

# Hablemos de...

# Registros de tumores

JOSEPA RIBES PUIG<sup>a</sup>, JORDI GÁLVEZ ESCAÑUELA<sup>a</sup> Y JOSEP MARIA BORRÀS ANDRÉS<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Epidemiología y Registro del Cáncer. Institut Català d'Oncologia. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Pla Director d'Oncologia Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. España.

Un registro de cáncer organiza, recopila, almacena, analiza, interpreta y notifica, sistemáticamente, los datos de las personas diagnosticadas de cáncer. Hay 2 tipos de registros de cáncer: los registros de cáncer hospitalarios (RCH) y los registros de cáncer poblacionales (RCP).

## Registros de cáncer poblacionales

Los RCP recopilan datos sobre *todos* los casos nuevos de cáncer (casos incidentes) que aparecen en un área geográfica y en un período determinados (población a riesgo). Como resultado, y a diferencia de los RCH, los RCP determinan la incidencia de cáncer y proporcionan indicadores para la evaluación y el control del impacto del cáncer en una comunidad<sup>1</sup>.

Algunos indicadores pueden obtenerse mediante los datos de mortalidad a partir de los registros de mortalidad. No obstante, los RCP proporcionan una información más extensa, válida y detallada de las características del paciente oncológico que las de los certificados de defunción.

### Puntos clave

● Los registros de cáncer poblacionales (RCP) recogen todos los casos de cáncer recién diagnosticados de un área geográfica definida y en un período determinados.

● Los RCP pueden determinar la incidencia del cáncer, ya que disponen de la población a riesgo (denominador: residentes del área geográfica) y de los casos nuevos de cáncer (numerador).

● Si se realiza el seguimiento de los pacientes de un RCP, se pueden determinar, además, otros indicadores poblacionales, como la prevalencia y la supervivencia del cáncer de la comunidad.

● Los indicadores poblacionales de cáncer ayudan en la planificación sanitaria y en la evaluación de los programas de control del cáncer implementados.

● Los RCH recogen información de los casos nuevos de cáncer diagnosticados y/o tratados en una institución, pero no permiten estimar la incidencia del cáncer.

### Historia de los registros de cáncer

El primer RCP se realizó en Hamburgo (Alemania) en 1926. Actualmente, existen más de 200 RCP que cubren, aproximadamente, un 5% de la población mundial, y la proporción mayor se da en los países desarrollados<sup>2,3</sup>. Los datos de incidencia del cáncer de los RCP se publican periódicamente en la serie *Cancer Incidence in Five Continents* que publica la International Agency on Research on Cancer (IARC)<sup>1</sup> y cuyos datos se pueden consultar *on-line* en la web: <http://www-dep.iarc.fr/>. La IARC se constituyó en 1966 con el objetivo de desarrollar y estandarizar la metodología de los RCP con el fin de asegurar la comparación de datos entre registros.

Algunos RCP son de ámbito nacional, como los del Reino Unido, los países del norte de Europa, Canadá, Australia, Nueva Zelanda, Israel, Cuba, Puerto Rico y Gambia. Sin embargo, en la mayoría de países, los RCP cubren sólo una proporción de la población. La figura 1 muestra la cobertura de los RCP en Europa<sup>3</sup>. Así mismo, existen RCP específicos para algunos grupos de edad (cáncer infantil en Oxford; cáncer infantil en Valencia) o para localizaciones tumorales (cáncer gastrointestinal en Dijon, Francia).

### Metodología de los registros de cáncer poblacionales

Para asegurar la detección de los casos de cáncer en un área geográfica se requiere: *a)* definir la población del área que abarca el RCP a partir del censo. El RCP ha de distinguir entre la población residente y la procedente de otras áreas, además de disponer de información de los residentes tratados fuera del área geográfica de la que proceden; *b)* acceso al sistema sanitario de la mayoría de pacientes oncológicos y *c)* accesibilidad del RCP a los hospitales y al registro de mortalidad para detectar los casos.

### Recopilación de datos

Las principales fuentes de información de un RCP son los centros sanitarios (anatomía patológica, altas hospitalarias, ficheros de admisiones) y los registros de mortalidad (certificados de defunción). Los datos que se recogen en un RCP dependen de los objetivos, el método de recopilación (manual/automatizado) y de los recursos disponibles. No obstante, debe prestarse especial atención a la calidad de los datos obtenidos en lugar de la cantidad. Se recomienda que los registros empiecen con la obtención de datos básicos (tabla 1). La inclusión de más datos (tabla 2) aumenta la complejidad y los costes y, por consiguiente, sólo debe realizarse si está justificado<sup>1</sup>. Un RCP debe tener en cuenta 2 consideraciones principales: *a)* los casos de cáncer deben recogerse de modo que se correspondan con los datos del censo para determinar correc-



**Figura 1.**  
Cobertura de los registros de cáncer poblacionales en Europa.

tamente los numeradores (cánceres nuevos) y los denominadores (población a riesgo) y *b*) los datos deben recopilarse según las normas internacionales para ser comparables con otros RCP<sup>4,5</sup>.

El registro asigna a cada paciente un número de registro único (número de identificación del paciente). Si un paciente presenta más de un tumor (tumores múltiples), se asigna el mismo número a cada tumor. Los tumores primarios múltiples se distinguirán por la fecha de incidencia (diagnóstico) y/o por la topografía/morfología según los criterios de la IARC<sup>6</sup>.

Existen 2 tipos principales de registros de cáncer: los poblacionales (RCP) y los hospitalarios (RCH).

La identificación del paciente es importante para evitar duplicidades y realizar el seguimiento. Normalmente, el seguimiento se realiza mediante el cruce informático con el registro de mortalidad del área geográfica correspondiente. La recopilación de la etnia debe considerarse en países donde hay una alta proporción de inmigrantes. En algunos países, se han realizado estudios epidemiológicos descriptivos que han comparado las tasas de incidencia entre grupos étnicos, sugiriendo que los factores ambientales son más importantes que los factores genéticos en la etiología del cáncer<sup>7,8</sup>.

La fecha de incidencia es la fecha de la primera consulta/admisión de un paciente oncológico en un centro sanitario. Si no se dispone de esta información, la fecha de incidencia será la fecha del primer diagnóstico anatomopatológico o clínico. Cuando el cáncer se detecta mediante un certificado de defunción y no se puede mejorar la información, la fecha de defunción será la fecha de incidencia<sup>4</sup>.

Para un RCP es muy importante determinar el método diagnóstico (clínico, biopsia, citología, certificado de defunción), ya que un porcentaje alto de casos con confirmación anatomopatológica es un índice de calidad del registro<sup>5</sup>.

#### Clasificación y codificación de las neoplasias

Se recomienda que los RCP utilicen la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O, 3.<sup>a</sup> edición)<sup>9</sup> para codificar la topografía y la morfología de los tumores. El quinto dígito en los códigos CIE-O de la morfología describe el comportamiento tumoral (benigno, incierto si benigno o maligno, in situ, maligno, metastásico).

Los RCP recopilan datos de todos los casos nuevos de cáncer que se diagnostican en un área geográfica y en un período bien definidos.

Los RCP desempeñan un papel importante en epidemiología, ya que monitorizan la incidencia del cáncer según el sexo y la localización tumoral de la comunidad que abarca el registro.

#### Calidad de los datos

Deben considerarse 2 aspectos: la exhaustividad y la validez. Un RCP debe registrar cada caso nuevo de cáncer que se diagnostica en un área geográfica definida. Para determinar la exhaustividad, se contrastan los casos registrados en el RCP con los de los archivos hospitalarios y los certificados de defunción. La validez se evalúa con el porcentaje de casos con confirmación histológica y el de casos detectados únicamente mediante el certificado de defunción. Así mismo, los RCP deben disponer de controles de calidad internos para detectar información incompleta y datos incongruentes<sup>1</sup>.

#### Notificación de los resultados

Un RCP sólo está justificado si los datos se utilizan y se publican. La serie *Cancer Incidence in Five Continents*<sup>3</sup> publica periódicamente los datos de incidencia de todos los RCP en el ámbito mundial y se pueden consultar *on-line* en la web: <http://www-dep.iarc.fr/>. Los datos de incidencia, mortalidad, prevalencia y supervivencia del cáncer en los Estados Unidos se pueden consultar en la página diseñada por Surveillance, Epi-

Tabla 1. Datos básicos en un registro de cáncer poblacional<sup>1-21</sup>

Variable	Comentarios
<b>Identificación personal</b>	
Documento Nacional de Identidad (DNI)	
Código de identificación personal (CIP)	
Número de Seguridad Social	
Número de registro	Asignado por el registro
Nombre	Según la práctica local
Sexo	
Fecha de nacimiento	Estimación si no se conoce
Dirección	Residencia habitual
Grupo étnico	Si procede*
<b>Identificación del tumor</b>	
Fecha de incidencia	Primera fecha con el diagnóstico de cáncer
Base de diagnóstico más válida	No microscópica o microscópica (biopsia, citología)
Topografía (localización)	Codificado mediante CIE-O
Morfología (histología)	Codificado mediante CIE-O
Comportamiento	Codificado mediante CIE-O
Fuente de información	Tipo de fuente: laboratorio, hospital, certificado de defunción. Fechas: ingresos hospitalarios, procedimientos diagnósticos
<b>Seguimiento</b>	
Fecha de defunción	
Causa de fallecimiento	Codificado mediante CIE-10

CIE-O: Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología; CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades, décima versión.

\*En España, debido a la alta migración desde la última década, sería interesante recopilar el país de procedencia de los pacientes oncológicos.

demography and End Results (SEER): <http://seer.cancer.gov/>. En la página <http://www.eurocare.it/>, se publican los artículos científicos publicados de la supervivencia del cáncer a partir de los RCP europeos.

### Registros de cáncer automatizados

Con la informatización de los centros sanitarios y de los registros de mortalidad a partir de las últimas décadas, se han automatizado gradualmente los procesos metodológicos en algunos RCP<sup>10</sup>. La automatización de un RCP es un proceso en el que la información es recibida, validada, contrastada y cruzada con una base de datos ya existente (propio registro de cáncer). La automatización de un registro no implica que no tenga que haber nunca intervención manual. En cambio, para que un registro sea considerado automatizado, cada una de las etapas del proceso debería funcionar sin intervención manual. Esta capacidad es posible por la implementación de algoritmos y reglas predefinidas. Un RCP automatizado requiere, como mínimo, la disponibilidad de fuentes de datos informatizadas y codificadas. Estas fuentes son las mismas que las de los registros manuales: altas hospitalarias, informes anatomopatológicos y certificados de defunción<sup>11-13</sup>.

El primer objetivo de un RCP automatizado es reunir la información de todas las bases de datos pertenecientes a un mismo individuo (de distintos centros sanitarios) mediante aplicaciones de cruces de bases de datos (*Record Linkage*). Estos métodos utilizan la teoría de probabilidad condicionada para estimar la verosimilitud de que 2 registros hagan referencia a un mismo individuo, basándose en pesos calculados a partir de la comparación de variables predeterminadas (nombre, apellidos, fecha y provincia de na-

Si se realiza el seguimiento de los pacientes del registro, además se pueden determinar otros indicadores poblacionales como la mortalidad, la supervivencia y la prevalencia del cáncer de la comunidad.

Los datos recogidos en un RCP se seleccionan según sus objetivos, los métodos de recopilación de datos y los recursos disponibles. Debe prestarse especial atención a la calidad de los datos, incluso por encima de la cantidad. La exhaustividad y la validez de los datos deben monitorizarse regularmente.

La metodología de un RCP debe seguir las recomendaciones internacionales para asegurar la calidad de la información y la comparabilidad de los datos con otros registros nacionales e internacionales.

Los RCP tienen un valor especial en epidemiología y salud pública, y son importantes, sobre todo, en la planificación sanitaria y en la evaluación de programas de control del cáncer.

El número de casos de cáncer incidentes da una idea de los recursos necesarios para el primer tratamiento, mientras que el número de casos prevalentes describe cuántas personas necesitan un seguimiento regular a largo plazo.

cimiento, municipio y provincia de residencia, documento nacional de identidad, código de identificación personal y número de Seguridad Social)<sup>10</sup>.

La sumariación de la información sanitaria de un paciente es la identificación de la información mínima para cada tumor mediante la elaboración de algoritmos. Para cada tumor se resume la localización, la morfología, el comportamiento, fecha y método de diagnóstico y los centros sanitarios que han diagnosticado y/o tratado al paciente. La sumariación incluye 3 pasos básicos: *a)* estandarización de los datos de las distintas fuentes (equivalencia de las codificaciones ICD-9, ICD-10, SNOMED); *b)* identificación del número de tumores primarios por paciente y su localización específica, y *c)* selección de la información básica de cada tumor<sup>10</sup>.

### El papel de los registros de cáncer en epidemiología

El RCP proporciona un método económico y eficaz para detectar casos de cáncer en ensayos de intervención y estudios de cohorte. También pueden convertirse en una fuente de casos para los estudios de casos y controles. Aunque, en general, no son muy adecuados para su realización, debido al retraso propio de los registros, sí sirven para evaluar la exhaustividad y la representatividad de los casos seleccionados.

Los RCP que realizan el seguimiento de sus pacientes pueden estimar la supervivencia y la *prevalencia* del cáncer. El número de casos de cáncer incidentes da una idea de los recursos necesarios para el primer tratamiento, mientras que el número de casos prevalentes describe cuántas personas necesitan un seguimiento regular a largo plazo. Para la planificación sanitaria es necesario disponer de estimaciones fiables del número de casos incidentes y prevalentes que se producirán en el futuro<sup>14,15</sup>.

Los RCP pueden monitorizar y evaluar la eficacia de los programas de control del cáncer. La monitorización de la incidencia del cáncer puede relacionarse con cambios en la exposición a determinados factores de riesgo (prevención primaria) y con evaluar programas de cribado (prevención secundaria). Cuando los programas de cribado están destinados a la detección de cánceres rápidamente invasivos, el indicador principal es la reducción de la mortalidad en lugar de la incidencia. Los RCP también pueden monitorizar la eficacia de un cribado evaluando otros resultados, como la incidencia de cánceres de intervalo, el desplazamiento de la

**Tabla 2.** Variables opcionales de los registros de cáncer poblacionales<sup>1-21</sup>

<b>Identificación personal</b>
Año de inmigración
País de nacimiento del padre y/o madre
<b>Identificación del tumor</b>
Extensión clínica de la enfermedad antes del tratamiento
Extensión quirúrgica-patológica de la enfermedad antes del tratamiento
Localizaciones de metástasis distantes
Tumores primarios múltiples
Lateralidad
<b>Tratamiento inicial</b>
<b>Seguimiento</b>
<b>Recidiva</b>

distribución del cáncer en estadios iniciales y la comparación de la supervivencia en los cánceres detectados por cribado respecto a la de los casos no detectados por este método. Así mismo, mejoras en los tratamientos e implementación de oncogúas podrían evaluarse monitorizando la supervivencia (prevención terciaria)<sup>14,15</sup>.

El Instituto Catalán de Oncología ha desarrollado la aplicación WAERS (*web assisted estimation of the relative survival*), que estima la supervivencia observada y relativa de una cohorte de pacientes españoles con seguimiento<sup>16</sup>. El usuario envía los datos a un servidor, que, tras calcular la supervivencia, devuelve los resultados a la dirección electrónica detallada por el usuario. La dirección electrónica para acceder a WAERS es: <http://rht.iconcologia.catsalut.net/cas/surv.htm>

## Registros de cáncer hospitalarios

Una de las principales fuentes de información de los RCP podrían ser los RCH. Los objetivos de un RCH difieren de los de un RCP. Por lo general, el RCH sirve para evaluar, de forma objetiva, las necesidades administrativas y la calidad asistencial de los pacientes oncológicos de un centro<sup>17</sup>. Por ello, una de las funciones principales del RCH es la producción de un informe anual de las actividades oncológicas del centro. Una pregunta clave es qué pacientes oncológicos han de incluirse en el RCH. Lo ideal sería incluir a todos los pacientes, siempre y cuando se diferencie el tipo de caso (tabla 3)<sup>18</sup>. La recogida de información de todos los casos y su seguimiento aumentan, de forma importante, el trabajo y encarecen el mantenimiento del RCH. La decisión de incluir a todos (o parte de) los enfermos oncológicos depende de los objetivos planteados

**Tabla 3.** Tipo de caso de un registro hospitalario de tumores<sup>19</sup>

Diagnosticados en el hospital desde el inicio del RHT, incluso si son tratados posteriormente fuera del centro
Diagnosticado y tratado en el hospital (aunque sólo se opte para tratamiento sintomático)
Diagnosticados fuera, pero recibido todo o parte del tratamiento en el hospital
Diagnosticados y tratados totalmente fuera (incluye pacientes asistidos sólo para tratamiento paliativo)
Diagnosticados y tratados en el hospital antes de iniciar el RHT (casos prevalentes)
Diagnosticados por autopsia

RHT: registro hospitalario de tumores.

Para una planificación sanitaria es necesario disponer de estimaciones fiables del número de casos incidentes y prevalentes, para poder predecir, en un futuro, la carga asistencial de un área geográfica.

La monitorización de los indicadores de cáncer poblacionales permite evaluar programas de control del cáncer: a) cambios de exposición a determinados factores de riesgo pueden causar cambios en la incidencia del cáncer (prevención primaria), b) la implementación de programas de cribado debería originar una reducción en la incidencia o la mortalidad por cáncer (prevención secundaria) y c) la mejora en los procedimientos terapéuticos debería acompañarse de mejoras en la supervivencia (prevención terciaria).

Los RCH archivan la información de todos los pacientes oncológicos de un hospital. Su principal objetivo es monitorizar y planificar el cuidado del paciente en el ámbito de una institución. No obstante, sus datos poseen un valor limitado en epidemiología, debido a que no es posible definir la población de la que proceden los casos, y es casi imposible determinar la incidencia (a diferencia de los RCP).

Actualmente, con la introducción de la informática y la codificación de la información en los centros sanitarios y en los registros de mortalidad, es posible automatizar los procesos metodológicos de los registros de cáncer.

y los recursos económicos y humanos de que se dispongan<sup>18</sup>.

Para asegurar la exhaustividad de un RCH, deben seleccionarse fuentes de información que aseguren la máxima detección de casos. Las altas hospitalarias y los diagnósticos de anatomía patológica son las principales fuentes de información. Actualmente, existen aplicaciones informáticas que permiten, de forma más o menos automatizada, la selección y la extracción de datos de un RCH a partir de estas fuentes<sup>19</sup>. En la mayoría de hospitales, la informatización de las consultas externas no incluye los diagnósticos, lo que dificulta la captación de los pacientes ambulatorios. Para solventar este problema, deben buscarse fuentes de información y mecanismos de captación adicionales para asegurar la máxima exhaustividad en el RCH<sup>18</sup>.

En algunos centros, existen registros de cáncer en que los casos incluidos son los originados por los pacientes de un servicio concreto (oncología médica, oncología radioterapéutica, hematología). Estos registros reflejan la carga asistencial del servicio, pero nunca la asistencia oncológica del centro sanitario. Por tanto, cuando se muestran las estadísticas de los registros de cáncer, debería señalarse, de forma clara, de qué tipo de registros se trata (registros de servicio frente a RCH del centro) y qué casos incluyen.

No existe información precisa sobre los RCH existentes en España, como tampoco de su cobertura ni de los criterios y normas de recogida de información. La Fundación Científica de la Asociación Española contra el Cáncer presenta una relación de los hospitales que disponen de RCH<sup>20</sup>, y se evidencia una clara heterogeneidad en los servicios responsables de éstos, seguramente debida a las características propias del centro, los recursos disponibles y la capacidad de liderazgo.

La heterogeneidad de los RCH pone en evidencia la necesidad de promover grupos de trabajo interhospitalarios con el fin de homogeneizar los criterios de implementación y recogida de información según los estándares de la European Network of Cancer Registries<sup>4</sup>. El consenso entre los RCH según estas normativas, en que se basan los RCP, favorecería no sólo el desarrollo de RCH y la mejora de la calidad de sus datos, sino también el traspase de información de los RCH a los RCP (si es el caso) y la creación de nuevos registros.

# Bibliografía



- Importante ●● Muy importante

## ■ Epidemiología

1. ●● Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet RG, editores. Cancer registration principles and methods. IARC Scientific Publications No. 95. Lyon: International Agency for Research on Cancer and International Association of Cancer Registries; 1991.
2. Parkin DM, Wabinga H, Nambooz S. Completeness in an African cancer registry. *Cancer Causes Control*. 2001;12:147-52.
3. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, editores. Cancer Incidence in five continents. Volume VIII. IARC Scientific Publications No. 155. Lyon: International Agency for Research on Cancer & International Association of Cancer Registries; 2002.
4. ●● Tyczynsk JE, Démaret E, Parkin DM, editores. Standards and guidelines for cancer registration in Europe. The ENCR recommendations. Vol. I. IARC Technical Publication No. 40. Lyon; 2003.
5. ●● Parkin DM, Chen WW, Ferlay J, Galceran J, Storm HH, Whelan SL, editores. Comparability and Quality control in cancer registration IARC Technical Report No. 19. Lyon; 1994.
6. ●● International Rules for multiple primary cancers (ICD-O Third edition). IARC Internal Report No. 2004/02. Lyon; 2004.
7. Hemminki K, Li X. Cancer risks in second-generation immigrants to Sweden. *Int J Cancer*. 2002;99:229-37.
8. Rosenblatt KA, Weiss NS, Schwartz SM. Liver cancer in Asian migrants to the United States and their descendants. *Cancer Causes Control*. 1996;7:345-50.
9. Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin LH, Parkin DM, et al, editores. International Classification of Diseases for Oncology. Third Edition. Ginebra: World Health Organization; 2000.
10. Black RJ, Simonato L, Storm HH, editores. Automated Data Collection in Cancer Registration. IARC Technical Reports, No. 32. Lyon; 1998.
11. Simonato L, Zambon P, Rodella S, Giordano R, Guzzinati S, Stocco C, et al. A computerised cancer registration network in the Veneto region, North-east of Italy: a pilot study. *Br J Cancer*. 1996;73:1436-9.
12. Tognazzo S, Andolfo A, Bovo E, Fiore AR, Greco A, Guzzinati S, et al. Quality control of automatically defined cancer cases by the automated registration system of the Venetian Tumour Registry. Quality control of cancer cases automatically registered. *Eur J Public Health*. 2005;15:657-64.
13. Middleton RJ, Gavin AT, Reid JS, O'Reilly D. Accuracy of hospital discharge data for cancer registration and epidemiological research in Northern Ireland. *Cancer Causes Control*. 2000;11:899-905.
14. Glaser SL, Clarke CA, Gómez SL, O'Malley CD, Purdie DM, West DW. Cancer surveillance research: a vital subdiscipline of cancer epidemiology. *Cancer Causes Control*. 2005;16:1009-19.
15. Edwards BK, Brown ML, Wingo PA, Howe HL, Ward E, Ries LA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2002. Featuring population-based trends in cancer treatment. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:1407-27.
16. ● Clèries R, Ribes J, Gálvez J, Meliá A, Moreno V, Bosch FX. Cálculo automatizado de la supervivencia relativa vía web. El proyecto WAERS del Instituto Catalán de Oncología. *Gac Sanit*. 2005;19:71-5.
17. Ruiz A, Facio A. Hospital-based cancer registry: a tool for patient care, management and quality. A focus on its use for quality assessment. *Rev Oncol*. 2004;6:104-13.
18. Young JL. The hospital-based cancer registry. En: Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, editores. Cancer Registration Principles and Methods. IARC Scientific Publications. No. 95. Lyon; 1991.
19. ● Ribes J, Gálvez J, Meliá A, Clèries R, Messeguer X, Bosch FX. Automatization of a hospital-based tumor registry. *Gac sanit*. 2005;19:221-8.
20. Fundación Científica de la Asociación Española contra el Cáncer. Disponible en: <http://www.todocancer.com/ESP/Fundacion+Cientifica/Estadistica+y+Epidemiologia/Registro+hospitalario+de+tumores/>. [Consultado 14 Feb 2006.]
21. El papel de los registros de cáncer. Cap. 17. En: Dos Santos Silva I, editor. Epidemiología del cáncer: principios y métodos. Lyon: Agencia Internacional de Investigación sobre el cáncer; 1999. p. 409-29.