

Inhalación de sílice y cáncer de pulmón. Revisión de la evidencia

C. Martínez González y G. Rego Fernández

Servicio de Neumología Ocupacional. Instituto Nacional de Silicosis. Hospital Central de Asturias. Oviedo.

En el mundo industrializado, el cáncer de pulmón se ha convertido, a lo largo del pasado siglo, en la primera causa de muerte por cáncer en varones. El responsable de la inmensa mayoría de los fallecimientos es el tabaco (alrededor del 85%)¹. Estudios realizados en gemelos han puesto de manifiesto que los factores ambientales tienen un papel primordial en el cáncer esporádico, mientras que los factores genéticos representan un papel menor².

La inhalación es la vía más común de exposición a sustancias tóxicas en el ambiente laboral y, en consecuencia, el pulmón es el órgano diana más frecuente para los agentes carcinógenos en el citado medio³. Hay una serie de factores de riesgo de cáncer de pulmón en el medio laboral bien reconocidos, como el asbesto, los compuestos de arsénico, los compuestos metálicos (de cromo, níquel, cadmio), los productos radiactivos como el radón, los productos orgánicos (hidrocarburos policíclicos, etc.) y otros sospechosos, pero sin confirmación definitiva³.

Simonato ha revisado recientemente la magnitud del problema laboral⁴. En 6 estudios de casos y controles que aportan el riesgo relativo controlando edad y tabaco, la proporción de cánceres de pulmón atribuibles al trabajo oscila entre el 8,8 y el 40%.

En 1986, un grupo de trabajo de la International Agency for Research on Cancer (IARC) clasificó la sílice cristalina en el grupo 2A como carcinógeno en animales (probable carcinógeno en humanos)⁵. McDonald⁶ revisó posteriormente la evidencia que podría extraerse de los trabajos que valoró la IARC, y concluyó también que era prematuro deducir que la sílice cristalina fuese la causa del cáncer de pulmón en humanos, ya que la mayoría de los trabajos que obtuvieron resultados positivos no controlaban el tabaco ni otros carcinógenos como el radón (minas), el talco fibroso (cerámicas) o el asbesto y los hidrocarburos policíclicos (fundición). Varios estudios de cohorte con razón de mortalidad estandarizada (RME) elevadas se basaban en sujetos afectados de silicosis, lo que constituye un grupo seleccionado, posiblemente con síntomas y alteraciones radiográficas relacio-

nadas con el tabaco⁷ y, por otra parte, exceptuando la plausibilidad biológica, no se cumplirían los criterios de fuerza de la asociación, consistencia ni especificidad definidos por Hill a efectos de causalidad⁸.

En 1996, Weill y McDonald⁹ revisaron los principales estudios epidemiológicos publicados desde 1986 sobre el tema. De 11 estudios con un diseño razonable sobre exposición a sílice y cáncer de pulmón, 9 aportaban alguna evidencia de exceso de riesgo frente a 2 con resultados negativos. De los 9 con hallazgos positivos, 8 planteaban problemas porque no controlaban adecuadamente el tabaco ni la exposición concomitante a otros carcinógenos (radón, asbesto, etc.) o tenían problemas con la población de control, y sólo uno, referido a una forma concreta de sílice cristalina (cristobalita)¹⁰, aportaba resultados convincentes, con una asociación significativa, relación dosis-respuesta y sin aparentes factores de confusión. De los 13 estudios que se centraban en la relación silicosis-cáncer de pulmón, algunos mostraban un resultado positivo, pero se enfrentaban con posibles sesgos de selección, como los que se basaban en registros de pensionistas, ya que los síntomas respiratorios que con frecuencia conducen a la incapacidad tienen fuerte relación con el tabaco, y los basados en la clasificación radiológica, porque se ha observado que a los fumadores se les diagnostica silicosis con mayor probabilidad que a los no fumadores¹¹. Según los autores de esta revisión, que incorporaba los trabajos publicados desde 1986, la evidencia sobre la relación entre exposición a sílice y cáncer de pulmón es algo más fuerte, pero no concluyente.

En 1996, un grupo de trabajo de la IARC llegó a la conclusión de que había suficiente evidencia sobre el poder carcinógeno de la sílice cristalina (cuarzo o cristobalita), por lo que fue incluida en el grupo 1 como carcinógeno en humanos¹², haciéndose constar que el efecto carcinógeno de la sílice no se había detectado en todas las industrias. Posteriormente, se han dado a conocer las dificultades que tuvo la IARC para tomar esa decisión¹³.

En vista del debate suscitado por las conclusiones de la IARC, Soutar et al¹⁴ revisaron el tema con el objetivo de identificar áreas de incertidumbre que pudiesen explicar la inconsistencia de los resultados de los estudios y las diferentes opiniones que se plantean. La revisión se centró en los estudios evaluados por la IARC, y entre ellos se incluyó, además, el estudio de Miller et al¹⁵ por

Correspondencia: Dra. C. Martínez.
Servicio de Neumología Ocupacional. Instituto Nacional de Silicosis.
c/ Dr. Bellmunt s/n. 33006 Oviedo.
Correo electrónico: cmartinez@hca.es

Recibido: 3-4-2001; aceptado para su publicación: 19-4-2001.

considerarlo muy informativo. En esta revisión se pone de manifiesto que los estudios con análisis de relación dosis-respuesta son los preferidos a la hora de evaluar los efectos de los agentes ocupacionales sobre la salud¹⁶. Con respecto a la exposición a sílice y cáncer de pulmón, los dos estudios más significativos en cuanto al análisis dosis-respuesta dan resultados negativos^{15,17}, pero hay que tener en cuenta que en el referido a mineros de carbón¹⁵ la exposición a polvo de cuarzo es relativamente baja (no superior al 10%) y que los errores de medida de la exposición podrían dificultar el hallazgo de un modesto exceso de riesgo. En una publicación sobre mortalidad por neoplasia de pulmón en Gran Bretaña¹⁸ se observa la gran variabilidad según regiones (RME entre 77 y 131) y clase social (RME entre 36 para profesionales y 237 para trabajadores no cualificados). Los trabajadores más expuestos a sílice podrían quedar incluidos, en gran parte, en el grupo de poco cualificados, y ello explicaría que la mayoría de los estudios comparativos con la población general muestren un exceso de cáncer de pulmón en estos trabajadores. Es bien conocido que el nivel socioeconómico se asocia con diferentes estilos de vida y hábitos (tabaco, alimentación, etc.) que tienen relación con el cáncer. La intención de los autores de esta revisión no es llegar a una conclusión sobre el poder carcinógeno del cuarzo, sino mostrar la fuerza y debilidad de los estudios sobre el tema y ver cómo pueden derivarse diversas opiniones manejando los mismos datos en función de las perspectivas con que se examinan.

Hessel et al¹⁹ publicaron recientemente otra revisión sobre este tema centrada en estudios adecuadamente diseñados, con control de factores de confusión y análisis dosis-respuesta evaluados o no por la IARC. Destacan 12 estudios en los que se evalúa la relación entre la sílice y el cáncer de pulmón. De ellos, 6 se refieren a trabajadores en minas de oro²⁰⁻²⁵, de los que 5 no muestran relación entre la exposición a sílice y cáncer de pulmón, y uno²³ muestra una débil asociación (RR < 1,5) y relación dosis-respuesta. Otros 2 estudios se refieren a trabajadores de industrias cerámicas^{26,27}, de los que uno muestra una relación débil²⁶, de difícil interpretación por posibles factores de confusión (hidrocarburos aromáticos policíclicos), y en el otro²⁷ la asociación es dudosa. De los 4 estudios restantes, el de McLaughlin²⁶ (en minas de tungsteno y cobre) y otros dos^{28,29} no encuentran relación alguna, y uno³⁰ encuentra una asociación débil sin relación dosis-respuesta. Otros 5 estudios con un diseño más pobre (medida indirecta de exposición y no control del tabaco) muestran una relación débil³¹⁻³⁴ o modesta³⁵ de difícil valoración.

Se examinan otros 14 estudios en los que se evalúa la relación entre silicosis y cáncer de pulmón; cinco de ellos corresponden a trabajadores en minas de oro^{20,21,23,25,36}, 3 no muestran relación entre silicosis y cáncer de pulmón, 2 muestran una asociación modesta, uno²³ basa el diagnóstico de silicosis en la radiografía y no en la autopsia³⁶, y el otro²⁵ estudia pensionistas de silicosis con los sesgos correspondientes. En 2 trabajos referidos a cerámicas^{26,27} no se encuentra relación. En un estudio realizado en trabajadores de material refractario³⁵, que

no controla el tabaco, se halló una moderada asociación. De los otros 6 estudios examinados, uno no muestra relación³⁷ y 5 muestran una asociación modesta^{26,38-41}, pero tienen problemas de control de variables de confusión, población de comparación y posible sesgo de selección en algunos casos (pensionistas por silicosis). En la mayoría de estos trabajos, que analizan la relación del cáncer de pulmón con la gravedad de la neumoconiosis, los resultados son negativos.

Teniendo en cuenta que la mayoría de los estudios examinados no muestran asociación entre exposición a sílice y cáncer de pulmón, ni entre silicosis y cáncer de pulmón, y que en la mayoría no se halla relación dosis-respuesta, se concluye que, en humanos, los datos demuestran una carencia de asociación entre cáncer de pulmón y exposición a sílice.

Lo más significativo de la revisión de Hessel que acabamos de comentar es que, si se examinan los estudios mejor diseñados, la relación entre exposición a sílice y cáncer de pulmón o bien desaparece o se hace muy débil. Sólo se revisan estudios considerados metodológicamente correctos, en especial con análisis dosis-respuesta, pero el hecho de no incluir un estudio por considerar que no aporta información alguna puede no reflejar fielmente la realidad.

Situados en este punto y una vez puestos de manifiesto y discutidos los problemas metodológicos que afectan a este tipo de estudios, cabe esperar trabajos posteriores, rigurosamente diseñados, que clarifiquen la situación de forma definitiva, situación que nos proponemos examinar.

Cocco et al⁴² hallan una modesta asociación entre silicosis y cáncer de pulmón (OR, 1,6; IC del 95%, 1,1-2,2) en un estudio de casos y controles anidado que incluye 316 casos de cáncer de pulmón detectados en una cohorte de individuos expuestos a la sílice en diversas industrias (minas, cerámicas), con una tendencia a mayor OR por cuartiles de exposición acumulada a sílice (1,3, 1,6, 1,8 y 1,4), al borde de la significación estadística (0,10 < p > 0,05). Estos resultados corresponden a individuos sin antecedentes de bronquitis ni asma y son similares en un subgrupo sin antecedentes de tuberculosis. Se controla tabaco y otros factores de confusión.

Katabami et al⁴³ hallaron una asociación significativa entre cáncer de pulmón y neumoconiosis del tipo fibrosis intersticial difusa en autopsias de 563 individuos con neumoconiosis (no asbestosis) así como mayor frecuencia de displasias y expresión del gen *p53*, evaluado por técnicas histoquímicas (si bien en este caso la diferencia no alcanza significación estadística). Se observó que el cáncer coincide frecuentemente con las áreas de fibrosis. Estos hallazgos sugieren un papel de la fibrosis intersticial difusa en el cáncer asociado a neumoconiosis. El consumo de tabaco fue significativamente mayor en el grupo con neumoconiosis, lo que dificulta, a nuestro juicio, la interpretación de los resultados.

Se ha observado una frecuencia elevada de mutaciones del gen *p53* en muestras de tejido de cáncer de pulmón en pacientes con silicosis, con diferente patrón de distribución en oxones en comparación con cánceres sin silicosis, y no se hallaron mutaciones en el codón

12 del gen *K-ras* (frecuentes en cáncer de pulmón), lo que a juicio de los autores apoya el efecto carcinógeno de la sílice⁴⁴.

En un estudio de casos y controles, que incluye 3.498 casos y 3.541 controles, se halló una OR de 1,41 (IC del 95%, 1,22-1,62) para individuos expuestos a sílice cristalina (minas y canteras), con control del tabaco y de la exposición al asbesto⁴⁵.

En otro estudio de casos y controles anidado en trabajadores de industrias de arena, que incluye 109 casos, se observó un RR de 1, 1,35, 1,63 y 2 por cuartiles de exposición acumulada a sílice, con una p de 0,08 para tendencia, lo que apoya, según los autores, el efecto carcinógeno de la sílice⁴⁶.

En un estudio de 2.670 trabajadores expuestos a sílice cristalina en industrias que utilizan arena, se halló una RME de 139 para cáncer de pulmón, significativamente elevada en relación con la mortalidad local y del estado. Se incluyen 96 casos de cáncer, pero no se pueden extraer conclusiones al ser imposible controlar el tabaco⁴⁷. En un estudio de casos y controles anidado en la misma cohorte referida anteriormente, y con control del tabaco, se encontró una OR significativamente relacionada con las categorías de exposición acumulada a sílice⁴⁸.

Se han publicado estudios de cáncer de pulmón en trabajadores de industrias que manipulan tierra de diatomeas, principalmente expuestos a cristobalita, de los que, en uno de ellos, llevado a cabo de forma reciente y en el que se hace un notable esfuerzo por controlar factores de confusión, se halla un riesgo relativo de cáncer de pulmón que aumenta significativamente en relación con la exposición acumulada a sílice, y los autores concluyen que los límites de riesgo establecidos posiblemente no consiguen una protección adecuada de los trabajadores en lo referente a cáncer de pulmón⁴⁹.

Finkelstein, aplicando una técnica de metaanálisis, observa que la exposición a 0,1 mg/m³ (límite de la Occupational Safety and Health Administration) durante la vida laboral puede aumentar el riesgo de cáncer de pulmón en un 30%, y sugiere que disminuir el nivel de exposición a 0,05 mg/m³ (límite del National Institute for Occupational Safety and Health) podría conducir a un beneficio sustancial⁵⁰.

La controversia suscitada por la conclusión de la IARC sobre el efecto carcinógeno de la sílice está justificada por su gran trascendencia, pues aunque el riesgo sea moderado o bajo en cifras absolutas, las posibilidades de exposición al agente son innumerables por su ubicuidad y, en consecuencia, la magnitud del problema podría ser enorme. El silicio es el segundo elemento en la composición de la corteza terrestre. En EE.UU. se calcula que hay unos tres millones de trabajadores expuestos a la sílice⁵¹. Muchos productos de nuestro entorno contienen sílice bajo diferentes formas, y existe una exposición ambiental que puede ser elevada en determinadas situaciones⁵².

La revisión de los trabajos publicados hasta la fecha pone de manifiesto la escasa consistencia de los resultados, y revisiones próximas en el tiempo conducen a conclusiones diferentes. Esto puede deberse a las difi-

cultades que plantean el largo período de inducción de la enfermedad y el control de factores de confusión estrechamente relacionados con la exposición (edad, tabaco, nivel socioeconómico, etc.). A medida que transcurre el tiempo, estos factores de confusión se van controlando mejor y los resultados de los estudios más recientes, cada vez más rigurosos, tienden a dar resultados positivos y suponen una evidencia cada vez mayor de que la sílice es un factor de riesgo de cáncer de pulmón, aunque la conclusión definitiva requerirá todavía un mayor esfuerzo investigador.

BIBLIOGRAFÍA

1. Page GP, Green JL, Lackland D. Epidemiology of lung cancer with special reference to genetics, bioassays, women, and developing countries. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;21:365-73.
2. Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, Iliadou A, Kaprio J, Koskenvuo M, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer. *N Engl J Med* 2000;343:78-85.
3. Simonato L. Lung cancer risk associated with occupational exposure. En: *Occupational lung disorders. European respiratory monograph*. Sheffield, 1999.
4. Simonato L, Vineis P, Fletcher AC. Estimates of the proportion of lung cancer attributable to occupational exposure. *Carcinogenesis* 1988;9:1169-75.
5. International Agency for Research on Cancer. Overall Evaluations on Carcinogenicity: an updating of IARC. Monographs volume I to 42. Lyon: IARC, 1987.
6. McDonald JC. Silica, silicosis, and lung cancer. *Br J Ind Med* 1989;46:289-91.
7. McDonald JC, Gibbs GW, Liddel FDK, McDonald AD. Mortality after long exposure to cummingtonite-grunerite. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:271-7.
8. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med* 1965;58:295-300.
9. Weill H, McDonald JC. Exposure to crystalline silica and risk of lung cancer: the epidemiological evidence. *Thorax* 1996;51:97-102.
10. Checkoway H, Heyer NJ, Demers PA, Breslow NE. Mortality among workers in the diatomaceous earth industry. *Br J Ind Med* 1993;50:586-97.
11. Finkelstein MM. Silicosis surveillance in Ontario: detection rates, modifying factors, and screening intervals. *Am J Ind Med* 1994;25:257-66.
12. International Agency for Research on Cancer. Silica, some silicates, coal dust and para-aramid fibrils. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 68. Lyon: IARC; 1997.
13. McDonald JC, Cherry N. Crystalline silica and lung cancer: the problem of conflicting evidence. *Indoor Built Environ* 1999;8:121-6.
14. Soutar CA, Robertson A, Miller BG, Seal A, Bignon J. Epidemiological evidence on the carcinogenicity of silica: factors in scientific judgement. *Ann Occup Hyg* 2000;44:3-14.
15. Miller BG, Buchanan D, Hurley JF, Robertson A, Hutchinson PA, Kidd MW, et al. The effects of exposure to diesel fumes, low-level radiation, and respirable dust and quartz, on cancer mortality in coal miners. Institute of Occupational Medicine. Edinburgh: IOM Report TM/97/04. 1997.
16. Environmental protection Agency (EPA). Risk assessment forum technical panel for cancer guidelines. Proposed guidelines for carcinogen risk assessment. US Office of Research and Development. EPA/600/p-92/003C. Washington, 1996.
17. Davis LK, Wegman DH, Monson RR, Froines J. Mortality experience of Vermont granite workers. *Am J Ind Med* 1983;4:705-23.
18. Office of Population Censuses Surveys (OPCS). Occupational mortality. The Register General's decennial supplement for Great Britain. London: HMSO, 1986; 1979-80; 1982-83.
19. Hessel PA, Gamble JF, Gee JBL, Gibbs G, Green FHY, Morgan WKC, et al. Silica, silicosis, and lung cancer: a response to recent working group report. *JOEM* 2000;42:704-20.

MARTÍNEZ GONZÁLEZ C, ET AL. INHALACIÓN DE SÍLICE Y CÁNCER DE PULMÓN.
REVISIÓN DE LA EVIDENCIA

20. Hessel PA, Sluis-Cremer GK, Hnizdo E. Case-control study of silicosis, silica exposure, and lung cancer in white South African gold miners. *Am J Ind Med* 1986;10:57-62.
21. Hessel PA, Sluis-Cremer GK, Hnizdo E. Silica exposure, silicosis, and lung cancer: a necropsy study. *Br J Ind Med* 1990;47:4-9.
22. Reid PJ, Sluis-Cremer GK. Mortality of white South African gold miners. *Occup Environ Med* 1996;53:11-6.
23. Hnizdo E, Murray J, Klempman S. Lung cancer in relation to exposure to silica dust, silicosis and uranium production in South African gold miners. *Thorax* 1997;52:271-5.
24. Steenland K, Brown D. Mortality study of gold miners exposed to silica and nonasbestiform amphibole minerals: an update with 14 more years of follow up. *Am J Ind Med* 1995;27:217-29.
25. De Klerk NH, Musk AW. Silica, compensated silicosis, and lung cancer in Western Australian goldminers. *Occup Environ Med* 1998;55:243-8.
26. McLaughlin JK, Jing-Qiong C, Dosemeci M, Rong-An CH, Rexing SH, Zhien W, et al. A nested case-control study of lung cancer among silica exposed workers in China. *Br J Ind Med* 1992;49:167-71.
27. Cherry NM, Burgess GL, Turner S, McDonald JC. Crystalline silica and risk of lung cancer in the potteries. *Occup Environ Med* 1998;55:779-85.
28. Anjekovich DA, Shy CM, Brown MH, Janszen DB, Levine RJ, Richardson RB. Mortality of iron foundry workers III. Lung cancer case-control study. *J Occup Med* 1994;36:1301-9.
29. Ulm K, Waschulzik B, Ehnes H, Guldner K, Thomasson B, Chewebig A, et al. Silica dust and lung cancer in German stone, quarrying, and ceramics industries. Results of a case-control study. *Thorax* 1999;54:347-51.
30. Checkoway H, Heyer NJ, Seixas NS. Dose-response associations of silica with non-malignant respiratory disease and lung cancer in diatomaceous earth industry. *Am J Epidemiol* 1997;145:680-8.
31. Guenel P, Hojberg G, Lyng E. Cancer incidence among Danish stone workers. *Scand J Work Environ Health* 1989;15:265-70.
32. Merlo F, Costantini M, Reggiardo G, Ceppi M, Puntoni R. Lung cancer risk among refractory brick workers exposed to crystalline silica: a retrospective cohort study. *Epidemiology* 1991;2:299-305.
33. Costello J, Graham WGB. Vermont granite workers mortality study. *Am J Ind Med* 1988;13:483-97.
34. Costello J, Castellán RM, Swecker GS, Kullman GJ. Mortality of a cohort of US workers employed in the crushed stone industry, 1940-1980. *Am J Ind Med* 1995;27:625-40.
35. Dong P, Xu G, Sun Y, Hua P. Lung cancer among workers exposed to silica dust in Chinese refractory plants. *Scand J Work Environ Health* 1995;21(suppl 2):69-72.
36. Hnizdo E, Sluis-Cremer GK. Silica exposure, silicosis, and lung cancer: a mortality study of South African gold miners. *Br J Ind Med* 1991;48:53-60.
37. Carta P, Cocco PL, Casula D. Mortality from lung cancer among Sardinian patients with silicosis. *Br J Ind Med* 1991;48:122-9.
38. Checkoway H, Hughes JM, Weill H, Seixas NS, Demers PA. Crystalline silica exposure, radiological silicosis, and lung cancer mortality in diatomaceous earth industry workers. *Thorax* 1999;54:56-9.
39. Amandus HE, Castellán RM, Shy C, Heineman EF, Blair A. Reevaluation of silicosis and lung cancer in North Carolina dusty trades workers. *Am J Ind Med* 1992;22:147-53.
40. Partanen T, Pukkala E, Vainio H, Kurppa K, Koskinen H. Increased incidence of lung and skin cancer in Finnish silicotic patients. *J Occup Med* 1994;36:616-22.
41. Kurppa HE, Gudbergsson H, Hannunkari I, Winn DM. Lung cancer among silicotics in Finland. In: Goldsmith DF, Winn DM, Shy CM, et al, editors. *Silica, silicosis and cancer*. New York: Praeger, 1986;311-9.
42. Cocco P, Rice CH, Chen JQ, McCawley M, Malaughlin JK, Dosemeci M. Non-malignant respiratory diseases and lung cancer among chinese workers exposed to Silica. *JOEM* 2000;42:639-44.
43. Katabami M, Dosaka-Akita H, Honma K, Saitoh I, Kimura K, Uchida Y, et al. Pneumoconiosis-related lung cancers. Preferential occurrence from diffuse interstitial fibrosis-type pneumoconiosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:295-300.
44. Liu B, Guan R, Zhou P, Miao Q, Wang H, Fu D, et al. A distinct mutational spectrum of *p53* and *K-ras* genes in lung cancers of workers with silicosis. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2000;19:1-7.
45. Bruske-Hohlfeld I, Mohner M, Pohlabein H, Ahrens W, Bolm-Audorff U, Kraienbrock L, et al. Occupational lung cancer risk for men in Germany: results from a pooled case-control study. *Am J Epidemiol* 2000;151:384-95.
46. Steenland K, Sanderson W. Lung cancer among industrial sand workers exposed to crystalline silica. *Am J Epidemiol* 2001;153:695-703.
47. McDonald AD, McDonald JC, Rando RJ, Hughes JM, Weill H. Cohort mortality study of North American industrial sand workers. I. Mortality from lung cancer, silicosis and other causes. *Ann Occup Hyg* 2001;45:193-9.
48. Hughes JM, Weill H, Rando RJ, Shi R, McDonald AD, McDonald JC. Cohort mortality study of North American industrial sand workers. II. Case-referent analysis of lung cancer and silicosis deaths. *Ann Occup Hyg* 2001;45:201-7.
49. Rice FL, Parck R, Stayner L, Smith R, Gilbert S, Checkoway H. Crystalline silica exposure and lung cancer mortality in diatomaceous earth industry workers: a quantitative risk assessment. *Occup Environ Med* 2001;58:38-45.
50. Finkelstein MM. Silica, silicosis, and lung cancer: a risk assessment. *Am J Ind Med* 2000;38:8-18.
51. Bates DV, Gotsh AR, Brooks S, Landrigan PJ, Hankinson JL, Merchant JA. Prevention of occupational lung disease. *Chest* 1992;102 (suppl):257-76.
52. Saiyed HN, Sharma YK, Sadhu HG, Norboo T, Patel PD, Venkaiah K, et al. Non-occupational pneumoconiosis at high altitude villages in central Ladakh. *Br J Ind Med* 1991;48:825-29.