhalado la sílice en su vida laboral. Dentro del grupo de expuestos no encontramos diferencias en estos parámetros en función de la presencia de silicosis. Estos hallazgos podrían deberse a un efecto carcinógeno de la sílice, que provocaría la aparición más temprana de la enfermedad, aditivo al consumo de tabaco como factor de riesgo clásico, y la enfermedad se presenta en individuos menos fumadores. Otra explicación posible sería la presencia de una mortalidad competitiva en los sujetos con exposición a la sílice. Es decir, los mineros están expuestos a padecer otras enfermedades como la silicosis, que aumenta su mortalidad, de manera que habría menos mineros de mayor edad susceptibles de padecer cáncer. Sin embargo, en la serie estudiada los pacientes que sobreviven con silicosis y presentan cáncer también son más jóvenes que los del grupo de los no expuestos. En cualquier caso, a pesar de este posible efecto de la sílice que induce a una presentación temprana, la edad media de los sujetos con cáncer y exposición a la sílice se mantiene dentro de la franja de edad con mayor presentación del carcinoma broncogénico, que se sitúa entre los 55 y los 65 años en la mayoría de los estudios realizados en nuestro entorno<sup>17,18</sup>, lo que sugiere la debilidad del posible efecto carcinógeno de la sílice.

Como cabe esperar en este tipo de enfermedad, casi todos los pacientes de nuestro estudio eran o habían sido fumadores (97,5%), sin diferencias entre los grupos. Sin embargo, el grupo de sujetos con exposición a la sílice refería un menor consumo de tabaco tanto en paquetes-año, como en cigarrillos/día y esta variable se relacionaba de forma independiente con la edad de forma próxima a la significación estadística ( $p = 0,07$ ) (tabla IV). De los 5 sujetos no fumadores, cuatro pertene-

cían al grupo de expuestos a la sílice y sus estirpes histológicas eran dos anaplásicos de células pequeñas y dos epidermoides. El pequeño número de casos nos impide sacar conclusiones.

En los pacientes estudiados se observa una distribución de las estirpes histológicas similar a la descrita en nuestro país<sup>18</sup>. En Europa el carcinoma epidermoide sigue ocupando el primer lugar en frecuencia<sup>19</sup>, mientras en los EE.UU. se ha observado un aumento de la proporción de adenocarcinomas hasta del 40%<sup>20</sup>, y entre las causas de este cambio en la histología se ha especulado con la influencia de factores ambientales y ocupacionales. Los pacientes con exposición a la sílice de nuestro estudio no demuestran diferencias en la distribución histológica con relación a los no expuestos, manteniendo en ambos grupos la distribución histológica clásica de nuestro entorno, y en discrepancia con los resultados publicados por algunos autores<sup>21</sup> que sitúan los carcinomas anaplásicos de células pequeñas como los tumores más frecuentes en pacientes con exposición a la sílice. Al separar el grupo de pacientes expuestos en aquellos con y sin neumoconiosis, la distribución de las estirpes histológicas permanecía sin modificaciones.

Se observaron diferencias significativas con respecto a la presencia de un defecto ventilatorio obstructivo entre los expuestos y los no expuestos a la sílice, y se apreció una mayor proporción de obstrucción entre los primeros. Estas diferencias se mantienen significativas al analizar el grado de neumoconiosis, y la mayor proporción de obstrucción se ha hallado entre los pacientes diagnosticados de neumoconiosis complicada, lo que parece ser una respuesta pulmonar a la exposición a la sílice, como han apuntado muchos autores en sus estudios<sup>22,23</sup>, y en un menor grado al tabaco, ya que se da la circunstancia de que los sujetos de este grupo son menos fumadores. Por otro lado, la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se ha considerado un factor de riesgo para el cáncer de pulmón<sup>24</sup>; sin embargo, en nuestro estudio la presencia de obstrucción aparece con mayor frecuencia en los pacientes mayores, con lo que se ha mantenido una relación inversa con la edad, lo que parece indicar un escaso efecto de la EPOC como inductor de cáncer de pulmón. Por otro lado, si el efecto sobre el riesgo de cáncer se realizase a través de la EPOC, ésta sería una variable intermedia en la cadena fisiopatológica, y el control de la misma en el análisis multivariante nos llevaría hacia la hipótesis nula, motivo por el que no se ha contemplado.

En cuanto a los síntomas clínicos que presentaban en el momento del diagnóstico, no se han encontrado diferencias significativas entre los pacientes con y sin exposición, y lo mismo ocurriría al analizar si presentaban o no neumoconiosis. El hecho de que los mineros acudan con más frecuencia al médico por problemas respiratorios podría provocar un sesgo de detección de la enfermedad, que induciría a un diagnóstico más temprano en estos pacientes, modificando la edad de presentación. La falta de diferencias en los síntomas iniciales va en contra de la presencia de dicho sesgo.

Como era de esperar, dado que no había diferencias en las estirpes histológicas ni en la sintomatología, tam-

poco se observaron diferencias en las manifestaciones radiológicas de la enfermedad entre los dos grupos. Estos resultados coinciden con lo referido en diferentes publicaciones<sup>13,25</sup> sobre la similitud del cáncer de origen ocupacional con los mismos cánceres de igual localización y de causa no ocupacional.

Los estudios en que se analiza la relación entre silicosis y cáncer de pulmón demuestran resultados contradictorios y con asociaciones modestas<sup>26-28</sup>. Katabami et al<sup>29</sup> hallaron una asociación significativa entre cáncer de pulmón y neumoconiosis de tipo fibrosis intersticial difusa, como ya habían referido Turner Warwick et al<sup>30</sup> en fibrosis intersticiales de otra etiología. Los pacientes con neumoconiosis de nuestro estudio se comportan de manera similar a los pacientes expuestos sin neumoconiosis en todos los parámetros observados.

En conclusión, nuestros resultados demuestran que el cáncer de pulmón en sujetos expuestos a inhalación de la sílice durante su vida laboral presenta un comportamiento clínico y radiológico similar al cáncer de pulmón de individuos no expuestos a este polvo. La inhalación de la sílice y la presencia de neumoconiosis no parecen influir en el tipo histológico del cáncer. Los sujetos expuestos a la sílice con cáncer de pulmón son más jóvenes en relación con los pacientes con cáncer no expuestos, lo que podría sugerir un efecto carcinógeno de la sílice. No obstante, hacen falta estudios más extensos y en otras poblaciones, e incluso es posible que sea necesario recurrir a estudios genéticos para confirmar o rechazar esta hipótesis.

## BIBLIOGRAFÍA

1. International Agency for Research on Cancer. Overall evaluations on carcinogenicity: an updating of IARC. Monographs. Vol. 42. Lyon: IARC Publications, 1987.
2. Goldsmith DF. Evidence for silica's neoplastic risk among workers and derivation of cancer risk assessment. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 1997;7:291-301.
3. International Agency for Research on Cancer. Silica, some silicates, coal dust, and para-aramid fibrils. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 68. Lyon: IARC Publications, 1997.
4. Martínez González C, Rego Fernández G. Inhalación de sílice y cáncer de pulmón. Revisión de la evidencia. *Arch Bronconeumol* 2002;38:33-6.
5. Bates DV, Gosth AR, Brooks S, Landrigan PJ, Hankinson JL, Merchant JA. Prevention of occupational lung disease. *Chest* 1992;102(Suppl):257-76.
6. Kogevinas M, Maqueda J, De la Orden V, Fernández F, Kauppinen T, Benavides FG. Exposición a carcinógenos laborales en España: aplicación de la base de datos CAREX. *Arch Prev Riesgos Labor* 2000;3:153-9.
7. Cueto A, Tardón A, Delgado M. Epidemiología del cáncer En: Piédrola Gil, editor. *Medicina preventiva y salud pública*. 10.<sup>a</sup> ed. Madrid: Masson 2001; p. 689-72.
8. International Labour Office. Guidelines for the use of ILO international classification of radiographs of pneumoconiosis. Geneva: International Labour Office Occupational Safety and Health Series, n.º 22, 1980.
9. Travis WD, Colby TV. The need for a new classification of lung and pleural tumors. In: Brambilla E, Brambilla C, editor. *Lung tumors: fundamental biology and clinical management lung*. New York: Marcel Dekker, Inc., 1998.
10. Sanchis J, Casan P, Castillo J, González N, Palenciano L, Roca J. Recomendaciones para la espirometría forzada. Sociedad Española de Neumología y Cirugía Tóraca (SEPAR). Barcelona: Doyma, 1998.
11. European Community for Coal and Steel. Report working party. Standardization lung function test. *Eur Respir J* 1993;6:5-40.
12. Page GP, Green JL, Lackland D. Epidemiology of lung cancer with special reference to genetics, bioassays, women, and developing countries. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;21:365-73.
13. Simonato L. Lung cancer risk associated with occupational exposure. In: Mapp CE, Editor. *Occupational lung disorders*. Sheffield: European Respiratory Monograph, 1999.
14. Saracci R. The interaction of tobacco smoking and other agents in cancer etiology. *Epidemiol Rev* 1987;9:175-93.
15. Morote MP, Alonso de la Torre R, Echevarría M, Argüelles MV, Losada A, Campo AF, et al. Incidencia del cáncer en Asturias, 1990-1993. Registro de Tumores del Principado de Asturias. Consejería de Servicios Sociales del Principado de Asturias. Oviedo 1998.
16. Izarzuzaga I. El cáncer de pulmón en España. Revisión epidemiológica. *Arch Bronconeumol* 1992;28:311-9.
17. Allende J. Cáncer de pulmón: cambios en la forma de presentación, diagnóstico y estadificación [tesis doctoral]. Oviedo: Universidad de Oviedo, 1995.
18. Grupo de Estudio del Carcinoma Broncopulmonar de la SOCALPAR. Incidencia del carcinoma broncopulmonar en Castilla-León durante el año 1997. Estudio multicéntrico de la Sociedad Castellano-Leonesa de patología respiratoria (SOCALPAR). *Arch Bronconeumol* 2000;36:313-8.
19. Olsen JH. Epidemiology of lung cancer. *Lung cancer. Eur Respir Mon* 1995;1:1-16.
20. Charloux A, Rossignol M, Purohit A, Small D, Wolkove N, Pauli G, et al. International differences in epidemiology of lung carcinoma. *Lung Cancer* 1997;16:133-43.
21. Hnizdo E, Murray J, Klempman S. Lung cancer in relation to exposure to silica dust, silicosis and uranium production in South African gold miners. *Thorax* 1997;52:271-5.
22. Coggon D, Newman Taylor A. Coal mining and chronic obstructive pulmonary disease: a review of the evidence. *Thorax* 1998; 53:398-407.
23. Becklake MR. Chronic airflow limitation: its relationship to work in a dusty occupation. *Chest* 1985;88:287-9.
24. Skillrud DM, Offord DP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, matched, controlled study. *Ann Intern Med* 1986;105:503-7.
25. Lee B, Wain J, Kelsey K, Wiencke J, Christiani D. Association of cigarette smoking and asbestos exposure with location and histology of lung cancer. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:748-55.
26. Chiyotani K, Saito K, Okubo T, Takahashi K. Lung cancer risk among pneumoconiosis patients in Japan, with special reference to silicotics. IARC Scientific Publications, n.º 2. Lyon: IARC, 1990.
27. Checkoway H, Hughes JM, Weill H, Seixas NS, Demers PA. Crystalline silica exposure, radiological silicosis, and lung cancer mortality in diatomaceous earth industry workers. *Thorax* 1999;54:56-9.
28. Hnizdo E, Sluis-Cremer GK. Silica exposure, silicosis, and lung cancer: a mortality study of South African gold miners. *Br J Ind Med* 1991;48:53-60.
29. Katabami M, Dosaka-Akita H, Honma K, Saitoh I, Kimura K, Uchida Y, et al. Pneumoconiosis-related lung cancers: preferential occurrence from diffuse interstitial fibrosis-type pneumoconiosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:295-300.
30. Turner-Warwick M, Lebowitz M, Burrows B, Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis and lung cancer. *Thorax* 1980;35:496-9.