

pulmonary function tests & gas exchange parameters in north Indian patients. *Indian J Med Res.* 2007;126(3):193-8.

9. Færden K, et al. Hypersensitivity pneumonitis in a cluster of sawmill workers: a 10-year follow-up of exposure, symptoms, and lung function *Int J Occup Environ Health.* 2014;20(2):167-73.

10. Johnson JD, Theurer WM. A stepwise approach to the interpretation of pulmonary function tests. *Am Fam Physician.* 2014;89(5):359-66.

11. Washko GR, et al. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. *N Engl J Med.* 2011;364:897-906.

12. Marek K. Principles of work capacity assessment in occupational respiratory diseases. *Med Pr.* 2002;53(3):245-52.

13. Macke RA, et al. Parenchymal preserving anatomic resections result in less pulmonary function loss in patients with Stage I non-small cell lung cancer. *Cardiothorac Surg.* 2015. Available from: <https://cardiothoracicsurgery.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13019-015-0253-6>.

14. Perez T, Guenard H. Evaluation and follow up of hyperinflation in COPD. *Rev. Mal. Respir.* 2009;26(4):381-93.

15. Kitaguchi Y, et al. Pulmonary function impairment in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema with and without airflow obstruction. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2014;9:805-11.

16. Weitzenblum E, et al. Pulmonary function tests in chronic obstructive pulmonary disease. *Presse Med.* 2009;38(3):421-31.



УДК 616.24-007.272-036.1-006.6-07-037

Т.О. Перцева *,
Л.І. Конопкіна *,
В.М. Березовський **,
О.В. Мироненко *,
Л.А. Ботвінікова *,
Н.О. Абраменкова **

ХРОНІЧНЕ ОБСТРУКТИВНЕ ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ТА РАК ЛЕГЕНЬ: МУЛЬТИФОКУСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

*ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»
кафедра внутрішньої медицини I **

(в.о. зав. – к. мед. н. О.В. Мироненко)

вул. Батумська, 13, Дніпро, 49074, Україна

*кафедра медико-соціальної експертизи і реабілітації ФПО ***

(зав. – к. мед. н., доц. В.М. Березовський)

пл. Соборна, 14, Дніпро, 49005, Україна

SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»

*Department internal medicine N 1 **

Batumska str., 13, Dnipro, 49074, Ukraine

*Department of medical social expertise and rehabilitation ***

Soborna sq., 14, Dnipro, 49005, Ukraine

Ключові слова: *хронічне обструктивне захворювання легень, хронічне обструктивне захворювання легень професійної етіології, рак легень, аналіз особливостей перебігу, аналіз кількості летальних випадків*
Key words: *chronic obstructive pulmonary disease, chronic obstructive pulmonary disease of occupational etiology, analysis of course, analysis of amount of lethal cases*

Реферат. Хроническое обструктивное заболевание легких и рак легких: мультифокусный взгляд на проблему. Перцева Т.А., Конопкина Л.И., Березовский В.Н., Мироненко Е.В., Ботвинникова Л.А., Абраменкова Н.А. Вопросы относительно такой коморбидности, как хроническое обструктивное заболевание легких (ХОЗЛ) и рак легких, обсуждаются в научной литературе уже около 50 лет. Тем не менее, многие положения и на сегодняшний день все еще не ясны. Одни авторы высказываются в пользу того, что ХОЗЛ и

рак легких – это разные заболевания, которые могут иметь лишь общий этиологический фактор – табакокурение. Другие рассматривают ХОЗЛ как «предраковое» заболевание ввиду наличия как общих с раком легких патогенетических звеньев, так и сходных патоморфологических изменений. Нами был проведен анализ частоты возникновения рака легких у длительно (от 5 до 15 лет) наблюдавшихся больных ХОЗЛ сотрудниками кафедры внутренней медицины I Государственного учреждения «Днепропетровская медицинская академия Министерства здравоохранения Украины». Определены особенности течения ХОЗЛ у этой когорты больных. Также по результатам ежегодных отчетов профпатологической МСЭК Коммунального учреждения «Днепропетровский клинический областной центр медико-социальной экспертизы» проведен анализ количества смертельных исходов от рака легких у инвалидов вследствие ХОЗЛ профессиональной этиологии. Показано, что более чем у 7% длительно наблюдавшихся больных ХОЗЛ развился и рак легких. Все они были мужского пола, все были курильщиками с высоким индексом «пачка/лет», имели тяжелую бронхообструкцию и нерегулярно лечились. У инвалидов вследствие ХОЗЛ профессиональной этиологии также часто развивается рак легких. Эта когорта ежегодно является самой большой среди умерших с установленными профессиональными заболеваниями в Днепропетровской области. Сделаны выводы о том, что: 1) мужчины-курильщики, страдающие ХОЗЛ с выраженной бронхообструкцией и принимающие неадекватное медикаментозное лечение, составляют группу риска относительно развития у них рака легких; 2) ХОЗЛ именно профессионального генеза может считаться «предраковым» заболеванием.

Abstract. Chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: multifocus judgment on the problem. Pertseva T.O., Konopkina L.I., Beresovskiy V.N., Myronenko O.V., Botvinikova L.A., Abramenkova N.A.

Questions about such comorbidity as chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and lung cancer are discussed in the scientific literature already for about 50 years. Nevertheless, many statements are still not clear for today. Some authors argue that COPD and lung cancer are different diseases that can have only a common etiological factor – smoking. Others consider COPD as a "precancerous" disease due to the presence of both common with lung cancer pathogenetic links and similar pathomorphological changes. Staff members of the department of Internal Medicine 1 of the SE "Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine" analysed incidence of lung cancer in long-term (from 5 to 15 years) followed-up COPD patients. Specific features of the course of COPD in this cohort of patients were evaluated. Also, according to the results of the annual reports of the occupational pathology department of the municipal institution "Dnepropetrovsk clinical regional center of medical and social expertise", the analysis of the number of deaths from lung cancer due to COPD in disabled people of occupational etiology was made. It was shown that more than 7% of patients with COPD developed lung cancer. They all were males, all were smokers with a high "pack / year" index, had severe bronchial obstruction and were treated irregularly. Disabled people due to COPD of occupational etiology also often develop lung cancer. This cohort is annually the largest among the dead with established occupational diseases in the Dnepropetrovsk region. It is concluded that: 1) male-smokers suffering from COPD with severe bronchial obstruction and using inadequate medication constitute a risk group for developing lung cancer; 2) COPD of occupational genesis can be considered as a "precancerous" disease.

Питання стосовно поєднання хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) та раку легень обговорюються в науковій літературі вже близько 50 років. Перша публікація, присвячена цій коморбідності, відносить нас аж до 1968 року [5]. Незважаючи на те, що й на сьогодні все ще не існує єдиного погляду на можливу етапність розвитку раку легень у хворого на ХОЗЛ чи то на просту сумачію цих патологій, необхідно звернутись до накопичених певних беззаперечних наукових даних.

По-перше, це стосується впливу тютюнопаління на розвиток як ХОЗЛ, так і раку легень. З одного боку, фатальна роль тютюнопаління у формуванні ХОЗЛ вже давно встановлена [2, 8]. З іншого, показано, що зловживання тютюном є однією з основних причин виникнення багатьох онкологічних захворювань, серед яких рак легень посідає чи не найголовніше місце. Так, встановлено, що курці мають у 30 разів більш високий ризик розвитку раку, аніж некурці,

причому цей ризик підвищується пропорційно кількості цигарок, що викурюється щодня, та тривалості тютюнопаління. Ризик загинути від раку легень у людей, що викурюють протягом дня 1–2 пачки цигарок, вищий у 25–125 разів, аніж у некурців [13, 16]. Після відмови від куріння ризик виникнення раку легень знижується щороку по мірі того, як виростають нові клітини й заміщуються пошкоджені. У екс-курців ймовірність розвитку раку легень наближається до такої у некурців лише через 15 років після відмови від куріння.

Крім того, встановлено, що 50–70% хворих з уже діагностованим раком легень мають історію тютюнопаління, а багато хто з них хворіє й на ХОЗЛ.

Виходячи з отриманих даних, автори стверджують, що саме по собі ХОЗЛ навряд чи може трансформуватися в рак легень; найбільш імовірно, це різні хвороби, які, проте, можуть

розвиватись за умов дії одного й того ж фактора ризику.

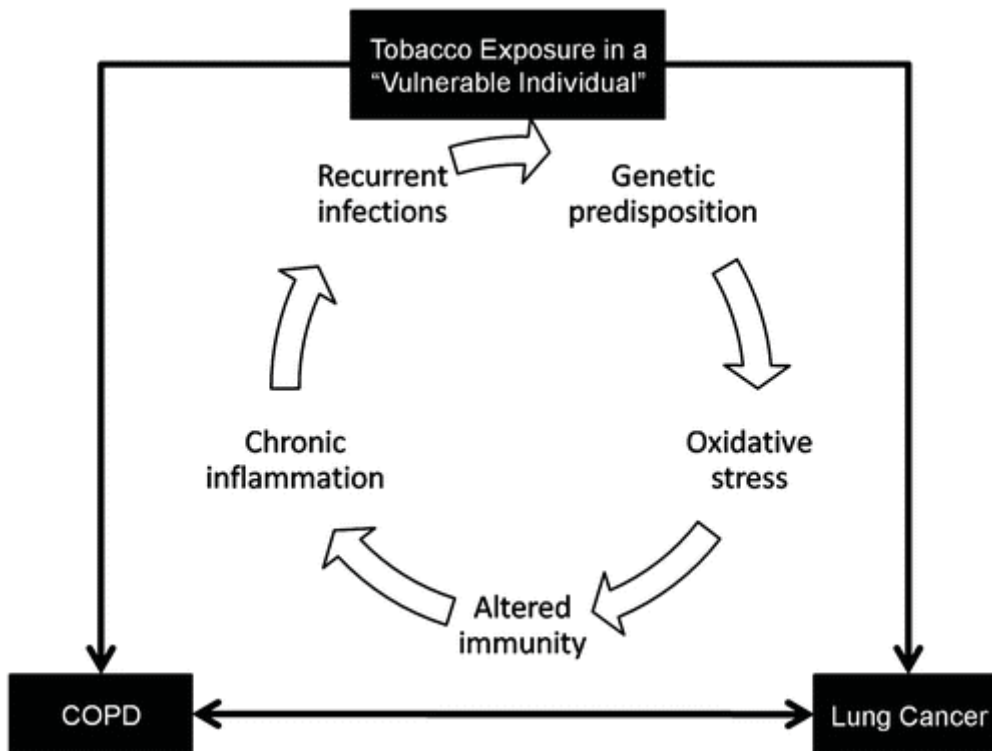
По-друге, існує теорія «передракових» захворювань. Онкологи, виділяючи групи ризику по формуванню раку легень, акцентують увагу інших клініцистів саме на хворих на ХОЗЛ, причому останні не завжди можуть бути курцями. Перше дослідження, датоване 1986 роком, у якому було вказано на високий ризик розвитку раку легень у хворих на ХОЗЛ, продемонструвало, що при ХОЗЛ з вираженою бронхіальною обструкцією (за рівнем ОФВ₁) ризик розвитку раку легень підвищується в 4,5 рази порівняно з курцями з нормальною вентиляційною функцією легень [15]. Аналогічні результати були отримані й пізніше [4, 11, 14].

Справа в тому, що «передракові» захворювання – це здебільшого хронічні, довготривалі (іноді протягом десятків років) захворювання, зазвичай – запального характеру, на тлі яких з різною частотою виникають злоякісні пухлини. Сам термін «передракові» означає, що ці хронічні процеси поступово призводять до заміщення нормальної слизової оболонки на змінену, диспластичну, в якій і виникають ракові клітини. Слід зауважити, що «передракові» захворювання не обов'язково призводять до раку;

показано, що ефективне лікування хронічних запальних процесів знижує ризик розвитку раку у пролікованих пацієнтів.

У зв'язку з існуючим уявленням про «передракові» захворювання цікаві результати гістологічного вивчення слизової оболонки бронхів при ХОЗЛ. Виявилось, що при тривало існуючому хронічному бронхіті, який є морфологічним компонентом ХОЗЛ, відмічається зменшення числа келихоподібних клітин, секретуючих слиз, та війчастих клітин, забезпечуючих очищення бронхів від потрапивших до легень часточок пилу. У слизовій оболонці бронхів з'являються ділянки дисплазії, а також метаплазії з ознаками багаторядного плоского епітелію. У всіх бронхах можна побачити поліпоподібні вирости, вкриті, як правило, метаплазованим епітелієм [3, 10, 12]. Саме ці зміни інакше як «передраковими» вважати не можна.

Протягом останніх років особливого значення набуває теорія єдиного патогенезу ХОЗЛ і раку легень, при якій тригером вважається тютюнопаління, що реалізує свою пошкоджуючу дію через такі механізми, як хронічне системне запалення, хронічна інфекція, оксидативний стрес, аутоімунні порушення та генетична предриспови́зність [6, 9] (рис.).



Патогенетичні механізми можливого поєднання ХОЗЛ та раку легень (цит. за [9])

Отже, у патогенезі обох захворювань ключову роль може відігравати дисрегуляція процесів

запалення зі спільними біохімічними й клітинними механізмами. Розуміння ролі спільних

клітинних і молекулярних факторів, ідентифікація цих біомаркерів, встановлення зв'язків між хронічною інфекцією, характерною для ХОЗЛ, хронічним запаленням і формуванням раку зрештою може допомогти в розробці нових терапевтичних стратегій щодо превенції та лікування раку легень.

Маючи тривалий (протягом 20 років) безперервний досвід ведення хворих на ХОЗЛ та спостерігаючи за багатьма з них понад 10 років, нами було поставлено за мету проаналізувати частоту виникнення раку легень у цієї когорти хворих та визначити особливості перебігу ХОЗЛ, на тлі якого в подальшому й виник раку легень; іншою метою було провести аналіз кількості смертельних випадків від раку легень у інвалідів внаслідок ХОЗЛ професійної етіології за результатами звітів профпатологічної МСЕК.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження було проведено у двох напрямках: 1) аналіз частоти виникнення раку легень у хворих на ХОЗЛ, які протягом тривалого часу (від 5 до 15 років) спостерігались співробітниками кафедри внутрішньої медицини 1 Державного закладу «Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України» (ДЗ «ДМА МОЗ України»), та ретроспективний аналіз особливостей перебігу ХОЗЛ у осіб, які захворіли на рак легень; 2) аналіз показників смерті інвалідів внаслідок ХОЗЛ професійної етіології, які померли від раку легень у Дніпропетровській області протягом 2011–2016 рр.

Формування діагнозу ХОЗЛ проводилось згідно з Наказом МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р. [2].

Усім обстеженим хворим на ХОЗЛ призначалась планова терапія, що включала бронходилататори (β_2 -агоністи, холінолітики) й інгаляційні глюкокортикостероїди (ІГКС), а також терапію «за потребою» (β_2 -агоніст короткої дії сальбутамол – по 2 інгаляційні дози на прийом).

Клінічна симптоматика оцінювалась за виразністю симптомів ХОЗЛ у цілому з використанням Тесту оцінки ХОЗЛ (*англ.* – COPD Assessment Test (CAT)) [7]. Сума балів за CAT, менша за 10, трактувалась як «мала кількість симптомів ХОЗЛ», а більша за 10 – як «велика кількість симптомів ХОЗЛ».

Дослідження вентиляційної функції легень з визначенням рівнів показників (форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ), об'єм форсованого видиху за першу секунду (ОФВ₁) та їх співвідношення ОФВ₁/ФЖЄЛ) проводилось методом комп'ютерної спірометрії з вимірюванням

петлі «потік-об'єм» за допомогою апарата «Master Screen Body/Diff» («Jager», Німеччина). Усі показники обчислювались у відсотках належних величин, які розраховувались за Knudson (1983). Спірометрія проводилась вранці натще.

Тест на зворотність бронхообструкції проводився з 400 мкг сальбутамолу; при цьому визначався рівень ОФВ₁ до вдиху сальбутамолу (у пре-дозі) та через 15–20 хвилин після його вдиху (у пост-дозі).

На проведення досліджень отримувалась інформована згода хворих.

Аналіз показників смерті інвалідів внаслідок ХОЗЛ професійної етіології, які померли від раку легень у Дніпропетровській області протягом 2011–2016 рр., був проведений за щорічними звітами профпатологічної МСЕК Комунального закладу «Дніпропетровський клінічний обласний центр медико-соціальної експертизи».

Статистична обробка результатів досліджень проводилась з використанням методів біометричного аналізу, що реалізовані в ліцензійних пакетах програм EXCEL-2003 та STATISTICA 6.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Починаючи з 1996 і до початку 2017 року на кафедрі внутрішньої медицини 1 ДЗ «ДМА МОЗ України» неодноразово консультувалось і спостерігалось 275 хворих на ХОЗЛ віком від 37 до 81 року (середній вік – $63,8 \pm 2,9$ року; чоловіків – 198 (72,0%), жінок – 77 (28,0%)). Тривалість ХОЗЛ на момент включення пацієнтів до довготривалого спостереження становила від 1 до 32 років (у середньому – $18,6 \pm 3,4$ року; у чоловіків – $14,9 \pm 1,1$ року, у жінок – $7,5 \pm 1,8$ року ($p < 0,05$)).

122 хворих (44,4%) вважали співробітників кафедри своїми постійними й основними лікарями стосовно наявності в них ХОЗЛ, тому на кафедрі інформація про цих пацієнтів є в повному обсязі, що й надає змогу провести аналіз. Решта 153 хворих (55,6%) спостерігаються хоча й часто, проте нерегулярно, у зв'язку з чим даних для проведення аналізу стосовно цих пацієнтів недостатньо.

Зі 122 хворих на ХОЗЛ за період спостереження захворіло на рак легень 9 осіб (7,4%). Індивідуальний аналіз показав, що всі вони (100%) були чоловічої статі; усі (100%) були курцями (активними або экс-курцями) з високим рівнем індексу «пачка/рік» (у чотирьох – понад 30, у трьох – понад 40, у двох – понад 60); усі вони мали досить виразну бронхообструкцію (ОФВ₁ у пре-дозі – не вище за 40% належної величини, у трьох з них – навіть нижче за 20% належної величини; ОФВ₁ у пост-дозі – не вище за 45% належної величини, у трьох з них – нижче

за 30% належної величини) та високу суму балів за САТ (щоразу на візитах кількість балів була більшою за 15, часом – більшою за 20). Привернуло увагу те, що всі 9 хворих були некомплаєнтними стосовно медикаментозної терапії: робили великі перерви в прийомі лікарських засобів, часто не приймали адекватних доз ліків, особливо ІГКС. На наш погляд, останнє могло впливати на виразність локального запалення в дихальних шляхах, а також на виразність системного запалення в цих пацієнтів.

Аналіз щодо кількості інвалідів внаслідок ХОЗЛ професійної етіології, які померли від раку легень у Дніпропетровській області протягом 2011–2016 рр., показав, що саме ця когорта щороку є чи не найбільшою з усіх померлих з уже встановленими професійними захворюваннями. Протягом останніх шести років найтяжчими видались 2014 і 2015 рр., коли показник сягнув майже 70 та майже 90% відповідно (табл.).

Розподіл кількості інвалідів внаслідок ХОЗЛ професійної етіології в Дніпропетровській області, які померли від раку легень протягом 2011–2016 рр.

Роки	Кількість інвалідів внаслідок ХОЗЛ професійної етіології, які померли від раку легень		Кількість усіх померлих зі встановленими професійними захворюваннями	
	абс.	%	абс.	%
2011	4	20,7	20	100
2012	10	41,7	24	100
2013	9	24,3	37	100
2014	16	69,5	23	100
2015	7	87,5	8	100
2016	3	33,4	9	100

ВИСНОВКИ

1. Чоловіки-курці, хворі на ХОЗЛ з тяжкою бронхообструкцією, особливо при неадекватному медикаментозному лікуванні, складають групу ризику щодо розвитку в них раку легень.

2. ХОЗЛ саме професійного генезу можна віднести до «передракових» захворювань.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Перцева Т. О. Новые возможности в терапии хронического обструктивного заболевания лёгких / Т. А. Перцева, К. Ю. Гашинова // Укр. пульмонол. журнал. – 2010. – № 2. – С. 12–16.
 2. Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при хронічному обструктивному захворюванні легень: Наказ МОЗ України № 555 від 27.06.2013 р. – Київ, 2013. – 146 с.
 3. A comparative study of the risk factors for lung cancer in Guangdong, China / S.Y. Wang, Y.L. Hu [et al.] // Lung Cancer. – 1996. – Vol. 14. – P. S99–S105.
 4. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest / J.P. de Torres, G.Bastarrika, J.P. Wisnivesky [et al.] // Chest. – 2007. – Vol. 132. – P. 1932–1938.
 5. Bronchogenic carcinoma and giant bullous disease / M.J. Goldstein, G.L. Snider, M. Liberson,

R.M. Poske // Am. Rev. Resp. Dis. – 1968. – Vol. 97. – P. 1062–1070.
 6. COPD as a lung disease with systemic consequences—clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention / M. Decramer, S.Rennard, T. Troosters [et al.] // COPD. – 2008. – N 5. – P. 235–256.
 7. Development and first validation of the COPD Assessment Test / P.W. Jones, G. Harding, P. Berry, I. Wiklund [et al.] // Eur. Resp. J. – 2009. – Vol. 34. – P. 648–654.
 8. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Update 2016. [Електронний ресурс] – Режим доступу: [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/WatermarkedGlobal%20Strategy%202016\(1\).pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/WatermarkedGlobal%20Strategy%202016(1).pdf).
 9. Lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. Enhancing surgical options and outcomes /

S. Raviv, K.A. Hawkins, M.M. deCamp Jr., R. Kalhan // *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* – 2011. – Vol. 183, N 9. – P. 336-346.

10. Malkinson A.M. Role of inflammation in mouse lung tumorigenesis: a review / A.M. Malkinson // *Exp. Lung Res.* – 2005. – Vol. 31. – P. 57-82.

11. Mayne S.T. Previous lung disease and risk of lung cancer among men and women nonsmokers / S.T. Mayne, J. Buenconsejo, D.T. Janerich // *Am. J. Epidemiol.* – 1999. – Vol. 149. – P. 13-20.

12. Papi A. COPD increases the risk of squamous histological subtype in smokers who develop non-small cell lung carcinoma / A. Papi, G. Casoni, G. Caramori [et al.] // *Thorax.* – 2004. – Vol. 59. – P. 679-681.

13. Proctor R.N. Tobacco and the global lung cancer epidemic / R.N. Proctor // *Nat. Rev. Cancer.* – 2001. – N 1. – P. 82-86.

14. Sherman C.B. Health effects of cigarette smoking / C.B. Sherman // *Clin. Chest. Med.* – 1991. – N 12. – P. 643-658.

15. Skillrud D.M. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease / D.M. Skillrud, K.P. Offord, R.D. Miller // *Ann. Inter. Med.* – 1986. – Vol. 105. – P. 503-507.

16. Youlden D.R. The international epidemiology of lung cancer: geographic distribution and secular trends / D.R. Youlden, S.M. Cramb, P.D. Baade // *J. Thorac. Oncol.* – 2008. – N 3. – P. 819-831.

REFERENCES

1. Pertseva TA, Gashynova EYu. [New treatment opportunities for chronic obstructive pulmonary disease]. *Ukrainskyi pulmonolohichnyi Journal.* 2010;2:12–16. Russian.

2. [Order of Ministry of Health of Ukraine № 555 of 06/27/2013. “On approval and introduction of medical and technological documents for standardization of medical care in chronic obstructive pulmonary disease”]. *Kyiv.* 2013;1-146. Ukrainian.

3. Wang SY, Hu YL, Wu YL. A comparative study of the risk factors for lung cancer in Guangdong, China. *Lung Cancer.* 1996;14:S99-S105.

4. Torres J, Bastarrika J, Wisnivesky J. Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest. *Chest.* 2007;132:1932-8.

5. Goldstein M, Snider G, Liberson M, Poske R. Bronchogenic carcinoma and giant bullous disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1968;97:1062-70.

6. Decramer M, Rennard S, Troosters T. COPD as a lung disease with systemic consequences—clinical impact, mechanisms, and potential for early intervention. *COPD.* 2008;5:235-6.

7. Jones P, Harding G, Berry P, Wiklund I. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur. Respir. J.* 2009;34:648-54.

8. Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD). Global strategy for diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary

disease. Update 2016. Available from: [http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/WatermarkedGlobal%20Strategy%202016\(1\).pdf](http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/WatermarkedGlobal%20Strategy%202016(1).pdf).

9. Raviv S, Hawkins KA, Camp MM Jr, Kalhan R. Lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. Enhancing surgical options and outcomes. *Am. J. Resp. Crit. Care Med.* 2011;183(9):336-46.

10. Malkinson AM. Role of inflammation in mouse lung tumorigenesis: a review. *Exp. Lung Res.* 2005;31:57- 82.

11. Mayne ST, Buenconsejo J, Janerich DT. Previous lung disease and risk of lung cancer among men and women nonsmokers. *Am. J. Epidemiol.* 1999;149:13-20.

12. Papi A, Casoni G, Garamori G. COPD increases the risk of squamous histological subtype in smokers who develop non-small cell lung carcinoma. *Thorax.* 2004;59:679-81.

13. Proctor RN. Tobacco and the global lung cancer epidemic. *Nat. Rev. Cancer.* 2001;1:82-86.

14. Sherman CB Health effects of cigarette smoking. *Clin. Chest. Med.* 1991;12:643-58.

15. Skillrud DM, Offord KP, Miller RD. Higher risk of lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1986;105:503-7.

16. Youlden DR, Cramb SM, Baade P.D. The international epidemiology of lung cancer: geographic distribution and secular trends *J. Thorac. Oncol.* 2008;3:819-31.

