

## Reseñas de Investigación.

### Cáncer de pulmón laboral por hidrocarburos aromáticos policíclicos en el estudio Cáncer de Pulmón en Asturias (CAPUA).

10/12/2014

***Marta María Rodríguez-Suárez (1,2), Guillermo Fernández-Tardón (1,3), Ana Fernández-Somoano (1,3), Ana Souto-Díaz (1,3), Teresa Pascual (4), Adonina Tardón (1,3).***

1- Grupo de Epidemiología Ambiental y Molecular, IUOPA, Universidad de Oviedo. 2- Hospital de Cangas de Narcea, SESPA. 3- Ciber de Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP. 4- Hospital de Cabueñes, SESPA

FISS-PI06-0604, FICYT IB09-133

#### Introducción

El cáncer de pulmón en hombres es el más incidente según datos de la Organización Mundial de la Salud (1). En España la edad media en el momento del diagnóstico se aproxima a los 65 años (2). Junto con el de vejiga son los cánceres que más se asocian al trabajo, siendo el del pulmón en el que más se infravalora el riesgo de contraerlo por exposiciones en el medio laboral (3).

Los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs) son más de 100 sustancias que se forman durante la combustión incompleta de carbón, petróleo, gasolina, basuras, madera y otras sustancias orgánicas. Los HAPs según la IARC (International Agency For Research on Cancer) son cancerígenos grupo 1 (el benzo pireno), o probablemente cancerígenos grupo 2A (ciclopenta pireno, dibenzo antraceno, y dibenzo pireno, todos ellos se biotransforman por el sistema enzimático del citocromo P450 y se destoxifican por la glutatión -S transferasa (GSTM1). De otro lado la IARC considera como cancerígenas para el hombre las siguientes ocupaciones o exposiciones: gasificación del carbón, producción de coque, destilación de la hulla, deshollinadores, operaciones de pavimentación o recubrimiento con brea y la producción de aluminio. (4). Sin duda el tumor que más frecuentemente se ha encontrado asociado a la exposición laboral a HAPs es el cáncer de pulmón. Esto es debido a que la exposición a HAPs es fundamentalmente por la exposición a aire contaminado, siendo el pulmón el órgano donde más frecuentemente se depositan los HAPs inhalados.

La relación entre exposición ocupacional a HAPs y cáncer de pulmón se ha puesto de manifiesto en estudios ocupacionales y metanálisis con asociación significativa entre cáncer de pulmón y exposición laboral a Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos (HAPs) (5-7). Un reciente análisis en Europa del Este comunica un fuerte riesgo detectado en Inglaterra, pero que para determinar este riesgo se deben explorar interacciones

ocupacionales como posibles confusores de la asociación (8). Los factores que pueden confundir asociación pueden ser laborales como el asbesto o de susceptibilidad genética de los genes metabolizadores. Resultados previos de nuestro grupo comunican la ausencia de riesgo exclusiva de susceptibilidad genética de los genes de metabolización (9). Por ello en este análisis y como primer, nos planteamos valorar el efecto conjunto de exposición laboral a HAPs según los tipos histológicos de cáncer de pulmón en el estudio CAPUA.

## Objetivos

Evaluar la exposición laboral a HAPs en una población altamente industrializada del norte de España, analizar en qué ocupaciones hay mayor riesgo de cáncer de pulmón y si varía según el tipo histológico de cáncer de pulmón.

## Metodología

### **Población a estudio.**

El estudio CAPUA (Cáncer de Pulmón en Asturias) es un estudio caso control incidente de base hospitalaria realizado por la Unidad de Epidemiología Molecular del Instituto Universitario de Oncología de la Universidad de Oviedo, en el que se han analizado hasta ahora, diversos aspectos de susceptibilidad genética y factores de riesgo laborales, ambientales y de estilos de vida en relación con el cáncer de pulmón (2, 9-13). Los casos fueron evaluados por un patólogo teniendo en cuenta la clasificación histológica (carcinoma escamoso, adenocarcinoma y microcítico). Los controles fueron seleccionados de pacientes con diagnósticos no relacionados con la exposición de interés ni factor de riesgo alguno de la enfermedad, los códigos principales son hernias inguinales (ICD-9:550-553), heridas (ICD-9:800-848,860-869,880-897), obstrucciones intestinales (ICD-9:560, 569,574) y emparejados con los casos por raza, sexo y edad. Se excluyen pacientes con otro cáncer primario en los últimos cinco años. Los comités de ética de los hospitales aprobaron el estudio y se obtiene un consentimiento por escrito de cada participante.

Para la variable tabaquismo se considera no fumador a la persona que no ha fumado más de 100 cigarrillos en su vida y fumador a los que fumaron más de 100 cigarrillos. Los fumadores fueron clasificados como fumadores actuales si habían fumado al menos un cigarrillo al día durante los últimos seis meses o más. Los individuos que habían fumado regularmente, pero había dejado de fumar por lo menos un año antes de la entrevista, se definen como ex fumadores, los que habían dejado de fumar hacía menos de un año de la entrevista se definen como fumadores actuales. A los fumadores se les pregunta sobre la duración en años que habían fumado al menos un cigarrillo al día y número de cigarrillos que consumen normalmente todos los días. La intensidad del tabaquismo se caracteriza además en paquetes-año (PY), que se define

como el número de paquetes de cigarrillos fumados por día multiplicado por el número de años fumando. Los sujetos fueron categorizados como tabaquismo leve (<36 PY) o fuerte ( $\geq 36$  PY), basándose en la mediana del consumo de tabaco acumulado en el grupo control. (2).

### **Exposición laboral.**

La entrevista a los participantes incluye historia laboral completa (años de inicio/cese, industria, ocupación y tarea), de todo trabajo realizado durante al menos seis meses o más. Industrias y ocupaciones fueron después codificadas, en ciego (caso o control), por personal entrenado siguiendo la *International Standard Industrial Classification of All Economic Activities* (14) y el *International Standard Classification of Occupations* (15). Posteriormente estos códigos fueron clasificados como ocupaciones cancerígenas pertenecientes a la lista A o sospechosas pertenecientes a lista B, para investigar el riesgo cancerígeno de pulmón (16, 17). Los sujetos con trabajos pertenecientes a las dos listas A y B, se asignaron a la lista A y a la lista B sólo si nunca habían trabajado en un trabajo perteneciente a la lista A. El grupo de referencia lo formaron aquellos individuos que no habían nunca estado empleados en ninguna lista A o B. En la historia laboral se detalla la fecha de inicio y de finalización del trabajo, el número de días por semana y de horas por día trabajado, el puesto y las tareas que realizaba, el tipo de producción y las principales actividades, productos químicos y materiales utilizados. Un médico de trabajo (MMRS) y un técnico higienista (GFT) asignan posteriormente uno o más códigos a cada ocupación y se agrupan códigos en términos de potencial exposición similar a HAPs.

### **Análisis estadístico.**

Empleamos el método de regresión logística no condicionada para calcular las odds ratios crudas y ajustadas por edad al diagnóstico/entrevista, localización geográfica y duración del hábito de fumar e intervalos de confianza del 95%, para cada ocupación e industria tomando como grupo de referencia los que no estuvieron expuestos a HAPs. Al analizar el riesgo consideramos la duración del trabajo (<10 años,  $\geq 0$  años). Tomamos el punto de corte de 10 años porque es el número menor de años que estuvieron los trabajadores en cada ocupación, en la mayoría de las ocupaciones o industrias. Las variables de exposición consideradas fueron género, edad, consumo de tabaco, antecedentes familiares de cáncer, ocupaciones incluidas en la lista A y B. Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa STATA versión 12.1 del software.

## **Resultados**

Los casos analizados son 854, de los cuales 779 son hombres y 75 mujeres y 809 controles de los cuales 725 son hombres y 84 mujeres. La media de edad es de 66 años para los casos y de 64 años para

los controles. Respecto al hábito de fumar, el 52% de los casos eran fumadores y el 43% de los controles exfumadores de menos o igual a 36 paquetes/años. El 26% de los casos y el 21% de los controles trabajaron en ocupaciones con riesgo de cáncer de pulmón. El 46% de los casos son del tipo epidermoide y el 10% microcítico (Tabla 1).

Estuvieron expuestos a HAPs en su trabajo 225 casos y 161 controles. La OR ajustada (ORa) por tabaco, edad y sexo indica un exceso de riesgo estadísticamente significativo del 50% en los expuestos a HAPs respecto a los no expuestos (IC95% 1,15-1,94). De los trabajadores expuestos a HAPs el 10% de los casos y el 7% de los controles del estudio CAPUA tuvieron alta exposición con una ORa =1,62 (IC95% 1,09 -2,42). Se muestran las ocupaciones identificadas de alto riesgo en la literatura con al menos 10 trabajadores expuestos cualitativamente (si/no) a HAPs que son: acería con 17 casos y 20 controles expuestos a HAPs en su trabajo, administrativo del transporte con 38 casos y 30 controles, vigilantes con 12 casos y 12 controles, industria ferroviaria con 31 casos y 13 controles, fundición con 76 casos y 44 controles y peón con 49 casos y 41 controles. En la fundición (ORa = 1,71 IC 95% 1,11-2,63) y en la industria ferroviaria (ORa= 2,23 IC 95% 1,08-4,62) encontramos un exceso de riesgo significativo. En la fundición con alta exposición obtenemos un riesgo que se multiplica por 1,72 (ORa= 1,72 IC95% 1,08 - 2,75). (Tabla 2).

Obtenemos resultados estadísticamente significativos para la exposición a HAPs en dos tipos histológicos de cáncer de pulmón: el tipo epidermoide (ORa = 1,77 IC95% 1,27 - 2,46) y el microcítico (ORa =1,94 IC95% 1,18-3,20) y aumenta el exceso de riesgo de cáncer de pulmón con la alta exposición a HAPs. (Tabla 3). Por ocupación, el tipo histológico más frecuente en los trabajadores de la fundición y en los conductores de camión es el microcítico con un 11,41% para cada uno de estas ocupaciones, seguido de los administrativos del transporte con un 6,71%. Obtenemos resultados estadísticamente significativos para el tipo microcítico en la fundición (ORa = 2,36 IC95% 1,24 - 4,49). Y para el tipo epidermoide en la industria ferroviaria (ORa =2,98 IC95% 1,27-6,98) (Tabla 4).

**Tabla 1. Descripción de la población del estudio CAPUA valorada para la exposición laboral a HAPs.**

	<b>Caso</b>	<b>(854)</b>	<b>Control</b>	<b>(809)</b>	
	n	%	n	%	p-valor $\Omega$

<b>Sexo</b>					
Hombre	779	91,22%	725	89,62%	
Mujer	75	8,78%	84	10,38%	0,094
<b>Edad</b>					
media (DE)	66,21	10,62	64,45	11,09	<b>0,001</b>
<55	136	15,93%	170	21,01%	
55/69	339	39,70%	310	38,32%	
70+	379	44,38%	329	40,67%	<b>0,020</b>
<b>Fumador</b>					
Nunca fumó	40	4,68%	222	27,44%	
Fumador	814	95,32%	587	72,56%	<b>&lt;0,001</b>
Exfumador	368	43,24%	352	43,84%	
Actual	443	52,06%	229	28,52%	<b>&lt;0,001</b>
<b>Paquetes- año</b>					
media (DE)	62,24	36,02	36,39	30,34	<b>&lt;0,001</b>

Nunca	40	4,69%	222	27,51%	
<=36	165	19,34%	344	42,63%	
>36	648	75,97%	241	29,86%	<b>&lt;0,001</b>
<b>Lista A</b>					
Si	226	26,46%	172	21,26%	
No	628	79,86%	637	78,74%	<b>&lt;0,001</b>
<b>Años lista A</b>					
media (DE)	18,43	14,29	15,37	13,89	<b>0,044</b>
Histología					
Epidermoide	103	45,57%			
Adenocarcinoma	57	25,22%			
Microcitico	43	10,17%			
Otros	19	8,4%			
#Chi-cuadrado o Mann-Whitney según corresponda					

**Tabla 2. Asociaciones entre exposición a HAPs y riesgo de cáncer de pulmón.**

Exposición HAPs	Casos		Controles		OR ajust*	IC 95%	
	n	%	n	%			
<b>TOTAL</b>	854		809				
No expuestos a HAPs	629	73.65	648	80.10			
Si expuestos a HAPs	225	26.35	161	19.90	<b>0.002</b>	<b>1.50</b>	<b>1.15</b> <b>1.94</b>
Si, exposición baja	16	1.87	27	3.34		0.57	0.28   1.16
Si, exposición alta	86	10.07	57	7.05	<b>&lt;0.001</b>	<b>1.62</b>	<b>1.09</b> <b>2.42</b>
<b>ACI. Acería</b>							
No	837	98.01	786	97.52			
Si	17	1.99	20	2.48	0.498	0.87	0.41   1.87
Si, exposición baja	1	0.12	2	0.25		0.40	0.03   5.19

Si, exposición alta	15	1.76	17	2.11	0.884	0.97	0.43	2.18
<b>AT. Administrativo del transporte</b>								
No	814	95.54	778	96.29				
Si	38	4.46	30	3.71	0.443	1.37	0.80	2.34
Si, exposición baja	26	3.05	26	3.22		1.07	0.58	1.95
Si, exposición alta	0	0.00	0	0.00	0.159			
<b>CV. Controlador-vigilante</b>								
No	842	98.59	796	98.51				
Si	12	1.41	12	1.49	0.891	1.22	0.51	2.90
Si, exposición baja	2	0.23	4	0.50		1.09	0.20	6.04
Si, exposición alta	1	0.12	3	0.37	0.419	0.31	0.03	3.74
<b>FEI. Industria ferroviaria</b>								

No	822	96.37	796	98.39				
Si	31	3.63	13	1.61	<b>0.010</b>	<b>2.23</b>	<b>1.08</b>	<b>4.62</b>
Si, exposición baja	0	0.00	5	0.62				
Si, exposición alta	3	0.35	0	0.00	<b>&lt;0.001</b>			
<b>FUI. Fundición</b>								
No	776	91.08	763	94.55				
Si	76	8.92	44	5.45	<b>0.006</b>	<b>1.71</b>	<b>1.11</b>	<b>2.63</b>
Si, exposición baja	2	0.23	4	0.50		0.54	0.09	3.33
Si, exposición alta	67	7.86	37	4.58	<b>0.023</b>	<b>1.72</b>	<b>1.08</b>	<b>2.75</b>
<b>PE. Peón</b>								
No	790	92.61	755	93.67				
Si	49	7.39	41	6.33	0.394	1.16	0.76	1.78

Si, exposición baja	10	1.17	12	1.49		0.72	0.27	1.91
Si, exposición alta	2	0.23	1	0.12	0.589	1.68	0.15	19.06

\* ajustado por edad, sexo y tabaco como variable continua.

Tabla 3. Asociación por tipo histológico de cáncer de pulmón en trabajadores del estudio CAPUA, expuestos a HAPs.

TOTAL	Casos N %	Controles N %	P valor	OR ajust*	IC 95%	
Epidermoide						
No expuesto a HAPs	239	69,88	648	80,10	1	
Si expuesto a HAPs	103	30,12	161	19,90	<0,001	1,77
						1,27
						2,46
Si, exposición baja	9	8,74	27	16,77	0,82	0,35
Si, exposición alta	38	36,89	57	35,40	<0,001	1,94
						1,18
						3,20

Adenocarcinoma								
No expuesto a HAPs	200	77,82	648	80,10		1		
Si expuesto a HAPs	57	22,18	161	19,90	0,430	1,31	0,90	1,90
Si, exposición baja	5	8,77	27	16,77		0,62	0,21	1,74
Si, exposición alta	22	38,60	57	35,40	0,409	1,37	0,77	2,42
Microcítico								
No expuesto a HAPs	106	71,14	648	80,10		1		
Si expuesto a HAPs	43	28,86	161	19,90	0,014	1,97	1,27	3,04
Si, exposición baja	2	4,65	27	16,77		0,55	0,12	2,46

Si, exposición alta	17	39,53	57	35,40	0,011	2,38	1,26	4,48
---------------------	----	-------	----	-------	-------	------	------	------

\* Ajustado por edad, genero, y tabaco como variable continúa.

**Tabla 4. Asociación según ocupación por tipo histológico de cáncer de pulmón.**

OCUPACIONES	Casos(342)		Controles(809)		P valor	OR ajust*	IC 95%	
	N	%	N	%				
<b>Epidermoide</b>								
<b>FEI. Indus. Ferroviaria</b>								
No expuesto a HAPs	327	95,61	796	98,39		1,00		
Si expuesto a HAPs	15	4,39	13	1,61	0,005	2,98	1,27	6,98
<b>FUI. Fundación</b>								
	N	%	N	%				

No expuesto a HAPs	311	90,94	763	94,31		1,00		
Si expuesto a HAPs	31	9,06	46	5,69	0,036	1,57	0,91	2,73
<b>Adenocarcinomas(257)</b>			<b>Controles(809)</b>					
<b>FEI. Indus. Ferroviaria</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>P valor</b>	<b>OR ajust*</b>	<b>IC 95%</b>	
No expuesto a HAPs	252	98,05	796	98,39		1,00		
Si expuesto a HAPs	5	1,95	13	1,61	0,714	1,34	0,46	3,94
<b>FUI. Fundación</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>				
No expuesto a HAPs	236	91,83	763	94,31		1,00		
Si expuesto a HAPs	21	8,17	46	5,69	0,153	1,46	0,81	2,84

Microcítico Casos(149)			Controles(809)						
FEI.	N	%	N	%	P valor	OR ajust*	IC 95%		
Indus. Ferroviaria	No expuesto a HAPs	142	95,30	796	98,39		1,00		
	Si expuesto a HAPs	7	4,70	13	1,61	0,015	2,75	0,98	7,73
FUI. Fundición	No expuesto a HAPs	132	88,59	763	94,31		1,00		
	Si expuesto a HAPs	17	11,41	46	5,69	0,010	2,36	1,24	4,49

\* ajustado por edad, sexo y tabaco como variable continua.

## Discusión

Hemos estudiado la asociación entre la exposición laboral a HAPs y la incidencia de cáncer de pulmón en una población altamente industrializada del norte de España y cómo se modifica el riesgo según la dotación alélica de las enzimas implicadas en la detoxificación de los HAPs. Nuestros resultados preliminares indican que hay un exceso de riesgo para el cáncer de pulmón del en los trabajadores expuestos a HAPs en el global de ocupaciones OR= 1,50 (1,15- 1,94), siendo la OR= 1,62 (1,09-2,42) si la exposición se considera alta. El riesgo para trabajadores de industria ferroviaria y fundición es de OR= 2,23 (1,08- 4,62), y OR= 1,71 (1,11- 2,63) respectivamente. El tipo epidermoide y microcítico, son los tipos histológicos predominantes con mayor riesgo a mayor exposición.

Los resultados del estudio son coherentes con estudios previos similares en trabajadores de EEUU y Europa. Concuera con los resultados del estudio de la IARC sobre ocupación y riesgo de cáncer de pulmón en población del centro y este de Europa que presenta un exceso de riesgo de cáncer de pulmón en trabajadores de fundición con alta exposición a HAPs, como son los que están en la colada (OR= 2,00 IC95% 1,17-3,45) (18). En el metanálisis (5) de 39 cohortes realizado en el año 2004 en trabajadores expuestos a HAPs en fundiciones de hierro y acero RR = 1,51 (1,28 -1,78) se analizan estudios de Noruega con exposiciones desde el año 1919, de Francia desde el año 1950, de Canadá desde el año 1954, de Italia desde el año 1965 y de EEUU desde el año 1977 viendo que el seguimiento de un máximo de 15 años es insuficiente para ver resultados estadísticamente significativos. En nuestro estudio, el tiempo de permanencia en el puesto de trabajo es de 18 años de media en los casos, lo que nos permite ver una asociación estadísticamente significativa entre tiempo de exposición a HAPs y cáncer de pulmón para el total de trabajadores del CAPUA recogidos en la lista A y también en las ocupaciones de fundición y ferroviarios.

Respecto al número de ocupaciones, la mayoría de los trabajadores de la fundición estuvieron en ese trabajo durante toda su vida laboral y los que se acercan a resultados estadísticamente significativos, que son los administrativos del transporte y empleados en la industria ferroviaria predominaba haber tenido dos ocupaciones en su historia laboral. Por tipo histológico el mayor riesgo de cáncer de pulmón entre los que tuvieron alta exposición a HAPs se presenta en el tipo microcítico y epidermoide, coherente con los resultados de Pezzotto y colaboradores (19), sin embargo el único tipo de cáncer de pulmón que se reconoce como enfermedad profesional en España es el tipo epidermoide (20).

Trabajadores expuestos a HAPs eliminan mayor concentración de 1hidroxi-pyreno en orina (21).En estudio futuros se debería analizar las mediciones de 1hidroxi-pyreno urinario realizadas dentro de las 8 horas siguientes a la exposición laboral, como medida cuantitativa de exposición junto con los alelos de genes

que intervienen en su metabolización, ya que es necesario evaluar si polimorfismos genéticos de los genes implicados en la metabolización pueden alterar o modificar el riesgo (22).

Una posible limitación de este estudio es el sesgo de memoria que llevaría a la clasificación errónea de la exposición individual. En la codificación de las ocupaciones se haya podido cometer un error aleatorio al no tener en cuenta ocupaciones que pudieran tener un alto o bajo nivel de exposición a HAPs, pero al ser un error aleatorio no influiría en los resultados. También se ha podido cometer un error no diferencial, es decir, tanto en casos como en controles, al eliminar ocupaciones que tienen alto nivel de exposición a HAPs. En este caso el efecto sería hacia la subestimación del riesgo de padecer la enfermedad.

La fortaleza de este estudio es que se analiza el puesto de trabajo en base a la descripción de la tareas tal y como las realizaba el trabajador, con información del tiempo que empleaba de su jornada laboral en llevarlas a cabo, durante cuantos años las realizó, en qué estaban trabajando a menos de cinco metros de él, que protección utilizaba etc. Es el único estudio en España de cáncer de pulmón en condiciones de evaluar interacción entre exposición a HAPs más susceptibilidad genética en un gran número de casos incidentes de cáncer de pulmón.

### **Conclusiones.**

Nuestros preliminares resultados sugieren que en los trabajadores con alta exposición a hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs) el riesgo a padecer cáncer de pulmón es mayor que en lo no expuestos. En la ocupación de fundición e industria ferroviaria hay evidencia de que el riesgo de tener cáncer de pulmón por estar expuestos a HAPs es mayor. El cáncer de pulmón de tipo microcítico es el predominante en trabajadores de la fundición, por lo que proponemos que se debería reevaluar la inclusión de este tipo histológico en la declaración legal de enfermedad profesional en España. Además en todo caso se debe limitar la duración de la exposición en los trabajadores para evitar el efecto acumulativo.

### **Bibliografía:**

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. [Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008](#). Int J Cancer. 2010; 27(12): 2893-917.

2. Leader A, Fernández-Somoano A, López-Cima MF, González-Arriaga P, Pascual T, Tardón A. Educational inequalities in quantity duration of type of tobacco consumption among cancer patients in Asturias: epidemiological analyses. *Psicothema* 2010; 22:634-640.

3. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risk to humans. Volume 92. Some non-heterocyclic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons and Some related exposures. International agency for Research on Cancer. 2010. Lyon, France.

4. Kogevinas M, Castaño-Vinyals G, Rodríguez-Suarez MM, Serra C, Tardón A. Estimación de la incidencia y mortalidad por cáncer laboral en España 2002. *Arch Prev Riesgos Labor*. 2008; 11:180-187.

5. Armstrong B, Hutchinson E, Unwin J, Fletcher T. Lung cancer risk after exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: a review and meta-analysis. *Environ Health Perspect*. 2004; 112:970-978.

6. Bosetti C, Boffetta P, La Vecchia C. Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons, and respiratory and urinary tract cancers: a quantitative review to 2005. *Ann Oncol*. 2007; 18 :431-46.

7. Consonni D, De Matteis S, Lubin JH, et al. Lung cancer and occupation in a population based case-control study. *Am J Epidemiol*. 2010; 171 (3):323-33.

8. Olsson AC, Fevotte J, Fletcher T, Cassidy A, 't Mannetje A, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Lissowska J, Fabianova E, Mates D, Bencko V, Foretova L, Janout V, Brennan P, Boffetta P. Occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and lung cancer risk: a multicenter study in Europe. *Occup Environ Med*. 2010 Feb; 67(2):98-103. doi: 10.1136/oem.2009.046680. Epub 2009 Sep 22.

9. López-Cima MF, Alvarez-Avellón SM, Pascual T, Fernandez-Somoano A, Tardon A. Genetic polymorphisms in CYP1A1, GSTM1, GSTM1, GSTP1 and GSTT1 metabolic genes and risk of lung cancer in Asturias. *BMC Cancer*. 2012; 12: 433.

10. Rodríguez V, Tardon A, Kogevinas M et al. Lung cancer risk in iron and steel foundry workers: a nested case control study in Asturias, Spain. *Am J Ind Med*. 2000; 38:644-50.

11. Tardón A, Lee WJ, Delgado-Rodríguez M et al. Leisure-time physical activity and lung cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes Control*. 2005; 16:389-97.

12. Fernández-Rubio A, López-Cima MF, González-Arriaga P et al. The TP53 Arg72Pro polymorphism and lung cancer risk in a population of Northern Spain. *Lung Cancer*. 2008; 61:309-16.
13. González-Arriaga P, Pascual T, García-Alvarez A et al. A genetic polymorphisms in MMP 2, 9 and 3 genes modify lung cancer risk and survival. *BMC Cancer*. 2012; 12: 121.
14. International Standard Industrial Classification of All Economic Activities (ISIC) United Nations Publications ST/STAT/M.4/Rev.2/Add.1, Sales No.: E.71.XVII.8. New York, NY: Publishing Service, United Nations; 1971.
15. International Labour Office. International Standard Classification of Occupations. Geneva, Switzerland: International Labour Office; 1968.
16. Ahrens W, Merletti F. A standard tool for the analysis of occupational lung cancer in epidemiologic studies. *Int J Occup Environ Health*. 1998;4(4):236-240.
17. Mirabelli D, Chiusolo M, Calisti R, et al. Database of occupations and industrial activities that involve the risk of pulmonary tumors (in Italian) *Epidemiol Prev*. 2001; 25(4-5):215-221.
18. Bardin-Mikolajczak A, Lissowska J, Zaridze D, Szeszenia-Dabrowska N, Rudnai P, Fabianova E, Mates D, Navratilova M, Bencko V, Janout V, Fevotte J, Fletcher T, "t Mannetje A, Brennan P, Boffetta P. Occupation and risk of lung cancer in Central and Eastern Europe: the IARC multi-center case-control study. *Cancer Causes Control*. 2007; 18:645-54.
19. Mahuad R, Pezotto S, Poletto L. Occupational exposure and lung cancer in smokers. *Rev Saude Publica*. 1994; 28(3):204-8.
20. Real Decreto 1299/2006, de 10 de noviembre, por el que se aprueba el cuadro de enfermedades profesionales en el sistema de la Seguridad Social y se establece criterios para su notificación y registro. BOE nº 302 19-12-2006.
21. Alexandrie AK, Warholm M, Cartheasen U et al. CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms affect urinary 1-hydroxypyrene levels after PAH exposure. *Carcinogénesis*.2000; 21:669-76.

22. Jin Y, Zhang C, Xu H et al. Combined effects of serum trace metals and polymorphisms of CYP1A1 or GSTM1 on non-small cell lung cancer: a hospital based case-control study in China. *Cancer Epidemiol.* 2011; 35:182-7.

**Palabras clave:**

cáncer de pulmón

laboral

hidrocarburos aromáticos policíclicos.

**Autores:**

Marta Maria Rodriguez-Suárez (1,2), Guillermo Fernández-Tardón (1,3), Ana Fernández-Somoano (1,3), Ana Souto-Díaz (1,3), Teresa Pascual (4), Adonina Tardón (1,3).

**Nº:**51 de 2014