

VARIACIONES INTERPROVINCIALES EN LA MORTALIDAD POR CÁNCER: ANÁLISIS FACTORIAL Y DE CLUSTERS

Aurelio Cayuela Domínguez¹/Juan R. Lacalle Remigio²/Miguel Gill²

¹Departamento de Medicina Preventiva. Facultad de Medicina. Universidad de Alicante

²Departamento de Ciencias Socio-Sanitarias. Facultad de Medicina. Universidad de Sevilla

Resumen

Analizamos las tasas de mortalidad por dieciséis localizaciones tumorales en hombres, en las cincuenta provincias españolas, mediante dos técnicas descriptivas multivariantes de reducción de datos: el análisis factorial y el análisis de clusters. Se identificaron cinco factores independientes mediante el análisis factorial. El análisis de clusters agregó las provincias en diferentes grupos usando las puntuaciones factoriales como criterio de agrupación. Dichos grupos muestran un perfil distintivo de mortalidad para las diferentes localizaciones tumorales analizadas.

Palabras clave: Mortalidad, cáncer. Análisis factorial. Análisis de clusters.

VARIATIONS AMONG PROVINCES IN CANCER MORTALITY: FACTORIAL AND CLUSTER ANALYSES

Summary

Cancer mortality rates among males, for sixteen sites in the fifty Spanish provinces were analyzed using two data reduction techniques, factor and cluster analysis. Five independent underlying factors were identified by factor analysis which appear to influence cancer mortality patterns. Cluster analysis aggregated provinces into different groups using these factor scores as the clustering criteria. Each of the groups thus defined a distinctive profile of site-specific cancer mortality rates.

Key words: Mortality cancer. Factorial analysis. Cluster analysis.

Introducción

El patrón de mortalidad por tumores malignos suele ser complejo de analizar, sobre todo cuando se implican diferentes localizaciones tumorales y varias áreas geográficas. Debido a ello, se suele recurrir actualmente para su estudio a técnicas de análisis multivariante tales como el análisis factorial y el análisis de clusters¹.

El análisis factorial permite tratar simultáneamente un gran número de variables (en nuestro caso las tasas de mortalidad para las diferentes localizaciones tumorales) y reducirlas al análisis de unas pocas variables hipotéticas o factores, con una pérdida mínima de

información, conocida a través del porcentaje de varianza explicada. Esto permite la identificación de los principales patrones de mortalidad para las diversas localizaciones tumorales representadas en cada factor. El análisis de clusters, basado en las puntuaciones factoriales obtenidas en el anterior análisis, puede entonces delinear grupos de áreas con un perfil de mortalidad, para el conjunto de localizaciones analizadas, similar. Una vez que estos grupos de áreas son identificados, las diferencias entre ellos da lugar a nuevos puntos de vista que pueden ser beneficiosos para los futuros esfuerzos en la investigación, prevención y control de estas patologías^{2,3,4}.

Hemos aplicado estas técnicas a los

datos de mortalidad por cáncer más recientes en nuestro país⁵. No pretendemos medir niveles de exposición frente a hipotéticos factores causales, sino que buscamos patrones geográficos que puedan sugerir hipótesis etiológicas del porqué de las diferencias observadas entre las diferentes áreas geográficas. Estas hipótesis requerirán una verificación posterior a través de estudios analíticos, los cuales, en último término, aceptarán o rechazarán las hipótesis.

Material y método

Hemos utilizado las tasas de mortalidad estandarizadas para cada una de las localizaciones tumorales, en hom-

Correspondencia: Aurelio Cayuela Domínguez. Medicina Preventiva. Facultad de Medicina. Campus Universitario. Carretera Nacional 332, km 87. 03550 SAN JUAN (Alicante).

Este artículo fue recibido el 23 de noviembre de 1989 y fue aceptado, tras revisión, el 26 de julio de 1990.

bres, incluidas en el *Atlas de mortalidad por cáncer, España 1980-1984*⁵. Las rúbricas utilizadas (CIE, novena revisión) se muestran en la tabla 1.

Con la finalidad de reducir el conjunto de tasas de mortalidad para las diferentes localizaciones tumorales en las cincuenta provincias, y poder así describir e interpretar un número más manejable de «variables estructurales» que por su mayor relevancia conceptual nos permitan explicar la variabilidad de dichas tasas, entre las provincias, aplicamos una técnica de reducción de variables: el análisis factorial. No recurrimos a otras técnicas multivariantes, como la de regresión múltiple, que buscan relaciones explicativas entre las variables, porque lo que nos interesa es construir una imagen simplificada de la realidad pluriforme de la mortalidad por tumores malignos en las diferentes provincias^{6,7}. Este análisis simplifica la estructura de los datos, sin obedecer a un modelo fijado *a priori*, para poder explicar con pocos factores la mayor parte de la información que contienen las variables. Dichos factores podrán ser utilizados posteriormente en otro tipo de análisis complementario^{8,9,10}. Esta técnica está orientada a explicar, en el sentido de la regresión lineal, la mayor proporción de varianza de las variables originales mediante el menor número posible de factores.

Como método de extracción hemos utilizado el de componentes principales,

donde éstos se extraen de forma que la primera componente principal, denotada por Y1, tenga en cuenta el mayor porcentaje de varianza de los datos. La segunda componente principal, Y2, es aquella combinación lineal de las variables observadas que no está correlacionada con la primera combinación lineal y que tiene en cuenta la máxima cantidad de la variación total restante no considerada en Y1. En general, la *n*-ésima componente principal es la combinación lineal ponderada de las variables que tiene la varianza más grande de todas las combinaciones lineales que no están correlacionadas con todas las componentes previamente extraídas.

Será el criterio del investigador el que se imponga a la hora de decidir cuántas variables deben ser retenidas; sin embargo, esta decisión debe estar presidida por la búsqueda de un equilibrio entre dos criterios, en muchos casos, contrapuestos: la variabilidad explicada y la interpretabilidad de los resultados.

El criterio elegido para la retención de componentes principales, en nuestro caso, ha sido el de «raíz mayor que 1» (se retienen aquellas componentes con autovalores mayores que 1)⁸.

Posteriormente se procede a la transformación de la matriz original mediante rotación de los ejes factoriales. Entre los diferentes algoritmos de rotación hemos utilizado el *varimax* de Kaiser, que consiste en rotar los ejes factoriales extraídos de tal forma que los factores ob-

tengan altas saturaciones en pocas variables, siendo menores las saturaciones del resto de variables originales en los nuevos ejes ortogonales^{1,8}.

La aplicación de este modelo de análisis multivariante nos va a permitir reducir la dimensión de la matriz de datos y facilitar un posterior análisis mediante técnicas de formación de grupos de observaciones (provincias en nuestro caso) para conseguir, en última instancia, una imagen más sintética de dicha mortalidad.

El análisis de clusters es una técnica estadística que tiene por objeto establecer grupos homogéneos de sujetos a fin de facilitar la clasificación de un conjunto aparentemente heterogéneo. Se distingue de otras técnicas en que los grupos no están definidos *a priori* a partir de una determinada variable, lo que quiere decir que el investigador no tiene conocimiento de su existencia y, en caso de sospechar de ella, desconoce cuántos grupos podrán distinguirse y las características asociadas a dichos grupos.

Hay varios criterios para decidir qué casos o clusters van a ser combinados en cada paso. Todos esos criterios se basan en una matriz de distancias o similitudes entre parejas de casos. Nosotros hemos utilizado el método de *media entre grupos*, donde se define la distancia entre dos clusters como la media de las distancias entre todas las posibles parejas de casos entre los clusters^{1,11}.

Dentro de las posibles formas de representación gráfica del procedimiento hemos optado por el *dendrograma*, que muestra la formación de los clusters a cada paso y es fácilmente interpretable.

El análisis factorial y el análisis de clusters han sido realizados mediante el paquete informático Statistical Analysis System (SAS)¹¹.

Resultados

En la tabla 2 se exponen los resultados del análisis factorial. Éste redujo la matriz de dieciséis (localizaciones tumorales) por cincuenta (provincias) en cinco factores con autovalores mayores que 1. Estos cinco factores explican el 72,2% de la variación global entre

Tabla 1. Clasificación Internacional de Enfermedades (9ª revisión): rúbricas seleccionadas

Lista abreviada (B)	Lista detallada
19 Tumor maligno del labio, de la cavidad bucal y de la faringe	140-149
20 Tumor maligno del esófago	150
21 Tumor maligno del estómago	151
23 Tumor maligno del colon	153
24 Tumor maligno del recto, de la porción rectosigmoide y del ano	154
25 Tumor maligno del hígado (especificado como primario)	155
26 Tumor maligno del páncreas	157
27 Tumor maligno de la tráquea, de los bronquios y del pulmón	162
28 Tumor maligno de los huesos y de los cartilagos articulares	170
30 Otro tumor maligno de la piel	173
35 Tumor maligno de la próstata	185
37 Tumor maligno de la vejiga	188
38 Tumor maligno del encéfalo	191
39 Tumor maligno de localización no especificada	199
41 Leucemia	204-208
42 Todos los demás tumores malignos	resto

Tabla 2. Mortalidad por 16 localizaciones tumorales. Resultados del análisis factorial

Variable	Comunalidad	Factor	Autovalor %	Var %	Acumulado	Matriz de factores rotados					
						1	2	3	4	5	
Orofaringe (A)	0,82165	1	5,87	36,7	36,7	0,70	0,46	0,33	-0,02	-0,00	(A)
Esófago (B)	0,81437	2	2,11	13,2	49,9	0,62	0,58	0,01	0,12	0,26	(B)
Estómago (C)	0,56764	3	1,38	8,7	58,6	-0,14	0,20	-0,47	0,48	0,19	(C)
Colon (D)	0,63407	4	1,17	7,3	65,9	0,18	0,42	0,58	0,20	0,18	(D)
Recto (E)	0,53900	5	1,00	6,3	72,2	-0,03	0,20	0,22	0,49	0,44	(E)
Hígado (F)	0,76550					0,86	-0,14	0,03	-0,02	0,02	(F)
Páncreas (G)	0,64835					0,21	0,67	0,18	0,29	0,17	(G)
Pulmón (H)	0,87303					0,76	0,16	0,44	-0,23	0,08	(H)
Hueso (I)	0,57198					0,61	-0,08	-0,16	0,37	-0,14	(I)
Piel (J)	0,60854					0,06	0,09	-0,09	-0,76	-0,02	(J)
Próstata (K)	0,81532					0,43	0,28	0,50	0,18	-0,50	(K)
Vejiga (L)	0,77540					0,74	0,18	0,34	-0,24	0,09	(L)
Encéfalo (M)	0,75054					0,14	0,14	0,10	0,10	0,82	(M)
Inespecífico (N)	0,75015					-0,05	0,83	0,02	-0,22	0,00	(N)
Leucemia (O)	0,73553					0,16	0,04	0,82	0,07	0,13	(O)
Resto (P)	0,88366					0,74	0,33	0,45	-0,11	0,05	(P)

las diferentes localizaciones tumorales; sólo el primer componente explica el 36,7% de dicha variación.

Uno de los mejores estimadores de la importancia global de cualquier variable, en el análisis factorial, es el valor de su comunalidad (coeficiente de correlación múltiple de una variable respecto de las restantes). La rúbrica «resto de tumores malignos» generó una comunalidad de 0,88, seguida de «tumores malignos de la tráquea, bronquios y pulmón», con 0,87. Los valores más bajos fueron generados por «tumores malignos del recto» (0,53) y «tumores malignos del estómago» (0,56); estos valores bajos indican una débil asociación de estas localizaciones con las restantes.

En el primer componente, las saturaciones más altas se observan en: «tumores malignos del hígado» (0,86), «tumores malignos de la tráquea, bronquios y pulmón» (0,76), «tumores malignos de la vejiga» (0,74), «resto de tumores» (0,74), «tumores malignos de la orofaringe» (0,70), «tumores malignos del esófago» (0,62) y «tumores malignos de los huesos y de los cartílagos articulares» (0,61). Las provincias que presentan las mayores puntuaciones factoriales en este componente son Cádiz (3,31) y Huelva (2,00) (tabla 3).

En el segundo componente, las saturaciones más altas se observan en:

«tumores malignos de localización no especificada» (0,83) y «tumores del páncreas» (0,67). Las provincias que presentan las mayores puntuaciones factoriales para este componente son Vizcaya (2,72) y Guipúzcoa (2,26).

En el tercer componente las saturaciones más altas se observan en: «tumores malignos del colon» (0,58), «tumores malignos de la próstata» (0,50) y «leucemias» (0,82). Las provincias que presentan las mayores puntuaciones factoriales para este componente son Tarragona (1,79), Barcelona (1,55) y Navarra (1,37).

En el cuarto componente las saturaciones más altas se observan en: «tumores malignos de la piel (excepto melanoma)» (-0,76), «tumores malignos del estómago» (0,48), «tumores malignos del recto» (0,49). Las provincias que presentan las mayores puntuaciones factoriales para este componente son Palencia (2,21) y Huesca (1,42).

En el quinto componente las saturaciones más altas se observan en: «tumores malignos de la próstata» (0,50) y «tumores malignos del encéfalo» (0,82). Las provincias que presentan las mayores puntuaciones factoriales para este componente son Navarra (3,47) y Guadalajara (2,12).

En la tabla 4 podemos ver el dendrograma obtenido en el análisis de clústers.

Discusión

Hemos obtenido cinco factores que resumen la mortalidad por las dieciséis localizaciones tumorales, en hombres, estudiadas en el *Atlas de mortalidad por cáncer, España 1980-1984*⁵.

El primer factor está fuertemente correlacionado con la mortalidad por tumores malignos asociados al consumo de tabaco (pulmón, vejiga) y/o alcohol (orofaringe y esófago)^{12,13,14,15,16,17}, y dos localizaciones tumorales en las que un alto porcentaje de casos son metástasis de localizaciones primarias desconocidas (tumores malignos de los huesos y cartílagos articulares y tumores malignos del hígado). Boyd et al, en una investigación sobre los certificados de defunción por tumores malignos de los huesos, llegan a la conclusión de que a edades superiores a los 65 años la mayoría de los tumores llamados «óseos» son de hecho mal diagnosticados, ya que se trata de localizaciones secundarias de un tumor maligno primario de otra localización, y eso mismo puede estar ocurriendo con los tumores malignos del hígado, a causa de que ambas localizaciones no son localizaciones donde comúnmente se originen tumores malignos, sino que junto con el cerebro y el pulmón son las zonas a las que a menudo llega la exten-

Tabla 3. Distribución provincial de las puntuaciones factoriales

Provincia	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
Álava	-0,39	1,25	0,29	0,22	0,23
Albacete	-0,48	-1,10	0,12	0,03	-1,85
Alicante	0,11	-0,36	0,54	-0,22	-1,09
Almería	0,90	-1,09	-0,19	-1,34	-0,42
Asturias	0,22	0,75	0,71	0,34	1,00
Ávila	-1,40	-0,01	-1,19	-0,43	-0,66
Badajoz	0,78	-0,74	0,90	0,16	-1,17
Baleares	-0,53	-0,53	1,32	-0,55	0,52
Barcelona	0,13	0,01	1,55	0,59	0,43
Burgos	-0,95	1,13	-2,11	0,65	0,47
Cáceres	0,88	-0,53	-1,18	-1,15	1,23
Cádiz	3,31	0,05	-0,19	-0,21	0,81
Castellón	-0,63	-0,48	1,26	0,67	-1,60
Ciudad Real	-0,16	-0,88	-0,35	-0,27	-0,43
Córdoba	0,18	-1,02	0,94	-0,43	0,47
Coruña, La	0,64	-0,37	-0,19	0,85	0,38
Cuenca	-1,10	-0,21	-2,12	-0,32	-0,65
Gerona	-0,68	0,90	1,17	0,25	-0,58
Guipúzcoa	0,27	2,26	-0,16	-0,13	1,01
Granada	0,28	-0,71	-0,00	-1,50	0,23
Guadalajara	-2,01	-0,71	-0,16	-1,42	2,12
Huelva	2,00	-0,13	-0,37	-0,41	-0,57
Huesca	-0,06	-1,05	-1,27	1,42	0,02
Jaén	-0,07	-1,76	-0,45	-0,50	-0,23
León	-0,33	0,50	0,22	1,28	0,09
Lérida	-0,42	-0,38	-0,57	0,46	-0,98
Logroño	0,67	0,24	0,06	0,71	-0,58
Lugo	-0,95	-0,38	-0,01	1,18	1,15
Madrid	-1,48	1,86	-0,55	-3,64	0,17
Málaga	1,48	-0,60	0,31	-1,17	-0,84
Murcia	0,26	-0,74	0,73	-0,54	-0,11
Navarra	-0,32	-0,26	1,37	0,84	3,47
Orense	-0,90	-0,71	-0,94	0,83	-1,16
Palencia	0,20	1,32	-0,28	2,21	0,48
Palmas, Las	0,55	2,09	0,10	-0,79	-2,07
Pontevedra	1,70	0,28	-1,26	1,15	0,20
Salamanca	-1,51	-0,48	0,64	0,59	-0,02
Santander	0,13	1,86	0,75	-0,69	0,39
Segovia	-1,18	1,32	0,03	1,27	-0,72
Sevilla	1,50	-0,63	1,28	0,07	0,55
Soria	-0,41	-0,32	-1,45	0,24	-1,49
Tarragona	-0,74	-0,60	1,79	0,35	-0,98
Tenerife	0,06	0,74	0,66	-1,39	-0,43
Teruel	1,04	-1,07	-2,74	0,73	0,19
Toledo	-0,41	-0,42	-0,97	-1,29	-0,08
Valencia	0,07	-0,51	1,03	-0,02	0,16
Valladolid	-0,17	0,28	0,81	0,13	-0,59
Vizcaya	1,27	2,72	-0,37	0,32	-0,20
Zamora	-1,12	-0,00	-0,22	1,35	-0,60
Zaragoza	-0,23	-0,72	0,71	0,01	1,36

sión o diseminación de tumores malignos de otras localizaciones¹⁸. Pese a ello, hemos de tener en cuenta, además, que el alcohol y el tabaco pueden estar actuando como factor de riesgo en los tumores malignos del hígado^{19,20,21,22}.

La rúbrica «resto de tumores» también está fuertemente correlacionada con este factor, lo cual puede ser debi-

do a que en ella se engloba a los tumores malignos de la laringe, también relacionados con el consumo de tabaco y/o alcohol, y que hasta 1979 ocupaban el quinto lugar en la mortalidad debida al cáncer en los hombres. Eso nos hace suponer, teniendo en cuenta la tendencia observada hasta ese momento, que en dicha rúbrica estos tumores siguen representando un alto

porcentaje. Algo que no llegamos a comprender es que, teniendo en cuenta la importancia de la mortalidad por cáncer de laringe, el INE haya dejado de publicar los datos correspondientes a esta rúbrica desde el año 1980. En conjunto, este primer factor identifica a un grupo de localizaciones tumorales sugestivas de una exposición etiológica común (tabaco y/o alcohol), de acuerdo a los conocimientos sobre su epidemiología¹²⁻²².

El segundo factor está fuertemente correlacionado con la mortalidad por tumores de localización no especificada y tumores del páncreas. Las provincias con altas puntuaciones para este factor presentan, por un lado, un exceso de mortalidad en una rúbrica que habitualmente constituye un cajón de sastre donde se engloban todos aquellos tumores en los que no se especifica la localización primaria y, por otro, tumores que presentan ciertos problemas a la hora del diagnóstico (tumores del páncreas)^{23,24}.

El tercer factor está fuertemente correlacionado con localizaciones asociadas a nivel socioeconómico alto y elevada ingesta de grasas (colon y próstata)^{25,26,27,28,29} y leucemias (algunos estudios la asocian a nivel socioeconómico alto³⁰, pero como ya comentamos en esta rúbrica se engloban diversos procesos con etiologías, posiblemente, diferentes^{31,32}.

El cuarto factor está correlacionado negativamente con la rúbrica «otros tumores malignos de la piel (excepto melanoma)» y positivamente con los tumores malignos del estómago y del recto. Es curioso reseñar que dos de estas localizaciones (piel y estómago) presentan un gradiente inverso Norte-Sur; en el caso del cáncer de estómago, los mayores excesos de mortalidad se observan en el norte peninsular y van decreciendo a medida que descendemos hacia el Sur, mientras que en el caso de los tumores malignos de la piel sucede lo contrario, los mayores excesos se observan en las provincias costeras del sur⁵ (ello hablaría en favor de la relación existente entre estos tumores malignos y la latitud)^{33,34}.

El quinto factor está correlacionado con los tumores malignos de la pró-

tata y los del encéfalo (el estudio de esta localización tumoral resulta bastante complejo ya que en ella se incluyen diferentes tipos celulares y, probablemente, diferentes etiologías. Además, se suelen incluir metástasis de tumores cuya localización primaria se desconoce). Si lo tenemos en cuenta, podemos pensar que esta asociación puede estar motivada por el hecho de que el encéfalo es un lugar donde suelen dar metástasis los tumores malignos de la próstata, lo cual produce un trasvase de defunciones de una rúbrica a la otra. Pese a todo, no hemos de olvidar tampoco los problemas relacionados con la certificación en ambas localizaciones debido a la edad avanzada en que se producen.

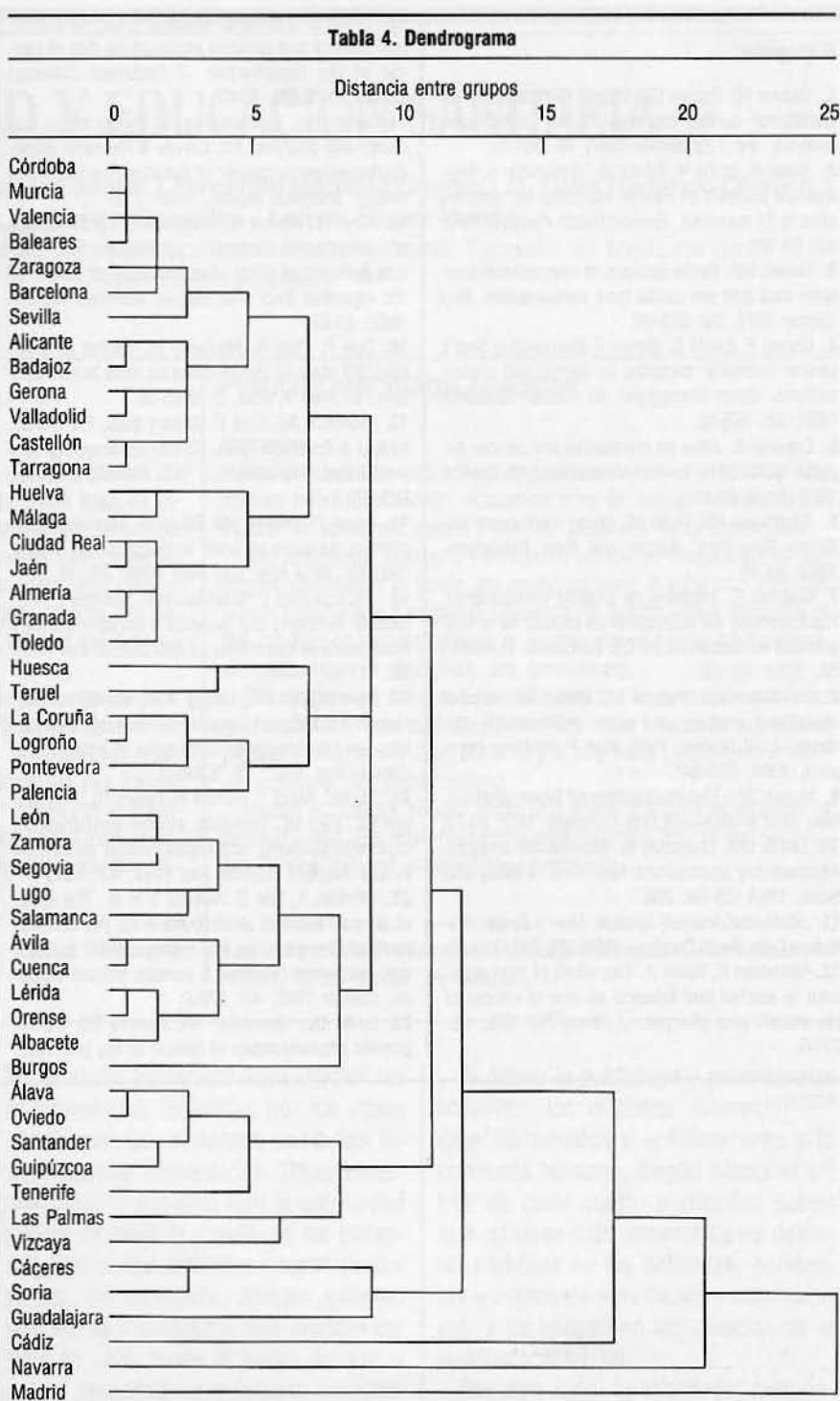
Basándonos en lo que estos factores parecen representar, podemos pensar que la reducción del consumo de tabaco y/o alcohol unido a modificaciones en la dieta podrían eventualmente contribuir a una drástica reducción en las tasas globales de mortalidad por cáncer. Esta línea de pensamiento se ve apoyada por las estimaciones de Doll y Peto, en las que se aprecia que estos factores podrían estar contribuyendo en la etiología de más del 60% de todos los cánceres³⁵.

Como resultado del análisis de clusters vemos como la provincia de Madrid permanece como un cluster independiente a lo largo de casi todo el proceso, lo que nos indica que ésta presenta un patrón de mortalidad por cáncer muy disímil del resto de provincias.

Algo similar ocurre con las provincias de Navarra y Cádiz, ya que sólo se agrupan con el resto de provincias cuando la distancia entre la «media entre grupos» es grande. Esto indica la presencia en estas provincias de un patrón de mortalidad por cáncer diferente al conjunto de provincias restante.

El análisis de los perfiles de mortalidad por tumores malignos en las agrupaciones provinciales obtenidas con el análisis de clusters (sobre todo en las agrupaciones uniprovinciales: Madrid, Cádiz, Navarra) puede ser de gran ayuda para los futuros esfuerzos en la investigación, prevención y control de estas patologías.

En esta línea de trabajo se situaría



una publicación reciente³⁶ en la que se muestra como las defunciones englobadas en la rúbrica «tumor maligno de localización no especificada» serían las responsables de ese patrón de mortalidad por cáncer tan disímil en la provincia de Madrid, en relación con el resto de provincias españolas.

Es de suponer que el control de las estadísticas de mortalidad en las comunidades autónomas podrá aportar un

gran beneficio al conocimiento de los patrones de distribución geográfica de las diversas localizaciones tumorales ya que a medida que se vaya mejorando la calidad de éstas (buscando soluciones a los problemas relacionados con la calidad de los datos, sobre todo en el caso de determinadas rúbricas: hígado, encéfalo y localización no especificada) podremos abordar su estudio de una forma más efectiva.

Bibliografía

1. Groves FD, Zabala DE, Correa P. Variation in international cancer mortality: factor and cluster analysis. *Int J Epidemiol* 1987; 16: 501-8.
2. Yanai H, Inaba Y, Takagi H, Yamamoto S. Multivariate analysis of cancer mortality for selected sites in 24 countries. *Environ Health Perspect* 1979; 32: 83-101.
3. Howell MA. Factor analysis of international mortality data and per capita food consumption. *Br J Cancer* 1974; 29: 328-36.
4. Correa P, Zavala D, Groves F. Rearranging Segi's cancer mortality statistics by factor and cluster analysis. *Gann Monograph on Cancer Research* 1987; 33: 205-12.
5. Cayuela A. *Atlas de mortalidad por cáncer. España 1980-1984*. Sevilla: Universidad de Sevilla, 1989. Tesis doctoral.
6. Tabachnick BG, Fidell LS. *Using multivariate statistics*. New York: Harper and Row, Publishers, 1983: 82-98.
7. Cuadras C. *Métodos de análisis multivariante*. Publicaciones del laboratorio de cálculo de la Universidad de Barcelona. nº 23. Barcelona: EUNIBAR SA, 1981: 83-102.
8. Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE. *Applied regression analysis and other multivariable methods*. 2 ed Boston: PWS Kent Publishing Company, 1988: 595-641.
9. Mulaik SA. *The foundations of factor analysis*. New York: McGraw-Hill Book Company, 1972: 20-77.
10. Dillon WR, Goldstein M. *Multivariate analysis. Methods and applications*. New York: J. Wiley and Sons, 1984: 53-98; 208.
11. *Statistical Analysis System, User's Guide: Statistics*. Cary, North Carolina, 1985: 255-315; 335-75.
12. Rothman K, Keller A. The effect of joint exposure to alcohol and tobacco on risk of cancer of the mouth and pharynx. *J Chron Dis* 1972; 25: 711-6.
13. Olsen J, Sabroe S, Ipsen J. Effect of combined alcohol and tobacco exposure on risk of cancer of the hypopharynx. *J Epidemiol Commun Health* 1985; 39: 304-7.
14. Smith EM. Epidemiology of cancer of the oral cavity and pharynx. En: Correa & Haenszel (dirs). *Epidemiology of cancer of the digestive tract*. The Hague: Martinus Nijhoff, 1982: 1-19.
15. Day NE, Muñoz N, Ghadirian P. Epidemiology of esophageal cancer: a review. En: Correa & Haenszel (dirs). *Epidemiology of cancer of the digestive tract*. The Hague: Martinus Nijhoff, 1982: 21-57.
16. Doll R, Peto R. Mortality in relation to smoking: 20 years of observations on male british doctors. *Br Med J* 1976; 2: 1525-36.
17. Morrison AS, Cole P. Urinary tract. En: Schottenfeld & Fraumeni (dirs). *Cancer epidemiology and prevention*. Philadelphia: WB Saunders, 1982: 925-37.
18. Boyd JT, Doll R, Hill GB et al. Mortality from primary tumours of bone in England and Wales, 1961-63. *Br J Prev Soc Med* 1969; 23: 12-22.
19. Trichopoulos D, MacMahon B, Sparros L, Merikas G. Smoking and hepatitis B-negative primary hepatocellular carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1980; 65: 111-4.
20. Lam KC, Yu MC, Leung JWC, Henderson BE. Hepatitis B virus and cigarette smoking: risk factors for hepatocellular carcinoma in Hong-Kong. *Cancer Res* 1982; 42: 5.246-8.
21. Yu MC, Mack T, Hanish R, Peters RL, Henderson BE, Pike MC. Hepatitis, alcohol consumption, cigarette smoking, and hepatocellular carcinoma in Los Angeles. *Cancer Res* 1983; 43: 6.077-9.
22. Ohniski K, Iida S, Awama S et al. The effect of chronic habitual alcohol intake on the development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma: relation to hepatitis B surface antigen carriage. *Cancer* 1982; 49: 672-7.
23. Levin DL, Connelley RR, Devesa SS. Demographic characteristics of cancer of the pancreas. Mortality, incidence and survival. *Cancer* 1981; 47: 1.956-68.
24. Czernichow P, Lerebours P, Hecketsweiler P et al. Epidemiologie temporo-spatiale du cancer du pancreas. *Gastroenterol Clin Biol* 1985; 9: 767-75.
25. Wynder EL, Reddy BS. Dietary fat and colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 1975; 54: 7-10.
26. Walker ARP. Colon cancer and diet, with special reference to intake of fat and fiber. *Am J Clin Nutr* 1976; 29: 1.417-26.
27. Jain M, Cook GM, Davis FG, et al. A case-control study of diet and colo-rectal cancer. *Int J Cancer* 1980; 26: 757-68.
28. Correa P. Epidemiological correlations between diets and cancer frequency. *Cancer Res* 1981; 41: 3.685-90.
29. Kolonel LN, Handin JH, Lee J, et al. Nutrient intakes in relation to cancer incidence in Hawaii. *Br J Cancer* 1981; 44: 322-39.
30. Heath CW. The leukemias. En: Schottenfeld & Fraumeni (dirs). *Cancer epidemiology and prevention*. Philadelphia: WB Saunders, 1982: 728-38.
31. Loza J, Viñas JJ, Giral M. Introducción al estudio de la epidemiología de las leucemias agudas en España. Análisis de los datos existentes y estudio nacional de morbilidad y mortalidad. *Sangre* 1981; 26: 670-99.
32. Alderson M. The epidemiology of leukaemia. *Advances in Cancer Res* 1980; 31: 1-76.
33. Scotto J, Fraumeni JF. Skin (other than melanoma). En: Schottenfeld & Fraumeni (dirs). *Cancer epidemiology and prevention*. Philadelphia: WB Saunders, 1982: 996-1.011.
34. Coggon D, Acheson ED. The geography of cancer of the stomach. *Br Med Bull* 1984; 40: 335-41.
35. Doll R, Peto R. The causes of cancer. Quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the united States today. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66: 1.197-309.
36. Cayuela A. Mortalidad por cáncer en Madrid, 1980-1984. *Gac Sanit* 1989; 2 (13): 467-71.

