

R. 17.785

T.D.
5/42



UNIVERSIDAD DE SEVILLA

214

53

libro

Imprenta de Repetidos de Toledo,

Alena Lafitte



TABACO
Y
CANCER DE PULMON

Q

X

DON HUGO GALERA DAVIDSON, CATEDRATICO DE HISTOLOGIA Y ANATOMIA PATOLOGICA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILA,

CERTIFICA: Que bajo su dirección y en la Cátedra de Anatomía Patológica de la que es titular ha sido realizado el trabajo titulado "TABACO Y CANCER DE PULMON", por Da Carmen Salmerón Méndez para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que así conste, expido el presente certificado en Sevilla, Marzo de mil novecientos noventa.

DEDICATORIA

*A LA MEMORIA DE MI PADRE, cuya figura de Médico de
Cabecera indujo mi vocación .*

A MI MADRE, por su esmerado desvelo.

AGRADECIMIENTOS

Mi agradecimiento al Profesor Galera Davidson por la dirección de esta tesis y por haberse mostrado en todo momento dispuesto a ayudarme y orientarme en la tarea emprendida.

Al Doctor D. Alfonso Cuvillo, por la inestimable ayuda que me ha dispensado desde el inicio del presente trabajo.

Al Dr. D. Juan Sabatés, por su constante colaboración.

A mi compañero y amigo Manuel de la Flor por su ayuda incondicional.

A Doni y Manuel por el tiempo que me han dedicado.

INDICE

	PAG.
I. INTRODUCCION.....	1
1. Anatomofisiología Pulmonar.....	2
2. Clasificación del Carcinoma Broncogénico.....	9
3. Diagnóstico actual del Cáncer de Pulmón.....	11
4. Importancia actual del Cáncer de Pulmón.	
a) Etiopatogenia.....	16
b) Frecuencia.....	22
c) Morbi-Mortalidad.....	24
5. Relación entre hábito de fumar y Cáncer de Pulmón.	
a) Carcinogénesis.....	30
b) Epidemiología.....	39
c) Fumador pasivo.....	53
II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	57
III. MATERIAL Y METODOS.....	60
IV. RESULTADOS.....	70
V. DISCUSION.....	102
VI. CONCLUSIONES.....	110
VII. RESUMEN.....	113
VIII. BIBLIOGRAFIA.....	118

INTRODUCCION

ANATOMOFISIOLOGIA PULMONAR

Según GEHR, BACHOFEN y WEIBEL (1), el pulmón es la porción noble del aparato respiratorio y está específicamente adaptado para efectuar su función principal, el intercambio de O_2 y CO_2 . Su tejido está obligado a disponerse de forma que aproxime al máximo la sangre y el aire, pero manteniéndolos separados por medio de una membrana muy delgada cuya superficie alcanza, según los últimos estudios, unos $150 m^2$. El diseño de su estructura le permite soportar notables variaciones de presión y superar las constantes agresiones procedentes del medio ambiente.

La descripción que se realiza a continuación es un breve resumen de los datos más sobresalientes ofrecidos por el trabajo de WEIBEL y GIL (2), en sus investigaciones de la anatomía pulmonar.

Vías aéreas y sus ramificaciones.

Las vías aéreas se dividen sistemáticamente unas 23 veces desde la tráquea hasta los sacos alveolares. Reciben la denominación específica de bronquiolos, que van desde la cuarta división (generación) hasta la decimosexta, donde termina la zona de conducción y comienza la de transición hacia la zona respiratoria o de intercambio.

La zona transicional está formada por los bronquiolos respiratorios de primer, segundo y tercer orden (generaciones 17 a 19), cuya pared posee evaginaciones saculares epitelizadas con células escamosas (tipo 1) y muestra sólo escasos cilios en su epitelio

seudoestratificado. Normalmente, en los bronquiolos respiratorios hay mas células de Clara que en la zona conductora, y no se observa ninguna célula califorme. En la generación 20 comienza la zona propiamente respiratoria de los conductos alveolares (generaciones 20, 21 y 22), con abundantes alveolos en su pared y que acaban en fondos de sacos alveolares (generación 23), (2).

El tipo de división bronquial es la dicotomía irregular: las dos ramas hijas difieren en diámetro y longitud. Sin embargo la disminución del diámetro en cada división sigue leyes estrictas. Con cada generación el diámetro se reduce según el cubo de 2, que es el número de ramas hijas. El diseño resulta óptimo para el flujo. Al acabar éste (generación 16) y comenzar el predominio del transporte por difusión (generación 17 a 23) puede observarse que el diámetro de las ramas resultantes ya no sigue la ley anterior y apenas se reduce con cada generación. El cambio está relacionado con el hecho de que la difusión se favorece tanto más cuanto mayor sea la superficie (interfase) entre el aire procedente de la tráquea y el de los alveolos. Al no cambiar el diámetro, el área prácticamente se dobla con cada división desde la generación 16, (2).

En la pared de bronquios y bronquiolos puede observarse haces de fibras musculares lisas. También se insinúan hacia la pared de los conductos alveolares, dispuestas en los anillos de entrada alveolares. Las fibras nerviosas parasimpáticas derivadas del vago y las simpáticas procedentes de los ganglios cervicales y torácicos superiores forman plexos en los hilios, para seguir después junto a los bronquios mayores y los vasos hasta penetrar en los ácinos. Algunas fibras inervan la pleura. Además, el

músculo liso de bronquios y vasos recibe influencias de fibras motoras y también terminaciones sensitivas relacionadas con diversos reflejos.(2)

Vasos pulmonares.

Las ramas vasculares se dividen paralelamente a la de los bronquios, en estrecha asociación mantenida hasta alcanzar los bronquiolos respiratorios. Por contra las venas pulmonares siguen su curso independiente del árbol bronquial y discurren a medio camino entre dos conjuntos de bronquio-arteria. Al llegar al hilio las venas se reúnen en, al menos, dos venas principales para cada lado, que se dirigen a la pared posterior de la aurícula izquierda. El diámetro de cada rama de arteria pulmonar es parecido al del bronquio acompañante. Pero a partir de las generaciones 10 a 16 las arterias se dividen con mayor frecuencia, hasta unas 28 veces, a diferencia de las 23 en que lo hacen las vías aéreas. Por consiguiente, no requieren otro tipo de división. (3).

La pared de las arterias pulmonares mayores, sometidas al flujo pulsátil del ventrículo, es de tipo elástico como la de la aorta. El tono de sus fibras musculares regula su módulo de elasticidad. Las arterias con diámetro menor de 1 mm son ya de tipo muscular. Sus fibras dispuestas en anillo o manguito pueden modificar la sección vascular y regular el flujo. A diferencia de las claramente definidas arteriolas de la circulación sistémica, en la que constituyen el segmento de mayor resistencia, las arteriolas pulmonares son difíciles de identificar. La ausencia puede estar relacionada con el bajo nivel de resistencia que la

circulación pulmonar ofrece al paso de la sangre. La hipertensión arteriolar pulmonar "reactiva" suele presentarse tardíamente y sólo en presencia de patología importante. Las venas pulmonares son, sin embargo, similares a las sistémicas de la mitad superior del cuerpo. Su pared es rica en tejido conjuntivo elástico y haces irregulares de músculo liso.(3).

El aporte nutritivo proporcionado por las arterias pulmonares y el O_2 del aire inspirado es suficiente para las necesidades del parénquima pulmonar, bronquiolos y pequeños vasos. Los bronquiolos de pared más gruesa, con glándulas y cartílago, requieren arterias sistémicas propias. Estas arterias bronquiales provienen de ramas anteriores de la aorta y de las intercostales superiores. Algunas de ellas se anastomosan con ramas periféricas de la arteria pulmonar. Aunque su importancia se ha exagerado, las anastomosis podrían desempeñar un papel destacado en las bronquiectasias y tumores. También pueden agrandarse y proporcionar circulación colateral cuando las ramas de la pulmonar se obliteran.(3)

El espacio intersticial contiene cierta cantidad de líquido. Este líquido ocupa la zona limitada por la membrana basal de la célula epitelial y la de la endotelial. Por consiguiente, donde no haya fibras o células conjuntivas, epitelio y endotelio se unen y el espacio intersticial no existe. Estas áreas representan la mitad de la superficie capilar y no se inunda cuando aparece edema en el tabique. En la fase inicial del edema intersticial, el líquido se acumula en el manguito de tejido conjuntivo que envuelve a los bronquios, bronquiolos y vasos. Si el líquido llega a los tabiques alveolares se drena a lo largo del entramado de

fibras, en dirección de dichos manguitos y hacia los capilares linfáticos de la base de los tabiques interacinarios, sin llegar a inundar los tabiques alveolares propiamente dicho,(3).

Unidades anatómicas identificables.

En el sistema de ramificación bronquial la unidad de parénquima pulmonar podría definirse como la porción subsidiaria de una rama bronquial determinada. Con ello pueden concebirse tantos tipos de unidad como generaciones bronquiales. Sin embargo, hay dos unidades que parecen más naturales: el lóbulo y el ácino,(4).

Cada lóbulo está delimitado por una capa pleural más o menos completa. En el pulmón derecho se distinguen tres lóbulos y en el izquierdo sólo dos.(4)

El ácino consiste en una porción parenquimatosa servida por un bronquiolo respiratorio de primer orden (generación 17 a la 23); la unidad completa participa en el intercambio gaseoso y además tiene traducción radiológica,(4). Las otras unidades se definen más arbitrariamente y su significado en la literatura es más ambiguo. Entre las más convencionales destacan:

1). El segmento pulmonar: primera subdivisión de los lóbulos, servida por el bronquio también llamado segmentario,(4).

2). El lóbulo secundario o lobulillo: en la superficie del pulmón se observan unas lobulaciones de alrededor de 1 cm, delimitadas por tabiques de tejido conjuntivo conectados a la pleura. El lóbulo secundario es difícil de definir en términos de árbol bronquial, pero parece abarcar una docena

de ácnos y con frecuencia incluye el parénquima correspondiente a unos 5 bronquiolos terminales. En relación con la broncografía, el lóbulo secundario muestra vías aéreas de alrededor de 1 mm de diámetro.(4).

Soporte de la membrana de intercambio.

El parénquima pulmonar está formado por un apretado conjunto de alveolos y sacos alveolares, sólo separados por delicados tabiques alveolares. La mayor parte del tabique alveolar está ocupada por sangre contenida en una red única de capilares. Así, la sangre se expone al aire a ambos lados del tabique. El intersticio del tabique se intercala con los capilares, y contiene las fibras de soporte. El entrelazado de las fibras elásticas de soporte se ancla en el marco o ángulo del tabique, predominando su paso de forma alterna por una u otra cara del mismo. Con tal disposición, al agrandarse el pulmón con la inspiración se tensa el tabique y sus fibras de sostén obligan a los capilares a hacer protusión en uno y otro lado del tabique. De esta forma proporcionan la uniformidad en el intercambio gaseoso. Al relajarse las fibras elásticas, el tabique tiende a plegarse al modo de un acordeón y así, las partes gruesas de la barrera de intercambio se acumulan en el centro del tabique plegado, mientras las más delgadas permanecen expuestas al aire alveolar. Por otro lado, la estructura contrarresta la tracción producida por la tensión superficial de los alveolos, y el equilibrio contribuye a la estabilidad del conjunto. Puede decirse que estas peculiaridades estructurales colaboran con la acción del agente tensioactivo.(4).

Respecto a la vasculatura puede decirse que las unidades de parénquima son broncoarteriales y comparten su drenaje venoso con las vecinas. Excepto los lóbulos, ninguna de las demás unidades están aisladas completamente por tabiques conjuntivos.(4).

Cada pulmón mantiene su posición dentro del tórax por el anclaje del hilio, formado por bronquios y vasos que penetran en el mediastino. Además, la unión de pleura parietal y visceral desde el hilio hacia abajo forma una estrecha banda de ligamento pulmonar. Estos puntos de fijación condicionan su tracción cuando las pleuras parietal y visceral pierden su aposición, como en el neumotórax o en el derrame pleural.(4).

CONCEPTO Y CLASIFICACION DEL CARCINOMA BRONCOGENICO

Se considera carcinoma broncogénico a un grupo de tumores primitivos que se originan en el epitelio de revestimiento bronquial, bronquiolos y espacios aéreos distales, y que corresponden al 90% del total de los tumores primitivos del pulmón.(5).

La forma más adecuada de clasificar el cáncer de pulmón es la basada en el tipo de malignidad celular predominante, habiéndose generalizado la clasificación de la OMS tal como fue definida originalmente por KREYBERG,(6) o bien una de sus variantes.

Clasificación del cáncer de pulmón según la OMS

- 1.- Carcinoma Epidermoide
- 2.- Carcinoma anaplásico de células pequeñas
 - Células fusiformes
 - Células poligonales
 - Células linfocitarias (oat cell)
 - Otras.
- 3.- Adenocarcinoma
 - Broncogénico
 - Acinar o papilar con o sin formación de mucina.
 - Bronquioalveolar
- 4.- Carcinoma de células grandes
 - Tumor sólido con contenido de mucina
 - Tumor sólido sin contenido de mucina
 - Carcinoma de células gigantes
 - Carcinoma de células claras

- 5.- Carcinoma mixto
 - Adenoepidermoides
- 6.- Tumor carcinoide
- 7.- Tumores de las glándula bronquiales
 - Cilindroma
 - Mucoepidermoide
 - Otros
- 8.- Tumores papilares del epitelio
 - Superficial
 - Epidermoide
 - Epidermoide con células en copa
- 9.- Tumores mixtos y carcinosarcomas
- 10.- Sarcomas
- 11.- Inclasificables
- 12.- Mesoteliomas
- 13.- Melanoma primitivo pulmonar

DIAGNOSTICO ACTUAL DEL CANCER DE PULMON

GARFIEL (7), nos dice que el objetivo final del tratamiento del cáncer es erradicar la enfermedad. En la actualidad el objetivo más práctico en el cáncer de pulmón es el diagnóstico de la enfermedad tan precozmente como sea posible; de este modo se concede a los pacientes la mejor oportunidad de poder controlar la enfermedad. Realmente, el diagnóstico precoz del cáncer no es posible, ya que la enfermedad lleva bastante tiempo de evolución cuando puede ser diagnosticada. TYERS, y MCGAVRAN (8), estiman que un carcinoma bronquiógeno ha consumido las tres cuartas partes del tiempo total de su evolución cuando alcanza un volumen equivalente al billón de células o un diámetro de únicamente 1cm.

Una lesión de este tamaño posiblemente es demasiado pequeña para que pueda ser detectada radiológica o broncoscópicamente.

Es de esperar que los estudios prospectivos de las personas con riesgo elevado de padecer cáncer de pulmón lleguen a hacer posible el diagnóstico precoz y, de este modo, que el tratamiento sea más eficaz o incluso pueda conseguirse la curación. En estas personas se han iniciado amplios estudios prospectivos en los principales centros médicos, entre ellos la MAYO Clinic, donde se realizaron los estudios de FONTANA, SANDERSON y WOOLNER (9), también en el JOHNS HOPKINS University School of Medicine y el Memorial SLOAN-KETTERING Cancer Center. En estos estudios se utilizan técnicas radiológicas, citológicas y broncoscópicas. Se consideran personas con riesgo elevado los varones de 45

años o más que fuman un paquete o más de cigarrillos al día. En el estudio de la MAYO Clinic, los pacientes son valorados cuidadosamente mediante historia clínica, exámenes especiales con rayos X (ejemplo, estereoroentgenogramas posteroanteriores y examen posteroanterior con equipos de alto voltaje, 350 Kv), y examen citológico de los esputos recogidos durante tres días. En el estudio de JOHNS HOPKINS, las radiografías son hechas con equipos de un voltaje de 140 Kv y son examinadas por dos radiólogos. Las exploraciones broncoscópicas, hechas como parte de estos estudios, son completas y se repiten nuevamente si los resultados son negativos, (10).

Los investigadores del JOHNS HOPKINS piensan que el porcentaje de supervivencia entre los pacientes de cáncer de pulmón cuya enfermedad es diagnosticada por medios convencionales es dos veces menor que la detectada en estos estudios, (10).

Las primeras conclusiones de la MAYO Clinic son: 1) que los tumores periféricos pequeños (<2 cm) tienen el mejor pronóstico y 2) que los tumores centrales grandes tienen el peor pronóstico. FONTANA, (10) WOOLNER, FONTANA, BERNATZ, (11), han observado que los tumores centrales o hiliares pueden identificarse por la citología del esputo antes de que causen alteraciones radiológicas.

BOUCOT y WEISS, (12), creen ciertamente, que es desear que este método combinado produzca un rendimiento superior y más precoz que el de los exámenes radiográficos repetidos, los cuales han demostrado su ineficacia. Sin embargo, estos estudios prospectivos son costosos e impracticables en algunos centros médicos especializados.

BOUCOT y WEISS piensan que cuando se sospecha la existencia de cáncer de pulmón, el objetivo es realizar radiografías pulmonares y broncoscopia tan pronto como sea posible. Los síntomas que deben hacer pensar al médico en la posibilidad de la existencia de un cáncer de pulmón son la hemoptisis, las alteraciones de la tos o de la expectoración, las sibilancias localizadas, el dolor torácico y la aparición súbita de acropaquias. Si la radiografía de tórax pone de manifiesto la existencia de anormalidades, pero la lesión no se visualiza por broncoscopia, puede realizarse una biopsia transbronquial. Si las radiografías son normales, se debe realizar la broncoscopia y, en estos casos, puede ser necesario inspeccionar detenidamente todos los bronquios. En los pacientes en los que el Papanicolau del esputo es positivo o en los que han tenido un episodio de hemoptisis, debe procederse a este examen minucioso con el broncoscopio fibroóptico. (13) KVALE, BODE y KINI, (14), para hacer el diagnóstico histológico y poder establecer un programa terapéutico toman tres tipos de muestras de todas las zonas sospechosas; por ejemplo, por biopsia, cepillado y lavado. El empleo de estas tres técnicas ha hecho que se obtengan resultados de diagnóstico positivos en más del 75% de los pacientes con radiografías patológicas. Los resultados negativos no excluyen la existencia de un cáncer, pero hacen menos posible este diagnóstico.

KING, BACHYNSKI y MIELKE, (15), en algunos pacientes en los que no se han obtenido resultados satisfactorios con la broncoscopia fibroóptica o en los que no se ha utilizado esta técnica, han empleado la biopsia percutánea con aguja. En la mayor parte de los casos se trataba de

pacientes con lesiones próximas o en contacto con la pared torácica. Los resultados de esta técnica son satisfactorios pero su morbilidad e incluso mortalidad son apreciables; por esto, las técnicas de biopsias percutáneas no son de elección o no se realizan en muchos centros.

WHITCOMB, BARHAM y GOLDMAN (16), piensan que la mediastinoscopia tiene una indicación precisa en el estudio de los pacientes en los que se sospecha un cáncer de pulmón. Las lesiones centrales, localizadas en campos superiores de pulmón derecho, pueden ser inaccesibles al broncoscopio y puede ser preciso determinar la extensión del tumor para planificar la pauta terapéutica. Las técnicas de exploración del mediastino permiten una valoración completa de los ganglios linfáticos paramediastínicos derechos. Las lesiones del lado izquierdo son más difíciles de explorar por la proximidad de los grandes vasos, y es en estos casos en los que puede ser útil la mediastinotomía. En esta técnica en la que fueron pioneros MCNEILL y CHAMBERLAIN, (17), se extirpan los cartílagos de la segunda y tercera costilla y se explora el mediastino extrapleural. Como en la mayoría de los casos la afección de los ganglios linfáticos mediastínicos indica la inoperabilidad del cáncer, estas técnicas diagnósticas pueden evitar que los pacientes sean sometidos a intervenciones innecesarias.

En casos seleccionados en los que se sospecha la existencia del cáncer de pulmón primario o secundario, son útiles otras técnicas diagnósticas, tales como la exploración combinada de la ventilación y la perfusión, la angiografía y los estudios específicos radioisotópicos; cada uno de ellos tiene su indicación. La biopsia abierta, que es la prueba diagnóstica más definida, solo es necesaria en un pequeño porcentaje de casos de cáncer de pulmón, (16).

En resumen, que el estudio para la valoración del cáncer de pulmón debe incluir:

1.- Historia clínica completa para identificar los pacientes con riesgo elevado e investigar la existencia o no de síntomas característicos.

2.- Estudio radiológico del tórax, completo y comparativo, con radiografías hechas previamente, si se dispone de ellas.

3.- Broncoscopia fibroóptica si las radiografías son patológicas o si existen síntomas sospechosos.

4.- Control intensivo y exploraciones repetidas.

ETIOPATOGENIA

MATTHEWS y GORDON, (18), nos dicen que el cáncer de pulmón se desarrolla frecuentemente en los bronquios segmentarios y subsegmentarios en respuesta a ataques repetidos o inflamaciones crónicas.

MACHOLDA, (19), refiere que en las bifurcaciones bronquiales segmentarias el epitelio bronquial es particularmente susceptible a padecer daños, y los carcinógenos pueden depositarse en estas áreas.

Según AUERBACH, GERE y PAWLOWSKI, (20), las células basales inicialmente responden a las agresiones proliferando para generar células globulares mucisecretoras. Con ataques repetidos las células columnares son sustituidas por epitelio escamoso estratificado metaplásico. Finalmente el epitelio se desorganiza y aparecen mitosis y atipias nucleares en la mitad inferior de la mucosa, hallazgo que se denomina metaplasia atípica o displasia. Cuando este proceso se alarga por el espesor de la mucosa se hace un diagnóstico de carcinoma IN SITU (carcinoma intraepitelial). Finalmente la membrana basal es atravesada por las células neoplásicas; a ella sigue una franca infiltración de células neoplásicas de la estroma subyacente. Este proceso ocurre en 10 o 20 años y representa la primera fase de la historia natural del cáncer de pulmón.

FAUMENI, (21), nos dice que los carcinógenos implicados en el proceso de formación del cáncer de pulmón incluyen los constituyentes del humo del tabaco, radioisótopos, asbesto, hidrocarburos aromáticos policíclicos, aloéteres, níquel, cromo, arsénico inorgánico, hierro, tintas de imprimir y otros posibles polucionantes ocupacionales y atmosféricos.

MEYER, LIEBOW, (22) Y CARROLL, (23), citan como factores predisponentes de cáncer de pulmón las enfermedades pulmonares intersticiales crónicas (por ejemplo, esclerodermia, enfermedad pulmonar reumática, sarcoidosis, pulmonitis intersticial, cicatrices pulmonares y fibrosis procedentes de infartos pulmonares, tuberculosis, abscesos crónicos y otras enfermedades pulmonares necrotizantes). La fibrosis pulmonar progresiva condiciona la aparición de avascularidad, anoxia hística local y proliferación de epitelio bronquialveolar, apareciendo un foco adenomatoso que frecuentemente puede sufrir un cambio metaplásico y productos de moco, (15). Los agentes exógenos incluidos en este proceso abarcan el asbesto, cadmio, berilio, gases químicos, aceites minerales, virus, microbacterias y polvos neumoconióticos, (18).

Carcinoma epidermoide.

El carcinoma epidermoide crece centralmente a lo largo del sistema bronquial principal y localmente invade el cartílago bronquial, el parénquima pulmonar subyacente y los ganglios linfáticos. La mucosa bronquial generalmente muestra evidencia de metaplasia escamosa, displasia o neoplasia intraepitelial franca, evidenciando la naturaleza primaria del tumor en el pulmón. (15).

Adenocarcinoma

La mayoría de los adenocarcinomas son de localización periférica y no se relacionan con los bronquios, excepto por su crecimiento contiguo, o con las metástasis adenopáticas.

Estos tumores provocan respuestas desmoplásicas y se presentan como masa firme localizada en el espacio subpleural, tendiendo a invadir la pleura supra-yacente. Los tumores que se desarrollan a partir del epitelio bronquial se presentan como estructuras firmes grisáceas, gruesas, con una luz estrecha. Puede ser difícil distinguir estos tumores en el pulmón del cáncer de páncreas, riñón, mama o colon que hayan producido una metástasis bronquial. Los adenocarcinomas que aparecen de las glándulas mucosas bronquiales forman lóbulos de glándulas neoplásicas que pueden producir mucinoma o mostrar un patrón cribiforme, (15).

Carcinoma bronquioloalveolar

MARG y GAPY, (24). El carcinoma bronquioloalveolar se presenta bien como un nódulo, bien con un patrón multinodular. La presentación multinodular ha provocado la sospecha de un origen primario múltiple.

GREENBERG, SMITH y SPJUT; (25), nos dice que la configuración puede verse en los adenocarcinomas que se desarrollan a partir de la superficie epitelial bronquial, en los tumores asociados a cicatrices y el clásico carcinoma bronquioloalveolar. Los cuerpos de mucina aparecen en el 5 al 15% de los tumores papilares. El cáncer bronquioloalveolar en el pulmón puede ser indistinguible de las metástasis pulmonares de otros adenocarcinomas como los de riñón, ovario, tiroides, útero o colon. Los estudios ultraestructurales sugieren que la célula de origen es la célula bronquiolar principal, que presenta rasgos subcelulares de las células epiteliales ciliadas y de las células claras, (25). Varios de estos tumores tiene cuerpos

lamelares osmocílicos y demuestran producción de tensioactivador relacionándose, pues, con los neumocitos tipo II. El tumor es muy similar a la enfermedad inducida por el virus Jaagsiekte en el cordero. Los ratones, caballos y cobayos tienen una enfermedad similar.

HEWLETT, GOMEZ, ARONSTAM, (26), creen que el carcinoma bronquialveolar generalmente parece que se asocia a enfermedades pulmonares primitivas que hayan llevado a la fibrosis incluyendo neumonias, granulomatosis, inflamaciones, asbestosis, alveolitis fibrosantes, fibrosis pulmonar idiopática, esclerodermia y enfermedad de Hodgkin. Sin embargo, en casos aislados puede no determinarse antecedentes de daño pulmonar. MULVIHILL, (27), dice que en ocasiones puede tener cierta incidencia familiar al igual que otros tumores y se ha observado en gemelos univitelinos.

WATSON y FARPOUR, (28), señalan que el carcinoma bronquialveolar no está relacionado con tabaco.

Carcinoma de células grandes

Los carcinomas de células grandes se presentan macroscópicamente como grandes lesiones periféricas, subpleurales, con superficies necróticas o cavitarias. Estos tumores no suelen relacionarse con el bronquio excepto por su crecimiento contiguo, y tiende a invadir el parénquima pulmonar o la pleura vecina. En focos pequeños puede hallarse algún intento de diferenciación, generalmente glandular, pero el aspecto predominantemente anaplásico del tumor es el más importante. Microscópicamente se puede observar cualquier aspecto de los carcinomas escamosos anaplásicos o adenocarcinomas muy pobremente diferenciados. Un subtipo de carcinoma de células grandes, el carcinoma de

células gigantes, está compuesto de células extrañas con un núcleo gigante y gran cantidad de citoplasma, que muchas veces muestran actividad fagocítica o contienen vacuolas de mucina.

KATZENSTEIN, PRIOLEQU Y ASKIN, (29), nos dicen que aproximadamente el 30% de los cánceres de pulmón tienen áreas con cambio de células claras. Cerca de 2/3 de los carcinomas de células grandes pueden mostrar estos cambios, así como casi un tercio de los adenocarcinomas o de los carcinomas epidermoides.

Las células claras se tiñen fuertemente para el glucógeno, pero muy débilmente para la mucina. Sin embargo es muy difícil encontrar un tumor compuesto únicamente por células claras. La presencia de células claras en un estudio histológico de un tumor, hace diferenciar el cáncer de pulmón de las metástasis del carcinoma renal.

Carcinoma de células pequeñas

(15). El carcinoma de células pequeñas aparece como un infiltrado submucoso en las fases más precoces de la enfermedad. La mucosa puede estar normal o estar moderadamente comprimida por una placa que oblitera las células normales bronquiales. Las tinciones argénticas son negativas y pueden hallarse generalmente gránulos neurosecretorios en el estudio con microscopio electrónico. El clásico tumor de célula en avena (oat cell) o tipo linfocítico está compuesto por células con núcleo pequeño, redondo, oval o algo elíptico, teñido fuertemente, y por un citoplasma poco evidente. Existe un subtipo intermedio de carcinoma de células pequeñas cuyas células presentan un núcleo poligonal o algo más fusiforme y un citoplasma más

diferenciado. Pueden identificarse numerosas mitosis atípicas. Algunos tumores forman túbulos o rosetas bien diferenciados. En un sólo tumor frecuentemente puede hallarse una mezcla de células de tipo intermedio y linfocítico. En algunos tumores de células pequeñas acumulaciones prominentes de grandes células anaplásicas, en otros se observan nidos de células escamosas.

FRECUENCIA DEL CANCER DE PULMON

ROSENOW, (30), nos dice que el cáncer de pulmón es un gran problema sanitario. Actualmente es una de las causas más comunes de muertes en núcleos industrializados, dado que el índice de mortalidad es aproximadamente del 90%, constituyen asimismo un buen índice de prevalencia del carcinoma broncogénico. La evolución de la tasa de mortalidad por carcinoma broncogénico expresada en fallecimientos por cada 100.000 habitantes oscila entre 1,55 para varones y 1,50 para mujeres en el año 1923 hasta 63,00 en varones y 19,00 en la mujer.

CROFTON, DOUGLAS, (31), en su análisis epidemiológico comprueban un aumento en la incidencia del carcinoma broncogénico, que ha recaído fundamentalmente sobre los varones, modificando la norma de comienzo de siglo según la cual morían más mujeres que hombres. A pesar de escaso porcentaje de afección del sexo femenino por este tipo de cáncer, se está asistiendo a un progresivo aumento en los últimos años, más evidente en aquellas ciudades con un mayor desarrollo y donde el hábito de fumar es adoptado por la mujer más tempranamente.

SILVERBERG, (32), en su estudio estadístico comprueba que el cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer en los hombres de más de 35 años y la segunda en las mujeres de edades comprendidas entre los 35 y 74 años. En 1980 el cáncer de pulmón fue responsable del 22% de todos los cánceres masculinos y del 8% de todos los femeninos, causando el 34% de todas las defunciones masculinas por cáncer y el 14% de las femeninas.

Este aumento progresivo de la incidencia del carcinoma

broncogénico hizo que en los Estados Unidos de América se diagnosticaran 100.000 nuevos casos en 1977 y que la American Cancer Society estimara que se produjeran unos 117.000 nuevos casos en 1980, de los que 101.000 morirían de la enfermedad, llegando a ser la causa número uno de muerte por cáncer en la población adulta americana en 1985; si esta evolución continua se podrían alcanzar los 300.000 nuevos casos al finalizar el siglo XX, (32).

Según datos de la OMS, la tasa de mortalidad por cáncer de pulmón en España también va en aumento, si bien aún no alcanza las cotas registradas en otros países (Inglaterra, EE.UU, países nórdicos), (33).

MORBI-MORTALIDAD

En el "VI Informe sobre la situación Sanitaria Mundial", la Organización Mundial de la Salud afirma rotundamente que no puede existir ya ninguna duda de que el hábito de fumar es una causa importante y eliminable de mala salud y defunción prematura, (34).

Es importante comprobar que esta conciencia se vaya introduciendo en la mentalidad de los profesionales sanitarios y en este sentido, es necesario tener un espíritu optimista al constatar que el capítulo del tabaquismo ocupa un lugar destacado no solamente en los principales libros de salud pública (35), sino también, y esto es lo realmente estimulante, en algunos tratados de medicina clínica, (36).

(37). En el año 1970, en la XXIII Asamblea Mundial de la Salud, FLETCHER y HORN presentaron un informe sobre el hábito de fumar y la salud en el que hacían algunas afirmaciones que por ahora mantienen toda su validez. Basándose en estudios prospectivos de otros autores como DOLL, BEST, CEDERLOFF y otros afirmaban:

- 1- La mortalidad del conjunto de fumadores de cigarrillos es de un 30 a un 80 por ciento más elevada que la de los no fumadores.
- 2- El exceso de mortalidad aumenta con el número de cigarrillos.
- 3- Por edad de exceso de mortalidad alcanza el máximo entre los 45 y los 54 años.
- 4- El exceso de mortalidad es más elevado en aquellos individuos que empezaron a fumar más jóvenes.
- 5- La mortalidad es más elevada en los fumadores que inhalan

el humo que en los que no lo hacen.

6- Los fumadores de pipa o de puros tienen una mortalidad ligeramente incrementada o igual que los no fumadores, cuando son fumadores moderados que inhalan poco humo. Si fuman mucho e inhalan profundamente, presentan una mortalidad del 20 al 40 por ciento superior al de los no fumadores, (37).

Report Of The Sugecon General, dice en lo que se refiere a la mortalidad general de las fumadoras que en estudios más recientes del año 1980, (38), prácticamente confirman los primeros resultados de Hammond, (39), en el sentido de que el cociente de mortalidad es aproximadamente del 1,2-1,3 inferior al de los varones fumadores, pero al mismo tiempo que el hábito femenino se iguala al masculino, la mortalidad de las mujeres fumadoras también se incrementa según el tiempo de duración del hábito, la cantidad consumida, la edad de inicio, la costumbre de inhalar el humo y el contenido de alquitrán y nicotina de los cigarrillos consumidos, (39).

En el año 1974 se calculó en Inglaterra que unas 21.400 muertes masculinas y unas 3.750 femeninas de la población de 35-64 años podrían atribuirse al hábito de fumar cigarrillos, (40).

Según DOLL y HILL, en el estudio de los médicos Británicos la proporción de hombres de 35 años que morirán antes de los 65 años es del 40%, en los grandes fumadores (más de 25 cigarrillos al día) y sólo del 18% en los no fumadores, (41).

DOLL y PET la reducción de la expectativa de vida de fumador es proporcional al número de cigarrillos que fuma, y como cifra media se calcula que los años de vida perdidos por un fumador de 20 cigarrillos diarios es de 5 años, (42).

Los datos de la población Americana concuerdan con los anteriores y demuestran que, grandes rasgos, la vida de un fumador se acorta 5,5 minutos por cigarrillos, aproximadamente el mismo tiempo que necesita para fumarlo, (40).

El trabajo de RETHERFORD en los EUA sugieren que el gran estancamiento e, incluso, la disminución de la expectativa de vida en las poblaciones respectivas en los últimos años son debida fundamentalmente al hábito tabáquico, lo cual también explicaría las acusadas diferencias del mayor consumo de tabaco por parte de ellos, (43).

EL ROYAL COLLEGE OF PHISICIANS OF LONDON en 1977, afirmaba que de cada 10 fumadores, entre 2,5 y 4 morirán de una enfermedad relacionada con el tabaco, (40).

Estas enfermedades son fundamentalmente el cáncer de pulmón, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la enfermedad cardio-vascular, las cuales suponen aproximadamente un 80% del exceso de mortalidad atribuible al tabaco, (16).

En el año 1977, el "SECRETARY OF HEALTH AND WELFARE" de los Estados Unidos, estimó que unos 300.000 americanos murieron de estas tres enfermedades más directamente atribuidas al consumo del tabaco, (44).

En un informe de la OMS en 1974 señalan que en los países donde el hábito tabáquico es muy extendido, este es el responsable de un 90% de las muertes por cáncer de pulmón, de un 75% de las debidas a enfermedad pulmonar obstructiva crónica y de un 25% de las muertes por cardiopatía coronaria en los hombres de menos de 65 años. Y lo que es más trascendental, que si se eliminase el hábito de fumar cigarrillos (una bella utopía) la tasa total de

mortalidad por cáncer de pulmón podría reducirse en un 25%. (45).

Del estudio de los médicos británicos, se deduce que en relación con la mayor proporción del cese de hábito entre estos profesionales que en el resto de la población, la tasa total de defunciones disminuyó en un 22% en los médicos de menos de 65 años a lo largo del periodo analizado (1954-1971) en comparación con un 7% en el conjunto de los hombres. Y esta diferencia fue debida a una disminución espectacular de las enfermedades relacionadas con el tabaco, y aumentaron en el conjunto de hombres.(41).

En el informe del ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS OF LONDON del año 1971 se afirmaba que el fumar no sólo reduce la vida, sino que también ocasiona un gran número de enfermedades, sobre todo cardíacas y pulmonares, a consecuencia de las cuales la industria británica perdía unos 50 millones de jornadas laborales al cabo del año. (46).

La mortalidad por cáncer de pulmón aumentó de forma importante en todos los países del mundo después de la Segunda Guerra Mundial. Este aumento se produjo unos 25 años después de que el consumo de cigarrillos pasara a ser un hábito corriente entre la población, cosa que sucedió en la mayoría de los países desarrollados después de la Primera Guerra Mundial. (43).

En los Estados Unidos se espera que a mediados de la década de los ochenta, y a consecuencia del aumento de la tasa de fumadoras, el cáncer de pulmón pase a ser la primera causa de muerte por cáncer en este país, delante del cáncer de mama.(44).

El estudio de SMITH, demostró que los trabajadores que

fumaban más de 20 cigarrillos por día perdían aproximadamente el doble de jornadas laborales que los no fumadores.(47).

HILLMAN, confirmó que las enfermeras fumadoras faltaban al trabajo en una proporción de 2,5 veces superior a las que no fumaban.(48).

El trabajo de WILSON en los Estados Unidos, evidenció que las jornadas laborales perdidas eran superiores en 44% en los fumadores de ambos sexos (33% en los hombres y 45% en las mujeres) que en los no fumadores. Por este motivo se perdieron 81.3 68.000 de jornadas laborales en el año 1964, las cuales representaron un 21% del total del absentismo.(49),(50).

También en el año 1974, los americanos fumadores y exfumadores tuvieron un incremento de 150 millones de días de estancia en cama por enfermedad en relación a los no fumadores, así como un número superior de hospitalizaciones.(49).

También el trabajo de ASHFORD, demuestra que el número de visitas médicas en los fumadores es superior en relación con los no fumadores.(51).

Durante el año 1980 el cáncer de pulmón ha afectado en los Estados Unidos de América a cerca de 85.000 varones y 35.000 mujeres. Muchas de estas personas murieron durante el mismo año. La tasa de mortalidad de cada edad, tanto para hombres como para mujeres se dobla cada 15 años aproximadamente, (5).

El cáncer de pulmón constituye la primera causa de muerte por cáncer en los hombre de más de 35 años y la segunda en las mujeres comprendidas entre las edades de 35 y 74 años, (5).

En 1980 el cáncer de pulmón fue responsable del 22% de todos los cánceres masculinos y del 8% de los femeninos, causando el 34% de todas las defunciones masculinas por cáncer y el 14% de las femeninas. (5).

CARCINOGENESIS

Los factores carcinogénicos que actuando sobre la mucosa bronquial pueden desencadenar un cáncer de pulmón, son diversos. Los más importantes son los que actúan directamente sobre el árbol bronquial al ser inhalados de la atmósfera general que envuelve al individuo (polución urbana o profesional) o de la íntima y propia polución que se produce al inhalar el humo del tabaco en ignición. También hay otros factores individuales (genéticos, endocrinos, locales, etc) que en muy pocos casos pueden protagonizar el desarrollo de un carcinoma pulmonar. De todos ellos, el tabaco, es sin duda, el más importante. (52).

Una vez que la ambigua asociación estadística estaba establecida entre el tabaco y el cáncer de pulmón, los investigadores empezaron a preguntarse qué sustancias del tabaco eran carcinogénicas y cómo estas sustancias transformaban las células normales en células malignas, (53).

Constituyentes del tabaco

La combustión del tabaco a temperaturas superiores a los 900 grados produce pirolisis, oxidación, hidrogenación, descarboxilación, y deshidratación de los componentes del tabaco. Las nuevas sustancias químicas son gasificadas por destilación y sublimación o se adhieren a pequeñas partículas dispersas. Sobre unas trescientas sustancias químicas han sido identificadas y cuantificadas en el tabaco.(53).

Estudios anteriores demostraron que el tabaco infraccionado era mutágeno en bacterias y carcinogénico cuando era aplicado a la piel de los ratones.(54).

La pregunta importante es cuál de estos componentes era responsable del cáncer de los humanos. Las separaciones químicas por sí solas eran inadecuadas. Lo que se requerían eran experimentos biológicos diferentes para la carcinogenicidad.(53).

El experimento bacterial Ames ha sido el más extensamente utilizado para identificar y para caracterizar los cambios ambientales. Usando este experimento, los componentes del tabaco han sido analizados en su mutagenicidad (54). El concepto de que las sustancias pueden ser clasificadas como carcinogénicas en base a las crecientes mutaciones en la bacteria han sido probadas como muy útiles. El experimento mide la frecuencia de los cambios o mutaciones que permiten a la bacteria crecer en ausencia de histidina.

Las actividades malignas transformadoras del tabaco han sido demostradas con fibroblastos normales en cultivos y después con la aplicación a la piel de los ratones y a la laringe de los hamsters (55).

Usualmente el humo del tabaco es recogido en dos fases: como fase volátil o gaseosa y como alquitrán o fase de partícula. Este último es monodisperso, tiene aproximadamente 0,4 μ de diámetro, y se retiene en un filtro especial. La fase de partícula está frecuentemente extraída y fraccionada en ácido neutro y componentes básicos, aunque han sido utilizados otros protocolos de separación.(56).

SINDERMANS dice que hay un residuo insoluble que contiene conocidos metales carcinogénicos, tal como el níquel y el cadmio (57).

Después de una extensiva purificación por líquidos a alta presión y gas cromatográfico, muchos de los componentes fueron identificados por la masa espectroscópica automatizada. Una lista de algunas de las sustancias químicas identificadas como carcinogénicas en el tabaco del cigarrillo se relaciona a continuación (53):

1.-FASE DE PARTICULA

A.Fracción neutra

Benzo(a)pireno	10-50 ng
Dibenzo(a)antraceno	40 ng
5-Metilcriseno	0,6 ng
Benzofluorantenos	90 ng

B.Fracción básica

Nicotina	0,06-2 mg
N-Nitrososonicotina	0,2-3,7 ug

C.Fracción ácida

Catecol	40-280 ug
Promotores del tumor	

D.Residuo

Níquel	0-3 ug
Cadmio	80 ug
Polonio	0,03-1,0pCi

2.-FASE GASEOSA

Hidracina	32 ug
Vinilclorhidrato	1-16 ug
Uretano	10-35 ug
Formaldehido	20-90 ug
Oxido de nitrógeno	16-600 ug
Dimetilnitrosamina	0,1-28 ug

La fracción neutra contiene una variedad de hidrocarburos aromáticos polinucleares y muestra la mayoría de la



actividad tumorigena asociada con el humo del tabaco. La aplicación de esta fracción a la piel de los ratones, las orejas de los conejos, o a la laringe de los hamsters desarrolla tumores malignos y benignos.(53).

De acuerdo con los estudios de los hidrocarburos aromáticos polinucleares, la mutación por esta fracción debería requerir la adición de un sistema de actividad enzimática (58).

Las enzimas activadas son encontradas predominantemente en el hígado, pero están presentes en muchos tejidos incluyendo el pulmón humano. Se ha sugerido frecuentemente que la presencia y especificación de los sistemas activantes en los tejidos, son factores importantes en la determinación del lugar del suceso del cáncer por las diferentes sustancias químicas (59).

La fracción ácida contiene componentes que muestran actividades carcinogénicas y promoción de tumores, así como un número de mutaciones potentes. Los promotores tumorales son potenciadores reversibles de carcinogénesis por otros agentes aplicados previamente (iniciadores) pero por ellos mismos no son carcinogénicos (60).

El hecho importante de que la incidencia de cáncer de pulmón baja pronto después del cese del consumo de tabaco, implica que el factor más importante entre el tabaco y el cáncer de pulmón es reversible y sugiere una actividad promotora del tumor. El mecanismo molecular promotor del tumor es desconocido. Estos componentes no son mutagénicos pero pueden servir para mejorar la síntesis del factor de crecimiento, permitiendo la proliferación de las células ya iniciadas. La cocarcinogénesis son operaciones definidas como carcinogénesis débiles que mejoran la potencia de otras carcinogénesis (60).

Dos grupos de observaciones epidemiológicas sugieren que el cocarcinógeno o promotor del tumor pueden ser propiedades importantes de los componentes del tabaco (60).

La proporción de mortalidad por cáncer de pulmón en los mineros de uranio que fuman es de 442 veces mayor que en controles individuales. En varios estudios esta alta incidencia es significativamente mayor que las atribuidas al humo del tabaco o a las minas de uranio (53).

SUGIMURA y colaboradores (62), demostraron que de la pirolisis de las proteínas resulta la producción de derivados trifosfatos que son extraordinariamente potentes mutadores en el experimento Ames. Por ejemplo, los metilindoles que se presentan en el tabaco son mil veces más mutágenos que el benzo(a)pireno (53). Sin embargo, las potenciales actividades carcinogénicas de los componentes de la fracción básica del tabaco son difíciles de evaluar, ya que componentes similares se encuentran en la fracción ácida del alquitrán del tabaco, pero estos potentes mutágenos pueden no ser carcinógenos (53).

El residuo insoluble del tabaco contiene níquel, polonio y otros metales. El polonio radiactivo está presente en el ambiente y se almacena en el parénquima pulmonar. La acumulación de polonio en los pulmones de los fumadores se estima de 2,5 a 3 veces mayor que en los no fumadores. Sin embargo, en base a una falta preponderante de cáncer de pulmón en los mineros de uranio que no fuman, pero que se exponen a altas concentraciones de polonio, parece improbable que el total indicio de polonio en el tabaco sea el mayor causante de cáncer de pulmón entre la población en general (61).

La fase gaseosa del tabaco contiene níquel carbonado, hidracina, vinilclorhidrato, formaldehidos, y también

indicios de nitrosaminas(53).

SUNDERM clasifica al níquel como un carcinógeno humano, basándose en la incrementada incidencia de cáncer en los trabajadores en las refineries de níquel, demostrando un incremento de 200 y 10 veces en el carcinoma nasal y en el carcinoma de pulmón respectivamente (69).

Desde los clásicos trabajos de WINDDER y HOFFMAN (63), los componentes supuestamente carcinógenos del tabaco se dividen en tres grupos fundamentales: iniciadores, promotores y cocarcinógenos.

Los iniciadores son los que primeramente afectarían el aparato genético celular y daría lugar a la aparición de una célula tumoral "dormida". Los promotores son sustancias inactivas por sí mismas, actuarían de manera reversible estimulando o despertando a la célula alterada. Y los cocarcinógenos son sustancias que ejercerían un efecto coadyuvante cuando existiesen o se administrasen simultáneamente con los carcinógenos iniciadores (64).

También se habla de sustancias aceleradoras, las cuales no poseen una actividad carcinogenética propia, pero serían capaces de incrementar la actividad de los iniciadores (64).

De acuerdo con la hipótesis multicausal del cáncer, toda una serie de sustancias no contenidas en el tabaco podrían actuar como cocarcinógenos: diversas sustancias radiactivas (uranio y otras), polución urbana e industrial (níquel, asbesto y otros), el alcohol, las infecciones producidas por virus, las lesiones locales preexistentes, la herencia y algunas hormonas (65).

De todas las sustancias con actividad carcinógena, las mejores estudiadas son los hidrocarburos aromáticos policíclicos, el formaldehido, las nitrosaminas, los

elementos radiactivos, el arsénico, los aditivos y contaminantes (65).

Los hidrocarburos aromáticos policíclicos constituyen una lista larguísima y todavía no están conocidos todos. El más directamente incrementado ha sido, entre otros, el 3-4-benzopireno, que ha sido objeto de numerosos estudios experimentales tendientes a provocar cáncer en animales (66).

De todos estos estudios se ha deducido que el benzopireno del tabaco, por sí mismo, no puede explicar el efecto carcinógeno del humo del cigarrillo, en todo caso actuaría en combinación con el benzopireno de la atmósfera, mucho más importante en los ambientes urbanos que en el humo del tabaco y que otros hidrocarburos de acción cancerígena (67).

El problema de la nitrosamina es especial, pues no todos los autores han llegado a encontrarla en el humo fresco del tabaco (65).

Con respecto a los elementos radiactivos contenidos en el tabaco, son numerosos: Radio, Torio, Plomo, Polonio, Carbono y Potasio, siendo el Polonio el más estudiado experimentalmente en los órganos del fumador, pero ninguno de estos estudios han podido llegar a demostrar patentemente el papel carcinógeno fundamental del polonio contenido en el tabaco (68).

De los aditivos y contaminantes implicados, los más importantes son: nitratos, insecticidas (arsénicos, DDT, TDE, fungicidas, nitrocarbamatos, humidificantes, polioles y modificadores del gusto, mentol y otros) (65).

Lo que se acepta a grandes rasgos, es generalmente, que no hay nunca una sola sustancia responsable del efecto carcinógeno, sino que son diversas las que actúan

sinérgicamente mediante distintos mecanismos fisiopatológicos:

- Acción directa carcinógena sobre las células.
- Alteración de los mecanismos enzimáticos.
- Depresión de la inmunidad. (65).

Las alteraciones de los mecanismos enzimáticos es el fundamento de una hipótesis elaborada hace unos cuantos años, según la cual el enzima anilhidrocarburo-hidroxilasa (AHH) catalizaría la degradación del benzopireno y de otros hidrocarburos carcinógenos, dando lugar a compuestos hidrosolubles fácilmente eliminables. Pero uno de los productos intermedios de este proceso metabólico serían los epóxidos y diol-epóxidos, sustancias poseedoras de una acción carcinógena muy superior a la de los hidrocarburos iniciales (69).

Según esta teoría, un aumento de la cantidad de enzimas AHH, se traduciría en un incremento de la liberación de epóxidos y diol-epóxidos y en consecuencia del efecto carcinógeno. Esta diferente forma de metabolizar los hidrocarburos carcinógenos podría explicar la susceptibilidad individual diferente ante el cáncer (sobre todo del cáncer de pulmón) (70).

Numerosos estudios han demostrado que el fumar eleva la tasa de actividad del enzima AHH en los pulmones de animales de laboratorio y en los macrófagos alveolares y en los linfocitos periféricos de los individuos con cáncer de pulmón y de laringe comparados con los de una población normal (71).

Pero no todos los estudios son tan concluyentes, y también se han demostrado variaciones genéticas individuales en los niveles del enzima mencionado, por lo que hay que ser

muy prudente a la hora de valorar todos estos resultados clínicos y experimentales (70).

Hay que mostrar la misma prudencia cuando se trata de ponderar la influencia de los trastornos deficitarios de la inmunidad celular en el pulmón y de la acción perturbada de los mecanismos de limpieza bronquial a cargo de los cilios sobre el efecto carcinógeno del humo del tabaco respecto al cáncer broncopulmonar (72).

Podemos decir que todos los numerosos trabajos experimentales con los componentes del alquitrán del tabaco, fundamentalmente han servido para demostrar su capacidad carcinógena completa cuando se aplica sobre la piel del ratón o del conejo, pero no se ha podido llegar a la misma conclusión cuando se ha aplicado al aparato respiratorio (65).

Efectivamente se han provocado diversos cambios histológicos (hiperplasias, lesiones inflamatorias, hipertrofia de las glándulas mucosas, metaplasias y lesiones precancerosas) en la mucosa bronquial y también en algunos tipos de cáncer glandular y otros que no se asemejan a los humanos, pero los resultados no son altamente significativos, porque pueden ser afectados desde el punto de vista causal (65).

EPIDEMIOLOGIA

Según RIPOL GIRONA (73), el mundo moderno, con los indudables beneficios que debe al progreso arrastra también junto al mismo algunas poderosas servidumbres, en este caso se encuentra actualmente el tabaco. Está demostrado que el tabaco contiene un alcaloide, la nicotina, que es un tóxico al estilo de los de su clase y que crea hábito.

El Comité Experto de la OMS (74), asegura tasativamente que el hábito de fumar tabaco es responsable de la gran mayoría de cánceres de pulmón.

En un trabajo estadístico llevado a cabo por los británicos DOLL y HILL (75), referente a 40.000 médicos que fueron controlados durante 10 años, se investigaron sus hábitos tabáquicos y la incidencia de cáncer de pulmón en los médicos fumadores, en los no fumadores y en los que dejaron de fumar, así como en el de los norteamericanos HAMMOND y HORN (76), que hallaron idéntica correlación, y de los franceses DENOIX, SCHWARTZ y ANGUERA (77), también con parecidos resultados. En ellos se deduce que la eclosión del cáncer de pulmón y su frecuencia en aumento se halla directamente relacionado con el tabaco, siendo su probabilidad proporcional al número de cigarrillos fumados. También queda demostrado que el exfumador que lleva sin fumar 8 a 10 años presenta incidencia del cáncer de pulmón muy inferior a los fumadores, que asimismo, con el advenimiento de los cigarrillos con filtro, existe una cierta tendencia al descenso en la incidencia del cáncer de pulmón.

En un estudio efectuado por BOUCOT (78), sobre el curso evolutivo de 6.071 hombres de 45 años o más, no se presentó

ni un caso de carcinoma broncogénico en 805 hombres no fumadores, mientras que se desarrolló en el 4% de los que habían fumado durante 40 años o más.

En un informe efectuado por AUERBACH, OSCAR, STOUT, HAMMOND y GARFINKEL (79), se comprueba el número de células atípicas existentes en las secciones histológicas del epitelio bronquial de fumadores, de no fumadores y de antiguos fumadores, implicando al consumo de cigarrillos en la producción de procesos pulmonares de características malignas.

DALRI P. (80), en un examen epidemiológico de los tumores muestra que el cáncer de pulmón es el que crece más rápidamente entre todos los tipos de cánceres, examinó sustancias oncógenas, en especial el tabaco y se resalta en particular el aumento del cáncer de pulmón en las mujeres, hecho que está relacionado con el aumento de mujeres fumadoras.

En un estudio realizado por JICK H, PORTER J, MORRISON y ROTHMAN KJ (81), se comparó las historias sobre fumar cigarrillos de 31 mujeres de menos de 50 años a las que se le había diagnosticado un cáncer de pulmón y las historias sobre fumar de 124 mujeres de menos de 50 años que habían sido hospitalizadas por otras razones. De las mujeres con cáncer de pulmón, 28 (el 90%) fumaban o habían fumado cigarrillos; de las otras fumaban 72, (el 57%). El riesgo relativo estimado de cáncer de pulmón para las fumadoras en comparación con las no fumadoras es de 6,7 con límites de confianza del 90% entre 4,0 y 11. El riesgo relativo estimado de cáncer de pulmón aumenta con la cantidad fumada por las mujeres. Las fumadoras con cáncer de pulmón llevaban más tiempo fumando que las fumadoras con otro diagnóstico. Aceptando que esta relación es causal, el fumar cigarrillos

es el responsable de alrededor del 77% de los cánceres de pulmón en mujeres jóvenes en este estudio.

KENNEDY A. (82), en un estudio efectuado sobre 1.065 casos de cáncer de pulmón en ambos sexos en el Reino Unido y diagnosticado por medio de una biopsia bronquial o bien mediante una taracotomía, demostró la existencia de una caída en el índice varón-hembra del 15 al 1 (254 a 17) durante el periodo comprendido entre 1968 y 1971. La curva referente a las mujeres continúa subiendo, presumiblemente a causa de que las mujeres van aumentando su hábito de fumar a partir de los años 30.

GSELL O. (83), en un estudio estadístico en Suiza desde 1900, comprueba que el cáncer de pulmón se incrementa 90 veces en los años 1970 hasta 1973. En cuanto a la mortalidad de hombres con respecto a las mujeres, predominan los hombres con hasta un máximo en 1968 de un 11 a 1, como consecuencia de las mujeres que fuman, la relación está cayendo ultimamente en los años 1972 y 1973. En años recientes los estudios retrospectivos demuestran una relación de respuestas entre el consumo de cigarrillos y la mortalidad por cáncer de pulmón en los hombres.

DOLL y PETO (84), en sus trabajos estiman que un 77,4% de cánceres de pulmón en las mujeres sería producido por el tabaco.

FRIEDL H. P, KARRER K. y WRBA H. (85), por medio del análisis a grupo estadístico, han demostrado que la corriente internacional de una tasa de mortalidad reducida de cáncer de pulmón en hombres puede demostrarse también en cuanto a la población austriaca. Esta corriente ha sido atribuida principalmente a una mortalidad reducida en la población masculina más joven que puede estar relacionada con la calidad de los cigarrillos y la reducción de los

carcinomas, pero hoy en día es imposible decidir si esta tasa reducida de mortalidad permanecerá o no constante en el futuro, o si estos resultados pueden interpretarse como muestras de un incremento de periodo de latencia en el carcinoma pulmonar.

WEIS W, BOUCOUT KR, COOPERD A, CARNAHAN WJ y SEDMAN H (86), encontraron en un estudio sobre neoplasias pulmonares que el aumento del riesgo de desarrollar cáncer de pulmón en relación con el consumo de cigarrillos, se aplica no solamente a los tipos bien diferenciados de células escamosas y de células en avena, sino también aunque en menor grado, al adenocarcinoma, no existiendo relación entre el consumo de cigarrillos y el cáncer de células escamosas escasamente diferenciadas.

El carcinoma de pulmón de células escamosas es de aparición rara en los no fumadores. COHEN y HOSSAIN (87), encontraron una incidencia solamente del 1% en los 200 casos informados por ello.

La relación entre el tabaco y cada uno de los subtipos histológicos de carcinoma broncopulmonar no está totalmente aclarado en la literatura (81).

KENEDY (82), nos dice que es bien conocida la estrecha asociación del tabaco con los subtipos epidermoide y microcítico, pero la relación del tabaco con el adenocarcinoma es controvertida.

En otro estudio KREYBERG (88), niega la existencia de dicha dependencia entre el adenocarcinoma y el tabaco. DOLL y HILL (3), en un estudio realizado en 1964, tampoco encuentran relación entre el riesgo de muerte por adenocarcinoma y el tabaco.

WEISS y colaboradores, estudiando la relación del hábito del tabaco con el adenocarcinoma pulmonar en un grupo de

6136 varones mayores de 45 años, encuentran que en los no fumadores, el número de adenocarcinomas es menor que en los fumadores. Concluye diciendo que todos los subtipos histológicos de carcinoma pulmonar incluido el adenocarcinoma, tienen un aumento del riesgo con el incremento del consumo de cigarrillos (86).

BTAYNE L.T. y WEGMA D.H. (89), asocian el fumar cigarrillos con los tres tipos histológicos de cáncer de pulmón, es decir, con el epidermoide, con el adenocarcinoma y con el anaplásico de células pequeñas. Sobre todo con el de células pequeñas (diferencia relación 5 a 1), mientras que el epidermoide y adenocarcinoma son aproximadamente equivalentes (diferencia relación 3 a 1). La dosis respuesta relaciona todos los tres tipos histológicos, no obstante, la relación lineal es estadísticamente significativa ($P < 0,05$) sólo para el epidermoide y células pequeñas.

AUERBACH O., GARFINKEL L. y PARKS V.R. (90), en otro estudio sobre el tipo histológico de cáncer de pulmón en relación con el hábito de fumar en 662 autopsias de hombres durante el periodo comprendido entre 1955 y 1972, según la clasificación del sistema OMS, el 35,2% eran carcinomas epidermoides, el 24,6% eran carcinomas de células pequeñas y el 14,2% eran carcinomas indiferenciados de células grandes. Los carcinomas de células pequeñas se incrementaban con la cantidad que se fumaba, pero no para todas las edades. Los adenocarcinomas disminuían según avanzaba la edad, pero no en todos los grupos de fumadores.

KUNCE M. y KUNCE M.J. (91), en un estudio de control de casos sobre la relación entre el fumar y el cáncer de pulmón del grupo Kreyberg I y II se recogieron datos sobre los hábitos de fumar de 494 pacientes varones con un cáncer de pulmón comprobado (440 casos correspondían al grupo Kreyberg

I y 54 al grupo Kreyberg II) y de 100 controles. Por medio de un programa de ordenador se calculó el riesgo relativo de los fumadores comparado con los no fumadores y además se relacionó con la cantidad de cigarrillos fumados. El riesgo relativo de los fumadores comparado con los no fumadores para los tumores Kreyberg I era de 7,78 y para los tumores Kreyberg II de 3,2 (estadísticamente significativo). En relación con la cantidad de cigarrillos fumados, los tumores Kreyberg I tenían un riesgo significativo con una cantidad fumada superior a 5.000 paquetes de cigarrillos y los fumadores Kreyberg II con una cantidad de más de 20.000 paquetes de cigarrillos fumados.

JOLLY O. G., LUBIN J. L. y CARABALLOSO M. (92), en un estudio epidemiológico retrospectivo de 826 casos de cáncer de pulmón confirmados citológicamente y/o histológicamente encontraron que el fumar cigarrillos estaba asociado con todos los tipos histológicos de cáncer de pulmón, aunque el riesgo de adenocarcinoma era más bajo que para los otros tipos.

JOLLY O.G., LUBIN J.L. y CARABALLOSO M. (92), en un estudio epidemiológico retrospectivo de 826 casos de cáncer de pulmón en La Habana y confirmados citológicamente y/o histológicamente (219 mujeres y 607 hombres), 979 controles de hospitales y 539 controles de vecindario. Los riesgos relativos de cáncer de pulmón entre fumadores de cigarrillos era de 7,3 para las mujeres y 14,1 para los hombres y se incrementaban consistentemente con diversas mediciones de exposición al humo. Los hallazgos sugerían que la duración del hábito, número de cigarrillos consumidos diariamente y la práctica de la inhalación tienen efectos independientes.

En este trabajo sobre el cáncer de pulmón en Cuba, donde la mayoría de los fumadores estudiados fumaban tabaco negro

el riesgo relativo era más alto para los usuarios de tabaco negro que para los usuarios de tabaco rubio (RR=8,6 contra 4,6 para mujeres y 14,3 contra 11,3 para los hombres), pero las diferencias se reducían después de ajustarse la cantidad fumada. Los hombres que fumaban puros exclusivamente tenían un riesgo de cáncer de pulmón 4 veces mayor. Los fumadores mixtos (o sea, fumadores de cigarrillos y puros) tenían un riesgo relativo mayor que los fumadores sólo de cigarrillos (15,0 contra 14,1) lo cual estaba quizá relacionado con la inhalación desacostumbradamente profunda y frecuente del humo del puro. Los datos sostienen la hipótesis de que los modelos de fumar son la causa de una mayor mortalidad por cáncer de pulmón en Cuba que en otros países latinoamericanos.

VUTUC C. y KUNCE M. (93), analizaron el riesgo de cáncer de pulmón en la mujer en relación con el depósito de alquitrán de cigarrillos. De las 297 pacientes de cáncer de pulmón que se estudiaron, 188 (el 63%) fumaban cantidades de cigarrillos significativamente mayor ($P < 1\%$) que en el grupo de control (119=25% de 580). En relación con las mujeres que nunca habían fumado (de acuerdo con la edad, número de años que habían fumado y cigarrillos fumados al día), el riesgo ajustado de cáncer de pulmón de las fumadoras que sólo habían fumado cigarrillos del grupo I (<15 mg de alquitrán por cigarrillo), era de 1,5. Para cigarrillos del tipo II (de 15 a 24 mg de alquitrán por cigarrillo) era de 2,7 y para el grupo III (de 24 mg o más de alquitrán por cigarrillo) era de 6,3. El riesgo de las fumadoras que habían fumado principalmente cigarrillos de los grupos I, II y III era respectivamente $R=2,6$, $R=4,4$ ($P < 1\%$) y $R=8,9$ ($P < 1\%$).

Los efectos carcinogénicos del tabaco se potencian con ciertas actividades ocupacionales particularmente

contaminantes, como la minería del amianto, del asbesto, del uranio o del ambiente contaminado (94).

HIGGINS I., WELCH K., OH M. y colaboradores (95), en un estudio de 300 trabajadores de fundición tomados del grupo estadístico presentado en el informe de Lee y Fraumeni (1969), 150 hombres tomados del grupo de alta exposición y 150 hombres del resto de la estadística seleccionados al azar, se obtuvieron los datos sobre los hábitos de fumar del 86% de la muestra. Las mediciones sobre la exposición laboral total durante toda la vida, se hicieron a partir de mediciones disponibles. Se observó un riesgo muy alto de cáncer de pulmón entre los trabajadores más altamente expuestos, siendo los riesgos excesivos mucho menor en los que tenían exposiciones más bajas. Había una proporción más baja de no fumadores entre los trabajadores de arsénico altamente expuestos que entre los otros trabajadores. Esto sugiere que pudiera haber alguna interacción entre el fumar y la exposición al arsénico.

BAN P., FELDTIN M., SACCOMANNO G. y colaboradores (96) evaluaron la citología del esputo de forma periódica en 249 mineros de profundidad y 123 capataces varones. Se consideraron anormales los especímenes citológicos del esputo que mostraban atipias moderadas, atipia acusada o células cancerosas. Al comparar capataces que fumaban con los mineros que también fumaban, los mineros tenían una incidencia de citología anormal significativamente más alta ($P > 0,025$). Para los mineros fumadores las frecuencias de citología anormal estaban relacionadas de forma lineal a la exposición acumulativa de hijas de radón y el número de años que había sido minero de uranio. La frecuencia estimada de citología anormal era significativamente dependiente, en el caso de los capataces, del tiempo que llevaban siendo

fumadores, y en el caso de los mineros, del tiempo que llevaban siendo fumadores y siendo mineros de uranio.

En otro estudio, ELMES P.C. (97), compara la contribución relativa de la exposición ocupacional con la importancia del consumo de cigarrillos, señalando que en Gran Bretaña es evidente que dentro de la minería de carbón y de la industria de hierro y acero, las condiciones higiénicas son en este momento tales que la exposición al polvo contribuye poco a la morbilidad y a la mortalidad por cáncer de pulmón, si se las compara con el hábito de fumar de los trabajadores.

Unos resultados parecidos se han mostrado en un sondeo interseccional de muchas ocupaciones expuestas a polvo en Alemania Occidental. Sólo en la industria de pizarra de Gales, en trance de desaparecer, la enfermedad por el polvo ha sido por lo menos tan importante como el fumar. Hasta que se introdujo la actual legislación, los trabajadores del amianto trabajaban bajo tales condiciones que el efecto combinado del consumo de cigarrillos y la exposición al polvo causaban una expectativa de pérdida de vida de unos 10 años en fumadores moderados. Desde que se introdujo la nueva regulación el riesgo para los trabajadores del amianto puede aproximarse al de otros trabajadores industriales. El autor concluye puntualizando que si se controlara el consumo de tabaco se causaría una mejora muchísimo mayor en la salud respiratoria (97).

ANTHOINE D., LAMX P., DEREN G. y colaboradores (98), en un estudio de 270 cánceres de pulmón, recogidos entre mineros de hierro desde el año 1964 al 1978, con una duración de tiempo de trabajo de 20 a 40 años, aseguran que el tabaco es ciertamente un factor cocarcinogénico innegable. El 60% de los mineros con cáncer de pulmón

fumaban 20 cigarrillos o más al día, pero con un consumo de cigarrillos igual, la incidencia del cáncer en mineros del hierro es todavía 2,3 veces más alta que la de un grupo idéntico de metalúrgica.

LESSARD R., REED D., MAHEUX B. y LAMBERT J. (99), al examinar la relación de la ocurrencia de cáncer de pulmón y la exposición a níquel en Nueva Caledonia, encuentran un riesgo 22 veces mayor para los fumadores de cigarrillos comparados con los no fumadores, y resaltan la importancia que tiene el tabaco, como factor a considerar cuando se examinen otras causas de cáncer de pulmón.

KREYBERG L. (100), en un estudio sobre frecuencia de cáncer de pulmón en trabajadores de una refinera de níquel, destaca que todos los mineros con carcinoma anaplásico de células pequeñas y por lo menos 25 de los 28 sujetos con carcinoma epidermoide habían sido fumadores de tabaco. El tabaco es un factor importante en el desarrollo de cáncer de pulmón en los trabajadores de níquel.

BERRY G., NEWHOUSE M. L. y TUROK M. (101), en un estudio sobre los efectos sinérgicos entre la exposición al asbesto y el fumar, en relación con la mortalidad por cáncer de pulmón, encuentran que el riesgo asociado a la exposición al asbesto y al humo del tabaco, es considerablemente mayor que aditivo y es probablemente multiplicativo. El carcinoma pulmonar se presenta rara vez en trabajadores de asbesto no fumadores.

HINDS MW., COHEN HI. y KOLONEL LN. (102), en un estudio sobre 211 casos de cáncer de pulmón de mujeres no blancas y 419 sujetos, a partir de una investigación del registro de pacientes del departamento de tuberculosis del estado de Hawai, encontraron entre los que nunca habían fumado un

significativo incremento del riesgo asociado con infección tuberculosa previa (proporción de probabilidad de 8,2, límite de confianza del 95%-1,3 a 54,4). No se encontró una relación similar entre fumadores, sin embargo, sólo se identificó una infección tuberculosa en el 5,5% de los pacientes con cáncer de pulmón que nunca habían fumado, lo que sugiere que este factor es un colaborador relativamente poco importante en los aspectos histológicos del cáncer de pulmón entre las personas que nunca han fumado.

GOPALAKRISHNAN P., MILLER JE., McLAUGHLIN LS. (103), en una revisión de 7986 pacientes admitidos en el Hospital Estatal Mount Wilson para enfermedades pulmonares, entre el año 1960 y 1970, se probó que 72 tenían coexistencia de tuberculosis pulmonar y carcinoma broncogénico. Por lo general los pacientes pertenecen al grupo de edad avanzada y casi todos fumaban.

CAPLIN M. y FESTENSTEIM F. (104), nos dicen que ya que el consumo de cigarrillos es una causa importante de cáncer de pulmón y de bronquitis crónica, ambos estados deben darse juntos más a menudo en fumadores de cigarrillos que lo que pudiera darse por azar. Si por lo general se dan juntos, entonces la obstrucción grave de vías respiratorias, a menudo asociada a la bronquitis crónica, debería asociarse también a menudo con el cáncer de pulmón.

Estudiando tres grupos de pacientes del Hospital de Tórax de Londres, de 200 hombres y 43 mujeres con cáncer de pulmón, se obtuvo información sobre la prevalencia de bronquitis crónica definida y obstrucción de vías respiratorias. El tercer grupo consistía en 233 hombres con bronquitis crónica definida que fueron sometidos a observación para descubrir que muchos iban a morir de cáncer de pulmón. Los resultados sugerían que la bronquitis simple

y el cáncer de pulmón a menudo se dan juntos, pero que la bronquitis obstructiva y el cáncer de pulmón no se dan juntos a menudo. La falta de asociación entre el cáncer de pulmón y la obstrucción grave de vías respiratorias necesita una explicación.

SCHERRER L., ZELLER CH. y SCHERRER M. (105), repasaron las historias de los casos de 474 pacientes. Se dio por sentado que había una bronquitis crónica precediendo al cáncer de pulmón, si se había presentado tos crónica y esputo durante más de cinco años. Se anotó el consumo diario de cigarrillos, puros y pipas, y el número de paquetes por año. El FEV en porcentaje de la capacidad vital con inspiración lenta fue tomado como un índice sensible del grado de bronquitis crónica. El grupo 2 incluía 175 casos sin dicha historia. Los muy fumadores y los pacientes con obstrucción grave se encontraban más a menudo en el grupo 1 que en el grupo 2 ($p < 0,0005$). Era evidente que no existía correlación entre los hábitos de fumar y el FEV/VC cuando el grupo 1 se fundía con el grupo 2, $R < 0,071$, $p < 0,20$. Lo que es más, fumadores con un consumo ligero, alto y muy alto, estaban distribuidos de forma irregular en el grupo 1, entre pacientes con obstrucción ligera o grave, sin embargo, en el grupo 2 se encontraban fumadores de consumo alto y muy alto más frecuentemente entre los pacientes con una obstrucción bronquial grave ($p < 0,01$). Da la impresión de que hay un importante subgrupo de fumadores con un consumo alto y muy alto con cáncer de pulmón que muestran una protección tanto frente a la bronquitis crónica como a la obstrucción bronquial. No están claras las causas de esta protección.

FORD RM. (106), analizó a 6021 pacientes de asma crónico de 40 años o más vistos durante los últimos 20 años, con

vista al desarrollo del cáncer de pulmón primario y sus hábitos de fumar. Durante este período, sólo dos desarrollaron un cáncer de pulmón, el 0,032% en comparación con el 0,314% de la población en general. Sólo el 16% de los asmáticos crónicos habían fumado durante un período significativo durante los cinco años anteriores a la valoración, comparados con el aproximadamente 40% de la población general. De aquellos que sí fumaban, la tendencia estaba menos extendida. Este informe añade la evidencia de que el cáncer se desarrolla menos frecuentemente en pacientes que sufren de una enfermedad alérgica como el asma, quizás a causa de alguna actividad inmunológica acrecentada que impide un nuevo crecimiento o una reducción en los hábitos de fumar en los asmáticos crónicos.

LYNCH HT., FAIN PR., ALBANO WA. y colaboradores (107), nos dicen que mientras continúa siendo un enigma la etiología del cáncer broncogénico, se ha comenzado a tener en cuenta una serie creciente de contaminantes carcinogénicos en interacción con factores susceptibles de provocar la recepción. Han estudiado historias de cáncer familiar en una serie consecutiva de pacientes de cáncer de dos clínicas oncológicas universitarias de Nebraska. Se ha prestado especial atención al carcinoma pulmonar y a otros cánceres relacionados con el tabaco (cavidad oral, esófago, vejiga urinaria, páncreas, etc). Se obtuvieron historias sobre tabaco de los parientes de una serie cruzada de pacientes con estas localizaciones de tumor. Se encontró que aunque se observaba un efecto estadístico muy significativo con respecto a los hábitos de fumar tabaco tanto en los parientes de los sujetos con cáncer de pulmón como en los parientes de los sujetos con otro tipo de cáncer asociado al tabaco, sólo se observaba una correspondencia en la frecuen-

cia del cáncer de pulmón entre los parientes de los sujetos con cáncer de pulmón. Este resultado apunta la importancia de los factores de recepción en combinación con la exposición ambiental a la hora de determinar el riesgo pulmonar.

FUMADOR PASIVO Y CANCER DE PULMON

En un informe publicado en 1979 en la revista de Cirugía General nos dice que un gran número de estudios han demostrado una asociación en niños pequeños, entre enfermedades particularmente respiratorias como neumonías, bronquitis, asma y la exposición al humo del tabaco de sus padres. La relación persiste cuando la clase social, el peso al nacer y la producción de tos y expectoración de los padres son tomados en cuenta.(108).

TAGER y colaboradores (109), en un estudio prospectivo de siete años, encontraron que la exposición al humo del tabaco expulzado por la madre estaba asociado con la disminución del desarrollo pulmonar en los niños, medida por el volumen espiratorio forzado en un segundo. Los investigadores controlaron para el previo volumen espiratorio forzado, la edad, el peso, el cambio en el peso y el hábito de fumar en los niños.

KAUFFMAN y colaboradores (110), en un estudio de medidas espirométricas realizadas a individuos mayores de 40 años en Francia encontró que los no fumadores (de ambos sexos) cuyas esposas-os fumaban diez gramos o más diarios de tabaco, tenían un significativo menor promedio de flujo medio espiratorio que los casados con no fumadores. Entre las mujeres que no trabajaban fuera de casa, había también una significativa diferencia en el volumen espiratorio en un segundo y la relación dosis respuesta del tabaco del marido.

WHITE y FROEB (111), informaron en un estudio sobre el efecto del tabaco en el fumador involuntario en un espacio reducido y en largo tiempo. Encontraron que expuestos crónicamente tenían promedio de flujo medio espiratorio y final

aspiratorio (FEF 25-75 y FEF 75-85 respectivamente) con respecto a los no fumadores no expuestos. Los valores para el anterior grupo eran similares a la de los fumadores de pocos cigarrillos (111).

HIRAYAMA, basado en su largo estudio japonés, informó que las mujeres de fumadores que no fumaban habían elevado el promedio de cáncer de pulmón comparado con las mujeres no fumadoras cuyos maridos no fumaban. La atención considerable enfocada en este descubrimiento potencialmente muy importante incluye críticas metodológicas (112).

TRICHOPOULOS y colaboradores (71) en Grecia y CORREA y colaboradores en Nueva Orleans (7), habían editado estudios que apoyaban la alegación de que el cáncer de pulmón en no fumadores estaba asociado con la exposición de estos al tabaco de sus esposos o esposas. En ambos estudios había evidencia significativa estadística de la relación dosis respuesta. Por ejemplo, el riesgo se incrementaba con el mayor grado de consumo de tabaco del esposo/a (113).

CUYLER HAMMOND E. y SELIKOFF I.J. (114) discuten dos estudios llevados a cabo sobre este tema, uno en Japón y otro en Atenas (Grecia). En estos dos países, las mujeres estaban tradicionalmente más separadas de los hombres (excepto hermanos y marido) de lo que haya sido nunca el caso en América. Los autores concluyen que a primera vista el único tema práctico propuesto por la evidencia discutida en estos trabajos, es si se debiera o no urgir a la gente a no fumar sobre la base de que al fumar incrementan el riesgo de cáncer de pulmón en sus conciudadanos (especialmente los miembros de su propia familia). Este es un tema importante, pero hay otro que lo es más, si unos niveles bajos de fumador pasivo incrementan el riesgo de cáncer de pulmón en

un grado significativo (como estos dos estudios parecen indicar), esto sugiere fuertemente que la curva de respuesta de dosis es aproximadamente de forma logística más que en línea recta. Si esto es así para un carcinógeno químico como es el humo del tabaco y un tipo de cáncer, es probable que sea así para otros carcinógenos químicos y otros tipos de cáncer. Esto podría modificar radicalmente las actuales impresiones de "niveles tolerables de exposición" para gran cantidad de otros agentes. Con tanto en juego, no nos atrevemos a expresar una opinión en estos momentos sobre si el fumador pasivo incrementa el riesgo de cáncer de pulmón de un forma significativa. En opinión del autor, se necesitan urgentemente más evidencias positivas para convencernos firmemente de que esto es así.

Varios estudios adicionales podían ser interpretados de diferente forma. GARINKEL (115), basó sus análisis de datos en un largo estudio prospectivo dirigido por la Sociedad Americana de Cáncer, encontrando un riesgo relativamente elevado de cáncer de pulmón para las esposas no fumadoras de hombres fumadores comparado con no fumadoras cuyos esposos no fumaban, pero este descubrimiento no era significativo estadísticamente, pues no había allí evidencia de asociación dosis respuesta. Por añadidura, la información sobre los hábitos del tabaco del marido era útil sólo para el 27% de las mujeres con cáncer de pulmón.

Un reciente trabajo por KABAT y WYNDER (116), encuentra un efecto positivo para los hombres pero no para mujeres expuestos al humo de los demás en el trabajo y sin efectos para esposos de ambos sexos, no obstante los números en el posterior estudio son bastante bajos y la exposición era simplemente señalada como si o no, sin cuantificar.

KOO y colaboradores (117), en Hong-Kong informan los



niveles más altos de exposición de los fumadores pasivos en las pacientes femeninas con cáncer de pulmón comparado con controles, pero este descubrimiento era el límite de las estadísticas y no fue visto en el subsiguiente análisis de los datos de estudio.

Otros dos estudios tienen resultados discrepantes, en Alemania SCHMIDT (118) informó resultados positivos y CHAN (119) en Hong-Kong informó resultados negativos.

En suma, la evidencia corriente es sugestiva de una asociación positiva entre el cáncer de pulmón y la exposición al humo del tabaco de los demás, pero no es concluyente. Los estudios de datos están caracterizados por varios problemas metodológicos, en particular las dificultades asociadas con la medición de la exposición. En un informe en el año 1982 del Surgeon General sobre el tabaco terminaba diciendo: "no obstante la evidencia corrientemente útil no es suficiente para sacar la conclusión de que el fumador pasivo o involuntario del humo de los demás, le cause cáncer de pulmón. La evidencia hace aumentar la preocupación sobre un posible y serio problema público" (77).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

PLATEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de pulmón es la primera causa de muerte por cáncer en el hombre, por lo que esta enfermedad se ha convertido en uno de los problemas de salud más preponderantes y graves de nuestra sociedad.

El objetivo final para erradicar la enfermedad es un reto para los profesionales sanitarios.

Hay que tener en cuenta que el diagnóstico precoz no es posible, ya que la enfermedad lleva bastante tiempo de evolución cuando puede ser diagnosticada.

Los resultados de los tratamientos, a pesar de la utilización de vigorosas terapias, no son alentadores, pues en cinco años el número de personas que sobreviven son menos del 10%.

El mejor camino para la lucha contra el cáncer de pulmón es la prevención. Sólo efectuando una profilaxis adecuada podremos disminuir la incidencia de la enfermedad. Esta profilaxis se realizará previniendo a los individuos de la exposición a las sustancias cancerígenas.

Los factores cancerígenos, que actuando sobre la mucosa bronquial, pueden desencadenar un cáncer de pulmón son diversos. Los más importantes son los que actúan directamente sobre el árbol bronquial al ser inhalados de la atmósfera general que envuelve al individuo (polución atmosférica, urbana o profesional) o de la propia o íntima polución que se produce al inhalar el humo del tabaco en ignición. También hay otros factores individuales, como son los genéticos, endocrinos, locales, etc.

De todos los factores cancerígenos el tabaco parece ser el más implicado y obviamente el más factible a la hora de

prevenir.

Es por ello por lo que realizaremos este trabajo sobre el hábito de fumar, con la idea y el propósito de contribuir a proporcionar datos sobre nuestra población, su modo de fumar y la relación con su estado de salud y enfermedad neoplásica.

MATERIAL Y METODO

MATERIAL Y METODO

Para la realización de este trabajo hemos sometido a una encuesta sobre el hábito de fumar a tres grupos de enfermos de distintas patologías: un primer grupo consta de 100 enfermos con cáncer de pulmón, un segundo grupo de otros 101 enfermos de otro tipo de cáncer no pulmonar y un tercer grupo formado por 99 enfermos que no padecen ningún tipo de cáncer (diabéticos, cardiópatas, reumáticos, hipertensos y otros).

Los enfermos tumorales, tanto los pulmonares como los de otras localizaciones, pertenecen a las consultas de oncología del Hospital Universitario, de la unidad de radioterapia de la Ciudad Sanitaria Virgen del Rocío y del Centro Regional de Oncología "Duque del Infantado". La mayoría de estos enfermos fueron encuestados en las consultas externas, donde acudían para revisión o para tratamiento de radioterapia. Otros se encontraban ingresados en las salas correspondientes a la especialidad. Todos ellos habían sido diagnosticados previo análisis anatomopatológico.

Los enfermos no tumorales pertenecen a las consultas de enfermería de los ambulatorios Virgen del Rocío de Sevilla y otros de la provincia cercanos a Sevilla, como son los ambulatorios de Alcalá de Guadaíra, Dos Hermanas y Utrera. Todos estos enfermos se encuentran sometidos a estudios analíticos y radiológicos periódicos, descartándose patología tumoral.

Las encuestas a que fueron sometidos, se componen básicamente de los siguientes puntos:

EDAD.....	
SEXO.....	
PROFESION.....	
PROCEDENCIA.....	
ENFERMEDAD QUE PADECE.....	
FUMA ACTUALMENTE ?.....	
QUE FUMA ?	Cigarrillos....
	Cigarros.....
	Puros.....
	Pipas.....
QUE TIPO DE TABACO FUMA ?	Rubio.....
	Negro.....
	Los dos.....
	Con filtro.....
	Sin filtro.....
INHALA EL HUMO ?	Si.....
	No.....
CUANTOS CIGARRILLOS FUMA AL DIA ?	Menos de diez..
	De 11 a 20.....
	De 21 a 30.....
	Más de 30.....
CUANTOS PUROS O PIPAS ?.....	
CUANTOS AÑOS LLEVA FUMANDO ?.....	

En la realización de este estudio estadístico sobre 300 individuos, se aplicaron los programas del paquete B.M.D.P. que son los siguientes: ANALISIS FACTORIAL, TEST CHI-CUADRADO y ANALISIS CLUSTER.

ANALISIS FACTORIAL:

El análisis factorial es un modelo matemático que intenta explicar la relación existente entre un conjunto de variables observables, en términos de un número pequeño de factores no observables directamente.

TEST CHI-CUADRADO:

Los test son métodos estadísticos que nos permiten aceptar o rechazar hipótesis efectuadas sobre una o más poblaciones o variables como es el caso que nos ocupa.

El chi-cuadrado de homogeneidad se aplica a un conjunto de dos poblaciones o dos variables.

Las hipótesis que contrastan son:

H₀: Las variables son independientes.

H₁: Las variables no son independientes.

La hipótesis H₀ será rechazada si la probabilidad obtenida es inferior a 0,05. Esto nos indicará que existe una cierta dependencia entre las variables contrastadas, pero no nos mostrará el grado de dependencia.

ANALISIS DE CLUSTER:

Es un modelo matemático cuyo objetivo es ordenar y agrupar objetos o variables, según se desee, que vienen caracterizados por un conjunto de medidas.

Existen varias técnicas de clasificación. Aquí hemos utilizado una técnica de tipo ascendente o aglomerativa. La formación de grupos se lleva a cabo enlazando sucesivamente

las variables de dos en dos, de manera que, en una primera etapa se asocian las que presentan una mayor similitud, y así sucesivamente hasta formar un único cluster con todas las variables.

Los resultados de este análisis se pueden representar gráficamente mediante un árbol, llamado dendograma. Las variables están representadas en el eje de abscisas (eje X) y las similitudes en el eje de ordenadas (eje Y).

Las variables consideradas en este estudio estadístico aplicado a 300 pacientes, son los siguientes:

- VAR 1 Edad del individuo
- VAR 2 Grupo
- VAR 3 Profesión
- VAR 4 Procedencia
- VAR 5 Enfermedad que padece
- VAR 6 Fuma actualmente ?
- VAR 7 Qué fuma ?
- VAR 8 Edad en que empezó a fumar
- VAR 9 Tipo de tabaco
- VAR 10 Con filtro o sin filtro ?
- VAR 11 Inhala el humo ?
- VAR 12 Números de cigarrillos que fuma al día
- VAR 13 Años que lleva fumando

Estas trece variables pueden tomar los siguientes valores:

- VAR 1 : Variable cuantitativa que toma los valores referentes a las edades específicas de cada individuo muestreado.
- VAR 2 : Toma el valor 1 en pacientes con cáncer de pulmón.
Toma el valor 2 en pacientes con cualquier

otro cáncer no pulmonar.

Toma el valor 3 en individuos que padecen cualquier enfermedad no cancerígena.

- VAR 3 : Toma el valor 1 si es funcionario.
Toma el valor 2 para profesiones liberales.
Toma el valor 3 si es industrial.
Toma el valor 4 si es campesino, ganadero o minero.
- VAR 4 : Toma el valor 1 si es de procedencia urbana.
Toma el valor 2 si es de procedencia rural.
- VAR 5 : Toma el valor 1 si padece carcinoma de próstata.
Toma el valor 2 si padece cáncer vesical.
Toma el valor 3 si padece cáncer de colon, recto.
Toma el valor 4 si padece linfomas.
Toma el valor 5 si padece cáncer testicular.
Toma el valor 6 si padece cáncer renal.
Toma el valor 7 si padece cáncer de piel.
Toma el valor 8 si padece cáncer óseo.
Toma el valor 9 si padece cáncer de tiroides.
Toma el valor 10 si padece histiocitosis maligna.
Toma el valor 11 si padece hodgkin.
Toma el valor 12 si padece liposarcoma.
Toma el valor 13 si padece cáncer de mama.
Toma el valor 14 si padece tumor cerebral.
Toma el valor 15 si padece leucemia.
Toma el valor 16 si padece neoplasia de parótida.
Toma el valor 17 si padece cáncer de

esófago.

Toma el valor 18 si padece hipertensión arterial.

Toma el valor 19 si padece bronquitis.

Toma el valor 20 si padece de corazón.

Toma el valor 21 si padece de trombozias cerebral.

Toma el valor 22 si padece artrosis.

Toma el valor 23 si padece enfermedad digestiva.

Toma el valor 24 si padece enfermedad renal.

Toma el valor 25 si padece diabetes.

Toma el valor 26 si padece de neurosis depresiva.

Toma el valor 27 si padece de epilepsia.

Toma el valor 28 si padece cáncer de pulmón tipo epidermoide.

Toma el valor 29 si padece cáncer de pulmón tipo indiferenciado de células grandes.

Toma el valor 30 si padece cáncer de pulmón tipo adenocarcinoma.

Toma el valor 31 si padece cáncer de pulmón tipo Oat Cell.

VAR 6 : Toma el valor 1 si fuma actualmente.

Toma el valor 2 si no fuma actualmente o ha dejado de fumar durante cierto periodo de su vida.

VAR 7 : Toma el valor 1 si fuma cigarrillos.

Toma el valor 2 si fuma cigarros.

Toma el valor 3 si fuma puros.

VAR 8 : Toma valor 1 si empezó a fumar a los 10-14 años.

Toma valor 2 si empezó a fumar a los 15-18

años.

Toma valor 3 si empezó a fumar a los 19-30 años.

Toma valor 4 si empezó a fumar a los 31-40 años.

Toma valor 5 si empezó a fumar de los 40 años en adelante.

VAR 9 : Toma el valor 1 si fuma tabaco rubio.

Toma el valor 2 si fuma tabaco negro.

Toma el valor 3 si fuma los dos tipos.

VAR 10 : Toma el valor 1 si fuma tabaco sin filtro.

Toma el valor 2 si fuma tabaco con filtro.

VAR 11 : Toma el valor 1 si inhala el humo.

Toma el valor 2 si no inhal el humo.

VAR 12 : Toma valor 1 si fuma menos de 10 cigarrillos / día.

Toma valor 2 si fuma de 11 a 20 cigarrillos / día.

Toma valor 3 si fuma de 21 a 30 cigarrillos / día.

Toma valor 4 si fuma 30 o más cigarrillos / día.

VAR 13 : Variable cuantitativa que toma los valores referentes a los años que lleva fumando cada individuo de los muestreados.

La población encuestada presenta las siguientes características para las variables anteriores:

VAR 1: La media de edad de las personas encuestadas es de 62.33667 años.

Un 75% de la población presenta una variabilidad de más o menos 20.87036 años. Los

valores extremos observados son 22 y 93 años.

VAR 2: Presenta una media de 1.99667, aproximadamente 2, debido a que de las 300 encuestas realizadas se han seleccionado 100 muestras para cada uno de los grupos anteriormente mencionados.

VAR 3: Presenta una media 2.86333. Esto nos indica que el 75% de las personas encuestadas son de profesión industrial.

VAR 4: Presenta una media de 1.51333. Esto nos indica que aproximadamente el 50% de los encuestados son de procedencia rural y el otro 50% son de procedencia industrial.

VAR 5: Respecto a esta variable hay que hacer notar que aproximadamente el 75% de la muestra recogida presenta los valores 4, 6, 18, 19 y 28. Esto nos indica que por cada 100 encuestados, 75 de ellos tienen linfoma, carcinoma de piel, hipertensión arterial, bronquitis y cáncer epidermoide.

VAR 6: La media de esta variable es de 1.25333. Esto nos indica que la mayoría de los encuestados fuman actualmente.

VAR 7: La media es de 1.08000, lo cual nos indica que aproximadamente el 100% fuman cigarrillos.

VAR 8: La media es de 1.5700. Así la mayoría de los encuestados empezaron a fumar entre los 16 y 17 años.

VAR 9: La media es de 1.95677. Esto nos indica que la mayor parte de la población fuma tabaco negro.

- VAR 10: La media es de 1.21667. Luego la mayoría de la población fuma tabaco con filtro.
- VAR 11: La media es de 1.13335, por lo que se deduce que la mayoría de los encuestados inhalan el humo.
- VAR 12: La media es de 2.52000. Esto nos indica que la mayoría de los encuestados fuman entre 25 y 28 cigarrillos diarios.
- VAR 13: La media de esta variable es de 43.04667. Un 75% de la población presenta una variabilidad de más o menos 26.84362. Esto nos indica que la población encuestada lleva aproximadamente entre 17 y 69 años fumando.

RESULTADOS

RESULTADOS

Como resultado de aplicar el análisis factorial hemos obtenido cinco factores que vamos a nombrar:

FACTOR 1 F1
 FACTOR 2 F2
 FACTOR 3 F3
 FACTOR 4 F4
 FACTOR 5 F5

El patrón factorial obtenido es el siguiente:

VAR 1 = 0.882 F2
 VAR 2 = - 0.717 F1
 VAR 3 = 0.630 F3
 VAR 4 = - 0.772 F3
 VAR 5 = 0.604 F1
 VAR 6 = 0.727 F5
 VAR 7 = 0.787 F4
 VAR 8 = - 0.413 F3
 VAR 9 = 0.596 F4
 VAR 10 = 0.438 F4 - 0.546 F5
 VAR 11 = - 0.554 F1 - 0.469 F5
 VAR 12 = 0.763 F1
 VAR 13 = 0.864 F2

Claramente en el modelo obtenido vemos que:

- El factor 1 es directamente proporcional (aumenta al aumentar) al número de cigarrillos fumados al día y al tipo de enfermedad que padece, e inversamente

proporcional (disminuye al aumentar) al grupo y a la variable 11. Esto significa que el valor de F_1 aumenta con el número de cigarrillos fumados al día, también aumenta en los individuos que presentan cáncer de pulmón y en aquellos que inhalan el humo.

Por consiguiente podríamos denominar este factor "riesgo a padecer cáncer de pulmón o causas que agravan y provocan el cáncer de pulmón".

- El factor 2 es directamente proporcional a la edad y a los años que lleva el individuo fumando.

Por consiguiente podríamos denominar este factor "afinidad entre tabaco y edad".

- El factor 3 es directamente proporcional a la procedencia y profesión del individuo, e inversamente proporcional a la edad en que empezó a fumar.

Por consiguiente podríamos denominar este factor "grado de influencia del habitat y cultura del individuo en la afinidad a fumar".

- El factor 4 es directamente proporcional a la clase y tipo que fuma el individuo. Además es un factor que aumenta también si se fuma sin filtro.

Por consiguiente podríamos denominar este factor "grado de dureza del tabaco".

- El factor 5 es un factor difícil de interpretar debido a la homogeneidad que presenta la población muestreada. Por otro lado la varianza o variabilidad de la población explicada por este factor es de 1.279 (pequeña respecto a la variabilidad explicada por los cuatro factores primero 2.056, 1.763, 1.339, 1.307 respectivamente). Por ello su interpretación y estudio ha sido desechado.

En este modelo los factores obtenidos están incorrela-

dos, es decir, no hay conexión entre los factores (si uno de los factores aumenta no tiene por qué aumentar ni disminuir el resto de los factores). Este hecho se puede comprobar en las gráficas de las páginas 85 y 86, como en los resultados obtenidos en la página 87.

Teniendo esto en cuenta obtenemos los siguientes resultados:

Vemos que el único factor en que aparece el grupo y el tipo de enfermedad, que son las variables que más directamente hacen referencia al cáncer, es el factor 1. Por tanto, debido a la incorrelación de los factores anteriormente explicada, estadísticamente podemos decir que el riesgo de padecer cáncer de pulmón no está relacionado con los años que el individuo lleva fumando, ni con el habitat, ni con el tipo de tabaco que fume, si no con el número de cigarrillos que fuma al día y con el hecho de inhalar el humo. Así por ejemplo no podemos relacionar el hecho de padecer cáncer de pulmón con la contaminación urbana o de forma análoga el hecho de no padecerlo con la vida sana del medio rural. Por otro lado este mismo factor pone de manifiesto que estadísticamente no existe ninguna relación entre el tabaco y cualquier otra de las enfermedades encuestadas.

Del factor 2 podemos deducir que existe una relación estadística entre el hecho de fumar mucho y que el individuo tenga edad avanzada. Pero por otra parte, debido a la incorrelación con el factor 1 podemos afirmar que el padecer cáncer de pulmón es indiferente a la edad del individuo.

Del factor 3 podemos deducir que los individuos de procedencia y profesiones rurales comienzan a fumar a edades

más tempranas que los individuos de procedencia urbana y profesiones no rurales.

En el factor 4 vemos reflejados los individuos que fuman un tipo de tabaco más duro (negro y sin filtro). Debido a la in correlación con el factor 1, que es el que más nos interesa por ser el único relacionado con la enfermedad a la que hace referencia el estudio, podemos decir que la dureza del tabaco no influye en el riesgo a padecer cáncer de pulmón. Así no podemos afirmar que las personas que fumen tabaco negro y sin filtro puedan padecer más rápidamente dicho cáncer que los que fumen otro tipo de tabaco.

Por lo tanto volvemos a poner de manifiesto que estadísticamente el riesgo a padecer cáncer de pulmón es debido únicamente al hecho de fumar en abundancia e inhalando el humo.

El factor 5 nos da muy poca información como hemos dicho anteriormente. De manera muy débil (0.250) está relacionado con la variable 5 que nos daba el tipo de enfermedad que padecen de forma que aumenta en los individuos que presentan cualquier otro cáncer no pulmonar y en los que no presentan ningún tipo de cáncer de los estudiados. También de manera sutil (0.248) este factor representa a aquel sector de la población que han fumado durante un corto periodo de su vida y actualmente no lo hacen. De esta forma, un dato de interés de este factor es que el hecho de haber fumado poco (lo que conlleva el haber fumado poca cantidad de cigarrillos en total) disminuye el riesgo de contraer cáncer de pulmón.

Como vemos, es obvia la influencia del tabaco (sobre todo de la cantidad fumada) en el cáncer de pulmón y no se encuentra ninguna relación con cualquier otro de los restantes tipos de enfermedades mencionados.

Los resultados obtenidos de la aplicación del test chi-cuadrado son los siguientes:

TABLA 6. Vease página 88

Las variables contrastadas son:

VAR 2: Grupo

VAR 8: Edad en que empezó a fumar.

Al aplicar el test chi-cuadrado a estas variables obtenemos que la probabilidad de que H_0 sea cierta es $P = 0.0138$. Como es muy pequeña, nos lleva a rechazar H_0 . Por tanto concluimos que existe dependencia entre ambas variables.

TABLA 7. Vease página 89.

Las variables contrastadas son:

VAR 2: Grupo.

VAR 9: Tipo de tabaco.

En este caso $P = 0.0039$ que es menor estricto que 0.05 . Por tanto existe dependencia entre ambas variables.

TABLA 8. Vease página 90.

Las variables contrastadas son:

VAR 2: Grupo.

VAR 10: Con filtro o sin filtro.

En este caso $P = 0.3692$ que es mayor estricto que 0.05 . Por tanto ambas variables son independientes. Obtenemos aquí un nuevo resultado, no influye el fumar con filtro o fumar sin filtro en el cáncer de pulmón.

TABLA 9. Vease página 91.

Las variables contrastadas son:

VAR 2: Grupo.

VAR 11: Inhala el humo o no lo inhala.

En este caso $P = 0.0059$ que es menor estricto que 0.05 .
Por tanto existe dependencia entre ambas variables.

TABLA 10. Vease página 92.

Las variables contrastadas son:

VAR 2: Grupo.

VAR 12: Número de cigarrillos que se fuman al día.

En este caso $P = 0.0000$ que es menor estricto que 0.05 .
Por tanto existe dependencia entre ambas variables.

TABLA 58. Vease página 93.

Las variables contrastadas son:

VAR 8: Edad en la que empezó a fumar.

VAR 10: Con filtro o sin filtro.

En este caso $P = 0.0342$ que es menor estricto que 0.05 .
Por tanto existe dependencia entre ambas variables.

TABLA 60. Vease página 94.

Las variables contrastadas son:

VAR 8: Edad en la que empezó a fumar.

VAR 12: Número de cigarrillos que fuman al día.

En este caso $P = 0.0005$ que es menor estricto que 0.05 .
Por tanto existe dependencia entre ambas variables.

TABLA 68. Vease página 95.

Las variables contrastadas son:

VAR 9: Tipo de tabaco.

VAR 10: Con filtro o sin filtro.

En este caso $P = 0.0318$ que es menor estricto que 0.05 .
Por tanto existe dependencia entre ambas variables.

TABLA 79. Vease página 96.

Las variables contrastadas son:

VAR 10: Con filtro o sin filtro.

VAR 11: Inhala el humo o no lo inhala.

En este caso $P = 0.8907$ que es mayor estricto que 0.05 .
Por tanto ambas variables son independientes.

TABLA 80. Vease página 97.

Las variables contrastadas son:

VAR 10: Con filtro o sin filtro.

VAR 12: Número de cigarrillos que fuma al día.

En este caso $P = 0.8994$ que es mayor estricto que 0.05 .
Por tanto ambas variables son independientes.

Como anteriormente dijimos, las variables vienen representadas en el eje de abscisas. El orden en el que se han representado no es habitual (creciente o decreciente). Las variables están dispuestas de forma que se pueden ver claramente las agrupaciones.

También hemos de señalar que las medidas de similitud (representadas en el eje de ordenadas) se encuentran en orden decreciente y de su variación oscila entre 0 y 100.

Para la obtención del gráfico se procede de manera iterativa, de modo que en cada etapa agrupamos los dos clusters más cercanos o similares.

- En la etapa cero partimos de 13 clusters unitarios, constituidos cada uno de ellos para una de las variables objeto de nuestro estudio.

- En la primera etapa han sido agrupadas las variables VAR 1 y VAR 13 que son respectivamente la edad y años que lleva fumando el individuo. Esto significa que de entre todas las variables, estas dos son más similares, siendo la medida de similitud entre ambas de 65.32 en una escala de 0 a 100.

- En la segunda etapa se han unido las variables VAR 2 y VAR 12 que representan, respectivamente, el grupo y el número de cigarrillos fumados al día. La medida de similitud es de 39.43.

- En la tercera etapa agregamos la variable VAR 5 al clusters obtenido en la etapa anterior. La medida de similitud entre los grupos VAR 2, VAR 12 y VAR 5 es de 38.30. Esto nos indica que, el grupo, número de cigarrillos fumados al día y el (tipo de enfermedad) están relacionados.

Y así sucesivamente hasta que en la etapa 12 (última etapa) se unen el cluster formado por las variables VAR 1, VAR 13, VAR 8, VAR 6, VAR 2, VAR 12, VAR 5, VAR 11, VAR 7, VAR 10, VAR 9, con el formado por las variables VAR 3 y VAR 4 que son la profesión y la procedencia respectivamente.

La conclusión sacada de esta última etapa es que la procedencia y la profesión son las variables que menos están relacionadas con las demás. Y el resto de las variables se encuentran VAR 2 y VAR 5 que son las que nos indican si el individuo padece cáncer de pulmón o no. Así pues, de entre todos los factores tenidos en cuenta, los que menos influyen en el cáncer de pulmón son la procedencia y la profesión.

Una ventaja de este tipo de representaciones es que

podemos conseguir el número de grupos que queramos, sin más que cortar el dendograma con una recta paralela al eje de abscisas (eje horizontal) por la altura que nos convenga.

Por ejemplo, si solo queremos obtener 5 clusters, cortaríamos el árbol con la línea señalada en el DIBUJO.

Los grupos obtenidos están constituidos por las siguientes variables:

GRUPO 1 = VAR 1, VAR 13, VAR 8, VAR 6, VAR 2, VAR 12,
VAR 5, VAR 11.

GRUPO 2 = VAR 7

GRUPO 3 = VAR 10

GRUPO 4 = VAR 9

GRUPO 5 = VAR 3, VAR 4

Finalmente señalaremos que los resultados obtenidos mediante este método gráfico, corroboran los ya proporcionados por el modelo de Análisis Factorial:

- el grupo que se formó en la primera etapa VAR 1, VAR 13 correspondería al factor F2 (obtenido en el Análisis Factorial).

- el grupo obtenido en la cuarta etapa se correspondería con el factor F1, que está formado por las variables VAR 2, VAR 12, VAR 5, VAR 11. Este grupo se formó en una primera fase con las variables VAR 2 y VAR 12 grupo y número de cigarrillos fumados al día respectivamente, es decir, ambos conceptos se encuentran completamente relacionados y se vuelve a poner de manifiesto la dependencia entre el cáncer de pulmón (pues esta es la enfermedad indicada por el valor 1 en la VAR 2) y cantidad de tabaco fumado durante un día. En una segunda fase se unen la VAR 5 (enfermedades descritas como tales) y la VAR 11, correspondiente esta última a la

pregunta sobre la inhalación del humo. Se fusionan con un grado de conexión muy próximo al de la las VAR 2 y VAR 12, pero aún así podemos destacar que el número de cigarrillos fumados durante un día es un poco más influyente que inhalar el humo, a la hora de estudiar las influencias sobre el cáncer de pulmón.

BMOP4M CANCER PULMON

STATISTICS FOR EACH VARIABLE

VARIABLE	MEAN	STANDARD DEVIATION	COEFFICIENT OF VARIATION	SMALLEST VALUE	SMALLEST STANDARD SCORE	FIRST CASE FOR SMALLEST	LARGEST VALUE	LARGEST STANDARD SCORE	FIRST CASE FOR LARGEST
1 VAR1	62.33657	10.43518	0.167400	22.0000	-3.37	293	93.0000	2.94	160
2 VAR2	1.99667	0.81531	0.408584	1.0000	-1.22	1	3.0000	1.23	43
3 VAR3	2.86333	1.49849	0.523333	1.0000	-1.24	3	23.0000	13.44	283
4 VAR4	1.51333	0.50729	0.335216	1.0000	-1.01	2	3.0000	2.33	228
5 VAR5	18.39333	9.87473	0.536965	1.0000	-1.76	71	31.0000	1.25	13
6 VAR6	1.25333	0.81407	0.648948	1.0000	-0.41	1	9.0000	12.62	78
7 VAR7	1.08000	0.44074	0.408088	1.0000	-0.18	1	5.0000	9.39	74
8 VAR8	1.57000	0.67326	0.423827	1.0000	-0.35	1	3.0000	2.12	29
9 VAR9	1.95667	0.44209	0.225939	1.0000	-2.16	2	3.0000	2.36	32
10 VAR10	1.21667	0.41265	0.339174	1.0000	-0.53	2	2.0000	1.90	1
11 VAR11	1.13333	0.34050	0.300443	1.0000	-0.39	1	2.0000	2.55	18
12 VAR12	2.52000	1.05514	0.418705	1.0000	-1.44	43	4.0000	1.40	1
13 VAR13	43.04667	13.42181	0.311797	3.0000	-2.96	293	71.0000	2.33	155

CASE NUMBERS ABOVE REFER TO DATA MATRIX BEFORE ANY CASES
 HAVE BEEN DELETED DUE TO MISSING DATA.
 CASES WITH ZERO WEIGHTS ARE NOT INCLUDED.

SMOP4M CANCER PULMON

CORRELATION MATRIX

	VAR1	VAR2	VAR3	VAR4	VAR5	VAR6	VAR7	VAR8	VAR9	VAR10	VAR11	VAR12	VAR13	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	
VAR1	1	1.000												
VAR2	2	0.072	1.000											
VAR3	3	0.112	0.035	1.000										
VAR4	4	0.075	-0.069	0.215	1.000									
VAR5	5	0.033	-0.383	-0.027	-0.090	1.000								
VAR6	6	0.081	0.255	0.060	0.011	-0.212	1.000							
VAR7	7	0.004	0.010	-0.029	0.055	-0.116	0.048	1.000						
VAR8	8	-0.023	0.186	-0.055	-0.135	-0.062	0.111	0.105	1.000					
VAR9	9	0.161	-0.010	0.016	0.159	0.051	0.053	0.155	-0.119	1.000				
VAR10	10	0.192	0.062	0.016	-0.022	-0.108	0.179	0.199	-0.001	0.143	1.000			
VAR11	11	0.056	0.182	-0.023	-0.030	-0.061	-0.002	0.062	0.149	-0.006	0.008	1.000		
VAR12	12	0.022	-0.394	-0.001	0.068	0.372	-0.173	-0.061	-0.179	0.034	-0.022	-0.268	1.000	
VAR13	13	0.653	-0.173	0.113	0.060	0.195	-0.314	0.007	-0.365	0.135	0.034	0.015	0.169	1.000

BMDP4M CANCER PULMON

SORTED ROTATED FACTOR LOADINGS (PATTERN)

		FACTOR 1	FACTOR 2	FACTOR 3	FACTOR 4	FACTOR 5
VAR12	12	0.763	0.000	0.000	0.000	0.000
VAR2	2	-0.717	0.000	0.000	0.000	0.000
VAR5	5	0.604	0.000	0.000	0.000	0.000
VAR11	11	-0.554	0.000	0.000	0.000	-0.469
VAR1	1	0.000	0.882	0.000	0.000	0.000
VAR13	13	0.000	0.864	0.000	0.000	0.000
VAR4	4	0.000	0.000	0.772	0.268	0.000
VAR3	3	0.000	0.000	0.630	0.000	0.000
VAR7	7	0.000	0.000	0.000	0.787	0.000
VAR9	9	0.000	0.000	0.000	0.596	0.000
VAR6	6	-0.283	0.000	0.000	0.000	0.727
VAR10	10	0.000	0.000	0.000	0.438	0.546
VAR8	8	-0.359	0.000	-0.413	0.000	0.000
VP		2.056	1.763	1.339	1.307	1.279

THE ABOVE FACTOR LOADING MATRIX HAS BEEN REARRANGED SO THAT THE COLUMNS APPEAR IN DECREASING ORDER OF VARIANCE EXPLAINED BY FACTORS. THE ROWS HAVE BEEN REARRANGED SO THAT FOR EACH SUCCESSIVE FACTOR, LOADINGS GREATER THAN 0.5000 APPEAR FIRST. LOADINGS LESS THAN 0.2500 HAVE BEEN REPLACED BY ZERO.

BMDP4M CANCER PULMON

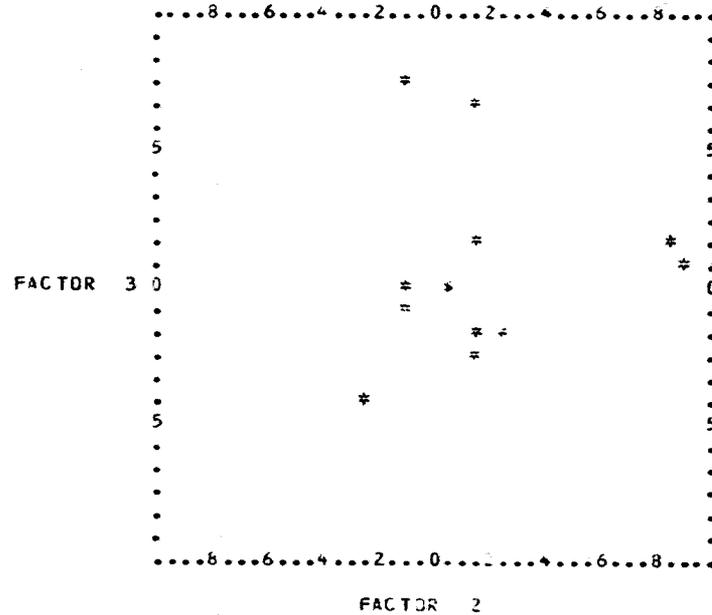
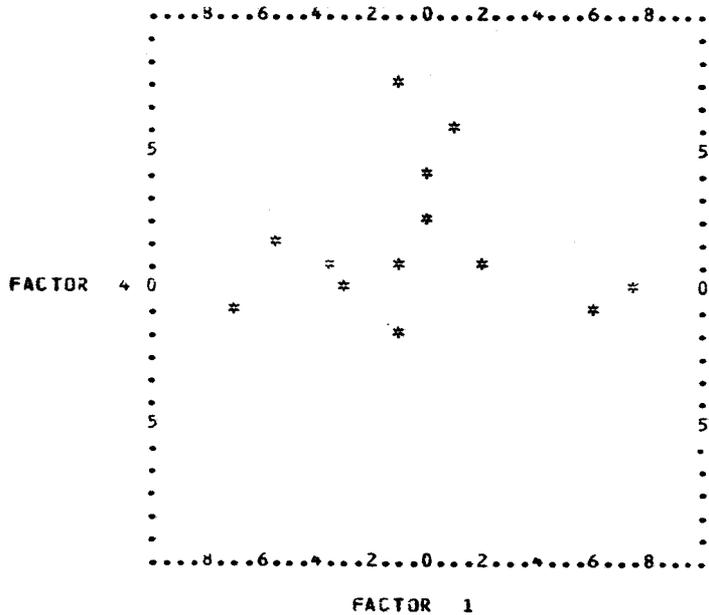
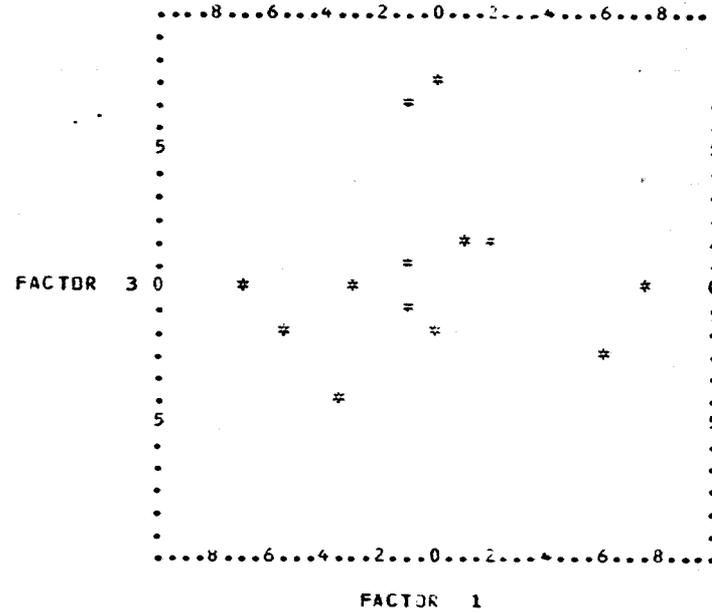
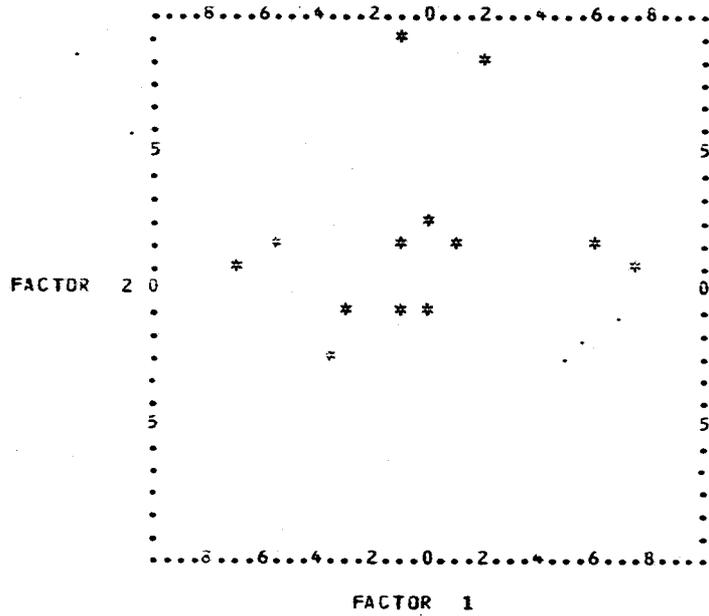
FACTOR SCORE COVARIANCE (COMPUTED FROM FACTOR
STRUCTURE AND FACTOR SCORE COEFFICIENTS)

THE DIAGONAL OF THE MATRIX BELOW CONTAINS THE SQUARED
MULTIPLE CORRELATIONS OF EACH FACTOR WITH THE VARIABLES.

		FACTOR	FACTOR	FACTOR	FACTOR	FACTOR
		1	2	3	4	5
FACTOR	1	1.000				
FACTOR	2	-0.000	1.000			
FACTOR	3	-0.000	-0.000	1.000		
FACTOR	4	-0.000	-0.000	-0.000	1.000	
FACTOR	5	-0.000	0.000	0.000	-0.000	1.000

BMDP4M CANCER PULMON

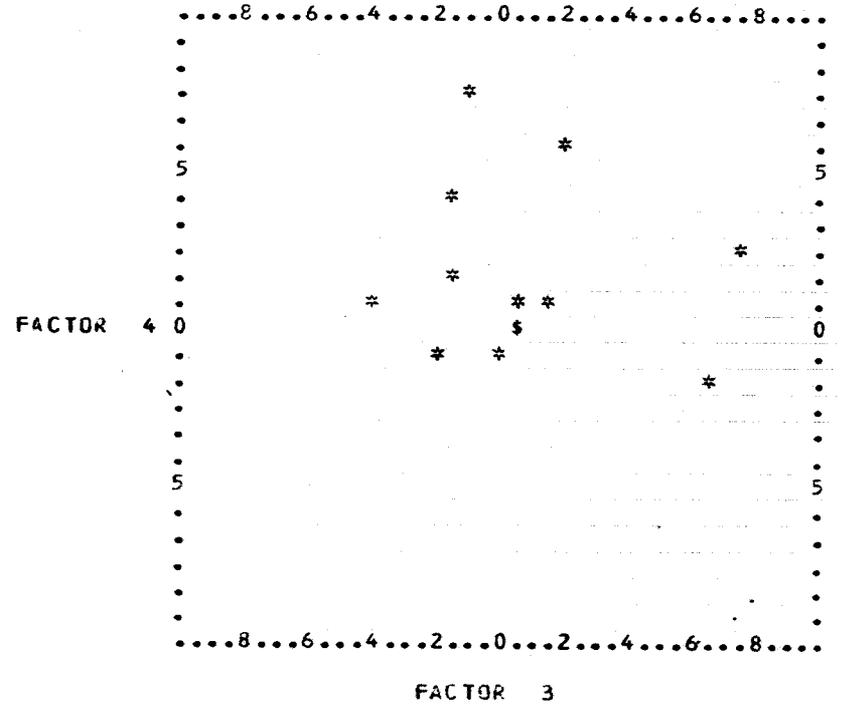
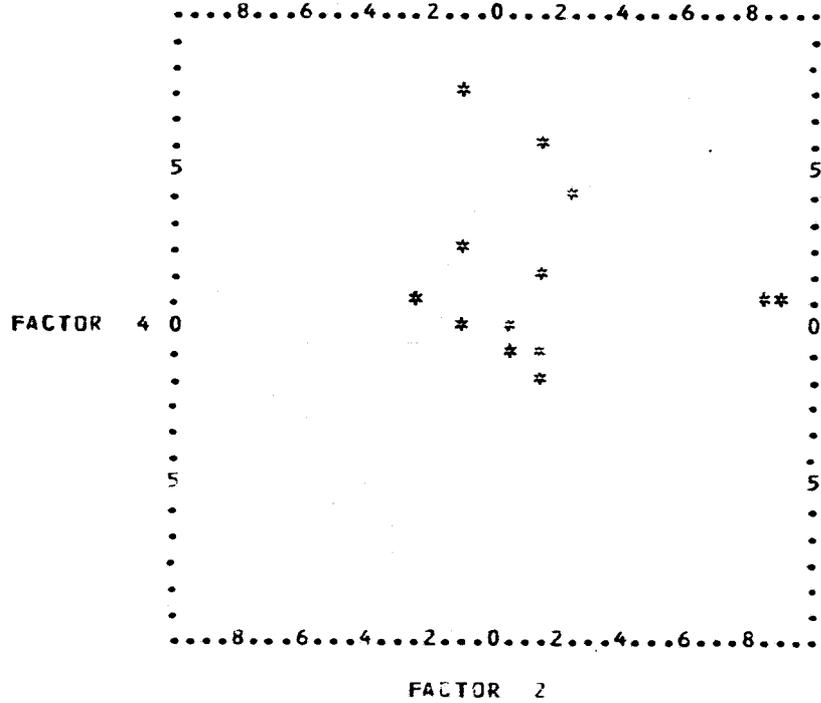
ROTATED FACTOR LOADINGS



OVERLAP IS INDICATED BY A DOLLAR SIGN. SCALE IS FROM -1 TO +1.

BMDP4M CANCER PULMON

ROTATED FACTOR LOADINGS



OVERLAP IS INDICATED BY A DOLLAR SIGN. SCALE IS FROM -1 TO +1.



BMOP4M CANCER PULMON

FACTOR SCORE COVARIANCE (COMPUTED FROM FACTOR SCORES)

		FACTOR	FACTOR	FACTOR	FACTOR	FACTOR
		1	2	3	4	5
FACTOR	1	1.000				
FACTOR	2	-0.000	1.000			
FACTOR	3	0.000	-0.000	1.000		
FACTOR	4	-0.000	0.000	0.000	1.000	
FACTOR	5	0.000	0.000	0.000	0.000	1.000

BMDP4F CANCER PULMON

***** OBSERVED FREQUENCY TABLE 6

VAR8	VAR2			TOTAL
	1	2	3	
1	67	50	43	160
2	26	41	42	109
3	7	10	14	31
TOTAL	100	101	99	300

ALL CASES HAD COMPLETE DATA FOR THIS TABLE.

MINIMUM ESTIMATED EXPECTED VALUE IS 10.23

STATISTIC	VALUE	D.F.	PROB.
PEARSON CHISQUARE	12.536	4	0.0138

BMDP4F CANCER PULMON

***** OBSERVED FREQUENCY TABLE 7

VAR9	VAR2			TOTAL
	1	2	3	
1	6	21	9	36
2	89	69	83	241
3	5	11	7	23
TOTAL	100	101	99	300

ALL CASES HAD COMPLETE DATA FOR THIS TABLE.

MINIMUM ESTIMATED EXPECTED VALUE IS 7.59

STATISTIC	VALUE	D.F.	PROB.
PEARSON CHISQUARE	15.449	4	0.0039

: BND4F CANCER PULMON

***** OBSERVED FREQUENCY TABLE 8

VAR10	VAR2			TOTAL
	1	2	3	
1	83	76	76	235
2	17	25	23	65
TOTAL	100	101	99	300

ALL CASES HAD COMPLETE DATA FOR THIS TABLE.

MINIMUM ESTIMATED EXPECTED VALUE IS 21.45

STATISTIC	VALUE	D.F.	PROB.
PEARSON CHISQUARE	1.993	2	0.3692

1 BMDP4F CANCER PULMON

***** OBSERVED FREQUENCY TABLE 9

VAR11	VAR2			TOTAL
	1	2	3	
1	95	86	79	260
2	5	15	20	40
TOTAL	100	101	99	300

ALL CASES HAD COMPLETE DATA FOR THIS TABLE.

MINIMUM ESTIMATED EXPECTED VALUE IS 13.20

STATISTIC	VALUE	D.F.	PROB.
PEARSON CHISQUARE	10.253	2	0.0059

BMDP4F CANCER PULMON

***** OBSERVED FREQUENCY TABLE 10

VAR12	VAR2			TOTAL
	1	2	3	
1	2	23	29	54
2	25	48	38	111
3	24	19	17	60
4	49	11	15	75
TOTAL	100	101	99	300

ALL CASES HAD COMPLETE DATA FOR THIS TABLE.

MINIMUM ESTIMATED EXPECTED VALUE IS 17.82

STATISTIC	VALUE	D.F.	PROB.
PEARSON CHISQUARE	65.671	6	0.0000

BMDP4F CANCER PULMON

***** OBSERVED FREQUENCY TABLE 58

VAR10	VARB			TOTAL
	1	2	3	
1	125	86	24	235
2	35	23	7	65
TOTAL	160	109	31	300

ALL CASES HAD COMPLETE DATA FOR THIS TABLE.

MINIMUM ESTIMATED EXPECTED VALUE IS 6.72

STATISTIC	VALUE	D.F.	PROB.
PEARSON CHISQUARE	0.040	2	0.9802

BMDP4F CANCER PULMON

***** OBSERVED FREQUENCY TABLE 60

VAR12	VAR8			TOTAL
	1	2	3	
1	16	30	8	54
2	56	47	8	111
3	39	15	6	60
4	49	17	9	75
TOTAL	160	109	31	300

ALL CASES HAD COMPLETE DATA FOR THIS TABLE.

MINIMUM ESTIMATED EXPECTED VALUE IS 5.58

STATISTIC	VALUE	D.F.	PROB.
PEARSON CHISQUARE	24.297	6	0.0005

BMDP4F CANCER PULMON

***** OBSERVED FREQUENCY TABLE 68

VAR10	VAR9			TOTAL
	1	2	3	
1	34	185	16	235
2	2	56	7	65
TOTAL	36	241	23	300

ALL CASES HAD COMPLETE DATA FOR THIS TABLE.

MINIMUM ESTIMATED EXPECTED VALUE IS 4.98

STATISTIC	VALUE	D.F.	PROB.
PEARSON CHISQUARE	6.898	2	0.0318

BMDP4F CANCER PULMON

***** OBSERVED FREQUENCY TABLE 79

VAR11	VAR10		TOTAL
	1	2	
1	204	56	260
2	31	9	40
TOTAL	235	65	300

ALL CASES HAD COMPLETE DATA FOR THIS TABLE.

MINIMUM ESTIMATED EXPECTED VALUE IS 8.67

STATISTIC	VALUE	D.F.	PROB.
PEARSON CHISQUARE	0.019	1	0.8907
YATES CORRECTED CHISQ.	0.000	1	1.0000

BMDP4F CANCER PULMON

***** OBSERVED FREQUENCY TABLE 80

VAR12	VAR10		TOTAL
	1	2	
1	42	12	54
2	87	24	111
3	45	15	60
4	61	14	75
TOTAL	235	65	300

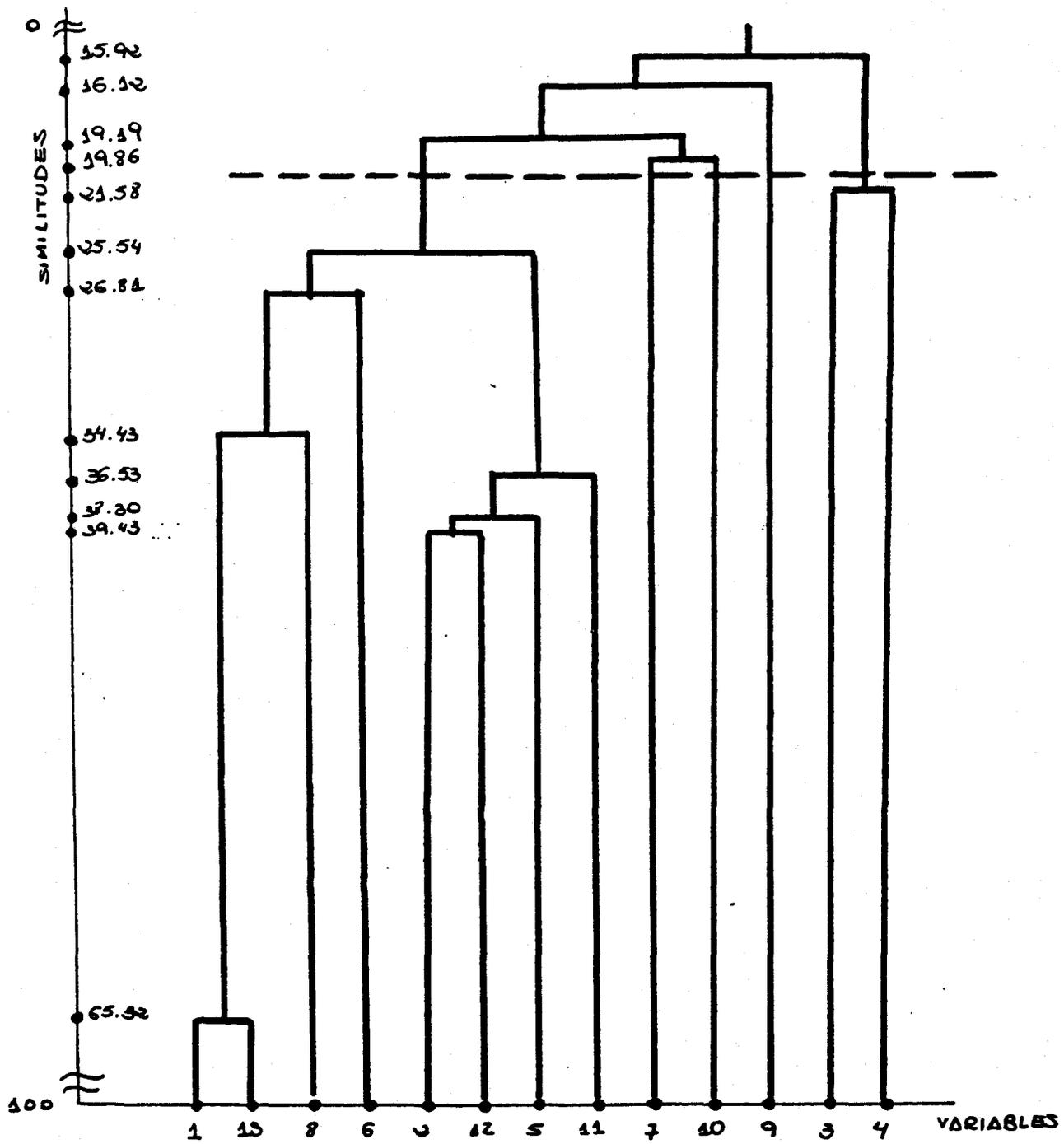
ALL CASES HAD COMPLETE DATA FOR THIS TABLE.

MINIMUM ESTIMATED EXPECTED VALUE IS 11.70

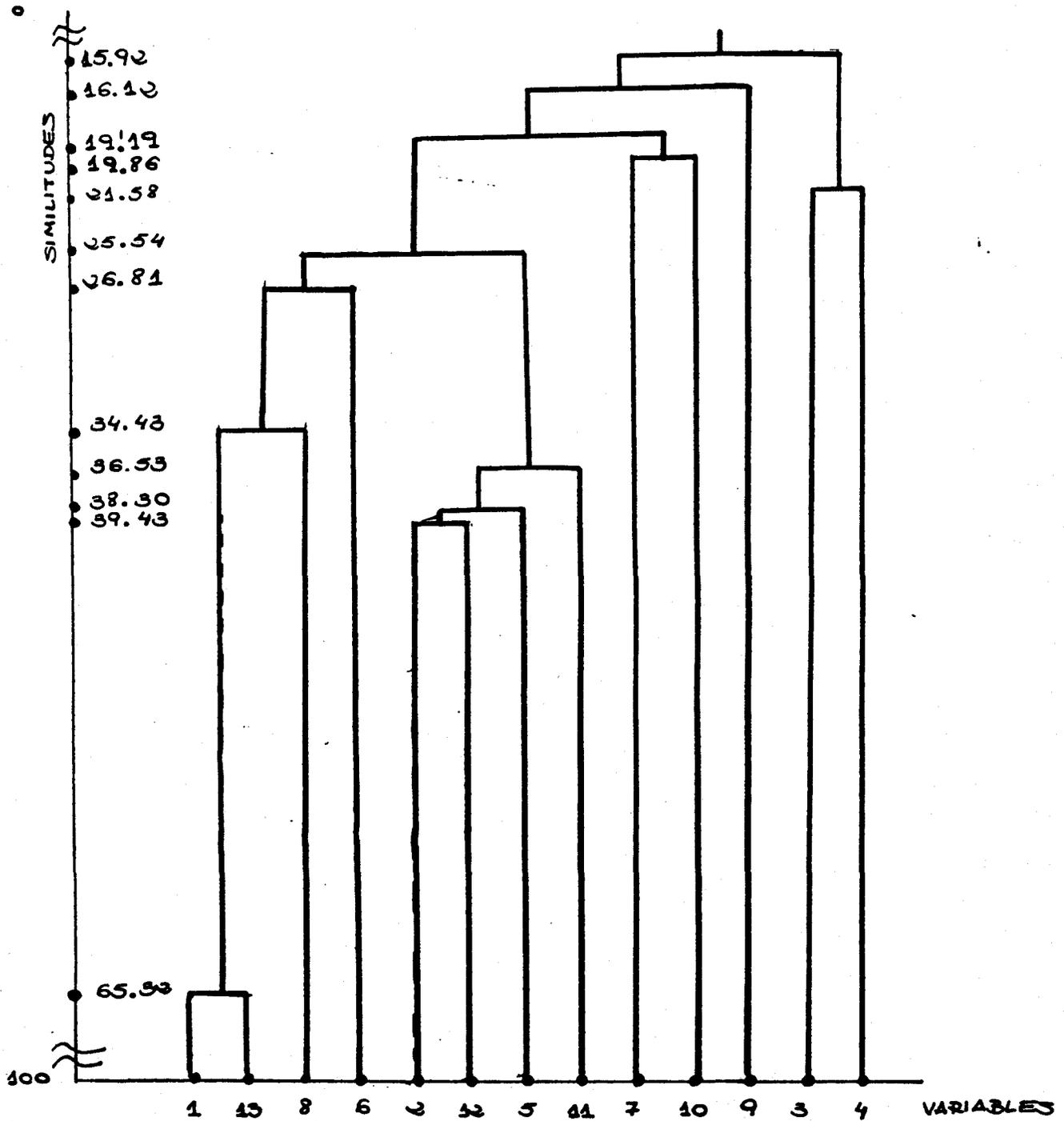
STATISTIC	VALUE	D.F.	PROB.
PEARSON CHISQUARE	0.800	3	0.8494

BMDP1M CANCER PULMON

NAME	VARIABLE NO.	OTHER BOUNDARY OF CLUSTER	NUMBER OF ITEMS IN CLUSTER	DISTANCE OR SIMILARITY WHEN CLUSTER FORMED
VAR1	1	4	13	15.92
VAR13	13	1	2	65.32
VAR8	8	1	3	36.53
VAR6	6	1	4	31.43
VAR2	2	11	4	26.81
VAR12	12	2	2	39.43
VAR5	5	2	3	38.30
VAR11	11	1	8	25.54
VAR7	7	10	2	19.86
VAR10	10	1	10	19.19
VAR9	9	1	11	16.12
VAR3	3	4	2	21.58
VAR4	4	1	13	15.92



El dendograma obtenido al aplicar el Análisis Cluster a nuestras trece variables es el siguiente



DISCUSSION

DISCUSION

En nuestro estudio estadístico sacamos como resultado que el riesgo de padecer cáncer de pulmón está significativamente relacionado con el hecho de fumar tabaco, concordando con los resultados de los numerosos autores que han realizado estudios parecidos al tabaco y su relación con el cáncer de pulmón. De esta manera tenemos a BOUCOUT (78), el cual en su estudio efectuado sobre el curso evolutivo de la historia clínica de 6.071 hombres de 45 años o más comprobó que los 805 hombres no fumadores no se presentó ningún caso de carcinoma broncogénico mientras se desarrolló en el 4% de los que habían fumado.

También AURBACH, OSCAR, ATOUT, HAMMOND y GARFINKEL (79), en su estudio sobre células atípicas existentes en las secciones histológicas del epitelio bronquial de fumadores, de no fumadores y de antiguos fumadores implica el consumo de cigarrillos en la proporción de los procesos pulmonares de carácter malignos.

En nuestro trabajo no ha sido analizado el hábito de fumar de las mujeres por ser insignificante el número de mujeres con cáncer de pulmón encontradas en nuestra población a estudiar, por lo que fue rechazada a la hora de compararlas con otros grupos. De todos modos nuestro estudio sobre varones se identifica y concuerda con otros muchos trabajos que estudian el hábito de fumar de la mujer .

Hay una gran correlación en los estudios realizados por DALRI P. que examinó las sustancias oncógenas y en especial el tabaco resaltando el aumento de cáncer de pulmón en mujeres, hecho relacionado con el aumento de mujeres fumadoras, (80). También en los trabajos realizados por

JICK H., PORTER J. y ROTHMAN KJ., donde se compara el hábito de fumar de 31 mujeres con cáncer de pulmón con 124 mujeres hospitalizadas por otras razones resultando que las mujeres con cáncer de pulmón eran fumadoras el 90% siendo un 57% de los otros casos fumadoras. El riesgo relativo estimado de cáncer de pulmón para las fumadoras comparado con las no fumadoras era de un 6,7%. El riesgo relativo estimado de cáncer de pulmón aumentaba con la cantidad de cigarrillos fumados. Estos resultados obtenidos son similares a los nuestros aunque la población estudiada por nosotros es referente a varones. En el estudio que comentamos las mujeres con cáncer de pulmón llevaban más tiempo fumando y más cantidad de cigarrillos al día de igual manera que en nuestro trabajo el grupo de hombres con cáncer de pulmón era el de los más fumadores en cantidad y en tiempo que llevaban como fumador, (81). KENNEDY A., en sus estudios efectuados sobre 1065 casos de cáncer de pulmón en ambos sexos en el Reino Unido demostró una caída en el índice varón-hembra en los años comprendidos entre 1968 y 1971, concluyendo que la curva referente a mujeres continúa aumentando a consecuencia del aumento en su hábito de fumar.

En un estudio realizado por GSELL O. (83), en Suiza desde 1900, se comprueba que el cáncer de pulmón se incrementa 90 veces en los años 1970 hasta 1973, predominando los varones con hasta un máximo en 1968 de un 11 a 1, esta relación está cayendo en los años 1972 y 1973 a consecuencia del aumento de mujeres fumadoras.

De igual manera en un informe de the Sugerón General donde se compara la primera generación fumadora con su mortalidad, declara que la relación entre el hecho de fumar y la muerte por cáncer de pulmón es extraordinariamente

coherente, (53).

En los trabajos de DOLL y PETO (84), se estima que un 77,4% de los cánceres de pulmón en las mujeres serían producidos por el tabaco.

En un informe del Comité de Expertos de la O.M.S se asegura taxativamente que el hábito de fumar es responsable de la gran mayoría de los cánceres de pulmón.

Inhalar el humo del tabaco es la causa fundamental directamente relacionada con el hecho de padecer cáncer de pulmón, que unido a la cantidad de cigarrillos fumados al día son las únicas variables estadísticamente significativas en nuestro estudio.

En los trabajos de JOLY O., G., LUBIN J.L. y CARABALLOSO M., sobre el hábito de fumar de 826 casos de cáncer de pulmón en la Habana, con 979 controles de hospitales y 539 controles de vecinos, sugieren que la duración del hábito de fumar, el número de cigarrillos fumados al día, y la práctica de la inhalación tienen efectos independientes. Llama la atención en este estudio el hecho de que el riesgo a padecer cáncer de pulmón era más alto para los usuarios de tabaco negro y cuatro veces mayor para los hombres que fumaban puros exclusivamente. Esto se debía a la rara costumbre de los cubanos de inhalar profunda y frecuentemente el humo del puro. Coincidiendo con nuestro trabajo en que inhalar el humo del tabaco es la causa fundamental de padecer cáncer de pulmón por encima del tipo de tabaco y de si tiene filtro o no, (92).

La población estudiada por nosotros resultó ser muy homogénea en sus hábitos de fumar, destacando solamente el grupo formado por los enfermos con cáncer de pulmón, donde el número de inhaladores era significativamente superior al de los otros dos grupos.

En nuestro trabajo, al analizar el hábito de fumar de los 300 pacientes encuestados, resalta en particular que el riesgo de padecer cáncer de pulmón está directamente relacionado con el número de cigarrillos fumados al día y con el hecho de inhalar el humo del tabaco. A este respecto coincidimos también con los resultados de los trabajos estadísticos llevados a cabo por los británicos DOLL y HILL (75), referente al hábito tabáquico de los 40.000 médicos controlados durante diez años. También con el de los norteamericanos HAMMON y HORN (76), e idéntica correlación con los de los franceses DENOIX, SCHWARTZ y ANGUERA (77), donde se deduce que la frecuencia del cáncer de pulmón se halla directamente relacionada con el número de cigarrillos fumados.

También KUNZE M. y KUNZE M. J. (91), en un estudio de control de casos sobre la relación entre fumar y cáncer de pulmón, se recogieron datos sobre el hábito de fumar de 495 pacientes varones y por medio de un programa de ordenadores se calculó el riesgo relativo de los fumadores comparados con los no fumadores, y se relacionó con la cantidad de cigarrillos fumados, resultando que los fumadores correspondientes al grupo de enfermos con cáncer de pulmón Kreyber II tenían un riesgo significativo con una cantidad fumada cuatro veces superior al grupo Kreyber I.

En nuestro estudio estadístico la dureza del tabaco no influye en el riesgo de padecer cáncer de pulmón.

Estos resultados se oponen a los obtenidos por VUTUC C. y KUNZE M., los cuales analizan el riesgo de padecer cáncer de pulmón en relación al depósito de alquitrán de los cigarrillos, obteniendo como resultado que el mayor riesgo de padecer cáncer de pulmón para los fumadores de

cigarrillos de más de 24 mg de alquitrán es de 899 en relación con un riesgo de 4,4 para las fumadoras de cigarrillos que contienen de 15 a 24 mg de alquitrán y con un riesgo de 2,6 para las fumadoras de cigarrillos que contienen 15 mg de alquitrán. Esta contradicción con nuestros resultados se debe a que la población estudiada por nosotros no ha sido recogida en base a la dureza del tabaco que fumaban sino a la comparación de tres grupos formados por individuos con distintas patologías. Coincidiendo además que estos grupos de enfermos cogidos al azar fumaban tabaco de calidades similares por lo que esta variable no es significativa en nuestro trabajo. Con respecto a la procedencia y profesión, son factores que en nuestro estudio no influyen en el hecho de padecer cáncer de pulmón, no coincidiendo con otros muchos autores en cuyos trabajos resaltan la influencia como efecto carcinógeno de las actividades ocupacionales particularmente contaminantes.

Los trabajos de mina que son los individuos más expuestos directamente al polvo contaminante, prácticamente no están recogidos en nuestro estudio o el número de ellos es insignificante. Las ocupaciones industriales recogidas en nuestro estudio son referentes a trabajadores de fábrica, con exposiciones a polvo contaminante muy inferiores a los trabajadores de mina, por lo que nuestros resultados no pueden ser comparados con los de estos otros autores cuyos estudios están dedicados exclusivamente a mineros. De todos modos es interesante destacar cómo en esta población de individuos sometidos constantemente a una gran polución, el tabaco sigue siendo un factor importante a considerar en el desarrollo del cáncer de pulmón en los mineros.

KREYBERG L. (88), en un estudio sobre frecuencia de cáncer de pulmón en trabajadores de una refinería de níquel,

destaca el que todos los mineros con carcinoma anaplásico de células pequeñas y por lo menos 25 de 28 sujetos con carcinoma epidermoide habían sido fumadores de tabaco y concluye diciendo que el tabaco es un factor importante en el desarrollo del cáncer de pulmón en los trabajadores de níquel. BERRY G., NEWHOUSE M.L. y TUROK M. (101), en un estudio sobre los efectos sinérgicos entre la exposición al asbesto y el fumar en relación con la mortalidad por cáncer de pulmón, encuentra que el riesgo asociado a la exposición al asbesto y al humo del tabaco es considerablemente mayor que aditivo, es probablemente multiplicativo. El carcinoma pulmonar se presenta rara vez en trabajadores de asbesto no fumadores.

De este modo CARLEN E., en su trabajo sobre el tabaco y la actividad profesional declara que la actividad en ocupaciones contaminantes, potencia los efectos carcinogénicos del tabaco. (94). HIGGINS I., WELCH K., OH M. y colaboradores en su estudio sobre 300 trabajadores con exposición al arsénico observaron un riesgo muy alto al cáncer de pulmón entre los trabajadores más altamente expuestos, siendo los riesgos excesivamente menor en los que tenían exposiciones mucho más bajas. (95).

De igual modo BAN P., FELDSTEIN M., SACCOMANNO G. y colaboradores evalúan la citología del esputo de 249 mineros de profundidad y 123 capataces varones, consideraron anormales los especímenes citológicos del esputo que mostraban atipias moderadas, atipias acusadas o células cancerosas. Al comparar los capataces que fumaban con los mineros que también fumaban, los mineros tenían una incidencia de citología anormal significativamente más alta. La frecuencia estimada de citología anormal era significativamente depen-

diente en el caso de los capataces del tiempo que llevaban siendo fumadores y en el caso de los mineros del tiempo que llevaban siendo fumadores y siendo mineros de uranio. (96).

ELMES P. C., también compara la contribución de la exposición ocupacional con la importancia del consumo de cigarrillos, señalando que Gran Bretaña a consecuencia de las buenas condiciones higiénicas dentro de la minería del carbón, de las industrias del hierro y acero, la exposición en estos trabajos contribuyen poco a la morbilidad por cáncer de pulmón, si se le compara con el hábito de fumar de dichos trabajadores. (97).

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1.- Hay una relación estadísticamente significativa entre cáncer de pulmón y el hecho de fumar, siendo el tabaco el factor más influyente en el desarrollo de dicha enfermedad.

2.- Las características individuales sobre el hábito de fumar son fundamentales a la hora de precisar el riesgo de padecer cáncer de pulmón en fumadores.

3.- El riesgo de padecer de cáncer de pulmón está directamente relacionado con el número de cigarrillos fumados al día, junto al hecho de inhalar el humo, destacando que la inhalación del humo del tabaco es un poco menos influyente que el hecho de fumar en abundancia.

4.- En la población estudiada el riesgo a padecer cáncer de pulmón no aparece relacionado con los años que el individuo lleva fumando.

5.- La relación habitat y cáncer de pulmón no es estadísticamente significativa. El hecho de padecer cáncer de pulmón no podemos relacionarlo con la contaminación urbana y de forma análoga el hecho de no padecer cáncer de pulmón con la vida sana del medio rural.

6.- La edad de comienzo del hábito de fumar, es más temprana para el grupo de enfermos con cáncer de pulmón, siendo además el grupo con mayor número de fumadores empedernidos.

7.- Los individuos de procedencia rural empiezan a fumar en edades más tempranas que los de procedencia urbana y de

profesión no rural.

8.- En nuestro estudio la procedencia y la profesión son las que menos influyen en el hecho de padecer cáncer de pulmón.

9.- La dureza del tabaco no influye, en nuestro estudio, en el riesgo de padecer cáncer de pulmón. Así no podemos afirmar que las personas que fuman tabaco negro y sin filtro puedan tener mayor riesgo que las que fuman otro tipo de tabaco.

10.- El fumar con filtro o sin filtro no influye en el hecho de padecer cáncer de pulmón, en nuestro estudio estadístico.

11.- La población que ha fumado poco tiempo, o sea un corto periodo de su vida y actualmente no fuma presenta un riesgo menor de contraer cáncer de pulmón.



RESUMEN

RESUMEN

Se intenta estudiar la incidencia del hábito de fumar en la génesis y desarrollo del cáncer de pulmón. En la introducción revisamos la anatomofisiología pulmonar, los criterios clasificatorios del cáncer broncogénico, el diagnóstico y la importancia actual de esta localización tumoral. Además se revisa la literatura acerca de la relación existente entre el hábito de fumar y la incidencia del cáncer de pulmón. En particular se incide en los datos conocidos sobre carcinogénesis, epidemiología y afectación del fumador pasivo.

Para la realización de este trabajo hemos sometido a una encuesta sobre el hábito de fumar a tres grupos de enfermos de distinta patología: un primer grupo consta de 100 enfermos con cáncer de pulmón, un segundo grupo consta de 101 enfermos de otro tipo de cáncer no pulmonar y un tercer grupo formado por 99 enfermos que no padecen ningún tipo de cáncer (diabéticos, cardiópatas, reumáticos, hipertensos y otros).

Los enfermos tumorales, tanto los pulmonares como los de otras localizaciones, pertenecen a las consultas de Oncología del Hospital Universitario Virgen Macarena, de la Unidad de Radioterapia de la Ciudad Sanitaria Virgen del Rocío y del Centro Regional de Oncología "Duque del Infantado". La mayoría de estos enfermos fueron encuestados en las consultas externas, donde acudían para revisión o para tratamiento de radioterapia. Otros se encontraban

ingresados en las salas correspondientes a la especialidad. Todos habían sido diagnosticados previo análisis anatomopatológico.

Los enfermos no tumorales pertenecen a las consultas de enfermería de los ambulatorios Virgen del Rocío de Sevilla y otros de la provincia cercanos a Sevilla, como son los ambulatorios de Alcalá de Guadaíra, Dos Hermanas y Utrera. Todos estos enfermos se encontraban sometidos a estudios analíticos y radiológicos periódicos, descartandose patología tumoral.

Las encuestas a que fueron sometidos, se componen básicamente de los siguientes puntos: Edad, Sexo, Profesión, Procedencia, Enfermedad que padece, Fuma actualmente?, Qué fuma? (cigarrillos, cigarros, puros, pipas), Qué tipo de tabaco fuma? (rubio, negro, los dos, con filtro, sin filtro), Inhala el humo?, Cuántos cigarrillos fuma al día? (menos de 10, de 11 a 20, de 21 a 30, más de 30), Cuántos puros o pipas?, Cuántos años lleva fumando?.

En la realización de este estudio estadístico sobre 300 individuos, se aplicaron los programas del paquete B.M.D.P. que son los siguientes: ANALISIS FACTORIAL, TEST CHI CUADRADO Y ANALISIS DE CUSTER.

Después de efectuar el estudio estadístico se obtienen los siguientes resultados:

- Hay una relación estadísticamente significativa entre cáncer de pulmón y el hecho de fumar, siendo el tabaco el factor más influyente en el desarrollo de dicha enfermedad.
- Las características individuales sobre el hábito de fumar

son fundamentales a la hora de precisar el riesgo de padecer cáncer de pulmón en fumadores.

- El riesgo a padecer de cáncer de pulmón está directamente relacionado con el número de cigarrillos fumados al día, junto al hecho de inhalar el humo, destacando que la inhalación del humo del tabaco es un poco menos influyente que el hecho de fumar en abundancia.

- En la población estudiada el riesgo a padecer cáncer de pulmón no aparece relacionado con los años que el individuo lleva fumando.

- La relación habitat y cáncer de pulmón no es estadísticamente significativa. El hecho de padecer cáncer de pulmón no podemos relacionarlo con la contaminación urbana y de forma análoga el hecho de no padecer cáncer de pulmón con la vida sana del medio rural.

- La edad de comienzo del hábito de fumar, es más temprana para el grupo de enfermos con cáncer de pulmón, siendo además el grupo con mayor número de fumadores empedernidos. Los individuos de procedencia rural empiezan a fumar en edades más tempranas que los de procedencia urbana y de profesión no rural. La procedencia y la profesión son los factores que menos influyen en el hecho de padecer cáncer de pulmón.

- La dureza del tabaco no influye en el riesgo de padecer cáncer de pulmón. Así no podemos afirmar que las personas que fuman tabaco negro y sin filtro puedan tener mayor riesgo que las que fuman otro tipo de tabaco. El fumar con filtro o sin filtro no influye en el hecho de padecer cáncer de pulmón.

- La población que ha fumado poco tiempo, o sea un corto periodo de su vida y que actualmente no fuma presenta un riesgo menor de contraer cáncer de pulmón.

BIBLIOGRAFIA



BIBLIOGRAFIA

1.-GEHR P., BACHOFEN M., WEIBEL ER. The normal human lung: Ultrastructure and morphometric estimation of diffusion capacity. *Respir Phisiol*, 32:121-142, 1978.

2.-WEIBEL ER., GIL J. Structure funtion relationship at the alveolar level. p. 1-81. En: West JB, ed. *Lung Biology in Hearth and Disease*.vol. 3 Bio-engineerng aspects of the lung.Nueva York M. Dekker: 1-81, 1977.

3.-WEIBEL ER., TAYLOR CR., ed. Design of mammalian respiratory system. *Respir Physiol*, 44: 1-164, 1981.

4.-WEIBEL ER., Morfometry of the human lung. Berlin Springer-Verlag, 111, 1963.

5.-F. ABAD CABACO, J. MARCO SUCH y V. MARCO MARTINEZ. Carcinoma broncogénico. *Medicine. Neumologia*. (V) NQ 25 Tercera serie. Marzo: 1619, 1982.

6.-KREIBERG L. Histologia typing of lung tumors. World Health Organization, Ginebra, 1967.

7.-JANE W. GARFIEL. Diagnostico actual del cáncer de pulmón. *Jano*. Agosto: 385, 37-38, 1979.

8.- TYERS y MCGAURAN MH: Diagnostic and therapeutic challenges. Following the cytologic diagnosis of in situ carcanoma of the lung. *Chest* 69: 33-38, 1975.

9.-FONTANA RS. SANDERSON DR., WOOLNER LB., et al: The Mayo Lung Proyect for early detección and localization of bronchogenic carcinoma: A status report. *Chest* 69: 511-522, 1975.

10.-FONTANA RS: Early Diagnisis of lung cáncer

(editorial) Am Rev Respir Dis 116: 39-42, 1977.

11.-WOOLNER LB., FONTANA., BERNATZ PE: Early bronchogenic carcinoma: Problems in detection, localization and treatment. Sur CLIN North Am 53: 761-768, 1973.

12.-BOUCOUT KR., WEISS W: Is curable lung cancer detected by semi-annual screening?. JAMA 224: 1361-1365, 1973.

13.-WEISS W., BOUCOUT KR: The Philadelphia Pulmonary neoplasma Research Project: Early roentgenographic appearance of bronchogenic carcinoma. Arch Intern Med 134: 306-311, 1974.

14.-KVALE PA., BODE FR., KINI S: Diagnostic accuracy in lung cancer: Comparison of techniques used association with flexible fiberoptic bronchoscopy. Chest 69: 752-757, 1976.

15.-KING EG., BACHYNSKI JE., MIELKE B. Percutaneous trephine lung biopsy: Evolving role. Chest 70: 212-216, 1976.

16.-WHITCOMB ME., BARHAN E., GOLDMAN AL., et al: Indications for mediastinoscopy in bronchogenic carcinoma. Am Rev Respir Dis 113: 189-195, 1976.

17.-MCNEILL TM., CHAMBERLAIN JM: Diagnostic anterior mediastinotomy. Ann Thorac Surg 2: 532-539, 1966.

18.-MATTHEWS MJ., GORDON PR: Morphology of pulmonary and pleural malignancies. In Straus MJ (ed): Lung Cancer Clinical Diagnosis and treatment. New York, Grune and Stratton, 1977.

19.-MACHOLDA F: Bronchogenic carcinoma: Study of growth and evolutionary of bronchogenic carcinoma its significance for early diagnosis. Acta Univ Carol (Suppl) 41: 39-62, 1970.

20.-AUERBACH O., GERE., PAWLOWSKI JM. Carcinoma in situ and early invasive occurring in the tracheobronchial tree in cases of bronchial carcinoma. J Thorac Surg 34: 298-307, 1957.

21.-FAUMENI JF., JR: Respiratory carcinogenesis: an epidemiologic appraisal. JNCI 55: 1039-1046, 1975.

22.-MEYER EC., LIEBOW AA. Relationship of interstitial pneumonia honeycombing and atypical epithelial proliferation to cancer of the lung. Cancer 18: 322-250, 1965.

23.-CARROL R. THE INFLUENCE OF lung scars on primary lung cancer. J Bacteriol 83: 293-297, 1962.

24.-MARG M., GALY P. Bronchoalveolar carcinoma. Clinicopathologic relationships, natural history and prognosis in 29 cases. Am Rev Respir 107 : 621-629, 1973.

25.-GREENBERG SA., SMITH MN., SPYUT HG. Bronchioloalveolar carcinoma, cell of origin. Am J Clin Pathol 63: 153-167, 1975.

26.-HEWLETT TH., GOMEZ AC., ARONSTAM et al: Bronchiolar carcinoma of lung: review of 39 patients. J thorac cardiovasc Surg 48: 614-624, 1964.

27.-MULVIHILL JJ. Host factors in human lung tumors, an example of oncology. J Natl Cancer Inst: 57, 3-7, 1976.

28.-WATSON WL., FARPOUR A. Terminal bronchial or

"alveolar cell" cancer of the lung: Two hundred sixty-five cases cancer 19: 776-780, 1966.

29.-KATZENSTEIN AA., PRIOLEGU PG., ASKIN FG. The histologic spectrum and significance of clear-cell change in lung carcinoma. Cancer 45: 943-947, 1980.

30.-ROSENOW EC., CARR DT. Bronchogenic carcinoma C.A. 29: 233-246, 1979.

31.-GROFTON J., DOUGLAS A. Lung Cancer en Respiratory Diseases, 3^{ra} ed Oxford, Blackwell: 631-632, 1981.

32.-SILVERBERG E. Cancer Statistics 1980 C.A.30: 23-38, 1980.

33.-COMITE DE EXPERTOS DE LA OMS EN LUCHA ANTITABAQUICA.- Lucha contra el tabaquismo epidémico. Serie de informes técnicos Nº 636, OMS, Ginebra pag.12, 1979.

34.-OMS.- Sexto informe sobre la situación Sanitaria Mundial. 1973-1977, Geneve, 1981.

35.-LAST JM. (ed.).- Public Health and Preventive Medicine, 11^a.ed. Appleton Century Crofts, New York, 1980.

36.-PEQUIGNOT, H. et al.- Patologia Medica, Toray-Masson S.A..., Barcelona 1982.

37.-FLETCHER CM. y HORN D.- El hábito de fumar y la salud, Crónica de la OMS, 24: 358-385, 1970.

38.-The Health Consequences of Smoking: the change Report of the Surgeon General, U.S. DHHS, Washington, 1980.

39.-HAMMOND EC.- «Smoking in relation to the death rates of one million men and women» dins Haenzel, W (ed.):

Epidemiological approaches to the study of cancer and other chronic diseases, Nat. Cancer Inst., Monogr. 19, Bethesda, 1966.

40.--ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS OF LONDON.-- Smoking or Health Pitman Medical Pub., London 1977.

41.--DOLL R. and HILL A.B.-- Mortality in relation to Smoking: ten years observations of British Doctors, Br. Med. J., 1: 1460- 1467, 1964.

42.--DOLL R. and PETO R.-- Mortality in relation to smoking 20 year observations on male British doctor, Br. Med. J., 2: 1525-1536, 1976.

43.--RETFERFORD RD.-- Cigarette smoking and WIDOWHOOD in the United States., Population Studies, 27: 193, 1973.

44.--DONOWAN JW.-- Reviw of mortality and morbidity due to smoking, dins Ramstron, LM (ed.): The smoking epidemic Proceedings of the 4 th. World conference on smoking and Hearth Stockholm 1979. Almquist and Wiksell Int., Stockholm, 1980.

45.--COMITE DE EXPERTOS DE LA OMS EN LUCHA ANTITABAQUICA.-- Consecuencias del tabaco para la salud, Serie de Informes Técnicos NQ 568, OMS, Genève, 1974.

46.--ROYAL COLLEGE OF PHYSICIANS OF LONDON.-- El tabaco y la salud, pública por antibióticos S.A., Madrid, 1971.

47.--SMITH, D.J.--«Absenteeism and presenteeism in industry» Arch. Environ. Health, 21: 670, 1972.

48.--HILIMAN, R.W. et al.-- Smoking and illness experiences of student nurses, pub. Health Rep., 82: 633,

1967.

49.-WILSON, R.W.- Cigarette smoking and Health Characteristics, U.S. DHEW, Washington, 1967.

50.-WILSON, R.W.-Testimony presented to Regional Forum sponsored by the National Commissions for Smoking and Public Policy, Philadelphia, 1977.

51.-ASHFORD, J.R.- Smoking and the use of health services, Br. j. Prev. Social Med, 27:8, 1973.

52.-WYNDER E.C. and HECHT S.-Lung cancer, UICC Technical Report Serie, Vol. XXV. Genève, 1976.

53.-United States Public Service. The Health consequences of Smoking-Cáncer: A report of the Surgeon General. Rockville. MD: United States Departament of Health and Human Services, Office on Smoking and Health, 1982.

54.-Kier, LD: Yamasaki, E. And AMES, B.N. Detection of mutagenic activity in cigarette smoke condensates. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 71: 4159-4163, 1974.

55.-Hoffmann, D., Wynder, E.L. Rivenson, A., Lavoie, E.J., and HECHT, S.S. Skin bioassays in tobacco carcinogenesis. Prog. Exp. Tumor Res. 26: 43-67. Basel: S. Karger AG, 1983.

56.-Hoffmann, D., and WINDER, E.L. A study of tobacco Carcinogenesis, XI. Tumor initiators, tumor, accelerators, and tumor promoting activity of condestate fractions. Cáncer (Phila.), 27: 848-864, 1971.

57.-Sunderman, F.W., Jr. Recent advences in metal carcinogenesis. Ann. Clin. Lab. Sci., 93-122, 1984.

58.-Florin, I., Rutberg, L., Curvall, M., And Enzell, C.R. Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames, test. toxicology, 18: 219-232, 1980.

59.-HSU, W-T., Lin, E.J.S., Harvey, R.G., and WEISS, S.B. Mechanism of phage ϕ X 174 DNA inactivation by benzo (a) pyrene- 7,8 dihydrodiol- 9,10- epoxide. proc. Natl. Acad. Sci. USA, 74: 3335-3339, 1977.

60.- VAN DUUREN, B.L., Katz, C., and Goldschimict, B.M. Cocarcinogenic agents in tobacco carcinogenesis. J. Natl. Cáncer Inst., 51: 703-705, 1973.

61.-HARLEY, N.H., Cohen, B.S., and Tso, T.C. Polonium-210: a questionable risk factor in smoking-related carcinogenesis. In: G.B. Gori and F.G. bock (ed.), Bambury Report 3- A safe cigartte?, pp. 93-104. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory, 1980.

62.-SUGIMURA T., NAGAO M., KAWACHI T., HONDA M., YAHAGI T., SEINO Y., SATO S., MATSUKURA N., MATSUSHIMA T., SHIRAI A., SAUAMURA M. and MATSUMOTO H.,- Mutagen - carcinogens in food, with special reference to hightly mutagenic pyrolytic products in broiled food. In H.H. Hiatt, Jd. Watson, and JA winsten (ed.). Origins of human, Cáncer, pp. 1561-1577. Cold Spring Harbor, NY: Cold Spring Harbor Laboratory, 1977.

63.-WYNDER, E.L. et al.- Experimental tobacco carcinogenesis, Science, 162: 862-871, 1968.

64.- Smoking and health, a report of The Surgeon General, U.S. DEW, WASHINGTON, 1979.

65.-CHETIEN, J. et al.- Pathologie respiratoire du

tabaco, Masson, Paris, 1973.

66.-PYLEV, L.N.- Induction of lung cancer in rats by intratracheal insuflation of carcinogenic Hydrocarbons, Acta U.I.C., 19: 688-691, 1963.

67.-REJEWSKY, B. et al.- Polonium-210 activity in the lung of cigarette smokers, Nature, 209: 1312-1313, 1966.

68.-HOLTZMAN, R.B. et al.- Lead -210 and Polonium-210 in tissues of cigarette smokers, Science, 153: 1259-1260, 1966.

69.-GIELEN, J.B. et al.- GENETIC Regulation of arly-hydrocarbon hydroxylase induction, J. Biol. Chem., 247: 1125-1137, 1972.

70.-RUSSELL, R. et al.- Induccion de enzina que metabolizan hidrocarburos aromaticos carcinogeneticos, provocados por el consumo de tabaco, Boletin U.I.C.T., 54: 82-83, 1979.

71.-KELLERMANN, G. et al.- Arylhydrocarbon hidroxilase inducibility and bronchogenic carcinoma, N. Engl. J. Med., 289: 934-937, 1973.

72.-WANNER, A.- State of the art. clinical aspects of mucociliary trasport, Amer. Rev. Respir. Dis., 116:73, 1977.

73.-Tabaco y salud por S RIPOL GIRONA: Jano, Medicina y Humanidades; Diciembre NQ- Extra. Pag. 15, 1980.

74.-La Lutte contre l' epidemie de tabaquisme. Rapport du Comite OMS d' experts de la lutte antitabac. Rapport Technique NQ 636 pag. 12 ed. OMS Ginebra. 1979.

75.-DOLL, R. Y HILL, AB. Mortality in relation to smoking: Ten years observations of British doctors. Brit. Med. J. 1, 1399 y 1460, 1964.

76.-HAMMOND, EC Y HORN D. Smoking and death rates report on forty-four month of follow up of 187. 783 men JAMA, 166, 1159 y 1924, 1958.

77.-DENOIX PF., SCHWARTZ A. y ANGUERA G. L' enquête française sur l' etiologie du cancer bronchopulmonaire. Analyse detaillee Bull. Ass Franc. Cancer, 45, 1, 1958.

78.-BOUCOT, KATHARINE R., COOPER DA., WEISS W., and CARNAHAN WJ. Cigarettes, cough and cancer of the lung. JAMA 1. 196: 985,- (1966).

79.-AUERBACH, OSCAR, STOUT AP., HAMMOND EC., and GARFINFEL I. Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking and in relation to lung cancer. N. Engl. J. Med; 265: 253, 1961.

80.-Epidemiology of lung tumor (Ital). Epidemiologia del tumor del polmone.- DARLI P.- Div Med. Gen. I. Ente Osp Gen. Reg. S. Chiara, Torino ITA- Minerva Med. 71/4 (265-268), 1980.

81.-Lung cancer in young women.- JICKH., PORTR J., MORRISON AS., and ROTHAMAN KJ.- Boston. Collaborative Drug Surveillance Program, Boston. Univ. Med. Cent., Waltham, Mass. 02154 USA-ARCH. Intern. Med. 139/7, 745-746, 1979.

82.-KENNEDY A. Relationship between cigarette smoking and histological type of lung cancer in woman thorax. 28: 204, 1973.

83.-Smoking and lung cancer in Switzerland 1900-1973.

Lungenkrebs in der schweiz 1900-1973. Epidemiologie una beziehung zum rauchen.- GSELL O. Dept. Inn. Med., Kantons pit Basel.- praxis, 64/21 (643-650), 1975.

84.-DOLL R. and PETO R. The causes of cáncer: quantitative estimates of avoidable risks of cáncer in the United States today. J. Natl. Cáncer Inst., 66: 1191-1308, 1981.

85.- Smoking habists and lung cancer epidemiology in Austra III Canges in lung cáncer mortality in men.- Rauchgewohnheiten und epidemiologie des lungenkrebses in osterreich. III. Mitteilung in der lungenkrebssterblichket bei den mannern? FRIEDL HP. KARRE K., and WRBA H.- Inst Krebsforsch., Univ. Wien OST. Z. ONKOL 2/2-3 (59-63), 1975.

86.-WEIS W., BOUCOUT KR., COOPED A., CARNAHAN WJ., y SEIDMAN H., - The risk of lung cáncer acording to cell type and cigarre-dosage. Abstract American Toracic Society. Am Rev. Resp. Dis., 103:881, 1971.

87.-COHEN, SAMUEL, and HOSSAIN, Md. Saha- adat. Primary carcinoma of the lung; A riview of 417 histologically proved cases. Dis Chest. 49-67, 1966.

88.-KREYBERG L. The significance of histological typing in the study of the epidemiology primary epithelial lung tumors: a study of 466 cases. Br. J. cancer 8: 199-203, 1954.

89.-Smoking ocupation, and, histpathology of lung cáncer: A case- control study with the use of teh thirad national cáncer survey.- ATAYNER LT. and WEGMAN DH. Industrywide. Stud. Branch. Natl. Inst Occup saf health.

Cincinnati, OH. 45226 USA J. NATL CANCER INST 70/3 (421-426), 1983.

90.-Histologic type of lung cancer in relation to smoking habits, year of diagnosis and sites of metastases AUERBACH O., GARFINKEL L. and PARKS VR.- VA., Hosp., East Orange, NJ. 07019 -CHEST 67/4 (382-387), 1975.

91.-Tobacco smoking and lung cancer: relative risk for Kreyberg groups I and II (Germ). -Tabakrauchen und bronchuskarzinom: Relatives risiko fur kreyberg I -und kreyberg II -tumoren. -Hyg. Inst., Univ Wien Aut zentralbl Bakt. Parasitenkd. Infektionskr. Hyg. Abt. 1 Orig. B, 167/5-6 (443-446), 1978.

92.-Dark tobacco and lung cancer in cuba -JOLY O. G., LUBIN JL. and CARABALLOSO M. -Cancer Train. Branch, Div Resour., Natl. Cancer Inst., NIH Bethesda, MD20205 USA -J. NATL CANCER INST. 70/6 (1033-1039), 1983.

93.- Lung cancer risks in women in relation to tars yields of cigarette -VUTUC C., and KUNZE M. Dep Soc Med Inst Hyg., A-1095 Vienna AUT- PREV MED 11/6 (713-716), 1982.

94.-CARLENS E. -Smoking and occupation.- Ramstrom LM. (ed.): The Smoking Epidemic. Proceedings of the Fourth World Conference on Smoking and Health, Almquist and Wiksell Int., Stockholm, 1980.

95.-Influence of arsenic exposure and smoking lung cancer among smelter workers: A pilot study. HIGGINS I., WELCH K., OH M. et al -Dept. Epidemiol., Sch. Public. Hlth. Univ. Michigan, Ann Arbor, MI USA AM. J. Ind. Med. 2/1 (33-41), 1981.

96.-Potentiation of cigarette smoking and radiation evidence from a sputum cytology survey among uranium miners and controls. -BAND P., FELDSTEIN M., SACOMANNO G., et al.- Inst. Cáncer Montreal, Quebec H2L 4M1 CAN - CANCER (Philadelphia) 45/6 (1273-1277), 1980.

97.-Relative importance of cigarette smoking in occupational lung disease. -ELMES PC. -MRC Pneumoconiosis Unit, Llandough Hosp., Penarth CF6 IXW GBR- BR. J. Ind. Med. 38/1 (1-3), 1981.

98.-Bronchial cancer of iron-miners in Lorraine. Report of 270 new cases, from 1964 to 1977 (Fren) -Le cancer bronchique des mineurs de fer de Lorraine (a propos de 270 nouveaux cas observes de 1964 a 1977). -ANTHOINE D., LAMT P., DE REN G. et al. -Serv Pneumol., Cent. Med. Paul-Spillamann, 54690 Lay-Saint-Christophe Fra. Ann. Med. Nancy est 18/4 (461-470), 1979.

99.-Lung cancer in New Caledonia, a nikel smelting island -LESSARD R., REED D., MAHEUX B., and LAMBERT J. - California State Dept. Hlth Serv., Berkeley, Calif. 94704 USA -J. OCCUP. MED. 20/ 12 (815-817), 1978.

100.-Lung cancer in workers in a nikel refinery. - KREEYBERG L. Inst Pathol Univ Oslo, Rikship Oslo I Nor. -Br. J. Ind. Med. 35/2 (109-116), 1978.

101.-BERRY G., NEWHOUSE ML., and TUROK M. -Confounding effect of asbestos exposure and smoking on mortality from lung cancer in factory workers, Lancet, 2: 476, 1972.

102.-Tuberculosis and lung cancer risk in nonsmoking women. HINDS MW., COHEN HI., and KOLONEL LN. Epidemiol

Program Cancer Cent Hawaii, Univ. Hawaii Honolulu. HI96813
USA -AM. REV RESPI. DIS 125/6, 776/778, 1982.

103.-Pulmonary tuberculosis and coexisting carcinoma a
10 year experience and review of the literature. GOPALA
KRISHNAN P., MILLER JE., and McLAUGHLIN JS. Div. Thorac.
Cardiovasc. Surg., Dept Surg Univ 41/7 (405-408), 1975.

104.-Relation between lung cancer, chronic bronchitis and
airways obstruction -CAPLIN M. and FESTENSTEEN F. - London
Chest Hosp., Londo -BRIT. MED, J 3/5985 (678-680), 1975.

105.-Smoking, chronic bronchitis, bronchiolar
obstruction, and lung cancer (Germ) -Rauchen, chronischen
bronchitis, bronchiolare obstruction und bronchuskarzinom. -
SCHERRER L., ZELLER CH. and SCHERRER M. -Pneumol. Abat.,
Med., Klin., Univ. Bern SWI - SCHWEIZ. MED. WOCHENSCHR.,
108/15, (556-559), 1978.

106.-Primary lung cancer asthma -FORD RM. -Div. Allergy,
Roy. Adelaide Hosp., Adelaide USA -ANN. ALLERGY, 40/4 (240-
242), 1978.

107.-Genetic epidemiological findings in a study of
smoking-associated tumors -LYNCH HT., FAIN PR., ALBANO WA.,
et al. -Inst. Fam. Cancer Manage. Control Inc., Omaha, NE
USA -CANCER GENET. CYTOGENET., 6/2 (163-169), 1982.

108.- United States Public Health Service. Smoking and
Health. A Report of the Surgeon General. Rockville, MD:
United States Department of Health, Education, and Welfare,
public Health service, Office on smoking and Health, 1979.

109.-TAGGER, I.B., Weiss, S.T., Munoz, A., Rosner, B.,
and speizer, F.E. Longitudinal study of the affects of

maternal smoking on pulmonary function in children. N. Engl. J. Med., 309: 699-703, 1983.

110.-KSUFFMAN, F., Tessier. J. F., and ORIOL, P. Adult passive smoking in the home environment: a risk factor for chronic airflow limitation. Am. J. Epidemiol., 117: 269-280, 1983.

111.-White, J.R., and froeb, H.F. Small-airways dysfunction in nonsmokers chronically exposed to tobacco smoke. N. Engle. L. Med. 302: 720-723, 1980.

112.-Hirayama, T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. Br. Med. J., 282: 183-185, 1981. Correspondence regarding the hirayama paper appeared in the following issues of Br. Med. J., 282: 733-734, 985, 1156, 1393-1394, 1981, 283: 914-917, 1465-1467, 1981.

113.-Trichopoulos, D., Kalandidi, A., Sparros.,L., and MACMAHON, B. lung cancer and passive smoking. int. J. Cancer. 27: 1-4, 1981.

114.-Passive smoking and lung cancer with comments on two new papers -CUYLER HAMMOND E. and SELIKOFF IJ. - Environm. Sci Lab., Mount Sinai Sch. Med., City Univ., New York, N. Y. 10029 USA -ENVIRON. RES. 24/2 (444-452), 1981

115.-GARFINKEL L. Time trends in lung cancer mortality among smokers and a note on passive smoking. J. Natl. Cancer Inst., 66: 1061-1066, 1981.

116.-KABAT, G.C., and WYNDER, EL. Lung cancer in nonsmokers. Cancer (Phila)., 52: 1214-1221, 1984.

117.-KOO LC., HO JHC., and SAW D. Active and pasive smoking among female lung cáncer patients and controls in Hong Kong. J. Exp. Clin. Cáncer Res., 4: 367-375, 1983.

118.-SCHNIDT F. Passive smoking and cáncer. Lancet. 1: 684, 1984.

119.-CHAN WC. and FUNG SC. Lung cáncer in nonsmoders in Hong Kong. In: E. Grundman (ed.). Cáncer Campaign, Vol. 6, pp. 199-202. New York: Gustav Fischer Verlag, 1982.

