



11231 6
24

**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**CANCER BRONCOGENICO EN
NO FUMADORES**

**T E S I S
DE ESPECIALIZACION EN**

NEUMOLOGIA CLINICA

FALLA DE ORIGEN

P R E S E N T A :

DR. ELISEO ESPINOSA POBLANO



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO. S.S.
Departamento de Enseñanza e Investigación.
Universidad Nacional Autónoma de México.

ASUNTO: presentación de tesis para obtener el
título de: Neumología Clínica, impartido en la
Unidad de Neumología "Dr. Alejandro Celis",
de este Hospital durante el lapso de marzo de
1987 a febrero de 1990.

ALUMNO: DR. ELISEO ESPINOSA POBLANO.
Con número de cuenta de la U.N.A.M. 7839828-9.

TITULO: "ESTUDIO DE CANCER BRONCOGENICO EN
PACIENTES NO FUMADORES" con clave de registro:
DIC/89/PC/123/406/01/191.

ASESOR DE TESIS: DR. RAUL CICERO SABIDO.
Jefe de la Unidad de Neumología del Hospital
General de México S.S.

CO-ASESOR DE TESIS: DR. JOSE LUIS VIRAMONTES MADRID.
Médico adscrito a la Unidad de Neumología del Hospi-
tal General de México. S.S. Miembro del Sistema Na-
cional de Investigadores.

INDICE.

INTRODUCCION.....1

MATERIAL Y METODOS.....5

RESULTADOS.....6

CONCLUSIONES.....8

TABLAS.....11

GRAFICAS.....18

BIBLIOGRAFIA.....19

INTRODUCCION.

Hace menos de 50 años, el cáncer broncogénico era una entidad rara (1). Antes del siglo XX prácticamente era desconocida y solo se sabe de algunos casos por reportes aislados. Sin embargo las enfermedades pulmonares han sido desde siempre una causa de morbimortalidad (2,3). En el año de 1556 Agrícola y cols. escribieron la obra "De Re Metallica", traducida por Hoover hasta 1950 en que se describía una enfermedad pulmonar en mineros a la que nombraron la "phthisis" de los mineros, pensando que era causada por la inhalación de ciertos polvos o bien por tuberculosis. Posteriormente en el año de 1879 es Harting y Heese publicaron sus observaciones llevadas a cabo en una mina de la ciudad de Schneeberg en Europa Central, en donde se observaron numerosas muertes de mineros con manifestaciones de enfermedad pulmonar. Fue de estos pacientes de donde Madame Curie descubrió el Radio y por lo tanto la radioactividad que más tarde se relacionaría con la génesis del cáncer pulmonar. Cincuenta años más tarde observaciones similares fueron hechas en la población de Joachimsthal, una zona minera cercana a Schneeberg. Los médicos de esta época mostraron interés en dichos hallazgos, realizando estudios post-mortem para observar el proceso de una enfermedad hasta entonces rara, el cáncer broncogénico.

En 1912 Alder (5) describe la primera monografía sobre el cáncer pulmonar primitivo. En dicha época aún era una entidad sumamente rara; sin embargo dos hechos históricos han contribuido al incremento del cáncer pulmonar. El primero fue el desarrollo de maquinaria encargada de la producción masiva de cigarrillos en las décadas de los 30 y 40s, y el segundo fue el abastecimiento masivo de cigarrillos por la "American Red Cross" a los soldados norteamericanos durante la Segunda Guerra Mundial, posteriormente ha habido un incremento alarmante en el número de casos de cáncer pulmonar año con año y su frecuencia se duplica cada 15 años (1,6).

Desde hace algún tiempo han sido identificados algunos factores que influyen en la producción del cáncer pulmonar y así se han determinado varias sustancias carcinogénicas: entre ellas el arsénico el asbesto, el berilio, el cromo, el níquel, algunos hidrocarburos policíclicos, éteres cromometilos, el gas mostaza y las radiaciones ionizantes, factores que actúan por sí solos o bien como sustancias sinérgicas con algún otro carcinógeno. A pesar de lo anterior, el principal agente carcinogénico es el humo de tabaco (1,4,7). Desde hace algún tiempo esta bien establecida la relación entre el fumar y el riesgo de desarrollar cáncer pulmonar. Se han aislado del humo de tabaco cerca de 4500 sustancias, muchas de las cuáles tienen una potente actividad mutagénica (5,8,11), entre estas se mencionan al benzopireno, nitrosaminas, hidrocarburos aromáticos, Polonio, arsénico, aminas aromáticas, compuestos fenólicos, crotonaldehído, catecoles, aldehídos insaturados, cloruro de Cadmio, y óxido de Cadmio, solo por citar a algunos de ellos.

El hábito tabáquico y el desarrollo de cáncer pulmonar además esta en relación con el número de años tabáquicos, con la frecuencia de "aspiraciones profundas" de humo de tabaco (darle el golpe), del empleo de filtros en el cigarrillo y con el cese mismo del hábito de fumar (1,3).

En la actualidad el cáncer pulmonar se ha convertido en un serio problema de salud pública a nivel mundial, principalmente en comunidades desarrolladas (16). Por ejemplo, en Escocia se ha reportado una tasa de mortalidad anual de 113 por cada 100 000 habitantes, en los EUA ocasiona cerca de 87 000 muertes al año, con una tasa de mortalidad de 72 por cada 100 000 habitantes en el sexo masculino y de 21 por 100 000 habitantes en mujeres. En el periodo comprendido entre 1950 y 1980 se observó un alarmante incremento en el rango de mortalidad en 224% en hombres y de un 331% en mujeres. De la misma manera en nuestro país ha habido un incremento significativo en la morbimortalidad debida al cáncer broncogénico (15,26). De 2498 necropsias de pacientes fallecidos por tumores realizadas en la Unidad de Anatomía Patológica del Hospital General de México SS entre el lapso comprendido entre 1953 y 1970, se encontró que el cáncer pulmonar ocupó el

tercer lugar como causa de muerte por cáncer. En este mismo estudio el cáncer broncogénico ocupó el segundo lugar como causa de muerte el general en hombres, y en mujeres ocupó el quinto sitio con una relación de ocho a uno en favor del sexo masculino. En 1983 se registró un incremento en la mortalidad con respecto al año previo, en el primero se registraron 3345 defunciones por cáncer pulmonar mientras que en el segundo se reportaron un total de 3641. Este incremento en la frecuencia año con año seguramente lo continuaremos observando debido al hábito tabáquico cada vez más arraigado en nuestra población y sobre todo en los últimos años en la mujer.

Se han descrito variaciones de frecuencia de acuerdo a diferentes variables como la edad, el sexo, las condiciones geográficas, etc. Con respecto a este último se ha observado una mayor frecuencia de cáncer pulmonar en las comunidades altamente industrializadas con respecto a zonas rurales. Así mismo se han observado algunas diferencias étnicas en la presentación del cáncer broncogénico por ejemplo; se ha visto cierto predominio en la raza negra y en chinos americanos que en indoamericanos e hispanos, inclusive se ha observado un buen número de casos en mujeres de origen chino, dato desconcertante si se toma en cuenta que el hábito de fumar no está muy arraigado en dicho grupo étnico.

También se ha observado que pacientes con bajo consumo de vitaminas C y A, están más propensos al desarrollo de cáncer broncogénico. De igual forma recientemente se ha estudiado la relación entre la convivencia prolongada con cierto tipo de aves de ornato y el desarrollo de CaBr (21).

Además existen ciertos factores genéticos ligados al CaBr a este respecto se sostiene que la enzima aril-hidrocarbonohidroxilasa (AHA) es un marcador genético en el CaBr. Dicha enzima modifica las moléculas de ciertos lípidos y de hidrocarburos policíclicos incluidos en el humo de tabaco y los convierte en metabolitos altamente carcinógenos. Se ha demostrado que el humo de cigarro induce una elevación significativa en los niveles séricos de esta

enzima.

El sistema HLA no ha sido relacionado íntimamente con la producción de cáncer pulmonar; sin embargo se ha visto que ciertos de HLA muestran mayor sobrevida independientemente de la estirpe celular del tumor (10,15,22).

Como se ha mencionado existe una gran variedad de factores relacionados a la génesis del CaBr; sin embargo hay un número significativo de pacientes con CaBr en quienes no se puede identificar un factor de riesgo propio, aunque se ha mencionado al tabaquismo pasivo como un factor independiente de gran trascendencia, reportándose una frecuencia de mortalidad muy variable al año, calculando de 500 a 5000 muertes al año atribuibles al tabaquismo pasivo.(5,6,7,11,12,13).

El desarrollo de CaBr en pacientes sin factores de riesgo aparente probablemente este en relación a ciertos factores aún no determinados lo cuál es objeto de mayor estudio y la intención del presente trabajo.

MATERIAL Y METODOS.

Se realizó una revisión de los expedientes de pacientes hospitalizados con diagnóstico de cáncer broncogénico de cualquier estirpe histológica o estadio clínico en la Unidad de Neumología "Dr. Alejandro Celis" del Hospital General de México de la S.S. durante el lapso comprendido entre 1983 y 1989. De esta manera se integraron dos grupos de acuerdo con la presencia o ausencia del hábito tabáquico, considerando este último como el acúmulo de uno o más años tabáquicos. Posteriormente se compararon las siguientes variables: sexo, edad, estado civil, lugar de residencia, ocupación, frecuencia de cada una de las estirpes histológicas, aspecto radiológico, aspecto endoscópico, tiempo de evolución del padecimiento antes de su diagnóstico, así como su frecuencia y localización de metástasis.

Algunos otros antecedentes como exposición pasiva al humo de tabaco u otros agentes ocupacionales así como contacto con humo de leña, no fueron analizados debido a que no encontraron referidos rutinariamente en el expediente clínico del paciente durante su estancia hospitalaria.

Las comparaciones entre los grupos fueron realizadas mediante la prueba de "t de Student" para las variables numéricas y con la prueba de Chi cuadrada para los porcentajes.

RESULTADOS.

Se obtuvo un total de casos de cáncer broncogénico de 288 con un promedio anual de 48, cifra que corresponde aproximadamente al 10% del total de internamientos en la Unidad de Neumología del Hospital General de México (HGMSS). Cabe mencionar que los años 1985 y 1986 fueron analizados de manera conjunta debido a que la unidad permaneció cerrada de Octubre de 1985 a Septiembre de 1986.

El grupo de CaBr de no fumadores quedó constituido por 92 casos, que correspondieron al 32% del total. En la figura 1 se puede apreciar la distribución anual de los porcentajes del grupo de no fumadores.

La comparación se hizo con los 196 casos de pacientes con CaBr con antecedente tabáquico positivo (Tabla 1 a 7).

El sexo femenino predominó en el grupo de no fumadores en un 73%, contra solo el 17.8% del grupo de fumadores con una diferencia estadísticamente significativa (p = mayor de 0.0001).

Los grupos de edad no mostraron diferencias entre sí, tanto en el análisis global como al compararla por sexos. El promedio de edad en el grupo de no fumadores fue de 59 años con un rango de 34 a 89 y en el grupo de fumadores fue de 63 años con un rango de 35 a 95. Tampoco observamos diferencias significativas al analizar el estado civil de los pacientes estudiados, encontrándose un 75% de casados en el primer grupo contra el 86% en el segundo.

Las diferencias encontradas en cuanto a la ocupación son lógicas en un país como el nuestro, sobre todo si consideramos la diferencia de sexos en ambos grupos. Las labores del hogar constituyeron la ocupación principal en el grupo de no fumadores con un 68% contra un 14% del grupo de fumadores. La segunda ocupación más frecuente fueron las labores del campo con un 10 y 31% respectivamente (tabla 2).

El lugar de residencia fue analizado de acuerdo a la procedencia de una área urbana, considerando esta como el Distrito Federal y zona conurbada, apreciándose que el 73% de los pacientes no fumadores provienen de dichas áreas en comparación con un 58% del grupo de fumadores con una diferencia estadísticamente significativa con una p = menor

de 0.05. (tabla 2).

Por estirpes, en el grupo de no fumadores hubo un predominio importante de adenocarcinoma (58%), contra solo un 28% en el grupo -- comparado. En este último grupo la variedad epidermoide fue el más frecuente con un 45% de los casos que contrasta con un 24% del primer grupo. Existieron diferencias estadísticamente significativas al comparar estas dos estirpes entre los dos grupos. Las demás variedades histológicas de tumores solo mostraron frecuencias similares entre sí (tablas 3, 6).

El aspecto radiológico entre ambos grupos no mostró diferencias, encontrándose la presencia de masa en 60 y 75%, derrame pleural en 33 y 21% e infiltrados difusos en 7 y 8% respectivamente (tabla 4).

Desde el punto de vista endoscópico tampoco hubo diferencias notables. Se logró detectar tumor endobronquial en el 37% de los casos de no fumadores contra un 43% del grupo de fumadores. También se encontraron reportes de endoscopias "normales" en un 22 y 20% respectivamente.

El tiempo de evolución de la enfermedad fue muy semejante entre los dos grupos estudiados. Dicho lapso comprendió de tres a doce meses de sintomatología previa al diagnóstico (60 contra 66% respectivamente).

No hubo diferencias en la frecuencia global de metástasis con un 48 y 43% respectivamente, pero si en la presencia de derrame pleural maligno con un 57% en el grupo de no fumadores contra un 37% en el grupo de fumadores. Al comparar específicamente el adenocarcinoma, se encontró un 72% de derrames pleurales malignos en el primer grupo, y un 29% en el segundo grupo (tabla 7).

También se encontró diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de metástasis a sistema nervioso central (SNC), con predominio en el grupo de no fumadores con un 7% contra un 1% en el grupo comparado. El resto de los sitios de metástasis no mostraron diferencias entre ambos grupos. (tabla 5).

CONCLUSIONES.

Desde la década de los cincuentas, el humo de tabaco ha sido asociado estrechamente con el desarrollo de cáncer broncogénico. Wynder y Graham (13), demostraron claramente dicha relación y a partir de su trabajo las evidencias se han acumulado de manera inobjetable (4,5,14,15), estableciéndose una fuerza de asociación superior a ocho, con relación a dosis respuesta en cuanto a cantidad y tiempo de exposición. De cualquier manera, en todas las series se menciona un porcentaje que va de 10 al 30% de pacientes de pacientes con cáncer broncogénico en cuyo caso no existe el antecedente de tabaquismo; en el presente trabajo se mostró un 32% de estos casos.

Se ha mencionado al tabaquismo pasivo como el principal factor de riesgo en los pacientes con cáncer pulmonar que no tienen exposición directa al humo de tabaco. Trabajos clásicos como el de Trichopolous y cols. (6) y el de Pershagen y cols. (7), muestran una mayor incidencia de CaBr en mujeres esposas de sujetos fumadoras. Frecuentemente este dato no puede esclarecerse de una manera precisa (16,17); en nuestro estudio, la investigación de este antecedente así como el contacto con keroseno o humo de leña en el hogar, mencionados por Leung (8), no fueron establecidos debido al diseño retrospectivo del mismo.

La mayor frecuencia en el sexo femenino de adenocarcinoma en la población con CaBr no fumadora ya ha sido ampliamente mencionada en la literatura mundial. Novoa y cols. (4), mencionan el incremento observado en años recientes en ambas características, Lam y cols. (18), intentan inclusive asociar un patrón de HLA a este incremento sin conseguirlo. El encontrar un 73% de mujeres en este grupo, con un 54% de estirpe adenocarcinoma comparado con tan solo un 17.8% de sexo femenino y 28% de adenocarcinomas en el grupo de fumadoras, merece ser considerado en estudios ulteriores. La relación entre sexos que encontramos en el grupo de no fumadores es de 2.7: 1 a favor del sexo femenino, muy diferente al descrito para el CaBr en general, el cuál va en favor del sexo masculino con una relación de

3 : 1 (1).

Un importante dato epidemiológico es la mayor frecuencia, con significancia estadística de procedencia del área urbana en el grupo de no fumadores, con un 73% comparado con el grupo de fumadores con un 58%. Las inferencias lógicas que pueden hacerse con este hecho están en relación con los factores ambientales como potenciales carcinógenos, aunque la asociación requiere confirmarse con otros diseños. Buffler y cols. (19), y Vena y cols. (20), mencionan la posibilidad de involucrar a la contaminación atmosférica con la presencia de esta neoplasia.

La forma de presentación del cáncer broncogénico no mostró diferencias en relación al grupo con antecedente tabáquico. Al igual que en la mayor parte de las series reportadas, la gran mayoría de nuestros casos observados se presentan en estadios avanzados y el cuadro clínico esta en relación al grado de compromiso bronquial existente, con sintomatología de vías aéreas como la más sobresaliente. Desafortunadamente, la tos y la expectoración persistentes no son datos que preocupen a la mayoría de los pacientes; sobre todo si son portadores de una neopatía obstructiva crónica por lo que acuden a revisión médica cuando el problema ya se encuentra en estadios avanzados; en nuestros casos se encontró una mayor frecuencia de los síntomas entre tres meses y un año (60 vs. 66% respectivamente), pero un porcentaje considerable (4 y 7%) fueron diagnosticados con cuadros clínicos de más de doce meses de evolución, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Un aspecto mediante el cual puede apreciarse el comportamiento biológico de una neoplasia es en la frecuencia y sitio de la metástasis. La presencia de adenocarcinoma como la predominante estirpe histológica en el grupo de no fumadores revela que el tipo de diseminación en estos casos difiera al del grupo de fumadores en donde predomina la variedad epidermoide. En el primero encontramos una frecuencia de derrame pleural maligno, con una diferencia estadísticamente significativa al compararlo con el segundo. También se encontró diferencia en la frecuencia de metástasis al sistema nervioso central, con un 7% en el grupo de no fumadores contra un uno por ciento en el grupo de fumadores. De cualquier forma, la frecuencia global

de metástasis no difiere en ambos grupos y el pronóstico, basándose en la estadificación de una neoplasia tiene que ser considerado similar.

Las conclusiones establecidas mediante los datos recabados en el presente estudio son la base para una investigación prospectiva actualmente en desarrollo para establecer de manera clara los aspectos clínicos y epidemiológicos del grupo, cada vez mayor de pacientes no fumadores portadores de neoplasias broncogénicas.

CANCER BRONCOGENICO EN NO FUMADORES

Unidad de Neumología (HGM SS)

Antecedente Tabáquico

	Positivo n= 196 (68%)	Negativo n= 92 (32%)	
Sexo Femenino	17.8%	73 %	p < 0.0001
Edad promedio	63 años	59 años	NS
por sexos:			
Femenino	60.6 años	63 años	NS
Masculino	63.7 años	55 años	NS

1983- 1989 (n=288)

Tabla I

CANCER BRONCOGENICO EN NO FUMADORES

Unidad de Neumología (HGM SS)

Antecedente Tabáquico

	positivo n= 196 (68%)	negativo n=92 (32%)	
Estado Civil casado (A):	86%	75%	NS
Ocupación : hogar	14%	68%	p < 0.001
campo	31%	10%	--
Lugar de origen:			
área urbana	58%	73%	p < 0.05
área rural	42%	27%	--

1983-1989 (n= 288)

Tabla 2

CANCER BRONCOGENICO EN NO FUMADORES

Unidad de Neumología (HGM SS)

y	Antecedente tabáquico		
	positivo	negativo	
	n= 196 (68%)	n= 92 (32%)	
Estirpe Histológica:			
Epidermoide	46%	24%	p < 0.001
Adenocarcinoma	28%	64%	p < 0.0001
Células pequeñas	13%	8%	NS
Células grandes	3%	2%	NS
Mixtos	6%	3%	NS
No clasificados	5%	7%	NS

Tabla 3

CANCER BRONCOGENICO EN NO FUMADORES

Unidad de Neumología (HGM SS)

ANTECEDENTE TABAQUICO

ASPECTO RADIOLOGICO	POSITIVO		NEGATIVO		
	n°	(%)	n°	(%)	
MASA	196	68 %	92	32 %	NS
DERRAME		70.5 %		60 %	NS
INFILTRADO		21.5 %		33 %	NS
		8.0 %		7 %	NS
TIEMPO DE EVOLUCION					
2 MESES		28 %		36 %	NS
3-12 MESES		66 %		60 %	NS
1 AÑO		7.0 %		4.0 %	NS
ASPECTO ENDOSCOPICO					
TUMOR		43 %		37 %	NS
INFILTRACION		6.0 %		14 %	NS
COMP. EXTR.		32 %		27 %	NS
"NORMAL"		20 %		22 %	NS

Tabla 4

CANCER BRONCOGENICO EN NO FUMADORES

Unidad de Neumología (HGM SS)

METASTASIS O INVACION EN TOTAL	ANTICEDENTE TABAQUICO		
	POSITIVO N= 196(68%)	NEGATIVO N= 92 (32%)	
	43 %	48 %	NS
DETRAMI:	37 %	57 %	p < 0.05
AdenoCa	29 %	72 %	
GANGLIOS	37 %	27 %	NS
SNR	1 %	7 %	p < 0.05
HUESO	8 %	5 %	NS
TEJIDOS BLANDOS	10 %	5 %	NS
HIGADO	1 %	-	
PERICARDIO	1 %	-	
ESOFAGO	5 %	-	

Tabla 5

CANCER BRONCOGENICO EN NO FUMADORES

Unidad de Neumología (HGM SS)

(n= 102)

ESTIPE HISTOLOGICA	HABITO TABAQUICO	
	POSITIVO (34 %)	NEGATIVO (66 %)
ADENOCARCINOMA	40 %	53.7 %
EPIDERMIOIDE	40 %	19.4 %

Tabla 6

CANCER BRONCOGENICO EN NO FUMADORES

Unidad de Neumología (HGM SS)

ADENOCARCINOMA BRONCOGENICO
(n= 93)

HABITO TABAQUICO

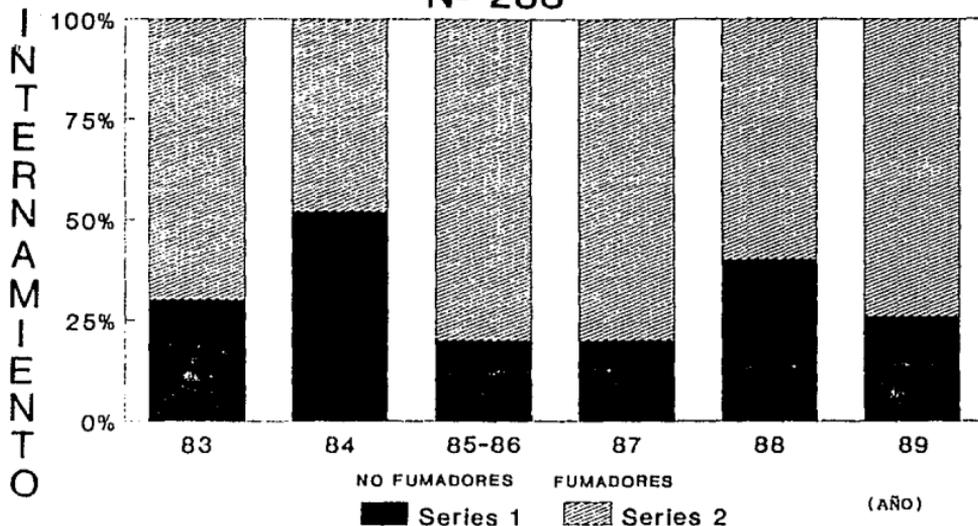
	POSITIVO (53 5%)	NEGATIVO (47 %)	
SEXO FEMENINO	28 %	72 %	p < 0.001
METASTASIS	43 %	73 %	p < 0.05
DERRAME PLEURAL MALIGNO	18 %	41 %	p < 0.001

Tabla 7

CANCER BRONCOGENICO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO SS

N= 288



Los años 1985 1986 se analizaron en una columna en virtud de que solo se trabajaron 8 y 4 meses respectivamente debido a el sismo de 1985 que paralizó temporalmente las actividades del hospital.

BIBLIOGRAFIA.

1. Bordow RA, Moser K.M. Manual of Clinical Problems in Pulmonary Medicine. 2nd. ed. Massachusetts, Little Brown and Company 1985: 403-410.
2. Stanley K. Stjernsward J. Lung Cancer. A Worldwide Health Problem. Chest 96 (1): 1S-5S (1989).
3. World Health Organization. Female Lung Cancer Increases in Developed Countries. Weekly Epidemiol. Record. 61:297-299 (1986).
4. Novoa A. Green L. Beltrán A. Cáncer Broncogénico, experiencia de 12 años en el INC. Cancerología. 34: 667-687 (1982).
5. Steinfield JL. Smoking and Lung Cancer. JAMA 257:2995-2997 (1985).
6. Pershagen G. Hrubec Z. Svensson C. Passive smoking and lung cancer in swedish women. Am J Epidemiol 125 (1): 17-24 (1987).
7. Trichopoulos D. Kalandidi A. Sparros L. Lung Cancer and pasive smoking. Int. J Cancer 27: 1-14 (1981).
8. Leung J.S. Cigarette Smoking, the kerosene stove and lung cancer. Br J Dis. Chest 71: 273-276 (1977).
9. Chung A. Lung Cancer Cell type and asbestos exposure. JAMA 253 (20):2984-2986 (1985).
10. Miller A. Risch H. Diet and lung cancer. Chest 96: 8s-9s (1989).
11. Mc Lennan R. Da Costa, Day N Law C.H. Risk factors in lung cancer in Singapore Chinese. Int J of Cancer 20: 854-860 (1977).
12. Doll R. Peto R. Cigarette smoking and bronchial carcinoma dose and time relationship among regular smokers and life-long smokers. J Epidemiol Common Health 32: 303-313 (1978).

13. Wynder EL. Graham EA. Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchogenic carcinoma. A study of 684 proved cases. JAMA 143: 329-336 (1950).
14. Hammond EC. Horn D. Smoking and death rates. Report on 44 months of followup of 187,783 men. JAMA 176: 1159-1172 (1958).
15. Weir JM. Dunn JE Jr. Smoking and mortality: A prospective study. Cancer 25: 105-112. (1970).
16. Fron GE. Burch D. Howe GR. Miller AB. The reliability of passive smoking histories reported in a case-control study of lung cancer. Am J Epidemiol 127: 267-273 (1988).
17. Koo LC. Ho JH Rylander R. Life story correlates of environmental tobacco smoke. Soc Sci Med 26: 751-760 (1988).
18. Law WK. Hawkins BR. Kung I. So S.Y. No association between HLA antigens and adenocarcinoma of the lung in nonsmoking chinese women in Hong=Kong. Br J Dis Chest 80: 370-374 (1986).
19. Buffler PA. Cooper SP. Stinnett S. Contant C, y cols. Air pollution and lung cancer mortality in Harris County Texas. 1979-1981. Am J Epidemiol 128: 683-699 (1988).
20. Vena JE. Air pollution as a risk factor in lung cancer. Am J Epidemiol 116: 42-56 (1986).