

DEJAR DE FUMAR: FACTOR PROTECTOR DE CÁNCER GÁSTRICO

*Eduardo Castaño Molina**
*Hernán Parra Sánchez***

Recibido en julio 16 de 2007, aceptado en septiembre 28 de 2007

Resumen

El cáncer gástrico (CG) es una de las mayores causas de muerte en la población colombiana. Su incidencia es variable y se han identificado zonas de alto riesgo, entre ellas el departamento de Caldas y en especial Manizales. En esta patología de etiología compleja se hallan comprometidos factores externos e internos. Entre los externos están las exposiciones ocupacionales y/o ambientales a compuestos carcinogénicos o procarcinógenos. Uno de ellos es el humo del cigarrillo y por ello se exploró su posible asociación con el riesgo a CG. Se estudiaron los casos nuevos de CG que se presentaron durante 18 meses en el Hospital de Caldas. De ellos, 65 reunieron los criterios de inclusión y se aparearon con 65 controles. Se colectó la información haciendo énfasis en el tabaquismo. Se evidenció asociación significativa entre el hábito de fumar y el riesgo a CG (OR=2,1, p=0,035). También se halló asociación significativa entre el CG y los estratos socioeconómicos medio y bajo (p=0,000). En conclusión, estos resultados sugieren que dejar de fumar protege del riesgo a desarrollar CG; aunque también existen otros factores de riesgo endógenos y exógenos que inciden en la presentación de este tipo de cáncer que no fueron explorados en este estudio.

Palabras clave

Cáncer gástrico, tabaquismo, estrato socioeconómico, Colombia.

QUIT SMOKING: PROTECTION FACTOR TO GASTRIC CANCER

Abstract

Gastric cancer (GC) is one of the major causes of death in the Colombian population. Its incidence is variable and high risk zones have been identified, among them the department of Caldas, and especially Manizales. In this pathology of complex etiology external and internal factors are found. Among the external factors are the occupational and/or environmental exhibitions to carcinogenic or procarcinogens compounds. One of them is cigarette smoke, and therefore its possible association with GC risk was explored. The new cases of GC that arose in 18 months in the Hospital de Caldas were studied. From these, 65 met the inclusion criteria and were matched with 65 controls. The information was collected emphasizing the smoking activity. Significant association was demonstrated between the smoking habit

* Licenciado en Biología y Química, Magíster en Genética Humana. Universidad de Caldas. Universidad Autónoma de Manizales. Manizales, Colombia. E-mail: eduardo.castano@ucaldas.edu.co

** Licenciado en Biología y Química, Maestría en Ciencias Económicas. Universidad Autónoma de Manizales. Universidad Nacional de Colombia. Manizales, Colombia. E-mail: hparrasa@unal.edu.co

and the risk to GC (OR=2,1, p=0,035). Also significant association was found between GC and the middle and low socioeconomic stratum (p=0,000). In conclusion, these results suggest that quitting smoking is a protector factor to the risk of developing GC; although there are other endogenous and exogenous risk factors that impact the presence of this type of cancer that were not explored in this study.

Key words

Gastric cancer, smoking, socioeconomic stratum, Colombia.

DEIXAR DE FUMAR: FATOR PROTETOR DE CÂNCER GÁSTRICO

Resumo

O câncer gástrico é uma das maiores causas da morte na população colombiana. Sua incidência é variável e tem identificado zonas de alto risco, entre elas o estado de Caldas e em especial Manizales. Em está patologia de etimologia complexa encontram-se comprometidos fatores externos e internos. Entre os externos estão as exposições ocupacionais e/ou ambientais a compostos carcinogênicos ou procarcinogênicos. Uno de eles é o fumo do charuto e por esta razão explorou-se a sua possível associação com o risco a CG. Estudaram se os casos novos de CG que apresentaram se durante 18 meses no hospital de Caldas. De eles, 65 reuniram os critérios de inclusão e emparelhou-se com 65 controles. Coletou-se a informação fazendo ênfase em tabagismo. Evidencia-se a associação significativa entre o hábito de fumar e o risco a CG (OR=2,1,0.035). Também encontraram-se uma associação significativa entre o CG e os estratos socioeconômicos médios baixos (p=0.000). Em conclusão, estes resultados sugerem que deixar de fumar protege do risco a desenvolver CG; porém também existem outros fatores de risco endógeno e exógeno que incidem na apresentação deste tipo de câncer que no foram explorados neste estudo.

Palavras Chave

Câncer gástrico, tabagismo, estrato socioeconômico, Colômbia.

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico (CG) es una de las mayores causas de muertes por cáncer a nivel mundial, a pesar de que su incidencia ha ido declinando en los últimos años (1). En Colombia el CG se ha convertido en un problema de salud pública, debido a que ocupa el primer lugar entre las causas de muerte por cáncer; en el año 2002 las tasas de mortalidad fueron: 27,8/100.000 hombres y 15,7/100.000 mujeres (2). La distribución geográfica es heterogénea y predomina en las zonas altas de las cordilleras (3), entre las que se encuentra el departamento de

Caldas, cuya capital (Manizales) registra elevadas tasas de mortalidad por CG, y ha sido la primera causa de muerte por cáncer en los últimos años; para 2005 por ejemplo, fueron 17,5 muertes por 100.000 habitantes (Secretaría de Salud Pública de Manizales, 2005).

El CG es multicausal, y en su etiología participan factores externos e internos con potencial para desencadenar respuestas anormales en las células o interferir en sus procesos normales de proliferación. Entre los factores externos se encuentran el consumo de sal, la infección por *Helicobacter pylori*, la exposición ocupacional o ambiental

a xenobióticos, tales como los hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAPs), aminas aromáticas heterocíclicas (AAHs) y compuestos nitrogenados (CN), entre otros. Muchos de los últimos compuestos mencionados se encuentran en el humo de cigarrillo, y al ser metabolizados por el organismo mediante la participación de enzimas de oxidación y conjugación generan metabolitos altamente reactivos, con capacidad genotóxica. En respuesta a estos daños, se inducen los mecanismos reparadores, que no siempre son eficientes y a veces se dejan escapar defectos que ocasionan mutaciones; y si éstas ocurren en genes que controlan el ciclo celular, comprometen su progresión normal.

Con este estudio se exploró si en esta población, hay una posible asociación entre el hábito de fumar con el riesgo a desarrollar CG, debido a que es un hábito muy común en esta población y a que estudios previos en otras poblaciones sugieren una predisposición a la enfermedad asociada con la exposición a estos factores externos en los que hay presencia de HAPs, AAHs y CN (4, 5). De ser así, se deben realizar campañas más eficaces que conduzcan a disminuir el consumo del cigarrillo, no sólo con el fin de reducir el riesgo a cáncer de pulmón, sino que al mismo tiempo eviten un posible factor de riesgo a desarrollar CG.

MATERIALES Y MÉTODOS

Población de estudio: durante 18 meses, se colectaron los casos nuevos de CG que se presentaron en el Hospital de Caldas de la ciudad de Manizales. Todos los participantes conocieron *a priori* los objetivos de esta investigación y se les motivó a participar en ella. Inicialmente se obtuvieron 75 pacientes con diagnóstico clínico-endoscópico de CG; 4 de ellos no aceptaron participar y 6 no reunieron los criterios de inclusión (o bien porque no se confirmó la neoplasia por estudios de anatomía patológica, o tenían antecedentes familiares de cáncer). Los 65 pacientes restantes leyeron y firmaron un protocolo de consentimiento

informado aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad de Caldas, y reunieron los siguientes criterios de inclusión: a) Afectados por neoplasia gástrica primaria diagnosticada histopatológicamente. b) Procedentes de la misma región. c) Sin otra neoplasia concomitante. d) Sin historia de otras enfermedades crónicas inflamatorias tales como asma, artritis, úlcera gástrica; o enfermedades sistémicas. Los casos fueron pareados con 65 controles, que reunieron los siguientes criterios de inclusión: a) Sin historia personal, ni familiar de cáncer, para tratar de evitar los casos que tengan un posible componente genético. b) Pertenecientes a la misma comunidad y c) Sin antecedentes de enfermedades crónicas inflamatorias, ni sistémicas.

Se aplicó un cuestionario estandarizado a los pacientes y controles, para registrar los datos personales, variables demográficas e información acerca de la historia clínica y hábitos, especialmente en relación al tabaquismo. La mayor parte de los estudios de anatomía patológica, se hicieron en el Instituto Caldense de Patología, y los tumores encontrados se clasificaron de acuerdo a Lauren en dos grandes tipos: cáncer gástrico de tipo intestinal (CGI) y cáncer gástrico de tipo difuso (GCD).

En cuanto consumo de cigarrillo, la población se estratificó en cuatro categorías (6): no fumadores, fumadores ocasionales (1-20 paq/año), fumadores moderados (21-40 paq/año) y fumadores excesivos (> 40 paq/año) (Tabla 1). A los exfumadores (aquellos que habían dejado el hábito dos años antes de este estudio) se consideraron no fumadores.

Análisis estadísticos: para evaluar la homogeneidad de la muestra con respecto a la variable edad, se hicieron las pruebas de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, de Shapiro-Wilk. Una vez verificada la homogeneidad se aplicó una prueba t para igualdad de medias y la prueba de Mantel-Haenszel para corroborar la homogeneidad. Se aplicaron pruebas de Chi cuadrado para evaluar asociación, y se calcularon los OR con un intervalo de confianza al 95%. El

valor de p se considera significativo si su valor es menor de 0,05. Los análisis se hicieron en plataforma de SPSS 12.0.

RESULTADOS

La Tabla 1 muestra la distribución por grupos de edad, género, consumo de tabaco, de casos y controles. Dada la baja frecuencia del subtipo tumoral CGD, se consideró para el análisis estadístico los datos globales de CG, en los que se incluyen ambos subtipos tumorales.

El promedio de edad de casos fue de 53,6 años, tanto para mujeres como para hombres, y con una mayor frecuencia de afectados en el grupo de 61 o más años (33,8%) (Tabla 1). No se encontró asociación significativa con ninguno de los géneros; pero sí una mayor incidencia en hombres, con una relación de 1,7 a 1 (Tabla 1).

Se encontró asociación significativa entre el consumo de tabaco y el riesgo a desarrollar CG (OR=2,1, IC95%, 1,06-4,4, $p=0,035$), y el riesgo se hace más evidente a mayor consumo (OR=5,6, IC95%, 1,8-17,6, $p=0,002$).

DISCUSIÓN

Como en las zonas de alto riesgo, en esta población predomina el cáncer gástrico de tipo intestinal (CGI) (75,4%) (datos no mostrados), y afecta **más a los hombres, sobre todo de edad avanzada**. La edad promedio mundial de los afectados por CG, oscila entre 61 y 70 años (7, 8); y en este estudio también se encontró más afectado el grupo etáreo de más de 61 años (33,8%); pero preocupa que más de la mitad de los casos está entre los 41 y 60 años (53,8%), lo que sugiere que esta población es vulnerable, o bien por susceptibilidad genética o por exposición a factores de riesgo desde edades tempranas, o una combinación de ambos, que promueven el desarrollo del CG y convierten al departamento de Caldas en una zona epidémica para el mismo.

El promedio de edad de los afectados por CG fue de 53,6 años con una desviación de 11,4 (Tabla 1); y no se hallaron diferencias significativas con un estudio realizado en el departamento de Antioquia (9). El cáncer es una patología asociada con el envejecimiento, etapa durante la cual los procesos fisiológicos no son tan eficientes, disminuyen los mecanismos de protección y reparación de la mucosa gástrica (10); y con la edad se hacen más notables los efectos nocivos de factores de riesgo ambientales o por estilos de vida desfavorables, que inciden sobre la eficacia de los procesos celulares, y a su vez van ocurriendo cambios en el genoma que ocasionan alteraciones genéticas o epigenéticas, como la hipo e hipermetilación, que eventualmente pueden participar en el desarrollo y progresión de un cáncer (11). Aunque la edad es un factor de riesgo general para el desarrollo de neoplasias, en este estudio se encontró una tendencia a presentarse con mayor frecuencia en los adultos mayores, efecto que no es muy notorio dada la alta incidencia de CG en población madura (Tabla 1).

La incidencia de CG fue mayor en la población masculina, con una relación 1,7/1,0; pero no es una asociación estadísticamente significativa ($p=0,58$). Esta tendencia del CG a afectar más el sexo masculino, se podría explicar en parte por el hecho de que los hombres están más expuestos a factores ambientales nocivos, bien sea ocupacionales o por estilos de vida (tabaquismo, el consumo de licor, dieta) y poseen mayor masa corporal hepática (12). Otra razón podría ser que en tejidos gástricos normales femeninos se ha encontrado significativamente mayor actividad de las enzimas detoxificadoras y en los masculinos mayor actividad de las activadoras (13), lo que confiere a las mujeres mayor capacidad de eliminar tóxicos y a los hombres mayor producción de especies reactivas; y es posible que también estén comprometidas diferencias hormonales (14).

El riesgo global de CG entre los fumadores es del orden de 1,5-1,6, comparado con los no fumadores.

Se estima que el número anual de casos de CG atribuibles al humo del cigarrillo en todo el mundo es de 80.000 (11%), cifra mayor a la estimada para otros cánceres asociados al tabaquismo, como lo son el pancreático y el renal (15). En esta población se encontró asociación entre este hábito y el riesgo a CG, (OR=2,1, IC95%:1,06–4,4, p=0,035); y en los mayores consumidores, más de 40 paquetes al año (16), el riesgo se incrementa debido a una mayor concentración de genotóxicos (OR=5,6, IC95%:1,8-17,6, p=0,002) (Tabla 1).

El mecanismo mediante el cual el humo del cigarrillo está implicado en el desarrollo de GC es incierto; pero se sabe que contiene más de 4.700 constituyentes químicos de los cuales al menos 60 son carcinógenos, entre ellos hidrocarburos aromáticos policíclicos (HAP), nitrosaminas (Ns), aminas aromáticas heterocíclicas (AAH), trazas de metales y también la nicotina (17), que podrían actuar por contacto directo con la mucosa gástrica o indirectamente a través del flujo sanguíneo (18). Se tienen indicios de que algunos derivados del cigarrillo están involucrados en la carcinogénesis gástrica humana, tales como el benzo[α]pireno, aminas aromáticas, nitrosaminas, como la 4-(metilnitrosamino)-1-(3 piridil)-1 butanona (NNK), y generadores de radicales libres (19-21). La nicotina ejerce un efecto mitogénico al activar la cascada de proteína quinasa regulada por señales extracelulares (ERK); induce la ciclooxigenasa-2 (COX-2), que es un marcador de inflamación en tejido tumoral; y al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (17). Otras evidencias moleculares de la acción del tabaquismo están dadas por el incremento de la actividad de las enzimas P450 (13); por los altos niveles de aductos en el ADN de fumadores afectados por CG (22); y que extractos de humo de cigarrillo inducen la sobreexpresión del protooncogén c-myc, y estimulan la proliferación celular (23). Además, la NNK induce aberraciones cromosómicas en ensayos *in vitro* (24), y evidencias clínicas indican que el humo de cigarrillo promueve la transición de lesiones gástricas precancerosas a lesiones

cancerosas (20, 25), y que el riesgo se incrementa con la intensidad y duración del hábito (18).

Muchos de los afectados manifestaron haber adquirido el hábito de tabaquismo durante la adolescencia y que llevan más de quince años fumando, por lo que este factor posiblemente esté comprometido con la aparición de esta patología, mediante los mecanismos antes expuestos. El hábito del tabaquismo es prevenible y hay que intervenir a la población joven que es la más vulnerable y establecer políticas que comprometan activamente a la comunidad para reducir al máximo esta conducta. Los jóvenes son más vulnerables a adquirir el hábito por influencias sociales, dado que es muy común que los padres, familiares o amigos cercanos, también fumen. Los padres fumadores, por ejemplo, no sólo están dando un mal ejemplo a sus hijos, sino que también les facilitan a sus hijos la adquisición del hábito, al dejar los cigarrillos al alcance de ellos y al contaminar su ambiente. Además, los medios publicitarios inducen a adquirir este hábito; y una vez que el adolescente empiece a fumar, puede perder rápidamente su autonomía sobre esta conducta y crearle dependencia, que con el tiempo va a causar deterioro en su salud y a su economía familiar.

En conclusión, los resultados encontrados sugieren que en esta población las exposiciones al tabaquismo son un factor de riesgo a desarrollar CG. El humo del cigarrillo no es el único causante del riesgo a CG (hay personas que no fuman y padecen la enfermedad), pero dejar de fumar es un factor protector del riesgo a CG, por lo que se deben hacer campañas más agresivas contra el tabaquismo, en las que participe activamente toda la comunidad. Además, se recomienda hacer un estudio más exhaustivo con mayor muestra poblacional para confirmar los resultados obtenidos e incluir otros factores ambientales y genéticos, que puedan estar comprometidos con el riesgo a CG en esta población. Toda esa información podría ser muy útil para establecer el impacto de los factores de sobre el CG e intervenirlos tempranamente, para

diseñar estrategias preventivas que conduzcan a disminuir la morbi-mortalidad causada por esta patología.

Las posibles limitaciones encontradas en este estudio son: -El tamaño de la muestra poblacional es pequeña y las frecuencias obtenidas en cada de las variables en estudio no alcanzan a tener un poder estadístico confiable, lo que se insinúa al obtener intervalos de confianza muy amplios. -La presencia de factores contundentes no estudiados, que pueden influir en el riesgo a CG, como la infección por *Helicobacter pylori*, la presencia de otros compuestos potencialmente

carcinógenos en la dieta, que al ser metabolizados generan genotóxicos (carnes ahumadas, pescado seco), el consumo de sal, ni de aquellos que son anticancerígenos. Otros factores contundentes no estudiados son los polimorfismos de genes implicados en el metabolismo de los xenobióticos presentes en tabaco, el licor y en los ambientes de los estrato socioeconómicos bajos. Los niveles reales de exposición no son muy precisos, y puede existir un sesgo en la información; es posible que al encuestar las personas afectadas magnifiquen o minimicen el grado de exposición al tabaquismo, lo que incide en los cálculos de los riesgos.

Tabla 1. Distribución de las variables sociodemográficas en controles y casos de CG.

Variablen	Controles n (%)	Total-CG n (%)	OR IC(95%)	p
Grupos de edad				
< 41 años	8 (12,3)	8 (12,3)	1,0	
41-50 años	21 (32,3)	21 (32,3)	1,0(0,3-3,1)	1,0
51-60 años	14 (21,5)	14 (21,5)	1,0(0,3-3,4)	1,0
61 y más	22 (33,8)	22 (33,8)	1,0(0,3-3,1)	1,0
TOTAL	65	65		0,76
Promedio edad	54,3±12,1	53,6±11,4		
Género				
Femenino	24 (36,9)	24 (36,9)		
Masculino	41 (63,1)	41 (63,1)		
TOTAL	65	65		0,58
Tabaquismo				
No fuman	34 (52,3)	22 (33,8)	1.0	
Poco (1-20 p/año)	6 (9,2)	8 (12,3)	2,1(0,6-6,7)	0,22
Moderado (21-40)	20 (30,8)	17 (26,2)	1,3(0,6-3,0)	0,52
Excesivo (>40)	5 (7,7)	18 (27,7)	5,6(1,8-17,6)	0,002
Total que fuman	31 (47,7)	43 (66,2)	2,1 (1,06-4,4)	0,035

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo fue apoyado por la Universidad de Caldas y la Universidad Autónoma de Manizales. Los autores expresan su gratitud al Hospital de Caldas, al Hospital Geriátrico “San Isidro” de Manizales, al Instituto Caldense de Patología,

al Instituto Oncológico de Caldas “ION”. A los pacientes, a los residentes del albergue del Hospital Geriátrico de Manizales y un agradecimiento especial a la Dra. Leonor Gutiérrez y Myriam Delgado por su apoyo incondicional en la toma de muestras y manejo de la base de datos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Archie, V; Kauh, J; Jones, D.V. Jr; Cruz, V; Karpeh, M.S. Jr; Thomas, C.R. Jr. Gastric cancer: Standards for the 21st century. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2006. 57: 123-31.
2. Jemal, A; Thomas, A; Murray, T; Thun, M. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2006. 52: 23-47.
3. Murillo, M.R.; Piñeros, P.M.; Hernández, S.G. Atlas de Mortalidad por Cáncer en Colombia 2003, Imprenta Nacional de Colombia. 2003.
4. Torres, M.M.; Acosta, C.P.; Sicard, D.M.; Groot, de Restrepo H. Genetic susceptibility and risk of gastric cancer in a human population of Cauca, Colombia. *Biomédica.* 2004. 24: 153-62.
5. Lindblad, M; Rodríguez L.A.; Lagergren, J. Body mass, tobacco and alcohol and risk of esophageal, gastric cardia, and gastric non-cardia adenocarcinoma among men and women in a nested case-control study. *Cancer Causes Control.* 2005. 3: 285-94.
6. Setiawan, V.W.; Zhang, Z.F.; Yu, G.P.; Li, Y.L.; Lu, M.L.; Tsai, C.J.; et al. GSTT1 and GSTM1 Null Genotypes and the risk of gastric cancer: a case-control study in a Chinese population. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2000. 9: 73-80.
7. Ye, W; Ekstrom, A.M.; Hansson, L.E.; Bergstrom, R; Nyren, O. Tobacco, alcohol and the risk of gastric cancer by sub-site and histologic type. *Int J. Cancer.* 1999. 83: 223-229.
8. Plummer, M; Franceschi, S; Muñoz, N. Epidemiology of gastric cancer. *IARC Sci Publ.* 2004. 157: 311-326.
9. Peláez, A; Ramírez, J.G.; Ruíz, A. Características y prevalencia de neoplasias malignas del tracto gastrointestinal en el departamento de Antioquia, Segundo semestre de 1996. *CES MEDICINA.* 1998. 12: 37-43.
10. Newton, J.L. Changes in upper gastrointestinal physiology with age. *Mech Ageing Dev.* 2004. 125: 867-870.
11. Suzuki, K; Suzuki, I; Leodolter, A; Alonso, S; Horiuchi, S; Yamashita, K; et al. Global DNA demethylation in gastrointestinal cancer is age dependent and precedes genomic damage. *Cancer Cell.* 2006. 9: 199-207.
12. Marchand, L.L.; Wilkinson, G.R.; Wilkens, L.R. Genetic and dietary predictors of CYP2E1 activity: a phenotyping study in Hawaii Japanese using chlorzoxazone. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1999. 8: 495-500.
13. Kim, H.S; Kwack, S.J.; Lee, B.M. Alteration of cytochrome p-450 and glutathione s-transferase activity in normal and malignant human stomach. *Journal of toxicology and environmental health, part a.* 2005. 68: 1611-1620.
14. Maguire, A; Porta, M; Sanz-Anquela, J.M.; Ruano, I; Malats, N; Piñol, J.L. Sex as a pronostic factor in gastric cancer. *European Journal of Cancer.* 1996. 32A: 1303-1309.
15. Tredaniel, J; Boffetta, P; Buiatti, E; Saracci, R; Hirsch, A. Tobacco smoking and gastric cancer: review and meta analysis. *Int J Cancer.* 1997. 72: 565-573.
16. Katoh, T; Nagata, N; Kuroda, Y; Itoh, H; Kawahara, A; Kuroki, N; et al. Glutathione S-transferase M1 (GSTM1) and T1 (GSTT1) genetic polymorphism and susceptibility to gastric and colorectal adenocarcinoma. *Carcinogenesis.* 1996. 17: 1855-1859.
17. Shin, V.Y.; Cho, C.H. Nicotine and gastric cancer. *Alcohol.* 2005. 35: 259-64.
18. González, C.A.; Pera, G; Agudo, A; Palli, D; Krogh, V; Vineis, P; et al. Smoking and the risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer.* 2003. 107: 629-634.

19. Correa, P. A human model of gastric carcinogenesis. *Cancer Res.* 1988. 48: 3554-60.
20. Mirvish, S.S. Role of N-nitroso compounds (NOC) and N-nitrosation in etiology of gastric, esophageal, nasopharyngeal and bladder cancer and contribution to cancer of known exposures to NOC. *Cancer Lett.* 1995. 93: 17-48.
21. Schoket, B; Phillips, D.H.; Kostic, S; Vincze, I. Smoking-associated bulky DNA adducts in bronchial tissue related to CYP1A1 MspI and GSTM1 genotypes in lung patients. *Carcinogenesis.* 1998. 19: 841-846.
22. Iwata, F; Zhang, X.Y.; Leung, F.W. Aggravation of gastric mucosal lesions in rat stomach by tobacco cigarette smoke. *Digest Dis Sci.* 1995. 40: 1118-1124.
23. Shin, V.Y.; Wang, H.Y.; Liu, E.S.; Koo, M.N.; Cho, C.H. Differential effects of cigarette smoke extracts on cell proliferation in gastric and colon cells. *Cancer Invest.* 2003. 2: 200-207.
24. Salama, S.A.; Abdel-Rahman, S.Z.; Sierra-Torres, C.H.; Hamada, F.A.; Au, W.W. Role of polymorphic GSTM1 and GSTT1 genotypes on NNK-induced genotoxicity. *Pharmacogenetics.* 1999. 9: 735-43.
25. Kneller, R.W.; You, W.C.; Chang, Y.S.; Liu, W.D.; Zhang, L; Zhao, L; et al. Cigarette smoking and other risk factors for progression of precancerous stomach lesions. *J Nat Cancer Inst.* 1992. 84: 1261-1266.