

## CARCINOGENESIS AMBIENTAL

Dr. Luis Martínez Oliva(\*)

Cuad. Méd. - Soc., XXVIII, 1, 17 - 24. 1987

**ABSTRACT:** *The paper reviews experimental, fundamentally epidemiological, evidence on the possible relationships between air and water contamination and cancer prevalence in various places and populations. The conclusions considered the many methodological criticisms this evidence is liable to, but it seems highly to entertain too skeptical an attitude due to the fact that many of the air and water contaminants have been identified as carcinogenic in experimental tests; among these substances are heterocyclic hydrocarbons, epoxydes, arsenic, asbestos, trihalomethanes. Therefore, their surveillance is to be highly recommended to avoid the population's exposition to them.*

**Key Words:** CHEMICAL CARCINOGENESIS; ENVIRONMENT; EPIDEMIOLOGICAL STUDIES; ASBESTOS; HETEROCYCLIC HYDROCARBONS; TRIHALOMETHANES; ARSENIC.

## INTRODUCCION

En varias publicaciones se ha mencionado la importancia de agentes ambientales en la aparición de diversos cánceres (1) (2). Estudios toxicológicos y experimentos encaminados a detectar la acción mutagénica de diversas sustancias, han permitido un conocimiento más profundo de los riesgos que involucran compuestos naturales o sintéticos, al contaminar recursos básicos esenciales: aire, agua, suelos y alimentos (3) (4).

## EVIDENCIAS EXPERIMENTALES

Con los trabajos pioneros de E.C. Miller (5) y P.N. Magee (6), que demostraron la capacidad de unión de ciertas sustancias químicas o de sus metabolitos al Acido Desoxiribonucleico ADN, se ha aceptado que algunos compuestos químicos intervienen en la inducción de una neoplasia maligna.

El mecanismo íntimo de la carcinogénesis aún es debatido ampliamente, sin embargo pareciera que procesos fundamentales son el enlace con el ADN y las reacciones subsecuentes que conducen a un daño del material genético que se autoreplica, generando así un tumor maligno (7).

## LA MULTIPLICIDAD DE AGENTES

La noción más aceptada sobre la causa de un

cáncer, es que ella está constituida por una constelación de agentes, es decir, que se trata de un fenómeno multifactorial, donde también debe jugar un rol cierta predisposición genética (8), si bien hay consenso en que esto representa una proporción relativamente pequeña de la causa suficiente (9) exceptuando por cierto los cánceres propios de la primera infancia (hasta los 5 años de edad) y algunas entidades muy raras como el xerodermapigmentosum que predispone al cáncer de piel y la Ataxia telangectásica que se asocia con el alto riesgo de leucemia, linfomas, tumores cerebrales, gástrico y de ovario (8).

Los agentes ambientales, pueden ser de diversa naturaleza: química, física y biológica, en este trabajo nos referiremos únicamente a los factores químicos, que como polutantes pueden provocar un cáncer.

Más de 60.000 productos químicos son actualmente de uso común y de ellos una pequeña fracción ha sido examinada para determinar su potencial carcinogénico. Debe agregarse que aproximadamente 1.000 sustancias nuevas son entregadas al mercado para su empleo en diversos rubros cada año.

(\*) Escuela de Salud Pública. Universidad de Chile.

## EVIDENCIAS EPIDEMIOLOGICAS

Además de las pruebas de laboratorio y experimentos en animales, las observaciones epidemiológicas han contribuido en gran medida al conocimiento de los riesgos que involucra la contaminación por ciertos productos químicos.

El valor de los estudios epidemiológicos, radica en que se efectúan directamente con seres humanos, evitándose el problema de extrapolación que debe realizarse con los experimentos a nivel básico.

Las observaciones de Higginson y algunos otros autores (1), de las pronunciadas diferencias en la incidencia de tumores en diversas zonas geográficas del mundo (Ver tabla 1) y los estudios de poblaciones migrantes, las cuales van adquiriendo el riesgo de hacer un cáncer similar al de la población nativa, lleva a concluir, que factores ambientales deben estar jugando un rol importante para que se den estas variaciones.

El ambiente es un concepto amplísimo y puede tener diversas connotaciones, aquí lo entendemos como todo aquello que está más allá de las barreras orgánicas naturales del hombre y puede subdividirse para fines didácticos en:

- Ambiente doméstico
- Ambiente ocupacional
- Ambiente comunitario
- Ambiente regional

TABLA 1  
CANCER EN EL MUNDO 1980 - 1981. TASAS POR 100.000 HBTES.  
AJUSTADAS POR EDAD. HOMBRES  
CANCER DE PULMON, ESTOMAGO Y COLON Y RECTO

| Número de orden | Cáncer del Pulmón | Cáncer de estómago | Cáncer de Colon y Recto |
|-----------------|-------------------|--------------------|-------------------------|
| 1               | Escocia 109.6     | Japón 63.1         | Dinamarca 33.9          |
| 2               | Holanda 103.2     | Costa Rica 59.7    | Luxemburgo 33.8         |
| 3               | Inglaterra 92.5   | Chile 54.9         | Nueva Zelandia 33.5     |
| 4               | Luxemburgo 89.7   | Hungría 41.6       | Hungría 31.9            |
| 5               | Finlandia 86.9    | Polonia 40.2       | Austria 31.2            |
| 6               | Hungría 76.1      | Malta 38.1         | Alemania F. 30.1        |
| 7               | Singapur 72.5     | Austria 34.1       | Irlanda 29.9            |
| 8               | Hong Kong 71.9    | Singapur 32.3      | Escocia 29.8            |
| 9               | EE.UU. 71.6       | Barbados 31.6      | Inglaterra 27.3         |
| 10              | Dinamarca 70.6    | Islandia 31.0      | Australia 26.9          |
| 11              | Puerto Rico 68.4  | Rumania 30.8       | Irlanda del Norte 26.4  |
| 12              | Italia 67.0       | Bulgaria 30.4      | Suiza 26.2              |
| 13              | Austria 65.9      | Italia 29.9        | Noruega 26.1            |
| 14              | Australia 65.1    | Alemania F. 28.3   | Canadá 25.9             |
| 15              | Alemania F. 65.0  | Yugoeslavia 27.5   | Holanda 25.8            |
| 16              | Malta 63.7        | Cabo Verde 25.9    | Francia 25.2            |
| 17              | Suiza 62.0        | Finlandia 25.5     | EE.UU. 25.1             |
| 18              | Irlanda 58.5      | Irlanda 23.7       | Suecia 22.9             |
| 19              | Grecia 56.4       | Holanda 23.6       | Singapur 21.8           |
| 20              | Francia 53.7      | Escocia 22.3       | Israel 20.7             |

Fuente; CA—A Cancer Journal for Clinicians 36 : 9 - 25 ; 1986.

**TABLA 2**  
**AGENTES QUIMICOS O PROCESOS INDUSTRIALES ASOCIADOS CON LA**  
**INDUCCION DE CANCER EN HUMANOS**

| Agente químico o proceso industrial | Organo blanco           | Vía de exposición      |
|-------------------------------------|-------------------------|------------------------|
| Aftaloxina                          | Hígado                  | Oral o inhalación      |
| 4-Aminobifenil                      | Vejiga                  | Inhalación, piel, oral |
| Arsénico                            | Piel, Pulmón            | Inhalación, piel, oral |
| Asbesto                             | Pulmón, Peritoneo       | Inhalación, oral       |
|                                     | Pleura, Tubo digestivo  |                        |
| Auramina                            | Vejiga                  | Inhalación, piel       |
| Benceno                             | Sistema hematopoyético  | Inhalación, piel       |
| Bencidina                           | Vejiga                  | Inhalación, piel, oral |
| Bes-clorometileter                  | Pulmón                  | Inhalación             |
| Cadmio                              | Próstata, Pulmón        | Inhalación, oral       |
| Cromo                               | Pulmón                  | Inhalación             |
| Clorometileter                      | Pulmón                  | Inhalación             |
| Minería del hierro                  | Pulmón                  | Inhalación             |
| 2 Naftil-amina                      | Vejiga                  | Inhalación, piel, oral |
| Niquel                              | Cavidad nasal, Pulmón   | Inhalación             |
| Cloruro de Vinilo                   | Hígado, Cerebro, Pulmón | Inhalación, piel       |

Fuente: Tomatis L. y cols. *Cancer Research* 38 : 877 - 885 ; 1970

El hombre circula entre estos ambientes en forma constante y en cada una puede estar expuesto a agentes cancerígenos importantes.

Brevemente señalaremos algunas evidencias del tipo epidemiológico para los ambientes domésticos y ocupacional.

La exposición a humo de tabaco es una típica exposición de riesgo en el microambiente doméstico y de la cual existen una gran gama de investigaciones que muestran el riesgo de cáncer para el que fuma y quienes lo rodean (10).

En el ámbito laboral, que desarrollaremos en extenso en un próximo número, existen pruebas categóricas en estudios epidemiológicos, del peligro que representan ciertas sustancias. Por ejemplo, la relación entre asbesto y cáncer de pulmón y de pleura (11); la exposición a cloruro de vinilo y cáncer hepático (angrosarcoma hepático) (12).

En la tabla 2 se presentan algunos de los más importantes hallazgos en este campo.

En cuanto al ambiente comunitario, las investigaciones epidemiológicas se han orientado a la búsqueda de la participación de polutantes atmosféricos e hídricos en la ocurrencia de estas enfermedades.

#### **POLUCION ATMOSFERICA Y CANCER**

El argumento de que la polución atmosférica puede ser un factor de riesgo cancerígeno para el hombre, se basa principalmente en una mayor frecuencia de cáncer del aparato respiratorio en zonas urbanas, una potenciación del riesgo provocado por el cigarrillo en quienes viven en zonas más intensamente contaminadas y una asociación entre los índices de contaminación atmosférica y la tasas de incidencia de cáncer pulmonar para diversas zonas geográficas.

En las tablas 3-4 se presentan las tasas de mortalidad por cáncer para sectores urbanos y rurales, encontradas en diversos estudios.

**TABLA 3**  
**EL FACTOR URBANO EN LA DISTRIBUCION DEL CANCER PULMONAR**  
**EN LOS ESTADOS UNIDOS**  
**TASAS DE MORTALIDAD x 10<sup>05</sup>**

| Autor, año y localidad                     | Tasas Urbanas   | Tasa Rural  | U/R          |
|--|-----------------|-------------|--------------|
| Hoffman y Gillien (1954)<br>Estados Unidos | 22.3            | 12.3        | 1.81         |
| Griswald et al (1955)<br>Connecticut       | 31.2            | 17.8        | 1.75         |
| Levin et al (1960)<br>New York State       | H 29.2<br>M 3.2 | 15.2<br>1.3 | 1.92<br>2.50 |
| Zimmerg Haenszel (1956)<br>Iowa            | H 32.8<br>M 9.0 | 12.1<br>6.3 | 2.71<br>1.43 |

Fuente: Ver referencia bibliográfica N° 3.

**TABLA 4**  
**ESTUDIOS DE COHORTE, MORTALIDAD POR CANCER PULMONAR**  
**Y SITIO DE RESIDENCIA**

| Autor, año y localidad      | Tasas de mortalidad x 10 <sup>5</sup> estandarizadas por edad<br>y consumo diario de cigarrillos |             |           |           |
|-----------------------------|--|-------------|-----------|-----------|
|                             | No fumadores   | 1/2 paquete | 1 paquete | 1 paquete |
| Bueel (1967)                |  |             |           |           |
| 1. Los Angeles              | 28   | 77          | 135       | 226       |
| 2. Bahía Sn. Francisco      | 44   | 77          | 135       | 226       |
| 3. Otros condados           | 11   | 61          | 125       | 138       |
| (1 - 2/3)                   | (3.3)  | (1.3)       | (1.1)     | (1.6)     |
| Hammond y Horn (1958)       | No fumadores   | Fumadores   |           |           |
| 1. Ciudades de 50.000 h.    | 14.7   | 85.2        |           |           |
| 2. Ciudades 10.000 - 50.000 | 9.3  | 10.9        |           |           |
| 3. Ciudades 10.000          | 4.7  | 71.7        |           |           |
| 4. Areas rurales            | 0.0  | 85.2        |           |           |
| (1/4)                       | (-)  | (1.3)       |           |           |
| Cederlöf et al (1975)       | Consumo de cigarrillos por día   |             |           |           |
| Hombres                     | 0  | 1-7         | 8-15      | 16 -      |
| 1. Estocolmo, Gotteburgo    | 0  | 46          | 106       | 65        |
| 2. Otras ciudades           | 10   | 15          | 55        | 173       |
| 3. Areas rurales            | 16   | 0           | 27        | 70        |
| (1/3)                       | (-)  | (-)         | (3.9)     | (0.9)     |

Fuente: Ver referencia bibliográfica N° 3.

En general, en estos trabajos no ha existido un control de la variable hábito de fumar, que pudiese ser más frecuente en zonas urbanas.

Sin embargo, es llamativo el riesgo más elevado para estas áreas.

Cuando se ha efectuado un análisis controlando la poderosa variable de confusión que es el cigarrillo, en algunos estudios, no se aprecia un exceso de mortalidad para los sectores urbanos.

Numerosas partículas orgánicas y compuestos gaseosos encontrados en el ambiente aéreo han mostrado actividad carcinogénica en estudios experimentales.

La principal fuente de partículas orgánicas con la citada característica, provienen de la combustión incompleta de combustibles fósiles y otros hidrocarburos orgánicos. Los más estudiados han sido los hidrocarburos aromáticos policíclicos, sin embargo otras fracciones particuladas han mostrado una potente acción cancerígena, entre ellas debemos mencionar a compuestos oxigenados extraordinariamente activos y de gran afinidad por los ácidos nucleicos: hidrocarburos heterocíclicos, epóxidos, peróxidos, aldehidos y cetonas (3).

La fuente de los compuestos oxigenados está constituida preferentemente por combustión de la madera, volatilización y combustión de productos del petróleo y uso industrial de plástico.

Finalmente, entre los compuestos gaseosos no aromáticos y de los cuales se sospecha una acción cancerígena tenemos a vapores de: benceno y tetracloruro de carbono, las fuentes principales de estas sustancias en los Estados Unidos son: naturales (66%) y las emisiones de vehículos (18%).

En general podríamos decir que los resultados epidemiológicos, dan una evidencia indirecta de la asociación entre contaminación atmosférica y cáncer, ya que es difícil evaluar cuantitativamente la exposición de los sujetos, existen múltiples contaminantes, que pueden interactuar, y además es muy difícil establecer una relación causa efecto, para un proceso patológico cuyo período de latencia, (que va desde la exposición a la detección de la enfermedad) es de años a decenas de años. Por último, el control de innumerables variables que también pueden ser causa del cáncer, requieren de estudios analíticos complejos que son prácticamente inexistentes (3).

## POLUCION HIDRICA Y CANCER

A pesar de que la calidad del agua potable en países desarrollados es óptima, existe una creciente preocupación sobre la presencia de algunos contaminantes del agua, que pudiesen estar contribuyendo en cierta medida a la carcinogénesis ambiental.

Para una constatación epidemiológica, se plantean similares problemas a los anotados para el estudio de la contaminación atmosférica, de ahí que la gran mayoría de los trabajos en este campo son de tipo ecológico o de asociación.

Estos consisten en relacionar las tasas de incidencia de cáncer en general o por sitio específico para diversas zonas geográficas y las correspondientes concentraciones de contaminantes u otras características del agua de las mismas zonas.

Las principales variables analizadas han sido: asbesto, dureza del agua, metales, nitratos, fluoruros y compuestos orgánicos.

Los resultados más llamativos de estos estudios ecológicos, han sido la correlación positiva entre una mayor concentración de arsénico y tasa de mortalidad por cáncer de piel (13) (14); concentración de nitratos y cánceres del tracto digestivo, especialmente estómago (15) (16).

Un alto grado de interés han suscitado algunos trabajos que han señalado una asociación positiva entre compuestos orgánicos (Trihalometanos) provenientes del proceso de cloración y tasas más alta de mortalidad por cáncer de vejiga y estómago (17). Ver tabla 5.

Por cierto existen resultados que no corroboran lo anterior y siempre persisten las críticas lógicas para estos diseños de investigación, que no han considerado como unidad de análisis al individuo (18).

Hay una enorme cantidad de variables no consideradas y que bien pueden ser la causa real de una mayor ocurrencia de determinados cánceres en ciertas regiones, basta pensar en hábitos o costumbres alimentarias, exposiciones ocupacionales, la no consideración del tiempo de latencia, etc.

## CONCLUSION.

No obstante las críticas planteadas, es importante, no soslayar las evidencias y evitar una actitud

**TABLA 5**  
**ESTUDIOS EPIDEMIOLOGICOS SOBRE CANCER Y CALIDAD DEL AGUA POTABLE**

| Autor, año, país                   | Tipo de estudio<br>Tipo de datos | Variable estudiada   | Tipo de<br>cáncer                               | Principal<br>resultado  |
|------------------------------------|----------------------------------|--|---|---|
| <b>Asbesto</b>                     |                                  |  |   |   |
| Mason et al 1974<br>USA            | Ecológico                        | Concentración de<br>fibras baja o cero<br>y alta                 | Sitios espe-<br>cífico.                         | NC  |
| Levy et al 1976<br>USA             | Ecológico                        | Concentración de<br>fibras baja o cero<br>y alta.                | Sitio<br>específico.                            | Gastrointestinal<br>NC  |
| Wigle 1977<br>Canadá               | Ecológico                        | Concentración baja<br>posible y alta<br>reconocidamente<br>alta. | Total sitio<br>específico                       | NC<br>NC  |
| Kanarek 1978<br>USA                | Ecológico<br>Incidencia          | Recuento de fibras   | Total<br>Sitio espe-<br>cífico                  | NC<br>Pulmón +<br>Páncreas +<br>Peritoneal +                    |
| <b>Dureza</b>                      |                                  |  |   |   |
| Schroeder 1960<br>USA              | Ecológico<br>Mortalidad          | Aguas duras  | Total<br>Sitio específico                       | ( - )<br>Aparato<br>Respiratorio                                |
| Crauford et al 1968<br>Reino Unido | Ecológico<br>Mortalidad          | Dureza promedio  | Total<br>Sitio ese<br>específico                | ( - ) M<br>Estómago (-)<br>Utero (-)<br>Pulmón (-) M<br>Mama NC |
| Sauer 1970<br>USA                  | Ecológico<br>Mortalidad          | Dureza promedio  | Total   | ( - )   |
| Stocks 1973<br>Reino Unido         | Ecológico                        | Dureza (7 niveles)   | Gastroenterológicos<br>Vejiga, Mama y Próstata. | NC  |
| <b>Metales</b>                     |                                  |  |   |   |
| Bergoglio 1964<br>Argentina        | Ecológico                        | Areas con arsénico   | Sitio espe-<br>cífico                           | Piel +  |
| Tseng 1968<br>Taiwan               | Prevalencia                      | Arsénico 3 niveles   | Sitio espe-<br>cífico                           | Piel +  |
| Berg y Burbank 1972<br>USA         | Ecológico                        | As, Be, Cd, Cr, Co,<br>Fe, Ni y Pb                               | Sitio espe-<br>cífico                           | Piel NC<br>Otros sitios<br>(28)                                 |

**Nitratos**

|                                |                         |  |                                 |   |
|--------------------------------|-------------------------|--|---------------------------------|---|
| Hrel et al 1973<br>Reino Unido | Ecológico<br>Mortalidad | Niveles bajos y<br>altos de NO <sub>3</sub>                                | Total<br>Sitio espe-<br>cífico. | ( - )<br>Estómago ) +                   |
| Cuello et al 1976<br>Colombia  | Caso-control            | Concentración  | Sitio espe-<br>cífico           | Estómago +                              |
| Geleperin et al 1976<br>USA    | Ecológico<br>Mortalidad | Niveles de nitrato<br>bajo y alto en prome-<br>dio constantemente<br>alto. | Total<br>Sitio espe-<br>cífico  | NC<br>Esófago<br>Colon y estómago<br>NC |
| Zaldívar 1977<br>Chile         | Ecológico<br>Mortalidad | Cantidad de nitrato<br>como fertilizante<br>por provincia.                 | Sitio espe-<br>cífico           | Estómago +                              |

**Fluoruros**

|  |                         |                                       |                       |   |
|--|-------------------------|---------------------------------------|-----------------------|---|
| Nixon y Carpenter<br>1974<br>Reino Unido | Ecológico<br>Mortalidad | Contenido de fluoru-<br>ros naturales | Total                 | NC  |
| Kinlen 1975<br>Reino Unido               | Ecológico<br>Incidencia | 4 niveles de plomos                   | Sitio espe-<br>cífico | Digestivo NC<br>Urinario NC<br>Tiroides NC<br>Mama NC |
| Oldham y Novell 1977<br>USA              | Ecológico<br>Mortalidad | Fluoración<br>Artificial<br>si, no    | Total                 | NC  |

**Compuestos orgánicos** (En general se compara sitios con aguas superficiales y profundas).

|                          |                         |  |                                |  |
|--------------------------|-------------------------|--|--------------------------------|--|
| Kuzma et al 1977<br>USA  | Ecológico<br>Mortalidad | Aguas profundas /<br>Aguas superficiales | Total<br>Sitio espe-<br>cífico | (+) H<br>Estómago +<br>Vejiga +<br>Otros sitios NC         |
| Harris et al 1977<br>USA | Ecológico<br>Mortalidad | % de población con<br>agua superficial   | Total<br>Sitio espe-<br>cífico | (+) H<br>Estómago +<br>Vejiga +<br>Esófago y<br>Páncreas + |

**Compuestos orgánicos** (Utilizando datos sobre exposición)

|                          |                         |  |                         |   |
|--------------------------|-------------------------|--|-------------------------|---|
| Mc Cabe 1975<br>USA      | Ecológico<br>Mortalidad | Niveles de cloro-<br>Trihalometanos<br>Carbón orgánico | Total<br>Total<br>Total | (+)<br>(+)<br>NC  |
| Cantor et al 1978<br>USA | Ecológico<br>Mortalidad | Cloroformo<br>Trihalometanos (THM)<br>Bromuro de THM   | Sitio espe-<br>cífico   | Riñón (+)<br>Estómago (+)<br>Vejiga (+)<br>linfomas (+) |

| Hogan et al 1979<br>USA | Ecológico<br>Mortalidad | Cloroformo | Total<br>Sitio espe-<br>cífico | NC<br>Colon (+)<br>Recto (+)<br>Vejiga (+)<br>Otros<br>sitios NC |
|-------------------------|-------------------------|------------|--------------------------------|--|
|-------------------------|-------------------------|------------|--------------------------------|--|

NC = No concluyentes  
 (+) = asociación positiva  
 (-) = asociación negativa  
 H = Hombres  
 M = Mujeres

Fuente: Ver referencia N°3.

escéptica, muchos de los contaminantes atmosféricos e hídricos han sido claramente identificados como mutagénicos o carcinogénicos en pruebas experimentales animales y en los denominados test rápidos y debe anotarse que todas las sustancias que la Agencia Internacional de Investigación ha considerado con pruebas suficientes para ser calificadas como carcinógenas para el hombre, son a su vez mutagénicas en pruebas experimentales rápidas (19).

Especialmente en países como el nuestro, sería altamente deseable que además de lograr una superación de la contaminación bacteriológica del agua y disminución de la contaminación atmosférica de centros densamente poblados se establecieran las formas de vigilancia epidemiológica de los efectos crónicos de estas situaciones de contaminación ambiental.

#### REFERENCIAS.

- Higginson, J.; Muir, C.S.: Environmental carcinogenesis: Misconceptions and limitations to cancer control. *JNCI* 63: 1291 - 1298, 1979.
- Doll, R.; Peto, R.: The causes of cancer: Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *JNCI* 66: 1192 - 1308; 1981.
- Shy, C.; Struba, R.J.: Air and water pollution. En: Schottenfeld y Fraumeni J. (Jr) eds: Cancer epidemiology and prevention. W.B. Saunders Company Philadelphia págs. 336-363, 1981.
- Wiesburger, J.H.; Raineri, R.: Dietary factors and aethiology of gastric cancer. *Cancer Res.* 35: 3469-3474, 1975.
- Miller, E.C.: Studies on the formations of protein-bound derivates of 3-4 benzo (a) pyrene in the epidermal fractions of mouse skin. *Cancer Res.* 11: 100-108, 1951.
- Magee, P.N.; Barnes, J.: Induction of kidney tumours in the rat with dimethyl nitrosamine. *Journal of Path. and Bact.* 84: 19-31, 1956.
- Wiesburger, J.H.; Williams, G.M.: Metabolism of chemical carcinogens. En: Becher, F.F. ed. *Cancer I Etiology: chemical and physical carcinogenesis.* Plenum Press. Nueva York, págs. 185-234, 1975.
- Mulvihill, J.J.: Genetic repertory of human neoplasia. En: Mulvihill, J.J.; Miller, R.W.; Fraumeni J. F. (Jr) eds. *Genetics of human cancer,* Ravon Press, Nueva York, págs. 137-143, 1977.
- Purtilo, D.T.; Paquin, L.; Gindhart, T.: Genetics of neoplasia impact of ecogenetics on oncogenesis. *Am. J. Pathol.* 91: 609-688, 1978.
- IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to human tabacco smoking. Vol. 38, IARC Lyon France, 1986.
- Enterline, P.E.; Kendrick, M.: Asbestos-dust exposures at various levels and mortality. *Arch. Eviron Health* 15: 181-186, 1967.
- Waxweiler, R.J.; Stringer, W.; Wagoner, J.: Neoplastic risk among workers exposed to vinyl chloride. *Ann. NY Acad. Sci.* 271: 40-48, 1976.
- Bertoglio, R.M.: Mortalidad por cáncer en zonas de aguas arsenicales de la Provincia de Córdoba, República Argentina. *Prensa Med. Argent.* 51: 994-998, 1964.
- Tseng, W.P.; Chu H.M.; How, S. et.al.: Prevalence of skin cancer in an endemic area of chronic arsenicism in Taiwan. *JNCI* 40: 453-463, 1986.
- Cuello, C.; Correa, P.; Haenszel, W. et.al.: Gastric cancer in Columbia. *JNCI* 57: 1015-1020, 1976.
- Geleperin, A.; Moses, V.; Fox, G.: Nitrates in water supplies and cancer. *Illinois Med. J.* 149: 251-253, 1976.
- Cantor, K.P.; Hoover, R.; Mason, T.J. et.al.: Associations of cancer mortality with halomethanes in drinking water. *JNCI* 61: 979-985, 1978.
- Hogan, M.D.; Chi, P.; Mitchell, T. et.al.: Association between chloroform levels in finished drinking water supplies and various site - specific cancer mortality rates. *J. Environ Pathol. Toxicol.* 2: 873-873, 1979.