

**Departamento de Salud Pública, Historia de la
Ciencia y Ginecología.
Facultad de Medicina
Universidad Miguel Hernández**



**OCUPACION, EXPOSICIONES LABORALES Y
CANCERES DE ESOFAGO, ESTOMAGO Y
PANCREAS. UN ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES.**

TESIS DOCTORAL

Miguel Santibáñez Margüello

Abril de 2008

Departamento de Salud Pública, Historia de la Ciencia y Ginecología.
Universidad Miguel Hernández. Elche-Alicante.

Área de Medicina Preventiva. Departamento de Biología Ambiental y
Salud Pública. Universidad de Huelva.



**OCUPACION, EXPOSICIONES LABORALES Y CANCERES
DE ESOFAGO, ESTOMAGO Y PANCREAS. UN ESTUDIO DE
CASOS Y CONTROLES.**

Memoria presentada por

Miguel Santibáñez Margüello

para optar al grado de
Doctor en Medicina

Directores

Prof. Jesús Vioque Lopez.

Prof. Juan Alguacil Ojeda.

Elche, abril de 2008

Quiero agradecer...

a todo el personal que ha participado en las diferentes fases del estudio PANASOES por su trabajo

a Paco Bolumar, por haber tenido la suerte de iniciarme en esto de la Salud Pública bajo su tutela. Por haberme respetado, apoyado y ayudado siempre desde el principio en todos mis proyectos.

al personal de departamento. Al personal administrativo, y muy especialmente a Joaquín, por su disposición y por el afecto mostrado en todo momento.

a todas las personas que me quieren de forma incondicional:

a mi padre y a mi hermano Javi, y especialmente a mi madre por todo lo que se ha sacrificado por nosotros para sacarnos adelante.

a mi mujer Eburne, por todas las horas que este trabajo te ha robado.

al resto de mi familia, a mis tías y especialmente a mi tío Jose Carlos, por hacerme grandes favores siempre que se los he pedido.

a tod@s los que me han ayudado de manera desinteresada.

a mis directores:

a Jesus, por darme la oportunidad, por su alta exigencia que ha redundado en beneficio de la calidad de este trabajo, por los buenos momentos vividos en la Rioja y Holanda, por sus "palomitas de maíz"...y de forma muy especial por todo el tiempo que ha dedicado en este trabajo y en los artículos, que son muchas horas... . A su familia, por abrirme su casa.

a Juan, por su ayuda catalizadora en este proyecto, sin duda inestimable, y porque este trabajo me ha dado la oportunidad de conocernos y compartir buenos momentos acompañados de jamon pata negra y gamba blanca, para terminar convirtiéndose en un compañero y amigo.

A tod@s vosotr@s, GRACIAS !

Fuentes de financiación

El estudio PANASOES ha sido realizado parcialmente gracias a la ayuda del Ministerio de Sanidad (FIS 91/0435; RCESP C 03/09) y por la Generalitat Valenciana. (CTGCA/2002/06; G03/136). CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

Asimismo este trabajo ha sido financiado parcialmente por:

La Generalitat Valenciana (EVES 030/2005); La Fundación Bienvenida Navarro Luciano-Tripodi (2005-2007) y la Fundación Hospital Universitario de Elche (01/07).

El presente trabajo ha recibido los siguientes premios:

PRIMER PREMIO A LA MEJOR INVESTIGACIÓN EN MEDICINA Y ENFERMERIA DEL TRABAJO, presentado al V Congreso Nacional de Medicina y Enfermería del Trabajo, por el trabajo *“Ocupación y Cáncer de Esófago. Un estudio casos y controles”*.

PREMIO A LAS MEJORES COMUNICACIONES PRESENTADAS POR JÓVENES EPIDEMIÓLOGOS en la XXIV Reunión Científica de la Sociedad Española de Epidemiología (SEE). Logroño, 3-6 Octubre 2006 por el trabajo *“Ocupación y Cáncer de Páncreas. Un estudio casos y controles”*.

SEGUNDO PREMIO A LA MEJOR INVESTIGACIÓN EN MEDICINA Y ENFERMERIA DEL TRABAJO, presentado al VI Congreso Nacional de Medicina y Enfermería del Trabajo, por el trabajo *“Exposiciones Laborales y Cáncer de Estómago. Un estudio casos y controles”*.

A mi hermano Juan, por todos los buenos recuerdos que me quedan, y por los que no podremos ya disfrutar en esta vida.

A mi mujer Edurne, por compartir la alegría en los momentos felices, por ser el apoyo en los amargos, y el refugio y la defensa frente a los ataques.

A mi hijo Marcos... y a los que espero que vengan...



Esto es amor, quien lo probó lo sabe.

Lope de Vega

ÍNDICE GENERAL

Índice de Materias

ÍNDICE DE MATERIAS	I
ÍNDICE DE TABLAS	III
ÍNDICE DE FIGURAS	IV
ÍNDICE DE ANEXOS	IV
RESUMEN	V
SUMMARY	VIII
ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN	XI
I INTRODUCCIÓN	1
I.A EPIDEMIOLOGÍA DE LOS CÁNCERES A ESTUDIO	1
I.A.1 Epidemiología del cáncer de esófago	1
I.A.2 Epidemiología del cáncer de estómago	6
I.A.3 Epidemiología del cáncer de páncreas	11
I.B EXPOSICIONES LABORALES ASOCIADAS A LOS CÁNCERES A ESTUDIO	15
I.B.1 Exposiciones Laborales y cáncer de esófago	16
I.B.2 Exposiciones Laborales y cáncer de estómago	19
I.B.3 Exposiciones Laborales y cáncer de páncreas	24
II OBJETIVOS	32
III HIPÓTESIS	33
IV MATERIAL Y MÉTODOS	34
IV.A DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	34
IV.A.1 Sujetos del estudio	34
Aspectos éticos	34
Población base del estudio	34
Definición de casos	34
Definición de controles	35
Casos de cáncer de esófago y análisis casos esófago-controles	35
Casos de cáncer de estómago y análisis casos estómago-controles	38
Casos de cáncer de páncreas y análisis casos páncreas-controles	40
IV.A.2 Instrumento de Medición	42
IV.B INFORMACIÓN SOBRE EXPOSICIONES LABORALES	44
IV.B.1 Obtención de la historia laboral	44
IV.B.2 Codificación de la ocupación mediante la clasificación nacional de ocupaciones 1994	44
IV.B.2.1 La Clasificación Nacional de Ocupaciones 1994 (CNO94)	44
IV.B.2.2 La CNO-94 en el contexto de estudios epidemiológicos sobre exposiciones laborales y Enfermedades.	
Proceso de la codificación	48
IV.B.3 Evaluación de la exposición mediante la matriz de exposición laboral FINJEM	50
IV.B.3.1 Aplicación de FINJEM en el estudio PANASOES	52
IV.C ANÁLISIS ESTADÍSTICO	55

IV.D CONSIDERACIONES SOBRE LA POTENCIA ESTADÍSTICA DEL ESTUDIO PARA DETECTAR ASOCIACIONES.	56
IV.E CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y ESTILOS DE VIDA DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO	57
IV.E.1 Caract. sociodemográficas y estilos de vida en el grupo de casos de cáncer de esófago y controles	57
IV.E.2 Caract. sociodemográficas y estilos de vida en el grupo de casos de cáncer de estómago y controles	57
IV.E.3 Caract. sociodemográficas y estilos de vida en el grupo de casos de cáncer de páncreas y controles	57
V RESULTADOS	61
V.A RESULTADOS EN EL GRUPO CÁNCER DE ESÓFAGO Y CONTROLES.	61
V.A.1 Asociación entre exposiciones laborales según la CNO-94 y el riesgo de cáncer de esófago	61
V.A.2 Asociación entre exposiciones laborales según FINJEM y el riesgo de cáncer de esófago	62
V.B RESULTADOS EN EL GRUPO CÁNCER DE ESTÓMAGO Y CONTROLES.	71
V.B.1 Asociación entre exposiciones laborales según la CNO-94 y el riesgo de cáncer de estómago	71
V.B.2 Asociación entre exposiciones laborales según FINJEM y el riesgo de cáncer de estómago	72
V.C RESULTADOS EN EL GRUPO CÁNCER DE PÁNCREAS Y CONTROLES	88
V.C.1 Asociación entre exposiciones laborales según la CNO-94 y el riesgo de cáncer de páncreas	88
V.C.2 Asociación entre exposiciones laborales según FINJEM y el riesgo de cáncer de páncreas	89
VI DISCUSIÓN	99
VI.A EXPOSICIONES LABORALES Y CÁNCERES A ESTUDIO	99
VI.A.1 Exposiciones laborales y cáncer de esófago	99
VI.A.2 Exposiciones laborales y cáncer de estómago	103
VI.A.3 Exposiciones laborales y cáncer de páncreas	107
VI.A.4 Exposiciones laborales y cánceres a estudio: implicaciones para la prevención primaria	113
VI.B CUESTIONES METODOLÓGICAS RELATIVAS A LOS ANÁLISIS CASO-CONTROL	115
VI.C LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS	122
VII CONCLUSIONES	124
VIII BIBLIOGRAFÍA	127
IX ANEXOS	150

Índice de Tablas

Tabla 1. Selección de exposiciones laborales presuntamente asociadas a cáncer de páncreas.	25
Tabla 2. Principales diagnósticos en el grupo control.	35
Tabla 3. Histología en los casos de cáncer de esófago confirmados histológicamente.	36
Tabla 4. Histología en los casos de cáncer de estómago confirmados histológicamente, y finalmente incluidos en el análisis.	38
Tabla 5. Histología en los casos de cáncer de páncreas confirmados histológicamente, y finalmente incluidos en el análisis.	40
Tabla 6. Características sociodemográficas y estilos de vida en el grupo de casos de esófago y controles.	58
Tabla 7. Características sociodemográficas y estilos de vida en el grupo de casos de estómago y controles.	59
Tabla 8. Características sociodemográficas y estilos de vida en el grupo de casos de páncreas y controles.	60
Tabla 9. Principales resultados para ocupación y cáncer de esófago (para todas las histologías y en función de la variedad histológica). Hombres. Al menos 1 año trabajado en la exposición referida:	64
Tabla 10. Antecedentes laborales medidos con la matriz de exposición laboral FINJEM y riesgo de cáncer de esófago (para todas las histologías y en función de la variedad histológica). Hombres. Al menos 1 año de exposición	67
Tabla 11. Principales resultados para ocupación y cáncer de estómago (para todas las histologías y restringido a la variedad adenocarcinoma intestinal, adenocarcinoma difuso y linfoma). Ambos Sexos. Al menos 1 año trabajado en la exposición referida:	74
Tabla 12. Principales resultados para ocupación y cáncer de estómago (para todas las histologías y restringido a la variedad adenocarcinoma intestinal, adenocarcinoma difuso y linfoma). Hombres. Al menos 1 año trabajado en la exposición referida:	78
Tabla 13. Principales resultados para ocupación y cáncer de estómago (para todas las histologías y restringido a la variedad adenocarcinoma intestinal, adenocarcinoma difuso y linfoma). Mujeres. Al menos 1 año trabajado en la exposición referida:	82
Tabla 14. Antecedentes laborales medidos con la matriz de exposición laboral FINJEM y riesgo de cáncer de estómago (para todas las histologías y en función de la variedad histológica). Ambos sexos. Al menos 1 año de exposición.	83
Tabla 15. Principales resultados para ocupación y cáncer de páncreas. Ambos Sexos. Al menos 1 año trabajado en la exposición referida:	92
Tabla 16. Principales resultados para ocupación y cáncer de páncreas. Hombres. Al menos 1 año trabajado en la exposición referida:	93
Tabla 17. Principales resultados para ocupación y cáncer de páncreas. Mujeres. Al menos 1 año trabajado en la exposición referida:	94
Tabla 18. Antecedentes laborales medidos con la matriz de exposición laboral FINJEM y riesgo de cáncer de páncreas. Ambos sexos. Al menos 1 año de exposición.	95

Índice de figuras

- Figura 1. Esquema de las pérdidas sufridas en los casos en función del género. Cáncer de esófago. 37
- Figura 2. Esquema de las pérdidas sufridas en los casos en función del género. Cáncer de estómago. 39
- Figura 3. Esquema de las pérdidas sufridas en los casos en función del género. Cáncer de páncreas. 41

Índice de anexos

- Anexo 1. Memoria del proceso de codificación de la ocupación mediante la Clasificación Nacional de Ocupaciones (CNO-94) en el ESTUDIO PANASOES. I
- Anexo 2. Definiciones de las exposiciones laborales en FINJEM. XIX
- Anexo 3. Memoria del proceso de aplicación de FINJEM en el estudio PANASOES. XXV
- Anexo 4. Occupational exposures and risk of oesophageal cancer by histological type: a case control study in eastern Spain. Occup Environ Med 2008. En prensa.. XXXV

RESUMEN

Antecedentes

El cáncer es la primera causa de muerte en la mayoría de países desarrollados, incluida España. Los cánceres de esófago, estómago y páncreas, suponen una parte importante de la morbi-mortalidad por cáncer y, a parte de que se conocen factores de riesgo como el tabaco y alcohol, su etiología sigue siendo en gran medida desconocida. En este sentido, resulta de interés conocer el posible papel que pueden jugar factores relacionados a la ocupación, especialmente en nuestro medio donde hasta el presente son nulos o muy escasos los estudios realizados al respecto.

Objetivo

El principal objetivo del presente trabajo fue analizar la relación entre los antecedentes de exposiciones laborales y el riesgo de cáncer de esófago, estómago y páncreas en España según subtipos histológicos.

Metodología

Para abordar este objetivo, el presente trabajo se enmarca dentro del Estudio PANESOES. Se trata de un estudio prospectivo de casos y controles de base hospitalaria desarrollado en las Provincias de Valencia y Alicante. El análisis en esófago se ha restringido en hombres, siendo 147 carcinomas del tipo células escamosas, 38 adenocarcinomas y 2 con otra histología. Respecto a estómago se han reclutado 241 Adenocarcinomas intestinales, 109 adenocarcinomas tipo difuso, 20 linfomas y 29 con otra histología. Se ha recogido información para 161 casos incidentes de cáncer de páncreas exocrino (CPE) (96 hombres y 65 mujeres), de los que 94 casos fueron confirmados histológicamente y el resto mediante evidencias clínicas consensuadas por un panel de expertos. Se reclutaron 455 controles (285 varones), apareados por sexo, edad (tres grupos: 30-59; 60-69; 70-80 años), y provincia (Valencia y Alicante). La información se obtuvo mediante entrevista personal usando un cuestionario estructurado. Las ocupaciones referidas en las historias laborales de cada persona se codificaron según la Clasificación Nacional de Ocupaciones 1994. Asimismo se midió la exposición a una selección de exposiciones laborales usando la Matriz Empleo exposición Finlandesa FINJEM. Se han calculado razones de odds (odds ratios, OR) ajustadas por los factores de apareamiento, sexo, edad y provincia, y además por otros factores potenciales de confusión como nivel de estudios, tabaco y alcohol, con sus intervalos de confianza del 95% (IC95%), mediante regresión logística no condicional.

Resultados

En relación con el cáncer de esófago, hemos encontrado asociaciones positivas significativas para la variedad de células escamosas en categorías ocupacionales que incluyen 'Camareros y bármanes' OR 8.18; 95%CI[1.98-33.75] y 'Mineros, canteros, pegadores y labrantes de piedras' OR 10.78; 95%CI[1.24-93.7] frente al resto de profesiones. Respecto al adenocarcinoma de esófago, hemos encontrado asociaciones positivas significativas para 'Carpinteros' OR 9.69, 'Ganaderos' OR 5.61 y 'Electricistas de construcción y asimilados' OR 8.26 si bien estas asociaciones se han basado en un escaso número de casos expuestos. Respecto a exposiciones específicas, hemos encontrado un aumento significativo del riesgo de carcinoma de células escamosas para la exposición alta a 'Radiaciones Ionizantes', y de la variedad adenocarcinoma para exposición alta a 'Compuestos Sulfurosos Volátiles' OR 3.12, $p_{\text{tendencia}}=0.07$ y a 'Plomo' OR 5.30, $p_{\text{tendencia}}=0.06$. En el global de cáncer de esófago (N=185), hemos encontrado asimismo un aumento del riesgo significativo con un patrón dosis respuesta para exposición a amianto OR 3.46, 95%CI[0.99-12.10], $p_{\text{trend}}=0.07$.

Para estómago, en hombres, se han encontrado asociaciones positivas significativas en adenocarcinoma tipo difuso en 'Cocineros' OR 8.23; 95%CI[1.27-53.51], 'Operadores de serrerías, de máquinas de contrachapado' OR 7.52; 95%CI[1.46-38.85], y en 'operadores de máquinas para elaborar productos alimenticios' OR 5.98; 95%CI[1.38-25.96]. Para la variedad adenocarcinoma intestinal, se ha encontrado asimismo evidencia de asociación en 'Mineros, canteros y asimilados' OR 4.99; 95%CI[0.95-26.13]. En cuanto a exposiciones específicas se han encontrado asociaciones positivas reforzadas en adenocarcinoma tipo difuso para exposición alta a pesticidas: OR ambos sexos 8.51; IC95%[2.13-33.96], $p_{\text{tendencia}}=0.04$. En adenocarcinoma intestinal se ha encontrado asimismo asociación significativa para exposición alta a amianto: OR hombres 3.61; IC95%[1.38-9.48], $p_{\text{tendencia}}=0.06$. OR 2.32; IC95%[1.00-5.41]. Para la variedad adenocarcinoma difuso restringiendo a exposiciones a polvo de madera de larga duración (mas de 15 años expuesto) pero sin diferenciar entre exposición alta o baja según FINJEM, se obtuvo una asociación significativa": OR ambos sexos 3.14; IC95%[1.18-8.36].

Por último, en relación al cáncer de páncreas, para el global de cáncer de páncreas (N=161) se ha encontrado un aumento del riesgo en 'Mineros, canteros, pegadores y labrantes de piedras' OR hombres 2.77 que se hizo mas fuerte y significativo en adenocarcinoma ductal: OR hombres 8.14; CI95%[1.55-42.68]. Otras ocupaciones que también mostraron asociaciones significativas fueron 'Mecánicos y ajustadores de maquinaria', 'trabajadores de acabado de construcciones' y 'conductores de vehículos' en hombres; 'Empleadas de tipo administrativo' en mujeres y 'camareros' en ambos sexos. Respecto a exposiciones específicas a pesar del escaso número de casos expuestos, cuando el análisis se restringió a

adenocarcinomas ductales se observaron asociaciones significativas con un patrón dosis respuesta significativo para la exposición alta a 'Disolventes Hidrocarburos Clorados': OR 4.11; CI95%[1.11-15.23], $p_{tendencia}=0.04$ y a 'amianto' OR hombres 7.54; CI95%[1.61-35.19], $p_{tendencia}=0.001$. Las exposiciones a 'Polvo de Polímeros sintéticos' y a 'Radiación Ionizantes' se asociaron también significativamente al riesgo de cáncer de páncreas. Por último se encontraron asociaciones positivas sin alcanzar significación estadística para 'Plaguicidas', 'Emisiones de motores diesel y de gasolina' y la categoría general de 'Disolventes Hidrocarburos'

Conclusiones

Nuestros resultados sugieren que determinadas ocupaciones o exposiciones laborales pueden aumentar el riesgo de la variedad de células escamosas o de adenocarcinoma de esófago de manera específica, mientras que otras exposiciones como el amianto podrían aumentar el riesgo en todas las histologías en conjunto. La mayoría de las asociaciones encontradas, son en gran medida consistentes con hallazgos de otros estudios.

Para estómago, las asociaciones parecen también ser diferentes en función de la variedad histológica. Las escasas asociaciones significativas que hemos encontrado se asociaron con la variedad adenocarcinoma difuso de estómago. Nuestros resultados apoyan la evidencia de asociación entre el cáncer de estómago y la exposición a polvo en el ambiente de trabajo o a trabajos con estrés térmico por calor sugerida en los estudios internacionales.

Respecto a páncreas, los estudios internacionales señalan la exposición a Disolventes Organoclorados como la más consistentemente asociada con el CPE. Nuestro estudio ha corroborado esta asociación en España, viéndose reforzada por tipo histológico. La asociación positiva para plaguicidas es consistente asimismo con los hallazgos de otros estudios, entre ellos el único estudio que se ha llevado a cabo en nuestro país de características similares al nuestro. Para la exposición a Radiaciones Ionizantes nuestros resultados apoyan la existencia de asociación, si bien los resultados en los estudios publicados son menos consistentes.

Con todo las exposiciones laborales parecen jugar un papel secundario en la etiología de los cánceres de esófago, estómago o páncreas en España frente a otros factores de riesgo relacionados con estilos de vida como el tabaco o el alcohol.

SUMMARY

Background:

Cancer is the first cause of mortality in most of the developed countries including Spain. Esophageal, Stomach and Pancreatic Neoplasms are a main part of morbi-mortality by cancer. Although several etiologic factors as tobacco and alcohol are well described, their etiology is still mostly unknown. Thus, the study of occupational factors may be of interest, particularly in Spain where the research is scarce so far.

Objective

The main objective of the present work is to explore the relationship between occupations and specific occupational exposures with respect to Oesophageal Cancer (OC), Stomach Cancer (SC) and Pancreatic Cancer (PC) by histological type.

Methods

This research is part of the PANASOES project, a multicenter hospital-based case-control study in Eastern Spain. 185 newly diagnosed male esophageal cancer cases (147 squamous cell, 38 adenocarcinoma and 2 other types); 399 incident histological confirmed stomach cancer cases (241 intestinal adenocarcinomas, 109 diffuse adenocarcinomas, 20 lymphomas and 29 other types) and 161 incident pancreatic cases were recruited. Among pancreatic cancer 94 cases were histological confirmed (76 ductal adenocarcinoma and 19 with other histologies) and the rest by consensus through clinical evidence given by an expert group. 455 controls (285 males) frequency-matched to cases by age and province were also interviewed. Information was elicited using structured questionnaires. Occupation was coded according to the Spanish National Classification of Occupations 1994. Occupational exposure to a selection of carcinogenic substances was assessed by the FINJEM Job Exposure Matrix. OR and 95% CI were calculated by unconditional logistic regression adjusting for age, education, alcohol use and cigarette smoking.

Results

In relation to Oesophageal cancer, for the squamous cell variety, statistically significant associations were found for 'Waiters and bartenders' OR 8.18; 95%CI[1.98-33.75] and 'Miners, shotfirers, stone cutters and carvers' OR 10.78; 95%CI[1.24-93.7] in relation to other occupations. For the adenocarcinoma variety, statistically significant associations were observed for 'Carpenters and joiners' OR 9.69, 'Animal producers and related workers' OR 5.61 and 'Building and related electricians': OR 8.26 although these observations were based on a low number of cases. Regarding specific exposures, we found a statistically significant increase in risk of squamous cell OC at the high level of exposure (ORH) for 'Ionizing radiation',

and of adenocarcinoma for high exposure to 'Volatile sulphur compounds' ORH 3.12, $p_{\text{trend}}=0.07$ and 'Lead' ORH 5.30, $p_{\text{trend}}=0.06$. For all histological types of OC combined, we found a three-fold increase in risk with a significant trend for asbestos exposure OR 3.46, 95%CI[0.99-12.10], $p_{\text{trend}}=0.07$.

Regarding Stomach neoplasms, statistically significant associations were found in men for diffuse subtype among "Cooks" OR 8.23; 95%CI[1.27-53.51], "Wood-processing-plant operators" OR 7.52; 95%CI[1.46-38.85], and "Food and related products machine operators" OR 5.98; 95%CI[1.38-25.96]. For intestinal subtype, a borderline association was found for "Miners and quarry workers" OR men 4.99; 95%CI[0.95-26.13]. With respect to specific exposures, we found significant OR at the high level of exposure between the diffuse subtype and "Pesticides": ORH both sexes 8.51; IC95%[2.13-33.96], $p_{\text{trend}}=0.04$, and between intestinal adenocarcinoma and asbestos: ORH men 3.61; IC95%[1.38-9.48], $p_{\text{trend}}=0.06$. After collapsing low&high categories and restricting the analyses to exposures longer than 15 years, higher risk were found for diffuse adenocarcinoma and "wood dust": OR both sexes 3.14; IC95%[1.18-8.36].

Lastly, in relation to pancreatic cancer, a 2.77-fold increase of risk was found in men among occupational Job-tittles that include 'miners', becoming significant when restriction to ductal adenocarcinoma was done: OR 8.14; CI95%[1.55-42.68]. 'Machinery mechanics and fitters', 'Building trades workers' and 'Motor vehicle drivers' in men, 'Office Clerks' in women and 'Waiters' in both sexes showed also significant associations. Regarding exposure to specific substances, although these associations were based on a low number of cases, we observed significant associations with dose response trend when restricting to ductal adenocarcinomas for high exposure to 'chlorinated hydrocarbon solvents': ORH 4.11; CI95%[1.11-15.23], $p_{\text{trend}}=0.04$ and 'asbestos' ORH in men: =7.54; CI95%[1.61-35.19], $p_{\text{trend}}=0.001$. 'Synthetic polymer dust exposure' and 'Ionizing radiation' showed significant associations. Lastly, suggestive increases in risk from 'pesticides', 'Diesel and gasoline engine exhaust' and 'Hydrocarbon solvents' were found.

Conclusions:

Our data suggest that some occupational exposures may specifically increase the risk of oesophageal squamous cell cancer or adenocarcinoma while other exposures such as asbestos may increase the overall risk of OC. Most of our associations support previous studies.

Regarding Stomach cancer, associations seems to be also different by histology. Most of the few significant positive associations were related with the diffuse adenocarcinoma subtype. The study is explorative but provides support for the relations suggested previously between

occupational exposure to dusty environments and work in high temperature environment and SC .

International studies have pointed up chlorinated hydrocarbon solvents as one of the most consistently exposures associated with PC. Our results corroborate this association in Spain. Our association with pesticides support as well previous studies, among them the only one study published in Spain between PC and occupational exposures. Regarding Ionizing radiation our results support such an association, but evidence es less consistent.

Overall, this study does not indicate that occupational factors play an important role in the aetiology of oesophageal, stomach or pancreatic cancer in Spain



ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

Las revisiones hechas desde 1970 por la Agencia Internacional de Investigación sobre el cáncer indican que la mayoría de exposiciones a agentes concretos documentadas como cancerígenas ocurren en el lugar de trabajo (IARC1970-2001) donde se suelen soportar por otra parte niveles mayores a los que se dan en el medio ambiente en general. En este sentido, se ha estimado que hasta un 4 o 5% de los cánceres podrían ser debidos a exposiciones laborales en países desarrollados (Doll y Peto 1981; Harvard Center for Cancer Prevention 1996).

En lo que se refiere al campo de la epidemiología laboral, y con la excepción del cáncer hepático, los cánceres digestivos han sido poco estudiados hasta ahora si bien últimamente parece aumentar el número de estudios epidemiológicos identificando exposiciones laborales asociadas al cáncer de páncreas, lo que ha generado incluso algunos meta-análisis (Ojajärvi et al. 2000; Ojajärvi et al. 2001) y revisiones bibliográficas (Alguacil et al. 2002; Pietri y Clavel 1991). No obstante, para los cánceres de estómago y esófago, el panorama es más sombrío.

En lo que al CÁNCER DE PÁNCREAS se refiere, solo el estudio Pankras II ha analizado en España la relación entre exposiciones laborales y el riesgo de cáncer de páncreas exocrino (CPE) (Alguacil *et al.* 2000^a; 2000^b; 2003). En este estudio, a partir de la historia laboral y las ocupaciones clasificadas según la Clasificación Nacional de Ocupaciones 1994 (CNO94), se evaluó la exposición laboral a 22 agentes químicos mediante una matriz de exposición laboral desarrollada por un grupo Finlandés (FINJEM), encontrándose una asociación positiva con ciertos tipos de plaguicidas (pesticidas arsenicales: OR 3.4; IC95%[0.9–12.0]; “otros pesticidas”: OR 3.17; IC95%[1.1–9.2], anilinas y sus derivados, tintes y pigmentos orgánicos, y benzo[a]pireno. Las mujeres con exposiciones agrícolas y de la industria textil presentaron también un aumento del riesgo de CPE, así como los expuestos a compuestos de cromo que eran principalmente hombres. Aunque en el estudio de Alguacil et al. no encontró una asociación con el uso de disolventes organoclorados, esta asociación ha sido quizás la más consistentemente asociada al CPE, con un RR meta-analítico de 1.4; IC95% [1.0-1.18] (Ojajärvi et al. 2000). Para otras exposiciones los resultados son menos consistentes (Alguacil et al. 2002).

Respecto al CÁNCER DE ESTÓMAGO la mayoría de estudios llevados a cabo se han centrado en la exposición a diferentes polvos, principalmente minerales, destacando el carbón, sílice y amianto, así como polvos metálicos y de madera, encontrándose algunas asociaciones para las industrias y ocupaciones relacionadas a estos agentes (Cocco, 1996; Raj, 2003; Aragonés et al. 2002). Los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAH), conocidos

carcinógenos, también podrían relacionarse con el cáncer de estómago. En un meta-análisis llevado a cabo por Partanen y Boffetta en 1994, se encontró un exceso de riesgo del 70% entre techadores y de un 14-20% para pavimentadores y otros trabajadores inespecíficos en relación al asfalto. Estos autores lo asociaron principalmente a la exposición a intensidades elevadas de PAH, si bien también sugirieron otros agentes, destacando al amianto. Mas recientemente estos resultados se han confirmado en trabajadores del asfalto franceses (Stucker et al. 2003). La industria del caucho ha sido históricamente asociada con un exceso de mortalidad por cáncer de estómago (IARC 1982). En cuanto a los agentes que pudieran estar implicados, el carbon negro, los PAH, las nitrosaminas, el talco, el asbesto, y las exposiciones intensas a polvos se han considerado los posibles carcinógenos en esta industria, con especial énfasis en los tres primeros agentes mencionados. Hay que remarcar, no obstante, que en un estudio reciente en el que se evaluó específicamente la exposición a nitrosaminas (Straif *et al.* 2000), no se encontró una asociación para el cáncer de estómago, a pesar de que el mismo estudio si encontró fuertes evidencias de asociación para el cáncer de esófago. En el único estudio publicado en nuestro país según nuestro conocimiento sobre Exposiciones Laborales y Cáncer de estómago, tras ajustar por nivel socio-profesional y hábitos dietéticos, Gonzalez et al (1991) en su estudio casos y controles de base hospitalaria encontraron un aumento del riesgo significativo para trabajadores en minas de carbon, si bien la asociación estuvo basada un un escaso número de sujetos expuestos: OR 1.80; IC95%[1.36-10.3]. Asimismo encontraron asociaciones no significativas en carpinteros y ebanistas (OR 1.76), trabajadores relacionados con la construcción (OR 1.68), trabajadores del vidrio o la cerámica (OR 2.18), así como un asociación al borde de la significación estadística para ocupaciones asociadas a exposición a sílice y otros polvos minerales: OR 1.80; IC95% [0.90-3.59].

Para el CANCER DE ESÓFAGO el número de estudios es menor, no existiendo siquiera ninguna revisión bibliográfica. En cuanto a estudios individuales, Parent et al (2000) en un estudio casos y controles con un buen control de la confusión encontraron evidencias de una fuerte asociación para el ácido sulfúrico y el carbón negro. Sin embargo, no hay estudios que hayan corroborado esta asociación. Straif et al en el año 2000 publicaron un estudio de cohortes retrospectivo de mortalidad en trabajadores del caucho, en el que se midió de manera semi-cuantitativa la exposición a nitrosaminas, encontrándose un RR para exposiciones de intensidad media de 2.7; IC95%[0.7-11.5] y un RR de 9.1; IC95%[2.1-38.8]. Desafortunadamente no existen estudios que hayan confirmado esta asociación. Según nuestro conocimiento, en España no se ha publicado estudio alguno que evalúe el papel de la ocupación o exposiciones laborales sobre este cáncer.

De la breve revisión anterior, resulta evidente la falta de consistencia respecto a la mayoría de las asociaciones encontradas para exposiciones laborales en relación a estos cánceres. Esta falta de consistencia se hace además más patente a la hora de la búsqueda de asociaciones específicas para los diferentes subtipos histológicos de los cánceres mencionados debido a la falta de estudios que analicen estas asociaciones por separado para las principales variedades histológicas. Todo ello de por sí justificaría la realización de estudios específicos, o alternativamente analizar la información existente de estudios realizados que permitan por una parte disponer de información útil sobre ocupación y extraer exposiciones laborales, y por otra parte tener un control adecuado de los sesgos habituales en epidemiología ocupacional. Entre estos sesgos cabría mencionar la falta de confirmación histológica para los cánceres implicados, especialmente para cáncer de páncreas, lo que puede conllevar un problema importante de mala clasificación (Porta et al. 1994; Silverman et al. 1996; Soler et al. 1998; 1999; Porta et al. 2000). Otro aspecto que puede afectar especialmente a los estudios de casos y controles, es la selección de los controles cuando se incluyen personas con otras neoplasias o enfermedades de los órganos a estudio, lo que podría provocar un sesgo de selección (Alguacil et al. 2000a; 2000b).

A los problemas de clasificación errónea de la enfermedad se pueden añadir los de clasificación errónea en la obtención de información sobre factores de riesgo. Muchos estudios basados en entrevistas directas han conseguido tasas de respuesta de tan sólo entre un 40-60% (Silverman et al. 1994; 1998; Boyle et al. 1996), mientras que estudios importantes sobre las causas laborales del CPE, como el de Partanen et al. (1994), han obtenido su información exclusivamente de los familiares de los casos, al haber fallecido todos éstos. Por otro lado, en estudios de epidemiología laboral es común el problema de la falta de precisión, pues muchas de las exposiciones laborales son relativamente raras.

En este sentido el estudio PANASOES, un estudio de casos y controles realizado para investigar el papel de la dieta y otros estilos de vida en relación a los cánceres de esófago, estómago y páncreas, supone una buena oportunidad para aportar evidencia sobre el papel de exposiciones laborales asociadas a los cánceres de páncreas, esófago y estómago. Los casos se identificaron de manera prospectiva, se han definido criterios de inclusión y exclusión claros en cuanto al diagnóstico de los tres cánceres basados en lo posible en la anatomía patológica obteniéndose una elevadas tasas de confirmación anatómo-patológica, lo cual permite analizar los diferentes subtipos histológicos por separado. Se ha conseguido entrevistar directamente a más del 88% de los casos de páncreas, esófago o estómago, y al 96% de los controles. Entre los controles no existen casos de cáncer ni con patología de páncreas, estómago o esófago. Por otra parte el cuestionario utilizado en el estudio PANASOES fue diseñado primariamente para explorar el efecto de la dieta, tabaco, alcohol y consumo de café, lo que permitirá

controlar mejor que en otros estudios el posible efecto de confusión de estos factores sobre las exposiciones ocupacionales. Todo ello brinda una gran oportunidad para profundizar en el conocimiento de los factores etiológicos para estos tumores, y en concreto en el estudio del papel que los factores ocupacionales puedan jugar para cada uno de estos cánceres en global y según los principales subtipos histológicos.





I Introducción

I INTRODUCCIÓN

I.A EPIDEMIOLOGÍA DE LOS CÁNCERES A ESTUDIO

I.A.1 EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER DE ESÓFAGO

El cáncer de esófago es probablemente uno de los tumores que presenta una mayor variabilidad geográfica y entre sexos a nivel mundial. También está marcado por grandes diferencias en la incidencia dentro de pequeñas zonas geográficas y marcados cambios de la incidencia en el tiempo, lo cual sugiere un papel predominante de factores ambientales bajo un modelo de acción multifactorial, en el que aún no se han podido identificar todos los factores de riesgo que intervienen en su etiología.

Junto al cáncer de páncreas, el de esófago presenta la peor supervivencia de todos los cánceres, con 75% de fallecidos dentro del primer año tras el diagnóstico. Las tasas de supervivencia a 5 años están entre el 5 y el 10%. Debido a que la supervivencia del cáncer de esófago es tan baja, mortalidad y tasas de incidencia son comparables, suponiendo por tanto la mortalidad un buen indicador de la magnitud real del problema. Las tasas de incidencia entre países a nivel mundial varían más que para ningún otro cáncer, con una diferencia de más de 50 veces entre los países de alta y baja incidencia. La mayoría de los países desarrollados muestran tasas de incidencia anuales menores de 10 por 100.000 habitantes, mientras que en algunos países en desarrollo, como Iran es el cáncer más frecuente (Blot et al. 2006). A nivel mundial en cómputo global ocuparía el octavo lugar en incidencia y el quinto como causa más común de muerte por cáncer en el mundo (IARC, 1997). En España, a diferencia de lo que ocurre con el cáncer de estómago, se viene observando un incremento de las tasas de mortalidad en los hombres desde 1951 a 1985 (Cayuela et al. 1991). Según datos del Centro Nacional de Epidemiología, en 2002 el cáncer de esófago causó oficialmente en el Estado Español la muerte de 1499 varones y de 235 mujeres.

Existen dos tipos histológicos principales que suponen hasta 90% de los cánceres de esófago: el carcinoma de células escamosas que es la variedad más frecuente en la mayoría de los ámbitos geográficos y que muestra patrones de incidencia estables o decrecientes; y la variedad adenocarcinoma, en rápido aumento en la mayoría de los países occidentales incluyéndose España en estrecha relación con los patrones en aumento de obesidad. (Blot et al. 2006; Nyrén y Adami, 2002)

El carcinoma esofágico se da con una incidencia mayor en hombres en la mayoría de países, y particularmente en algunos países europeos como Francia o España (Parkin y Brai, 2006; Cayuela et al. 1991), donde el ratio puede ser de hasta 6.5:1.0.

En los países occidentales el alcohol y el tabaco son los factores de riesgo más importantes para la variedad de células escamosas de cáncer de esófago y en menor medida un bajo consumo de frutas y vegetales. Hay un aumento de tres a ocho veces en el riesgo de padecer cáncer de esófago en los individuos que consumen de 40-100g de alcohol por día, y hay efectos multiplicativos si además fuman. Con respecto a la variedad adenocarcinoma, la asociación para el tabaco no es tan fuerte como la de la variedad de células escamosas, mientras que la asociación con el alcohol es dudosa, jugando la obesidad un papel más importante (Danaei et al. 2005; Engel et al. 2003). Se ha estimado que estos factores podrían explicar hasta el 90% de los cánceres de esófago en países desarrollados (Brown et al. 2001; Engel et al. 2006).

En las áreas de alta incidencia de China y Asia Central, sin embargo, donde ocurren la mayoría de los casos del mundo y también en Singapur, el tabaco y el alcohol han mostrado un papel poco relevante en la etiología (de Jong et al. 1974; Cook-Mozaffari et al. 1979; Li et al. 1989; Yu et al. 1993). Así pues el elevado consumo de alcohol y de tabaco pueden explicar el mayor exceso de riesgo a padecer cáncer de esófago en Europa (Francia) y en Norte América, pero no pueden explicar la existencia de áreas de alto riesgo para este tipo de cáncer.

Aunque han sido muchos los estudios que han examinado el efecto de diferentes bebidas sobre el riesgo, no hay evidencia que muestre un efecto diferente para cada bebida alcohólica. El principal efecto relaciona el cáncer de esófago con el consumo total de etanol (IARC, 1988), pero hay que tener en cuenta la dificultad para obtener información precisa sobre las cantidades relativas de cada bebida consumida. Por otro lado la mayoría de los mecanismos de acción propuestos sugieren que el alcohol puede conllevar alto riesgo bien como solvente, como un elemento de transporte a la capa basal de la mucosa esofágica, o bien como irritante, pero este asunto todavía no se ha resuelto de forma satisfactoria.

El uso del opio, por el contrario, aparece con una gran importancia, en el norte de Irán. Un residuo que se obtiene después de fumado el opio en la pipa, conocido como sukhteh, es extraído y comido o fumado. El sukhteh es fuertemente activo en el test de Ames (Hewer et al. 1978) como un iniciador en la piel de los ratones como carcinógeno. (Friesen et al. 1985, 1987). La frecuencia del uso del opio, y de aquí la disponibilidad del sukhteh, es paralela a la incidencia del cáncer de esófago en el norte de Irán (Ghadirian et al. 1985).

La práctica de fumar opio en pipa también se ha descrito en Transkei, donde la enfermedad es común. Los residuos de la pipa luego se mastican y han demostrado actividad mutagénica en el test de Amest (Hewer et al. 1978) a un nivel considerablemente alto. La asociación de la alta incidencia y el mascado de residuos pirolizados altamente mutagénicos, tanto en Irán como en Transkei, alientan la realización de futuros estudios.

En la pasada década se acumuló la suficiente evidencia, basada en estudios casos y controles, para que la IARC en 1997 concluyera que una dieta con un consumo elevado de frutas y verduras disminuye el riesgo de padecer cáncer de esófago. Estudios posteriores parecen confirmar esta asociación (Morris et al. 1998; Launoy et al. 1998).

Otros factores dietéticos, aunque de manera menos consistente, también se han postulado como protectores. En varios estudios de casos y controles, los carotenos y la vitamina A se asociaron como protectores (Tovani, 1993; Valsechi 1991; Saxon, 1990), por lo que probablemente un alto contenido de carotenos en la dieta consumida disminuye el riesgo de cáncer de esófago (IARC, 1997). Sin embargo también existen trabajos con resultados contradictorios, en los que se constituyén como un factor de riesgo (Saxon, 1990; Negri, 1992; Prasad, 1992)

La vitamina C y E también han sido valoradas observándose un efecto protector (Baronne, 1992; Kabat, 1992; Hu et al. 1994) han examinado el consumo de Vitamina C y el riesgo de cáncer esofágico y encontraron una asociación protectora estadísticamente significativa, con OR para altos niveles de consumo desde 0,4 a 0,6. Un alto contenido de vitamina C en la dieta consumida posiblemente disminuya el riesgo de la enfermedad, (IARC, 1997).

Nueve estudios de casos y controles han sugerido que bebidas como el café, el té y el mate, cuando se consumen a altas temperaturas, incrementan el riesgo para el cáncer de esófago (De Stefani et al. 1990; Victoria et al. 1987; Vasallo et al. 1985; Martínez, 1969; De Jong et al. 1974; IARC, 1991; Bashiron et al. 1968; Kaufman et al. 1965). Los estudios en particular, mostraron que, la frecuencia de la ingestión no era importante para algunas bebidas, pero el consumo de las bebidas muy calientes sí incrementaba el riesgo, dos a cuatro veces para el café y el té y doce veces para el mate.

En cuanto a la influencia de los factores genéticos en el desarrollo del carcinoma esofágico, para ambos tipos histológicos la documentación de casos de agregación familiar es inusual, existiendo solo una evidencia epidemiológica limitada de la existencia de tendencias familiares en países occidentales (Tavani et al. 1994).

En relación a la epidemiología molecular de este cáncer, se ha descrito que las mutaciones en el gen p53 son comunes en el cáncer de esófago, particularmente en la variedad adenocarcinoma donde estas mutaciones se han descrito hasta en el 90% de estos tumores (Blot et al. 2006; Lam, 2000). El gen p53 codifica una proteína que es capaz de bloquear la entrada de la célula en el ciclo de división cuando existe daño del ADN, lo que permite la reparación de dicha lesión. Si la reparación no es posible o no se lleva a cabo correctamente, la proteína p53 inicia el proceso de apoptosis con el objetivo de eliminar el clon

anormal. Las mutaciones del gen p53 inducen la producción de una proteína alterada que no es capaz de mantener este mecanismo de control. Esto permite la persistencia de las alteraciones en el ADN y la replicación de un clon con progresiva inestabilidad genética que, en último término, puede facilitar la aparición de un tumor (Reid et al. 1992). También se ha descrito un amplio rango de variaciones en la frecuencia de otras anomalías genéticas, como la ausencia de la expresión de la proteína p21 y mutaciones en las proteínas p15, p16 y Rb u otros genes supresores de tumores, especialmente en la variedad de células escamosas (Lam, 2000; Taniere et al, 2001; Sepehr et al 2001). Ciertos polimorfismos genéticos involucrados en variaciones individuales en la respuesta de nuestro organismo al tabaco, alcohol u otras exposiciones también se han visto asociados al cáncer de esófago, especialmente aquellos polimorfismos involucrados en una activación metabólica de algunos de los compuestos del tabaco y alcohol a formas más carcinogénicas, como polimorfismos genéticos en la alcohol deshidrogenasa y CYP2E1 (enzimas involucradas en el metabolismo del alcohol a acetaldehído) (Brennan et al. 2004) o polimorfismos genéticos en los genes de la CYP1A1; GSTM1, NAT1 y NAT2 para el metabolismo del tabaco (Nyren y Adami, 2002).

En resumen, un hecho común de las exposiciones que se asocian a un aumento del riesgo para el cáncer de esófago, parece ser el íntimo contacto entre el agente y la mucosa del esófago, y la mayor capacidad del agente para penetrar a través de la mucosa hasta la capa basal, donde seguramente se encuentran las células diana. El humo del tabaco condensado en la saliva, los residuos de la pipa, bien sea de opio o tabaco o bien el tabaco mascado, pasarían lentamente hacia el esófago por la acción peristáltica. El alcohol y las bebidas calientes podrían actuar como solventes y transportadores de estos carcinógenos. Se podría especular con que uno de los papeles para el té o el café caliente, podría ser el de incrementar la solubilidad de los carcinógenos en el esófago, con lo que aumentaría su penetración en la mucosa. Adicionalmente, tanto el alcohol fuerte como las bebidas calientes actuarían como irritantes directos del esófago, incrementando el contacto con los carcinógenos. De esta manera, los tres componentes que parecen llevar al alto riesgo son, el íntimo contacto entre el agente carcinógeno y la pared del esófago, el transporte a través de la mucosa a la capa basal, y la acción irritante.

Parece pues que a partir de lo evidenciado hasta ahora, la carcinogénesis esofágica sería un proceso progresivo en el que intervienen múltiples factores tanto ambientales y epidemiológicos como genéticos, y cuya interacción parece influir no sólo en el desarrollo sino también en la progresión de la enfermedad (Kabat et al. 1993). Existirían en este sentido factores externos que actuarían como promotores (alcohol, bebidas calientes) facilitando el contacto y la acción directa de otros carcinógenos, como el tabaco, sobre las células diana. Junto a esta hipótesis se debe considerar la concurrencia de otros factores, como los

dietéticos u ocupacionales que podrían actuar como favorecedores o promotores adicionales, al generar una mayor susceptibilidad de los expuestos.



I.A.2 EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER DE ESTÓMAGO

El cáncer de estómago, pese al descenso generalizado que han experimentado sus tasas de mortalidad en las últimas décadas (Forman et al. 2006; Nomura, 1982), constituye aún una de las principales causas de muerte en un gran número de países entre los que se incluye España (Vioque, 1986). A nivel mundial, es la segunda neoplasia en cuanto a frecuencia, representando el 9.9% de los nuevos casos de cáncer diagnosticados y el 12% de las muertes por cáncer anuales. Según datos del Centro Nacional de Epidemiología, en 2002 el cáncer de estómago causó oficialmente en el Estado Español la muerte de 3558 varones y de 2215 mujeres. Tanto su frecuencia como su tasa de mortalidad muestran una importante variación geográfica. En los países orientales, este de Europa y sur de América la incidencia de esta enfermedad alcanza rangos epidémicos y constituye la primera causa de muerte por tumores malignos (De la Riva et al. 2004). Por el contrario en otras regiones geográficas la incidencia de esta enfermedad es baja (América del Norte, Oeste de Europa, Australia, Nueva Zelanda e Israel). Estas diferencias geográficas han sido en parte atribuidas a factores ambientales como alimenticios, referidos a la conservación y preparación de los alimentos, e infecciosos, en relación con la incidencia de infección por *H. pylori* en la población. Tal es la posible influencia de estos factores, que la progresiva disminución en la tasa de incidencia y de mortalidad de esta enfermedad observada desde la década de los 30 hasta los últimos 10 años, se ha atribuido a los cambios dietéticos y de conservación de los alimentos (Forman 1989; Correa 1992; Kramer y Johnson 1995). A nivel mundial, España se situaría en un nivel medio cercano a los países de alto riesgo, constituyendo aún un grave problema de salud. La mayor mortalidad por cáncer de estómago se ha observado en las provincias del interior peninsular (Castilla-León) y la menor, en el área Mediterránea.

No obstante este cambio en los factores ambientales no explica por completo las variaciones geográficas conocidas ni la diferente evolución y pronóstico de la enfermedad.

En cuanto a histología, la variedad de adenocarcinoma es de lejos la más común. Lauren en 1965 clasificó a los adenocarcinomas en dos subtipos histológicos diferenciados (la variedad intestinal y adenocarcinoma difuso) de acuerdo a sus características morfológicas. La clasificación histológica de Lauren del cáncer de estómago en difuso e intestinal es la más frecuentemente utilizada por la mayoría de los autores. Estos dos tipos histológicos de cáncer gástrico reflejan no sólo las diferencias morfológicas que permiten su clasificación, sino también distintas características clínicas, epidemiológicas y patogénicas. La incidencia del adenocarcinoma difuso no ha cambiado tan significativamente como la de la variedad intestinal (Correa y Chen 1994; Hanai et al. 1982). La coincidencia del descenso observado en diferentes países a lo largo de las últimas décadas con los cambios en los estilos de vida, las

grandes diferencias geográficas en la mortalidad y los cambios en la incidencia y mortalidad de inmigrantes provenientes de países de alto riesgo como Japón y Este de Europa, sugieren la implicación de factores exógenos en su etiología, especialmente para la variedad intestinal (Shibata et al. 2007; Howson, 1986).

Así pues, se ha propuesto la existencia de dos vías de carcinogénesis diferentes según el tipo histológico de cáncer de estómago con distinta influencia de los factores ambientales y variación en la presencia y predominio de las alteraciones moleculares.

El cáncer de estómago de tipo intestinal, como ya se ha comentado anteriormente, parece desarrollarse a partir de sucesivos cambios tisulares de forma similar a la vía de carcinogénesis del cáncer colorrectal. O'Connor et al (1996); Watanabe et al (1997) y Correa (1992) propusieron en relación con los factores ambientales, un modelo de carcinogénesis gástrica en espiral, de manera que un acúmulo del número de los factores de riesgo ambientales suponía un tiempo de desarrollo más corto, y su disminución un alargamiento del tiempo de evolución.

Además y del mismo modo que los autores anteriormente citados, Yasui et al. (2001) recogieron de la literatura todos los factores moleculares analizados e implicados en la carcinogénesis gástrica, en un intento de equiparar la carcinogénesis gástrica al proceso carcinogénico colorrectal. Debido a las diferencias observadas entre los dos tipos histológicos de adenocarcinoma gástrico, plantearon la posibilidad de la existencia de dos vías de desarrollo distintas con la presencia y predominio de diferentes alteraciones moleculares.

Lo que sí parece claro es que en la carcinogénesis del adenocarcinoma gástrico de tipo intestinal acontecen una serie de cambios tisulares que pueden progresar hacia la malignidad y que se consideran preneoplásicos. Estas lesiones son la metaplasia intestinal y la displasia epitelial.

Por el contrario el tipo difuso de adenocarcinoma gástrico no parece seguir este proceso multipaso de desarrollo y aparentemente se inicia desde una mucosa gástrica sana sin cambios tisulares previos (Werner et al. 2001).

El factor de riesgo mas firmemente establecido para el cáncer de estómago hasta la fecha es la infección crónica bacteriana por parte del *Helicobacter Pylori* (*H. Pylori*), papel que ha sido establecido recientemente, de principios a mediados de la década de los 90. Actualmente la infección crónica por la bacteria *H. pylori* es considerada como carcinógeno del grupo I por la Organización Mundial de la Salud (Shibata et al. 2007; IARC, 1994; Loffeld, 1990; Boixeda 1990; Nomura, 1991; Parsonnet, 1991; Hanson, 1993).

Se trata de una bacteria con forma de espiral que pertenece al grupo de los gérmenes gram-negativos y que utiliza una gran variedad de estrategias para lograr sobrevivir en el

medio ácido. La infección crónica por *H. pylori* conduce al desarrollo de una gastritis crónica, mediada por la activación de una red compleja de mediadores inflamatorios incluidos IL-8, citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, FNTa) y péptidos inmunosupresores (IL-10) (Bodger y Crabtree, 1998).

A su vez esta inflamación crónica conduce a alteraciones en el ciclo celular favoreciendo la replicación de las células epiteliales, incrementando la tasa de apoptosis y aumentando la liberación de sustancias oxidantes. Todo esto en combinación con la depleción de las defensas antioxidantes predispone a la carcinogénesis gástrica por aumentar la probabilidad de mutaciones de ADN (Bodger y Crabtree, 1998).

La acumulación de estas mutaciones puede conducir al desarrollo de lesiones premalignas e iniciar el proceso de metaplasia, displasia y adenocarcinoma gástrico (Correa 1992; Forman 1998).

A pesar de que algunos estudios han sugerido que ciertos alimentos, así como las condiciones de almacenamiento y conservación de los mismos, podrían jugar un papel importante, aún existen muchos interrogantes sin respuesta en su etiología. A partir de dos recientes meta-análisis, parece acumularse evidencia de que un consumo alto de frutas y verduras protege contra el riesgo de padecer cáncer de estómago (Lunet 2005; Norat 2002). Por el contrario, un alto consumo de sal o de alimentos ricos en sal, conllevarían un mayor riesgo de padecer este cáncer (Howson et al. 1986; Hu et al. 1988; Nomura et al. 1990; Demeier et al. 1990; De Stefani et al. 1990; Boeing et al. 1991; Gonzalez et al. 1991; Hoshiyama et al. 1992; Hanson et al. 1993). En una reciente revisión bibliográfica se ha observado un exceso de riesgo a padecer cáncer de estómago en aquellos individuos que tenían un consumo elevado de alimentos que se transforman en nitritos (Jakszyn 2006). El consumo de ajos y cebollas en cantidades superiores a los 12 kg/año parece también ejercer un efecto protector sobre el cáncer gástrico (Cheng et al. 1989). Por lo que se refiere al consumo de nutrientes como hidratos de carbono, grasas y proteínas, varios estudios de casos y controles han observado que la ingesta aumentada de estos nutrientes se asocia aparentemente a un mayor riesgo de padecer cáncer de estómago (Buiatti, 1990; Graham; 1990); sin embargo, en un estudio prospectivo no se encontró ninguna asociación con nutrientes (Nomura, 1990). El tocoferol, ácido ascórbico, y carotenos pueden jugar un papel protector en el cáncer de estómago (Buiatti, 1990; Graham; 1990; Boeing, 1991). Para algunos autores las verduras en vinagre (pepinillos) está asociado a un mayor riesgo de cáncer de estómago (Buiatti, 1990; Hoshiyama, 1992; Ramon, 1992).

Por lo que se refiere a factores como el consumo de alcohol, cerveza, vino y licores los resultados son contradictorios con asociaciones positivas (de mayor riesgo) en unos casos y otras con riesgo nulo (Buiatti, 1990; De Stefani, 1990; Williams, 1990). En cuanto al tabaco los

trabajos últimos revisados han venido a confirmar la hipótesis de que su consumo se asocia con mayor frecuencia a padecer cáncer de estómago (IARC 2002, Koizumi 2004; Trenadiel 1997, De Stefani, 1990; Williams, 1990; Keigo, 1991; Sisir, 1992).

Otros virus como el Virus del Epstein Barr también se han asociado con el carcinoma gástrico en estudios de diferentes regiones geográficas (Tokunaga et al. 1993; Fukayama et al. 1994). A diferencia del *H. pylori*, su infección ha sido observada por igual en el cáncer gástrico de tipo difuso que en el intestinal (Shibata y Weiss 1992). Todavía se desconoce cuál es su mecanismo carcinogénico. Incluso se ha propuesto la existencia de dos vías de carcinogénesis distintas en función de la presencia o ausencia de la infección concomitante por este virus (Ojima et al. 1997).

Determinados cambios histológicos de la mucosa gástrica sana aumentan significativamente el riesgo de desarrollar un adenocarcinoma gástrico. Entre ellos cabe destacar: Gastritis crónica atrófica, Anemia perniciosa, Gastrectomía parcial, Enfermedad de Ménétrier (gastropatía hipertrófica), Polipos adenomatosos, úlcera Péptica y Esófago de Barrett.

En relación con la influencia de los factores genéticos en el desarrollo del adenocarcinoma gástrico, se ha observado que el cáncer de estómago puede estar presente en familias durante dos o tres generaciones y que además los miembros de una familia con antecedentes de adenocarcinoma gástrico tienen un riesgo incrementado en dos o incluso tres veces el de la población general, implicando una posible agregación familiar (Nomura 1982).

Sin embargo los estudios que incluyen a miembros de una misma familia son limitados y sus resultados se ven influidos por los factores ambientales, puesto que generalmente los miembros de una misma familia están bajo las mismas condiciones dietéticas y ambientales (Nomura 1982).

Una observación que implica de manera indirecta el posible papel de factores genéticos en la carcinogénesis gástrica, es la mayor asociación de esta enfermedad con el grupo sanguíneo A en comparación con los otros grupos sanguíneos. Esta asociación es más marcada en varones y en el tipo histológico difuso frente al intestinal (Kramer y Johnson 1995; Stadtländer y Waterbor 1999; Nomura 1982).

Aunque hay suficiente evidencia de que las alteraciones genéticas juegan un papel importante en el proceso multipaso de la carcinogénesis gástrica y en su progresión, el amplio número de factores analizados y los diferentes resultados obtenidos no permiten por el momento establecer conclusiones definitivas (Stadtländer y Waterbor 1999; Tahara 1995; Fuchs 1995; Yasui 2001). Lo que sí parece claro es que la conversión de células normales gástricas en tumorales es un proceso lento y progresivo con acumulación de múltiples

alteraciones moleculares, que se ha querido equiparar al proceso de carcinogénesis del cáncer colorrectal. Esta acumulación de cambios genéticos incluye mutaciones y/o amplificación-sobre-expresión de oncogenes (c-Ki-ras, c-erb-B2, K-sam, hst/int-2, c-met y c-myc), inactivación de genes supresores de tumor (p53, APC, DCC y RB1), y alteración de microsatélites (pérdida de heterocigosidad o inestabilidad de microsatélites) en una o más regiones cromosómicas como 1p, 5q, 7q, 12q, 13q, 17p, 18q e incluso en el cromosoma Y (Tahara 1995; Ochia e Hirohashi 1997; Wright y Williams 1993).

Los resultados de los diferentes estudios de análisis molecular en el cáncer de estómago han puesto de manifiesto la posible existencia de dos vías de carcinogénesis distintas en función del tipo histológico de adenocarcinoma difuso o intestinal (Tahara 1993; Correa y Shiao 1994; Tahara et al. 1996; Solcia et al 1996; Cho et al 1996). El cáncer de estómago de tipo intestinal parece tener relación con la existencia de cambios tisulares en la mucosa gástrica tipo metaplasia intestinal y presenta semejanzas con la evolución molecular del cancer colorrectal (Tahara et al. 1996). Se desarrolla a través de un proceso que se inicia con la gastritis crónica y se continúa con la gastritis atrófica, la metaplasia intestinal y la displasia (Kramer y Johnson 1995). Por otro lado parece que la historia natural del cáncer de estómago de tipo difuso prescinde de esta evolución multipaso (Corea y Shiao 1994; Uchino et al. 1992; Correa 1995; Baffa et al. 1998).

En resumen, la carcinogénesis gástrica es un proceso complejo y lento en el que parecen intervenir múltiples factores tanto ambientales como moleculares. Las diferencias geográficas existentes en cuanto a la incidencia, evolución y pronóstico del adenocarcinoma gástrico parecen en parte relacionadas con los diferentes y particulares factores ambientales a los que está expuesta la población (alimenticios e infecciosos). Debido a su más que probable implicación, estos factores han sido los más frecuentemente analizados con resultados concluyentes en relación al acceso y consumo de determinados alimentos, su conservación y su preparación. La infección por *H. pylori* en la población es otro de los factores implicados en el desarrollo del cáncer de estómago siendo considerado en la actualidad como carcinógeno del grupo I por la OMS. En cuanto a los factores moleculares, están cobrando cada vez mayor importancia en la carcinogénesis gástrica, jugando un importante papel en el desarrollo de esta enfermedad. La acumulación de alteraciones moleculares parece influir en el inicio y progresión del adenocarcinoma gástrico aunque todavía no está del todo bien establecida su secuencia carcinogénica. Lo que parece claro es que esta secuencia varía según el tipo histológico del adenocarcinoma gástrico. Por este motivo, actualmente se considera que la clasificación del adenocarcinoma gástrico según Lauren, no sólo refleja diferencias histológicas, sino también epidemiológicas, clínicas y pronósticas implicando la posibilidad de la existencia de dos vías de carcinogénesis diferentes que están todavía por establecer.

I.A.3 EPIDEMIOLOGIA DEL CANCER DE PÁNCREAS

El cáncer de páncreas es una neoplasia altamente letal que ocasiona unas 200.000 muertes anualmente a nivel mundial. Las mayores tasas de incidencia y mortalidad se producen en los Países Desarrollados (Parkin 2001). El cáncer de páncreas es la cuarta causa de mortalidad por cáncer en los Estados Unidos (Cancer facts 2004) y la sexta en Europa (Bray et al 2002). Según datos del Centro Nacional de Epidemiología, en 2002 el cáncer de páncreas exocrino (CPE) causó oficialmente en el Estado Español la muerte de 2235 varones y de 2038 mujeres, representando la séptima causa de mortalidad por cáncer en hombres y la quinta en mujeres. Además, la tasa de mortalidad se ha incrementado dramáticamente en los últimos 40 años (Sahmoun et al 2003). Así pues, en el período 1955-1989 en nuestro país se produjo un aumento del 279% en la tasa de mortalidad por cáncer de páncreas, aumento que fue el más elevado de todos los países europeos (Fernández *et al.* 1994). Las tendencias en el hábito tabáquico, las mejoras en el diagnóstico de esta enfermedad, el aumento de la exposición a carcinógenos ambientales (incluidos los de origen laboral) y otros cambios ambientales y en los estilos de vida podrían explicar el incremento observado (IARC, 1986; Fontham y Correa, 1989; Fernández *et al.* 1994; Porta et al. 1997).

Las tasas de incidencia y de mortalidad para el CPE son muy parecidas debido a la alta letalidad de esta neoplasia. En la mayoría de los pacientes se diagnostica en estadios avanzados debido a la ausencia de síntomas específicos, cuando aparecen las manifestaciones tardías de la enfermedad (Lillemoe 1995), haciendo prácticamente imposible el abordaje terapéutico con finalidad curativa.

Existen diversos trabajos de revisión sobre la epidemiología y factores de riesgo del CPE (Warshaw *et al.* 1992, Gordis y Gold 1993, Howe 1994, Gold 1995, Anderson *et al.* 1996a, Porta *et al.* 1997, Weiderpass *et al.* 1998, Ojajärvi *et al.* 2000). Los factores de riesgo del CPE aceptados de forma unánime incluyen el avance de la edad, pertenecer al sexo masculino y consumir cigarrillos. Factores de riesgo no aceptados universalmente comprenden el consumo elevado de alcohol, dieta hipercalórica o rica en grasas, algunos antecedentes clínicos (diabetes mellitus, pancreatitis crónica) y determinados factores endógenos. A continuación se describen mas detalladamente.

Como hemos comentado, fumar es el único factor que, de forma clara y consistente, ha sido asociado con un aumento del riesgo de padecer CPE (Howe *et al.* 1991, Zheng *et al.* 1993, Friedman y Van Eeden 1993, Gordis y Gold 1993, Zatonski *et al.* 1993, Silverman *et al.* 1994, Boyle *et al.* 1996), hasta el punto que, hace quince años, la Agencia Internacional de Investigación sobre el cáncer (IARC) estableció como causal dicha relación (IARC 1986). La magnitud del riesgo no es muy alta ($OR \approx 2$) (Tomatis *et al.* 1990), estimándose solamente

entre el 14% y el 30% los CPE que podrían ser causados por la exposición al tabaco (fracción atribuible) (IARC 1986, Silverman *et al.* 1994). A pesar de ello, actualmente el control del tabaquismo aparece como la principal —¿o acaso la única?— estrategia para la prevención primaria del CPE que ha demostrado con claridad su valor.

La asociación del CPE con el tabaco ha sido demostrada tanto a través de estudios que han encontrado una relación «dosis-respuesta» con el consumo de cigarrillos (Howe *et al.* 1991, Zatonski *et al.* 1993), como por aquéllos en los que se ha observado la persistencia de cierto riesgo en los ex-fumadores (Boyle *et al.* 1996). Asimismo, los modelos de carcinogénesis experimental en roedores también apoyan esta relación (Gordis y Gold 1993).

Los múltiples efectos que el alcohol produce en el páncreas todavía no son totalmente conocidos; no obstante, es plausible que el consumo de ciertas bebidas alcohólicas aumente el riesgo de desarrollar CPE. Esa plausibilidad se basa, primero, en el aumento del riesgo de padecer CPE, sugerido por algunos estudios epidemiológicos, asociado al consumo importante y crónico de bebidas alcohólicas en general (Zheng *et al.* 1993, Silverman *et al.* 1995) o de algún tipo en concreto, como la cerveza (Cuzik y Babiker 1989, Bouchardy *et al.* 1990); y, segundo, en la asociación de la pancreatitis crónica (como es sabido, una entidad fuertemente asociada al consumo crónico de alcohol) con el CPE. No obstante, otros estudios no encuentran asociación entre alcohol y CPE (Falk *et al.* 1988, Tomatis *et al.* 1990), e incluso alguno ha establecido una asociación inversa (protectora) entre el consumo de vino blanco y cáncer de páncreas (Gold *et al.* 1985, Jain, 1991; Zatonski, 1993)

Actualmente, el consumo de café no suele considerarse un factor de riesgo para el CPE (Gordis 1990, Warshaw *et al.* 1992, Gordis y Gold 1993, Gold 1995, Anderson *et al.* 1996a, Porta *et al.* 1997, Weiderpass *et al.* 1998). Sin embargo, sigue siendo plausible —biológica y epidemiológicamente— que el consumo elevado de café aumente ligeramente el riesgo de padecer cáncer de páncreas (Porta *et al.* 2000c). El artículo de MacMahon *et al.* (1981) se consideró afecto de varios problemas metodológicos (Feinstein *et al.* 1981, Gordis 1990). Además, diversos trabajos no pudieron replicarlo (Gordis y Gold 1986, Boyle *et al.* 1989, Zatonski *et al.* 1993, Partanen *et al.* 1995). No obstante, todavía en tiempos recientes algunos investigadores han detectado un cierto riesgo (Lyon *et al.* 1992, Gullo *et al.* 1995); en el estudio de Gullo *et al.* el aumento del riesgo de CPE asociado al café fue singularmente claro entre los no fumadores.

Los conocimientos sobre la relación entre la dieta y el CP han sido objeto de un trabajo de revisión de Howe y Burch (1996). En dicho artículo se resumieron, combinaron y analizaron los datos procedentes de diversos estudios descriptivos, 17 estudios caso-control y 4 estudios de cohortes. Las conclusiones fueron las siguientes: se han observado asociaciones positivas (aumento del riesgo de CP al aumentar la ingesta), relativamente consistentes, con la carne,

los carbohidratos y el colesterol, y relaciones inversas con las frutas y los vegetales, y en concreto con la fibra y la vitamina C; sin embargo, las limitaciones metodológicas de los estudios desaconsejan efectuar inferencias causales. Los autores mencionados consideran asimismo que no existen pruebas convincentes de que el riesgo aumente con el consumo de grasa total, grasas saturadas o proteínas (Howe y Burch 1996).

La opinión de otros investigadores no es muy distinta: «Los resultados de los estudios epidemiológicos analíticos (sobre el riesgo de CP que conllevan factores como la dieta) han sido inconsistentes y los principales artículos de revisión sobre la etiología nutricional del cáncer humano se han abstenido de sacar conclusiones respecto al CP» (Kalapothaki *et al.* 1993b). Quizá en ningún otro tipo de cáncer humano existan tantos interrogantes y sean tan escasos los conocimientos sobre su relación con la nutrición como en el CP (Willett *et al.* 1996, Potter 1997).

Como comentábamos anteriormente, uno de los factores etiológicos del CP estudiado a lo largo de los años ha sido el alcohol. Por este motivo, entre otros, se pensó que la pancreatitis crónica podría favorecer la aparición del CP. Hoy, esta hipótesis ha ido acumulando pruebas a su favor. De la misma manera, se han establecido conexiones etiológicas entre ciertas pancreatitis (principalmente, las idiopáticas o de origen desconocido) y algunas exposiciones laborales (Braganza *et al.* 1986, Foster *et al.* 1993, McNamee *et al.* 1994, Collier 1994). Los estudios que valoran la pancreatitis (aguda y crónica) como factor de riesgo para el CP han sido resumidos por Fernández *et al.* (1995); diversos trabajos han detectado riesgos estadísticamente significativos. Así, por ejemplo, el estudio de Lowenfels *et al.* (1993) presenta un RR de 1.8 (IC 95% 1.0 a 2.6) para los casos diagnosticados de pancreatitis 10 años antes de la aparición del CP, riesgo que aumenta a 4 (IC 95% 2.0 a 5.9) para las pancreatitis de 20 años de evolución. Lo cual da plausibilidad al papel de estas exposiciones

Por último, se han encontrado también asociaciones entre el cáncer de páncreas y algunas características de la historia médica. La diabetes ha sido relacionada con el cáncer de páncreas (Wynder, 1973). Además, estudios analíticos recientes han dado consistencia a esta relación, al haber encontrado una asociación con la diabetes incluso varios años antes de aparecer sintomatología de cáncer de páncreas (Norell, 1986; Hiatt, 1988; Kalapothaki, 1993). Existe evidencia de una mayor frecuencia de cáncer de páncreas en aquellas personas con grupo sanguíneo tipo A y factor Rh D- (Newell, 1974; Vioque, 1990). Estudios de casos y controles han encontrado también asociaciones inversas entre el cáncer de páncreas y el padecer asma u otros procesos alérgicos (Gold, 1985; Mack, 1986).

Se ha estudiado el papel de la herencia como factor de riesgo del cáncer de páncreas exocrino, aunque sin resultados concluyentes. Algunos estudios han señalado la agregación familiar de cáncer de páncreas (Ghadirian *et al.* 1991; Fernández *et al.* 1996). Se estima que

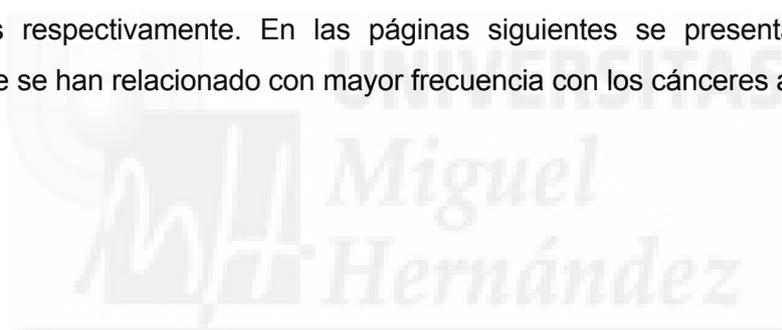
entre el 3 y el 10% de tumores pancreáticos podrían ser debidos a causas genéticas. Los principales síndromes de cáncer hereditario asociados a este tumor son el cáncer de colon hereditario no polipoideo (HNPCC), el cáncer de mama familiar asociado a alteraciones en BCRA2, el FAMM, el asociado a alteraciones en p16INK4A, la ataxia telangiectasia y el de Von Hippel-Lindau (Anderson et al. 1996; Swift et al. 1991; Ozcelik et al. 1997). La fibrosis quística y la pancreatitis crónica hereditaria han sido también asociadas a una mayor frecuencia de cáncer de páncreas (Beger y Büchler, 1990; Anderson et al. 1996).

En cuanto a epidemiología molecular de la carcinogenesis pancreatica, se han identificado genes importantes en el cáncer de páncreas como el oncogén *K-ras*, los genes supresores de tumores p53, p16, p53 y FHIT. Asimismo se han asociado con el cáncer de páncreas polimorfismos en los genes que codifican las enzimas que metabolizan algunos de los agentes potencialmente carcinógenos para el páncreas, como las familias CYP, NAT y GST (Anderson et al. 2006).



I.B EXPOSICIONES LABORALES ASOCIADAS A LOS CANCERES A ESTUDIO

A continuación se hace un repaso del estado de conocimiento sobre el papel de las exposiciones laborales que se han relacionado con mayor frecuencia con los cánceres a estudio. Este repaso se basa en tres revisiones sistemáticas llevadas a cabo por el autor del presente trabajo para cada cáncer. Se ha hecho una búsqueda a partir del sistema informatizado de PUBMED; y consulta bibliográfica de las referencias en cada uno de los artículos localizados por el método anterior. La búsqueda se ha realizado en febrero del 2008. En Pubmed se emplearon los términos del Thesaurio (MESH) "Oesophageal Neoplasms", "Stomach Neoplasms" y "Pancreatic Neoplasms" junto con el término truncado OCCUPATIO* con las estrategias "Oesophageal Neoplasms"[MeSH] AND OCCUPATIO*; "Stomach Neoplasms"[MeSH] AND OCCUPATIO*; y "Pancreatic Neoplasms"[MeSH] AND OCCUPATIO* en texto libre sin aplicarse ningún tipo de límite. Se obtuvieron 173, 426 y 185 referencias bibliográficas respectivamente. En las páginas siguientes se presentan las exposiciones laborales que se han relacionado con mayor frecuencia con los cánceres a estudio:



I.B.1 EXPOSICIONES LABORALES Y CANCER DE ESÓFAGO:

ACIDO SULFURICO

Parent et al (2000), ha encontrado una asociación positiva fuerte para la exposición a ácido sulfúrico. Este agente es un fuerte ácido inorgánico que se utiliza en procesos productivos para la fabricación de fertilizantes, jabones o rayón, para la limpieza de metales, en la refinación de productos petrolíferos o como electrolítico en baterías. Existen evidencias de la carcinogenicidad de este agente para el cáncer de laringe y pulmón en las revisiones de la IARC desde el año 1992, pero para el cáncer de esófago no hay estudios que corroboren esta asociación. Sólo existen estudios para ocupaciones, la mayoría de ellos basados en certificados de defunción, con resultados contradictorios. Así, para la categoría ocupacional de "pulidores o galvanizadores de metales" por ejemplo, estudios como el de Blair y Manson (1997) muestran una asociación que no se ha confirmado en otros estudios anteriores (Chow et al 1995, Minder y Beerporizek 1992).

CARBON NEGRO

El estudio de Parent et al también evidenció de manera clara una asociación de este cáncer con el carbón negro, con una OR para el tipo de células escamosas de 3.4, IC 95% [1.5-7.7], evidenciándose también una relación dosis respuesta. La carcinogenicidad para el cáncer de pulmón también ha sido documentada por la IARC en 1996. Este agente es un polvo que contiene fundamentalmente carbón y trazas de hidrocarburos policíclicos aromáticos. Se utiliza fundamentalmente en la industria del caucho y en procesos de imprenta. Para la industria del caucho, existen tanto estudios que han encontrado una asociación (Parkes et al 1982, Norell et al 1983, Sorahan et al 1989, Delzell and Monson 1985) como los que no la han encontrado (Neugut y Wylie 1987, Weiland et al 1996, Kogevinas et al 1998). Los estudios de cohortes de mortalidad retrospectivos llevados a cabo por Sorahan et al (1989) y Delzell and Monson (1985) fueron asimismo citados, en una revisión sobre industrias y cáncer llevada a cabo por Ward et al en 1997 que apoyaba la existencia de esta asociación. También se han documentado asociaciones para la industria de la imprenta (Milhan 1983, Magnani et al 1987).

NITROSAMINAS

En la industria del caucho también ocurren las mayores exposiciones a nitrosaminas (Spiegelhalter y Preussmann 1983). Straif et al en el año 2000 publicaron un estudio de cohortes de mortalidad retrospectivo en trabajadores de esta industria, en el que se midió de manera semi-cuantitativa la exposición a nitrosaminas, encontrándose una fuerte asociación, con un riesgo relativo para exposiciones de intensidad media de 2.7, IC 95% [0.7-11.5] y de

9.1, IC 95% [2.1-38.8] para la elevada. Existe evidencia de la carcinogenicidad de estos productos en animales. También existen estudios que evidencian una asociación entre las nitrosaminas en la dieta y este cancer. En el estudio de Straif et al no se controló la confusión por alcohol y tabaco, pero no parece probable que esto explique los resultados obtenidos. Desafortunadamente no existen mas estudios de este tipo que confirmen la asociación encontrada.

AMIANTO

En menor medida Parent et al han encontrado asociación entre el cancer células escamosas y el asbesto tipo crisotilo: OR 2.0, IC 95% [1.1-3.8]. Este agente esta en multitud de ocupaciones como las de fontaneros, techadores o otros trabajadores que utilicen aislantes para las cuales diversos estudios han encontrado asociaciones. Sin embargo en otro estudio de casos y controles en el que también se evaluó de manera específica la exposición a asbesto por un higienista, se encontró asociación con el cáncer de laringe pero no para el cancer de esófago escamoso (Gustavson et al 1998).

EXPOSICION A POLVO EN EL AMBIENTE DE TRABAJO

Gustavson et al en 1998, encontraron el mayor riesgo en su estudio en la categoria de "polvo en general" para expuestos a intensidades elevadas. Hallando una OR de 2.16 IC 95% [1.15-4.05]. Sin embargo, para exposiciones a específicas a polvos metálicos, de madera, de la industria textil o del cuero, estas OR fueron cercanas a la unidad y no significativas. Las exposiciones específicas polvos metálicos y de madera, además fueron también evaluadas por Parent et al (2000) con los mismos resultados. Sin embargo, en este estudio si que se ha obtenido un aumento del riesgo significativo para exposiciones categorizadas como compuestos de hierro y polvo de acero ligero (iron compounds and mild steel dust).

SILICE

Pan et al (1999) han encontrado asociación para el polvo de sílice, con un patrón claro dosis-respuesta. Esta asociación no se ha sido encontrada por Parents et al. Gustavson tampoco ha encontrado asociación para exposición a cuarzo.

HIDROCARBUROS AROMÁTICOS POLICÍCLICOS

Estudios importantes como el de Gustavson et al en 1997 o el de Nadon et al en 1995 han evidenciado una asociación para los hidrocarburos aromáticos policíclicos "polycyclic aromatic hydrocarbons" (PAH), aunque sin un patrón dosis respuesta claro. Los resultados en el estudio de Parents et al tampoco serian del todo contradictorios, pues para algunos de los PAH analizados, se han detectado asociaciones ligeras, aunque no significativas. Además también existen estudios que han encontrado fuertes asociaciones en empleos característicos para

esta exposición como trabajadores del asfalto (Gustavson et al. 1993) o limpiadores en contacto con hollín de chimeneas (Hogstedt et al. 1982; Evanoff et al. 1993)

FORMALDEHIDO

Gustavson et al 1998 encontraron una OR de 1.90 IC 95% [0.99-3.63], para el formaldehido. Esta asociación no se ha evidenciado sin embargo por Parents et al.

TETRACLOROETILENO

La exposición al tetracloroetileno "tetrachloroethylene" (TeCE) ha sido clasificada ya desde el año 1995 como carcinógeno probable en humanos (Grupo 2A de la IARC) para el cancer de esófago (IARC 1995). Este agente se utiliza como desengrasante en multiples procesos y para la limpieza en seco en tintoreria. Así pués, la IARC ha incluido la limpieza en seco dentro de las industrias/ocupaciones posiblemente cancerígenas (Grupo 2B) para el cáncer de esófago. Esta carcinogeneidad ha sido estudiada en varias revisiones (Weiss 1995, Lynge et al 1997). En ellas se citan dos estudios de Mortalidad en los que se identificaron sendas cohortes de trabajadores en la limpieza en seco expuestos fundamentalmente a este producto (Blair et al 1990, Ruder et al 1994), encontrando ambos estudios una asociación significativa. Sin embargo a pesar de estas asociaciones, en el analisis no se controlo la confusión correctamente y no puede decirse que esta asociación no estuviera sesgada por variables fuertemente confusoras como el alcohol o el tabaco. Los estudios mas recientes no aportan mayor evidencia al respecto, pues no han medido específicamente la exposición a este agente.

1.B.2 EXPOSICIONES LABORALES Y CÁNCER DE ESTÓMAGO:

Hasta la fecha se han llevado a cabo varias revisiones bibliográficas sobre exposiciones laborales y cáncer gástrico, quizás la mas importante sea la llevada cabo en 1996 por Cocco et al. pues en ella se evidencian ya los agentes para los que en la actualidad existe una mayor evidencia de asociación, estas exposiciones se tratarán a continuación.

EXPOSICION A POLVO EN EL AMBIENTE DE TRABAJO:

La mayoría de los estudios llevados a cabo hasta la fecha se han centrado en la exposición a diferentes polvos, principalmente minerales, destacando el carbón, así como polvos metalicos y de madera, encontrando asociaciones para las industrias y/u ocupaciones con mayor exposición a estos agentes. Estas exposiciones ya fueron puestas de manifiesto en una revisión llevada a cabo por Cocco et al en 1996 sobre factores de riesgo ocupacionales y cáncer de estómago, siendo además confirmadas en otra revisión llevada a cabo por Raj et al en el año 2003 y mas recientemente en un estudio prospectivo (Moshammer y Neuberger 2004) que estudio a 3260 trabajadores (1639 expuestos a diferentes polvos) durante 50 años. Aragonés et al (2002) también confirmaron estas asociaciones para ocupaciones desempeñadas entre los años 1971-89. La explicación que cobra mas fuerza hoy día es que las partículas insolubles del polvo como el sílice en la industria del metal, del cristal, de la cerámica o de piedra (mármol, granito...) en los pulmones, llegarían finalmente a la vía digestiva a través del aclaramiento del moco, al ser este tragado. En el estómago estos agentes actuarían como irritantes, promotores, o carcinógenos directamente (Weinberg et al. 1985; Whong et al. 1983).

A continuación se analiza la evidencia de asociación para diferentes tipos de polvos:

POLVO DE CARBON

Existen evidencias fuertes de asociación entre el trabajo en minas de carbón y el cáncer de estómago, pues son muchos los estudios que han encontrado una asociación y muy pocos los que no. Además los estudios que han controlado la confusión no han encontrado cambios sustanciales al ajustar por diferentes variables como la dieta y nivel socioeconómico (Gonzalez et al 1991, Coggon et al 1990). En estos trabajos se presupone el polvo generado en ellas como el agente causal, pero este polvo contiene carbón, metales, hidrocarburos aromáticos policíclicos y sílice. Según nuestro conocimiento no hay estudios que analicen la exposición especificando niveles a estos agentes en concreto y no esta claro en que medida pueden ser carcinogénicos cada uno de estos componentes.

POLVOS METALICOS

Para la exposición a polvos metálicos, el numero de estudios con hallazgos positivos es alto, con una razón de 13 a 4. Nuevamente se analizan ocupaciones por lo que no se puede extrapolar de manera consistente a exposiciones concretas a este polvo, ni tampoco se puede diferenciar las asociaciones encontradas para este polvo en general o otras exposiciones relacionadas con las ocupaciones analizadas. En los estudios revisados por Cocco et al tampoco se analiza la relación dosis respuesta.

POLVO DE SILICE Y POLVOS MINERALES

Para la exposición a sílice Cocco et al identificaron 9 estudios, 4 con resultados positivos y 5 con negativos. En ninguno de ellos se hizo un análisis dosis respuesta. Los estudios mas recientes al respecto fueron publicados en el 2001, en ellos Romundstad et al encontraron una asociación estadísticamente significativa en trabajadores de la "Norwegian silicon carbide industry". Por otra parte Tsuda et al (2001) encontraron asociaciones mas ligeras para exposición a sílice en su estudio de casos y controles, estas asociaciones aunque mas ligeras, sugieren asociación a pesar de no ser significativas, debido al pequeño tamaño muestral.

Para la categoría de polvos minerales en general esta razón es todavía mayor (12 a 2), además en uno de los estudios referidos en la revisión de Cocco et al. se utilizo una matriz de empleo exposición "Job Exposure Matrix" (JEM), encontrándose una relación positiva por nivel de exposición (Wright et al 1988).

POLVOS DE MADERA

El polvo de madera, esta reconocido como un importante agente etiológico para el cáncer de senos nasales. En relación al cáncer de estómago, nuevamente existen numerosos estudios que han encontrado asociación para ocupaciones relacionadas con la madera, pero también existen estudios con resultados negativos. Así pues, en un meta-analisis de 5 cohortes de trabajadores de la madera de diferentes países no se evidenció un incremento en la mortalidad por cáncer de estómago (Demers et al 1995). Es precipitado por otra parte asignar al polvo de la madera como responsable de estas asociaciones, pues concomitantemente pueden ocurrir exposiciones a numerosos agentes del ámbito de esta industria como disolventes, colas, varnices, resinas etc...No obstante, estudios como el de Siemiatycki et al en 1986 han evidenciado una asociación significativa para el polvo de la madera evaluado de manera retrospectiva con una JEM. A modo de conclusión, para este agente, la falta de consistencia entre diferentes estudios y la falta de una relación establecida dosis respuesta merman la consistencia de la existencia de una asociación.

INDUSTRIA DEL CAUCHO

En 1982, la IARC concluyó que había ya suficiente evidencia como para considerar esta industria asociada con un exceso de mortalidad por cáncer de estómago. Después de esta evaluación de la IARC han ido publicandose además diferentes estudios que confirman esta asociación (Straif et al 1998, Sorahan et al 1989, Solionova y Smulevich 1993, bernardinelli et al 1987). Por otro lado, dentro de los estudios que aparentemente no han encontrado asociación, en la mayoría en los que se hace un análisis por área de trabajo, se ha encontrado un exceso de muertes para tareas específicas dentro de esta industria: el riesgo parece mayor en las tareas de mezclado, molido y pesado (Gustavson et al 1986, Wang et al 1984). Muchos de estos estudios han controlado además la confusión, por lo que la evidencia es consistente al respecto. Sin embargo, estas asociaciones parecen mayores en función de la época en la que se trabajó, siendo mayor para exposiciones ocurridas en la década de los 60 y 70, pues en el estudio de trabajadores del Reino Unido para ocupaciones en esta industria en los años 1982-90 (Straughan y Sorahan 2000), parece ser que la mejora en las condiciones de trabajo ha eliminado esta asociación documentada en estudios anteriores (Sorahan et al 1989).

En cuanto a los agentes que pudieran estar implicados, el carbon negro, los PAH, las nitrosaminas, el talco, el asbesto, y las exposiciones intensas a polvos se han considerado los posibles carcinógenos en esta industria, con especial énfasis en los tres primeros agentes mencionados. Hay que remarcar, no obstante, que en un estudio reciente en el que se evaluó específicamente la exposición a nitrosaminas (Straif et al 2000), no se encontró una asociación para el cáncer de estómago, a pesar de que el mismo estudio si encontró fuertes evidencias de asociación para el cáncer de esófago (ver introducción para el cáncer de esófago en esta memoria).

RADIACIONES IONIZANTES

Dentro de las radiaciones ionizantes existe una evidencia moderada para considerar a las exposiciones gamma que se producen en el lugar de trabajo, como un factor de riesgo para el cáncer de estómago (Cocco et al 1995). Para los rayos x y alfa esta evidencia es menos consistente

PLAGUICIDAS Y FERTILIZANTES

Una revisión llevada a cabo por Morrison et al en 1992 encontró 6 estudios que evidenciaban una asociación y tres que no. La exposición a herbicidas en esos estudios incluía agentes específicos como diferentes clases de ácidos fenoxi-acéticos. En este sentido, en un estudio casos y controles publicado por Ekstom et al en 1999, no se encontró asociación para el adenocarcinoma con los insecticidas pero si con los herbicidas: OR 1.56 IC 95%[1.13-2,15], atribuible a la exposición a ácidos fenoxi-acéticos: OR 1.70 IC 95%[1.16-2.48]. En cuanto a los insecticidas, en la revisión llevada a cabo por Cocco et al en 1996, el número de estudios con

hallazgos positivos fue mayor con una razón de 9 a 3. En estos estudios no se evalúan tipos específicos de pesticidas, pero los más frecuentemente utilizados en esos periodos de estudio fueron los organoclorados, los carbamatos y los organofosforados. Para finalizar, uno de los estudios más recientemente publicados (Lee et al 2004), no ha encontrado ninguna asociación respecto al adenocarcinoma de estómago, en un estudio casos y controles en Nebraska para la exposición a insecticidas o herbicidas incluyendo los pesticidas clasificados como nitrosatables (capaces de formar compuestos N-nitrosos cuando reaccionan con nitratos). Tampoco existen estudios con resultados consistentes en cuanto a fertilizantes, ni siquiera para el uso de fertilizantes a base de nitratos.

HIDROCARBUROS AROMÁTICOS POLICÍCLICOS (PAH)

Como ha sido comentado anteriormente, no existen dudas acerca del potencial carcinogénico de los PAH. A pesar de ello siguiendo la tónica habitual los resultados epidemiológicos en relación al cáncer de estómago son contradictorios, habiendo nuevamente estudios con resultados positivos y negativos al respecto. En el meta-análisis llevado a cabo por Partanen y Boffetta en 1994, se encontró un exceso de riesgo del 70% entre techadores y un 14-20% entre pavimentadores y otros trabajadores inespecíficos en relación al asfalto. Estos autores lo asociaron principalmente a la exposición a intensidades elevadas de PAH, si bien también sugirieron otros agentes, destacando al amianto. Más recientemente estos resultados se han confirmado en trabajadores del asfalto franceses (Stucker et al 2003). A pesar de ello hay que tener en cuenta que estos estudios como en ocasiones anteriores se basan en el análisis de ocupaciones, sin tener en cuenta otras exposiciones que se pueden asociar a esas ocupaciones como el amianto o las nitrosaminas. Por otra parte, tampoco controlan suficientemente la confusión.

AMIANTO

En cuanto al amianto Cocco et al en su revisión encontraron trece estudios publicados, 8 de ellos con resultados positivos. Posteriormente varios estudios han confirmado la asociación (Pang et al 1997, Straif et al 2000). Además existen estudios que dan soporte etiopatogénico a esta asociación, habiendo encontrado cuerpos de asbesto en cánceres gastrointestinales como los del tracto biliar o colón. Por contra, en cuanto al cáncer de estómago existen dudas acerca de si esta asociación no puede ser explicada por un sesgo de clasificación en la enfermedad, debido a errores en el diagnóstico de mesoteliomas peritoneales.

Este análisis pone de manifiesto que para todas las exposiciones estudiadas existen análisis con resultados contradictorios. En este sentido muchas de las inconsistencias entre los diferentes estudios referidos pudieran deberse a que se han hecho en diferentes épocas.

Prácticamente la exposición en la totalidad de los estudios se basa en ocupaciones y existen diferencias de tiempo de más de 20 años entre unos y otros, lo cual podría traducir por ejemplo diferentes patrones dietéticos y exposiciones a agentes concretos que explicarían estas diferencias en los resultados. A esta variabilidad de exposiciones para la misma ocupación en diferentes épocas habría que añadir la variabilidad de exposiciones para la misma ocupación en una misma época, dado que las exposiciones pueden variar bastante en una misma ocupación. Además, por esta razón, la calidad de los datos de exposición aunque se utilice una JEM, sigue siendo grosera. Por otro lado a lo largo de estos años las técnicas diagnósticas han avanzado considerablemente, por lo que potencialmente pudiera también ocurrir un sesgo respecto a diferentes clasificaciones de la enfermedad a lo largo del tiempo. Otro aspecto fundamental que podría dar lugar a diferentes resultados sería la variabilidad en el control de la confusión entre los diferentes estudios.

El inadecuado control de la confusión tiene especial relevancia además pues también podría explicar las asociaciones encontradas en los estudios con resultados positivos. En este sentido Siemiatycki et al en 1988 estudiaron la importancia de la confusión por diferentes variables como el hábito tabáquico, grupo étnico y nivel socioeconómico en relación a varias ocupaciones para el cáncer gástrico. Los autores determinaron empíricamente que no más del 15% del incremento del riesgo para las asociaciones entre ocupación y cáncer podría ser debido a la presencia de un sesgo de confusión. Así pues, aunque muchos de los estudios referidos anteriormente no controlan correctamente la confusión, este sesgo es improbable que explique todas las asociaciones encontradas en la multitud de estudios publicados, especialmente para aquellas exposiciones para las cuales se encuentra asociación a pesar de la diferencia temporal o en aquellos que confirman las asociaciones en diferentes geografías y poblaciones.

En definitiva, la revisión de los estudios llevados a cabo hasta la actualidad, pone en evidencia que varias exposiciones laborales parecen asociarse de manera consistente con el cáncer de estómago aunque ninguna de ellas parece estar fuertemente asociada.

1.B.3 EXPOSICIONES LABORALES Y CÁNCER DE PÁNCREAS

Los estudios epidemiológicos para identificar exposiciones laborales asociadas al cáncer de páncreas, han dado lugar a revisiones bibliográficas (Pietri y Clavel 1991, Partanen et al 1994), e incluso varios metaanálisis (Ojajärvi et al 2000, Ojajärvi et al 2001). Alguacil et al además publicaron en nuestro País en el año 2002 una reciente revisión de la bibliografía internacional al respecto. En la tabla 1 se recoge el estado de conocimiento el estado actual de los conocimientos sobre las posibles asociaciones entre esta neoplasia y los diferentes grupos ocupacionales y exposiciones laborales más frecuentes en España citadas en esta revisión.

Por otra parte, como comentamos anteriormente en España recientemente se ha llevado a cabo un estudio casos y controles de base hospitalaria llamado Pankras II en el que se analizó la relación entre los antecedentes de exposiciones laborales y el riesgo de cáncer de páncreas exocrino (CPE) por un lado, y la asociación entre estas exposiciones y la presencia de mutaciones en el gen *K-ras* en pacientes con CPE, por otro. (Alguacil et al. 2000a, 2000b)

En este estudio se reclutaron 164 casos incidentes de cáncer de páncreas exocrino (CPE) y 238 controles. La información sobre dieta, consumo de tabaco, alcohol y café, y factores clínicos, socio-demográficos y laborales se obtuvo mediante entrevista (directa con el paciente en más del 90 % de ocasiones). Se obtuvo así la historia laboral de cada paciente, y las ocupaciones referidas se clasificaron según la Clasificación Nacional de Ocupaciones 1994 (CNO94). Dos expertos higienistas industriales evaluaron la exposición laboral a 22 agentes químicos potencialmente asociados al CPE en base a una revisión de la literatura. Además también se evaluó la exposición laboral a 22 agentes químicos, dos físicos, y uno ergonómico mediante una matriz de exposición laboral (FINJEM).

Alguacil et al. en población Española Mediterránea, encontraron asociación entre exposición a ciertos tipos de plaguicidas y cáncer de páncreas (pesticidas arsenicales: OR 3.4, 95% CI 0.9–12.0; “otros pesticidas”: OR 3.17 1.1–9.2). También se observaron aumentos de riesgo de CPE por exposición a anilinas y sus derivados, tintes y pigmentos orgánicos, y benzo[a]pireno. En mujeres, los resultados sugieren que las exposiciones agrícolas y de la industria textil también podrían aumentar el riesgo de padecer CPE. Asimismo se observaron aumentos en los expuestos a compuestos de cromo, siendo la mayoría de expuestos del sexo masculino.

Tabla 1. Selección de exposiciones laborales presuntamente asociadas a cáncer de páncreas.

	Número de estudios*	Evidencia de asociación o MRR e IC95%†
ACTIVIDADES ECONOMICAS		
Industria de la impresión	4	Resultados inconsistentes
Industria del caucho	6	No evidencia de asociación
Industria del petróleo y derivados	10	Resultados inconsistentes
Industria química	8	Posible asociación
Industria textil	7	Resultados inconsistentes
OCUPACIONES		
Curtidores de pieles	4	Resultados inconsistentes
Mecánicos y obreros metalúrgicos	17	Posible asociación
AGENTES, SUSTANCIAS Y MEZCLAS DE SUSTANCIAS		MRR IC 95%
Amianto	24	1,1 0,9-1,4
Disolventes organoclorados	20	1,4 1,0-1,8
Plaguicidas		
Fungicidas	2	1,3 0,4-3,8
Herbicidas	10	1,0 0,8-1,3
Insecticidas	3	1,5 0,6-3,7
Radiaciones ionizantes	8	Resultados inconsistentes
Tintes, pigmentos orgánicos y anilinas	9	Posible asociación

Tabla procedente de la revisión bibliográfica de Alguacil et al (2002). Las referencias bibliográficas se pueden consultar en la bibliografía de dicha revisión, excepto para amianto, plaguicidas y disolventes organoclorados. Las referencias para estos tres agentes se pueden consultar en Ojajärvi *et al* (2000). † MRR: Meta-Riesgo Relativo; IC:Intervalo de confianza.

A continuación se repasan con detalle los principales agentes para los que este estudio español encontró asociación.

PLAGUICIDAS

Como hemos comentado, en España el estudio publicado por Alguacil et al (2000a) evidenció una asociación discreta para plaguicidas organoclorados y organofosforados, pero de mayor intensidad para plaguicidas arsenicales y "otros plaguicidas". En el pasado, los compuestos arsenicales se utilizaron principalmente como insecticidas (arsenatos) para la protección de cultivos frutales y como fungicidas (arsenitos, todavía en uso hoy en día) en la protección de la vid y como rodenticidas. La categoría "Otros pesticidas" incluye paraquato, diquato, carbamatos, y compuestos con cobre inorgánico.

En cuanto a otros estudios también recientes, Ji et al (2001) desarrollaron un estudio caso-control de base poblacional en 3 regiones norteamericanas, usando una JEM para estimar exposición a plaguicidas. Observaron una discreta asociación para herbicidas (OR 1.5) y fungicidas (OR 1.6) para exposiciones moderadas/altas después de controlar la confusión, pero no para insecticidas.

Asimismo, el metaanálisis de Ojajärvi A et al. (2000) identificó la exposición a insecticidas organoclorados, entre las exposiciones que podrían aumentar el riesgo de CPE. La asociación más fuerte entre exposición a plaguicidas y CPE fue obtenida en el estudio llevado a cabo por Garabrant et al. (1992) mediante un diseño caso-control anidado dentro de una cohorte de obreros en la fabricación de plaguicidas. Se observó una asociación dosis-respuesta entre cáncer de páncreas y la duración de la exposición a DDT. Las OR iniciales con valores comprendidos entre 3 y 5, aumentaron a 15, 21 e infinito, tras la sugerencia de Malats et al. (1993) de realizar un análisis estadístico por separado entre los casos de cáncer de páncreas con confirmación citológica en el grupo de mayor exposición. Por el contrario, un reciente metaanálisis que evaluaba el riesgo de cáncer en agricultores reportó un meta-RR ligeramente aumentado para CPE en estudios basados en razones de mortalidad proporcional, o estudios caso control, mientras que el meta-RR para los estudios de cohortes resultó claramente por debajo de la unidad (Acquavella et al. 1998). Es más, existen al menos seis estudios en cohortes de trabajadores en la fabricación de plaguicidas que no han encontrado un aumento de CPE (Wong et al. 1984, Ribbens 1985; Coggon et al. 1986, 1991, Sathiakumar et al. 1992, Amoateng-Adjepong et al. 1995). Pero hay que tener en cuenta que ninguno de los seis estudios contaba con información sobre la confirmación histológica de los diagnósticos. En cambio el estudio llevado a cabo por Garabrant et al. (1993) sí que contaba con dicha información. Este hecho es remarcable puesto que la mala clasificación de la enfermedad es capaz de sesgar seriamente los estimadores de riesgo en CPE (Garabrant et al. 1993; Malats et al. 1993; Porta et al. 1996).

Por último citar también que como es de imaginar, existen estudios que han hallado aumentos de riesgo estadísticamente significativos de cáncer de páncreas en agricultores y ocupaciones relacionadas, pero que carecen de información específica sobre los tipos de plaguicidas utilizados.

TINTES, PIGMENTOS ORGÁNICOS Y ANILINAS

Las aminas aromáticas (presentes en muchos de estos compuestos), son agentes utilizados en investigación para inducir cáncer de páncreas en animales de laboratorio para los que se ha sugerido un papel importante en el proceso de carcinogénesis pancreática en humanos (Anderson *et al.* 1997a).

Alguacil *et al.* (2000a), observaron pequeños aumentos de riesgo en hombres expuestos a anilinas y sus derivados (empleados principalmente como tintes orgánicos), mientras que en las mujeres se observó un mayor riesgo de CPE entre las expuestas a tintes y pigmentos orgánicos. OR 3.5; IC95% [0.5-25]. Las ocupaciones con exposición a otros pigmentos no conllevaron un aumento del riesgo de CPE. Las ocupaciones entre los casos expuestos a anilinas y derivados fueron: fabricación de tintes, trabajadores textiles, limpiadores en seco, y zapateros. Para tintes y pigmentos inorgánicos los empleos incluían planchado en industria textil, curtidos de pieles, una peluquera, y un decorador de cerámica.

Alguacil *et al.* (2002) en su revisión, citan asimismo otros estudios con trabajadores expuestos a tintes y anilinas en los que se han hallado excesos de CPE. Mack *et al.* publicaron en 1985 un RR discretamente superior a 2 (IC 95% 0.9–5.2) en trabajadores que manejaban tintes, mientras que más recientemente, Selenkas *et al.* (1995) obtuvieron una OR de 7 ($P < 0.05$) en aquellos trabajadores empleados durante más de 16 años que procesaban resinas sintéticas en la sección de producción de vinilo y polietileno. En un estudio caso control finlandés (Partanen *et al.* 1994) se observaron 6 casos por ningún control (OR indeterminada, $p = 0.0004$) al agrupar las categorías de “resinas sintéticas, materiales de plástico y caucho sintético” y “productos de plástico sin clasificar”. Otros estudios también han publicado excesos de cáncer de páncreas en trabajadores expuestos a tintes y anilinas y/o sus derivados (Mancuso y El-Altar, 1967; Depue *et al.* 1985; Magnani *et al.* 1987), así como en curtidores de pieles (Sheffet *et al.* 1982; Edlin *et al.* 1986; Constantini *et al.* 1989; Pietri *et al.* 1990; Mikoczy *et al.* 1994, 1996). Sin embargo esto no ha sido así en otras cohortes de trabajadores expuestos (Delzell *et al.* 1989; Bulbulyan *et al.* 1995). En Finlandia, los peluqueros también podrían tener un mayor riesgo de CPE (Pukkala *et al.* 1992).

DISOLVENTES ORGANOCOLORADOS

El reciente metaanálisis llevado a cabo por un grupo finlandés (Ojajärvi *et al.* 2000) encontró la exposición a disolventes organoclorados como la exposición más consistentemente asociada al CPE. Las principales ocupaciones que incluyen exposición a estos agentes son aquellas en las que son tareas frecuentes el desengrase de metales y la limpieza en seco de la ropa. Según un reciente metaanálisis especialmente diseñado para estudiar la asociación entre disolventes organoclorados y CPE, el cloruro de metileno, el tricloroetileno, el tetracloroetileno, los bifenilos policlorados (PCBs en las siglas en inglés), y el cloruro de vinilo, pero no el tetracloruro de carbono estarían asociados con CPE (Ojajärvi *et al.* 2001). Sin embargo, debido a la alta correlación de la exposición entre estos compuestos, es difícil Identificar el/los disolventes específicos asociados al CPE. Los autores del estudio señalan la posibilidad de que estos disolventes interaccionen con otros agentes y contribuyan así a causar CPE; sin embargo, el estudio de tales interacciones entraña muchas dificultades, y apenas existen estudios con suficiente capacidad para detectarlas (Porta *et al.* 1997; Alguacil *et al.* 2000a).

HIDROCARBUROS AROMÁTICOS POLICICLICOS (BENZO[A]PIRENO)

Alguacil *et al.* (2000a), detectaron una OR 3.1 IC95%[0.7-13] para la categoría de exposición “substancial” de FINJEM en el análisis según la intensidad y duración de la exposición (10 años) para benzo[a]pireno. La exposición a este agente sin embargo no se contemplaba en la evaluación de los expertos higienistas. Por otro lado, no se observaron asociaciones para disolventes orgánicos en función de la intensidad (alta o baja) de la exposición, ni teniendo en cuenta períodos de latencia en la evaluación por expertos higienistas, ni en la evaluación por FINJEM. Un mayor riesgo para benzo[a]pireno pero no para el resto de PAHs no tienen por qué estar necesariamente en contradicción, ya que las fuentes de exposición de éste pueden diferir de las del resto de PAHs. De hecho, Nadon *et al.* ya publicaron en 1995 una asociación estadísticamente significativa para cáncer de páncreas y exposición a benzo[a]pireno mayor que la encontrada al considerar exposición al total de PAHs. En una revisión de inicios de la década de los 90s, Ronnerberg y Langmark sugieren la existencia de una asociación entre cáncer de páncreas y exposición realizar tareas como operario en procesos de reducción electrolítica para obtener aluminio (proceso en el que existe una elevada exposición a benzo[a]pireno). Además, las propiedades cancerígenas del benzo[a]pireno son ampliamente conocidas, estando presente en el humo del tabaco (un importante actor de riesgo para el cáncer de páncreas), lo cual aporta una mayor consistencia a la hipótesis de asociación.

Por otra parte el hecho de que Alguacil *et al.* no encontraran asociación a disolventes orgánicos contrariamente a algunos estudios y revisiones, pudiera explicarse debido a la inclusión en su grupo control de pacientes con pancreatitis y distintos tipos de cáncer. El

exceso de pancreatitis crónica en trabajadores expuestos a disolventes ha sido publicado por algunos autores (Foster *et al.* 1993, McNamee *et al.* 1994) si bien otros estudios obtienen resultados opuestos (Orbaek *et al.* 1985; Hotz *et al.* 1990). Un metaanálisis que evaluaba la asociación entre exposición a disolventes y cáncer (Chen y Seaton 1996) reveló riesgos aumentados para linfomas y cáncer de vías biliares. En el grupo control de Alguacil *et al.* los pacientes con pancreatitis, linfomas o neoplasias periampulares estuvieron proporcionalmente expuestos a estos agentes con mayor frecuencia que el resto de controles. Esto tendería a disminuir una posible asociación entre estos compuestos y cáncer de páncreas en su estudio.

INDUSTRIA DE LA CONSTRUCCIÓN Y CURTIDORES (CROMO)

Alguacil *et al.* mediante la evaluación por los expertos higienistas observaron riesgos elevados no significativos en los expuestos a compuestos de cromo (cromatos hexavalentes y trivalentes). Dicha exposición fue debida mayormente al contacto por vía dérmica con el cemento en trabajadores de la construcción. Otros estudios han publicado aumentos del riesgo de padecer CPE en fabricación de cemento (Partanen *et al.* 1994, Petersen y Milham 1980), albañiles (Mallin *et al.* 1989), operadores de maquinaria en la construcción (Milham 1983, Howe y Lindsay 1983, Mallin *et al.* 1989), y trabajadores de la construcción (Williams *et al.* 1977, Ji *et al.* 1999). Asimismo, un estudio Finlandés reportó a inicios de los 90s una razón de odds de 11 en trabajadores expuestos a cemento y materiales en la construcción de edificios (Partanen *et al.* 1994).

Por otra parte, en el proceso de curtido de pieles se utilizan cromatos. Aunque también se sospecha que los tintes y pigmentos utilizados pueden tener un importante papel causal, en un estudio en trabajadores expuestos a pigmentos de cromo Sheffet *et al.* (1982) encontraron un pequeño aumento exceso de riesgo para el CPE. También se han referido excesos de riesgos en cohortes de curtidores europeos, tanto en la cuenca mediterránea (Constantini *et al.* 1989 y Pietri *et al.* 1990), como en los países escandinavos (Edling *et al.* 1986).

POLVO DE ALGODÓN Y POLVO TEXTIL

En algunos estudios de la década de los 80 se encontraron asociaciones con la industria textil, identificando al polvo procedente del tejido textil como el posible responsable de los excesos de CPE encontrados en trabajadores de esta industria (Bross *et al.* 1978; Milham S Jr, 1983; Olsen y Jensen, 1987; Pietri *et al.* 1990; Falk *et al.* 1990). En concreto, Falk *et al.* atribuyen al polvo de algodón el aumento del riesgo mostrado en trabajadores textiles de Lousiana del sur. Estudios más recientes, siguen observando una asociación entre el CPE y trabajo en industria textil (Partanen *et al.* 1994, Ji BT *et al.* 1999). Alguacil *et al.* (2000b) del mismo modo observaron una asociación destacable en mujeres en "trabajadoras textiles". Sin embargo, la

evaluación a “polvo de algodón” por los expertos higienistas o a “polvo textil” según FINJEM, no reveló aumentos de riesgos elevados (Alguacil et al. 2000a).

TRABAJADORES DE LA INDUSTRIA METALURGICA. COMPUESTOS SULFUROSOS VOLATILES

En la industria metalúrgica están presentes en el ambiente diferentes líquidos y emanaciones con cierto potencial cancerígeno. No son pocos los estudios en trabajadores de esta industria que han referido exceso de riesgo para el CPE [Guralnick (1963), Milham (1976), DeCouflé *et al.* (1977), Maruchi *et al.* (1979), Vena *et al.* (1985), Silverstein *et al.* (1988) y Mallin *et al.* (1989)]. El procesamiento del aluminio también ha sido referido como una actividad capaz de aumentar el riesgo de CPE (Milham 1976 y Rockette y Arena 1983), tal vez debida a la amplia gama de agentes presentes en este tipo de industria, como las emanaciones gaseosas fluoradas, el dióxido de sulfuro, el dióxido de carbono, y los hidrocarburos aromáticos policíclicos.

El estudio de incidencia de cáncer más reciente sobre trabajadores en plantas de reducción de aluminio se ha realizado en Noruega, y muestra un aumento en la incidencia de CPE (Romusndstad et al 2000). Alguacil et al (2000b) encontraron asociaciones elevadas en participantes con antecedentes laborales en la industria metalúrgica. Además usando FINJEM detectaron una OR 4.3 IC95%[0.9-21] para la categoría de exposición “substancial” a “compuestos sulfurados volátiles” (Alguacil et al 2000a). El “dióxido de sulfuro” está clasificado en el grupo 3 de la IARC (1992) (carcinogenicidad en humanos no clasificable). La mayoría de casos expuestos a compuestos volátiles sulfurados en nuestro estudio son trabajadores de la industria química, del metal o de fundiciones, empleos que también conllevan exposición a anilinas o PAHs.

EXPOSICIONES LABORALES Y CÁNCERES A ESTUDIO.

Aunque en esta revisión hemos constatado la existencia de ciertas asociaciones para los diferentes cánceres algunas de las cuales presentaban una cierta consistencia, hasta la fecha no existe una evidencia epidemiológica concluyente o definitiva para ninguna de ellas: —el número de estudios es insuficiente, las observaciones entre los diferentes estudios son inconsistentes, y no se puede descartar el efecto del azar o la existencia de sesgos sistemáticos en alguno de los estudios. Esta falta de consistencia se hace mas patente a la hora de la búsqueda de asociaciones específicas para los diferentes subtipos histológicos de los cánceres a estudio, debido a la falta de estudios que analicen las asociaciones por separado.

Es necesario pues seguir investigando con estudios que proporcionen información con suficiente calidad para poder examinar el máximo número de asociaciones observadas hasta la fecha así como otras exposiciones aún sin evaluar, y que supongan realmente una mejora del conocimiento existente. En este sentido se debería considerar que estos estudios tengan suficiente calidad en aspectos claves de su diseño y metodología, como por ejemplo la fiabilidad del diagnóstico de los casos de cáncer mediante la confirmación anatómico-patológica de los mismos (lo cual permitiría analizar los principales subtipos histológicos por separado), o una adecuada medición de las exposiciones laborales y de la metodología empleada para su correcto análisis. Además se debería incidir en el adecuado control de factores de confusión o incluso la exploración de posibles interacciones entre exposiciones laborales, ambientales y determinados estilos de vida como por ejemplo el consumo de tabaco, alcohol y la dieta. Ello posibilitaría la generación de nuevas hipótesis y facilitaría el futuro el diseño de nuevos estudios para explorarlas incluido el estudio de interacciones genético-ambientales entre las exposiciones mencionadas y ciertos polimorfismos de susceptibilidad genética que se hayan detectado para estos cánceres.

Por todo ello, dado que la etiología de estos tumores está en gran medida por conocer y dado el contexto que nos brinda el Estudio PANESOES, estudio de casos y controles sobre los cánceres de páncreas, esófago y estómago realizado en la Comunidad Valenciana para explorar el papel de los factores ocupacionales en relación a estos cánceres, pensamos plenamente justificada la realización de esta tesis doctoral con los siguientes objetivos:



II Objetivos

II OBJETIVOS

Se plantean dos **objetivos generales** amplios:

1. Estimar la asociación entre las principales ocupaciones o categorías profesionales mantenidas en el pasado por los participantes del estudio según la CNO-94 y los cánceres de , esófago, estómago y páncreas en función de la variedad histológica.
2. Estimar el efecto asociado a las principales exposiciones laborales a agentes concretos según FINJEM para cánceres de , esófago, estómago y páncreas en función de la variedad histológica.

Para ello es requisito necesario alcanzar los siguientes **objetivos operacionales**:

1. Codificación de la variable ocupación en base a la Clasificación Nacional de Ocupaciones de 1994 (CNO-94), organizando y agregando los datos relativos a las ocupaciones en los participantes del estudio PANASOES, empleando para ello criterios explícitos de codificación similares a los utilizados en otros estudios ocupacionales.
2. Establecer exposiciones laborales a agentes concretos en los participantes del estudio PANESOES empleando para ello la matriz empleo exposición finlandesa FINJEM.



III Hipótesis

III HIPÓTESIS

Teniendo en cuenta el contexto que brinda el Estudio PANASOES y el conocimiento científico actual, planteamos verificar la hipótesis general de que los cánceres de páncreas exocrino, esófago y estómago están asociados positivamente a determinadas ocupaciones y exposiciones laborales, similares a las que se han postulado en otros estudios llevados a cabo en poblaciones occidentales.

Específicamente:

1. Para el cáncer de esófago, se espera encontrar asociación positiva principalmente con: compuestos sulfurosos volátiles, diferentes polvos en el ambiente de trabajo, especialmente los metálicos y minerales inorgánicos (amianto, sílice), hidrocarburos aromáticos policíclicos y disolventes hidrocarburos clorados.
2. Para el cáncer de estómago, se prevee que este asociado en nuestro estudio principalmente a: Diferentes polvos en el ambiente de trabajo tanto metálicos como minerales inorgánicos (amianto, sílice) y orgánicos (polvo de madera) así como a hidrocarburos aromáticos policíclicos.
3. Para el cáncer de páncreas exocrino, estas exposiciones laborales pueden ser similares a las halladas en el estudio PANKRAS II llevado a cabo en nuestro país: plaguicidas, hidrocarburos aromáticos policíclicos (benzo[a]pireno) y cromo. También se esperan encontrar asociaciones con otros agentes para los que existe evidencia de asociación a nivel internacional como los disolventes organoclorados.



IV Material y métodos

IV MATERIAL Y MÉTODOS

IV.A DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Esta investigación se encuadra en el contexto de un estudio de casos y controles prospectivo de base hospitalaria, diseñado y coordinado por el Dr. Jesús Vioque (Dpto de Salud Pública. Univ. Miguel Hernández de Elche-Alicante); cuyo objetivo principal era evaluar el papel de la dieta y ciertos estilos de vida en relación a los cánceres de páncreas, esófago y estómago (Estudio PANESOES). El trabajo de campo se llevo a cabo entre enero de 1995 y enero de 1999.

IV.A.1 Sujetos del Estudio

ASPECTOS ETICOS: Todos los sujetos participantes fueron informados de los objetivos generales del estudio y dieron su consentimiento informado antes de ser entrevistados de acuerdo a la declaración de Helsinki. Asimismo, los protocolos de investigación fueron aprobados por los comités éticos o de investigación locales de los hospitales participantes y la universidad.

Población base del estudio.

Los participantes en este estudio fueron hombres y mujeres, entre 30 y 80 años de edad residentes en Alicante o Valencia, castellano o valenciano parlantes que fueron hospitalizados entre enero de 1995 y enero de 1999 en alguno de los 9 hospitales participantes: Hospital General, Hospital Clínico de San Juan, Hospital de Elche y Hospital Comarcal de la Vega Baja, en la provincia de Alicante. Y el Hospital Clínico Universitario, Hospital La Fe, Hospital Dr. Peset, Hospital Arnau de Vilanova y Hospital General, en la provincia de Valencia.

Definición de casos.

Los casos de este estudio fueron sujetos entre 30 y 80 años diagnosticados como caso nuevo de cáncer primario de esófago, estómago o páncreas exocrino entre enero de 1995 y enero de 1999, en los hospitales antes mencionados.

La búsqueda de los casos fue activa mediante visita semanal a cada uno de los hospitales y dentro de los mismos a los servicios participantes o bien a través de la revisión

periódica de los informes de las exploraciones endoscópicas y de sus resultados anatomopatológicos correspondientes.

Definición de controles.

Los controles se eligieron a la vez que los casos mediante apareamiento por frecuencia para las variables sexo, edad (tres grupos: 30-59; 60-69; 70-80 años de edad) y provincia (Alicante, Valencia), de acuerdo a la distribución del total de la serie de casos de los tres cánceres seleccionados en el estudio (esófago, estómago y páncreas). Los días en que se realizaban las entrevistas a los controles se seleccionaban aleatoriamente cada mes.

Para la selección de los controles, se adoptó una estrategia de inclusión amplia de entre aquellas patologías a priori no relacionadas con las principales exposiciones de interés (dieta, tabaco, alcohol) y que tuvieran un patrón de referencia hospitalaria similar a los cánceres estudiados. De los 478 controles inicialmente seleccionados, 458 participaron dieron su consentimiento informado a participar (95%). Finalmente se obtuvieron 455 ejemplares válidos de cuestionarios con información completa en cuanto a la historia laboral y covariables, de los cuales 285 fueron hombres y 170 mujeres.

La distribución del diagnóstico principal o motivo de ingreso de los controles fue en orden de frecuencia la siguiente: fracturas, hernias/ herniorafias, otros diagnósticos varios, apendicitis, eventraciones y colecistitis agudas. Ver tabla 2.

Tabla 2. Principales diagnosticos en el grupo control.

	Ambos sexos		Hombres		Mujeres	
Número de personas (%)	455	100%	285	100%	170	100%
Hernias	129	28,35%	102	35,9	27	15,9
Fracturas y traumatismos	160	35,16%	92	32,4	68	40,0
Apendicitis	29	6,37%	19	6,7	10	5,9
Eventracion	25	5,49%	7	2,5	18	10,6
Colecistitis aguda	12	2,64%	4	1,4	8	4,7
Otros diagnosticos varios	100	21,98%	61	21,1	39	22,9

Casos de cáncer de esófago

Se identificaron inicialmente 211 casos de cancer de esófago. De ellos 2 se negaron a hacer la entrevista. Finalmente no se confirmó el diagnóstico en 9 casos varones. Los 200 casos restantes fueron encuestados, confirmándose el diagnóstico histo- o citológico de Carcinoma de Células escamosas en 156 casos y de adenocarcinoma en 44 casos. Ver tabla 3 y figura 1.

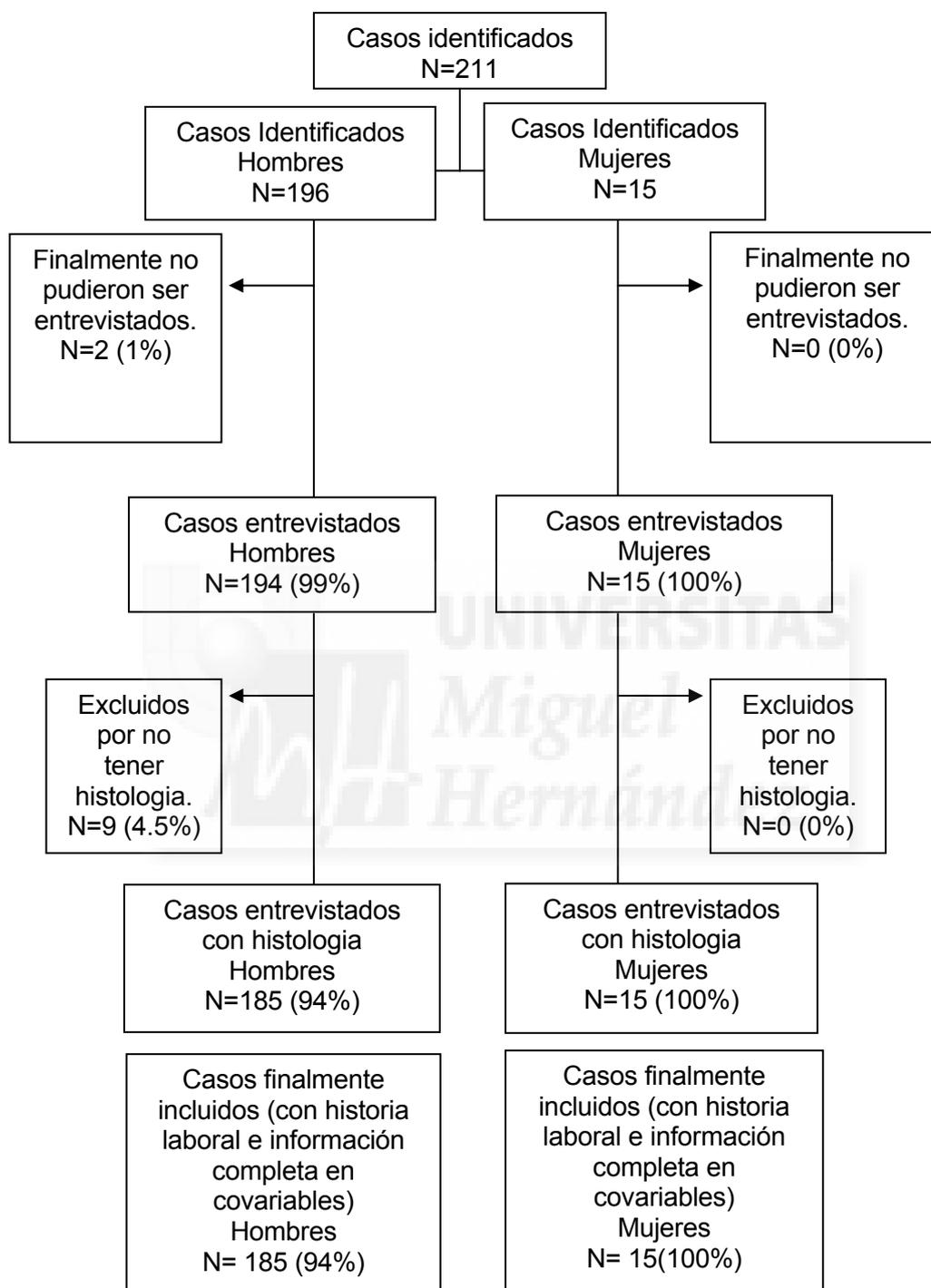
Análisis caso esófago-control

Dado el escaso número de mujeres identificadas y dado que las ocupaciones referidas por estas fueron muy diferentes a las referidas por los hombres: Empleadas domésticas (N=3), amas de casa (N=10), peluqueras (N=1) y cocineras (N=3); las mujeres se excluyeron en los análisis finales. Así pues en el análisis final los 285 casos varones con confirmación histológica e información completa en las entrevistas se compararon con los 285 controles del mismo sexo.

Tabla 3. Histología en los casos de cáncer de esófago confirmados histológicamente.

Histología casos	Hombres		Mujeres	
	N	%	N	%
Celulas escamosas	145	78,4	11	73,3
Adenocarcinoma	38	20,5	4	26,7
Otra	2	1,1	0	0
Total	185	100	15	100

Figura 1. Esquema de las pérdidas sufridas en los casos en función del género. Cáncer de esófago.



Casos de cáncer de estómago

Se identificaron 434 casos de cancer de estómago y tras invitarlos a participar, 2 casos no quisieron participar y 7 no pudieron hacerlo por su mal estado de salud. De los 425 casos restantes que fueron encuestados, se confirmó el diagnóstico histopatológico y se obtuvo una historia laboral e información completa en covariables en 399 casos de cáncer de estómago: 241 del tipo Adenocarcinoma intestinal, 109 adenocarcinoma tipo difuso, 20 linfomas y 29 con otra histología. Ver tabla 4 y figura2.

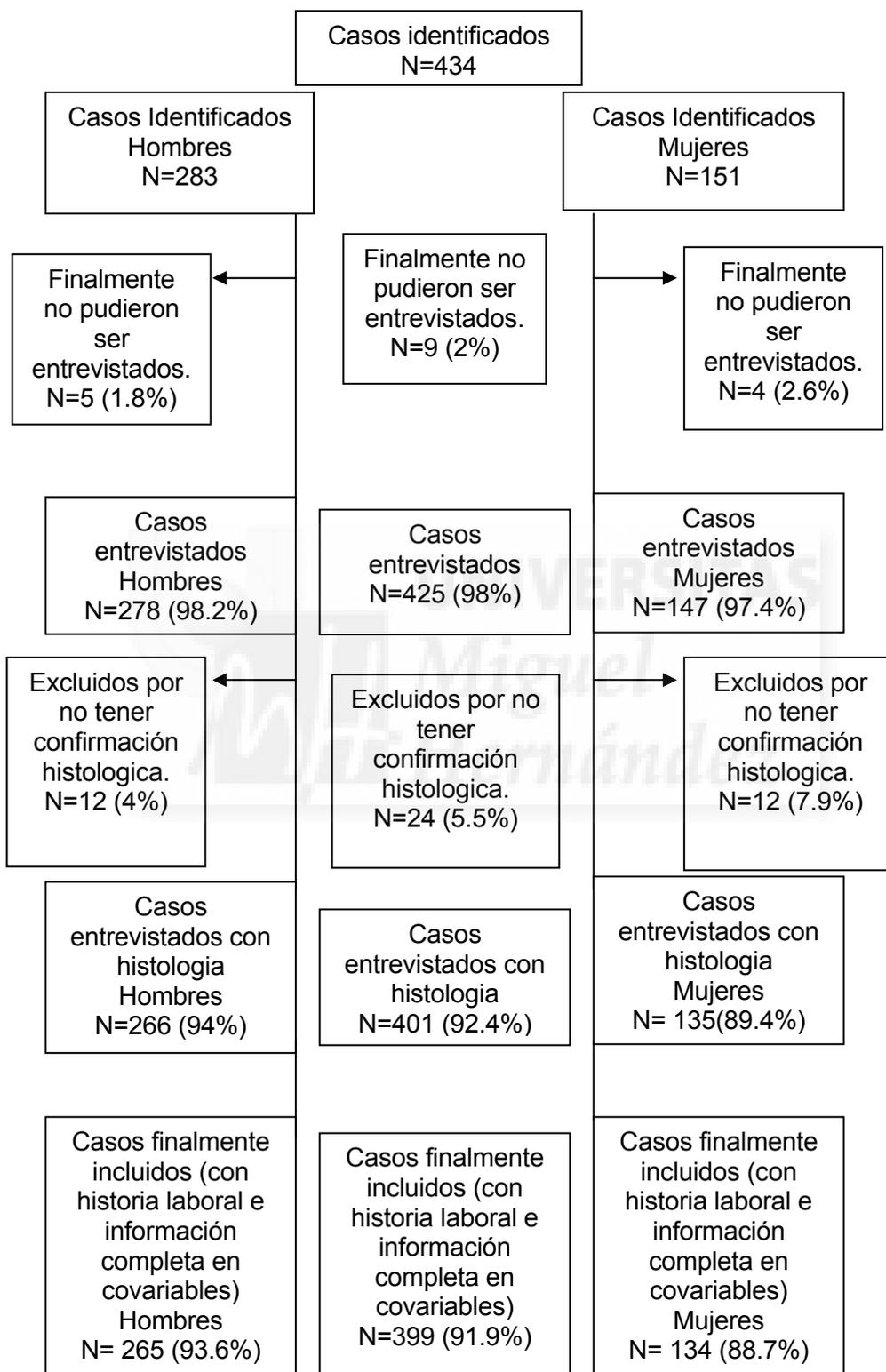
Análisis caso estómago-control

En el análisis final los 399 casos de ambos sexos con confirmación histológica y con historia laboral e información completa en covariables se compararon con los 455 controles de ambos sexos.

Tabla 4. Histología en los casos de cáncer de estómago confirmados histológicamente, y finalmente incluidos en el análisis

Histología casos	Ambos sexos		Hombres		Mujeres	
	N	%	N	%	N	%
Adc. Intestinal	241	60,4	169	63,8	72	53,7
Adc. Difuso	109	27,3	70	26,4	39	29,1
Adc. Mixto	11	2,8	7	2,6	4	3,0
Linfomas	20	5,0	10	3,8	10	7,5
Otras histolog	18	4,5	9	3,4	9	6,7
Total	399	100	265	100	134	100

Figura 2. Esquema de las pérdidas sufridas en los casos en función del género. Cáncer de estómago.



Casos cáncer de páncreas”

Se identificaron inicialmente 199 casos potenciales de cancer de páncreas y tras invitarlos a participar, 2 se negaron a hacerlo y 10 casos no pudieron realizar la entrevista por su mal estado de salud o fallecimiento. De los 187 casos entrevistados, 24 casos se excluyeron por falta de confirmación diagnóstica. 161 se incluyeron finalmente en el análisis. La confirmación histológica o citológica se obtuvo en 95 casos: 76 adenocarcinomas ductales y 19 con otras histologías), mientras que en el resto (N=66) las evidencias clínicas de tumor pancreático fueron muy evidentes de acuerdo al consenso alcanzado por dos expertos médicos, un gastroenterólogo y un oncólogo, tras la revisión de todas las pruebas clínicas existentes (ver tabla 5 y figura 3).

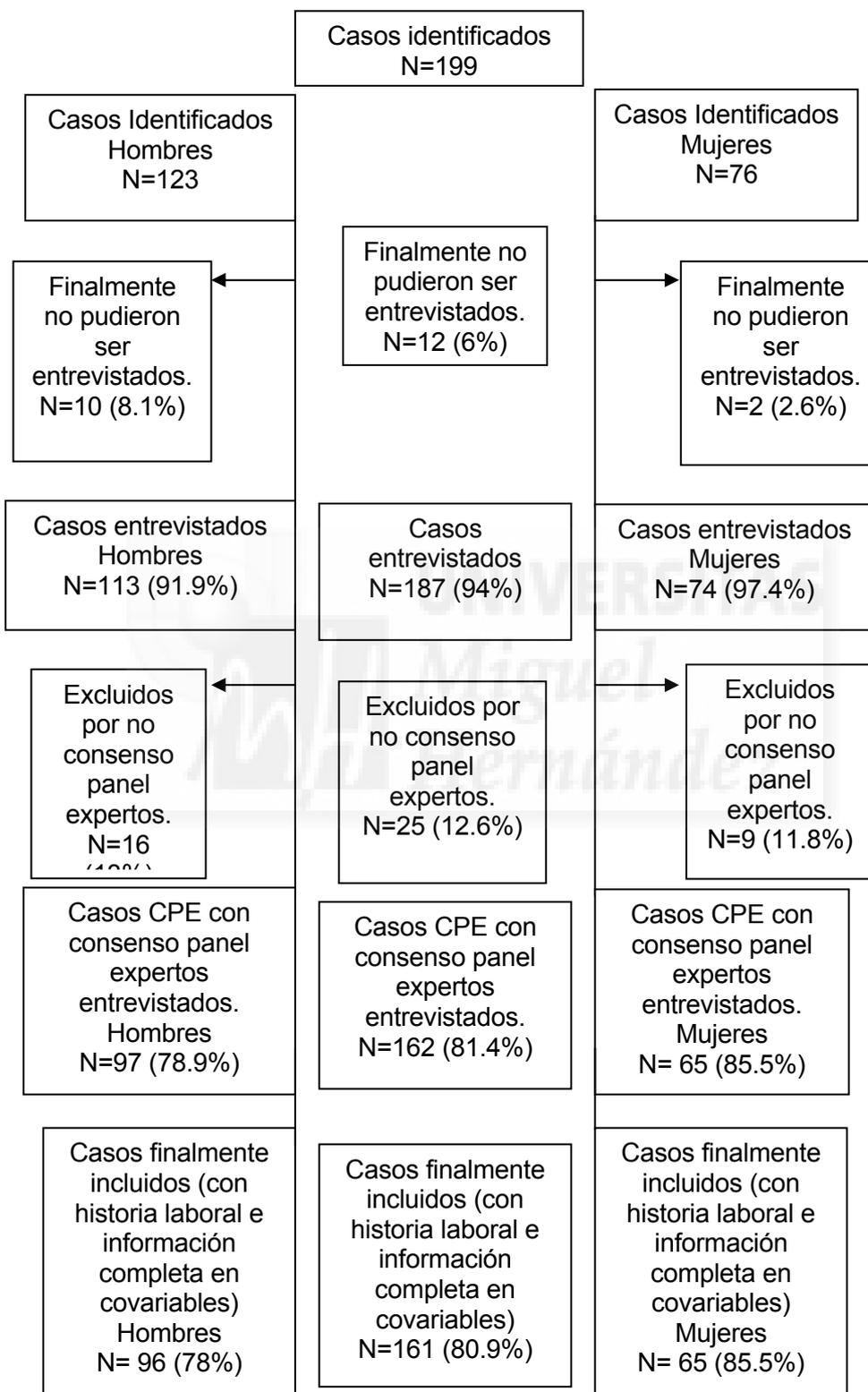
Análisis caso páncreas-control

En el análisis final se incluyeron tanto los casos con confirmación histológica o citológica como los basados en evidencias clínicas de acuerdo al panel de experto con historia laboral e información completa en covariables (N=161) que se compararon con los 455 controles de ambos sexos.

Tabla 5. Histología en los casos de cáncer de páncreas confirmados histológicamente, y finalmente incluidos en el análisis.

	Ambos sexos		Hombres		Mujeres	
	N	%	N	%	N	%
Histología casos						
Adenocarcinoma ductal	76	47,20%	47	48,96%	29	44,62%
Otras histologías	19	11,80%	13	13,54%	6	9,23%
Evidencia clínica sin histología	66	40,99%	36	37,50%	30	46,15%
Total	161	100,00%	96	100,00%	65	100,00%

Figura 3. Esquema de las pérdidas sufridas en los casos en función del género. Cáncer de páncreas.



IV.A.2 INSTRUMENTO DE MEDICION

La información se recogió mediante un cuestionario estructurado que constaba de varias secciones en el siguiente orden:

a. Cuestionario General

b. Información demográfica básica, que recogía datos personales: edad, sexo, lugar de residencia, lugar de nacimiento, estado civil, situación laboral y nivel de estudios.

c. Cuestionario semicuantitativo de frecuencia alimentaria (CFA): se utilizó un CFA similar al utilizado por Willett con las enfermeras norteamericanas (Willett, 1983; 1985) previamente adaptado y validado para la población adulta valenciana (Vioque, 1991; Vioque, 1995). En el CFA se incluyen aquellos alimentos consumidos con frecuencia, con un alto contenido de interés y cuyo consumo presenta una variación importante entre distintas personas, todo lo cual permitirá realizar una valoración global de la dieta de los encuestados y discriminar entre ellos (Willett, 1991; Byers, 1985). Este cuestionario permite evaluar alimentos, grupos de alimentos y nutrientes. Para cada alimento se recoge la frecuencia (número de ocasiones) en que se consume una cantidad especificada del mismo. El periodo de referencia evaluado por el CFA ha sido el consumo habitual en un año, cinco años antes del diagnóstico de cáncer o del control. Se utilizó un formato de respuesta múltiple cerrado, con nueve categorías de frecuencias de consumo: nunca o menos de una vez al mes, 1-3 veces al mes, 1 vez a la semana, 2-4 veces por semana, 5-6 veces por semana, 1 vez al día, 2-3 veces al día, 4-5 veces al día, 6 ó más por día.

d. Profesión: datos de profesión principal en el pasado, el tiempo trabajado y los productos utilizados. El mismo tipo de datos para la segunda profesión más importante. (ver sección "IV.B.1. OBTENCIÓN DE LA HISTORIA LABORAL", página 53).

e. Consumo de tabaco, alcohol, café y té: Historia tabáquica, de alcohol, café y té. Cubriendo aspectos de cantidad, tipo y duración.

f. Antecedentes médicos e historia familiar: Antecedentes de patología de vesícula biliar, ulcus péptico, otras enfermedades digestivas que podrían alterar la dieta (pancreatitis, gastritis, anemia perniciosa, pólipos gástricos, estreñimiento, enfermedades diarreicas, etc.) ritmo intestinal y diabetes. También se incluyen enfermedades tales como asma, eczema y alergias, así como las hospitalizaciones anteriores y la patología que las motivó. La historia familiar de cáncer es otra información que se recogía en este bloque.

g. Otras características personales: Antropometría, actividad física, etc.

h. Datos clínicos del proceso diagnóstico en el que se incluía datos sobre las pruebas realizadas para alcanzar el diagnóstico de cada cáncer, incluidos los informes anatomopatológico y citológico y de localización tumoral.

Las entrevistas fueron realizadas personalmente por dos médicas, becarias de investigación (Dras. Ponce en Valencia y Guillén en Alicante), tras un periodo de entrenamiento, consistente en la realización de entrevistas de pruebas y su posterior evaluación y discusión en común. Siempre se aplicó el cuestionario en el ambiente hospitalario, en el momento en el que tanto casos como controles estaban ingresados. Las entrevistas no pudieron hacerse bajo condiciones de enmascaramiento respecto al estado caso/control de los participantes. Sin embargo las entrevistadoras fueron estrictamente entrenadas en aplicar de igual modo los cuestionarios a los casos y controles.

El 55.9% de las entrevistas en los casos varones de cáncer de esófago fueron realizadas directamente en los casos, y el 33.3% fueron realizadas por ellos mismo si bien contaron con la ayuda del conyuge o de un familiar cercano.

Respecto a Estómago, el 89,3% de las entrevistas se hizo directamente en los casos (61.2% solo con el paciente y el 28.1% con el paciente junto con la ayuda del conyuge o familiar).

El 88.3% de las entrevistas en los casos de páncreas se hicieron directamente en casos (62.3% solo con el paciente y el 26% con ayuda).

Respecto a los controles, el 69.7% de las entrevistas se realizaron exclusivamente por los controles (61.8% en hombres) y el 26.4% por los controles junto con la ayuda del conyuge o familiar (34.7% en hombres).

Las fuentes de información en el resto de las entrevistas fueron el cónyuge o familiares bien debido al pobre estado de salud de los pacientes o a otras razones diversas como por ejemplo el uso de sondas o cateteres gástricos.

IV.B INFORMACION SOBRE EXPOSICIONES LABORALES

IV.B.1 OBTENCIÓN DE LA HISTORIA LABORAL

La información de la historia laboral de cada individuo se obtuvo mediante entrevista directa con el paciente, a través del apartado específico creado en la encuesta laboral (**3. Profesión**). En este apartado del cuestionario, se recogía la profesión principal y segunda profesión más importante desarrollada en el pasado. En caso de duda las entrevistadoras apuntaban una tercera ocupación. Para cada una de estas ocupaciones, se apuntaba el tiempo que estuvo trabajando el encuestado (en años). Por último existía una pregunta abierta para cada profesión referida: *-¿Que productos usaba o manejaba?-* en la que se recogían los productos que de manera abierta especificaba el encuestado.

El término "profesión principal" se define como la tarea/ocupación/oficio en donde el paciente ha estado un mayor número de años del total de su vida laboral (FG Benavides et al. 1994).

IV.B.2 CODIFICACION DE LA OCUPACION MEDIANTE LA CLASIFICACION NACIONAL DE OCUPACIONES 1994

IV.B.2.1 La Clasificación Nacional de Ocupaciones 1994

Una Clasificación de Ocupaciones es un sistema para la organización y agregación de datos relativos a la ocupación que garantiza una coherencia entre la recogida, tabulación y análisis de los datos, constituyéndose en un instrumento de armonización e infraestructura estadística. La Clasificación Nacional de Ocupaciones 1994 no es una nueva clasificación, sino la adaptación a nivel nacional de una clasificación internacional ya existente desde 1988 (CIUO-88 (COM)). El objetivo que persigue la CIUO-88 y por 'ende' la CIUO88 (COM) y la CNO-94 es triple, de una parte brindar un instrumento que permita situar los datos nacionales sobre ocupaciones en una perspectiva internacional, de otra parte permitir la presentación de los datos internacionales bajo una forma que se adecue tanto a la investigación como a la adopción de decisiones, y por último servir de modelo a los países que deseen desarrollar o revisar su propia clasificación nacional de ocupaciones.

Una clasificación estadística está constituida por varios niveles de agregación que se obtienen aplicando diferentes criterios de clasificación. La CIUO-88 posee una estructura jerárquica y piramidal con cuatro niveles de agregación. La concepción y elaboración de

la CIUO-88 se basa en dos conceptos básicos: El empleo, para determinar el último nivel de agregación y la cualificación para el primer nivel de agregación.

Se define el empleo como el conjunto de tareas que constituyen un puesto de trabajo o que se supone serán cumplidas por una misma persona. Un conjunto de empleos cuyas tareas presentan una gran similitud constituyen una ocupación. De esta forma, se utiliza como unidad elemental de la clasificación el concepto de empleo.

Se define el concepto de cualificación como la capacidad de desempeñar las tareas inherentes a un empleo determinado. La CIUO-88 distingue dos aspectos de la cualificación; a) el nivel de cualificación, basado en el grado de complejidad de las tareas realizadas y, b) la especialización de la cualificación, supeditada a las áreas de que se trate, y es utilizada para diferenciar ocupaciones con el mismo nivel de cualificación.

A continuación se hace una breve descripción de los grandes grupos de la CNO-94 a fin de facilitar la interpretación de la clasificación.

1: Dirección de las empresas y de las Administraciones Públicas

Este gran grupo comprende las ocupaciones cuyas tareas principales son formular y ejecutar la política y dirección de las Administraciones Públicas, y coordinar y dirigir la actividad de una empresa, o de un departamento o servicio de la misma. Las divisiones de este gran grupo obedecen a la autonomía y responsabilidad en el puesto de trabajo. Así, se han creado tres Grupos Principales: uno para los dirigentes de las Administraciones Públicas, otros para dirigentes de empresas de 10 o más asalariados, y por último otro para empresas de menos de 10 asalariados.

2: Técnicos y profesionales científicos e intelectuales

Este gran grupo comprende las ocupaciones cuyas tareas principales requieren para su desempeño conocimientos profesionales de alto nivel y experiencia en materia de ciencias físicas y biológicas o ciencias sociales y humanidades. Sus tareas consisten en aplicar el acervo de conocimientos científicos o intelectuales a los diferentes campos o, por medio de la enseñanza, asegurar la difusión sistemática de esos conocimientos. Se han diferenciado dos Grupos Principales: uno que engloba a las ocupaciones asociadas a titulaciones de 2º y 3er ciclo universitario, y otro que reúne las ocupaciones asociadas a titulaciones de 1er ciclo universitario.

3: Técnicos y profesionales de apoyo

Este gran grupo comprende las ocupaciones cuyas tareas requieran para su desempeño conocimientos de carácter técnico y la experiencia necesaria para servir de apoyo en labores de carácter técnico a los profesionales del Gran Grupo 2, o desempeñar tareas de carácter administrativo con cierto grado de responsabilidad.

4: Empleados de tipo administrativo

Este gran grupo comprende las ocupaciones cuyas tareas principalmente requieren para su desempeño los conocimientos y la experiencia necesarias para ordenar, y almacenar y encontrar información, pudiéndose utilizar también equipos informáticos. Las tareas consisten en realizar trabajos de secretaría, utilizando máquinas de oficina, incluidos los ordenadores, y realizar trabajos relacionados con los servicios de correos, las operaciones de caja y otros con tareas propias de atención al público.

5: Trabajadores de servicios de restauración, personales, protección y vendedores de los comercios

Este gran grupo comprende las ocupaciones cuyas tareas principales requieren para su desempeño los conocimientos y la experiencia necesarios para la prestación de servicios personales y servicios de protección y de seguridad o la venta de mercancías en un comercio o en un mercado. Dichas tareas consisten en servicios relacionados con los trabajos domésticos, la restauración, los cuidados personales, la protección de personas y bienes, el mantenimiento del orden público o la venta de mercancías en un comercio o en los mercados. Se han diferenciado tres Grupos Principales: uno para trabajadores de servicios personales, otro para los de protección y seguridad y otro para los vendedores de los comercios.

6: Trabajadores cualificados en la agricultura y en la pesca

Este gran grupo comprende las ocupaciones cuyas tareas principales requieren para su desempeño los conocimientos y la experiencia necesaria para la obtención de productos de la agricultura, la ganadería, la silvicultura y la pesca. Sus tareas consisten en practicar la agricultura a fin de obtener sus productos, criar o cazar animales, pescar o criar peces y, conservar y explotar los bosques. Cuando un agricultor realice además las tareas de dirección será clasificado en el gran grupo 6, salvo que dedique más de 1/3 de su tiempo a tareas exclusivas de dirección.

7: Artesanos y trabajadores cualificados de las industrias manufactureras, la construcción y la minería, excepto los operadores de instalaciones y maquinaria

Este gran grupo comprende las ocupaciones cuyas tareas principales requieren para su desempeño los conocimientos y la experiencia necesarios para ejercer oficios y profesiones de tipo tradicional en la industria y la construcción, en los que lo esencial es el conocimiento de la materia prima utilizada, de las etapas en el proceso de producción y, de la naturaleza y las aplicaciones de los productos fabricados. Evidentemente, en la realización de las tareas anteriores se puede utilizar maquinaria avanzada tecnológicamente sin que ello suponga un cambio en la cualificación básica y en los conocimientos requeridos. Se han diferenciado en función de la actividad en tres Grupos Principales: uno para la construcción, otro para las industrias extractivas y la metalurgia, y otro para artesanos y asimilados.

8: Operadores de instalaciones y maquinaria, y montadores

Este gran grupo comprende las ocupaciones cuyas tareas principales requieren para su desempeño los conocimientos y la experiencia necesarios para atender y vigilar el funcionamiento de máquinas e instalaciones industriales de gran tamaño y a menudo automatizadas, que reducen el esfuerzo físico y el tiempo requerido en la realización del trabajo. Las tareas y deberes de estas ocupaciones precisan de un conocimiento para lograr que las máquinas rindan óptimamente. Estas ocupaciones están orientadas al conocimiento y manejo de las máquinas siendo menos importante el conocimiento de la materia prima, los procesos de transformación y a sus resultados. Se han diferenciado dos Grupos Principales: uno para las operaciones de instalaciones industriales, ensambladores y conductores de maquinaria fija y otro para los conductores de maquinaria móvil.

9: Trabajadores no cualificados

Este gran grupo comprende las ocupaciones para cuyo desempeño se requieren los conocimientos y la experiencia necesarios para cumplir tareas generalmente sencillas y rutinarias realizadas con la ayuda de herramientas manuales, y para las cuales se requiere a veces un esfuerzo físico considerable y, salvo raras excepciones, escasa iniciativa. Sus tareas consisten en vender mercancías en las calles, brindar servicios de portería y vigilancia de inmuebles y bienes, y ejecutar tareas simples relacionadas con la minería, la agricultura o la pesca, las industrias manufactureras y la construcción. Se han diferenciado dos Grupos Principales: uno para los trabajadores no cualificados en servicios (excepto transportes), y otro para el resto de peones que realizan en su trabajo un mayor esfuerzo físico.

IV.B.2.2 La CNO-94 en el contexto de estudios epidemiológicos sobre exposiciones laborales y Enfermedades. Proceso de la codificación.

A través de la información disponible para cada paciente en la base de datos acerca de las profesiones que desempeño, de los productos que usaba o manejaba, del tiempo que estuvo trabajando así, del nivel adquisitivo y el nivel de estudios, se asignó un código (o dos) de la CNO-94 para cada ocupación descrita en cada paciente.

La codificación de las ocupaciones en base a la CNO-94 para cada persona entrevistada se hizo bajo condiciones de enmascaramiento por un especialista en medicina del Trabajo.

La CNO-94 sólo sirve para el análisis y el estudio de la variable ocupación desde la óptica para la que ha sido concebida. Es una herramienta útil por tanto para caracterizar ocupaciones en función de distintas variables de carácter social como la cualificación, o incluso en base al nivel de independencia en el trabajo, nivel socioeconómico o nivel de estudios, pero no es una herramienta planteada de un modo específico para estudios epidemiológicos enfocados a la búsqueda de asociaciones entre la ocupación y el suceso de interés, de cara a caracterizar finalmente exposiciones a agentes específicos concretos en el medio laboral que pudieran verse asociados con cánceres por ejemplo.

La estrategia de codificación se iniciaba con la búsqueda de las profesiones referidas en el índice alfabético de denominaciones de la CNO-94;

Si estas profesiones referidas aparecían en el índice alfabético, una vez localizado el código, se revisaba de manera exhaustiva la estructura completa del código de manera que el grupo, grupo principal, subgrupo principal (2 dígitos) y los subgrupos (3-4 dígitos) fueran filiados correctamente, para ello se comprobaba la descripción de tareas incluidas en la rúbrica asignada así como los ejemplos de ocupaciones incluidas y ocupaciones afines no incluidas para cada código través de las notas explicativas de la CNO-94. Finalmente se comprobaban las denominaciones complementarias en el índice de denominaciones por códigos CNO-94.

Si estas profesiones referidas no aparecían en el índice alfabético, en segundo lugar se buscaba el código de manera exhaustiva en la CNO-94 y en la CNO-79 a través de correspondencia de la CNO-79 con la CNO-94, ordenada según la CNO-94. Una vez localizado el código, procedía del mismo modo para asegurar que el grupo, grupo principal, subgrupo principal (2 dígitos) y los subgrupos (3-4 dígitos) fueran filiados correctamente

Para mas información, en el anexo I correspondiente a la “Memoria del proceso de codificación de la ocupación mediante la Clasificación Nacional de Ocupaciones (CNO-94) en el ESTUDIO PANASOES“ se describe con detalle el proceso de codificación.

En cuanto a controles de calidad de la codificación, se creó una base de datos en la que la unidad de registro era cada una de las actividades referidas por cada uno de los individuos incluidos en el estudio. Los registros se ordenaron en función del código de la CNO94 asignado, y se generó un listado en el que constaban los datos de identificación de cada persona, los literales sobre exposición laboral (actividad y productos a los que estuvo expuesto) y la rúbrica asignada. A partir de este listado se revisó la consistencia de la codificación.



IV.B.3 EVALUACIÓN DE LA EXPOSICIÓN MEDIANTE LA MATRIZ DE EXPOSICIÓN LABORAL FINJEM

Una matriz de exposición laboral "job-exposure matrices" (JEM) consiste en una base de datos informatizados que enlaza información sobre puestos de trabajo y sus exposiciones probables.

En los estudios epidemiológicos, se concibe pues como una herramienta que permite traducir de forma automatizada las ocupaciones recogidas en las historias laborales, en una historia de exposiciones a agentes concretos.

Se han propuesto diferentes definiciones en función del tipo de JEM creada y en consonancia con los objetivos perseguidos: "Un sistema para relacionar una ocupación y una exposición" (Hoar, 1980), "Una clasificación en la que se cruzan una lista de empleos con una lista de agentes a los que las personas que realizan dichos trabajos están expuestos" (Acheson, 1982)

Así pues, en su forma mas simple, una JEM es una matriz de datos, de doble entrada, que tiene al menos dos ejes: en un eje están representados los empleos (ocupación/puesto/tarea) y en el otro los factores de riesgo a evaluar. Para incrementar la validez de esta herramienta, también se incorporan otras dimensiones como el género, la época en la que desempeñó la ocupación, tareas o puestos realizados, equipos de protección individual utilizados etc...

En la intersección de una línea y una columna se forma una celdilla donde se establece el indicador medio de exposición al riesgo. El indicador puede ser mas o menos sofisticado e incluir la intensidad de la exposición, el tiempo, la probabilidad de exposición etc...

Puede decirse, que fué Hoar (1980) quién publicó la primera JEM difundida profusamente en la literatura científica. Poco después (1982) el Medical Research Council organizó el primer encuentro internacional sobre JEM. Desde entonces ha sido un método ampliamente utilizado en estudios epidemiológicos en los que la información sobre la exposición se recoge de forma retrospectiva.

En estudios epidemiológicos en los que la información sobre la exposición se recoge de forma retrospectiva, existen tres métodos para valorar las exposiciones indirectamente: 1) La evaluación de la exposición por un panel de expertos higienistas, 2) a través de la propia información del sujeto entrevistado "self reports", y 3) Usando Matrices de Empleo Exposición "JEM".

Cada uno de estos métodos tiene sus ventajas y limitaciones: El método de evaluación de la exposición laboral por expertos destaca frente a los otros (Siemiatycki *et al.* 1991, 1997; Siemiatycki, 1996; Fritschi *et al.* 1996), pero es un método muy costoso en tiempo y dinero. Además los expertos higienistas miden de manera fidedigna la exposición a agentes concretos cuanto mejor sea la calidad de las historias laborales. Para historias laborales pobres como las basadas solamente en profesiones o empleos, la fiabilidad de este método más cercana será al uso de JEM o incluso peor (Benke *et al.* 2001). La evaluación de la exposición a través de "self reports" clásicamente se ha establecido como el peor de los tres métodos (Kauppinen, 1994; Siemiatycki, 1996; Benke *et al.* 2001) siendo característico un sesgo de información dando como resultado una mala clasificación diferencial en las exposiciones referidas. La validez de las JEMs ha sido muy discutida con variadas conclusiones (Benke *et al.* 2001; Kauppinen *et al.* 1992; Bouyer *et al.* 1995; Dewar *et al.*, 1991). La mayor desventaja de estas JEMs es que asignan las mismas exposiciones a todas las personas pertenecientes a una misma categoría ocupacional, por lo que potencialmente puede ocurrir una mala clasificación en la exposición, generalmente, en el sentido de que asignan exposiciones a personas que realmente no han estado expuestas. Esta mala clasificación, en los estudios epidemiológicos generalmente suele ser no diferencial (afecta por igual a los casos que a los controles) por lo que suele afectar produciendo un sesgo hacia la nulidad en las medias de asociación observadas.

En nuestro estudio, la información laboral obtenida desaconseja el uso de un panel de higienistas por lo que se ha aplicado la matriz de exposición laboral finlandesa "FINish Job Exposure Matrices" FINJEM. (Kauppinen 1998). FINJEM es una de las JEM más modernas y mejor diseñadas. Fue originariamente desarrollada por el Finnish Institute Of Occupational health (FIOOSH), para su uso en estudios epidemiológicos. Se empezó a construir en 1991 y en ella participaron diferentes expertos en higiene y otras competencias en Salud laboral pertenecientes al FIOOSH. Las exposiciones laborales recogidas en FINJEM abarcan un amplio espectro de agentes químicos, físicos, biológicos, factores ergonómicos y psicosociales. Cada una de las exposiciones se relaciona con cada ocupación mediante la prevalencia de exposición y su intensidad en los trabajadores expuestos (ambas medias en una escala cuantitativa continua), en base a las condiciones laborales de Finlandia en diferentes épocas del siglo XX: 1945-1959, 1960-1984, 1985-1995, 1995-1997. Así pues, FINJEM tiene tres ejes: Ocupaciones (n=311), exposiciones (n=74) y periodos en los que se desempeña la ocupación (n=4).

Las divisiones de las ocupaciones están basadas en la Clasificación Finlandesa de ocupaciones. La proporción de trabajadores expuestos a un agente en una determinada ocupación en FINJEM está expresada en porcentaje. El criterio de probabilidad mínima de

exposición a un agente que provoque su presencia en FINJEM se fijó en el 5% de empleados expuestos al agente en cuestión en alguno de los períodos desde 1945, por lo que ocupaciones con prevalencias de exposición menores a este 5% de empleados expuestos, no se relacionarán con esa exposición en cuestión. La intensidad o nivel de exposición para cada agente se expresa como variable continua en las unidades específicas para cada compuesto. En la mayoría de los casos hacen referencia a la media anual de exposición durante las jornadas laborales. Para agentes químicos, las unidades fueron sobre todo «ppm» (para gases volátiles) y «mg/m³» (para compuestos sólidos o líquidos). Para los agentes físicos, las unidades varían bastante: «dB(A)» para el ruido, «m/s²» (vibración), o «mSv» (radiaciones ionizantes). Para agentes microbiológicos la unidad utilizada son las «cfu/m³». En el anexo 2 del presente trabajo se facilita la lista completa de exposiciones presentes en FINJEM, junto con la definición de la exposición y las unidades empleadas para medir su intensidad.

Además de la correspondencia entre ocupaciones y exposiciones, FINJEM cuenta con definiciones de la exposición, estadísticas de empleados expuestos, inferencias realizadas, y bibliografía. Por otra parte la clasificación que hace de la ocupación esta basada en la Clasificación Internacional de Ocupaciones, que es la clasificación en la que se basan un gran número de clasificaciones nacionales de ocupaciones como la de nuestro país. Este hecho, junto con la existencia de las definiciones de exposición utilizadas, aumentan considerablemente las posibilidades de distribución y exportación de FINJEM como herramienta para medir exposición laboral en otros estudios, incluso en otros países.

IV.B.3.1 Aplicación de FINJEM en el estudio PANASOES

FINJEM ha sido utilizada con éxito en otros países como Australia para el glioma primario (Gun, 1993), donde además, esta JEM se ha hecho un estudio comparativo de esta herramienta frente a otros métodos para valorar las exposiciones laborales indirectamente como la evaluación de la exposición por un panel de expertos higienistas, o a través de la información proporcionada por los propios sujetos entrevistados (self reports), siendo validada para algunos agentes. Especialmente importante es el hecho de que se haya aplicado con éxito en nuestro país en el estudio PANKRAS II, para una patología que además se incluye en nuestro estudio, el cáncer de páncreas exocrino. De cara a una mejor comparabilidad de nuestros resultados con los resultados obtenidos en esa investigación, se ha seguido el proceso de adaptación de FINJEM al estudio PANKRAS II (Aiguacil et al. 2000). Así pues, el primer paso para poder utilizar FINJEM en nuestro estudio ha sido construir una tabla de correspondencia entre los códigos de ocupación españoles (CNO94)

y los códigos de ocupación finlandeses. La tabla de correspondencia resultante ha sido revisada y corroborada por el responsable de la aplicación de FINJEM en el estudio PANKRAS II (Juan Alguacil).

La variable exposición para cada uno de estos agentes incluidos en nuestro estudio se ha dicotomizado en alta/ baja según la probabilidad y la intensidad de exposición resultantes en cada agente, el punto de corte se ha asignado individualmente para cada agente en base al percentil 75 de la distribución del producto de la probabilidad de exposición por la intensidad de exposición para ese agente en los controles participantes del estudio PANASOES. La probabilidad de exposición de cada individuo a cada agente concreto se ha seleccionado en base a la ocupación que FINJEM consideró con mayor probabilidad de exposición a cada agente. Este método es similar al utilizado en el Estudio PANKRAS II (Alguacil et al. 2000a).

Para más información, en el anexo III se detalla el proceso de adaptación de FINJEM al estudio PANASOES.

Agentes seleccionados de los incluidos en FINJEM:

Esta investigación no pretende establecer nuevos agentes etiológicos en el ambiente laboral para los cánceres de páncreas, esófago y estómago, sino que se encuadra en el contexto de un estudio para verificar hipótesis etiológicas específicas ya estudiadas anteriormente. Por ello, la selección de agentes presentes en FINJEM incluidos en nuestro estudio para estudiar su asociación respecto de los cánceres citados, han sido los ya estudiados para estas patologías y en los cuales se ha utilizado como herramienta de medida de exposiciones laborales FINJEM. Se seleccionarán por tanto los agentes incluidos en el estudio PANKRAS II (Alguacil et al. 2000a), resultado de una revisión de la literatura sobre las exposiciones laborales asociadas alguna vez al CPE, así como los agentes incluidos en el estudio Finlandés anteriormente referido (Weiderpass et al. 2003), que representan los agentes carcinógenos ocupacionales más prevalentes en los Países Nórdicos.

Así pues de los 37 agentes que incluye FINJEM, se han seleccionado finalmente las siguientes sustancias o compuestos potencialmente cancerígenos:

Agentes Químicos	Agentes Físicos	Agentes Ergonómicos
1. Pesticidas:	1. Calor	1. Percepción de carga de trabajo físico
2. Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos Benzo(a)pireno	2. Frio	2. Trabajo sedentario
3. Disolventes orgánicos:	3. Radiaciones ionizantes	
Disolventes hidrocarburos alifáticos y alicíclicos	4. Campos electromagnéticos de baja frecuencia	
Disolventes hidrocarburos aromáticos		
Disolventes hidrocarburos clorados		
Otros disolventes orgánicos		
4. Metales		
Cromatos		
Compuestos de níquel		
Plomo		
Cadmio		
Arsénico		
Acero		
5. Polvos orgánicos		
Polvos textiles		
Polvo de polimeros sintéticos		
Polvo de madera		
Polvo de pieles		
6. Polvos inorganicos minerales		
Amianto		
7. Productos derivados del petroleo		
Gasolina		
Mezcla de aceites		
8. Formaldehido		
9. Gases&vapores de motores		
Emisiones de motores diesel		
Emisiones de motores gasolina		
10. Compuestos sulfurosos volatiles		
11. Emisiones de alquitran		
13. Humo de tabaco ambiental		

IV.C ANALISIS ESTADISTICO

Para las variables discretas se estimaron proporciones con sus correspondientes intervalos de confianza al 95%, según el método exacto de Fleiss, utilizando la prueba ji-cuadrado de Pearson para realizar comparaciones, o alternativamente el test exacto de Fisher cuando más del 20% de las casillas presentaron un número de casos esperados menor o igual a 5 (Armitage y Berry 1987). Se utilizaron las pruebas de la t-de-Student o ANOVA para analizar la relación entre variables cuantitativas y variables categóricas con 2 niveles, o variables categóricas con más de 2 niveles, respectivamente. Se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis para la comparación de variables continuas que no siguieron una distribución normal y variables discretas con más de 2 categorías (Siegel y Castellan 1988). Para las variables continuas se estimaron medias con su desviación estándar, se realizó la comparación de medias, con una prueba t de Student para el caso de dos medias o un análisis de la varianza (ANOVA) para más de 2 medias.

Las variables dependientes utilizadas fueron la presencia de cada uno de los diferentes tipos de cánceres digestivos analizados (variable dicotómica: ausencia/ presencia). Todos los subtipos histológicos de CE fueron analizados en global. Además los principales subtipos histológicos: Carcinoma de células escamosas y adenocarcinoma para esófago; Adenocarcinoma intestinal, adenocarcinoma difuso y linfoma para estómago y adenocarcinoma ductal para páncreas, fueron analizados separadamente. Por último los análisis se estratificaron en función del sexo.

Como variables independientes, para cada uno de estos cánceres se hizo un estudio:

1. En base a los códigos de ocupación según la CNO94 identificados, este estudio se realizó para los cuatro diferentes niveles de agregación de la CNO94, comparando el grupo de casos con el grupo control. El riesgo en cada tipo diferente de cáncer fue estimado para aquellas ocupaciones de al menos un año de duración, restringiendo en un segundo análisis a ocupaciones de al menos 15 años de duración. En los niveles de mayor especificidad de la CNO94 (tres y cuatro dígitos), solo se tuvieron en cuenta para el análisis los códigos con al menos 5 casos y controles expuestos. Se consideraron como no expuestos los sujetos que nunca habían trabajado en la ocupación de interés (Alguacil, 2000a).

2. En base a los agentes específicos evaluados mediante FINJEM. Las variables relativas a los agentes FINJEM se categorizaron ordinalmente en no expuestos, exposición baja, y alta. Se hizo de igual modo un análisis para exposiciones de al menos un año de duración, restringiendo en un segundo análisis a exposiciones de al menos 15 años de duración. Por último se hizo un tercer análisis restringiendo a al menos 15 años de exposición pero

categorizando solo como expuesto y no expuesto al agente en cuestión (colapsando las categorías de exposición alta y baja).

Para estimar el efecto de las exposiciones laborales sobre cada cáncer se calcularon razones de odds (*odds ratios*, OR) mediante modelos de regresión logística no condicional. Además de incluir las variables utilizadas en el apareamiento por frecuencias: sexo, edad (en tres grupos: <60 años, 60-70 años y >70 años) y provincia (Alicante, Valencia), se incluyeron: Nivel de estudios (en tres grupos: Menos que primarios, primarios, mas que primarios), tabaco (en 5 categorías: No fumadores, exfumadores y fumadores actuales (baja y alta intensidad en base a mediana para paquetes-año), alcohol (en 4 categorías, no bebedores y cuartiles categorizados en base a la mediana para alcohol consumido total en gramos en esófago o en tres categorías en base a tertiles para estómago y páncreas). Por último se calcularon test de tendencia para las OR en los distintos niveles de exposición usando modelos logísticos con todas las covariables pero en los que la variable exposición se introdujo como una variable continua. El test usado fue el test de máxima verosimilitud (likelihood ratio test) con un grado de libertad. El nivel de significación estadística se fijó en 0.05 y todas las p fueron bilaterales. El análisis estadístico llevó a cabo mediante el paquete estadístico SPSS para Windows versión 13.0.

IV.D CONSIDERACIONES SOBRE LA POTENCIA ESTADÍSTICA DEL ESTUDIO PARA DETECTAR ASOCIACIONES.

El estudio PANESOES se diseñó para reclutar un total aproximado de 200 casos de páncreas y esófago, y 400-450 de estómago, con un número de controles similar al de casos de estómago. Con este tamaño se pretendía tener potencia suficiente ($1-\beta > 80\%$), con un nivel alpha del 0.05, para detectar riesgos relativos de magnitud superior a 1.5-1.6 para el cáncer de estómago y de 1.8-2.0 para los de páncreas y esófago.

IV.E CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y ESTILOS DE VIDA DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO.

IV.E.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y ESTILOS DE VIDA EN EL GRUPO CÁNCER DE ESÓFAGO Y CONTROLES

Las características sociodemográficas y los estilos de vida de los casos de Cáncer de Esófago y los controles incluidos en el análisis se presentan en la tabla 6. Los casos de Cáncer de Esófago fueron 2 años de media mas jóvenes que los controles. La distribución por provincia y educación fue muy similar, destacándo el bajo nivel de estudios de ambos grupos. El consumo de tabaco y de alcohol fue mayor en los casos de cáncer de esófago ($p < 0,001$).

IV.E.2 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y ESTILOS DE VIDA EN EL GRUPO CÁNCER DE ESTÓMAGO Y CONTROLES.

Las características sociodemográficas y los hábitos tóxicos de los casos y controles incluidos en el análisis se presentan en la tabla 7. La distribución por provincia y educación fue muy similar en casos y controles, destacándo el bajo nivel de estudios de ambos. La media de edad en casos fue mayor que en controles ($p = 0,03$). El consumo de tabaco y de alcohol fue mayor en los casos de CE ($p = 0,01$ y $p = 0,03$ respectivamente)

IV.E.3 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y ESTILOS DE VIDA EN EL GRUPO CÁNCER DE PÁNCREAS Y CONTROLES.

Las características sociodemográficas y los hábitos tóxicos de los casos y controles incluidos en el análisis se presentan en la tabla 8. La distribución por provincia y educación fue muy similar en casos y controles, destacándo nuevamente el bajo nivel de estudios de ambos. La media de edad en casos fue 2.5 años mayor que en controles ($p = 0,01$). El consumo de tabaco fue mayor en los casos de CPE ($p = 0.009$). El consumo de alcohol fue ligeremante mayor en los casos pero sin ser esta diferencia estadisticamente significativa ($p = 0.12$).

Tabla 6. Características sociodemográficas y estilos de vida en el grupo de casos de esófago y controles.

	Cáncer de esófago		Controles	
Número de personas (%)	185	100	285	100
Edad:				
Media [DE]	59,99	[9,6]	62,34	[10,9]
< 60 años	81	43,8	98	34,4
60-70 años	74	40,0	107	37,5
> 70 años	30	16,2	80	28,1
Provincia				
Valencia	143	77,3	209	73,3
Alicante	42	22,7	76	26,7
Educación				
< Primaria	103	55,7	136	47,7
Primaria	61	33,0	118	41,4
> Primaria	21	11,4	31	10,9
Tabaco*				
No Fumadores	10	5,4	65	22,8
Ex-Fum bajo consumo	18	9,7	41	14,4
Ex-Fum alto consumo	37	20,0	65	22,8
Fum bajo consumo	22	11,9	47	16,5
Fum alto consumo	98	53,0	67	23,5
Alcohol†				
No Bebedores	8	4,3	61	21,4
Ex-Beb bajo consumo	4	2,2	16	5,6
Ex-Beb alto consumo	30	16,2	27	9,5
Beb bajo consumo	16	8,6	78	27,4
Beb alto consumo	127	68,6	103	36,1

* Categorizados por encima y por debajo de la mediana para paquetes año en fumadores y exfumadores respectivamente. † Categorizados por encima y por debajo de la mediana para de alcohol consumido total en gramos en bebedores y exbebedores respectivamente

Tabla 7. Características sociodemográficas y estilos de vida en el grupo de casos de cáncer de estómago y controles.

	Cáncer de estómago		Controles	
Número de personas (%)	399	100,0%	455	100,0%
Edad:				
Media [DE]	64,67	[11,4]	63,01	[10,7]
< 60 años	116	29,1%	149	32,7%
60-70 años	126	31,6%	167	36,7%
> 70 años	157	39,3%	139	30,5%
Provincia				
Valencia	269	67,4%	316	69,5%
Alicante	130	32,6%	139	30,5%
Educación				
< Primaria	241	60,4%	246	54,1%
Primaria	124	31,1%	172	37,8%
> Primaria	33	8,3%	37	8,1%
Tabaco				
No Fumadores	164	41,1%	218	47,9%
Ex-Fum bajo consumo	38	9,5%	49	10,8%
Ex-Fum alto consumo	53	13,3%	68	14,9%
Fum bajo consumo	59	14,8%	66	14,5%
Fum alto consumo	85	21,3%	54	11,9%
Alcohol				
No Bebedores	129	32,3%	171	37,6%
Beb intensidad baja	67	16,8%	90	19,8%
Beb intensidad media	89	22,3%	102	22,4%
Beb intensidad alta	114	28,6%	92	20,2%

* Categorizados por encima y por debajo de la mediana para paquetes año en fumadores y exfumadores respectivamente. † Categorizados de acuerdo a los tertiles de alcohol consumido total en gramos

Tabla 8. Características sociodemográficas y estilos de vida en los grupos de casos de cáncer de páncreas y controles.

	Cáncer de páncreas		Controles	
Número de personas (%)	161	100,0%	455	100,0%
Edad:				
Media [DE]	65,52	[11,0]	63,01	[10,7]
< 60 años	40	24,8%	149	32,7%
60-70 años	50	31,1%	167	36,7%
> 70 años	71	44,1%	139	30,5%
Provincia				
Valencia	103	64,0%	316	69,5%
Alicante	58	36,0%	139	30,5%
Educación				
< Primaria	91	56,5%	246	54,1%
Primaria	52	32,3%	172	37,8%
> Primaria	18	11,2%	37	8,1%
Tabaco				
No Fumadores	71	44,1%	218	47,9%
Ex-Fum bajo consumo	14	8,7%	49	10,8%
Ex-Fum alto consumo	18	11,2%	68	14,9%
Fum bajo consumo	20	12,4%	66	14,5%
Fum alto consumo	38	23,6%	54	11,9%
Alcohol				
No Bebedores	47	29,2%	171	37,6%
Beb intensidad baja	31	19,3%	90	19,8%
Beb intensidad media	38	23,6%	102	22,4%
Beb intensidad alta	45	28,0%	92	20,2%

*Categorizados por encima y por debajo de la mediana para paquetes año en fumadores y exfumadores respectivamente. † Categorizados de acuerdo a los tertiles de alcohol consumido total en gramos



V Resultados

V RESULTADOS

V.A RESULTADOS EN EL GRUPO CÁNCER DE ESÓFAGO Y CONTROLES.

V.A.1 ASOCIACIÓN ENTRE EXPOSICIONES LABORALES SEGÚN LA CNO-94 Y EL RIESGO DE CÁNCER DE ESÓFAGO

El número de ocupaciones referidas fue similar en casos y controles, $p=0.11$. La media del tiempo total trabajado en estas ocupaciones fue asimismo similar en ambos grupos ($p=0.15$). Los casos refirieron una media de 35.5 años trabajados; Desviación Estandar (DE) 12.39, mientras que la media de los controles fue de 37.2 años; DE 14.05. El 63.8% de los casos reportó una sola ocupación a lo largo de su vida, con una media de tiempo trabajado de 33.90 años; DE 12.14. El 33.5% desempeñó 2 ocupaciones, con una media de tiempo trabajado de 37,67 años; DE 12.79 y el resto (2.7%) refirió tres ocupaciones (media años 37.37; DE 6.84).

Respecto a la variabilidad cualitativa de las ocupaciones referidas, los 185 casos refirieron ocupaciones que se codificaron con 82 códigos diferentes a nivel de 4 dígitos de la CNO-94. Los 285 controles refirieron ocupaciones que se codificaron con 104 códigos diferentes

En la tabla 9 se resumen por tipo histológico los estimadores de riesgo de padecer cáncer de esófago (CE) según la ocupación de acuerdo a la CNO-94 en hombres para una selección de ocupaciones con al menos 5 sujetos expuestos en el global de cáncer de esófago.

Se ha encontrado una asociación significativa para el global de cánceres de esófago ($n=185$) en "Trabajadores de los servicios de restauración (rúbrica 50)" respecto al resto de profesiones, asociación debida fundamentalmente a "Camareros, bármanes y asimilados (Rúbrica 5020)": OR 4.66; IC95%[1.42-15.33], siendo además mayor en la variedad de células escamosas: OR 8.18; IC95%[1.98-33.75].

En el global de cánceres de esófago se ha encontrado asimismo asociación para la rúbrica "Mineros, canteros y asimilados (Rúbrica 7421)": OR 7.51; IC95%[0.85-66.00]. Esta asociación se hizo más fuerte cuando se restringió el análisis a los CE de células escamosas y al nivel de análisis menos específico (3 dígitos de la CNO-94) de "Mineros, canteros, pegadores y labrantes de piedras (Rúbrica 742)": OR 10.78; IC95%[1.24-93.65].

Respecto al adenocarcinoma, se han encontrado asociaciones altas y significativas para "Carpinteros (excepto carpinteros de estructuras metálicas) (Rúbrica 7130)": OR 9.69;

IC95%[1.32-70.81], “Trabajadores cualificados en actividades ganaderas (Rúbrica 61)”: OR 5.61, 95%[1.13-27.74], “Electricistas de construcción y asimilados (Rúbrica 7230)”: OR 8.26; IC95%[1.06-64.22] y evidencia en “Trabajadores de la industria de la piel, del cuero y del calzado (Rúbrica 794)”: OR 7.55; IC95%[0.97-58.33].

Por último en “Pintores, barnizadores, empapeladores y asimilados (Rúbrica 7240)” se ha encontrado un incremento no significativo del riesgo de cáncer de esófago en global y en ambos tipos histológicos: OR 2.94; IC 95%[0.44-19.34] para células escamosas y OR 3.18; IC95%[0.28-35.49] para el adenocarcinoma.

Las asociaciones se mantuvieron o se incrementaron ligeramente cuando se restringió el análisis a exposiciones de larga duración (al menos 15 años expuesto). Los datos no se muestran.

V.A.2 ASOCIACIÓN ENTRE EXPOSICIONES LABORALES SEGÚN FINJEM Y EL RIESGO DE CÁNCER DE ESÓFAGO

En la tabla 10 se resumen por tipo histológico los estimadores de riesgo de padecer Cáncer de Esófago para las 31 exposiciones a agentes específicos medidas a través de FINJEM.

En el global de cáncer de esófago (n=185), se ha encontrado un patrón dosis respuesta con asociación positiva para el asbesto: OR categoría de exposición alta 3.46 IC95%[0.99-12.10]; p-tendencia 0.07. En ambas histologías por separado también se obtuvieron aumentos del riesgo si bien las asociaciones fueron no significativas.

En adenocarcinoma, se encontraron asociaciones significativas con tendencia dosis respuesta positiva para exposición a compuestos sulfurados volátiles: OR 3.12 IC95%[1.00-9.77]; p-tendencia 0.07, y a plomo: OR 5.30 IC95%[1.39-20.22]; p-tendencia 0.06.

Respecto a la variedad de células escamosas, hemos encontrado un aumento de riesgo significativo para la exposición a radiaciones ionizantes ($p < 0.05$).

Estas asociaciones se mantuvieron al restringir a exposiciones de al menos 15 años de duración.

Aunque de forma menos consistente y sin patrón dosis respuesta, se ha encontrado evidencia de asociación entre los disolventes hidrocarburos y la variedad adenocarcinoma: OR para exposiciones larga duración 2.14; IC95%[0.69-6.59]. Asimismo, cuando juntamos las categorías de exposición alta y baja y restringimos a exposiciones de larga duración (de más de 15 años), observamos asociaciones significativas entre la variedad de

adenocarcinoma y Disolventes Hidrocarburos aromáticos OR 4.03; IC95%[1.14-14.2], Disolventes Hidrocarburos clorados OR 6.09; IC95%[1.19-31.15], así como en otros disolventes orgánicos OR 5.04 IC95%[1.36-18.67].



Tabla 9. Principales resultados para ocupación y cáncer de esófago (para todas las histologías y en función de la variedad histológica). Hombres. Al menos 1 año en la ocupación referida:

Cód CNO- 94*†	Literales de ocupaciones	Todos los cánceres de esófago		Variedad Células Escamosas		Adenocarcinoma	
		Ca/Co (185/285) NPE‡	OR (95% IC)§	Ca/Co (145/285) NPE‡	OR (95% IC)§	Ca/Co (38/285) NPE‡	OR (95% IC)§
30	Técnicos de las ciencias físicas, químicas e ingenierías	3/2	5.73 (0.82-39.99)	2/2	7.30 (0.78-67.86)	1/2	1.33 (0.07-24.76)
50	Trabajadores de los servicios de restauración	12/9	3.02 (1.04-8.80)	11/9	4.56 (1.36-15.31)	1/9	1.48 (0.14-15.35)
502	Camareros, bármanes y asimilados	12/6	4.66 (1.42-15.33)	11/6	8.18 (1.98-33.75)	1/6	3.23 (0.30-33.79)
60	Trabajadores cualificados en actividades agrícolas	48/70	1.33 (0.78-2.26)	38/70	1.23 (0.66-2.28)	8/70	1.19 (0.46-3.08)
601	Trabajadores cualificados por cuenta propia en actividades agrícolas	47/66	1.33 (0.78-2.27)	37/66	1.21 (0.65-2.26)	8/66	1.23 (0.47-3.16)
61	Trabajadores cualificados en actividades ganaderas	5/7	1.90 (0.48-7.52)	2/7	0.78 (0.10-5.86)	3/7	5.61 (1.13-27.74)
71	Trabajadores en obras estructurales de construcción y asimilados	30/31	0.96 (0.51-1.83)	26/31	0.95 (0.47-1.92)	4/31	1.17 (0.34-4.06)
711	Albañiles y mamposteros	23/24	0.86 (0.42-1.75)	21/24	0.98 (0.45-2.12)	2/24	0.55 (0.10-2.82)
712	Trabajadores en hormigón armado, enfoscadores, ferrallistas y asimilados	3/5	0.33 (0.06-1.63)	3/5	0.31 (0.06-1.61)	0/5	Ind
713	Carpinteros (excepto carpinteros de estructuras metálicas)	4/4	2.47 (0.45-13.48)	2/4	1.09 (0.13-8.78)	2/4	9.69 (1.32-70.81)
72	Trabajadores de acabado de construcciones y asimilados; pintores y otros asimilados	16/13	2.33 (0.92-5.90)	11/13	1.86 (0.63-5.47)	5/13	6.66 (1.74-25.47)
723	Electricista de construcción y asimilados	6/3	3.71 (0.71-19.14)	4/3	2.63 (0.40-17.36)	2/3	8.26 (1.06-64.22)
724	Pintores, barnizadores, empapeladores y asimilados	5/4	2.07 (0.40-10.63)	4/4	2.94 (0.44-19.34)	1/4	3.18 (0.28-35.49)
729	Otros trabajadores de acabado de construcción y asimilados	3/3	1.22 (0.20-7.48)	2/3	0.81 (0.10-6.40)	1/3	3.88 (0.28-52.84)

Tabla 9. Continuación.

Cód CNO- 94*†	Literales de ocupaciones	Todos los eánceres de esófago		Variedad Células Escamosas		Adenocarcinoma	
		Ca/Co (185/285) NPE‡	OR (95% IC)§	Ca/Co (145/285) NPE‡	OR (95% IC)§	Ca/Co (38/285) NPE‡	OR (95% IC)§
742	Mineros. canteros. pegadores y labrantes de piedras	4/4	3.70 (0.65-21.05)	4/4	1.26 (5.13-518.23)	0/4	Ind
7421	Mineros. canteros y asimilados	3/2	7.51 (0.85-66.00)	3/2	53.73 (2.36-1221.59)	0/2	Ind
75	Soldadores. chapistas. montadores de estructuras metálicas. herreros. elaboradores de herramientas y asimilados	5/5	1.15 (0.25-5.27)	4/5	0.76 (0.13-4.17)	1/5	1.71 (0.17-17.18)
751	Moldeadores. soldadores. chapistas. montadores de estructuras metálicas y trabajadores asimilados	3/3	0.94 (0.14-6.16)	2/3	0.40 (0.05-3.18)	1/3	3.55 (0.28-44.70)
761	Mecánicos y ajustadores de maquinaria	8/15	0.74 (0.26-2.12)	7/15	0.88 (0.25-3.05)	0/15	Ind
7611	Mecánicos y ajustadores de vehículos de motor	5/5	1.04 (0.24-4.46)	5/5	1.14 (0.25-5.08)	0/5	Ind
7613	Mecánicos y ajustadores de maquinaria agrícola e industrial	3/10	0.52 (1.11-2.46)	2/10	0.52 (0.05-4.75)	0/10	Ind
77	Mecánicos de precisión en metales. trabajadores de artes gráficas. ceramistas. vidrieros y artesanos de la madera. textil y del cuero	5/8	0.88 (0.25-3.12)	2/8	0.30 (0.05-1.74)	3/8	2.91 (0.68-12.48)
773	Ceramistas. vidrieros y asimilados	2/3	1.00 (0.13-7.35)	1/3	0.38 (0.03-4.57)	1/3	2.68 (0.23-30.32)
792	Ebanistas y trabajadores asimilados	4/6	1.16 (0.26-5.13)	4/6	1.75 (0.34-8.87)	0/6	Ind
793	Trabajadores de la industria textil. la confección y asimilados	4/7	1.06 (0.26-4.37)	3/7	0.79 (0.15-4.07)	1/7	1.78 (0.13-24.34)
794	Trabajadores de la industria de la piel. del cuero y del calzado	5/5	2.86 (0.68-12.00)	3/5	2.50 (0.40-15.66)	2/5	7.55 (0.97-58.33)
7942	Zapateros y asimilados	3/3	1.90 (0.32-11.11)	2/3	1.73 (0.22-13.13)	1/3	7.06 (0.45-110.74)
812	Operadores en instalaciones para la obtención y transformación de metales	5/8	1.14 (0.29-4.44)	4/8	1.23 (0.23-6.51)	1/8	0.86 (0.08-8.63)
814	Operadores en instalaciones para el trabajo de la madera y la fabricación de papel	4/4	2.01 (0.40-9.93)	4/4	5.42 (0.69-42.33)	0/4	Ind

Tabla 9. Continuación.

Cód CNO- 94*†	Literales de ocupaciones	Todos los cánceres de Esófago		Variedad Células Escamosas		Adenocarcinoma	
		Ca/Co (185/285) NPE‡	OR (95% IC)§	Ca/Co (145/285) NPE‡	OR (95% IC)§	Ca/Co (38/285) NPE‡	OR (95% IC)§
832	Operadores de máquinas para fabricar productos químicos	5/4	0.84 (0.18-3.80)	3/4	0.48 (0.07-3.35)	2/4	1.41 (0.20-9.71)
833	Operadores de máquinas para fabricar productos de caucho y plástico	0/7	Ind	0/7	Ind	0/7	Ind
836	Operadores de máquinas para fabricar productos textiles artículos de piel y de cuero	1/9	0.15 (0.01-1.58)	1/9	0.30 (0.02-3.09)	0/9	Ind
8366	Operadores de máquinas para la fabricación del calzado	1/5	0.73 (0.07-7.15)	1/5	1.06 (0.08-12.79)	0/5	Ind
85	Maquinista de locomotora. operador de maquinaria agrícola y de equipos pesados móviles. y marineros	3/6	0.62 (0.12-3.23)	1/6	0.10 (0.01-1.06)	1/6	1.02 (0.09-10.74)
86	Conductores de vehículos para el transporte urbano o por carretera	17/26	1.01 (0.47-2.15)	16/26	1.22 (0.52-2.82)	1/26	0.34 (0.04-2.81)
861	Taxistas y conductores de automóviles y furgonetas	9/13	0.86 (0.30-2.41)	8/13	0.92 (0.28-2.98)	1/13	0.54 (0.06-4.57)
862	Conductores de autobuses	2/3	2.33 (0.28-18.93)	2/3	3.55 (0.33-37.81)	0/3	Ind
863	Conductores de camiones	6/10	0.96 (0.30-3.08)	6/10	1.17 (0.33-4.09)	0/10	Ind
960	Peones de la construcción	13/11	1.25 (0.46-3.42)	12/11	1.64 (0.52-5.16)	1/11	0.46 (0.05-4.22)
9602	Peones de la construcción de edificios	12/10	1.23 (0.43-3.44)	11/10	1.59 (0.49-5.14)	1/10	0.47 (0.05-4.31)
9800	Peones del transporte y descargadores	6/8	1.79 (0.48-6.69)	4/8	1.15 (0.25-5.29)	2/8	2.39 (0.38-14.70)

* CNO-94: Clasificación Nacional de Ocupaciones 1994 (adaptada de ISCO 1988). Se incluyen solo los códigos con al menos cinco casos o controles expuestos para todas las histologías. † Una persona puede estar incluida en más de una ocupación. ‡ NPE: Número de pacientes expuestos para Casos y Controles. § OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza. Ind.: Indeterminado (Incuantificable). Ajustado por edad, provincia, nivel de estudios, consumo de alcohol y tabaco. La categoría de referencia incluye todos las demás ocupaciones.

Tabla 10. Antecedentes laborales medidos con la matriz de exposición laboral FINJEM y riesgo de cáncer de esófago (para todas las histologías y en función de la variedad histológica). Hombres. Al menos 1 año de exposición:

Agentes	Nivel de Exposición*	Todos los cánceres de esófago		Variedad Células Escamosas		Adenocarcinoma	
		Ca/Co (185/285) NPE†	OR (IC 95%)‡	Ca/Co (145/285) NPE†	OR (IC 95%)‡	Ca/Co (38/285) NPE†	OR (IC 95%)‡
AGENTES QUIMICOS							
Algún tipo de pesticida§	Bajo ($\leq 0.018 \text{ mg/m}^3$)*	46/66	1.32 (0.77-2.25)	36/66	1.21 (0.64-2.26)	8/66	1.18 (0.46-3.05)
	Alto ($> 0.018 \text{ mg/m}^3$)*	3/4	1.20 (0.21-6.64)	3 / 4	1.66 (0.25-110.87)	0/4	
Algún tipo de disolvente hidrocarburo¶	Bajo ($\leq 12.58 \text{ ppm}$)	18/27	1.04 (0.49-2.19)	14/27	1.22 (0.49-3.01)	3/27	1.38 (0.36-5.29)
	Alto ($> 12.58 \text{ ppm}$)	3/8	0.41 (0.09-1.87)	1/8	0.12 (0.01-1.24)	2/8	2.12 (0.39-11.59)
Disolventes hidrocarburos alifáticos y alicíclicos.	Bajo ($\leq 9.10 \text{ ppm}$)	17/22	1.12 (0.51-2.45)	13/22	1.27 (0.49-3.30)	3/22	1.66 (0.42-6.53)
	Alto ($> 9.10 \text{ ppm}$)	4/8	1.01 (0.25-3.99)	2/8	0.74 (0.11-5.01)	2/8	2.68 (0.45-15.93)
Disolventes hidrocarburos aromáticos.	Bajo ($\leq 17.65 \text{ ppm}$)	11/14	1.33 (0.50-3.53)	8/14	1.63 (0.49-5.43)	3/14	2.27 (0.53-9.63)
	Alto ($> 17.65 \text{ ppm}$)	2/6	0.38 (0.06-2.22)	0/6	Ind.	2/6	3.07 (0.53-17.62)
Disolventes hidrocarburos clorados.	Bajo ($\leq 0.83 \text{ ppm}$)	2/3	1.05 (0.15-7.17)	0/3	Ind.	2/3	4.92 (0.69-34.66)
	Alto ($> 0.83 \text{ ppm}$)	6/5	1.76 (0.40-7.74)	5/5	2.18 (0.41-11.57)	1/5	3.03 (0.28-32.15)
Otros disolventes orgánicos	Bajo ($\leq 11.49 \text{ ppm}$)	10/9	1.38 (0.46-4.17)	7/9	1.24 (0.34-4.50)	3/9	4.01 (0.82-19.53)
	Alto ($> 11.49 \text{ ppm}$)	4/6	1.34 (0.31-5.80)	2/6	0.87 (0.11-6.36)	2/6	4.52 (0.66-30.80)
Formaldehido	Bajo ($\leq 0.014 \text{ ppm}$)	51/71	1.38 (0.81-2.35)	40/71	1.23 (0.66-2.30)	9/71	1.38 (0.53-3.58)
	Alto ($> 0.014 \text{ ppm}$)	14/23	1.03 (0.44-2.39)	11/23	1.24 (0.46-3.32)	3/23	1.08 (0.27-4.28)
Hidrocarburos Policíclicos Aromáticos	Bajo ($\leq 0.15 \text{ } \mu\text{g/m}^3$)	9/9	1.11 (0.34-3.55)	9/9	1.81 (0.42-7.74)	0/9	Ind.
	Alto ($> 0.15 \text{ } \mu\text{g/m}^3$)	10/16	0.83 (0.31-2.24)	9/16	1.04 (0.32-3.34)	0/16	Ind.
Benzo(a)pireno	Bajo ($\leq 0.012 \text{ } \mu\text{g/m}^3$)	11/10	1.21 (0.40-3.64)	11/10	1.98 (0.49-7.89)	0/10	Ind.
	Alto ($> 0.012 \text{ } \mu\text{g/m}^3$)	8/15	0.75 (0.26-2.14)	7/15	0.91 (0.26-3.13)	0/15	Ind.

Tabla10. Continuación.

Agentes	Nivel de Exposición*	Todos los cánceres de esófago		Variedad Células Escamosas		Adenocarcinoma	
		Ca/Co (185/285) NPE†	OR (IC 95%)‡	Ca/Co (145/285) NPE†	OR (IC 95%)‡	Ca/Co (38/285) NPE†	OR (IC 95%)‡
Mezcla de aceites	Bajo (≤ 1.79 mg/m ³)	6/6	1.14 (0.28-4.62)	6/6	1.80 (0.39-8.27)	0/6	Ind.
	Alto (> 1.79 mg/m ³)	6/9	0.51 (0.14-1.80)	6/9	0.69 (0.16-2.95)	0/9	Ind.
Emisiones de motores diesel	Bajo (≤ 0.46 mg/m ³ dióxido de nitrógeno)	24/31	1.34 (0.67-2.66)	22/31	1.65 (0.74-3.65)	1/31	0.29 (0.37-2.32)
	Alto (> 0.46 mg/m ³ dióxido de nitrógeno)	8/15	0.77 (0.27-2.21)	7/15	0.95 (0.27-3.31)	0/15	Ind.
Emisiones de motores de gasolina	Bajo (≤ 6.92 mg/m ³ monóxido de carbono)	17/26	0.99 (0.46-2.11)	16/26	1.21 (0.52-2.82)	1/26	0.33 (0.04-2.68)
	Alto (> 6.92 mg/m ³ monóxido de carbono)	8/15	0.74 (0.26-2.12)	7/15	0.91 (0.26-3.14)	0/15	Ind.
Gasolina	--	8/15	0.74 (0.26-2.12)	7/15	0.88 (0.25-3.05)	0/15	Ind.
Emisiones de alquitrán	--	7/4	2.16 (0.46-10.07)	4/4	1.06 (0.15-7.27)	2/4	4.74 (0.58-38.36)
	--						
Humo de tabaco ambiental	Bajo (≤ 0.119 [basado en una puntuación 0-2])	85/124	1.04 (0.63-1.69)	66/124	0.94 (0.53-1.68)	19/124	1.27 (0.54-2.96)
	Alto (> 0.119 [basado en una puntuación 0-2])	36/36	1.72 (0.88-3.34)	29/36	1.84 (0.82-4.12)	6/36	1.86 (0.59-5.87)
Amianto	Bajo (≤ 0.26 fibras/cm ³)	60/69	1.27 (0.77-2.10)	50/69	1.38 (0.78-2.46)	9/69	1.33 (0.53-3.32)
	Alto (> 0.26 fibras/cm ³)	8/7	3.46 (0.99-12.10)	6/7	3.42 (0.76-15.34)	2/7	3.99 (0.67-23.77)
Cadmio	--	2/6	0.27 (0.04-1.74)	1/6	0.09 (0.00-0.96)	1/6	1.55 (0.16-14.58)
	--						
Níquel	Bajo (≤ 0.99 µg/m ³)	19/27	1.12 (0.54-2.34)	13/27	0.87 (0.36-2.12)	5/27	1.82 (0.57-5.75)
	Alto (> 0.99 µg/m ³)	8/12	0.57 (0.19-1.70)	2/12	0.51 (0.15-1.74)	1/12	0.36 (0.04-3.43)
Plomo	Bajo (≤ 0.237 µmol/l)	28/43	0.79 (0.43-1.46)	22/43	0.70 (0.34-1.43)	5/43	0.95 (0.32-2.82)
	Alto (> 0.237 µmol/l)	10/10	1.69 (0.57-5.03)	5/10	0.91 (0.22-3.75)	5/10	5.30 (1.39-20.22)

Tabla10. Continuación.

Agentes	Nivel de Exposición*	Todos los cánceres de esófago		Variedad Células Escamosas		Adenocarcinoma	
		Ca/Co (185/285) NPE†	OR (IC 95%)‡	Ca/Co (145/285) NPE†	OR (IC 95%)‡	Ca/Co (38/285) NPE†	OR (IC 95%)‡
Compuestos cromados	Bajo ($\leq 4.35 \mu\text{g}/\text{m}^3$)	18/29	0.89 (0.43-1.86)	13/29	0.79 (0.33-1.88)	4/29	1.13 (0.34-3.73)
	Alto ($>4.35 \mu\text{g}/\text{m}^3$)	7/10	0.52 (0.16-1.68)	7/10	0.63 (0.16-2.40)	0/10	Ind.
Compuestos sulfurosos volátiles	Bajo ($\leq 0.025 \text{ ppm}$)	44/61	1.36 (0.78-2.37)	36/61	1.23 (0.64-2.36)	6/61	1.18 (0.41-3.43)
	Alto ($>0.025 \text{ ppm}$)	16/25	1.34 (0.59-3.04)	9/25	0.84 (0.29-2.38)	7/25	3.12 (1.00-9.77)
Polvo de pieles	--	1/6	0.49 (0.05-4.54)	1/6	0.78 (0.07-8.18)	0/6	Ind.
Polvo textil	--	2/8	0.26 (0.04-1.62)	1/8	0.17 (0.01-1.87)	1/8	0.64 (0.05-7.32)
	--						
Polvo de madera	Bajo ($\leq 0.99 \text{ mg}/\text{m}^3$)	7/10	1.02 (0.32-3.23)	5/10	0.84 (0.22-3.22)	2/10	1.55 (0.29-8.26)
	Alto ($>0.99 \text{ mg}/\text{m}^3$)	4/6	1.16 (0.26-5.14)	4/6	1.74 (0.34-8.81)	0/6	Ind.
Polvo de polímeros sintéticos	Bajo ($\leq 0.52 \text{ mg}/\text{m}^3$)	2/11	0.26 (0.04-1.46)	2/11	0.34 (0.06-1.90)	0/11	Ind.
	Alto ($>0.52 \text{ mg}/\text{m}^3$)	6/5	1.73 (0.39-7.56)	5/5	2.18 (0.41-11.53)	1/5	2.72 (0.25-28.78)
AGENTES FISICOS							
Frio	Bajo ($\leq 16\%$ horas de trabajo)	109/77	0.89 (0.54-1.46)	88/77	0.80 (0.45-1.44)	19/77	0.98 (0.42-2.30)
	Alto ($>16\%$ horas de trabajo)	18/19	1.23 (0.51-2.99)	14/19	1.02 (0.36-2.86)	4/19	1.64 (0.39-6.86)
Calor	Bajo ($\leq 2.5\%$ horas de trabajo)	54/90	0.96 (0.58-1.57)	42/90	0.82 (0.46-1.46)	10/90	1.01 (0.42-2.42)
	Alto ($>2.5\%$ horas de trabajo)	10/12	1.78 (0.56-5.63)	9/12	4.18 (0.87-19.97)	1/12	1.07 (0.11-9.80)

Tabla 10. Continuación.

Agentes	Nivel de Exposición*	Todos los cánceres de esófago		Variedad Células Escamosas		Adenocarcinoma	
		Ca/Co (185/285) NPE†	OR (IC 95%)‡	Ca/Co (145/285) NPE†	OR (IC 95%)‡	Ca/Co (38/285) NPE†	OR (IC 95%)‡
Radiaciones ionizantes	--	3/2	7.51 (0.85-66.00)	3/2	53.7 (2.36-1221.6)	0/2	Ind.
Campos magnéticos de baja frecuencia	Bajo ($\leq 0.52 \mu\text{T}/24\text{h}$)	36/61	0.91 (0.52-1.59)	29/61	0.96 (0.50-1.85)	6/61	0.83 (0.30-2.27)
	Alto ($>0.52 \mu\text{T}/24\text{h}$)	10/12	2.01 (0.73-5.53)	7/12	1.89 (0.53-6.64)	3/12	1.59 (0.36-7.03)
AGENTES ERGONOMICOS							
Percepción de carga de trabajo físico	Bajo (≤ 0.56 [basado en una puntuación 0-2])	86/130	0.98 (0.56-1.60)	73/130	1.08 (0.55-2.12)	13/130	0.67 (0.25-1.78)
	Alto (>0.56 [basado en una puntuación 0-2])	57/84	1.05 (0.55-1.98)	45/84	1.08 (0.15-2.28)	10/84	0.84 (0.29-2.43)
Trabajo sedentario**	Bajo (≤ 0.62 [basado en una puntuación 0-2])	2/8	0.39 (0.06-2.39)	2/8	0.74 (0.10-5.15)	0/8	Ind.
	Alto (>0.62 [basado en una puntuación 0-2])	17/26	0.99 (0.46-2.10)	16/26	1.21 (0.52-2.81)	1/26	0.32 (0.04-2.63)

* Los niveles de exposición Bajo y Alto están basados en el producto de la probabilidad por la intensidad de exposición para cada agente (ver texto para mayores detalles). † NPE: Número de pacientes expuestos para Casos y Controles ‡ OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza. Ind.: Indeterminado (Incuantificable). Ajustado por edad, provincia, nivel de estudios, consumo de alcohol y tabaco. La categoría de referencia incluye todas las demás exposiciones. § Incluye exposición a alguno de los siguientes pesticidas: insecticidas, herbicidas y fungicidas. ¶ Incluye hidrocarburos disolventes alifáticos, alicíclicos, aromáticos, o clorados. ** Trabajo hecho principalmente en posición sentada.

V.B RESULTADOS EN EL GRUPO CÁNCER DE ESTÓMAGO Y CONTROLES

V.B.1 ASOCIACIÓN ENTRE EXPOSICIONES LABORALES SEGÚN LA CNO-94 Y EL RIESGO DE CÁNCER DE ESTÓMAGO.

El número de ocupaciones referidas fue similar en casos y controles, $p=0.29$. En global la media del tiempo total trabajado en estas ocupaciones referidas fue de 39.9 años; DE 15.8 en casos y de 38.3; DE 14.8 en controles, $p=0.14$. El 70% de los casos reportó una sola ocupación a lo largo de su vida, con una media de tiempo trabajado de 39.27 años; DE 14.5. El 29% desempeñó 2 ocupaciones y el resto (3%) refirió tres ocupaciones (media años 41.6; DE 17.9 y 23.5; DE 15.85 respectivamente).

Respecto a la variabilidad cualitativa de las ocupaciones referidas, los 399 casos refirieron ocupaciones que se codificaron con 114 códigos diferentes a nivel de 4 dígitos de la CNO-94. Los 455 controles refirieron ocupaciones que se codificaron con 119 códigos diferentes.

En las tablas 11, 12 y 13 se resumen por tipo histológico los estimadores de riesgo de padecer cáncer de estómago según la CNO-94 en ambos sexos y en hombres y mujeres por separado para aquellas ocupaciones con al menos 5 sujetos expuestos en el global de cáncer de estómago ($N=399$).

En hombres, en niveles de análisis a 3 y 4 dígitos de la CNO-94 se han encontrado asociaciones positivas, estadísticamente significativas en adenocarcinoma tipo difuso en “Cocineros (Rúbrica 5010)” respecto al resto de profesiones: OR 8.23; IC95%[1.27-53.51], en “Operadores de serrerías, de máquinas de contrachapado (Rúbrica 8141)”: OR 7.52; IC95%[1.46-38.85] y en “Operadores de máquinas para elaborar productos alimenticios, bebidas y tabaco (Rúbrica 837)” OR 5.98; IC95%[1.38-25.96].

En el global de EC, se han encontrado asociaciones que no han alcanzado significación estadística para otras ocupaciones relacionadas con la madera. Estas asociaciones fueron mayores para la variedad de adenocarcinoma difuso: “Carpinteros (excepto carpinteros de estructuras metálicas) (Rúbrica 7130)”: OR 4.01; IC95%[0.64-25.26]; “Ebanistas y trabajadores asimilados (Rúbrica 792)”: OR 2.11; IC95%[0.47-9.42]. Por último se ha encontrado evidencia de asociación para “Marineros de cubierta de barco y asimilados (Rúbrica 8550)”: OR 11.91; IC95%[0.95-149.06] y en menor medida en “Trabajadores cualificados por cuenta ajena en actividades agrícolas (Rúbrica 602)”: OR 4.75; IC95%[0.90-25.00].

En adenocarcinoma intestinal se ha encontrado asimismo evidencia de asociación en “Mineros, canteros y asimilados (Rúbrica 7421)”: OR 4.98; IC95%[0.95-26.13] y en menor medida para “Camareros, bármanes y asimilados (Rúbrica 5020)”: OR ambos sexos 2.19; IC95%[0.77-6.28].

Para el linfoma, a pesar del escaso número de casos y controles expuestos, se ha encontrado evidencia de asociación en “Zapateros y asimilados (Rúbrica 7942)”: OR 7,82; IC95%: [0.96-63.38].

Las asociaciones se mantuvieron cuando se restringió el análisis a exposiciones de larga duración (los datos no se muestran).

V.B.2 ASOCIACIÓN ENTRE EXPOSICIONES LABORALES SEGÚN FINJEM Y EL RIESGO DE CÁNCER DE ESTÓMAGO.

En la tabla 14 se resumen por tipo histológico los estimadores de riesgo de padecer cáncer de estómago para las 31 exposiciones a agentes específicos medidas a través de FINJEM.

En el global de cáncer de estómago para la categoría de exposición alta a pesticidas se ha encontrado asociación significativa, reforzada para la variedad adenocarcinoma difuso: OR 8.51; IC95%[2.13-33.96], con tendencia dosis respuesta: p tendencia=0.04, que además se mantuvo cuando se restringió el análisis a hombres. No obstante esta asociación disminuyó cuando se restringió el análisis a exposiciones de larga duración (al menos 15 años expuesto): OR ambos sexos en el global de cáncer de esófago: 1.82; IC95%[0.39-8.53], OR ambos sexos para adenocarcinoma difuso 3.36; IC95%[0.50-22.51]

Para exposición alta al amianto se han encontrado asimismo asociaciones, aunque de menor intensidad, que alcanzaron significación estadística para la variedad Adenocarcinoma Intestinal: OR 2.32; IC95%[1.00-5.41]; p tendencia=0.06. Estas asociaciones se vieron reforzadas cuando se restringió el análisis en hombres, y se mantuvieron cuando se restringió el análisis a exposiciones de larga duración.

Para la exposición al polvo de madera también se han encontrado asociaciones aunque sin una relación dosis respuesta. En este sentido, para el global de cáncer de estómago restringiendo a exposiciones a polvo de madera de larga duración pero sin diferenciar entre exposición alta o baja según FINJEM, se obtuvo asociación significativa: OR 2.15; IC95%[1.07-4.36], reforzada en la variedad adenocarcinoma difuso: OR 3.14; IC95%[1.18-8.36].

En cuanto a exposición a campos electromagnéticos de baja frecuencia, aunque también sin una relación dosis respuesta, se ha encontrado una asociación significativa para la variedad de adenocarcinoma difuso en hombres: OR 2.17; IC95%[1.17-4.01], que se mantuvo al restringir a exposición de larga duración pero sin diferenciar entre exposición alta o baja según FINJEM: OR hombres 2.12; IC95%[1.12-4.01]. Respecto a las mujeres, solo hubieron dos mujeres expuestas entre los casos: OR 0.87; IC95%[0.18-4.24].

Respecto a la exposición a radiaciones ionizantes, la evidencia de asociación encontrada, OR 3.91; IC95%[0.81-19.02], no se ha mantenido al restringir a exposiciones de larga duración: OR 1.73; IC95%[0.15-19.85]. El escaso número de controles expuestos no ha permitido categorizar la exposición según intensidad.

Respecto a posibles asociaciones para la variedad de linfoma, el escaso número de casos expuestos para la categoría de exposición alta (rango 0-4), ha impedido la obtención de estimadores suficientemente precisos.



Tabla 11. Principales resultados para ocupación y cáncer de estómago (para todas las histologías y restringido a la variedad adenocarcinoma intestinal, adenocarcinoma difuso y linfoma). Ambos sexos. Al menos 1 año trabajado en la exposición referida:

Cód CNO- 94*†	Literales de ocupaciones	Co		Cáncer de estómago			Variedad Ade. Intestinal				Variedad Ade. Difuso				Variedad Linfoma			
		NPE 455‡	NPE 399‡	OR	(95% IC)§	NPE 241‡	OR	(95% IC)§	NPE 109‡	OR	(95% IC)§	NPE 20‡	OR	(95% IC)§	NPE 20‡	OR	(95% IC)§	
43	Auxiliares administrativos sin tareas de atención al público no clasificados anteriormente	15	7	0,47	0,18	1,21	5	0,52	0,18	1,52	1	0,27	0,03	2,15	1	1,53	0,14	16,39
50	Trabajadores de los servicios de restauración	15	18	0,47	0,18	1,21	10	1,22	0,53	2,82	7	2,21	0,83	5,85	0	Ind		
5010	Cocineros y otros preparadores de comidas	7	9	1,65	0,60	4,58	3	0,75	0,19	3,03	5	3,66	1,08	12,33	0	Ind		
5020	Camareros, bármanes y asimilados	7	10	1,55	0,57	4,21	8	2,19	0,77	6,28	2	0,99	0,19	5,30	0	Ind		
60	Trabajadores cualificados en actividades agrícolas	76	83	1,15	0,79	1,68	53	1,11	0,71	1,72	19	1,08	0,58	2,02	2	0,60	0,12	2,95
601	Trabajadores cualificados por cuenta propia en actividades agrícolas	72	79	1,14	0,78	1,68	51	1,13	0,72	1,76	17	0,96	0,51	1,82	2	0,69	0,14	3,38
602	Trabajadores cualificados por cuenta ajena en actividades agrícolas	4	5	1,39	0,36	5,41	2	0,78	0,13	4,54	3	4,83	0,96	24,33	0	Ind		
61	Trabajadores cualificados en actividades ganaderas	7	6	0,86	0,27	2,69	5	1,07	0,32	3,58	0	Ind			0	Ind		
711	Albañiles y mamposteros	24	29	1,19	0,66	2,16	22	1,46	0,76	2,81	4	0,52	0,16	1,67	2	4,17	0,69	25,13
7130	Carpinteros (excepto carpinteros de estructuras metálicas)	4	9	2,88	0,85	9,84	6	2,58	0,68	9,81	2	3,43	0,56	21,04	0			
74	Trabajadores de las industrias extractivas	4	10	2,83	0,86	9,36	6	2,64	0,70	10,02	2	2,99	0,47	18,84	1	11,31	0,85	149,72

Tabla 11. Continuación.

Cód CNO- 94*†	Literales de ocupaciones	Co					Cáncer de estómago				Variedad Ade. Intestinal				Variedad Ade. Difuso				Variedad Linfoma			
		NPE 455‡	NPE 399‡	OR	(95% IC)§		NPE 241‡	OR	(95% IC)§		NPE 109‡	OR	(95% IC)§		NPE 20‡	OR	(95% IC)§					
742	Mineros, canteros, pegadores y labrantes de piedras	4	10	2,83	0,86	9,36	6	2,64	0,70	10,02	2	2,99	0,47	18,84	1	11,31	0,85	149,72				
7421	Mineros, canteros y asimilados	2	8	3,91	0,81	19,02	6	4,64	0,89	24,21	0	Ind			1	20,79	1,13	382,37				
761	Mecánicos y ajustadores de maquinaria	15	11	0,87	0,38	1,99	5	0,67	0,23	1,95	5	1,60	0,52	4,91	0	Ind						
78	Trabajadores de la industria de la alimentación, bebidas y tabaco	15	12	1,00	0,45	2,23	7	1,00	0,39	2,58	4	1,22	0,37	3,99	1	2,22	0,25	19,54				
7801	Matarifes y trabajadores de las industrias cárnicas y del pescado	9	9	1,28	0,49	3,35	5	1,14	0,36	3,59	3	1,48	0,37	5,92	1	3,60	0,39	33,39				
7802	Panaderos, pasteleros y confiteros	5	3	0,91	0,21	4,01	4	1,09	0,20	5,94	0	Ind			1	7,36	0,66	82,54				
792	Ebanistas y trabajadores asimilados	6	9	1,88	0,64	5,53	5	1,34	0,35	5,08	3	2,25	0,51	9,94	1	9,73	0,80	117,65				
794	Trabajadores de la industria de la piel, del cuero y del calzado	6	8	1,62	0,54	4,88	3	1,55	0,45	5,38	0	Ind			2	5,77	0,83	40,28				
7942	Zapateros y asimilados	4	6	1,80	0,48	6,76	3	1,33	0,28	6,36	0	Ind			2	7,83	0,97	63,39				
81	Operadores de instalaciones industriales fijas y asimilados	17	24	1,67	0,86	3,26	14	1,45	0,67	3,13	8	2,02	0,78	5,21	0	Ind						
812	Operadores en instalaciones para la obtención y transformación de metales	8	12	1,56	0,59	4,12	6	1,39	0,43	4,50	4	1,55	0,35	6,75	0	Ind						

Tabla 11. Continuación.

Cód CNO- 94*†	Literales de ocupaciones	Cáncer de estómago					Variedad Ade. Intestinal				Variedad Ade. Difuso				Variedad Linfoma			
		Co NPE 455‡	NPE 399‡	OR	(95%	IC)§	NPE 241‡	OR	(95%	IC)§	NPE 109‡	OR	(95%	IC)§	NPE 20‡	OR	(95%	IC)§
8131	Operadores de hornos de vidriería y cerámica y de máquinas similares	3	2	0,49	0,08	3,15	2	0,73	0,11	4,72	0	Ind			0	Ind		
814	Operadores en instalaciones para el trabajo de la madera y la fabricación de papel	4	7	2,59	0,73	9,26	3	1,41	0,30	6,67	4	6,83	1,44	32,26	0	Ind		
8141	Operadores de serrerías, de máquinas de contrachapado y en instalaciones conexas para el tratamiento de la madera	3	7	3,29	0,82	13,24	3	1,77	0,34	9,33	4	7,82	1,52	40,25	0	Ind		
832	Operadores de máquinas para fabricar productos químicos	5	4	0,75	0,19	2,90	4	1,21	0,31	4,81	0	Ind			0	Ind		
833	Operadores de máquinas para fabricar productos de caucho y plástico	7	4	0,64	0,18	2,29	4	0,99	0,27	3,59	0	Ind			0	Ind		
836	Operadores de máquinas para fabricar productos textiles artículos de piel y de cuero	19	8	0,46	0,19	1,07	6	0,58	0,22	1,52	2	0,55	0,12	2,50	0	Ind		
837	Operadores de máquinas para elaborar productos alimenticios, bebidas y tabaco	6	14	2,71	1,01	7,28	8	2,73	0,91	8,24	5	4,27	1,17	15,59	0	Ind		
8373	Operadores de máquinas para molturar cereales y especias	0	3	Ind			2	Ind			1	Ind			0			
8375	Operadores de máquinas para elaborar productos derivados de frutas, verduras y frutos secos	1	3	4,88	0,50	48,03	3	8,37	0,83	83,90	0	Ind			0	Ind		
8378	Op máq para elab bebidas alcohólicas y no alcohólicas, excepto jugos de frutas	0	5	Ind			2	Ind			3	Ind			0			

Tabla 11. Continuación.

Cód CNO- 94*†	Literales de ocupaciones	Co		Cáncer de estómago			Variedad Ade. Intestinal				Variedad Ade. Difuso				Variedad Linfoma			
		NPE 455‡	NPE 399‡	OR	(95%	IC)§	NPE 241‡	OR	(95%	IC)§	NPE 109‡	OR	(95%	IC)§	NPE 20‡	OR	(95%	IC)§
8550	Marineros de cubierta de barco y asimilados	1	4	4,19	0,45	39,03	1	1,59	0,10	26,09	2	10,89	0,90	132,47	1	66,03	0,90	4842,42
86	Conductores de vehículos para el transporte urbano o por carretera	26	26	1,14	0,63	2,05	14	1,01	0,50	2,04	7	1,09	0,43	2,74	2	3,24	0,55	18,98
861	Taxistas y conductores de automóviles y furgonetas	13	14	1,29	0,58	2,85	8	1,34	0,53	3,42	4	1,10	0,33	3,66	1	2,99	0,30	29,92
863	Conductores de camiones	10	11	1,19	0,49	2,90	5	0,87	0,28	2,67	3	1,22	0,30	4,96	1	3,33	0,33	34,00
9001	Vendedores ambulantes	1	4	4,09	0,45	37,42	2	3,50	0,31	40,20	1	3,92	0,22	69,25	1	123,03	3,72	4068,74
91	Empleados domésticos y otro personal de limpieza de interior de edificios	139	103	0,70	0,39	1,24	62	1,36	0,64	2,90	27	0,30	0,13	0,69	5	0,36	0,09	1,45
980	Peones del transporte y descargadores	13	6	0,48	0,18	1,33	3	0,38	0,10	1,42	2	0,66	0,14	3,08	1	2,72	0,31	23,69

CNO-94: Clasificación Nacional de Ocupaciones 1994 (adaptada de ISCO 1988). Se incluyen solo los códigos con al menos cinco casos o controles expuestos para todas las histologías. † Una persona puede estar incluida en más de una ocupación. ‡ NPE: Número de pacientes expuestos para Casos y Controles. Co: Controles. § OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza. Ind.: Indeterminado (Incuantificable). Ajustado por edad, provincia, nivel de estudios, consumo de alcohol y tabaco. La categoría de referencia incluye todos las demás ocupaciones.

Tabla 12. Principales resultados para ocupación y cáncer de estómago en función del sexo: (para todas las histologías y restringido a la variedad adenocarcinoma intestinal, adenocarcinoma difuso y linfoma). Hombres. Al menos 1 año trabajado en la exposición referida:

Cód CNO- 94*†	Literales de ocupaciones	Co		Cáncer de estómago			Variedad Ade. Intestinal				Variedad Ade. Difuso				Variedad Linfoma			
		NPE 285‡	NPE 265‡	OR	(95%	IC)§	NPE 169‡	OR	(95%	IC)§	NPE 70‡	OR	(95%	IC)§	NPE 10‡	OR	(95%	IC)§
50	Trabajadores de los servicios de restauración	9	13	1,68	0,69	4,10	8	1,50	0,55	4,07	5	3,11	0,91	10,62	0	Ind		
5010	Cocineros y otros preparadores de comidas	2	5	3,18	0,58	17,32	2	1,39	0,19	10,27	3	8,23	1,27	53,51	0	Ind		
5020	Camareros, bármanes y asimilados	6	8	1,47	0,49	4,40	6	1,84	0,57	6,00	2	1,37	0,24	7,86	0	Ind		
60	Trabajadores cualificados en actividades agrícolas	70	73	1,07	0,71	1,62	50	1,21	0,76	1,94	16	0,83	0,42	1,66	1	0,25	0,02	2,68
601	Trabajadores cualificados por cuenta propia en actividades agrícolas	66	69	1,06	0,70	1,62	48	1,24	0,77	1,99	14	0,72	0,35	1,47	1	0,32	0,03	3,59
602	Trabajadores cualificados por cuenta ajena en actividades agrícolas	4	5	1,43	0,37	5,53	2	0,81	0,14	4,74	3	4,75	0,90	25,00	0	Ind		
61	Trabajadores cualificados en actividades ganaderas	7	6	0,87	0,28	2,72	5	1,12	0,33	3,73	0	Ind			0	Ind		
711	Albañiles y mamposteros	24	29	1,16	0,64	2,10	22	1,41	0,73	2,71	4	0,54	0,17	1,73	2	4,24	0,62	28,90
7130	Carpinteros (excepto carpinteros de estructuras metálicas)	4	9	2,84	0,83	9,72	6	2,40	0,63	9,16	2	4,01	0,64	25,26	0	Ind		
74	Trabajadores de las industrias extractivas	4	10	2,94	0,89	9,72	6	2,79	0,74	10,56	2	2,83	0,44	18,15	1	14,23	0,84	240,43

Tabla 12. Continuación.

Cód CNO- 94*†	Literales de ocupaciones	Co	Cáncer de estómago				Variedad Ade. Intestinal				Variedad Ade. Difuso				Variedad Linfoma			
			NPE 285‡	NPE 265‡	OR	(95% IC)§	NPE 169‡	OR	(95% IC)§	NPE 70‡	OR	(95% IC)§	NPE 10‡	OR	(95% IC)§	NPE 10‡	OR	(95% IC)§
742	Mineros, canteros, pegadores y labrantes de piedras	4	10	2,94	0,89	9,72	6	2,79	0,74	10,56	2	2,83	0,44	18,15	1	14,23	0,84	240,43
7421	Mineros, canteros y asimilados	2	8	4,22	0,86	20,60	6	4,99	0,95	26,13	0	Ind			1	34,85	1,06	1150,54
761	Mecánicos y ajustadores de maquinaria	15	11	0,88	0,39	2,01	5	0,65	0,22	1,90	5	1,83	0,79	4,23	0	Ind		
78	Trabajadores de la industria de la alimentación, bebidas y tabaco	13	10	0,92	0,38	2,22	6	0,95	0,34	2,70	4	1,31	0,38	4,53	0	Ind		
7801	Matarifes y trabajadores de las industrias cárnicas y del pescado	8	8	1,24	0,44	3,47	5	1,28	0,39	4,21	3	1,59	0,37	6,75	0	Ind		
7802	Panaderos, pasteleros y confiteros	4	1	0,35	0,04	3,35	1	0,67	0,07	6,61	0	Ind			0	Ind		
792	Ebanistas y trabajadores asimilados	6	9	1,86	0,63	5,49	4	1,37	0,36	5,22	3	2,11	0,47	9,42	1	21,21	1,02	441,72
794	Trabajadores de la industria de la piel, del cuero y del calzado	5	7	1,53	0,46	5,06	5	1,72	0,47	6,32	0	Ind			1	3,85	0,22	68,66
7942	Zapateros y asimilados	3	5	1,66	0,37	7,46	3	1,38	0,26	7,38	0	Ind			1	3,85	0,22	68,66
812	Operadores en instalaciones para la obtención y transformación de metales	8	11	1,36	0,50	3,70	6	1,38	0,42	4,52	4	1,30	0,30	5,65	0	Ind		

Tabla 12. Continuación.

Cód CNO- 94*†	Literales de ocupaciones	Cáncer de estómago					Variedad Ade. Intestinal				Variedad Ade. Difuso				Variedad Linfoma			
		Co NPE 285‡	NPE 265‡	OR	(95% IC)§	(95% IC)§	NPE 169‡	OR	(95% IC)§	(95% IC)§	NPE 70‡	OR	(95% IC)§	(95% IC)§	NPE 10‡	OR	(95% IC)§	(95% IC)§
8131	Operadores de hornos de vidriería y cerámica y de máquinas similares	3	2	0,50	0,08	3,19	2	0,78	0,12	5,06	0				0	Ind		
814	Operadores en instalaciones para el trabajo de la madera y la fabricación de papel	4	7	2,63	0,73	9,45	3	1,54	0,33	7,30	4	6,59	1,38	31,33	0	Ind		
8141	Operadores de serrerías, de máquinas de contrachapado y en instalaciones conexas para el tratamiento de la madera	3	7	3,35	0,83	13,53	3	1,97	0,37	10,41	4	7,52	1,46	38,85	0	Ind		
832	Operadores de máquinas para fabricar productos químicos	4	3	0,63	0,13	2,94	3	0,97	0,20	4,60	0				0	Ind		
833	Operadores de máquinas para fabricar productos de caucho y plástico	7	4	0,63	0,17	2,26	4	0,97	0,26	3,56	0				0	Ind		
836	Operadores de máquinas para fabricar productos textiles artículos de piel y de cuero	9	5	0,60	0,19	1,87	4	0,77	0,22	2,67	1	0,52	0,05	4,84	0	Ind		
837	Operadores de máquinas para elaborar productos alimenticios, bebidas y tabaco	4	12	3,66	1,13	11,86	7	3,79	1,04	13,87	5	5,98	1,38	25,96	0	Ind		
8373	Operadores de máquinas para molturar cereales y especias	0	3	Ind			2	Ind			1	Ind			0	Ind		
8375	Operadores de máquinas para elaborar productos derivados de frutas, verduras y frutos secos	1	3	4,86	0,492	47,93	3	8,76	0,87	88,28	0	Ind			0	Ind		
8378	Op máq para elab bebidas alcohólicas y no alcohólicas, excepto jugos de frutas	0	5	Ind			2	Ind			3	Ind			0	Ind		

Tabla 12. Continuación.

Cód CNO- 94*†	Literales de ocupaciones	Co NPE 285‡	Cáncer de estómago				Variedad Ade. Intestinal				Variedad Ade. Difuso				Variedad Linfoma			
			NPE 265‡	OR	(95% IC)§		NPE 169‡	OR	(95% IC)§		NPE 70‡	OR	(95% IC)§		NPE 10‡	OR	(95% IC)§	
8550	Marineros de cubierta de barco y asimilados	1	4	4,10	0,44	38,15	1	1,41	0,08	23,51	2	11,91	0,95	149,06	1	133,75	1,85	9686,63
86	Conductores de vehículos para el transporte urbano o por carretera	26	26	1,13	0,63	2,05	14	0,97	0,48	1,99	7	1,18	0,47	3,01	2	3,11	0,41	23,78
861	Taxistas y conductores de automóviles y furgonetas	13	14	1,29	0,58	2,88	8	1,31	0,51	3,38	4	1,15	0,34	3,83	1	4,04	0,32	51,65
863	Conductores de camiones	10	11	1,14	0,47	2,80	5	1,31	0,51	3,38	3	1,35	0,32	5,60	1	1,89	0,13	27,67
9001	Vendedores ambulantes	1	3	2,71	0,27	26,69	2	3,14	0,27	36,29	0				1	66,37	1,89	2325,36
980	Peones del transporte y descargadores	8	6	0,73	0,24	2,24	3	0,55	0,13	2,27	2	1,21	0,23	6,20	1	5,07	0,37	69,23

* CNO-94: Clasificación Nacional de Ocupaciones 1994 (adaptada de ISCO 1988). Se incluyen solo los códigos con al menos cinco casos o controles expuestos para todas las histologías. † Una persona puede estar incluida en más de una ocupación. ‡ NPE: Número de pacientes expuestos para Casos y Controles. Co: Controles. § OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza. Ind.: Indeterminado (Incuantificable). Ajustado por edad, provincia, nivel de estudios, consumo de alcohol y tabaco. La categoría de referencia incluye todos las demás ocupaciones

Tabla 13. Principales resultados para ocupación y cáncer de estómago en función del sexo: (para todas las histologías y restringido a la variedad adenocarcinoma intestinal, adenocarcinoma difuso y linfoma). Mujeres. Al menos 1 año trabajado en la exposición referida:

Cód CNO 94*†	Literales de ocupaciones	Co		Cáncer de estómago			Variedad Ade. Intestinal				Variedad Ade. Difuso				Variedad Linfoma			
		NPE 170‡	NPE 134‡	OR	(95% IC)§	NPE 72‡	OR	(95% IC)§	NPE 39‡	OR	(95% IC)§	NPE 10‡	OR	(95% IC)§	NPE 10‡	OR	(95% IC)§	
50	Trabajadores de los servicios de restauración	6	5	1,20	0,35	4,14	2	0,75	0,14	4,02	2	1,72	0,32	9,31	0	Ind		
5010	Cocineros y otros preparadores de comidas	5	4	1,16	0,29	4,55	1	0,44	0,05	4,08	2	2,01	0,35	11,49	0	Ind		
5020	Camareros, bármanes y asimilados	1	2	2,52	0,22	29,35	2	4,37	0,37	51,72	0	Ind			0	Ind		
78	Trabajadores de la industria de la alimentación, bebidas y tabaco	2	2	1,29	0,17	9,77	1	0,85	0,07	10,20	0	Ind			1	11,01	0,82	147,39
7801	Matarifes y trabajadores de las industrias cárnicas y del pescado	1	1	1,30	0,07	22,66	0	Ind			0	Ind			1	28,20	1,32	600,55
7802	Panaderos, pasteleros y confiteros	1	2	3,10	0,26	36,28	1	2,12	0,12	37,96	0	Ind			1	19,10	0,98	374,11
91	Empleados domésticos y otro personal de limpieza de interior de edificios	137	103	0,65	0,34	1,25	62	1,39	0,58	3,33	27	0,30	0,11	0,80	5	0,19	0,03	1,07

* CNO-94: Clasificación Nacional de Ocupaciones 1994 (adaptada de ISCO 1988). Se incluyen solo los códigos con al menos cinco casos o controles expuestos para todas las histologías. † Una persona puede estar incluida en más de una ocupación. ‡ NPE: Número de pacientes expuestos para Casos y Controles. Co: Controles. § OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza. Ind.: Indeterminado (Incuantificable). Ajustado por edad, provincia, nivel de estudios, consumo de alcohol y tabaco. La categoría de referencia incluye todos las demás ocupaciones.

Tabla14. Antecedentes laborales medidos con la matriz de exposición laboral FINJEM y riesgo de cáncer de estómago (para todas las histologías y en función de la variedad histológica). Ambos sexos. Al menos 1 año de exposición:

Agentes	Nivel de Exposición*	Co	Cáncer de estómago				Ade Intestinal.				Ade Difuso.				Linfoma			
		NPE† 455	NPE 399	OR‡	(CI	95%)	NPE 241	OR‡	(CI	95%)	NPE 109	OR‡	(CI	95%)	NPE 20	OR‡	(CI	95%)
AGENTES QUIMICOS																		
Algún tipo de pesticida§	Bajo ($\leq 0.018 \text{ mg/m}^3$)*	72	78	1,16	0,79	1,71	50	1,11	0,71	1,73	17	1,04	0,55	1,99	2	0,68	0,14	3,34
	Alto ($> 0.018 \text{ mg/m}^3$)*	4	9	3,36	0,99	11,35	3	1,48	0,31	7,05	6	8,51	2,13	33,96	0	Ind		
Algún tipo de disolvente hidrocarburo¶	Bajo ($\leq 12.58 \text{ ppm}$)	33	23	0,73	0,41	1,29	11	0,57	0,27	1,19	10	1,40	0,63	3,08	1	0,74	0,09	6,12
	Alto ($> 12.58 \text{ ppm}$)	10	4	0,44	0,13	1,47	4	0,72	0,21	2,40	0	Ind			0	Ind		
Disolventes hidroc alifáticos y alicíclicos.	Bajo ($\leq 9.10 \text{ ppm}$)	23	19	0,87	0,45	1,66	8	0,59	0,25	1,39	9	1,77	0,74	4,21	1	1,33	0,15	11,71
	Alto ($> 9.10 \text{ ppm}$)	13	4	0,34	0,11	1,07	4	0,57	0,18	1,85	0	Ind			0	Ind		
Disolventes hidroc aromáticos.	Bajo ($\leq 17.65 \text{ ppm}$)	18	12	0,65	0,30	1,41	7	0,61	0,24	1,54	4	1,02	0,32	3,28	1	1,18	0,13	10,49
	Alto ($> 17.65 \text{ ppm}$)	8	2	0,27	0,06	1,34	2	0,46	0,09	2,27	0	Ind			0	Ind		
Disolventes hidrocarburos clorados.	Bajo ($\leq 0.83 \text{ ppm}$)	5	3	0,75	0,17	3,27	3	1,30	0,29	5,78	0	Ind			0	Ind		
	Alto ($> 0.83 \text{ ppm}$)	8	8	1,05	0,38	2,91	3	0,62	0,62	0,16	4	2,37	0,65	8,61	1	3,63	0,39	33,30
Otros disolventes orgánicos	Bajo ($\leq 11.49 \text{ ppm}$)	10	9	0,81	0,31	2,10	4	0,53	0,15	1,80	4	1,62	0,46	5,75	1	2,37	0,25	22,81
	Alto ($> 11.49 \text{ ppm}$)	11	3	0,30	0,08	1,10	3	0,53	0,14	2,03	0				0			

Tabla14. Continuación.

Agentes	Nivel de Exposición*	Co	Cáncer de estómago				Ade Intestinal.				Ade Difuso.				Linfoma			
		NPE† 455	NPE 399	OR‡	(CI	95%)	NPE 241	OR‡	(CI	95%)	NPE 109	OR‡	(CI	95%)	NPE 20	OR‡	(CI	95%)
Formaldehido	Bajo (≤ 0.014 ppm)	79	82	1,09	0,74	1,59	53	1,03	0,66	1,59	17	0,92	0,48	1,75	2	0,68	0,14	3,41
	Alto (>0.014 ppm)	24	21	0,94	0,50	1,77	8	0,54	0,23	1,28	9	1,55	0,65	3,71	2	2,93	0,53	16,16
Hidrocarburos Policíclicos Aromáticos	Bajo (≤ 0.15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	10	17	1,78	0,79	4,02	13	2,12	0,89	5,06	2	0,82	0,17	4,03	1	2,10	0,22	19,78
	Alto (>0.15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	16	12	0,91	0,41	2,02	5	0,66	0,23	1,91	6	1,68	0,58	4,81	0			
Benzo(a)pireno	Bajo (≤ 0.012 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	11	18	1,73	0,79	3,79	13	1,98	0,85	4,63	3	1,03	0,26	4,01	1	1,97	0,21	18,16
	Alto (>0.012 $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	15	11	0,89	0,39	2,03	5	0,70	0,24	2,02	5	1,59	0,52	4,89	0			
Mezcla de aceites	Bajo (≤ 1.79 mg/m^3)	7	13	1,95	0,75	5,07	11	2,62	0,97	7,11	0				1	5,63	0,49	64,67
	Alto (>1.79 mg/m^3)	10	9	1,04	0,40	2,67	7	1,28	0,46	3,54	2	0,83	0,17	4,12	0			
Emisiones de motores diesel	Bajo (≤ 0.46 mg/m^3 dióxido de nitrógeno)	31	35	1,21	0,71	2,05	20	1,09	0,58	2,03	8	1,01	0,42	2,41	3	4,61	0,96	22,25
	Alto (>0.46 mg/m^3 dióxido de nitrógeno)	15	11	0,89	0,39	2,04	5	0,68	0,23	1,99	5	1,59	0,51	4,91	0			
Emisiones de motores de gasolina	Bajo (≤ 6.92 mg/m^3 monóxido de carbono)	26	24	1,00	0,55	1,82	12	0,79	0,38	1,66	7	1,10	0,44	2,80	2	3,04	0,52	17,86
	Alto (>6.92 mg/m^3 monóxido de carbono)	15	11	0,87	0,38	1,98	5	0,66	0,23	1,91	5	1,61	0,52	4,96	0	Ind		
Gasolina	--	15	11	0,87	0,38	1,98	5	0,67	0,23	1,95	5	1,59	0,52	4,88	0	Ind		
	--														0	Ind		
Emisiones de alquitrán	--	4	2	0,35	0,06	2,05	0	Ind			2	1,26	0,20	7,90	0	Ind		
	--														0	Ind		
Humo de tabaco ambiental	Bajo (≤ 0.119 [basado en una puntuación 0-2])	145	130	1,00	0,72	1,39	82	1,00	0,67	1,48	35	0,98	0,58	1,65	7	1,64	0,53	5,07
	Alto (>0.119 [basado en una puntuación 0-2])	38	39	1,18	0,70	1,98	25	1,23	0,68	2,21	11	1,31	0,58	2,94	2	1,88	0,34	10,46

Tabla14. Continuación.

Agentes	Nivel de Exposición*	Co	Cáncer de estómago				Ade Intestinal.				Ade Difuso.				Linfoma			
		NPE† 455	NPE 399	OR‡	(CI 95%)	NPE 241	OR‡	(CI 95%)	NPE 109	OR‡	(CI 95%)	NPE 20	OR‡	(CI 95%)	NPE	OR‡	(CI 95%)	
Amianto	Bajo (≤ 0.26 fibras/cm ³)	75	65	0,92	0,62 1,37	40	0,94	0,59 1,49	19	0,97	0,52 1,78	4	2,35	0,63 8,75				
	Alto (>0.26 fibras/cm ³)	11	19	2,00	0,91 4,39	14	2,32	1,00 5,41	2	1,03	0,21 5,02	1	1,76	0,18 17,39				
Cadmio	--	6	2	0,33	0,06 1,69	2	0,52	0,10 2,75	0	Ind		0	Ind					
	--																	
Níquel	Bajo (≤ 0.99 µg/m ³)	27	27	1,15	0,64 2,05	14	0,99	0,49 2,01	10	1,53	0,67 3,51	0	Ind					
	Alto (>0.99 µg/m ³)	13	11	0,98	0,42 2,28	8	1,06	0,42 2,69	3	1,17	0,30 4,59	0	Ind					
Plomo	Bajo (≤ 0.237 µmol/l)	49	35	0,75	0,47 1,22	22	0,76	0,43 1,32	11	0,92	0,44 1,94	1	0,49	0,06 3,97				
	Alto (>0.237 µmol/l)	12	16	1,51	0,69 3,32	8	1,37	0,53 3,53	5	1,64	0,51 5,26	1	1,68	0,17 17,01				
Compuestos cromados	Bajo (≤ 4.35 µg/m ³)	29	30	1,22	0,70 2,14	14	0,95	0,47 1,90	12	1,85	0,85 4,04	0	Ind					
	Alto (>4.35 µg/m ³)	11	10	1,08	0,44 2,64	7	1,12	0,41 3,03	3	1,36	0,34 5,45	0	Ind					
Compuestos sulfurosos volátiles	Bajo (≤ 0.025 ppm)	67	75	1,17	0,78 1,74	49	1,17	0,74 1,85	16	0,97	0,50 1,89	2	0,63	0,13 3,12				
	Alto (>0.025 ppm)	27	24	0,95	0,52 1,73	15	0,93	0,46 1,88	6	0,90	0,34 2,42	0	Ind					
Polvo de pieles	--	12	5	0,45	0,15 1,31	4	0,63	0,19 2,06	1	0,43	0,05 3,49	0	Ind					
	--																	
Polvo textil	--	20	7	0,38	0,16 0,94	2	0,16	0,04 0,70	3	0,83	0,23 2,97	1	1,12	0,13 9,66				
	--																	
Polvo de madera	Bajo (≤ 0.99 mg/m ³)	10	18	2,33	1,03 5,26	9	1,56	0,60 4,06	7	4,04	1,38 11,81	0	Ind					
	Alto (>0.99 mg/m ³)	6	9	1,99	0,68 5,87	4	1,37	0,36 5,22	3	2,57	0,58 11,45	1	9,04	0,75 109,61				

Tabla14. Continuación.

Agentes	Nivel de Exposición*	Co	Cáncer de estómago				Ade Intestinal.				Ade Difuso.				Linfoma				
		NPE† 455	NPE 399	OR‡	(CI	95%)	NPE 241	OR‡	(CI	95%)	NPE 109	OR‡	(CI	95%)	NPE 20	OR‡	(CI	95%)	
Polvo de polímeros sintéticos	Bajo ($\leq 0.52 \text{ mg/m}^3$)	16	4	0,23	0,07	0,72	4	0,35	0,11	1,10	0	Ind		0	Ind				
	Alto ($>0.52 \text{ mg/m}^3$)	6	6	0,99	0,30	3,22	2	0,49	0,09	2,64	3	2,23	0,50	9,91	1	4,83	0,48	48,61	
AGENTES FISICOS																			
Frio	Bajo ($\leq 16\%$ horas de trabajo)	196	178	0,92	0,65	1,30	106	0,75	0,50	1,13	48	0,98	0,56	1,68	8	1,59	0,48	5,23	
	Alto ($>16\%$ horas de trabajo)	20	19	0,93	0,46	1,90	13	0,92	0,41	2,06	4	0,63	0,19	2,11	1	2,15	0,20	23,00	
Calor	Bajo ($\leq 2.5\%$ horas de trabajo)	103	107	1,18	0,83	1,66	64	1,00	0,67	1,50	32	1,62	0,96	2,75	2	0,49	0,10	2,30	
	Alto (>2.5 horas de trabajo)	17	20	1,40	0,70	2,79	12	1,32	0,59	2,96	4	1,24	0,38	4,06	2	3,14	0,60	16,36	
Radiaciones ionizantes	--	2	8	3,91	0,81	19,02	6	4,64	0,89	24,21	0	Ind		1	20,79	1,13	382,37		
	--																		
Campos magnéticos de baja frecuencia	Bajo ($\leq 0.52 \text{ } \mu\text{T}/24\text{h}$)	74	80	1,37	0,94	1,99	43	1,13	0,72	1,76	27	1,90	1,09	3,31	3	1,06	0,28	3,99	
	Alto ($>0.52 \text{ } \mu\text{T}/24\text{h}$)	12	12	1,28	0,55	3,01	10	1,53	0,62	3,79	2	1,12	0,23	5,58	0	Ind			

Tabla14. Continuación.

Agentes	Nivel de Exposición*	Co		Cáncer de estómago			Ade Intestinal.				Ade Difuso.				Linfoma			
		NPE† 455	NPE 399	OR‡	(CI	95%)	NPE 241	OR‡	(CI	95%)	NPE 109	OR‡	(CI	95%)	NPE 20	OR‡	(CI	95%)
AGENTES ERGONOMICOS																		
Percepción de carga de trabajo físico	Bajo (≤ 0.56 [basado en una puntuación 0-2])	159	153	1,20	0,83	1,72	91	1,06	0,70	1,62	48	1,69	0,96	3,00	7	1,42	0,45	4,47
	Alto (>0.56 [basado en una puntuación 0-2])	96	90	1,06	0,69	1,62	57	0,95	0,58	1,56	20	1,11	0,54	2,26	4	1,52	0,38	5,98
Trabajo sedentario**	Bajo (≤ 0.62 [basado en una puntuación 0-2])	10	10	1,26	0,50	3,17	8	1,64	0,61	4,41	2	0,90	0,18	4,54	0	Ind		
	Alto (>0.62 [basado en una puntuación 0-2])	28	26	1,06	0,60	1,89	14	0,96	0,48	1,92	7	1,00	0,40	2,50	2	2,59	0,46	14,55

* Los niveles de exposición Bajo y Alto están basados en el producto de la probabilidad por la intensidad de exposición para cada agente (ver texto para mayores detalles). † NPE: Número de pacientes expuestos para Casos y Controles. Co: Controles. ‡ OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza. Ind.: Indeterminado (Incuantificable). Ajustado por edad, provincia, nivel de estudios, consumo de alcohol y tabaco. La categoría de referencia incluye todas las demás exposiciones. § Incluye exposición a alguno de los siguientes pesticidas: insecticidas, herbicidas y fungicidas. ¶ Incluye hidrocarburos disolventes alifáticos, alicíclicos, aromáticos, o clorados. ** Trabajo hecho principalmente en posición sentada.

V.C RESULTADOS EN EL GRUPO CÁNCER DE PÁNCREAS Y CONTROLES

V.C.1 ASOCIACIÓN ENTRE EXPOSICIONES LABORALES SEGÚN LA CNO-94 Y EL RIESGO DE CÁNCER DE PÁNCREAS.

El número de ocupaciones referidas fue similar en casos y controles, $p=0,57$. La media del tiempo total trabajado en estas ocupaciones fue asimismo similar en ambos grupos ($p=0,29$). Los casos refirieron una media de 39,9 años trabajados; DE 15,7, mientras que la media de los controles fue de 38.4 años; DE 14.8. El 70.2% de los casos reportó una sola ocupación a lo largo de su vida, con una media de tiempo trabajado de 39.9 años; DE 14.9. El 28.6% desempeñó 2 ocupaciones, con una media de tiempo trabajado de 39.3 años; DE 17.1 y el resto (1.2%) refirió tres ocupaciones (media años 54.5; DE 26.2).

Respecto a la variabilidad cualitativa de las ocupaciones referidas, los 161 casos refirieron ocupaciones que se codificaron con 68 códigos diferentes a nivel de 4 dígitos de la CNO-94. Los 455 controles refirieron ocupaciones que se codificaron con 119 códigos diferentes.

En las tablas 15, 16 y 17 se resumen por tipo histológico los estimadores de riesgo de padecer cáncer de páncreas según la CNO-94 en ambos sexos y en hombres y mujeres por separado para una selección de ocupaciones con al menos 5 sujetos expuestos en el global de cáncer de páncreas ($N=161$).

En hombres, se ha encontrado asociación significativa positiva para la categoría de 'mecánicos y ajustadores de maquinaria y equipos eléctricos y electrónicos (Rúbrica 76)' respecto al resto de profesiones, que además fue reforzada al restringir el análisis a adenocarcinomas ductales: OR 3.61 IC95%[1.24-10.47]. A un nivel más específico de la CNO-94 esta asociación se debería fundamentalmente a los mecánicos y ajustadores de maquinaria, y entre ellos a los de 'maquinaria agrícola e industrial (Rúbrica 7613)': OR 2.42 IC95%[0.79-7.35].

En el global de cáncer de páncreas se ha encontrado asimismo asociación para la rúbrica "Mineros, canteros, pegadores y labrantes de piedras (Rúbrica 742) que se hizo mas fuerte y alcanzó significación estadística en adenocarcinoma ductal: OR 8.14 IC95%[1.55-42.68].

A dos dígitos de la CNO-94, se ha encontrado evidencia de asociación para 'trabajadores de acabado de construcciones (rubrica 72)', que nuevamente alcanzó significación estadística en adenocarcinomas ductales: OR 3.58 IC95%[1.03-12.44], en

gran medida debida a los 'pintores, barnizadores, empapeladores y asimilados (rúbrica 7240)' incluidos en esta categoría: OR 4.77 IC95%[0.71-32.03].

Se ha encontrado también asociación positiva en 'conductores de vehículos (Rúbrica 7613)': OR 1.47 IC95%[0.68-3.20] que para 'camioneros (rúbrica 8630)', alcanzó significación estadística al restringir el análisis a adenocarcinomas ductales: OR 3.46 IC95%[1.01-11.83].

Por último se han encontrado asociaciones positivas aunque sin alcanzar significación estadística en "Operadores de máquinas para trabajar metales y otros productos minerales (rúbrica 831)": OR 3.20 IC95%[0.78-13.01], "Trabajadores cualificados por cuenta ajena en actividades agrícolas (rúbrica 602)" OR 2.35 IC95%[0.51-10.92], "Operadores de serrerías, de máquinas de contrachapado y en instalaciones conexas para el tratamiento de la madera (rúbrica 8141)": OR 2.38 (CI95% 0.35-16.17) y "Preparadores de fibra (rúbrica 7931)": OR 3.42 IC95%[0.62-18.71].

En mujeres para todos los CPE, se ha encontrado una asociación positiva en "empleados de tipo administrativo (rúbrica 4)": OR 4.39 IC95%[0.65-29.26], que ha alcanzado significación estadística a un nivel mas específico de la CNO-94 en "auxiliares administrativas sin atención al público (rúbrica 43)": OR 14.20 IC95%[1.16-173.67].

Para ambos sexos, se ha encontrado asociación positiva al nivel mas específico de la CNO-94 en "camareros (rúbrica 5020)": OR 2.38 IC95%[0.79-7.35]. Asociación que se mantuvo al estratificar por sexos o restringir el análisis a adenocarcinomas, aunque sin alcanzar significación estadística en ningún caso.

Las asociaciones se mantuvieron o se incrementaron ligeramente cuando se restringió el análisis a ocupaciones desempeñadas al menos durante 15 años, si bien la mayoría de ellas perdieron la significación estadística (los datos no se muestran).

V.C.2 ASOCIACIÓN ENTRE EXPOSICIONES LABORALES SEGÚN FINJEM Y EL RIESGO DE CÁNCER DE PÁNCREAS.

En la tabla 16 se resumen por tipo histológico los estimadores de riesgo de padecer cáncer de páncreas en ambos sexos para las 31 exposiciones a agentes específicos medidas a través de FINJEM.

Se ha encontrado una asociación positiva para la exposición alta a Disolventes Hidrocarburos Clorados: OR para la categoría de exposición alta (OR alta) 1.99; IC95%[0.62-6.42] que alcanzó significación estadística al restringir el análisis a

adenocarcinomas ductales, OR alta 4.11; IC95%[1.11-15.23], mostrando además un patrón dosis respuesta significativo (p tendencia=0.04). Las asociaciones se reforzaron cuando el análisis se hizo en hombres aunque se basó en pocos casos: OR 5.61; IC95%[1.08-29.29]; p tendencia=0.02.

Para amianto se ha encontrado asimismo una asociación estadísticamente significativa en adenocarcinoma ductal, especialmente en hombres: OR en la categoría de exposición baja (OR baja) hombres 2.88; IC95%[1.34-6.15] y OR alta hombres 7.54; IC95%[1.61-35.19] con un patrón dosis respuesta significativo (p ambos sexos=0.001).

En lo concerniente a polvo de polímeros sintéticos en hombres se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa en la categoría de exposición alta en adenocarcinoma ductal: OR alta hombres=5.40; IC95%[1.04-28.11].

Se ha encontrado evidencia de asociación para radiaciones ionizantes, OR ambos sexos 4.73; IC95%[0.72-30.88] que ha alcanzado significación estadística para adenocarcinoma ductal: OR ambos sexos 16.73; IC95%[2.32-120.30], si bien el escaso número de controles expuestos no ha permitido categorizar en exposición alta y baja.

En ambos sexos, y para todos los cánceres de páncreas (N=161), se ha encontrado asimismo evidencia de asociación positiva para la categoría de exposición alta a Plaguicidas, OR alta 3.54; IC95%[0.83-15.21].

Respecto a emisiones de motores diesel, para el global de los cánceres de páncreas, se ha encontrado un ligero aumento del riesgo que no alcanzó significación estadística con un ligero patrón dosis respuesta entre las categorías de exposición baja y alta: OR 1.49 y 1.88 respectivamente. En hombres se encontró una asociación estadísticamente significativa aislada para la categoría de exposición baja en adenocarcinoma ductal: OR hombres 2.53; IC95%[1.05-6.13].

Respecto a emisiones de motores de gasolina, se evidencio tambien un ligero patrón dosis respuesta entre las categorías de exposición baja y alta: OR alta 1.85; IC95%[0.71-4.80] pero sin alcanzar significación estadística en ninguno de nuestros análisis.

Para Disolventes Hidrocarburos aromáticos en ambos sexos se ha encontrado una asociación aislada al borde de la significación estadística en la categoría de exposición baja en adenocarcinoma ductal: OR ambos sexos 2.70; IC95%[0.95-7.64]. Por último, respecto a la categoría general de Disolventes Hidrocarburos en ambos sexos, se ha encontrado asimismo una asociación estadísticamente significativa aislada en la categoría de exposición baja en adenocarcinoma ductal: OR ambos sexos 2.27; IC95%[1.00-5.12]. La distribución de la exposición en los casos debido al punto de corte tan elevado no permitió obtener un número de sujetos expuestos suficiente en la categoría de exposición alta. Sin

embargo la asociación persistió sin alcanzar significación estadística cuando bajamos el punto de corte considerando como expuestos en la categoría de exposición alta a todo aquel sujeto altamente expuesto a alguno de los tres tipos específicos de disolventes orgánicos analizados (Disolventes orgánicos Alifáticos, Aromáticos o Clorados): OR 2.04; IC95%[0.80-2.18].

Finalmente, cuando se restringió el análisis a exposiciones de larga duración (al menos 15 años expuesto), las asociaciones mencionadas anteriormente aunque perdieron la significación estadística en su mayoría se mantuvieron o se aumentaron ligeramente, excepto para los Disolventes Hidrocarburos aromáticos en los cuales la asociación disminuyó (los datos no se muestran).



Tabla 15. Principales resultados para ocupación y cáncer de páncreas. Ambos sexos. Al menos 1 año trabajado en la ocupación referida:

Cód CNO-94*†	Literales de ocupaciones	Todos los cánceres de páncreas		Variedad Ade. Ductal	
		Ca/Co (161/455) NPE‡	OR (95% IC)§	Ca/Co (76/455) NPE‡	OR (95% IC)§
4	Empleados de tipo administrativo	8/20	0.97 (0.39-2.38)	5/20	1.05 (0.35-3.13)
43	Auxiliares administrativos sin tareas de atención al público no clasificados anteriormente	6/15	0.95 (0.34-2.67)	4/15	1.05 (0.30-3.59)
50	Trabajadores de los servicios de restauración	6/15	1.15 (0.42-3.11)	3/15	1.23 (0.33-4.62)
502	Camareros, bármanes y asimilados	5/7	2.38 (0.70-8.00)	3/7	2.90 (0.67-12.39)
60	Trabajadores cualificados en actividades agrícolas	30/76	1.09 (0.64-1.86)	10/76	0.93 (0.42-2.04)
601	Trabajadores cualificados por cuenta propia en actividades agrícolas	27/72	1.02 (0.59-1.76)	9/72	0.86 (0.38-1.93)
793	Trabajadores de la industria textil, la confección y asimilados	4/16	0.57 (0.17-1.83)	1/16	0.34 (0.04-2.82)
7931	Preparadores de fibra	3/5	1.49 (0.32-6.85)	1/5	1.03 (0.10-10.66)
836	Operadores de máquinas para fabricar productos textiles artículos de piel y de cuero	5/19	0.74 (0.26-2.09)	4/19	1.15 (0.35-3.71)
8366	Operadores de máquinas para la fabricación del calzado	2/9	0.74 (0.14-3.73)	2/9	1.62 (0.31-8.27)

* CNO-94: Clasificación Nacional de Ocupaciones 1994 (adaptada de ISCO 1988). Se incluyen solo los códigos con al menos cinco casos o controles expuestos para todas las histologías. † Una persona puede estar incluida en más de una ocupación. ‡ NPE: Número de pacientes expuestos para Casos y Controles. § OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza. Ind.: Indeterminado (Incuantificable). Ajustado por edad, provincia, nivel de estudios, consumo de alcohol y tabaco. La categoría de referencia incluye todos las demás ocupaciones

Tabla 16. Principales resultados para ocupación y cáncer de páncreas. Hombres. Al menos 1 año trabajado en la ocupación referida:

Cód CNO- 94*†	Literales de ocupaciones	Todos los cánceres de páncreas		Variedad Ade. Ductal	
		Ca/Co (96/285) NPE‡	OR (95% IC)§	Ca/Co (47/285) NPE‡	OR (95% IC)§
50	Trabajadores de los servicios de restauración	5/9	1.82 (0.56-5.86)	3/ 9/	2.69 (0.63-11.35)
502	Camareros, bármanes y asimilados	4/6	2.32 (0.60-9.05)	3/6	3.71 (0.80-17.14)
60	Trabajadores cualificados en actividades agrícolas	27/70	1.13 (0.63-2.01)	8/70	0.85 (0.35-2.06)
601	Trabajadores cualificados por cuenta propia en actividades agrícolas	24/66	1.04 (0.58-1.88)	7/66	0.76 (0.30-1.92)
72	Trabajadores de acabado de construcciones y asimilados; pintores y otros asimilados	8/13	2.66 (0.99-7.17)	5/13	3.58 (1.03-12.44)
723	Electricista de construcción y asimilado	3/3	3.98 (0.71-22.12)	1/3	1.78 (0.12-24.75)
724	Pintores, barnizadores, empapeladores y asimilados	3/4	2.77 (0.56-13.68)	2/4	4.77 (0.71-32.03)
742	Mineros, canteros, pegadores y labrantes de piedras	3/4	2.77 (0.57-13.53)	3/4	8.14 (1.55-42.68)
76	Mecánicos y ajustadores de maquinaria y equipos eléctricos y electrónicos	11/ 15	2.84 (1.18-6.83)	7/15	3.61 (1.24-10.)
761	Mecánicos y ajustadores de maquinaria	8/ 15	1.75 (0.68-4.5)	4/ 5	1.68 (0.48-5.86)
7611	Mecánicos y ajustadores de vehículos de motor	2/5	0.87 (0.15-5.07)	1/5	1.08 (0.11-10.52)
7613	Mecánicos y ajustadores de maquinaria agrícola e industrial	6/10	2.42 (0.79-7.35)	3/10	2.17 (0.49-9.65)
793	Trabajadores de la industria textil, la confección y asimilados	4/7	1.57 (0.42-5.91)	1/7	0.79 (0.08-7.80)
7931	Preparadores de fibra	3/3	3.42 (0.62-18.71)	1/3	1.77 (0.128-24.63)
81	Operadores de instalaciones industriales fijas y asimilados	6/17	1.22 (0.43-3.41)	1/17	0.38 (0.04-3.16)
812	Operadores en instalaciones para la obtención y transformación de metales	3/8	1.90 (0.46-7.90)	1/8	1.16 (0.12-11.00)
814	Operadores en instalaciones para el trabajo de la madera y la fabricación de papel	2/4	1.94 (0.31-11.99)	0/4	Ind
8141	Operadores de serrerías, de máquinas de contrachapado y en instalaciones conexas para el tratamiento de la madera	2/ 3	2.38 (0.35-16.17)	0/3/	Ind
831	Operadores de máquinas para trabajar metales y otros productos minerales	4/5	3.20 (0.78-13.01)	3/5	4.22 (0.84-21.04)
8311	Operadores de máquinas herramientas	2/4	1.86 (0.31-11.05)	1/ 4/	1. 57 (0.15-16.54)
86	Conductores de vehículos para el transporte urbano o por carretera	12/26	1. (0.68-3.20)	7/ 26	1.56 (0.58-4.14)
863	Conductores de camiones	7/ 10	2.45 (0. 84-7.09)	5/10	3.46 (1.01-11.83)

* CNO-94: Clasificación Nacional de Ocupaciones 1994 (adaptada de ISCO 1988). Se incluyen solo los códigos con al menos cinco casos o controles expuestos para todas las histologías. † Una persona puede estar incluida en más de una ocupación. ‡ NPE: Número de pacientes expuestos para Casos y Controles. § OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza. Ind.: Indeterminado (Incuantificable). Ajustado por edad, provincia, nivel de estudios, consumo de alcohol y tabaco. La categoría de referencia incluye todos las demás ocupaciones

Tabla 17. Principales resultados para ocupación y cáncer de páncreas. Mujeres. Al menos 1 año trabajado en la ocupación referida:

Cód CNO- 94*†	Literales de ocupaciones	Todos los cánceres de páncreas		Variedad Ade. Ductal	
		Ca/Co (65/170) NPE‡	OR (95% IC)§	Ca/Co (29/170) NPE‡	OR (95% IC)§
4	Empleados de tipo administrativo	4/3	4.39 (0.65-29.26)	3/3	6.95 (0.78-61.58)
43	Auxiliares administrativos sin tareas de atención al público no clasificados anteriormente	4/1	14.20 (1.16-173.67)	3/1/170	17.46 (1.17-259.27)
836	Operadores de máquinas para fabricar productos textiles artículos de piel y de cuero	5/10	1.32 (0.40-4.36)	4/10	2.10 (0.55-7.98)
8366	Operadores de máquinas para la fabricación del calzado	2/4	1.24 (0.16-9.45)	2/4	2.43 (0.31-18.63)
9110	Empleados domésticos y otro personal de limpieza de interior de edificios	1/4	0.93 (0.09-9.12)	1/4	1.85 (0.19-17.70)
9111	Amas de Casa (rubrica inventada)	54/129	2.55 (1.02-6.34)	22/129	1.89 (0.60-5.99)
912	Personal de limpieza de oficinas, hoteles y otros trabajadores asimilados	2/7	0.64 (0.12-3.46)	2/7	1.73 (0.30-9.78)
9121	Personal de limpieza de oficinas, hoteles (camareras de piso) y otros establecimientos similares	2/6	0.76 (0.13-4.34)	2/6	1.97 (0.33-11.72)

* CNO-94: Clasificación Nacional de Ocupaciones 1994 (adaptada de ISCO 1988). Se incluyen solo los códigos con al menos cinco casos o controles expuestos para todas las histologías. † Una persona puede estar incluida en más de una ocupación. ‡ NPE: Número de pacientes expuestos para Casos y Controles. § OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza. Ind.: Indeterminado (Incuantificable). Ajustado por edad, provincia, nivel de estudios, consumo de alcohol y tabaco. La categoría de referencia incluye todos las demás ocupaciones

Tabla 18. Antecedentes laborales medidos con la matriz de exposición laboral FINJEM y riesgo de cáncer de páncreas. Ambos sexos. Al menos 1 año de exposición:

Agentes	Nivel de Exposición*	Todos los cánceres de páncreas				Adenocarcinoma Ductal			
		Ca/Co (161/455) NPE†	OR‡	(IC	95%)	Ca/Co (76/455) NPE†	OR‡	(IC	95%)
AGENTES QUIMICOS									
Algún tipo de pesticida§	Bajo ($\leq 0.018 \text{ mg/m}^3$)*	25/72	0,99	0,57	1,72	9/72	0,87	0,39	1,97
	Alto ($> 0.018 \text{ mg/m}^3$)*	5/4	3,54	0,83	15,21	1/4	2,16	0,21	22,32
Algún tipo de disolvente hidrocarburo¶	Bajo ($\leq 12.58 \text{ ppm}$)	15/33	1,44	0,73	2,84	10/33	2,27	1,00	5,12
	Alto ($> 12.58 \text{ ppm}$)	2/10	0,77	0,16	3,72	1/10	0,62	0,07	5,41
Algún tipo de disolvente hidrocarburo_recodificado¶	Bajo (<i>Bajo en alguno de los subtipos siguientes</i>)	8/17	1,42	0,56	3,62	4/17	1,56	0,46	5,31
	Alto (<i>Alto en alguno de los subtipos siguientes</i>)	9/26	1,22	0,54	2,75	7/26	2,04	0,80	5,18
Disolventes hidroc alifáticos y alicíclicos.	Bajo ($\leq 9.10 \text{ ppm}$)	12/23	1,65	0,76	3,59	7/23	2,19	0,83	5,79
	Alto ($> 9.10 \text{ ppm}$)	3/13	0,87	0,23	3,28	3/13	1,69	0,42	6,70
Disolventes hidroc aromáticos.	Bajo ($\leq 17.65 \text{ ppm}$)	7/18	1,27	0,49	3,29	6/18	2,70	0,95	7,64
	Alto ($> 17.65 \text{ ppm}$)	1/8	0,41	0,05	3,46	0/8	Ind		
Disolventes hidroc clorados.	Bajo ($\leq 0.83 \text{ ppm}$)	1/5	0,86	0,09	7,84	1/5	1,17	0,11	12,26
	Alto ($> 0.83 \text{ ppm}$)	5/8	1,99	0,62	6,42	4/8	4,11	1,11	15,23
Otros disolventes orgánicos	Bajo ($\leq 11.49 \text{ ppm}$)	4/10	1,06	0,31	3,65	3/10	1,94	0,46	8,17
	Alto ($> 11.49 \text{ ppm}$)	2/11	0,60	0,12	2,90	2/11	1,13	0,22	5,79
Formaldehido	Bajo ($\leq 0.014 \text{ ppm}$)	27/79	0,90	0,53	1,55	9/79	0,75	0,34	1,70
	Alto ($> 0.014 \text{ ppm}$)	6/24	0,79	0,30	2,08	3/24	0,88	0,24	3,23
Hidrocarburos Policíclicos Aromáticos	Bajo ($\leq 0.15 \text{ } \mu\text{g/m}^3$)	6/10	1,63	0,55	4,81	3/10	1,43	0,34	6,02
	Alto ($> 0.15 \text{ } \mu\text{g/m}^3$)	8/16	1,73	0,67	4,42	4/16	1,71	0,49	5,95

Tabla 18. Continuación.

Agentes	Nivel de Exposición*	Todos los cánceres de páncreas				Adenocarcinoma Ductal			
		Ca/Co (161/455) NPE†	OR‡	(IC	95%)	Ca/Co (76/455) NPE†	OR‡	(IC	95%)
Benzo(a)pireno	Bajo ($\leq 0.012 \mu\text{g}/\text{m}^3$)	6/11	1,53	0,53	4,44	3/11	1,39	0,33	5,78
	Alto ($>0.012 \mu\text{g}/\text{m}^3$)	8/15	1,82	0,70	4,71	4/15	1,76	0,50	6,15
Mezcla de aceites	Bajo ($\leq 1.79 \text{ mg}/\text{m}^3$)	8/7	2,87	0,98	8,35	5/7	3,26	0,91	11,65
	Alto ($>1.79 \text{ mg}/\text{m}^3$)	3/10	0,89	0,23	3,50	1/10	0,39	0,04	3,49
Emisiones de motores diesel	Bajo ($\leq 0.46 \text{ mg}/\text{m}^3$ dióxido de nitrógeno)	14/31	1,49	0,72	3,08	10/31	2,40	1,00	5,73
	Alto ($>0.46 \text{ mg}/\text{m}^3$ dióxido de nitrógeno)	8/15	1,88	0,72	4,90	4/15	2,08	0,58	7,38
Emisiones de motores de gasolina	Bajo ($\leq 6.92 \text{ mg}/\text{m}^3$ monóxido de carbono)	11/26	1,38	0,62	3,07	7/26	1,66	0,63	4,43
	Alto ($>6.92 \text{ mg}/\text{m}^3$ monóxido de carbono)	8/15	1,85	0,71	4,80	4/15	1,88	0,53	6,62
Gasolina	--	8/15	1,78	0,69	4,60	4/15	1,73	0,50	6,02
Emisiones de alquitrán	--	0/4	Ind			0/4	Ind		
	--								
Humo de tabaco ambiental	Bajo (≤ 0.119 [basado en una puntuación 0-2])	38/145	0,72	0,44	1,15	20/145	0,76	0,40	1,45
	Alto (>0.119 [basado en una puntuación 0-2])	21/38	1,60	0,84	3,06	10/38	1,39	0,58	3,31
Amianto	Bajo ($\leq 0.26 \text{ fibras}/\text{cm}^3$)	31/75	1,30	0,77	2,18	18/75	2,09	1,05	4,13
	Alto ($>0.26 \text{ fibras}/\text{cm}^3$)	3/11	0,84	0,22	3,20	3/11	2,33	0,57	9,
Cadmio	--	1/6	0,48	0,05	4,31	0/6	Ind		
Níquel	Bajo ($\leq 0.99 \mu\text{g}/\text{m}^3$)	11/27	1,40	0,64	3,08	4/27	1,01	0,31	3,26
	Alto ($>0.99 \mu\text{g}/\text{m}^3$)	4/13	0,93	0,28	3,08	1/13	0,30	0,04	2,61

Tabla 18. Continuación.

Agentes	Nivel de Exposición*	Todos los cánceres de páncreas				Adenocarcinoma Ductal			
		Ca/Co (161/455) NPE†	OR‡	(IC	95%)	Ca/Co (76/455) NPE†	OR‡	(IC	95%)
Plomo	Bajo ($\leq 0.237 \mu\text{mol/l}$)	17/49	1,02	0,54	1,90	7/49	0,76	0,31	1,86
	Alto ($>0.237 \mu\text{mol/l}$)	4/12	1,54	0,46	5,17	2/12	1,24	0,24	6,46
Compuestos cromados	Bajo ($\leq 4.35 \mu\text{g/m}^3$)	13/29	1,62	0,77	3,41	4/29	0,89	0,28	2,85
	Alto ($>4.35 \mu\text{g/m}^3$)	4/11	1,10	0,32	3,71	1/11	0,34	0,04	2,93
Compuestos sulfurosos volátiles	Bajo ($\leq 0.025 \text{ ppm}$)	27/67	1,06	0,61	1,84	9/67	0,86	0,38	1,94
	Alto ($>0.025 \text{ ppm}$)	5/27	0,55	0,20	1,54	1/27	0,26	0,03	2,03
Polvo de pieles	--	2/12	0,49	0,10	2,34	2/12	1,07	0,22	5,22
	--								
Polvo textil	--	4/20	0,45	0,15	1,40	2/20	0,51	0,11	2,36
	--								
Polvo de madera	Bajo ($\leq 0.99 \text{ mg/m}^3$)	2/10	0,58	0,12	2,82	0/10	Ind		
	Alto ($>0.99 \text{ mg/m}^3$)	0/6	Ind			0/6	Ind		
Polvo de polímeros sintéticos	Bajo ($\leq 0.52 \text{ mg/m}^3$)	5/16	0,79	0,27	2,33	3/16	0,89	0,23	3,42
	Alto ($>0.52 \text{ mg/m}^3$)	4/6	2,22	0,58	8,48	3/6	4,00	0,86	18,62
AGENTES FISICOS									
Frio	Bajo ($\leq 16\% \text{ horas de trabajo}$)	69/196	0,89	0,55	1,43	33/196	1,01	0,53	1,91
	Alto ($>16\% \text{ horas de trabajo}$)	3/20	0,37	0,10	1,40	0/20	Ind		
Calor	Bajo ($\leq 2.5\% \text{ horas de trabajo}$)	35/103	0,96	0,59	1,56	10/103	0,58	0,28	1,24
	Alto ($>2.5 \text{ horas de trabajo}$)	8/17	1,32	0,52	3,34	5/17	2,23	0,73	6,78
Radiaciones ionizantes	--	3/2	4,73	0,72	30,88	3/2	15,19	2,12	109,15
	--								

Tabla18. Continuación.

Agentes	Nivel de Exposición*	Todos los cánceres de páncreas				Adenocarcinoma Ductal			
		Ca/Co (161/455) NPE†	OR‡	(IC	95%)	Ca/Co (76/455) NPE†	OR‡	(IC	95%)
Campos magnéticos de baja frecuencia	Bajo ($\leq 0.52 \mu T/24h$)	24/74	0,98	0,57	1,68	11/74	0,85	0,41	1,79
	Alto ($>0.52 \mu T/24h$)	1/12	0,27	0,03	2,16	0/12	Ind		
AGENTES ERGONOMICOS									
Percepción de carga de trabajo físico	Bajo (≤ 0.56 [basado en una puntuación 0-2])	54/159	0,97	0,60	1,57	29/159	1,17	0,62	2,18
	Alto (>0.56 [basado en una puntuación 0-2])	32/96	0,86	0,48	1,54	10/96	0,73	0,31	1,71
Trabajo sedentario**	Bajo (≤ 0.62 [basado en una puntuación 0-2])	4/10	1,08	0,31	3,77	3/10	1,28	0,30	5,40
	Alto (>0.62 [basado en una puntuación 0-2])	12/28	1,36	0,64	2,92	7/28	1,44	0,56	3,74

* Los niveles de exposición Bajo y Alto están basados en el producto de la probabilidad por la intensidad de exposición para cada agente (ver texto para mayores detalles). † NPE: Número de pacientes expuestos para Casos y Controles ‡ OR: Odds Ratio; IC: Intervalo de Confianza. Ind.: Indeterminado (Incuantificable). Ajustado por edad, provincia, nivel de estudios, consumo de alcohol y tabaco. La categoría de referencia incluye todos las demás exposiciones. § Incluye exposición a alguno de los siguientes pesticidas: insecticidas, herbicidas y fungicidas. ¶ Incluye hidrocarburos disolventes alifáticos, alicíclicos, aromáticos, o clorados. ** Trabajo hecho principalmente en posición sentada.



VI Discusión

VI DISCUSIÓN

VI.A EXPOSICIONES LABORALES Y CÁNCERES A ESTUDIO

VI.A.1 EXPOSICIONES LABORALES Y CÁNCER DE ESÓFAGO.

Tras controlar por los dos factores de riesgo más importantes para el cáncer de esófago (CE), tabaco y alcohol, y a pesar del escaso número de sujetos expuestos, hemos encontrado asociaciones significativas para categorías ocupacionales que incluyen camareros y mineros respecto al resto de profesiones para la variedad de células escamosas, y para “carpinteros”, “electricistas” y “ganaderos” respecto a la variedad adenocarcinoma. En cuanto a exposiciones laborales específicas hemos encontrado incrementos del riesgo significativos para exposición a “Radiaciones Ionizantes” respecto a la variedad de células escamosas, y para “Compuestos Sulfurosos Volátiles”, “Plomo” y “Disolventes Hidrocarburos” respecto a la variedad de adenocarcinoma de Esófago. Asimismo hemos encontrado para el global de CE con confirmación histológica un incremento del riesgo de 3.5 veces en relación a la exposición a amianto, la exposición mas frecuente en nuestro análisis.

La investigación pidemiológica laboral en relación al CE es realmente escasa, siendo además los resultados de los pocos estudios publicados en su mayoría contradictorios. Sin embargo, algunos de nuestros resultados son apoyados parcialmente por la literatura internacional.

Dos estudios casos y control desarrollados en Canada y Suecia (Parent et al. 2000; Engel et al. 2002, Jansson et al. 2006) han encontrado asociaciones en trabajadores de servicios de restauración, en los que se incluian cocineros, barmanes y asimilados, tras ajustar asimismo por consumo de tabaco y alcohol. Otros estudios don diferentes diseños también han corroborado esta asociación (Andersen et al. 1999; Olsen y Jensen 1987; Dimich-Ward et al. 1988; Andersen et al. 1989; Chow et al. 1995). Por el contrario, es plausible que el efecto de una confusión residual del tabaco y alcohol (o el hecho de beber mas alcohol de lo indicado en las entrevistas) explique en parte las asociaciones encontradas, aun cuando su efecto ha sido controlado en nuestro análisis. Tampoco se puede descartar que la exposición permanente al humo del tabaco ambiental no haya jugado un papel en estas asociaciones. Nuestros resultados apoyarían parcialmente esta hipótesis, pues el analisis con FINJEM mostró un ligero aumento del riesgo no significativo en relación a la exposición a humo de tabaco ambiental (OR 1.72).

Respecto a una posible asociación en mineros, un estudio llevado a cabo por Belli et al

en 1989 reportó por primera vez un exceso de mortalidad en mineros italianos de plomo, zinc y oro. Otros estudios también han encontrado asociaciones positivas para exposición a sílice (Pan et al. 1999; Tsuda et al. 2001; Yu et al. 2005) apoyando nuestros resultados. Por el contrario los mineros potencialmente pueden ser un colectivo con un mayor hábito tabáquico y enólico. Si nuestros resultados en mineros son reales (debidos a exposiciones laborales) o no (debidos por ejemplo a una confusión residual por un control incompleto del hábito tabáquico) es un tema que creemos debería de esclarecerse en futuras investigaciones.

Respecto a nuestra asociación en Carpinteros, Minder y Beerporizek en el año 1992 ya documentaron una asociación en carpinteros y trabajadores de la madera. Mas recientemente otro estudio casos y controles ha mostrado una asociación positiva para la exposición a polvo de madera respecto a la variedad de células escamosas (Jansson et al. 2006). Sin embargo la evidencia de asociación esta lejos de ser consistente debido a estudios con resultados contradictorios (Parent et al. 2000; Gustavsson et al. 1998)

Según nuestro conocimiento, nuestras asociaciones encontradas para “Ganaderos”, “electricistas” y “trabajadores de la industria de la piel y del calzado” no son apoyadas por la literatura, por lo que no podemos descartar que no se traten de resultados falsos positivos, debidos al azar.

En lo relativo a exposiciones laborales específicas, la exposición a amianto fue la mas prevalente entre nuestros casos (N=68). Encontramos una asociación elevada significativa para la exposición alta según FINJEM al amianto (OR 3.5). Esta asociación estuvo basada en 3 casos y 7 controles. En casos, las ocupaciones que FINJEM consideró como altamente expuestas a amianto fueron: “Carpinteros (excepto carpinteros de estructuras metálicas) (Rúbrica 7133)”, N=4; “Mineros, canteros y asimilados (Rúbrica 7421)”, N=3; “peones de las industrias manufactureras (Rúbrica 9700)”, N=1. En controles, 4 fueron “Carpinteros (Rúbrica 7130)”; 2 fueron “Mineros (Rubrica 7421)”, y uno “Otros trabajadores diversos de acabado de construcciones (Rúbrica 7299)”. En España no existen minas de amianto y el amianto ha sido menos utilizado en la construcción en España que en Finlandia (un país donde las condiciones climatológicas son mas duras y donde se necesita un mayor aislamiento) lo cual podría reflejar diferentes patrones de exposición al amianto entre los trabajadores finlandeses y los españoles. Asi pues, FINJEM probablemente no tenga validez suficiente para clasificar exposición a amianto en España. Esto hace pues que haya que interpretar nuestra asociación encontrada con cautela. Los estudios internacionales sobre Amianto y CPE muestran resultados mixtos (Gustavsson et al. 1998; Kang et al. 1997; Selikoff et al. 1979; Jansson et al. 2005; Goodman et al. 1999).

En lo concerniente a nuestra asociación entre la variedad de células escamosas y las radiaciones ionizantes, debido al escaso número de controles expuestos, no fue posible categorizar la exposición en alta y baja. El cáncer de esófago (principalmente la variedad de células escamosas) esta bien documentado como cancer secundario en pacientes oncológicos tras el tratamiento coadyudante de los cánceres de mama con radioterapia (Zablotska et al. 2005; Salminen et al. 2006). Sin embargo la relación epidemiológica laboral ha sido pobremente estudiada a nivel internacional (Gilbert et al. 1993; Weiderpass et al. 2003).

Hemos encontrado un aumento significativo del riesgo de adenocarcinoma en relación a la exposición a “Compuestos Sulfurosos Volátiles”, los cuales incluyen Dioxido de Sulfuro, Sulfito de Hidrógeno, Mercaptanos, Dimetil-Sulfitos y Dimetil-Disulfitos. La literatura internacional al respecto nuevamente es escasa. El Dioxido de Sulfuro es un compuesto químico muy comúnmente utilizado en la producción de la pasta de papel. Un estudio de mortalidad Canadiense publicado en 1997 (Band et al. 1997) mostró una razón de Mortalidad Estandarizada Significativa cohortes en una cohorte de trabajadores de la industria del papel Sin embargo, cuando los autores publicaron los datos de incidencia de cáncer de esófago en 2001 la asociación no se confirmó, atribuyendo la discrepancia a una misclasificación diagnóstica entre el cáncer de esófago y el de estómago tras el uso de datos morfológicos y topográficos mas precisos (Band et al. 2001). Asimismo, un reciente estudio de cohortes de 5.613 trabajadores de la industria del papel procedentes de 12 paises diferentes desarrollado por la IARC no encontró un aumento de mortalidad en relación a la exposición específica a Dioxido de Sulfuro (Lee et al. 2002). La mayoría de casos expuestos a compuestos volátiles sulfurosos en nuestro estudio son trabajadores de la industria química, del metal o de fundiciones, sienda esta exposición muy comun entre los trabajadores de dichas industrias. La mayoría de los estudios epidemiológicos laborales sobre el cáncer de esófago en estos colectivos no muestran asociaciones positivas, pero un estudio Suizo basado en certificados de defunción, si bien no encontró asociación para el resto de profesiones relacionadas con la industria metalúrgica, encontró una asociación positiva para trabajadores de fundiciones (Minder 1992). Otro estudio histórico de cohortes, encontró asimismo una razón de mortalidad estandarizada significativa en estos trabajadores en Nueva Zelanda (Firth et al 1999). Esto apoyaría de algún modo nuestra asociación.

Por otro lado, las actividades en las ocupaciones mencionadas implican otras exposiciones multiples diferentes como Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos, anilinas, humos metálicos o incluso amianto o compuestos clorados lo cual implica una alta correlación de la exposición entre estos compuestos y los “Compuestos Sulfurosos

Volátiles”, que podría hacer que nuestra asociación fuera un falso positivo. Con todo, a pesar de la posible alta correlación de la exposición y de que esta solo se apoya parcialmente en estudios previos, creemos que la asociación entre el adenocarcinoma y los “Compuestos Sulfurosos Volátiles” podría merecer una atención en el futuro.

Respecto a nuestra asociación entre el adenocarcinoma y la exposición laboral a plomo, según nuestro conocimiento no hemos encontrado ningún estudio específico para este agente. En cuanto a estudios ocupacionales, si que existen estudios en colectivos como pinteros (Chen y Seaton 1998) o mineros (Belli et al. 1989) que podrían apoyar nuestra asociación.



VI.A.2 EXPOSICIONES LABORALES Y CÁNCER DE ESTÓMAGO.

Hemos encontrado asociaciones positivas significativas en categorías ocupacionales que incluyen “cocineros” y “trabajadores relacionados con la madera”, con la “industria alimenticia” así como en “marineros” respecto a la variedad adenocarcinoma difuso, y en “Mineros” para la variedad adenocarcinoma intestinal.

Respecto a exposiciones específicas, hemos observado asociaciones significativas para “Plaguicidas”, “Polvo de madera” exposición a “Campos Electromagnéticos de baja frecuencia” respecto a la variedad adenocarcinoma difuso, y para “amianto” y “radiaciones ionizantes” respecto a la variedad adenocarcinoma intestinal.

Algunas de nuestras asociaciones son apoyadas parcialmente por los estudios internacionales, pero son muy pocos los estudios que corroboran nuestras asociaciones por tipo histológico pues la mayoría de los estudios epidemiológicos laborales han estudiado el global de cáncer de estómago si diferenciar entre las variedades adenocarcinoma intestinal y difuso.

La evidencia epidemiológica laboral en cuanto al cáncer de estómago se ha focalizado hacia las ocupaciones con exposición a diferentes tipos de polvos (Raj et al. 2003; Cocco et al. 1996), encontrando algunos estudios importantes resultados positivos principalmente respecto a polvos minerales (particularmente polvo de carbon) (Sjodahl et al. 2007; Wright et al. 1988; Gonzalez et al. 1991; Coggon et al. 1990; Romundstad et al. 2001; Tsuda et al. 2001; Aragonés et al. 2002), polvos metálicos y polvo de madera (Arias et al. 2005; Jansson et al. 2005; Engel et al. 2002; Gonzalez et al. 1991; Siemiatycki et al. 1986; Dubrow et al. 1984; Milham et al. 1983). Las partículas insolubles del polvo procedentes de los pulmones tras ser estas inhaladas, llegarían finalmente a la vía digestiva a través del aclaramiento del moco al ser este tragado. En el estómago estos agentes actuarían como irritantes, promotores, o carcinógenos directamente (Moshhammer y Neuberger 2004; Cocco et al. 1996). En el único estudio publicado en nuestro país según nuestro conocimiento sobre Exposiciones Laborales y cáncer de estómago, Gonzalez et al. (1991) tras ajustar por nivel socio-profesional y hábitos dietéticos, encontraron un aumento del riesgo no significativo en carpinteros y ebanistas (OR 1.76) así como un asociación al borde de la significación estadística para ocupaciones asociadas a exposición a sílice y otros polvos minerales: OR 1.80; IC95% [0.90-3.59]. Nuestros resultados, tras ajustar por sexo, edad, provincia, nivel de estudios, tabaco y alcohol, mostraron un marcado incremento al borde de la significación estadística respecto al subtipo intestinal en en mineros, canteros y asimilados, los cuales podrían haber estado expuestos a polvos minerales de varios tipos pero muy improbablemente a carbón, dado que no hay minas de carbón en la Comunidad

Valenciana. En lo relativo a polvo de madera, hemos encontrado varias asociaciones para ocupaciones relacionadas con polvo de madera para la variedad adenocarcinoma difuso, algunas de ellas estadísticamente significativas. Además en el análisis de FINJEM, encontramos una asociación específica significativa para la exposición a polvo de madera, si bien el análisis no mostró un patrón dosis respuesta. Tomados estos resultados en conjunto, creemos que nuestros resultados hablan a favor de una relación entre el Cáncer de estómago y la exposición a polvo de en ambiente de trabajo apoyando las hipótesis previas al respecto.

El trabajar en ambientes de estrés térmico por calor o en ocupaciones con una carga física importante también ha sido previamente relacionado con el Cáncer de Estómago. De acuerdo a los resultados de estudios prospectivos de cohortes, estudios casos y controles, análisis ecológicos y estudios experimentales con animales, la responsable de tal asociación parece ser la cantidad de sal ingerida para recuperar la sal perdida en el sudor como respuesta al calor y al ejercicio físico (Ngoan et al. 2003). Nuestros resultados no muestran un aumento del riesgo para la exposición a Calor o a carga física en el trabajo evaluada según FINJEM. Sin embargo si que hemos encontrado una asociación positiva significativa en "camareros". Esta asociación podría ser explicada por un inadecuado control de la confusión, pero en lo concerniente a exposiciones laborales responsables de la misma, creemos que podría deberse en mayor medida a la exposición a estrés térmico por calor característica de este colectivo mas probablemente que a otras exposiciones laborales como podrían ser la contaminación interior derivada de los fogones con combustibles fósiles (los cuales han sido ligados con otros cánceres como el de pulmón pero no con el Cáncer de Estómago) (Lissowska et al. 2005).

En lo concerniente a plaguicidas, los estudios epidemiológicos muestran tanto resultados positivos como negativos (Jansson et al. 2006) (Raj et al. 2005) (Lee et al. 2004) (Ekstrom et al. 1999) (Cocco et al. 1996) (Morrison et al. 1992). Así pues, en un estudio casos y controles publicado por Ekstrom et al. en 1999, se encontró asociación para el adenocarcinoma con los herbicidas atribuible a la exposición a ácidos fenoxi-acéticos: OR 1.70 IC 95%[1.16-2.48]. Pero sin embargo, otro estudio casos y controles en Nebraska recientemente publicado (Lee et al. 2004), no ha encontrado ninguna asociación para adenocarcinoma de Estómago y exposición a insecticidas o herbicidas incluyendo los pesticidas clasificados como nitrosatables (capaces de formar compuestos N-nitrosos cuando reaccionan con nitratos). Aunque de forma mas inconsistente, nuestros resultados aportarían evidencia de asociación para la variedad de adenocarcinoma difuso dado que hemos encontrado asociaciones significativas para esta variedad histológica en algunas ocupaciones relacionadas con la agricultura así como en nuestro análisis con FINJEM, si

bien nuestra asociación específica para plagucidas no se mantuvo cuando el análisis se restringió a exposiciones de mas de 15 años de duración.

En hombres, hemos encontrado un aumento del riesgo significativo respecto a la variedad adenocarcinoma intestinal de cáncer de estómago para la exposición alta según FINJEM al amianto (OR 3.6). Esta asociación estuvo basada en 19 casos y 7 controles expuestos. En casos, las principales ocupaciones que FINJEM consideró como altamente expuestas a amianto fueron: “Carpinteros (excepto carpinteros de estructuras metálicas) (Rúbrica 7130)”, N=9 y “Mineros, canteros y asimilados (Rúbrica 7421)”, N=8. En controles, 2 fueron “Mineros, canteros y asimilados (Rubrica 7421)”, 5 fueron “Carpinteros (excepto carpinteros de estructuras metálicas) (Rúbrica 7130)” y uno “Peones de la construcción de edificios (Rúbrica 9602)”. En España no existen minas de amianto y el amianto ha sido menos utilizado en la contrucción en España que en Finlandia (un país donde las condiciones climatológicas son mas duras y donde se necesita un mayor aislamiento) lo cual podría reflejar diferentes patrones de exposición al amianto entre los trabajadores finlandeses y los españoles. Así pues, FINJEM probablemente no tenga validez suficiente para clasificar exposición a amianto en España. En cuanto a la evidencia epidemiológica internacional de asociación, Cocco et al. en una revisión publicada en 1996 encontraron 8 estudios con resultados positivos sobre un total de 13 estudios publicados. Posteriormente, otros estudios importantes estudios epidemiológicos han apoyado la evidencia de asociación en diferentes paises (Pang et al. 1997; Straif et al. 2000; Krstev et al. 2005). La potencial carcinogenicidad de las fibras de amianto ingeridas parece plausible, y esta evidencia de asociación tambien se vería apoyada por algunos estudios que han encontrado fibras de amianto en muestras histológicas de cánceres gastrointestinales como los de vías biliares o colon. Por otro lado classicamente han existido dudas acerca de si esta asociación no puede ser explicada por un sesgo de clasificación en la enfermedad, debido a errores en el diagnóstico de mesoteliomas peritoneales. En nuestro estudio la confirmación histológica de los casos haría inexistente este sesgo.

En lo concerniente a la exposición a Campos Electromagnéticos de Baja frecuencia, un estudio encontró una asociación positiva en mujeres finlandesas (Weiderpass et al. 2003), pero no se han reportado asociaciones en hombres según nuestro conocimiento. Nosotros hemos encontrado una asociación significativa en hombres pero únicamente en la categoría de baja exposición (por lo tanto sin un patrón dosis respuesta). En mujeres no encontramos asociación. Esto sugiere que nuestro resultado podría tratarse en realidad de un falso positivo debido al azar.

Con respecto a las radiaciones ionizantes, se ha documentado un aumento en las tasas de mortalidad en los japoneses sobrevivientes a la bomba atómica (Kay et al. 1997) y

existe una evidencia moderada para considerar a las exposiciones gamma que se producen en el lugar de trabajo, como un factor de riesgo para el cáncer de estómago (Cocco et al. 1996). Para los rayos x y alfa esta evidencia es menos consistente. Nuestros resultados al respecto no obtuvieron significación estadística: OR 3,91; IC95%[0,81-19,02], y no se mantuvieron al restringir a exposiciones de larga duración, por lo que solo apoyarían parcialmente la existencia de tal asociación.

Algunos estudios importantes han documentado un exceso de riesgo de cáncer de estómago en ocupaciones relacionadas con la industria de la alimentación (Parent et al. 1998; Burns y Swanson 1995; Boffeta et al. 2000; Aragonés et al. 2002). Nosotros hemos encontrado un aumento del riesgo significativo en “Operadores de máquinas para elaborar productos alimenticios, bebidas y tabaco (rúbrica 837 de la CNO-94)” pero no hemos encontrado asociación en “Trabajadores de la industria de la alimentación, bebidas y tabaco (rúbrica 78)”. A pesar de que algunos de los estudios citados anteriormente han hecho un esfuerzo por controlar el sesgo por confusión, diferentes investigadores han sugerido que el exceso de riesgo en este colectivo de trabajadores podría deberse en realidad a estilos de vida, Infección por *H. pylori* o factores socioeconómicos en vez de a las condiciones de trabajo. Nuestros resultados son pues difíciles de interpretar, ya que diferentes factores tanto laborales como extralaborales podrían estar involucrados en nuestra asociación.

Nuestros resultados sugieren una asociación en Marineros de cubierta de barco y asimilados respecto a la variedad adenocarcinoma difuso. Diferentes estudios han reportado asociaciones en marineros (Cocco et al. 1996; Cocco et al. 1994) y en pescadores (Aragones et al. 2002; Cocco et al. 1994; Hagmar et al. 1992; Jeyratman et al. 1987) que apoyarían nuestros resultados. Sin embargo tales asociaciones se han interpretado más relacionadas con factores dietéticos asociados (alto consumo de productos ahumados y bajo de vegetales) que con factores laborales (Raj et al. 2003).

Por último, en relación con el linfoma gástrico, a pesar de que no hemos obtenido un número de casos expuestos suficientemente grande como para obtener estimadores suficientemente precisos, nuestros resultados parecen mostrar una asociación en Zapateros y asimilados, que apoyaría otros estudios publicados con anterioridad (Cocco et al. 1996; Raj et al. 2003; Krstev et al. 2005).

VI.A.3 EXPOSICIONES LABORALES Y CÁNCER DE PÁNCREAS.

Hemos encontrado un aumento del riesgo de CPE para categorías ocupacionales que incluyen “mecánicos y ajustadores de maquinaria”, “Mineros”, “trabajadores de acabado de construcciones” y “conductores de vehículos a motor” en Hombres y “empleadas de tipo administrativo” en mujeres.

Respecto a exposiciones específicas, a pesar de que las asociaciones se han basado en un número pequeño de casos, hemos encontrado patrones dosis respuesta significativos para “Disolventes Hidrocarburos Clorados” y “Amianto”; así como aumentos del riesgo significativos para “Polvo de Polímeros sintéticos” y “radiación Ionizante”. Por último hemos encontrado asociaciones positivas para “plaguicidas” “Emisiones de motores diesel y gasolina” y la categoría general de “Disolventes Hidrocarburos”. Las asociaciones se hicieron más fuertes cuando el análisis se restringió a adenocarcinomas ductales.

La asociación entre el cáncer de páncreas y los Disolventes Hidrocarburos Clorados y sus compuestos relacionados ha sido ampliamente estudiada internacionalmente. Así pues, en un reciente metaanálisis publicado por Ojajarvi et al en el año 2000 sobre exposiciones se ha evidenciado un meta-riesgo global significativo (MRR) de 1.4 IC95%[1.0-1.8], basado en estudios de 20 poblaciones diferentes de Europa, norteamérica y Asia desarrollados entre los años 1969-1998. Un año más tarde los mismos autores profundizaron en esta asociación desarrollando un metaanálisis específico sobre cáncer de páncreas y los Disolventes Hidrocarburos Clorados. En él se encontraron riesgos significativos en estudios que evaluaban ocupaciones en las que son tareas frecuentes el desengrase de metales y la limpieza en seco de la ropa. En cuanto a agentes específicos se encontraron incrementos ligeros del riesgo de padecer CPE para el cloruro de metileno, el tricloroetileno, el tetracloroetileno, los bifenilos policlorados (PCBs en las siglas en inglés), y el cloruro de vinilo. No se encontró asociación para el tetracloruro de carbono (Ojajärvi et al. 2001). Todos estos agentes serían cancerígenos conocidos o sospechados según la IARC (IARC 2000).

En nuestro estudio no dispusimos de las herramientas necesarias para evaluar por separado diferentes tipos de Disolventes Hidrocarburos Clorados, pero acorde con la literatura internacional, hemos encontrado aumento del riesgo de padecer CPE de 2 veces en los individuos considerados como expuestos en la categoría de exposición alta a Disolventes Hidrocarburos Clorados según FINJEM. Creemos además que la evidencia de asociación es bastante consistente en nuestro estudio dado que nuestros resultados mostraron un patrón dosis respuesta significativo y se reforzaron cuando el análisis se restringió a casos confirmados histológicamente o a exposiciones de larga duración.

Algunas aminas aromáticas han sido consideradas como carcinógenas hepáticas en modelos animales y se ha sugerido que esta carcinogenicidad hepática podría trasladarse también al cáncer hepático humano (Anderson et al. 1947). Un estudio finlandés de casos y controles de base poblacional apoyaría esta hipótesis, pues encontró asociación para Disolventes Hidrocarburos Aromáticos y Alifáticos (No Clorados) evaluados a partir de una Matriz Empleo Exposición y el CPE (Kauppinen et al. 1995). Por el contrario, otro estudio de similares características desarrollado en nuestro país no confirmó esta asociación al evaluar la exposición a estos agentes con FINJEM y con la ayuda de dos expertos higienistas (Alguacil et al. 2000). El reciente metaanálisis comentado anteriormente no encontró evidencia de asociación para los Disolventes Hidrocarburos Aromáticos y solo encontró una asociación débil para los Alifáticos, $MRR=1.3$ $IC95\%[0.8-2.8]$. Nuestro estudio solo ha encontrado una asociación aislada en la categoría de exposición baja para Disolventes Hidrocarburos Aromáticos, por lo que sólo apoyarían de forma parcial la hipótesis de la existencia de tal asociación. Por último, nuestros resultados pusieron de manifiesto una asociación no significativa para la categoría general de "Disolventes Hidrocarburos" que engloba Disolventes Hidrocarburos Clorados, Aromáticos y Alifáticos. De acuerdo con los resultados al separar estos disolventes, parece lógico pensar que esta asociación sería debida principalmente a los Disolventes Hidrocarburos Clorados en vez de a los Aromáticos o Alifáticos.

Hemos encontrado una fuerte asociación significativa para "Mineros, canteros, pegadores y labrantes de piedras (Rúbrica 742)" en hombres, basada en 3 casos y 4 controles que refirieron dicha ocupación. Respecto al hábito tabaquico de estos 3 casos, uno se consideró como ex-fumador alta intensidad, uno como fumador actual alta intensidad y el otro como fumador actual de baja intensidad. De los 4 controles, dos se consideraron como no fumadores y otros dos como ex-fumadores de alta intensidad, por lo que los mineros casos fumaron más que los controles. Por otro lado, los mineros y pegadores desarrollan una amplia gama de actividades estando expuesto a diversas exposiciones como radiaciones ionizantes, amianto, mezclas de aceites, monóxido de carbono, polvo de sílice y otros polvos minerales y fibras que podrían ser los responsables de la asociación. Si nuestros resultados en mineros son reales (debidos a exposiciones laborales) o no (debidos por ejemplo a una confusión residual por un control incompleto del hábito tabaquico) es un tema difícil de esclarecer en nuestro estudio. Respecto a la evidencia de asociación entre los estudios publicados, los mineros finlandeses han sido asociados con un mayor riesgo de CPE (Partanen et al. 1994), y el metaanálisis de Ojajarvi et al. mostró un exceso de riesgo significativo para la exposición específica al polvo de sílice. Ello apoyaría de alguna manera nuestros resultados.

En hombres, y al restringir a adenocarcinoma hemos encontrado asociación elevada para la exposición alta según FINJEM al amianto (OR 7). Esta asociación estuvo basada en 3 casos y 7 controles. En casos, las ocupaciones que FINJEM consideró como altamente expuestas a amianto fueron: “Mineros, canteros y asimilados (Rúbrica 7421)”, N=2 y “pegadores (Rúbrica 7422)”, N=1. En controles, 2 fueron “Mineros, canteros y asimilados (Rubrica 7421)”, 5 fueron “Carpinteros (excepto carpinteros de estructuras metálicas) (Rúbrica 7130)” y una “Peones de la construcción de edificios (Rúbrica 9602)”. En España no existen minas de amianto y el amianto ha sido menos utilizado en la construcción en España que en Finlandia (un país donde las condiciones climatológicas son mas duras y donde se necesita un mayor aislamiento) lo cual podría reflejar diferentes patrones de exposición al amianto entre los trabajadores finlandeses y los españoles. Así pues, FINJEM probablemente no tenga validez suficiente para clasificar exposición a amianto en España. Esta hipótesis de una sobreestimación de la exposición sería apoyada por un estudio previo en relación al cáncer de páncreas, en el que mientras que los expertos higienistas consideraron a tres sujetos como expuestos a amianto, FINJEM clasificó como expuestos en la categoría alta a 15 casos y 23 controles, (Alguacil et al 2000b). Esto hace pues que haya que interpretar nuestra asociación encontrada con cautela. Los estudios internacionales sobre Amianto y CPE muestran resultados mixtos (Selikoff et al. 1981; Acheson et al. 1984; Ohlson et al. 1984; Seidman et al. 1986; Woitowitz et al. 1986; Enterline et al. 1987; Dement et al. 1994; Brown et al. 1994; Magnani et al. 1996; Tsai et al. 1996; Wilczynska et al. 1996; Kurumatani et al. 1999) y un metaanálisis que englobó todos ellos no identificó un exceso de riesgo significativo (Ojajarvi et al. 2000).

Del mismo modo hemos encontrado una asociación elevada en relación a las radiaciones ionizantes que estuvo basada en los tres casos y los 2 controles “Mineros, canteros y asimilados (Rubrica 7421)” mencionados anteriormente. Los mineros potencialmente pueden estar expuestos potencialmente a gas radón o a su progenie (^{222}Rn o sus derivados radioactivos), y también pueden estar expuestos a otras fuentes de radiación ionizante procedente de la tierra, por lo que consideramos que una misclasificación de FINJEM es menos probable. Por otro lado, las actividades en las minas implican múltiples exposiciones diferentes lo cual implica una alta correlación de la exposición entre estos compuestos y las radiaciones ionizantes, que podría hacer que nuestra asociación para radiaciones ionizantes fuera un falso positivo. Un reanálisis colaborativo de los datos de 11 cohortes de mineros bajo tierra encontró una asociación entre la exposición acumulada a radón medida semicuantitativamente y el cáncer de Páncreas. No obstante los autores interpretaron esta asociación como probablemente debida al azar (Darby et al. 1995). Los resultados en otros colectivos de trabajadores expuestos son contradictorios (Smith and toll 1981; Tolley et al. 1983; Polednak et al. 1983), y una revisión intensiva de los

estudios publicados hasta 1990 no encontró evidencia de asociación entre el cáncer de Páncreas y la exposición a radiaciones ionizantes (Committee BEIR 1990). Por contra, un estudio casos y controles finlandes de base poblacional publicado en 1995 encontró una fuerte asociación para radiación ionizante: OR 4.3 IC95%[1.6-11.4] (Kauppinen et al. 1995). Con todo, consideramos que nuestros resultados aportan modestamente una mayor evidencia de asociación entre las radiaciones ionizantes y el CPE, a pesar de la posible alta correlación de la exposición y de que nuestros resultados están basados en un escaso número de sujetos expuestos.

Según nuestro conocimiento, nuestras asociaciones sugestivas en “preparadores de fibras” y “polvo de polímeros sintéticos” no son apoyadas por estudios previos por lo que no se puede descartar que no sean falsos positivos. Nuestra asociación en “camareros y barmans” es apoyada por un estudio previo (Alguacil et al. 2003b) pero es imperativo considerar el posible efecto de una confusión residual por tabaco o alcohol a pesar de que ambos hábitos fueron controlados en el análisis. Entre las ocupaciones que clásicamente se han visto asociadas de forma leve pero estadísticamente significativa en los estudios ocupacionales de Cáncer Pancreático, destacan los “trabajadores de cuello blanco” entre los que se incluyen los empleados de tipo administrativo (Weiderpass et al. 2003; Alguacil et al. 2000a; Kernan et al. 1999; Falk et al. 1990). Estas ocupaciones comparten el hecho de que son ocupaciones sedentarias, por lo que se postuló el posible rol de la obesidad entorno a estas ocupaciones en relación al cáncer de páncreas (Friedman et al. 1993; Wolk et al. 2001). En nuestro estudio hemos encontrado una asociación significativa en mujeres administrativas, pero cuando analizamos Índice de Masa Corporal en este colectivo, las tres controles administrativas fueron más obesas que nuestro 4 casos administrativos. Por otro lado no hemos encontrado una asociación para el trabajo sedentario evaluado a través de FINJEM en nuestro estudio. Así pues no podemos descartar que esta asociación pueda ser otro falso positivo debido al azar.

Hemos encontrado asociación también en categorías ocupacionales amplias que incluyen “mecánicos y ajustadores de maquinaria” o “operadores de maquinaria” que son apoyadas por estudios internacionales (Yassi et al. 2003; Alguacil et al. 2003b; Ji et al. 1999; Mallin et al. 1989; Silverstein et al. 1988; Mur et al. 1987; Rockette et al. 1983; Maruchi et al. 1979). Estas ocupaciones incluyen un abanico de exposiciones muy heterogéneo, lo cual implica una incertidumbre a la hora de postular que agentes específicos pudieran ser los responsables de las asociaciones en esas ocupaciones. Una de las posibles exposiciones pudieran ser los PCBs o los Disolventes Hidrocarburos Clorados usados para limpiar los materiales de trabajo. De acuerdo a una revisión bibliográfica publicada por Calvert et al en 1998 otras exposiciones pudieran ser los PAHs y

nitrosaminas que incluyen los aceites minerales usados para lubricar y refrigerar la maquinaria. Un estudio casos y controles en Shanghai incluso reporto un aumento del riesgo en trabajadores relacionados con equipos electricos y electrónicos, atribuyendo la asociación a la exposición a Campos Electromagnéticos (CEM) (Ji et al. 1999). Una cohorte de mujeres finlandesas mostró asimismo un aumento del riesgo significativo para el CPE y la exposición a CEM (Weiderpass et al. 2003). Otra categoría ocupacional amplia para la cual encontramos asociación es la de “trabajadores de acabado de contrucciones” que mostro un aumento del riesgo significativo de adenocarcinoma ductal de 3.58 veces. Varios estudios apoyan esta asociación (Alguacil et al. 2000a) (Ji et al. 1999). Esta categoría ocupacional incluye principalmente pintores y electricistas en los que de igual modo los Disolventes, PCBs o CEM podrían ser los responsables. Algunos de estos agentes han sido analizados específicamente en nuestro estudio, sin embargo de ellos unicamente los disolventes Hidrocarburos Clorados mostraron un aumento del riesgo.

Los conductores de vehículos han mostrado un aumento del riesgo de CPE en hombres, especialmente los conductores de camiones. Esta asociación es consistente con los hallazgos de muchos estudios epidemiológicos (Alguacil et al. 2003b; Partanen et al. 1994; Mallin et al. 1989; Viadana et al. 1976). Nuestros resultados con FINJEM sugieren una asociación para las emisiones de motores diesel y gasolina, por lo que estos agentes podrían explicar nuestra asociación en conductores. La evidencia epidemiológica de carcinogénesis de las emisiones de motores inhaladas esta bastante documentada para algunas neoplasias como el cáncer de pulmón, pero en relación con el cáncer de páncreas esta lejos de ser consistente. Alguacil et al. encontraron en España un aumento del riesgo no significativo tanto para emisiones de motores diesel como gasolina (Alguacil et al. 2000b), pero por contra entre los miembros de la cohorte de la “American Cancer Society” los cuales estuvieron expuestos a emisiones diesel no se encontró un exceso de riesgo (Boffeta et al. 1988) y el metaanálisis mas exhaustivo publicado hasta la fecha tampoco apoyo la existencia de una asociación para las emisiones de motores diesel (Ojajarvi et al. 2000).

En relación con los plaguicidas, mientras algunos estudios han encontrado asociaciones positivas para el cáncer de páncreas (Ji et al. 2001; Alguacil et al. 2000b; Porta et al. 1999; Fryzek et al. 1997; Friedman et al. 1993), otros han mostrado resultados negativos (Cocco et al. 2000; Wong et al. 1984; Wiklund et al. 1989; Brown et al. 1992). Ciertos tipos de plaguicidas parecen estar mas relacionados: el meta-análisis de Ojajarvi et al. encontró un meta-riesgo relativo significativo para los insecticidas organoclorados (Ojajarvi et al. 2000), y el DDT (un tipo de insecticida organoclorado) ligado al CPE en varios estudios (Beard et al. 2003; Fryzek et al. 1997; Garabrant et al. 1992). Contrariamente, en

un reciente estudio casos y controles que aparentemente encontró niveles mas elevados de DDT respecto a los controles, la asociación no se mantuvo tras controlar por los niveles séricos concomitantes de PCBs (Hoppin et al. 2000). Nuestros resultados mostraron un aumento no significativo del riesgo de 3.5 veces para los considerados por FINJEM como altamente expuestos a plaguicidas en general, pero no pudimos analizar exposición a Insecticidas Organoclorados por separado. En nuestro estudio FINJEM consideró en la categoría de alta exposición a “Trabajadores cualificados por cuenta ajena en actividades agrícolas (rúbrica 602)’ y a “Operadores de serrerías, de máquinas de contrachapado”. Dado que las condiciones meteorológicas en Finlandia son diferentes a las Españolas, consideramos de nuevo que los fungicidas podrían ser usados mas intensamente para tratar la madera en Finlandia que en nuestro País, por lo que nuevamente nos surgen dudas acerca de la validez de FINJEM sin adaptarse a las condiciones españolas para la medida de la exposición a plaguicidas. En cualquier caso, hemos encontrado asociaciones no significativas en ambos grupos ocupacionales al margen del análisis con FINJEM, lo cual apoyaría de algun modo la evidencia de asociación.



VI.A.4 EXPOSICIONES LABORALES Y CÁNCERES A ESTUDIO: IMPLICACIONES DE NUESTROS RESULTADOS PARA LA PREVENCIÓN PRIMARIA.

Salvando las limitaciones de nuestro estudio, nuestros resultados sugieren que determinadas ocupaciones como camareros y mineros o exposiciones laborales como radiaciones ionizantes pueden aumentar el riesgo de la variedad de células escamosas, mientras que otras ocupaciones como carpinteros, electricistas o ganaderos o exposiciones laborales como compuestos sulfurosos volátiles o plomo pueden aumentar el riesgo de la variedad adenocarcinoma de esófago de manera específica. Otras exposiciones como el amianto podrían aumentar el riesgo en todas las histologías en conjunto.

Para estómago, las asociaciones parecen también ser diferentes en función de la variedad histológica. Las escasas asociaciones significativas que hemos encontrado se asociaron con la variedad adenocarcinoma difuso de estómago. Nuestros resultados apoyan la evidencia de asociación entre el SC y la exposición a polvo en el ambiente de trabajo o a trabajos con estrés térmico por calor sugerida en los estudios internacionales.

Respecto a páncreas, los estudios internacionales señalan la exposición a Disolventes Organoclorados como la más consistentemente asociada con el CPE. Nuestro estudio ha corroborado esta asociación en España, viéndose reforzada por tipo histológico. Otras ocupaciones y exposiciones laborales podrían aumentar el riesgo de cáncer de Páncreas según nuestros resultados, siendo nuestra asociación positiva para plaguicidas consistente asimismo con los hallazgos de otros estudios, entre ellos el único estudio que se ha llevado a cabo en nuestro país de características similares al nuestro.

Con todo, en términos cualitativos nuestros resultados sugieren que globalmente las exposiciones laborales parecen jugar un papel secundario en la etiología de los cánceres de Esófago, Estómago o Páncreas en España frente a otros factores de riesgo relacionados con estilos de vida como el tabaco o el alcohol.

Por el momento, extrapolando nuestros resultados a una óptica intervencionista en la práctica diaria en Prevención de Riesgos Laborales, además de hacer especial énfasis en la importancia de cumplir las normas de seguridad e higiene laborales, siendo los principales factores de riesgo conocidos para estos cánceres el alcohol y el tabaco, sería prudente en el contexto de la promoción de la salud en el trabajo, incidir especialmente en los trabajadores expuestos a los agentes mencionados o pertenecientes a las categorías ocupacionales anteriormente referidas (camareros, carpinteros, pintores, mineros ...), en el

abandono del hábito tabáquico y enólico, pues potencialmente pueden ser grupos de especial riesgo para estos tipos de cáncer.

Por otro lado, algunos elementos presentes en frutas y vegetales podrían proteger contra el desarrollo de cáncer a través de mecanismos de inhibición de carcinogénesis química (Willet 1998). Varios estudios sugieren que el consumo de frutas y vegetales es protector para el desarrollo de estas neoplasias, por lo que también debería aconsejarse un consumo adecuado de frutas y verduras así como evitar una dieta con exceso de calorías y rica en grasas entre estos trabajadores y, si procede, asegurarse de que estos alimentos están presentes en los comedores laborales.



VI.B CUESTIONES METODOLÓGICAS RELATIVAS A LOS ANÁLISIS CASO-CONTROL

Según nuestro conocimiento, las evidencias de una asociación para los cánceres de páncreas exocrino, esófago y estómago no son completamente consistentes para ninguna de las ocupaciones o exposiciones laborales estudiadas. Cada ocupación asociada positivamente, cuenta al menos con un estudio en el que tal relación no se encuentra. En cuanto a exposiciones a agentes concretos, o el número de estudios es insuficiente o los resultados son nuevamente contradictorios. La mayoría de estos estudios, son estudios de cohortes que se han llevado a cabo mediante cohortes de trabajadores de diferentes industrias, que podían estar vivos o muertos en el momento del estudio, y podían haber tenido más de una ocupación antes de desarrollar el cáncer. Las fuentes de información sobre el estado vital suelen ser los registros de estadísticas vitales del estado, las historias clínicas, la seguridad social, agencias de seguros que tramitan indemnizaciones, y organizaciones profesionales y sindicales. En estos estudios se suele utilizar la tasa de mortalidad estandarizada cuando se consigue disponer de información sobre personas/año, o el método de la tasa de mortalidad proporcional si no se ha conseguido dicha información. Al obtener la información del diagnóstico en registros secundarios es patente el problema de la mala clasificación en estas fuentes, mayor aún en nuestro país. Para hacerse una idea de la posible magnitud del problema de la mala clasificación del cáncer en general en nuestro país, es sugerente revisar las cifras facilitadas por el Centro Nacional de Epidemiología sobre 'tumores mal definidos' fallecidos en 1997 en España (3654 en hombres y 2646 en mujeres).

Los estudios de casos y controles son menos habituales, en muchos de ellos además, también es patente el sesgo derivado de una clasificación errónea en el diagnóstico. En nuestro estudio el análisis hemos obtenido confirmación histológica en mas del 90% de los casos de cáncer de esófago y estómago desarrollando el análisis final en estos casos con confirmación histológica por lo que la existencia de este sesgo es altamente improbable. Respecto a páncreas, en los hospitales solo una parte de las neoplasias del páncreas se confirman histológica y/o citológicamente (Gudjonsson et al. 1978, Levin et al. 1981, Mack 1982, Gudjonsson 1987, Boyle et al. 1989, Porta et al. 1996). Estas dificultades diagnósticas pueden conllevar un importante problema de mala clasificación del diagnóstico que, al mismo tiempo, pueden acarrear importantes sesgos en los resultados de las investigaciones básicas, clínicas y epidemiológicas (Selikoff et al. 1981, Lyon et al. 1989, Garabrant et al. 1991, Malats 1992, Porta et al. 1994, Silverman et al. 1996, Soler et al.

1998 y 1999, Porta et al. 2000a). Este problema es patente también en nuestro estudio, en donde solo pudimos obtener la confirmación histológica en el 50% de nuestros casos. No obstante, la identificación prospectiva de los casos y la revisión en profundidad de los diagnósticos mediante el uso de un panel de expertos para confirmar los casos de cáncer de páncreas, creemos que reduce sustancialmente el riesgo de una mala clasificación potencial en el diagnóstico (Soler et al. 1998).

Por otra parte el cáncer de páncreas exocrino y esófago son los dos cánceres con mayor mortalidad en nuestro país, por lo que si los casos no se identifican de manera prospectiva, el sesgo de supervivencia puede ser muy importante. En nuestro estudio la identificación de los casos se ha hecho de manera prospectiva. Se han intentado incluir todos los casos incidentes diagnosticados en los hospitales participantes. Es posible que un número no despreciable de ellos se hayan perdido, pudiéndose perder de alguna manera una cierta representatividad de la población base del estudio sobre la cual se pretende extrapolar los resultados. Sin embargo, las posibles pérdidas producidas en este sentido no han sido debidas al equipo investigador, pues si han existido, han tenido una causa ajena y puramente aleatoria (enfermedad, realización de cursos de doctorado u otros, docencia, no colaboración de forma puntual en el hospital). En cualquier caso la validez interna no debería verse afectada, si acaso la pérdida de tamaño muestral que podría generar una cierta imprecisión a lo sumo.

En cuanto al diagnóstico de los controles, se han definido criterios de inclusión amplios incluyendo diagnósticos a priori no relacionados con las exposiciones de interés, tratando de evitar posibles sesgos de selección que hicieran un grupo control no apropiado para realizar las comparaciones.

A los problemas de clasificación errónea de la enfermedad se pueden añadir los de clasificación errónea en la obtención de información sobre factores de riesgo. Muchos estudios basados en entrevistas directas han conseguido tasas de respuesta de tan sólo entre un 40-60% (Silverman et al. 1994, 1998; Boyle et al. 1996). En nuestro estudio tanto controles como casos se han entrevistado personalmente, logrando porcentajes de participación mayores o iguales al 80%. Por otro lado estudios importantes sobre las causas laborales del CPE, como el de Partanen et al. (1994), han obtenido su información exclusivamente de los familiares de los casos, al haber fallecido todos éstos. En nuestro estudio el 88.3 % de las entrevistas en los casos de cáncer de páncreas se han hecho personalmente en el sujeto índice (el 62.3 exclusivamente en él propio paciente y el 26% en el propio paciente con la ayuda de un familiar). Asimismo el 88.2% de las entrevistas en los casos de cáncer de Esófago y el 89.3% en los de estómago se hicieron en el sujeto índice.

Estas cifras raramente se obtienen en estudios epidemiológicos laborales, y son fruto de la rápida identificación de casos.

La asignación de los códigos CNO-94 ha sido ciega. Todo esto junto al hecho de que los casos fuesen entrevistados y reclutados de igual forma que los controles, hace que presumiblemente la mala clasificación en la exposición si existiera sea no diferencial.

En relación a los agentes específicos, hemos usado la matriz empleo exposición finlandesa FINJEM, la cual ha sido utilizada con éxito en otros países como Australia para el glioma primario, donde además, se ha hecho un estudio comparativo de esta herramienta frente a otros métodos como la valoración de la exposición por un panel de expertos higienistas, o a través de la información proporcionada por los propios sujetos entrevistados (self reports), encontrando concordancias moderadas a grandes para algunos agentes como los insecticidas o el plomo respecto al panel de higienistas (Benke et al. 2001). Además FINJEM obtuvo mejores resultados en su validación en Australia que otras evaluaciones de JEM publicadas (Gun et al. 1993). Especialmente importante es el hecho de que FINJEM se haya aplicado con éxito en nuestro país en epidemiología laboral del cáncer de páncreas (estudio PANKRAS II) (Alguacil et al. 2000b). En nuestro estudio se ha seguido el proceso de adaptación de FINJEM al estudio PANKRAS II, contando nuestro estudio además con el responsable de la adaptación de FINJEM al PANKRAS II (Juan Alguacil). Así pues, el primer paso fue construir una tabla de correspondencia entre los códigos de ocupación españoles (CNO-94) y los códigos de ocupación finlandeses. No obstante, aparte de los clásicos problemas de clasificación errónea no diferencial descritos por el uso de Matrices Empleo Exposición, debido al uso en nuestro país de una Matriz Empleo Exposición concebida para su uso en un país como Finlandia sin adaptar a las condiciones españolas, no se puede descartar una posible sobre o infra dimensión de determinadas exposiciones en nuestro estudio.

El estudio PANASOES fue diseñado como comentamos anteriormente principalmente para buscar asociaciones con la dieta y otros estilos de vida asociados en otros estudios con estos cánceres (ej. tabaco, alcohol). Por lo tanto, el caracterizar exposiciones laborales no suponía uno de los objetivos principales, por ello en el cuestionario no se recoge una historia laboral completa con un análisis detallado del puesto de trabajo o de las tareas que realizaban, ni una historia de exposición específica a una batería de agentes concretos, como es característico de los estudios epidemiológicos laborales diseñados principalmente para tales fines.

Esto hace que en nuestro estudio quepa la posibilidad de que haya habido ocupaciones que no se hayan referido, pudiendo haber ocurrido un sesgo derivado de una mala clasificación en la exposición. No obstante si que se pregunto por las dos profesiones

mas importantes desempeñadas en el pasado (entendidas como la tarea/ocupación/oficio en donde el paciente ha estado un mayor número de años del total de su vida laboral), apuntando el tiempo que estuvo trabajando el encuestado (en años). Además en caso de duda se recogía una tercera ocupación. Se recogían también los productos que de manera abierta especificaba el encuestado que utilizaba o manejaba.

En un análisis crudo de las 1297 encuestas con información laboral disponible, 916 (el 70,6% informan de sólo un trabajo). En las 381(29,4%) personas restantes se recogen al menos dos empleos con una duración mínima de un año. El hecho de que se recogan segundas ocupaciones desempeñadas al menos un año, sugiere que para el 70,6% de nuestras encuestas se recoje la historia laboral completa consistiendo presuntamente esta en solo en un empleo. Por otra parte para la población de 381 personas que refirieron mas de un empleo, sólo con las dos profesiones mas importantes, en mas del 90% (N=343) de la población se recogen historias laborales de mas de 20 años, teniendo el 50% (N=190) mas de 40 años de historia laboral recogida. Esto sugiere que a pesar de no haberse preguntado en el cuestionario una historia laboral completa, con la información recogida de hasta tres empleos mas frecuentes, se ha obtenido una aproximación de la vida laboral en los participantes válida para los objetivos de nuestro estudio.

En un estudio mas pormenorizado en este sentido respecto a cada uno de los análisis caso control:

Respecto a Esófago el 63.8% de los casos reporto una sola ocupación a lo largo de su vida, con una media de tiempo trabajado de 33,90 años. El 33,5% desempeñó 2 ocupaciones, con una media de tiempo trabajado de 37,7 años y solo un 2,7% de los casos (N=5) y un 1.8% de los controles (N=5) refirió tres ocupaciones con una media de tiempo trabajado de 37,4 años.

Respecto a estómago el 70% de los casos reporto una sola ocupación a lo largo de su vida, con una media de tiempo trabajado de 39,2 años; el 29% desempeñó 2 ocupaciones con una media de tiempo trabajado de 41,6 años en ambas ocupaciones y solo un 1% de los casos (N=4) refirió tres ocupaciones con una media de tiempo trabajado de 48,0 años.

Respecto a páncreas el 70.2% de los casos reporto una sola ocupación a lo largo de su vida, con una media de tiempo trabajado de 39,9 años; el 28,6% desempeñó 2 ocupaciones, con una media de tiempo trabajado de 39,3 años; y el resto (1,2%; N=2) refirió tres ocupaciones (media años 54,5).

Respecto a los controles, solo el 1,8% (N=5) refirió tres ocupaciones con una media de tiempo trabajado de 31.2 years en controles.

Así pues en los análisis casos de esófago, estómago y páncreas frente a los controles, las historias laborales abarcaron ms de 30 años trabajados de media y potencialmente solo 5 caso de esófago, 4 casos de estómago , 2 de páncreas y 5 controles hubieran referido una información mas detallada si se les hubiera realizado una historia laboral completa.

Por otro lado, cuanto mas exahustiva es la información que se quiere recabar, en los diseños casos y controles es mas probable que se produzca un sesgo del recuerdo, refiriendo los casos un mayor número de empleos y de exposiciones que los controles. Dadas las características del apartado sobre la historia laboral en nuestra encuesta, la existencia de este tipo de sesgo es improbable.

Asimismo, la mayoría de nuestras asociaciones se mantuvieron cuando los análisis se restringieron a ocupaciones o exposiciones de más de 15 años de duración. Es improbable que la gente no haya referido ocupaciones de 15 años en nuestro estudio, lo cual apoya nuestra hipótesis de que nuestros resultados hubieran sido muy similares si en el estudio PANASOES se hubiera recabado una historia laboral completa de los participantes.

Respecto a la variabilidad cualitativa de las ocupaciones referidas: los 185 casos de Esófago refirieron ocupaciones que se codificaron con 82 códigos diferentes a nivel de 4 dígitos de la CNO-94. Los 285 controles refirieron ocupaciones que se codificaron con 104 códigos diferentes. Los 399 casos de estómago refirieron ocupaciones que se codificaron con 114 códigos diferentes, y los 161 casos de páncreas refirieron ocupaciones que se codificaron con 68 códigos diferentes. Los 455 controles refirieron ocupaciones que se codificaron con 119 códigos diferentes. Si los casos hubieran referido una variabilidad de ocupaciones mucho mayor que los controles, simplemente por esta mayor variabilidad hubiera habido una mayor probabilidad de que los casos hubieran referido una ocupación que no estuviera entre los controles, obteniendose así asociaciones espureas no debidas a factores laborales. No obstante debido al número similar (o incluso menor en el caso de páncreas) esta posibilidad se hace improbable.

Clasicamente los estudios epidemiológicos casos y controles sobre exposiciones laborales, suelen presentar problemas de potencia estadística debido al escaso número de casos con cada exposición ocupacional. Nuestro estudio no ha sido una excepción u para algunas exposiciones laborales u ocupaciones se ha obtenido un escaso número de sujetos expuestos. Estos problemas han sido también descritos por Alguacil et al. donde fue imposible examinar algunas exposiciones publicadas en la literatura (Ojajärvi et al. 2000), como por ejemplo la exposición a disolventes organoclorados, aluminio, o radiaciones ionizantes. Debido al escaso número de sujetos expuestos tampoco se han podido explorar interacciones entre algunas ocupaciones u exposiciones y hábitos

tóxicos. Estas interacciones podrían ser particularmente relevantes para algunos agentes laborales con capacidad para actuar como promotores tumorales (Porta et al. 1997, Porta et al.1999b). Relativos a nuestros resultados, creemos que el estudio de una posible interacción entre el tabaco y categorías ocupacionales como Mineros o Camareros sería de gran interés para discernir si nuestras asociaciones se deben en realidad a una confusión residual o a una interacción (en este caso sería una asociación verdadera).

En nuestros análisis se incluyen muchas ocupaciones (se han hecho los análisis a 1,2,3 y 4 dígitos de la CNO-94) y muchos agentes FINJEM. Al hacerse el análisis además para cada tipo histológico de los diferentes tipos de cánceres analizados, se han generado un elevado número de tests de contraste, pudiendo obtenerse asociaciones espurias (Rothman y Greenland, 1998). Al elevado número de factores estudiados y pruebas realizadas se le añade además el problema del escaso número de casos y controles expuestos en algunas categorías, lo cual aumenta el riesgo de que las asociaciones encontradas sean debidas únicamente al azar. Sin embargo muchas asociaciones encontradas en nuestro estudio se corroboran con los hallazgos de estudios previos, tanto a la hora de explorar ocupaciones, como en el análisis de sustancias concretas, por lo que parece improbable que se traten de relaciones espúreas. El hecho de que algunas de las asociaciones muestren un patrón dosis-respuesta en función de la intensidad de exposición aportaría además validez a nuestros resultados.

En nuestros análisis hemos ajustado por sexo, edad, provincia, nivel de estudios como indicador de nivel socioeconómico, tabaco y alcohol, pero no hemos ajustado por otras variables relacionadas con la dieta o infección crónica por *H. Pylori* en estómago, aunque este factor no estaba disponible en nuestro estudio), o por factores relacionados con el cáncer de páncreas como Diabetes Mellitus o obesidad; por lo que es posible un incompleto control de la confusión lo que podría explicar algunas de las asociaciones encontradas en el estudio.

Creemos no obstante que el impacto en nuestras asociaciones de haber incluido las mencionadas variables hubiera sido bajo y que este sesgo es improbable que explique todas las asociaciones encontradas en nuestro estudio, especialmente las corroboradas en otros estudios publicados en diferentes geografías y poblaciones, o aquellas exposiciones para las cuales se encuentra asociación a pesar de la diferencia temporal en los estudios publicados. En este sentido Siemiatycki et al en 1988 estudiaron la importancia de la confusión por diferentes variables como el hábito tabáquico, grupo étnico y nivel socioeconómico en relación a 25 ocupaciones para el cáncer gástrico, de pulmón o vejiga. Los autores determinaron empíricamente que no mas del 15% del incremento del riesgo para las asociaciones entre ocupación y cáncer podría ser debido a

la presencia de un sesgo de confusión. Debido a la alta correlación entre las exposiciones laborales, cabría la posibilidad de haber añadido en los modelos de regresión logística factores ocupacionales, sin embargo de haberlo hecho, podríamos haber estado sobreajustando dado el número limitado de sujetos expuestos.

En contraste, en lo concerniente a las magnitudes de la asociación, hemos comparado el efecto de cada ocupación o exposición laboral, en relación con el resto de ocupaciones o exposiciones laborales (remanente que se usó como categoría de referencia o grupo de no expuestos). Así pues, es plausible que los efectos para algunas ocupaciones o exposiciones laborales sean en realidad mayores a los obtenidos, debido a la inclusión en el grupo de no expuestos de otras ocupaciones o exposiciones laborales que en realidad sí están asociadas positivamente con los cánceres a estudio y por lo tanto sí incrementan el riesgo de los cánceres a estudio.



VI.C LINEAS DE INVESTIGACION FUTURAS

Tal y como se ha ido comentando a lo largo del presente capítulo, es fundamental que algunos los resultados obtenidos en el presente trabajo se vean confirmados en futuros estudios con menores limitaciones. Algunas de las líneas que quedan abiertas y en las que se sugiere profundizar serían las siguientes:

1) Mejora en la medición de las exposiciones laborales, diseño de una matriz de exposición laboral específica para las condiciones laborales españolas o en su defecto adaptación de FINJEM a las condiciones de trabajo Españolas.

2) Control de la confusión analizando los resultados por otras variables no incluidas en nuestro estudio como las relacionadas con la dieta o infección crónica por H. Pylori en estómago o como Diabetes Mellitus u obesidad para el cáncer de páncreas.

3) Exploración de interacciones entre algunas ocupaciones o exposiciones y hábitos tóxicos. Específicamente derivado de nuestros resultados, sería de gran interés el estudio de la posible interacción entre el tabaco y categorías ocupacionales como Mineros o Camareros para discernir si nuestras asociaciones se deben en realidad a una confusión residual o a una interacción.

4) Estudio de interacciones genético-ambientales entre las exposiciones mencionadas y genes importantes como el oncogén K-ras para el cáncer de páncreas o los genes supresores de tumores como el p53 para esófago o estómago. Estos estudios se deberían llevar a cabo con un número elevado de casos, con recolección de muestras biológicas para obtener biomarcadores (tanto de efecto, como de exposición). El análisis estadístico de la información requeriría la aplicación de modelos estadísticos complejos.

5) Nuestros resultados para el cáncer de Esófago tienden a ser en su mayoría diferentes por tipo histológico, lo cual sugiere una diferente etiopatogenia para cada variedad histológica. Dado que los estudios epidemiológicos laborales que analizan los resultados por tipo histológico son escasos, especialmente para la variedad adenocarcinoma, estimamos necesario la realización nuevos estudios que analicen tanto la variedad de células escamosas como la de adenocarcinoma por separado. Los mineros respecto a células escamosas y los compuestos sulfurosos volátiles respecto adenocarcinoma (asociaciones dudosas en nuestro estudio) podrían ser objeto de una investigación mas específica para aclarar si se tratan de falsos positivos o nó.

6) Respecto a estómago, nuestros resultados tienden asimismo a ser diferentes por tipo histológico, siendo en su mayoría relacionados con la variedad adenocarcinoma difuso a

pesar de que se ha sugerido una mayor implicación de los factores ambientales en la etiopatogenia de la variedad adenocarcinoma intestinal. Por ello creemos que los estudios epidemiológicos futuros respecto al cáncer de estómago deben analizar en profundidad la implicación de factores ambientales y laborales en la carcinogénesis de ambas variedades de adenocarcinoma gástrico por separado.

7) Respecto a páncreas, algunas de nuestras asociaciones se han visto también reforzadas al restringir el análisis a adenocarcinomas ductales. No obstante nuestros resultados están basados únicamente en 76 adenocarcinomas ductales, pues en nuestro estudio únicamente conseguimos la confirmación histológica en el 50% de nuestros casos. Así pues la investigación futura en el cáncer de páncreas debe pasar por una mejora en la calidad de los estudios haciendo un esfuerzo especial por aumentar la precisión del diagnóstico.

8) En términos cualitativos nuestros resultados sugieren que globalmente las exposiciones laborales no juegan un papel principal en la etiología de estos tumores en España frente a otros factores de riesgo relacionados con estilos de vida como el tabaco o el alcohol. No obstante sería conveniente estimar los Riesgos Atribuibles Poblacionales para las diferentes exposiciones laborales con el fin de obtener aproximaciones cuantitativas del papel que los factores ocupacionales puedan jugar en la etiología de estas neoplasias, pues las exposiciones laborales son fácilmente abordables desde una óptica preventiva, y suponen una buena oportunidad para la prevención primaria.



VII Conclusiones

VII CONCLUSIONES

1. Determinadas ocupaciones como camareros y mineros o exposiciones laborales como radiaciones ionizantes pueden aumentar el riesgo de la variedad de cáncer de esófago de células escamosas.
2. Ocupaciones como carpinteros, electricistas o ganaderos o exposiciones laborales como compuestos sulfurosos volátiles o plomo pueden aumentar el riesgo de la variedad adenocarcinoma de esófago.
3. Otras exposiciones como el amianto podrían aumentar el riesgo en todas las histologías en conjunto.
4. La mayoría de las asociaciones encontradas, son en gran medida consistentes con hallazgos de otros estudios.
5. Para el cáncer de estómago, nuestros resultados tienden también a ser diferentes al restringir el análisis por tipo histológico.
6. A pesar de que se ha sugerido una mayor implicación de los factores ambientales en la etiopatogenia de la variedad adenocarcinoma intestinal, la mayoría de nuestras asociaciones significativas se encontraron en la variedad adenocarcinoma difuso de cáncer de estómago
7. Respecto a la variedad adenocarcinoma difuso de cáncer de estómago, hemos encontrado asociaciones positivas significativas en categorías ocupacionales que incluyen “cocineros”, “trabajadores relacionados con la madera”, con la “industria alimenticia” y en “marineros”; así como para “Plaguicidas”, “Polvo de madera” y exposición a “Campos Electromagnéticos de baja frecuencia”.
8. Para la variedad adenocarcinoma intestinal de cáncer de estómago, hemos observado asociaciones significativas en “Mineros”; así como para “amianto” y “radiaciones ionizantes”.
9. Nuestros resultados apoyan la evidencia de asociación entre el cáncer de estómago y la exposición a polvo en el ambiente de trabajo o a trabajos con estrés térmico por calor sugerida en los estudios internacionales.
10. Hemos encontrado una asociación positiva entre el cáncer de páncreas y ocupaciones como mecánicos y ajustadores de maquinaria o camioneros que concuerda con lo hallado en otros estudios.

11. En cuanto a exposiciones específicas, a pesar de que las asociaciones se han basado en un número pequeño de casos, hemos encontrado patrones dosis respuesta significativos para “Disolventes Hidrocarburos Clorados” y “Amianto”.

12. Hemos encontrado aumentos del riesgo significativos para “Polvo de Polímeros sintéticos” y “radiación Ionizante” y asociaciones positivas para “plaguicidas” y “Emisiones de motores diesel y gasolina”.

13. Las asociaciones se hicieron más fuertes cuando el análisis se restringió a adenocarcinomas ductales.

14. Los estudios internacionales señalan la exposición a Disolventes Organoclorados como la más consistentemente asociada con el CPE. Nuestro estudio ha corroborado esta asociación en España, viéndose reforzada por tipo histológico.

15. La asociación positiva para plaguicidas es consistente asimismo con los hallazgos de otros estudios, entre ellos el único estudio que se ha llevado a cabo en nuestro país de características similares al nuestro.

16. Para el resto de exposiciones los resultados en los estudios publicados son menos consistentes.

17. En términos cualitativos nuestros resultados sugieren que globalmente las exposiciones laborales juegan un papel secundario en la etiología de los cánceres de esófago, estómago o páncreas en España frente a a otros factores de riesgo relacionados con estilos de vida como el tabaco o el alcohol.



VIII Bibliografía

VIII BIBLIOGRAFÍA

- Acheson ED, Gardner MJ, Winter PD, *et al.* Cancer in a factory using amosite asbestos. *Int J Epidemiol* 1984;13:3–10.
- Acheson ED. What are job exposure matrices? Final report. University of Southampton (UK): Medical Research Council, Environmental Epidemiology Unit 1983, Scientific Report No.2.
- Acquavella J, Olsen G, Cole P, Ireland B, Kaneene J, Schuman S, Holden L. Cancer among farmers: a meta-analysis. *Ann Epidemiol* 1998; 8: 64–74.
- Alguacil J, Kauppinen T, Porta M, Partanen T, Malats N, Kogevinas M, *et al.* Risk of pancreatic cancer and occupational exposures in Spain. PANKRAS II Study Group. *Ann Occup Hyg* 2000a;44(5):391-403.
- Alguacil J, Kauppinen T, Porta M, Partanen T, Malats N, Kogevinas M *et al.* Risk of pancreatic cancer and occupational exposures in Spain. PANKRAS II Study Group. *Ann Occup Hyg* 2000b;44:391-403.
- Alguacil J, Porta M, Malats N, Benavides FG, Kogevinas M. Exposiciones laborales y cáncer de páncreas: una revisión de la literatura internacional. *Arch Prev Riesgos Labor* 2002a; 5: 21-9.
- Alguacil J, Porta M, Malats N, Kauppinen T, Kogevinas M, Benavides FG, Partanen T, Carrato A; PANKRAS II Study Group. Occupational exposure to organic solvents and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. *Carcinogenesis*. 2002b Jan;23(1):101-6.
- Alguacil J, Porta M, Kauppinen T, Malats N, Kogevinas M, Carrato A; PANKRAS II Study Group. Occupational exposure to dyes, metals, polycyclic aromatic hydrocarbons and other agents and K-ras activation in human exocrine pancreatic cancer. *Int J Cancer*. 2003a Nov 20;107(4):635-41.
- Alguacil J, Pollán M, Gustavsson P. Occupations with increased risk of pancreatic cancer in the Swedish population. *Occup Environ Med*. 2003b Aug;60(8):570-6.
- Amoateng-Adjepong Y, Sathiakumar N, Delzell E, Cole P. Mortality among workers at a pesticide manufacturing plant. *J Occup Environ Med* 1995; 37: 471–8.
- Andersen A, Barlow L, Engeland A, Kjaerheim K, Lynge E, Pukkala E. Work-related cancer in the Nordic countries. *Scand J Work Environ Health* 1999;25 Suppl 2:1-116.
- Andersen A, Bjelke E, Langmark F. Cancer in waiters. *Br J Cancer* 1989;60(1):112-5.
- Anderson KE, Hammons GJ, Kadlubar FF, *et al.* Metabolic activation of aromatic amines by human páncreas. *Carcinogenesis* 1997;18:1085–92.
- Anderson KE, Hammons GJ, Kadlubar FF, Potter JD, Kaderlik KR, Ilett KF, Minchin RF, Teitel CH, Chou H-C, Martin MV, Guengerich FP, Barone GW, Lang NP, Peterson LA. Metabolic activation of aromatic amines by human páncreas. *Carcinogenesis* 1997a; 18: 1085–92.
- Anderson KE, Potter JD, Mack TM. Pancreatic cancer. En: Schottenfeld D, Fraumeni FJ, eds. *Cancer epidemiology and prevention*. 2ª ed. Nueva York: Oxford University Press, 1996. p. 725-71.

- Anderson KE, Potter JD, Mack TM. Pancreatic cancer. En: Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr, eds. *Cancer epidemiology and prevention*. New York: Oxford University Press, 1996:725-71.
- Anttila A, Pukkala E, Sallmen M, Hernberg S, Hemminki K. Cancer incidence among Finnish workers exposed to halogenated hydrocarbons. *J Occup Environ Med*. 1995 Jul;37(7):797-806.
- Aragones N, Pollan M, Gustavsson P. Stomach cancer and occupation in Sweden: 1971-89. *Occup Environ Med*. 2002 May;59(5):329-37.
- Arias Bahia SH, Echenique Mattos I, Koifman S. Cancer and wood-related occupational exposure in the Amazon region of Brazil. *Environ Res*. 2005 Sep;99(1):132-40. Epub 2005 Jan 22.
- Armitage, P. and Berry, G. (1994) *Statistical Methods in Medical Research*, 3rd. ed. Blackwell, Oxford.
- Ashworth MT, McDicken IW, Southern SA, Nash JR. Human papillomavirus in squamous cell carcinoma of the oesophagus associated with tylosis. *J Clin Pathol*. 1993 Jun;46(6):573-5.
- Baffa R, Veronese ML, Santoro R, Mandes B, Palazzo JP, Rugge M, et al. Loss of FHIT expression in gastric carcinoma. *Cancer Res* 1998; 58: 4708-14.
- Band P, Le N, Fang R, Threlfall W, Astrakianakis G, Anderson J, et al. Cohort mortality study of pulp and paper mill workers in British Columbia, Canada. *Am J Epidemiol* 1997;146(2):186-94
- Band PR, Le ND, Fang R, Astrakianakis G, Bert J, Keefe A, Krewski D. Cohort cancer incidence among pulp and paper mill workers in British Columbia. *Scand J Work Environ Health*. 2001 Apr;27(2):113-9.
- Baronne J, Taioli E, Hebert RJ, Wynder EL. Vitamin supplement use risk for oral and esophageal cancer, *Nutr Cancer* 1992; 18: 31-41.
- Bashiron MS, Nugmanov SN, Kilycheva NI. Epidemiological study of oesophageal cancer in the Akhtubinsk region of the Kazakh socialist Republic. *Vopr Onkol* 1968; 14: 3-7.
- Beard J, Sladden T, Morgan G, Berry G, Brooks L, McMichael A. Health impacts of pesticide exposure in a cohort of outdoor workers. *Environ Health Perspect*. 2003 May;111(5):724-30.
- Beger HC, Büchler M, eds. *Chronic pancreatitis. Research and clinical management*. Springer Verlag, 1990.
- Belli S, Comba P, Germani D, Grignoli M, Lagorio S, Paganoni R, et al. [Mortality among lead-zinc miners in Val Seriana]. *Med Lav* 1989;80(6):467-78.
- Benamouzig R, Pigot F, Quiroga G, Validire P, Chaussade S, Catalan F, Couturier D. Human papillomavirus infection in esophageal squamous-cell carcinoma in western countries. *Int J Cancer*. 1992 Feb 20;50(4):549-52.
- Benavides FG, Segura A, Marques F, Ruiz C, Jurado A. La variable ocupación como indicador de las condiciones de trabajo. *Gac Sanit* 1994; 8: 100.
- Benke G, Sim M, Fritschi L, Aldred G, Forbes A, Kauppinen T. Comparison of occupational exposure using three different methods: hygiene panel, job exposure matrix (JEM), and self reports. *Appl Occup Environ Hyg*. 2001 Jan;16(1):84-91.

- Bernardinelli L, de Marco R, Tinelli C. Cancer mortality in an Italian rubber factory. *Br J Ind Med*. 1987 Mar;44(3):187-91.
- Blair A, Mason TJ. Cancer mortality in United States countries with metal electroplating industries. *Arch Environ Health* 1980;35:92-94
- Blair A, Petralia S, Stewart P. Extended mortality follow-up of a cohort of dry cleaners. *Ann Epidemiol* 2003;13(1):50-6.
- Blair A, Stewart P, Tolbert P, Grauman D, Moran F, Vaught J, et al. Cancer and other causes of death among a cohort of dry cleaners. *Br J Ind Med* 1990;47(3):162-8.
- Blair A. Mortality among workers in the metal polishing and plating industry, 1951-69. *J Occup Med* 1980;22:158-162
- Blot W, McLaughlin J, Fraumeni F. Esophageal Cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni J, editors. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3 ed. New York: Oxford University Press, 2006:697-706
- Bodger K, Crabtree JE. Helicobacter pylori and gastric inflammation. *Br Med Bull* 1998; 54: 139-50
- Boeing H, Frantzel R, Berger M, Berndt V, Gores W, Korner M, Lohmeier R, Menarcher A, Mahnl HF, Meinhardt M, et al. Case-control study on stomach cancer in Germany, *Int J Cancer* 1991; 47: 858-64.
- Boffetta P, Gridley G, Gustavsson P, et al. Employment as butcher and cancer risk in a record-linkage study from Sweden. *Cancer Causes Control* 2000;11:627-33.
- Boffetta P, Stellman SD, Garfinkel L. Diesel exhaust exposure and mortality among males in the American Cancer Society prospective study. *Am J Ind Med*. 1988;14(4):403-15.
- Boixeda D, San Roman AL, Erdozain JC et al. Increased incidence of helicobacter pylori in gastric cancer as shown by the rapid urease test (RUT). *Rev Esp Enf Digest* 1992: 78(suppl1).
- Bouchardy C, Clavel F, La Vecchia C, Raymond L, Boyle P. Alcohol, beer and cancer of the pancreas. *Int J Cancer* 1990; 45: 842-846.
- Bouyer, J.; Dardenne, J.; H'emon, D.: Performance of Odds Ratios Obtained with a Job-Exposure Matrix and Individual Exposure Assessment with Special Reference to Misclassification Errors. *Scand J Work Environ Health* 1995; 21:265-271.
- Boyle P, Hsieh C-C, Maisonneuve P, La Vecchia C, Macfarlane GJ, Walker AM, Trichopoulos D. Epidemiology of pancreas cancer (1988). *Int J Pancreatol* 1989;5:327-346.
- Boyle P, Maisonneuve P, Bueno de Mesquita B, Ghadirian P, Howe GR, Zatonski W, Baghurst P, Moerman CJ, Simard A, Miller AB, Przewoniak K, McMichael AJ, Hsieh CC, Walker AM. Cigarette smoking and pancreas cancer: a case-control study of the SEARCH programme of the IARC. *Int J Cancer* 1996; 67: 63-71.
- Braganza JM, Jolley JE, Lee WR. Occupational chemicals and pancreatitis: a link? *Int J Pancreatol* 1986; 1: 9-19.
- Bray F, Sankila R, Ferlay J, Parkin DM. Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 1995. *Eur J Cancer* 2002;38:99-166.
- Brennan P, Lewis S, Hashibe M, Bell DA, Boffetta P, Bouchardy C, Caporaso N, Chen C, Coutelle C, Diehl SR, Hayes RB, Olshan AF, Schwartz SM, Sturgis EM, Wei Q, Zavras AI, Benhamou S. Pooled analysis of alcohol dehydrogenase genotypes and head and neck cancer: a HuGE review. *Am J Epidemiol*. 2004 Jan 1;159(1):1-16.
- Breslow N, Day N. Statistical methods in cancer research. Volume I - The analysis of case-

- control studies. *IARC Sci Publ* 1980(32):5-338.
- Bross IDJ, Viadana E, Houten L. Occupational cancer in men exposed to dust and other environmental hazards. *Arch Environ Health* 1978; 33: 300–7.
- Brown LM, Blot WJ, Schuman SH et al. Environmental factors and high risk of esophageal cancers among men in coastal South Carolina. *JNCI* 1988; 80: 1620-1625.
- Brown DP. Mortality of workers employed at organochlorine pesticide manufacturing plants: an update. *Scand J Work Environ Health* 1992;18:155-61.
- Brown DP, Dement JM, Okun A. Mortality patterns among female and male chrysotile asbestos textile workers. *J Occup Med* 1994;36:882–8.
- Brown L, Hoover R, Silverman D, Baris D, Hayes R, Swanson G, et al. Excess incidence of squamous cell esophageal cancer among US Black men: role of social class and other risk factors. *Am J Epidemiol* 2001;153(2):114-22.
- Buiatti E, Palli D, Decarli A, Amadori D, Avellini C, Bianchi S. et al. A case control study of stomach cancer and diet in Italy: II. Association with nutrients. *Int J Cancer* 1990; 45: 896-901.
- Bulbulyan MA, Figgs LW, Zahm SH, Savitskaya T, Goldfarb A, Astashevsky S, Zaridze D. Cancer incidence and mortality among betanaphthylamine and benzidine dye workers in Moscow. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 266–75.
- Burns PB, Swanson GM. Stomach cancer risk among black and white men and women: the role of occupation and cigarette smoking. *J Occup Environ Med* 1995;37:1218–23.
- Byers T, Marshall J, Fiedler R, Zielezny M, Graham S. Assessing nutrient intake with an abbreviated dietary interview. *Am J Epidemiol*. 1985 Jul;122(1):41-50.
- Cancer facts & figures 2004. Atlanta: American Cancer Society, Inc; 2004.
- Cayuela A, Vioque J, Bolumar F. Oesophageal cancer mortality: relationship with alcohol intake and cigarette smoking in Spain. *J Epidemiol Community Health* 1991;45(4):273-6.
- Centro Nacional de Epidemiología. Mortalidad por Cáncer en España (1997) <http://cne.isciii.es/cancer/mort97.txt>.
- Centro Nacional de Epidemiología. Mortalidad por Cáncer en España (1998). Disponible en: <http://193.146.50.130/cancer/mort98.txt>.
- Centro Nacional de Epidemiología. Mortalidad por Cáncer en España (2000). Disponible en: <http://193.146.50.130/cancer/mort00.txt>.
- Chang F, Syrjanen S, Shen Q, Wang L, Syrjanen K. Screening for human papillomavirus infections in esophageal squamous cell carcinomas by in situ hybridization. *Cancer*. 1993 Nov 1;72(9):2525-30.
- Chen R, Seaton A. A meta-analysis of painting exposure and cancer mortality. *Cancer Detect Prev* 1998;22(6):533-9.
- Cheng W, Blot WJ, Chang YS, Ershow A, Yang ZT, An Q, Henderson BE, Fraumeni JF, Wang TG. Allium vegetables and reduced risk of stomach cancer. *J Ntl Cancer Inst* 1989; 81: 162-164.
- Cho J-H, Noguchi M, Ochiai A, Hirohashi. Loss of heterozygosity of multiple tumor suppressor genes in human gastric cancers by polymerase chain reaction. *Laboratory Investigation* 1996; 74: 835-41.
- Chow W, McLaughlin J, Malaker H, Linet M, Weiner J, Stone B. Esophageal cancer and occupation in a cohort of Swedish men. *Am J Ind Med* 1995;27(5):749-57.

- Clasificación Nacional de Ocupaciones 1994. Madrid: INE, 1994.
- Cocco P, Palli D, Buiatti E, et al. Occupational exposures as risk factors for stomach cancer in Italy. *Cancer Causes Control* 1994;5:241-8.
- Cocco P, Ward MH, Buiatti E. Occupational risk factors for gastric cancer: an overview. *Epidemiol Rev.* 1996;18(2):218-34.
- Cocco P, Kazerouni N, Zahm SH. Cancer mortality and environmental exposure to DDE in the United States. *Environ Health Perspect* 2000;108:1-4.
- Coggon D, Barker DJ, Cole RB. Stomach cancer and work in dusty industries. *Br J Ind Med.* 1990 May;47(5):298-301.
- Coggon D, Pannett B, Winter PD. Mortality and incidence of cancer at four factories making phenoxy herbicides. *Br J Ind Med* 1991; 48: 173-8.
- Coggon D, Pannett B, Winter PD. Mortality of workers exposed to 2-methyl-4-chlorophenoxyacetic acid. *Scand J Work Environ Health.* 1986; 12: 448-454.
- Colditz G, DeJong W, Hunter D, Trichopoulos D, Willett W, eds. Harvard Report on Cancer Prevention. *Cancer Causes Control* 1996; 7 (Suppl): S55.
- Collier JD, Bennet MK, Hall A, Cattan AR, Lendrum R, Bassendine MF. Expression of glutathione S-transferases in normal and malignant pancreas: an immunohistochemical study. *Gut* 1994; 35: 266-269.
- Committee BEIR. 1990. Health Effects of exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR V Washington DC: National Academy Press.
- Constantini A, Paci E, Miligi L. Cancer mortality among workers in the Tuscan tanning industry. *Br J Ind Med* 1989; 46:384-388.
- Cook-Mozaffari PJ, Azordegan F, Day NE et al. Oesophageal cancer studies in the Caspian littoral of Iran: results of a case control study. *Br J Cancer* 1979; 39: 293-309.
- Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process-First American Cancer Society award lecture on cancer epidemiology and prevention. *Cancer Res* 1992; 52: 6735-40.
- Correa P, Chen VW. Gastric Cancer. In: Trends in Cancer Incidence and Mortality. Edited by Doll R, Fraumeni, Jr., Muir CS. Cold Spring Harbor Laboratory press. Plainview, NY 1994a.pp.55-75.
- Correa P, Shiao Y H. Phenotypic and genotypic events in gastric carcinogenesis. *Cancer Res* 1994b; 54 (Supl. 7): 1941s-3s.
- Correa P. Helicobacter pylori and gastric carcinogenesis. *Am J Surg Pathol* 1995; 19 (Supl. 1): S37-43.
- Cummings JH, Bingham SA. Diet and the prevention of cancer. *BMJ* 1998; 317: 1636-1640.
- Cuzick J, Babiker AG. Pancreatic cancer, alcohol, diabetes mellitus and gall-bladder disease. *Int J Cancer* 1989; 43: 415-421.
- Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez A, Murray C, Ezzati M. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet* 2005;366(9499):1784-93.
- Darby SC, Whitley E, Howe GR, Hutchings SJ, Kusiak RA, Lubin JH, Morrison HI, Tirmarche M, Tomásek L, Radford EP, et al. Radon and cancers other than lung cancer in underground miners: a collaborative analysis of 11 studies. *J Natl Cancer Inst.* 1995 Mar 1;87(5):378-84.
- Day N, Muñoz N. Esophagus. En: Schottenfield & Fraumeni (Eds.). *Cancer Epidemiology*

- and Prevention. Philadelphia Saunders 1982. 596-623.
- De Carli A, Liati P, Franceschi S, La Vecchia C. Vitamin A and other dietary factors in the etiology of esophageal cancer. *Nutr Cancer* 1987; 10: 29-37.
- De Jong UW, Breslow N, Goh EH et al. Aetiological factors in oesophageal cancer in Singapore Chinese. *Int J Cancer* 1974; 13: 291-303.
- De Stefani E, Muñoz N, Esteve J. Maté drinking, alcohol, tobacco, diet and esophageal cancer in Uruguay. *Cancer Research* 1990a; 5: 426-431.
- De Stefani E, P Correa, Fierro L, Carzoglio J, Deneo-Pellegrini H, Zavala D. Alcohol drinking and tobacco smoking in gastric cancer. A case control study. *Rev Epidem Santé Publ* 1990b; 38: 297-307.
- Decarli A, Liati P, Franceschi S, La Vecchia C. Vitamin A and other dietary factors in the etiology of esophageal cancer. *Nutr Cancer* 1987; 10: 29-37.
- Decoufle P, Lloyd JW, Salving LG. Mortality by cause among stationary engineers and stationary firemen. *J Occup Med.* 1977; 19: 679-682.
- Delzell E, Monson RR. Mortality among rubber workers: X. Reclaim workers. *Am J Ind Med.* 1985a;7(4):307-13.
- Delzell E, Monson RR. Mortality among rubber workers: X. Reclaim Workers. *Am J Ind* 1985b; 7:307-13.
- Delzell E, Macaluso M, Cole P. A follow-up study of workers at a dye and resing manufacturing plant. *J Occup Med* 1989; 31: 273-8.
- Demeier MD, Icli F, Uzunalimoglu O, Kucuk O. Diet and stomach cancer incidence. A case control study in Turkey. *Cancer* 1990; 65: 2344-2348.
- Dement JM, Brown DP, Okun A. Follow up study of chrysotile asbestos textile workers: cohort mortality and case-control analyses. *Am J Ind Med* 1994;26:431-47.
- Demers PA, Boffetta P, Kogevinas M, Blair A, Miller BA, Robinson CF, Roscoe RJ, Winter PD, Colin D, Matos E, et al. Pooled reanalysis of cancer mortality among five cohorts of workers in wood-related industries. *Scand J Work Environ Health.* 1995 Jun;21(3):179-90.
- Depue RH, Kagey BT, Heid MF. A proportional mortality study of the acting profession. *Am J Ind Med* 1985; 8: 57-66.
- Dewar, R.; Siemiatycki, J.; G'erin, M.: Loss of Statistical Power Associated with the Use of a Job-Exposure Matrix in Occupational Case-Control Studies. *Appl Occup Environ Hyg* 1991; 6:508-515.
- Dimich-Ward H, Gallagher R, Spinelli J, Threlfall W, Band P. Occupational mortality among bartenders and waiters. *Can J Public Health* 1988;79(3):194-7.
- Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risk of cancer in the Unites States today. *JNCI* 1981; 66:1191-308.
- Dubrow R, Wegman DH. Cancer and occupation and Massachusetts: a death certificate study. *Am J Ind Med* 1984;6:207-30.
- Edling C, Kling H, Flodin U. Cancer mortality among leather tanners. *Br J Ind Med.* 1986; 43: 494-496.
- Ekstrom AM, Eriksson M, Hansson LE, et al. Occupational exposures and risk of stomach cancer in a population-based case-control study. *Cancer Res* 1999;59:5932-7.
- Engel LS, Vaughan TL, Gammon MD, Chow WH, Risch HA, Dubrow R, Mayne ST, Rotterdam H, Schoenberg JB, Stanford JL, West AB, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Occupation and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Am J Ind*

- Med. 2002 Jul;42(1):11-22.
- Engel L, Chow W, Vaughan T, Gammon M, Risch H, Stanford J, et al. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(18):1404-13.
- Enterline PE, Hartley J, Henderson V. Asbestos and cancer: a cohort followed up to death. *Br J Ind Med* 1987;44:396-401.
- Evanoff BA, Gustavsson P, Hogstedt C. Mortality and incidence of cancer in a cohort of Swedish chimney sweeps: an extended follow up study. *Br J Ind Med* 1993;50:450-459
- Falk RT, Pickle LW, Fontham ET, Correa P, Fraumeni JF Jr. Life-style risk factors for pancreatic cancer in Louisiana: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 324-336.
- Falk RT, Pickle LW, Fontham ET, Correa P, Morse A, Chen V, Fraumeni JJ Jr. Occupation and pancreatic cancer risk in Louisiana. *Am J Ind Med*. 1990;18(5):565-76.
- Feinstein AR, Horwitz RI, Spitzer WO, Battista RN. Coffee and pancreatic cancer. The problems of etiologic science and epidemiologic case-control research. *JAMA* 1981; 246: 957-961.
- Fernandez E, La Vecchia C, Porta M, Negri E, Lucchini F, Levis F. Trends in pancreatic cancer mortality in Europe, 1955-1989. *Int J Cancer* 1994; 57: 786-792.
- Fernandez E, La Vecchia C, Porta M, Negri E, D'Avanzo B, Boyle P. Pancreatitis and the risk for pancreatic cancer. *Pancreas* 1995; 11: 185-9.
- Fernandez E, La Vecchia C, Decarli A. Attributable risks for pancreatic cancer in Northern Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996;5:23-27.
- Ferraroni M, Negri E, La Vecchia C, D'Avanzo B, Franceschi S. Socioeconomic indicators, tobacco and alcohol in the aetiology of digestive tract neoplasms. *Int J Epidemiol* 1989;18:556-62.
- Fontham ETH, Correa A. Epidemiology of pancreatic cancer. *Surg Clin North Am* 1989; 69: 551-567.
- Forman D. Are nitrates a significant risk factor in human cancer? *Cancer Surv* 1989; 8: 443-58.
- Forman D. Helicobacter pylori infection and Cancer. *Br Med Bull* 1998; 54: 71-8.
- Forman D, Burley VJ. Gastric cancer: global pattern of the disease and an overview of environmental risk factors. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2006;20(4):633-49.
- Foster JR, Idle JR, Hardwick JP, Bars R, Scott P, Braganza JM. Induction of drug-metabolizing enzymes in human pancreatic cancer and chronic pancreatitis. *J Pathol* 1993; 169: 457-463.
- Fox J, Collier P. A survey of occupational cancer in the rubber and cable-making industries: analysis of deaths occurring 1972-4. *Br J Ind Med* 1976;33:249-264
- Franceschi S, Bidoli E, Baron AE, La Vecchia C. Maize and risk of cancer of the oral cavity, pharynx and oesophagus. *JNCI* 1990; 82: 1407-1411.

- Friedman, G. D. and Van den Eeden, S. Risk factors for pancreatic cancer: an exploratory study. *Int J Epidemiol* 1993; 22: 30–37.
- Friesen M, O'Neill IK, Malaveille C, Garren L, Hautefeuille A, Cabral JR, Galendo D, Lasne C, Sala M, Chouroulinkov I, et al. Characterization and identification of 6 mutagens in opium pyrolysates implicated in oesophageal cancer in Iran. *Mutat Res*. 1985 Jun-Jul;150(1-2):177-91.
- Friesen M, O'Neill IK, Malaveille C, Garren L, Hautefeuille A, Bartsch H. Substituted hydroxyphenanthrenes in opium pyrolysates implicated in oesophageal cancer in Iran: structures and in vitro metabolic activation of a novel class of mutagens. *Carcinogenesis*. 1987 Oct;8(10):1423-32
- Fritschi, L.; Siemiatycki, J.; Richardson, L.: Self-Assessed Versus Expert-Based Occupational Exposures. *Am J Epidemiol* 1996;144:521–527.
- Fryzek JP, Garabrant DH, Harlow SD, Severson RK, Gillespie BW, Schenk M, Schottenfeld D. A case-control study of self-reported exposures to pesticides and pancreas cancer in southeastern Michigan. *Int J Cancer*. 1997 Jul 3;72(1):62-7.
- Fuchs CS, Mayer RJ. Gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1995; 333: 32-41.
- Fukayama M, Hayashi Y, Iwasaki Y, Chong J, Ooba T, Takizawa T, et al. Epstein-Barr virus-associated gastric carcinoma and Epstein-Barr virus infection of the stomach. *Lab Invest* 1994; 71: 73-81.
- Garabrant DH, Held J, Langholz B. DDT and pancreas cancer in a case-control study of chemical workers. *Am J Epidemiol* 1991; 133: 134–155.
- Garabrant DH, Held J, Langholz B, Peters JM, Mack TM. DDT and related compounds and risk of pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:764-71.
- Garabrant, D. H., Held, J. and Homa, D. DDT and pancreatic cancer. Response to Malats et al. *Journal of the National Cancer Institute* 1993: 85, 328-29.
- Ghadirian P, Stein GF, Gorodetzky C, Roberfroid MB, Mahon GA, Bartsch H, Day NE. Oesophageal cancer studies in the Caspian littoral of Iran: some residual results, including opium use as a risk factor. *Int J Cancer*. 1985 May 15;35(5):593-7.
- Ghadirian P, Boyle P, Simard A. Reported family aggregation of pancreatic cancer within population-based-case-control study. *Pancreas* 1991; 10: 183-96.21.
- Gilbert E, Cragle D, Wiggs L. Updated analyses of combined mortality data for workers at the Hanford Site, Oak Ridge National Laboratory, and Rocky Flats Weapons Plant. *Radiat Res* 1993;136(3):408-21.
- Gold EB, Gordis L, Diener MD et al. Diet and other risk factors for cancer of the pancreas. *Cancer Res* 1985; 55: 460-467.
- Gold EB. Epidemiology of and risk factors for pancreatic cancer. *Surg Clin North Am* 1995; 75: 819–843.
- Gonzalez CA, Sanz JM, Marcos G, Pita S, Brullet E, Saigi E, et al. Dietary factors and stomach cancer in Spain: a multicentre case control study. *Int J Cancer* 1991a; 49: 513-519.
- Gonzalez CA, Sanz M, Marcos G, Pita S, Brullet E, Vida F, Agudo A, Hsieh CC. Occupation and stomach cancer in Spain. *Scand J Work Environ Health*. 1991b Aug;17(4):240-7.
- Goodman M, Morgan R, Ray R, Malloy C, Zhao K. Cancer in asbestos-exposed occupational cohorts: a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 1999;10(5):453-65.
- Gordis L, Gold EB. Epidemiology and aetiology of pancreatic cancer. A: Go VLW, Gardner

- JD, Brooks FP, Leventhal E, DiMugno EP, Scheele GA de. The exocrine pancreas. Biology, pathobiology and diseases. 1986: New York: Raven Press; 621–33.
- Gordis L, Gold EB. Epidemiology and etiology of pancreatic cancer. En: Go VLW, DiMugno EP, Gardner JD, Leventhal E, Reber HA, Scheele GA, eds. The pancreas. Biology, pathobiology, and disease. 2ª edición. Nueva York: Raven, 1993: 837–855.
- Gordis L. Consumption of methylxanthine-containing beverages and risk of pancreatic cancer. *Cancer Letters* 1990; 52: 1–12.
- Graham S, Haughey B, Marshall J, et al. Diet in the epidemiology of gastric cancer. *Nutr cancer* 1990;13:19-34,.
- Gudjonsson B, Livstone EM, Spiro HM. Cancer of the pancreas: diagnostic accuracy and survival statistics. *Cancer* 1978; 42: 2492–2456.
- Gudjonsson B. Cancer of the pancreas 50 years of surgery. *Cancer* 1987; 60: 2284–2303.
- Gullo L, Pezzilli R, Morselli-Labate AM, and the Italian Pancreatic Cancer Study Group. Coffee and cancer of the pancreas: an Italian multicenter study. *Pancreas* 1995; 11: 223–229.
- Gun, R.T. A Feasibility Study of Occupational Cancer Surveillance, Research Report. Department of Community Medicine, University of Adelaide, Adelaide, Australia (1993).
- Gustavsson P, Hogstedt C, Holmberg B. Mortality and incidence of cancer among Swedish rubber workers, 1952-1981. *Scand J Work Environ Health*. 1986 Dec;12(6):538-44.
- Gustavsson P, Evanoff B, Hogstedt C. Increased risk of esophageal cancer among workers exposed to combustion products. *Arch Environ Health* 1993;48:243-245
- Gustavsson P, Jakobsson R, Johansson H, Lewin F, Norell S, Rutkvist L. Occupational exposures and squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, larynx, and oesophagus: a case-control study in Sweden. *Occup Environ Med* 1998;55(6):393-400.
- Hagmar L, Lindén K, Nilsson A, et al. Cancer incidence and mortality among Swedish Baltic Sea fishermen. *Scand J Work Environ Health* 1992;18:217–24.
- Hanai A, Fujimoto I, Taniguchi H. Trends of stomach cancer incidence and histologic types in Osaka. In: Trends in Cancer Incidence: Causes and Practical implications. Edited by Magnus K. Wahington: hemisphere Publishing Corporation 1982.pp:143-154.
- Hanson LE, Nyren O, Bergstöm R, Wolk A, Lindgren A, Baron J, Adami HO. Diet and risk of gastric cancer. A population based case control study in Sweden. *Int J Cancer* 1993; 55: 181-189.
- Harvard Report on Cancer Prevention. Harvard report on Cancer Prevention. Causes of human cancer. Occupation. *Cancer Causes Control* 1996; 7 (Suppl 1): S19-22..
- Hernberg SV. Introducción a la Epidemiología Ocupacional. Madrid: Diaz de Santos, S.A., 1995.
- Hewer T, Rose E, Ghadirian P, Castegnaro M, Malaveille C, Bartsch H, Day N. Ingested mutagens from opium and tobacco pyrolysis products and cancer of the oesophagus. *Lancet*. 1978 Sep 2;2(8088):494-6.
- Hiatt RA, Klatsky AL, Armstrong MA. Pancreatic cancer, blood glucose and beverage consumption. *Int J Cancer* 1988; 41: 794-797.
- Hoar SK, Morrison AS, Cole P, Silverman DT. An Occupational and Exposure Linkage System for the Study of Occupational carcinogenesis. *J Occup Med* 1980; 22(11): 722-26.

- Hogstedt C, Anderson K, Frenning B, et al. A cohort study on mortality among long-time employed Swedish chimney sweeps. *Scand J Work Environ Health* 1982;8:72-78
- Hoppin JA, Tolbert PE, Holly EA, Brock JW, Korrick SA, Altshul LM *et al.* Pancreatic cancer and serum organochlorine levels. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:199-205.
- Hoshiyama Y, Sasaba T. A case control study of single and multiple stomach cancers in Saitama prefecture, Japan. *Jpn J Cancer Res* 1992; 83: 937-943.
- Howe GR, Lindsay JP. A follow-up study of a ten-percent sample of the Canadian labor force. I. Cancer mortality in males, 1965-73. *J Natl Cancer Inst* 1983; 70: 37-44.
- Howe GR, Jain M, Burch JD, Miller AB. Cigarette smoking and cancer of the pancreas: evidence from a population-based case-control study in Toronto, Canada. *Int J Cancer* 1991; 47: 323-328.
- Howe GR. Pancreatic cancer. *Cancer Surveys* 1994; 19: 139-158.
- Howe GR, Burch JD. Nutrition and pancreatic cancer. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 69-82.
- Howson CP, Hiyama T, Wynder EL. The decline in gastric cancer: Epidemiology of an unplanned triumph. *Epidemiology Reviews* 1986, 8: 1-27.
- Hu J, Zhang S, Jia E, et al. Diet and cancer of the stomach: A case-control study in China. *Int J Cancer* 1988, 41: 331-335.
- Instituto Nacional de Estadística. *Movimiento Natural de la Población Española*, 1993. Madrid. INE, 1996.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans*, vols 1-78. Lyon: International Agency for Research on Cancer, (1972-2001).
- International Agency for Research on Cancer (IARC). *Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans*, vols 28. The rubber industry. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1982.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). Tobacco smoking. *IARC Monographs of the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man*, vol 38. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1986.
- International Agency for Research on Cancer. *Monographs on the evaluation of the carcinogenic risks to humans*, vol 44: alcohol drinking. IARC. Lyon, 1988.
- International Agency for Research on Cancer. *Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans*, vol 51 coffee, tea, mate, methylxantines and methylglyoxal. IARC. Lyon, 1991.
- International Agency for Research on Cancer. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*. Vol 54. Occupational exposures to mists and vapours from strong inorganic acids; and other industrial chemicals. Lyon: IARC, 1992a.
- International Agency for Research on Cancer (IARC). Dry Cleaning, Some Chlorinated Solvents and Other Industrial Chemicals. *IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans*, vol 63. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1992b.
- International Agency for Research on Cancer. *IARC monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans*. 1994. Infection with helicobacter Pylori. In: International Agent for Research on Cancer (IARC), ed. Schistosomes, Liver Flukes, and helicobacter Pylori. Lyon: IARC Press, pp.177-241.
- International Agency for Research on Cancer. *IARC monographs on the evaluation of*

- carcinogenic risks to humans. Vol 65. Printing processes and printing inks, carbon black and some nitro compounds. Lyon: IARC, 1996.
- International Agency for Research on Cancer. Food, nutrition and prevention of cancer: a global perspective. World Cancer Research Fund./ American Institute for Cancer Research. 1997.
- International Agency for Research on Cancer. Carcinogen identification and evaluation. IARC monographs. Lists of IARC evaluations. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2000. (<http://193.51.164.11/monoeval/grlist.html/>).
- International Agency for Research on Cancer. IARC monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risks to Humans. 2002. Tobacco Smoking and Tobacco Smoke. International Agent for Research on Cancer. Lyon.
- Jain M, Howe GR, Louis PST, et al. Coffee and alcohol as determinants of risk of pancreas cancer: a case control study from Toronto. *Int J Cancer* 1991; 47: 384-389.
- Jakszyn P, Gonzalez CA. Nitrosamine and related food intake and gastric and oesophageal cancer risk: a systematic review of the epidemiological evidence. *World J Gastroenterol*. 2006 Jul 21;12(27):4296-303.
- Jansson C, Johansson A, Bergdahl I, Dickman P, Plato N, Adami J, et al. Occupational exposures and risk of esophageal and gastric cardia cancers among male Swedish construction workers. *Cancer Causes Control* 2005;16(6):755-64.
- Jansson C, Plato N, Johansson A, Nyrén O, Lagergren J. Airborne occupational exposures and risk of oesophageal and cardia adenocarcinoma. *Occup Environ Med* 2006;63(2):107-12.
- Jeyaratnam J, Lee J, Phoon WO. Stomach cancer incidence in a cohort of fishermen in Singapore. *Scand J Work Environ Health* 1987;13:524-6.
- Ji BT, Silverman DT, Dosemeci M, Dai Q, Gao YT, Blair A. Occupation and pancreatic cancer risk in Shanghai, China. *Am J Ind Med*. 1999 Jan;35(1):76-81.
- Ji BT, Silverman DT, Stewart PA, Blair A, Swanson GM, Baris D, Greenberg RS, Hayes RB, Brown LM, Lillemoe KD, Schoenberg JB, Pottern LM, Schwartz AG, Hoover RN. Occupational exposure to pesticides and pancreatic cancer. *Am J Ind Med*. 2001 Jan;39(1):92-9.
- Kabat CG, Wynder EL. Tobacco, alcohol intake and diet in relation to adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Cancer Causes Control* 1993; 4: 123-132.
- Kai M, Luebeck EG, Moolgvykar SH. Analysis of the incidence of solid cancer among atomic bomb survivors using a two-stage model of carcinogenesis. *Radiat Res*. 1997;148:348-358.
- Kalapothaki V, Tzonou A, Hsieh CC, Toupadaki N, Karakatsani A, Trichopoulos D. Tobacco, ethanol, coffee, pancreatitis, diabetes mellitus, and cholelithiasis as risk factors for pancreatic carcinoma. *Cancer Causes Control* 1993a; 4: 375-382.
- Kalapothaki V, Tzonou A, Hsieh CC, Karakatsani A, Trichopoulou A, Toupadaki N, Trichopoulos D. Nutrient intake and cancer of the pancreas: a case-control study in Athens, Greece. *Cancer Causes Control* 1993b; 4: 383-389.
- Kang S, Burnett C, Freund E, Walker J, Lulich N, Sestito J. Gastrointestinal cancer mortality of workers in occupations with high asbestos exposures. *Am J Ind Med* 1997;31(6):713-8.

- Kaufman BD, Liberman IS, Tyshetski VI. Some data concerning the incidence of oesophageal cancer in the Gurjev region of the Kazakh SSR (Russ). *Vopr Onkol* 1965; 11: 78-85.
- Kauppinen, T.; Mutanen, P.; Seitsamo, J.: Magnitude of Misclassification Bias when Using a Job-ExposureMatrix. *Scand J Work Environ Health* 1992; 18:105–112.
- Kauppinen, T. Assessment of Exposure in Occupational Epidemiology. *Scand J Work Environ Health* 1994; 20(special issue):19–29.
- Kauppinen T, Partanen T, Degerth R, et al. Pancreatic cancer and occupational exposures. *Epidemiology* 1995;6:498–502.
- Kauppinen T, Toikkanen J, Pukkala E. From cross-tabulations to multipurpose exposure information systems: a new job-exposure matrix. *Am J Ind Med.* 1998 Apr;33(4):409-17.
- Keigo T, Yasuo K, Michizou S, et al. A case control study of stomach cancer and its genesis in relation to alcohol consumption, smoking, and familial cancer history. *Jpn J Cancer Res* 1991; 82: 974-979.
- Kernan GJ, Ji BT, Dosemeci M, Silverman DT, Balbus J, Zahm SH. Occupational risk factors for pancreatic cancer: a case-control study based on death certificates from 24 U.S. states. *Am J Ind Med.* 1999 Aug;36(2):260-70.
- Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. *Epidemiologic research. Principles and quantitative methods.* Belmont, CA: Lifetime Learning Publications, 1982: 331-51.
- Kogevinas M, Sala M, Boffetta P, et al. Cancer risk in the rubber industry: a review of the recent epidemiological evidence. *Occup Environ Med* 1998;55:1-12
- Koizumi Y et al. Cigarette smoking and the risk of gastric cancer: a pooled analysis of two prospective studies in Japan. *Int J Cancer.* 2004 Dec 20;112(6):1049-55.
- Kramer BS, Johnson KA. Other gastrointestinal cancers: stomach, liver. In: Greenwald P, Kramer BS, Weed DL, eds. *Cancer prevention and control.* New York: Marcel Dekker, 1995. p. 673-94.
- Krstev S, Dosemeci M, Lissowska J, Chow WH, Zatonski W, Ward MH. Occupation and risk of stomach cancer in Poland. *Occup Environ Med.* 2005 May;62(5):318-24.
- Kurumatani N, Natori Y, Mizutani R, Kumagai S, Haruta M, Miura H, Yonemasu K. A historical cohort mortality study of workers exposed to asbestos in a refitting shipyard. *Ind Health.* 1999 Jan;37(1):9-17.
- Lam AK. Molecular biology of esophageal squamous cell carcinoma. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; 33:71-90.
- Launoy G et al. Diet and squamous-cell cancer of the esophagus: a French multicentr case –control study. *Int J Cancer* 1998; 76 (1): 7-12.
- Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma; diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965; 64: 31-49.
- Lee W, Teschke K, Kauppinen T, Andersen A, Jäppinen P, Szadkowska-Stanczyk I, et al. Mortality from lung cancer in workers exposed to sulfur dioxide in the pulp and paper industry. *Environ Health Perspect* 2002;110(10):991-5.
- Lee WJ, Lijinsky W, Heineman EF, Markin RS, Weisenburger DD, Ward MH. Agricultural pesticide use and adenocarcinomas of the stomach and oesophagus. *Occup Environ Med.* 2004 Sep;61(9):743-9.
- Levin DL, Connelly RR, Devesa SS. Demografic characteristics of cancer of the pancreas:

- mortality, incidence and survival. *Cancer* 1981; 47: 1456-1468.
- Li JY, Liu BQ, Ron ZP et al. Atlas of Cancer Mortality in the People's Republic of China. China Map. Beijing. 1980.
- Li JY, Ershow AG, Chen Zj et al. A case control study of cancer of the esophagus and gastric cancer in Linxian. *Int J Cancer* 1989; 43: 755-761.
- Lissowska J, Bardin-Mikolajczak A, Fletcher T et al. Lung cancer and indoor pollution from heating and cooking with solid fuels: the IARC international multicentre case-control study in Eastern/Central Europe and the United Kingdom. *Am J Epidemiol.* 2005 Aug 15;162(4):326-33.
- Loffeld RJ, Flendrig JA, Arenas JW. A role for helicobacter pylori in gastric carcinoma ?. *Rev Esp Enf Digest.* 1991; 78 (suppl 1) .
- Loke SL, Ma L, Wong M, Srivastava G, Lo I, Bird CC. Human papillomavirus in oesophageal squamous cell carcinoma. *J Clin Pathol.* 1990 Nov;43(11):909-12.
- Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallani G. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. *N Engl J Med* 1993; 328: 1433-1437.
- Lu SH, Ohshima H, Bartsch H. Recent studies on N-nitroso compounds as possible etiological factors in oesophageal cancer. *IARC Sci Publ.* 1984;(57):947-53.
- Lu SH, Chui SX, Yang WX, Hu XN, Guo LP, Li FM. Relevance of N-nitrosamines to oesophageal cancer in China. *IARC Sci Publ.* 1991;(105):11-7.
- Lunet N, Lacerda-Vieira A, Barros H. Fruit and vegetables consumption and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Nutr Cancer.* 2005;53(1):1-10.
- Lynge E, Anttila A, Hemminki K. Organic solvents and cancer [review]. *Cancer Causes Control* 1997;8:406-419
- Lyon JL, Robinson LM, Moser RJr. Uncertainty in the diagnosis of histologically confirmed pancreatic cancer cases. *Int J Epidemiol* 1989; 18: 305-308.
- Lyon JL, Mahoney AW, French TK, Moser R Jr. Coffee consumption and the risk of cancer of the exocrine pancreas: a case-control study in a low-risk population. *Epidemiology* 1992; 3: 164-170.
- Mack TM. Pancreas in: Schottenfeld D, Fraumeni JF, Eds. *Cancer Epidemiology and Prevention*. Philadelphia: WB Saunders 1982, 638-337.
- Mack TM, Peters JM, Yu MC, Hanisch R, Wright WE, Henderson BE. Pancreas cancer is unrelated to the workplace in Los Angeles. *Am J Ind Med* 1985; 7: 253-266.
- Mack TM, Yu MC, Hanisch R, Henderson BE. Pancreas cancer and smoking, beverage consumption, and past medical history. *J Natl Cancer Inst* 1986; 76: 49-60.
- MacMahon B, Yen S, Trichopoulos D, Warren K, Nardi G. Coffee and cancer of the pancreas. *N Engl J Med* 1981; 304: 630-633.
- Magnani C, Coggon D, Osmond C, Acheson DE. Occupation and five cancers: a case-control study using death certificates. *Br J Ind Med* 1987; 44: 769-76.
- Magnani C, Terracini B, Ivaldi C, et al. Tumor mortality and death from other causes in asbestos cement workers at the Casale Montferrato plant. *Med Lav* 1996;87:133-46.
- Malats N. Cancer de pàncreas exocrí: errors de classificació en la diagnosi i validació d'una classificació de certesa diagnòstica. Treball de Recerca: Programa de doctorat en salut pública i metodologia de la recerca biomèdica. Bellaterra: Universitat Autònoma de Barcelona, 1992.

- Malats N, Real FX, Porta M. DDT and pancreatic cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:328–9.
- Mallin K, Rubin M, Joo E. Occupational cancer mortality in Illinois white and black males, 1979-1984, for seven cancer sites. *Am J Ind Med* 1989;15:699–717.
- Mancuso T, El-Attar A. Cohort study of workers exposed to betanaphthylamine and benzidine. *J Occup Med* 1966; 9: 277-85.
- Martínez I. Factors associated with cancer of the oesophagus, mouth and pharynx in Puerto Rico. *JNCI* 1969; 42: 1069-1094.
- Maruchi N, Brian D, Ludwig J, et al. Cancer of the pancreas in Olmsted County, Minnesota, 1935–1974. *Mayo Clin Proc* 1979;54:245–9.
- Mauderly JL. Toxicological and epidemiological evidence for health risks from inhaled engine emissions. *Environ Health Perspect*. 1994 Oct;102 Suppl 4:165-71.
- McLean D, Pearce N, Langseth H, Jäppinen P, Szadkowska-Stanczyk I, Persson B, et al. Cancer mortality in workers exposed to organochlorine compounds in the pulp and paper industry: an international collaborative study. *Environ Health Perspect* 2006;114(7):1007-12.
- McNamee R, Braganza JM, Hogg J, Leck I, Rose P, Cherry NM. Occupational exposure to hydrocarbons and chronic pancreatitis: a case-referent study. *Occup Environ Med* 1994; 51: 631-7.
- Mikoczy Z, Schültz A, Hagmar L. Cancer incidence and mortality among Swedish leather tanners. *Occup Environ Med* 1994; 51: 530–5.
- Mikoczy Z, Schültz A, Strömberg U, Hagmar L. Cancer incidence and specific occupational exposures in the Swedish leather tanning industry: a cohort based case-control study. *Occup Environ Med* 1996; 53: 463–7.
- Milham S Jr. Occupational Mortality in Washington State. NIOSH Pub No. 76-175a. Washington, DC: U.S. Government Printing Office, 1976.
- Milham S Jr. Occupational mortality in Washington state, 1950-79. Cincinnati US Department of Health and Human Services; Public Health Service; Centers for Disease Control; National Institute for Occupational Safety and Health, Division of Surveillance, Hazard Evaluations and Field Studies, 1983.
- Minder C, Beer-Porizek V. Cancer mortality of Swiss men by occupation, 1979-1982. *Scand J Work Environ Health* 1992;18 Suppl 3:1-27.
- Morris Brown L, Swanson CA, Gridley G, Swanson GM, Silverman DT, Greenberg RS et al. Dietary factors and the risk of squamous cell esophageal cancer among black and White men in the United States. *Cancer Causes and Control* 1998; 9: 467-474.
- Morrison HI, Wilkins K, Semenciw R, Mao Y, Wigle D. Herbicides and cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1992 Dec 16;84(24):1866-74.
- Moshhammer H, Neuberger M. Lung cancer and dust exposure: results of a prospective cohort study following 3260 workers for 50 years *Occup Environ Med*. 2004 Feb;61(2):157-62.
- Mur JM, Moulin JJ, Meyer-Bisch C, et al. Mortality of aluminium reduction plant workers in France. *Int J Epidemiol* 1987;16:257–64.
- Nadon L, Siemiatycki J, Dewar R, et al. Cancer risk due to occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Am J Ind Med* 1995;28:303-324

- Negri E, La Vecchia C, Francheski S, et al. Attributable risks for esophageal cancer in Northern Italy. *Eur J Cancer* 1992; 28: 1167-1171.
- Neugut AI, Wylie P. Occupational cancers of the gastrointestinal tract. *Occup Med* 1987;2:109-135
- Newell GR, Gordon JE, Monlezum AP et al. ABO blood groups and cancer. *J Natl Cancer Inst* 1974; 52: 1425-1430.
- Ngoan L.T, Yoshimura T. Work, salt intake and the development of stomach cancer. *Medical Hypotheses* (2003) 60(4), 552–556
- Nomura A. Stomach. En: Schottenfield & Fraumeni (Eds.). *Cancer Epidemiology and Prevention*. Philadelphia. Saunders 1982a. 624-637
- Nomura A, Yamakawa H, Ishidate T, Kamiyama S, Masuda H, Stemmermann GN, et al. Intestinal metaplasia in Japan: association with diet. *J Natl Cancer Inst* 1982b; 68: 401-5.
- Nomura A, Grove J, Stemmermann et al. A prospective study of stomach cancer and its relation to diet, cigarettes and alcohol consumption. *Cancer Research* 1990, 50: 627-631
- Nomura A, Stemmermann GN, Chyou PH, et al. Helicobacter pilory infection and gastric cancer among japanese americans in Hawaii. *N England J Med* 199 ; 325: 1132-1136.
- Norat T, Riboli E. Fruit and vegetable consumption and risk of cancer of the digestive tract:meta-analysis of published case-control and cohort studies. *IARC Sci Publ*. 2002;156:123-5.
- Norell S, Ahlbom A, Lipping H, et al. Oesophageal cancer and vulcanisation work. *Lancet* 1983;i:462-463.
- Norell SE, Ahlbom A, Erwald R, et al. Diet and pancreatic cancer: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1986a; 124: 894-902.
- Norell SE, Ahlbom A, Olin R. Occupational factors and pancreatic cancer. *Br J Ind Med*. 1986b; 43: 775-778.
- Nyrén O, Adami H. Esophageal Cancer. In: Adami H, Hunter D, Trichopoulos D, editors. *Textbook of Cancer Epidemiology*. Oxford: Oxford University Press, 2002:137-161.
- Ochia, A, Hirohashi S. Multiple genetic alterations in gastric Cancer In: Sugimura T, Sasako M, eds. *Gastric Cancer* Oxford University Press. 1997. p. 87-99.
- O'Connor F, Buckley M, O'Morain C. Helicobacter pylori: the cancer link. *J R Soc Med* 1996; 88: 674-8.
- Ohlson CG, Klaesson B, Hogstedt C. Mortality among asbestos-exposed workers in a railroad workshop. *Scand J Work Environ Health* 1984;10:283–91.
- Ojajärvi AI, Partanen TJ, Ahlbom A, et al. Occupational exposures and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Occup Environ Med* 2000; 57: 316-324.
- Ojajarvi A, Partanen T, Ahlbom A, et al. Risk of pancreatic cancer in workers exposed to chlorinated hydrocarbon solvents and related compounds: a meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2001;153:841–50.
- Ojima H, Fukuda T, Nakajima T, Nagamachi Y. Infrequent overexpression of p53 protein in Epstein-Barr virus-associated gastric carcinomas (abstract). *Jpn J Cancer Res* 1997; 88: 262-6.
- Olsen J, Jensen O. Occupation and risk of cancer in Denmark. An analysis of 93,810 cancer cases, 1970-1979. *Scand J Work Environ Health* 1987;13 Suppl 1:1-91.

- Ozcelik H, Schmocker B, Di Nicola N, Shi XH, Langer B, Moore M, et al. Germline BRCA2 6174delT mutations in Ashkenazi Jewish pancreatic cancer patients. *Nat Genet* 1997; 16: 17-8.
- Pan G, Takahashi K, Feng Y, Liu L, Liu T, Zhang S, et al. Nested case-control study of esophageal cancer in relation to occupational exposure to silica and other dusts. *Am J Ind Med* 1999;35(3):272-80.
- Pang ZC, Zhang Z, Wang Y, Zhang H. Mortality from a Chinese asbestos plant: overall cancer mortality. *Am J Ind Med*. 1997 Nov;32(5):442-4.
- Parent ME, Siemiatycki J, Fritschi L. Occupational exposures and gastric cancer. *Epidemiology* 1998;9:48-55.
- Parent M, Siemiatycki J, Fritschi L. Workplace exposures and oesophageal cancer. *Occup Environ Med* 2000;57(5):325-34.
- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001;94:153-6.
- Parkin M, Bray F. International Patterns of Cancer Incidence and Mortality. In: Shottenfeld D, Fraumeni J, editors. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2006:101-138.
- Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP et al. Helicobacter pylori infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1127-1131.
- Partanen T, Kauppinen T, Degerth R, et al. Pancreatic cancer in industrial branches and occupations in Finland. *Am J Ind Med* 1994a;25:851-66.
- Partanen T, Boffetta P. Cancer risk in asphalt workers and roofers: review and meta-analysis of epidemiologic studies. *Am J Ind Med*. 1994b Dec;26(6):721-40.
- Partanen T, Hemminki K, Vainio H, Kauppinen T. Coffee consumption not associated with risk of pancreas cancer in Finland. *Prev Med* 1995; 24: 213-216.
- Petersen GR, Milham S Jr. Occupational mortality in California 1959-61. Washington, U.S. Government Printing Office, 1980 NIOSH Pub No 80-104.
- Pietri F, Clavel F, Auquier A. Occupational risk factors for cancer of the pancreas: A case-control study. *Br J Ind Med* 1990; 47: 425-428.
- Pietri F, Clavel F. Occupational exposure and cancer of the pancreas: a review. *Br J Ind Med* 1991;48:583-7.
- Polednak AP, Stehney AF, Lucas HF. Mortality among male workers at a thorium-processing plant. *Health Phys*. 1983;44 Suppl 1:239-51.
- Porta M, Plasencia A, Sanz F. La calidad de la información clínica (y III): ¿Estadísticamente significativo o clínicamente relevante? *Med Clin* 1988; 90: 463-468.
- Porta M, Malats N, Piñol JL, Rifà J, Andreu A, Real FX, for de PANKRAS I Project Investigators. Diagnostic certainty and potential for misclassification in exocrine pancreatic cancer. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 1069-1079.
- Porta M, Malats N, Piñol JL, Real FX, Rifà J. Relevance of misclassification of disease status in epidemiologic studies of exocrine pancreatic cancer [carta]. *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 602-603.

- Porta M, Malats N, Alguacil J, Soler M, Rifà J. La búsqueda de factores de riesgo para el cáncer de páncreas: práctica, paciencia y paradigmas. *Gastroenterol Hepatol (Barc)* 1997; 20: 259-73.
- Porta M, Malats N, Jarrod M, Grimalt JO, Rifa J, Carrato A *et al*. Serum concentrations of organochlorine compounds and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. PANKRAS II Study Group. *Lancet* 1999a;354:2125-9.
- Porta M, Malats N, Jarrod M, Grimalt JO, Rifà J, Carrato A, Guarner L, Salas A, Santiago-Silva M, Corominas JM, Andreu M, Real FX. Serum levels of organochlorine compounds and K-ras mutations in exocrine pancreatic cancer. *Lancet* 1999b; 354: 2125-2129.
- Porta M, Costafreda S, Malats N, Guarner L, Soler M, Gubern JM, Garcia-Olivares E, Andreu M, Salas A, Corominas JM, Alguacil J, Carrato A, Rifa J, Real FX. Validity of the hospital discharge diagnosis in epidemiologic studies of biliopancreatic pathology. PANKRAS II Study Group. *Eur J Epidemiol*. 2000a Jun;16(6):533-41.
- Porta M, Malats N, Alguacil J, Ruiz L, Jarrod M, Carrato A, Guarner L. Coffee, pancreatic cancer, and K-ras mutations: updating the research agenda. *J Epidemiol Community Health* 2000b;54(9):656-9.
- Potter JD, ed. Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington: American Institute for Cancer Research and World Cancer Research Fund, 1997.
- Prasad MPR, Krishna TP, Pasricha S, et al. Esophageal cancer and diet. A case control study. *Nutr Cancer* 1992; 18: 85-93.
- Pukkala E, Nokso-Koivisto P, Roponen P. Changing cancer risk pattern among Finnish hairdressers. *Int Arch Occup Environ Health* 1992; 64: 39-42.
- Raj A, Mayberry JF, Podas T. Occupation and gastric cancer. *Postgrad Med J*. 2003 May;79(931):252-8.
- Ramon JM, Serra L, Cerdo C, OROMI J.: Dietary factors and gastric cancer. *Cancer* 1993; 71, 1731-1735.
- Reid BJ, Blount PL, Rubin CE, Levine DS, Haggitt RC, Rabinovitch PS. Flow-cytometric and histological progression to malignancy in Barrett's esophagus: prospective endoscopic surveillance of a cohort. *Gastroenterology* 1992; 102: 1212-9.
- Reid BJ, Blount PL, Rabinovitch PS. Biomarkers in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2003 Apr;13(2):369-97.
- Riva S. de la, Muñoz-Navas M., Sola J. J.. Carcinogénesis gástrica. *Rev. esp. enferm. dig.* [periódico en la Internet]. 2004 Abr [citado 2008 Feb 20]; 96(4): 265-276. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082004000400006&lng=es&nrm=iso
- Rockette HE, Arena VC. Mortality studies of aluminium reduction plant workers: Portroom and carbon department. *J Occup Med* 1983; 25: 549-57.
- Rodvall, Y.; Ahlbom, A.; Spännare, B.; Nise, G.: Glioma and Occupational Exposure in Sweden, a Case-Control Study. *Occup Environ Med* 1996; 53:526-537.
- Romundstad P, Haldorsen T, Andersen A. Cancer incidence and cause specific mortality among workers in two Norwegian aluminum reduction plants. *Am J Ind Med*. 2000 Feb;37(2):175-83.
- Romundstad P, Andersen A, Haldorsen T. Cancer incidence among workers in the Norwegian silicon carbide industry. *Am J Epidemiol*. 2001 May 15;153(10):978-86.
- Ronneberg A, Langmark F. Epidemiologic evidence of cancer in aluminium reduction plant

- workers. *Am J Ind Med* 1992; 22: 573–90.
- Rothman KJ, Greenland S. *Modern epidemiology*. 2a edición. Philadelphia: Lippincot-Raven Publishers. 1998.
- Ruder AM, Ward EM, Brown DP. Cancer mortality in female and male dry-cleaning workers. *J Occup Med* 1994;36:867-874
- Sahmoun AE, D'Agostino RA Jr, Bell RA, Schwenke DC. International variation in pancreatic cancer mortality for the period 1955-1998. *Eur J Epidemiol* 2003;18: 801-16.
- Salminen E, Pukkala E, Kiel K, Hakulinen T. Impact of radiotherapy in the risk of esophageal cancer as subsequent primary cancer after breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(3):699-704.
- Sathiakumar N, Delzell E, Austin H, Cole P. A follow-up study of agricultural chemical production workers. *Am J Ind Med* 1992; 21: 321–30.
- Saxon G, Marshall J, Haughey B, et al. Nutritional epidemiology of cancer the esophagus. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 454-467.
- Seidman H, Selikoff IJ, Gelb SK. Mortality experience of amosite asbestos factory workers: dose-response relationships 5–40 years after onset of short-term work exposure. *Am J Ind Med* 1986;10:479–514.
- Seilkop SK. Occupational exposures and pancreatic cancer: a meta-analysis. *Occup Environ Med*. 2001 Jan;58(1):63-4.
- Selenskas S, Teta MJ, Vitale JN. Pancreatic cancer among workers processing synthetic resins. *Am J Ind Med* 1995; 28: 385–98.
- Selikoff I, Hammond E, Seidman H. Mortality experience of insulation workers in the United States and Canada, 1943–1976. *Ann N Y Acad Sci* 1979;330:91-116.
- Selikoff IJ, Seidman H. Cancer of the pancreas among asbestos insulation workers. *Cancer* 1981;47:1469–73.
- Sepehr A, Tanière P, Martel-Planche G, Zia'ee AA, Rastgar-Jazii F, Yazdanbod M, Etemad-Moghadam G, Kamangar F, Saidi F, Hainaut P. Distinct pattern of TP53 mutations in squamous cell carcinoma of the esophagus in Iran. *Oncogene*. 2001 Nov 1;20(50):7368-74. Erratum in: *Oncogene* 2002 Feb 28;21(10):1632.
- Sheffet A, Thind I, Miller AM. Cancer mortality in a pigment plant utilizing lead and zinc chromates. *Arch Environ Health* 1982; 37: 44–52.
- Shibata D, Weiss LM. Epstein-Barr virus-associated gastric adenocarcinoma. *Am J Pathol* 1992; 140: 769-74.
- Shibata A, Parsonnet J. Stomach Cancer. In: *Cancer Epidemiology and Prevention*. Edited by David Shottenfeld and Joseph F Fraumeni, Jr. 3rd Edition. Oxford University Press NY 2007. pp.707-720.
- Siegel S, Castellan NJ Jr. *Nonparametrics statistics for the behavioral sciences*. New York: McGraw-Hill 1988.
- Siemiatycki J, Richardson L, Gerin M, Goldberg M, Dewar R, Desy M, Campbell S, Wacholder S. Associations between several sites of cancer and nine organic dusts: results from an hypothesis-generating case-control study in Montreal, 1979-1983. *Am J Epidemiol*. 1986 Feb;123(2):235-49.

- Siemiatycki J, Gerin M, Dewar R, Nadon L, Lakhani R, Begin D, Richardson L (1991): Associations between occupational circumstances and cancer. In Siemiatycki J (ed): "Risk Factors for Cancer in the Workplace." Boca Raton, FL: CRC Press, 141-295.
- Siemiatycki J, Wacholder S, Dewar R, Cardis E, Greenwood C, Richardson L. Degree of confounding bias related to smoking, ethnic group, and socioeconomic status in estimates of the associations between occupation and cancer. *J Occup Med*. 1988 Aug;30(8):617-25.
- Siemiatycki, J.: Exposure Assessment in Community – Based Studies of Occupational Cancer. *Occup Hyg* 3:41–58 (1996).
- Siemiatycki, J.; Fritschi, L.; Nadon, L.; G'erin, M.: Reliability of an Expert Rating Procedure for Retrospective Assessment of Occupational Exposure in Community-Based Case-Control studies. *Am J Ind Med* 1997; 31:280–286.
- Silverman DT, Dunn JA, Hoover RN, Schiffman M, Lillemoe KD, Schoenberg JB, Brown LM, Greenberg RS, Hayes RB, Swanson GM, Wacholder S, Schwartz AG, Liff JM, Pottern LM. Cigarette smoking and pancreas cancer: a case-control study based on direct interviews. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86: 1510–6.
- Silverman DT, Schiffman M, Devesa S. Diagnostic certainty in exocrine pancreatic cancer. *J Clin Epidemiol* 1996; 49: 601-603.
- Silverman DT, Swanson CA, Gridley G, Wacholder S, Greenberg RS, Brown LM, Hayes RB, Swanson GM, Schoenberg JB, Pottern LM, Schwartz AG, Fraumeni JF Jr, Hoover RN. Dietary and nutritional factors and pancreatic cancer: a case-control study based on direct interviews. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1710-9.
- Silverstein M, Park R, Marmor M, et al. Mortality among bearing plant workers exposed to metalworking fluids and abrasives. *J Occup Med* 1988;30:706–14.
- Sisir KS. Smoking habits and carcinoma of the stomach: a case control study. *Jpn J Cancer Res* 1991; 82: 497-502.
- Sjodahl K, Jansson C, Bergdahl IA, Adami J, Boffetta P, Lagergren J. Airborne exposures and risk of gastric cancer: a prospective cohort study. *Int J Cancer*. 2007 May 1;120(9):2013-8.
- Smith PG, Doll R. Mortality from cancer and all causes among British radiologists. *Br J Radiol*. 1981 Mar;54(639):187-94.
- Solcia E, Fiocca R, Luinetti O, Villani L, Padovan L, Calistri D, et al. Intestinal and diffuse gastric cancers arise in a different background of *Helicobacter pylori* gastritis through different gene involvement. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: S8-22.
- Soler M, Porta M, Malats N, Guarner L, Costafreda S, Gubern JM, Garcia-Olivares E, Andreu M, Real FX. Learning from case-reports: diagnostic issues in an epidemiologic study of pancreatic cancer. *J Clin Epidemiol* 1998a; 51: 1215–21.
- Soler, M., Porta, M., Malats, N., Guarner, L., Costafreda, S., Gubern, J. M., García-Olivares, E., Andreu, M. and Real, F. X. Learning from case-reports: Diagnostic issues in an epidemiologic study of pancreatic cancer. *Journal of Clinical Epidemiology* 1998b;51:1215-21.
- Soler M, Malats N, Porta M, Fernández E, Guarner L, Maguire A, Piñol JL, Rifà J, Carrato A for the PANKRAS II Study Group. Medical conditions in patients with pancreatic and biliary diseases: Validity and agreement between data from questionnaires and medical records. *Dig Dis Sci* 1999; 44: 2469-77.
- Solionova LG, Smulevich VB. Mortality and cancer incidence in a cohort of rubber workers in

- Moscow. *Scand J Work Environ Health*. 1993 Apr;19(2):96-101.
- Sorahan T, Parkes HG, Veys CA, Waterhouse JA, Straughan JK, Nutt A. Mortality in the British rubber industry 1946-85. *Br J Ind Med*. 1989 Jan;46(1):1-10.
- Spiegelhalter B, Preussman R. Occupational nitrosamine exposure. 1. Rubber and tyre industry. *Carcinogenesis* 1983; 4: 1147-52.
- Stadtländer CT, Waterbor JW. Molecular epidemiology, pathogenesis and prevention of gastric Cancer. *Carcinogenesis* 1999; 20: 2195-208.
- Straif K, Weiland SK, Keil U. Re: "Occupational risk factors for gastric cancer: an overview". *Am J Epidemiol*. 1998 Mar 15;147(6):608-10.
- Straif K, Keil U, Taeger D, Holthenrich D, Sun Y, Bungers M, Weiland SK. Exposure to nitrosamines, carbon black, asbestos, and talc and mortality from stomach, lung, and laryngeal cancer in a cohort of rubber workers. *Am J Epidemiol*. 2000a Aug 15;152(4):297-306.
- Straif K, Weiland SK, Bungers M, Holthenrich D, Taeger D, Yi S, Keil U. Exposure to high concentrations of nitrosamines and cancer mortality among a cohort of rubber workers. *Occup Environ Med*. 2000b Mar;57(3):180-7.
- Straughan JK, Sorahan T. Cohort mortality and cancer incidence survey of recent entrants (1982-91) to the United Kingdom rubber industry: preliminary findings. *Occup Environ Med*. 2000 Aug;57(8):574-6.
- Stucker I, Meguellati D, Boffetta P, Cenee S, Margelin D, Hemon D. Cohort mortality study among French asphalt workers. *Am J Ind Med*. 2003 Jan;43(1):58-68.
- Swift M, Morrell D, Massey RB, Chase CL. Incidence of cancer in 161 families affected by ataxia-telangiectasia. *N Engl J Med* 1991; 325: 1831-6.
- Tahara E. Molecular mechanism of stomach carcinogenesis. *J Cancer Res Clin Oncol* 1993; 119: 265-72.
- Tahara E. Molecular biology of gastric Cancer. *World J Surg* 1995; 19: 484-90.
- Tahara E, Semba S, Tahara H. Molecular biological observations in gastric Cancer. *Semin Oncol* 1996; 23: 307-35.
- Tanière P, Martel-Planche G, Maurici D, Lombard-Bohas C, Scoazec JY, Montesano R, Berger F, Hainaut P. Molecular and clinical differences between adenocarcinomas of the esophagus and of the gastric cardia. *Am J Pathol*. 2001 Jan;158(1):33-40.
- Tavani A, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C. Risk factors for esophageal cancer in lifelong nonsmokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1994 Jul-Aug;3(5):387-92.
- Tokunaga M, Land CE, Uemura Y, Tokudome T, Tanaka S, Sato E. Epstein-Barr virus in gastric carcinoma. *Am J Pathol* 1993; 143: 1250-4.
- Tolley HD, Marks S, Buchanan JA, Gilbert ES. A further update of the analysis of mortality of workers in a nuclear facility. *Radiat Res*. 1983 Jul;95(1):211-3.
- Tomatis L, Aitio A, Day NE, Heseltine E, Kaldor J, Miller AB, Parkin DM, Riboli E, eds. *Cancer: causes, occurrence and control*. IARC Scientific publications, nº100. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1990: 59-61, 171-172, 183.
- Tovani A, Negri E, Franceschi S, et al. Risks Factors for esophageal cancer in women in Northern Italy. *Cancer* 1993; 72: 2531-2536.

- Tredaniel J, Boffetta P, Buiatti E, Saracci R, Hirsch A. Tobacco smoking and gastric cancer: review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 1997 Aug 7;72(4):565-73.
- Tsai SP, Waddell LC, Gilstrap EL, *et al*. Mortality among maintenance employees potentially exposed to asbestos in a refinery and petrochemical plant. *Am J Ind Med* 1996;29: 89-98.
- Tsuda T, Mino Y, Babazono A, Shigemi J, Otsu T, Yamamoto E. A case-control study of the relationships among silica exposure, gastric cancer, and esophageal cancer. *Am J Ind Med*. 2001 Jan;39(1):52-7.
- Tuyns AJ. Protective effect of citrus fruit on oesophageal cancer. *Nutr Cancer* 1983;5:195-200.
- Tuyns AJ, Riboli E, Doornbos G *et al*. Diet and oesophageal cancer in Calvados (France). *Nutr Cancer* 1987; 9: 81-92.
- Uchino S, Tsuda H, Noguchi M, Yokota J, Terada M, Saito T, *et al*. Frequent loss of heterozygosity at the DCC locus in gastric Cancer. *Cancer Res* 1992; 52: 3099-102.
- Vågerö D, Ahlbom A, Olin R, *et al*. Cancer morbidity among workers in the telecommunications industry. *Br J Ind Med* 1985;42:191-5.
- Valsechi MG. Modelling the relative risk of esophageal cancer in a case control study, *J Clin Epidemiol* 1992; 45: 347-355.
- Van Rensburg Sj. Epidemiologic and dietary evidence for a specific nutritional predisposition to oesophageal cancer. *JNCI* 1981; 67: 243-51.
- Vasallo A, Correa P, De Stefani E *et al*. Oesophageal cancer in Uruguay: a case control study. *JNCI* 1985; 75: 1005-1009.
- Vena JE, Sultz HA, Fiedler RC. Mortality of workers in an automobile engine and parts manufacturing complex. *Br J Ind Med* 1985; 42: 85-93.
- Viadana E, Bross IDJ, Houten L. Cancer experience of men exposed to inhalation of chemicals or to combustion products. *J Occup Med* 1976;18: 787-92.
- Victoria CG, Muñoz N, Day NE, Barcelos LB, Peccin DA, Braga N. Hot beverages and oesophageal cancer in southern Brazil: A case control study. *Int J Cancer* 1987; 39: 710-716.
- Vioque J, Bolumar F. Epidemiología del cáncer gástrico. *Monograf GASTRUM* 1986;3:25-29.
- Vioque J, Gonzalez L, Cayuela A. Cancer de páncreas: un estudio ecológico. *Med Clin* 1990; 95, 121-125.
- Vioque J, González L. Validity of a food frequency questionnaire (preliminary results). *Eur J Cancer Prevention* 1991; 1: 19-20.
- Vioque J. Validez de la evaluación de la ingesta dietética. En: Serra L. Aranceta J. Mataix J. (eds). *Nutrición y Salud Pública. Métodos, bases científicas y aplicaciones*. Barcelona: Masson, 1995. p 132-136
- Wahrendorf J, Chang-Claude J, Lian QS *et al*. Precursor lesions of oesophageal cancer in young people in a high risk population in China. *Lancet* 1989; 2: 1239-1241.
- Wang HW, You XJ, Qu YH, Wang WF, Wang D, Long YM, Ni JA. Investigation of cancer epidemiology and study of carcinogenic agents in the Shanghai Rubber Industry. *Cancer Res*. 1984 Jul;44(7):3101-5.

- Wang LD. Preliminary study on nutrition and precancerous lesions of the esophagus in the adolescents. *Chung Hua Chung Liu Tsa Chih* 1992; 14: 94-97.
- Ward EM, Burnett CA, Ruder A, Davis-King K. Industries and cancer. *Cancer Causes Control*. 1997 May;8(3):356-70.
- Warshaw LA, Fernández del Castillo C. Pancreatic carcinoma. *N Engl J Med* 1992; 326: 455-465.
- Watanabe S, Tsugane S, Yamaguchi N. Etiology. In: Sugimura T, Sasako M, eds. *Gastric Cancer* Oxford University Press, 1997. p. 33-51.
- Weiderpass E, Partanen T, Kaaks R, Vainio H, Porta M, Kauppinen T, Ojajärvi A, Boffetta P, Malats N. Occurrence, trends and environmental etiology of pancreatic cancer. *Scand J Work Environ Health* 1998;24:165-174.
- Weiderpass E, Vainio H, Kauppinen T, Vasama-Neuvonen K, Partanen T, Pukkala E. Occupational exposures and gastrointestinal cancers among Finnish women. *J Occup Environ Med*. 2003 Mar;45(3):305-15.
- Weiland SK, Mundt KA, Keil U, et al. Cancer mortality among workers in the German rubber industry 1981-91. *Occup Environ Med* 1996;53:289-298
- Weinberg GB, Kuller LH, Stehr PA. A case-control study of stomach cancer in a coal mining region of Pennsylvania. *Cancer*. 1985 Aug 1;56(3):703-13.
- Weiss NS. Cancer in relation to occupational exposure to perchloroethylene. *Cancer Causes Control* 1995;6:257-266
- Werner M, Becker KF, Keller G, Hofler H. Gastric adenocarcinoma: pathomorphology and molecular pathology. *J Cancer Res Clin Oncol* 2001; 127: 207-16.
- WHO: World Health Organization. *The World Health Report* Geneva, 1997.
- Whong WZ, Long R, Ames RG, Ong TM. Role of nitrosation in the mutagenic activity of coal dust: a postulation for gastric carcinogenesis in coal miners. *Environ Res*. 1983 Dec;32(2):298-304
- Wiklund K, Dich J, Holm LE, Eklund G. Risk of cancer in pesticide applicators in Swedish agriculture. *Br J Ind Med* 1989;46:809-14.
- Wilczynska U, Szeszenia Dabrowska N, Szymczak W. Mortality from malignant neoplasms in men occupationally exposed to asbestos dust. *Med Pr* 1996;47:437-43.
- Willet WC, Stampfer MJ, Underwood BA. et al. Validation of a dietary questionnaire with plasma carotenoid and alphanatocopherol levels. *Am J Clin Nutr* 1983; 38: 631
- Willet W.C., Sampson LS, Stampfer MJ, et al. Reproducibility and validity of a semiquantitative food frequency questionnaire. *Am J Epidemiol* 1985; 122: 51
- Willet W.C. *Nutritional Epidemiology*. New York: Oxford University Press 1991.
- Willet WC, Trichopoulos D. Nutrition and cancer: a summary of the evidence. *Cancer Causes Control* 1996; 7: 178-180.
- Willet WC. *Nutritional epidemiology*. 2nd ed. New York: Oxford University Press, 1998.
- Williams RR, Stegens NL, Goldsmith JR. Associations of cancer site and type with occupation and industry from the Third National Cancer Survey Interview. *J Natl Cancer Inst* 1977; 59:1147-1185.
- Williams WU AH, Yu MC, Mack TM, et al. Life style, workplace, and stomach cancer by subsite in young men of Los Angeles County, *Cancer Research* 1990; 50: 2569-2576.
- Williamson AL, Jaskiesicz K, Gunning A. The detection of human papillomavirus in

- oesophageal lesions. *Anticancer Res.* 1991 Jan-Feb;11(1):263-5.
- Woitowitz HJ, Lange HJ, Beierl L, *et al.* Mortality rates in the Federal Republic of Germany following previous occupational exposure to asbestos dust. *Int Arch Occup Environ Health* 1986;57:161–71.
- Wolk A, Gridley G, Svensson M, *et al.* A prospective study of obesity and cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 2001;12:13–21.
- Wong O, Brocker W, Davis HV, Nagle GS. Mortality of workers potentially exposed to organic and inorganic brominated chemicals, DBCP, TRIS, PBB, and DDT. *Br J Ind Med* 1984;41:15-24.
- Wright WE, Bernstein L, Peters JM, Garabrant DH, Mack TM. Adenocarcinoma of the stomach and exposure to occupational dust. *Am J Epidemiol.* 1988 Jul;128(1):64-73.
- Wright PA, Williams GT. Molecular biology and gastric carcinoma. *Gut* 1993; 34: 145-7.
- Wynder EL, Mabuchi K, Maruchi N. *et al.* Epidemiology of cancer of the pancreas. *J Natl Cancer Inst* 1973; 50: 645-667.
- Yassi A, Tate RB, Routledge M. Cancer incidence and mortality in workers employed at a transformer manufacturing plant: update to a cohort study. *Am J Ind Med.* 2003 Jul;44(1):58-62.
- Yasui W, Oue N, Kuniyasu H, Ito R, Tahara E, Yokozaki H. Molecular diagnosis of gastric cancer: present and future. *Gastric Cancer* 2001; 4: 113-21.
- Yu MC, Garabrant DH, Peters JM, Mack TM. Tobacco, alcohol, diet, occupation and carcinoma of the esophagus. *Cancer Res* 1988; 48: 3843-3848.
- Yu I, Tse L, Wong T, Leung C, Tam C, Chan A. Further evidence for a link between silica dust and esophageal cancer. *Int J Cancer* 2005;114(3):479-83
- Zablotska L, Chak A, Das A, Neugut A. Increased risk of squamous cell esophageal cancer after adjuvant radiation therapy for primary breast cancer. *Am J Epidemiol* 2005;161(4):330-7.
- Zatonski W, Boyle P, Przewozniak K, *et al.* Cigarette smoking, alcohol, tea, and coffee consumption and pancreas cancer risk: a case-control study from Opole, Poland. *Int J cancer* 1993; 53: 601-607.
- Zheng W, McLaughlin JK, Gridley G, Bjelke E, Schuman LM, Silverman DT, Wacholder S, Co-Chien HT, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. A cohort study of smoking, alcohol consumption, and dietary factors for pancreatic cancer (United States). *Cancer Causes Control* 1993; 4: 477-482.
- Ziegler R, Morris L, Blot W *et al.* Esophageal cancer among black men in Washinton DC II Role of nutrition. *JNCI* 1981; 67: 1199-1206.



IX Anexos



Anexo 1. Memoria del proceso de codificación de la ocupación mediante la Clasificación Nacional de Ocupaciones (CNO-94) en el ESTUDIO PANASOES

CODIFICACION DE LA OCUPACION MEDIANTE LA CLASIFICACION NACIONAL DE OCUPACIONES 1994

I LA CNO-94 EN EL CONTEXTO DE ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS SOBRE EXPOSICIONES LABORALES Y ENFERMEDADES.

En nuestro cuestionario se recoge de manera específica información sociodemográfica, siendo planteando el análisis y el estudio de la variable ocupación para determinar la existencia de asociaciones entre ocupaciones y cánceres digestivos (estómago, esófago y páncreas). Por otra parte con la clasificación de la variable ocupación a través de la CNO-94 se pretenden caracterizar determinadas exposiciones laborales a agentes específicos a través del uso de una matriz-empleo-exposición, previamente validada y usada con éxito en ocasiones anteriores, como es la FINJEM.

La CNO-94 sólo sirve para el análisis y el estudio de la variable ocupación desde la óptica para la que ha sido concebida. Es una herramienta útil por tanto para caracterizar ocupaciones en función de distintas variables de carácter social como la cualificación, o incluso en base al nivel de independencia en el trabajo, nivel socioeconómico o nivel de estudios, pero no es una herramienta planteada de un modo específico para estudios epidemiológicos enfocados a la búsqueda de asociaciones entre la ocupación y el suceso de interés, de cara a caracterizar finalmente exposiciones a agentes específicos concretos en el medio laboral que pudieran verse asociados con cánceres por ejemplo.

Por otro lado, durante el trabajo de campo de la codificación, en muchas ocasiones no se ha contado con la información suficiente que permitiese asignar una rúbrica de 4 dígitos con total seguridad, habiendo mas de 1 posibilidad. En otras ocasiones se ha planteado el hecho de decidir qué rubrica asignar cuando no hay ninguna posibilidad

El hecho de que la CNO-94 no halla sido diseñada específicamente para estudios epidemiológicos como el nuestro, junto con las dificultades encontradas durante el trabajo de campo de la codificación, a hecho necesario que aparte de seguirse todos los criterios para la codificación descritos en la edición impresa de la CNO-94, haya sido necesaria la elaboración de unos criterios de codificación generales (tabla 1), y unos criterios de codificación específicos para casos concretos tabla 2), a fin de que la codificación se hiciera de la manera mas uniforme y consistente posible.

II. NOTAS PRELIMINARES A LA ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA DE CÓDIGOS:

En la edición impresa de la CNO-94, se presenta un índice alfabético de denominaciones de ocupaciones con el código que le corresponde en la CNO-94. También se presenta un

índice de denominaciones por códigos CNO-94. Estos índices se elaboran como elemento de ayuda a la codificación

A fin de facilitar la búsqueda de una ocupación cada denominación del índice se descompone en una palabra-clave seguida de uno o varios calificadores:

Palabra-clave: la palabra-clave es normalmente una única palabra que por sí sola puede constituir una denominación de una ocupación, y que permite determinar, al menos, el Gran Grupo al que pertenece la ocupación.

Calificador: se trata de una palabra o grupo de palabras que delimita la denominación a una única ocupación o una categoría muy restringida de ocupaciones.

Una palabra-clave puede tener más de un calificador, presentando la denominación de la ocupación la estructura siguiente: La palabra-clave se separa del primer calificador por una coma (,), el primer calificador se separa del segundo por una barra (/), y si hubiera un tercer calificador se escribirá entre paréntesis (()). Ejemplo: Técnico, extracción/sondeos de pozos (gas). (una descripción mas completa se encuentra en la parte quinta “notas preliminares” de la edición impresa por el INE de la CNO-94).

A continuación se presenta un glosario de palabras-clave que tienen un significado específico en la CNO-94.

Director General: se referirá a empresas de 10 o más trabajadores. Si posee directores de departamento a su cargo se clasificará en el subgrupo 111. En caso contrario, tendrá la denominación de director de departamento de producción y se clasificará en el subgrupo 112.

Director de departamento, producción (o director de departamento, operaciones): se referirá a directivos de empresas de 10 o más trabajadores y se clasificarán en el subgrupo 112, dependiendo de la actividad de la empresa. Si la empresa no tiene más directores, se corresponde con la figura de director general, aunque va a tener la denominación de director de departamento (véase las notas explicativas del Gran Grupo 1 al respecto).

Director de departamento: serán directivos de empresas de 10 ó más trabajadores y se clasificarán en el subgrupo 113, dependiendo del tipo de departamento. Gerente: se referirá a directores y directivos en empresas de 9 ó menos trabajadores y se clasificarán en el Gran Grupo 1 (Grupos principales B ó C).

Ingeniero: se referirá al ingeniero superior, y se clasificará en el Gran Grupo 2 (Grupo Principal D). En el caso de tratarse de la ocupación de ingeniero técnico, la palabra-clave utilizada es la de ingeniero técnico.

Técnico: se referirá a ocupaciones clasificadas en el Gran Grupo 3, cuyas tareas consisten principalmente en realizar labores técnicas de apoyo a las ocupaciones que precisan de una titulación universitaria. Como la palabra técnico no está asimilada a un grupo exclusivo de tareas, cuando se refiera a técnicos del Gran Grupo 2, vendrán determinados por el calificador "nivel superior" (en abreviatura N.S.) que corresponde a ocupaciones que precisan de una titulación universitaria superior, o "nivel medio" (en abreviatura n.m.) que corresponde a ocupaciones que precisan de una titulación universitaria de primer ciclo.

Empleado: se referirá a las personas que tienen oficios de tipo administrativo y que se incluyen en el Gran Grupo 4. Dependiente: se referirá a vendedores del comercio no ambulantes, y se clasificarán en el Gran Grupo 5.

Operario: se referirá a un trabajador cualificado que se dedica a oficios en los que es preciso conocer la materia prima y todo el proceso de transformación, tratándose generalmente de empleos tradicionales, y se clasificarán en el Gran Grupo 7.

Ajustador: se referirá a trabajadores que ajustan, regulan y reparan diversas clases de máquinas. Los ajustadores se clasificarán en el Gran Grupo 7.

Regulador-operador; ajustador-operador: al realizar las tareas del ajustador, aunque también efectúa las del operador, se clasifica en el Gran Grupo 7.

Operador de máquina: será utilizada como palabra-clave en las ocupaciones cuya tarea principal consista en el manejo de una máquina, y se clasificarán en el Gran Grupo 8. En el supuesto de ser operador de una máquina que no es utilizada para la fabricación en serie de productos en una industria, la palabra-clave será exclusivamente operador, y se clasificará en un Gran Grupo diferente al Gran Grupo 8.

Peón: se referirá a trabajadores no cualificados y se clasificarán en el Gran Grupo 9

Ocupaciones no relacionadas en la lista:

- Propietario-gerente y trabajador-propietario (véase aspectos generales de la CNO-94)
- Ayudante y auxiliares: Se han incluido de forma selectiva en aquellas ocupaciones donde eran más significativos. Para una mejor interpretación véase los aspectos generales de la CNO-94
- Aprendiz (véase aspectos generales de la CNO-94)

Abreviaturas utilizadas:

a.s. - asalariados

E.S. - enseñanza superior

e.s. - enseñanza secundaria

E.P. - enseñanza primaria
N.S. - nivel superior
n.m. - nivel medio
p.c.p. - por cuenta propia
p.c.a. - por cuenta ajena

II.C. ESTRATEGIA GENERAL DE BUSQUEDA DE CODIGOS

La codificación de las ocupaciones en base a la CNO-94 para cada persona entrevistada se hizo bajo condiciones de enmascaramiento por un especialista en medicina del Trabajo.

A través de la información disponible para cada paciente en la base de datos acerca de las profesiones que desempeño, de los productos que usaba o manejaba, del tiempo que estuvo trabajando así, del nivel adquisitivo y el nivel de estudios, se asignó un código (o dos) de la CNO-94 para cada ocupación descrita en cada paciente.

La estrategia de codificación se iniciaba con la búsqueda de las profesiones referidas en el índice alfabético de denominaciones de la CNO-94;

Si estas profesiones referidas aparecían en el índice alfabético, una vez localizado el código, se revisaba de manera exhaustiva la estructura completa del código de manera que el grupo, grupo principal, subgrupo principal (2 dígitos) y los subgrupos (3-4 dígitos) fueran filiados correctamente, para ello se comprobaba la descripción de tareas incluidas en la rúbrica asignada así como los ejemplos de ocupaciones incluidas y ocupaciones afines no incluidas para cada código través de las notas explicativas de la CNO-94. Finalmente se comprobaban las denominaciones complementarias en el índice de denominaciones por códigos CNO-94.

Si estas profesiones referidas no aparecían en el índice alfabético, en segundo lugar se buscaba el código de manera exhaustiva en la CNO-94 y en la CNO-79 a través de correspondencia de la CNO-79 con la CNO-94, ordenada según la CNO-94. Una vez localizado el código, se procedía del mismo modo para asegurar que el grupo, grupo principal, subgrupo principal (2 dígitos) y los subgrupos (3-4 dígitos) fueran filiados correctamente.

II.D. PROBLEMAS HALLADOS EN LA CODIFICACIÓN Y SOLUCIONES ADOPTADAS:

Durante la codificación de todas las ocupaciones de todos los individuos participantes en el estudio PANASOES, se presentaron principalmente los siguientes problemas:

Problema1= No se ha contado con la información ocupacional suficiente que permitiese asignar una rúbrica de 4 dígitos con total seguridad, habiendo mas de 1 posibilidad.

Para resolver este problema se acordaron unos criterios de codificación generales, y unos criterios de codificación concretos. Ver tablas 1 y 2.

Problema2=Las tareas referidas correspondientes a la ocupación referida, se corresponden con mas de una rúbrica de la CNO-94.

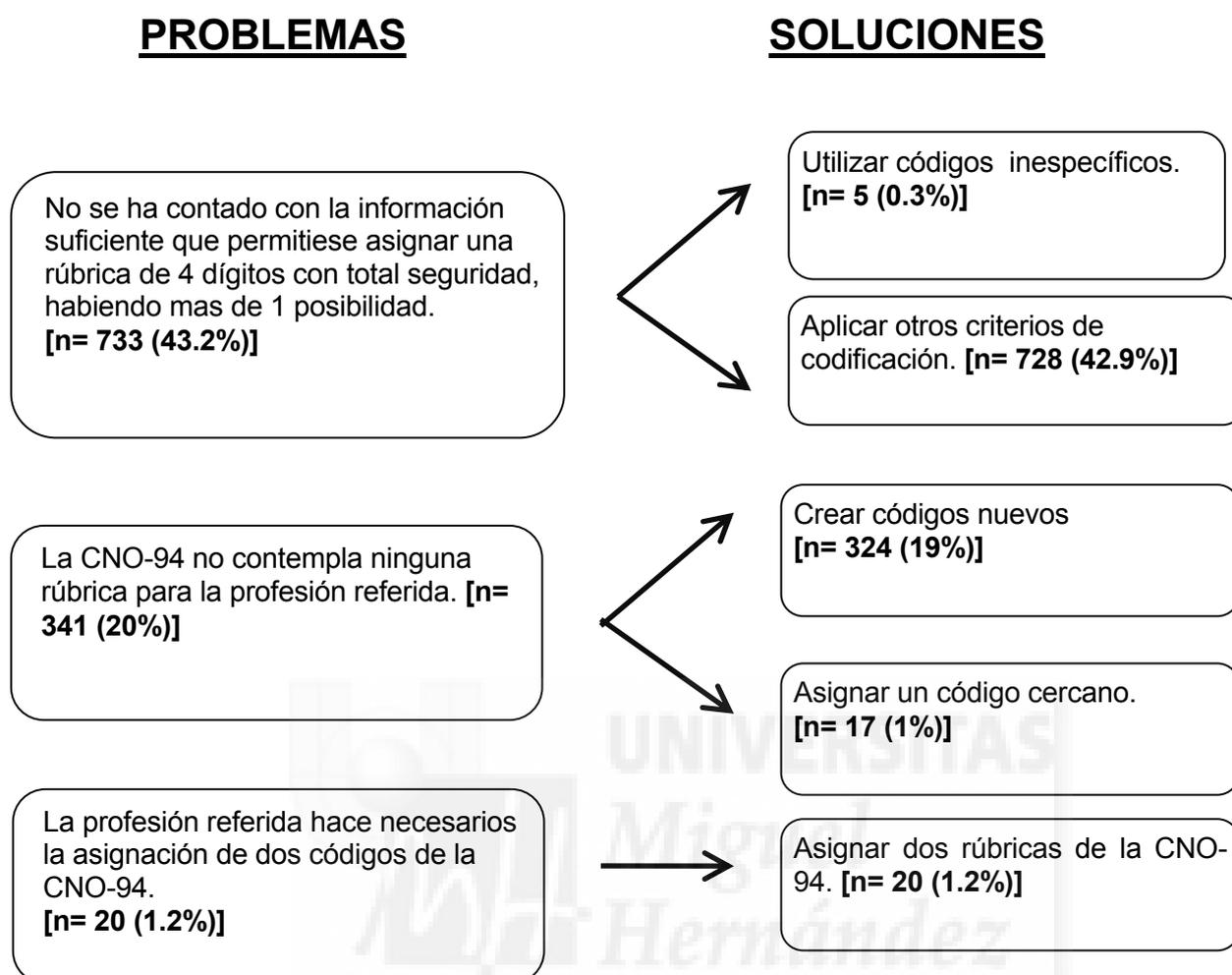
Para resolver este problema a la ocupación referida se le asignaron dos rúbricas diferentes, de forma que identificaran todas las tareas realizadas en la ocupación referida.

Problema3=La CNO-94 no contempla ninguna rúbrica para la ocupación referida.

Para resolver este problema en primer lugar se trató de asignar la rúbrica CNO que en mayor medida representara las tareas inherentes a las ocupaciones referidas por el paciente (se le asignó el código mas cercano). Ver tabla 3. En segundo lugar se crearon codigos nuevos "ad hoc". Ver tabla 4.

Los problemas encontrados durante el proceso de codificación así como las soluciones adoptadas se presentan en la figura 1.

Figura 1. Problemas encontrados y soluciones adoptadas.



Número TOTAL de problemas: **1094 (64.4%)**

Resto de ocupaciones referidas para las cuales no hubo problema en la codificación: **606 (35.6 %)**

IX.A.1 II.E. CONTROL DE CALIDAD DE LA CODIFICACIÓN

Se creó una base de datos en la que la unidad de registro era cada una de las ocupaciones referidas por cada uno de los individuos incluidos en el estudio, así como los productos que usaba o manejaba. Los registros se ordenaron en función del código de la CNO94 asignado, y se generó un listado en el que constaban los datos de identificación de cada persona, los literales sobre exposición laboral (ocupación y productos que usaba o manejaba) y la rúbrica asignada. A partir de este listado se revisó la consistencia de la codificación.

II.F. CÓDIGOS OBTENIDOS

Como hemos comentado, cada código completo de la CNO-94 consta de 4 dígitos. El primer dígito por la izquierda hace referencia a los Grandes Grupos de la CNO-94, los dos primeros a los Subgrupos Principales, y los tres primeros a los Subgrupos. Incluyendo los códigos (añadidos *ad hoc*) (ver tabla 7): de los 1332 individuos del estudio, 1296 proporcionaron un total de 1700 respuestas sobre ocupación. Estas 1700 respuestas determinaron 1720 códigos de la CNO-94 (en 20 ocasiones la respuesta proporcionada exigió 2 rúbricas de la CNO-94).

Respecto a la variabilidad cualitativa de los códigos referidos, los 1296 pacientes del estudio PANASOES refirieron ocupaciones que se codificaron con 177 códigos diferentes.



Tabla 1. Criterios generales de la codificación mediante la CNO-94.

1. En caso de duda entre los grupos 'trabajador cualificado' (grupo 7), 'operador de máquina' (grupo 8), o 'peón' (grupo 9), se codificarán como 'operador de máquina' (grupo 8), con las excepciones citadas en la siguiente tabla. Se toma esta decisión pues para los principales sectores económicos en los que surgieron dudas a la hora de codificar: sector metalúrgico, calzado..... el mayor porcentaje de trabajadores según datos del INE corresponden a operadores de máquina. Por otra parte, el grupo 8 es el grupo que se desglosa en un mayor número de rubricas de forma que permite codificar de la forma mas específica.

Ej: Sector calzado: Posibilidades 8366, 7942, 9700. Se elegirá la rúbrica 8366.

2. En caso de duda entre dos o más rúbricas no consecutivas se elegirá la que recoja aquellas denominaciones que en mayor medida expliquen su puesto de trabajo o los productos con los que estaba en contacto.

Ej: 'Empaquetadora de Galletas': Posibilidades 8490, 8374, 9700. Se elegirá la rúbrica 8374.

3. Cuando haya varias rúbricas consecutivas que se podrían utilizar indistintamente:

3.1. Se creará un código inespecífico para el último nivel de agregación (se utilizarán los tres primeros dígitos de la rúbrica 'raíz' a los que se les añadirá un cero '0'), siempre y cuando el número para el tercer nivel de agregación sea específico para esa actividad económica.

Ej: 'Fundición'+'metales': Posibilidades 8121-22-23. 'Editorial' o 'imprensa': Posibilidades 8351, 8352, 8353. Se asignará el código inespecífico creado 8350

3.2. En caso de que el número para el tercer nivel de agregación NO sea específico para esa actividad económica, se elegirá la rubrica que recoja aquellas denominaciones que en mayor medida expliquen su puesto de trabajo o los productos con los que estaba en contacto.

Ej: 'textil'+'tejidos': Posibilidades 7932, 8361-62-63. Se elegirá la rúbrica 8362, pues si otorgáramos el código inespecífico creado 8360, esta rúbrica podría dar lugar a confusión, ya que estos tres primeros dígitos de la rúbrica raíz coinciden con otras actividades económicas como por ejemplo la industria del calzado (8366).

4. Siguiendo el criterio nº 1, si consta únicamente el lugar de trabajo, y no la ocupación ni el tipo de tareas realizadas, se codificará como 'operario de máquina' en la actividad correspondiente, y en caso de dudas entre varias rúbricas se aplicarán los criterios 2 y 3.

Ej: 'Fabrica quimica'+'productos químicos'. Posibilidades 8151-52-53-54. Se aplica el criterio nº 3 y se le otorga la rúbrica 8154.

5. Cuando conste una actividad económica en lugar de una ocupación, se utilizará la rúbrica más frecuente de dicha actividad económica según el sexo de la persona. En caso de duda se aplicarán los criterios 1-3.

Ej: 'Hostelería' se codificará como camarero (5020) si es hombre, y se codificará como camarera de piso (9121) si es mujer.

6. Si únicamente se recogen exposiciones se asignará la rúbrica mas frecuente para esa exposición. En caso de duda se aplicarán los criterios 1-3.

Ej: 'pinturas plasticas', se codificará como pintor.(7240)

7. Si únicamente se recogen productos o materiales, se presupondrá que trabaja en una fábrica para la elaboración de dichos productos o materiales, y se seguirá el criterio 4.

Ej: 'ruedas'+'caucho', se le incluirá en el gran grupo 8 y se le asignará la rúbrica 8331.

Ej: 'cemento' se presupondrá que el paciente se dedicaba a la fabricación de cemento,. rúbrica 8312.

Ej: 'Cervezas', se presumira que el paciente se dedicaba a la fabricación de cerveza, rúbrica 8378

Ej: 'madera', 'chapas madera', se presupondrá que el paciente trabajaba en una fabrica de chapas madera, rúbrica 8141.

8. Cuando queden dudas sobre si realizaba determinadas tareas o no; y el realizar dichas tareas conlleve asignar un código diferente, se considerará que no realizaba dichas tareas.

9. A no ser que en el cuestionario se especifique "Jefe de cocineros, Jefe de Taller, Jefe de Equipo, Encargado, etc...", se considerará que no lo era.

10. En caso de duda se dará prioridad para calificar a los agentes referidos.

Ej: 'cocina'+'hierro' no se clasificará en el sector madera, sino en el de hierro, asignándole la rubrica 8124, con título "operadores de máquinas trefiladoras y estiradoras de metales".

11. Cuando se dude entre varios códigos, se desestimarán aquellos que sean 'inventados', en favor de los que sean originales CNO-94.

12. Cuando para un paciente se haya asignado una rúbrica, para otros pacientes en cuyo cuestionario consten los mismos términos, solo que menos explicados, en caso de duda, se les asignarán la misma rúbrica.

Ej: Paciente en cuyo cuestionario consta 'astilleros'+'recortar hierro' se le asigna la rúbrica 8311. Existen otros dos pacientes en cuyos cuestionarios solo constan los terminos 'astillero'+'hierro': Posibilidades 7514, 8311,..... Finalmente se le otorga la rúbrica 8311.

13. En caso de que conste que el paciente era jefe o director, pero también se especifiquen exposiciones se pondrá la rubrica correspondiente a jefe mas una rubrica que refleje la exposición siguiendo los criterios generales referidos.

Tabla 2 Criterios concretos de codificación mediante la CNO-94.

1. Cuando conste la palabra 'empresario' y no se especifique el número de asalariados se considerará que la actividad empresarial se realiza con menos de 10 empleados (en la CNO-94 se dividen las actividades empresariales según si las empresas cuentan sin asalariados, o con más o menos de 10 empleados). Por tanto, los tres primeros dígitos de la rúbrica raíz serán el 140. Si no se puede concretar la cuarta cifra, se asignará un cero, quedándose la rúbrica 1400.

Ej: 'industrial'+'empresario': Posibilidades 1402, 1409. Se asignará el código inespecífico creado 1400.

2. En caso de que únicamente conste 'industrial' se presupondrá que es empresario (ver criterios generales) y se aplicará el criterio anterior.

3. Si consta 'mecánico', se le asignará la correspondiente rúbrica en base a la maquinaria que atienda. En caso de duda, se presupondrá que es mecánico industrial y se le asignará la rúbrica 7613.

4. Cuando consten términos como 'garaje de coches'+ 'metales y neumáticos' se le asignará la rúbrica 7611.

5. En caso de que conste 'mecánico'+ 'tornero', se asignarán dos rúbricas (1613 y 8311)

6. En caso de que conste 'montador' + 'hierro', se escogerá la rúbrica 8411. Si además constan términos como 'soldaduras', se añadirá la rúbrica 7512.

7. En el caso de hiladores cañamo o trabajadores del cañamo, o industria del cañamo, se elegirá la rúbrica 7931 frente a la 8361, a no ser que lo especificado oriente a lo contrario.

8. Si solo consta 'vendedor' se presupondrá que no es ambulante y se le da rúbrica 5330

9. Si consta 'limpieza', 'mujer de la limpieza' o 'limpiadora', se codificará con la rúbrica 9121 "personal de limpieza de oficinas y otros establecimientos similares". En caso de que se haga mención a casas u hogares, se codificará como 'empleada del hogar' (9110).

10. En los casos de propietarios de bares y empresas pequeñas de hostelería (rúbrica 1320), se asignará también la rúbrica de 'camarero' (5020), sólo si consta que se realizan tareas como tales.

11. Cuando conste la palabra 'hostelería' relacionada con términos como 'alimento' 'alimentación' sin mas especificaciones, se asignará la rúbrica 5020.

12. Cuando sólo conste 'pintor', y no se especifique si es 'pintor de edificios' (7240) o 'pintor de cuadros' (2512), se codificará como 'pintor de edificios' (7240).

13. Cuando se especifique que se pintan productos o materiales en el contexto de procesos industriales para la elaboración de dichos productos o materiales, se asignará del mismo modo la rúbrica 7240.

Ej: 'pintar alfombra', 'pintar alpargatas', 'pintar hebillas', 'pintor de coches'+ 'ford (fabrica)'.

14. Si se especifica pintura decorativa en objetos como vidrios, anuncios, letreros, porcelana..., se le asignará la rúbrica 7734 frente a la anterior.

Ej: 'Publicidad'+pintor, plásticos'.

15. Cuando conste 'carnicero' o 'charcutero' se codificará como 'chacinero-charcutero' (7801) si ha realizado tal actividad por un período superior o igual a dos años; en caso contrario se codificará como 'dependiente de carnicería' (5330).

16. Cuando consten términos como 'pescador', a no ser que se especifique lo contrario, se presupondrá que realiza estas tareas por cuenta ajena y que hace pesca de costa o de bajura, otorgándosele la rúbrica 6322 frente a otras posibilidades.

17. Cuando consten las palabras 'campo', 'agricultor' o 'labrador':

17.1. A no ser que halla evidencia de que trabajara por cuenta ajena, se codificará como 'trabajadores cualificados por cuenta propia'

17.2. Si en constan palabras relacionadas como 'algodón, cáñamo, cebada, trigo, uva, frutas' se codificará como 'trabajadores cualificados por cuenta propia, excepto en huertas, viveros y jardines' (6011).

17.3. Si en constan palabras relacionadas como 'hortalizas, invernadero' se codificará como 'trabajadores cualificados por cuenta propia en huertas, viveros y jardines' (6012).

17.4. En caso de que coexistan términos relacionados con las dos rúbricas para un mismo agricultor como 'frutas y hortalizas', se le asignarán las dos rúbricas (6011 y 6012.).

17.5. Si solo constan términos confusos como 'plantas' se codificará también como 'trabajadores cualificados por cuenta propia, excepto en huertas, viveros y jardines' (6011).

17.6. Si constan términos como 'Poda de árboles' se codificará como (6021)

18. Para las actividades ganaderas:

18.1. A no ser que halla evidencia de que trabajara por cuenta ajena, se codificará como 'trabajadores cualificados por cuenta propia'. (se le presupondrá en el grupo 6 en vez de dársele la rúbrica 9420). Además se presupondrá que estas actividades las realiza por cuenta propia, incluso para la denominación 'pastor' (aunque en el libro se presuponga que esta actividad se realiza por cuenta ajena). Si constan las palabras 'ganadero, ganado' de los códigos 9420, 6111 o 6121, se escogerá el código 6111.

18.2. Si constan las palabras 'granja, granjero', relacionadas con palabras como 'gallina, huevos' de los códigos 9420, 6112 o 6122 le elegirá la rúbrica 6112.

19. Cuando se dude entre dos rúbricas referentes a ocupaciones muy similares, entre las que se necesita un diferente nivel de estudios para llevarlas a cabo, se comprobará el nivel de estudios del paciente.

Ej: 'funcionario' o términos relacionados. Para un nivel de estudios 6, le corresponde el código 2950, mientras que a un nivel 2 le correspondería la rúbrica 4300.

20. Cuando consten términos como 'secretario', 'administrativo' o términos relacionados:

20.1. Ante la duda se presumirá que no realizan tareas de atención al público y se tendrá en cuenta el nivel de estudios:

- 20.1.1. Si es menor o igual a 4 (bachiller elemental), se le asignará la rúbrica 4300
- 20.1.2. Si es mayor o igual a 5 (bachiller superior/FP/oficialia) se le asignará la rúbrica 3411.
21. En el caso de trabajadores en bancos, se tendrá en cuenta del mismo modo el nivel de estudios.
- 21.1. Si es mayor o igual a 6 (universitario título medio), se le asignará la rúbrica 4012
- 21.2. Si es menor se le asignará la rúbrica 4602
22. En el caso de guardia civiles, se tendrá en cuenta del mismo modo el nivel de estudios.
- 22.1. Si es mayor o igual a 6 (universitario título medio), se le asignará la rúbrica 3522
- 22.2. Si es menor o igual a 5 se le asignará la rúbrica 5210
23. En el caso de Policías, se tendrá en cuenta del mismo modo el nivel de estudios.
- 23.1. Si es mayor o igual a 6 (universitario título medio), se le asignará la rúbrica gran grupo 2 o 3. dependiendo del caso
- 23.2. Si es menor o igual a 5 se le asignará la rúbrica 5221
24. Cuando conste 'ferroviario', si constan como términos relacionados:
- 24.1. 'ferroviario'+ 'calderas', se le asignará la rúbrica 7513.
- 25.1. 'ferroviario'+ 'maquinista' 8511
- 25.3. Si constan términos como 'agujas de tren' o no consta nada al respecto, se codificará como 8512
25. Cuando conste únicamente renfe, se le asignará la rúbrica 8511
26. Cuando conste 'estación de ferrocarril'+ 'carbón' se le asignará la rúbrica 8162.
27. Cuando conste únicamente 'compresor', se le asignará la rúbrica 8163.
28. Cuando conste 'fábrica de jabones', se entenderán estos jabones como productos cosméticos y se le asignará la rúbrica 8321 (para uso en humano), frente a la rúbrica 8329
29. Cuando conste 'fabrica madera'+ 'madera', 'chapas madera'..., se asignará la rúbrica 8141
30. Cuando se haga referencia a una fábrica de productos de madera, como 'fabrica abanicos', se elegirá la rúbrica 8340.
31. En el caso de conductores o transportistas en los que no se especifique si se conducía un camión o una furgoneta, se comprobará el producto que transportaba, por si este orienta hacia una u otra rúbrica. En caso de duda se presupondrá que lo es de camión (8630)
32. Cuando conste la palabra 'albañil':
- 32.1. Si constan términos relacionados como 'cemento', 'arena', 'ladrillos'..., se le asignará la rúbrica 7110.
- 32.2. Si constan además de estos, términos como 'alquitran', se le añadirá la rúbrica 7291.
- 32.3. Si constan además, términos como 'escayola', se le añadirá la rúbrica 7210.

-
- 32.4. Si constan términos relacionados como 'hormigón, hierro', se le añadirá la rúbrica 7120.
- 32.5. Si constan términos relacionados como 'uralita', se le añadirá la rúbrica 7291.
33. Cuando conste la palabra 'construcción':
- 33.1. Si constan términos relacionados como 'hormigón, hierro', se le añadirá la rúbrica 7120.
- 33.2. Si constan términos relacionados como 'cemento', 'arena', 'ladrillos'..., se le asignará la rúbrica 9602.
- 33.3. Si constan términos relacionados como 'grua', se le asignará la rúbrica 8542.
- 33.4. Si constan además de estos, términos como 'asfalto', 'uralita' se le asignará la rúbrica 7291.
34. Cuando conste 'ceramista' se otorgará la rúbrica 7731 frente a otras posibilidades como 8131 o 8134. Aplicando criterios generales, si solo consta 'cerámica'+ 'arcilla' también se le asignará la rúbrica 7731
35. Si consta 'fabrica ladrillos' o 'tejas', frente a las posibilidades 8130, 8131 o 8139, se elegirá la rúbrica 8130.
36. Si consta 'curtidor de pieles' o términos similares, a no ser que se especifique lo contrario, se codificará como "curtidores y preparadores de pieles"(7941), frente a otras posibilidades como "operador de máquina de curtidos"(8365) o "peón en industria cuero y fabricación de calzado"(9700).
37. En el caso de los 'envasadores', 'embotelladores', 'empaquetadores' y 'embaladores' se codificarán, a no ser que halla evidencia de lo contrario, asumiendo que realizan su actividad utilizando máquinas diseñadas a tal efecto (8490), y no 'a mano' (9700).
38. En el caso en que conste 'Cargar y descargar' o términos similares, los productos mencionados puedan cargarse a mano y no se mencione el uso de maquinaria como carretillas elevadoras; en vez de la rúbrica 8543, se le asignará la rúbrica 9800
39. En caso de que conste 'almacen', 'almacenista', y no se especifique si se utilizaba maquinaria como carretillas elevadoras..., se presupondrá que no se usaban y se asignará la rúbrica 9800 frente a la rúbrica 8543.
40. En caso de envasadora de calzado (envasa), debido a las características del puesto de trabajo, se codificará con la rúbrica 8365, frente a rúbricas como 8543 o 9800.
41. Si consta únicamente 'metalúrgico', se codificará como "operador en instalaciones para la obtención y transformación de metales" (8120).
-

Tabla 3: Soluciones para los casos en los que la CNO-94 no contempló ninguna rúbrica para la ocupación referida: casos en los que se asignó la rúbrica CNO-94 que en mayor medida representó las tareas inherentes a las ocupaciones referidas por el paciente (se le asignó el código mas cercano).

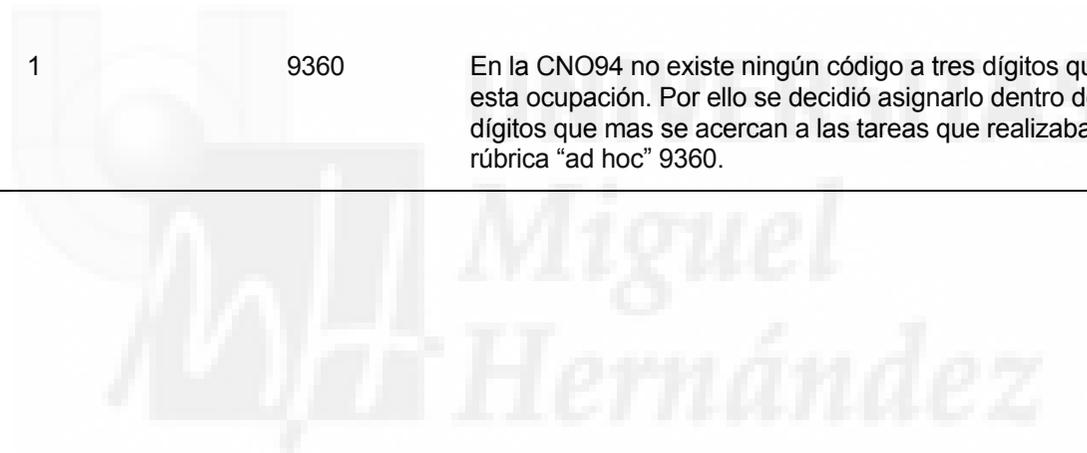
Ocupación referida por el caso&control.	Productos referidos por el caso&control.	Rúbrica de la CNO94 otorgada.	Título de la rúbrica.	Observaciones
Monitor de manualidades.		2512	Escultores, pintores y asimilados	En el índice alfabético o por códigos CNO-94 de denominaciones no aparece esta denominación. Debido a las tareas inherentes a esta ocupación se decide otorgarle esta rúbrica.
Inspector venta frigoríficos.		3320	Representantes de comercio y técnicos de venta.	En el índice alfabético o por códigos CNO-94 de denominaciones no aparece esta denominación. Debido a las tareas inherentes a esta ocupación se decide otorgarle esta rúbrica.
Inspector de personal de telefónica.		3429	Otros profesionales de apoyo de las administraciones públicas para tareas de inspección y control y tareas similares	En el índice alfabético o por códigos CNO-94 de denominaciones no aparece esta denominación. Debido a las tareas inherentes a esta ocupación se decide otorgarle esta rúbrica.
Inspector agrícola.		3429	Otros profesionales de apoyo de las administraciones públicas para tareas de inspección y control y tareas similares	En el índice alfabético o por códigos CNO-94 de denominaciones no aparece esta denominación. Debido a las tareas inherentes a esta ocupación se decide otorgarle esta rúbrica.
Cuidar enfermos.		5113	Asistentes domiciliarios.	En el índice alfabético o por códigos CNO-94 de denominaciones no aparece esta denominación. Debido a las tareas inherentes a esta ocupación se decide otorgarle esta rúbrica.
Palmerero.	Palmera, herramienta	6021	Trabajadores cualificados por cuenta ajena en actividades agrícolas, excepto en huertas, viveros y jardines	En el índice alfabético o por códigos CNO-94 de denominaciones no aparece esta denominación. Debido a las tareas inherentes a esta ocupación se decide otorgarle esta rúbrica.
Desinsectador.	Prod toxicos	7250	Personal de limpieza de fachadas de edificios y deshollinadore	En el índice alfabético de denominaciones de la CNO-94, otorga esta rúbrica para la denominación de "Desinfectador, limpieza"
Abrillantador	Alcohol, goma-laca.	7292	Instaladores de material aislante térmico y de insonorización	En el índice alfabético de denominaciones consta en esta rúbrica la ocupación como "Pulidor abrillantador, suelos de terrazo y similares"
Castrador de animales.		7801	Matarifes y trabajadores de las industrias cárnicas y del pescado.	En el índice alfabético o por códigos CNO-94 de denominaciones no aparece esta denominación. Debido a las tareas inherentes a esta ocupación se decide otorgarle esta rúbrica.

Tabla 3. Continuación.

Ocupación referida por el caso&control.	Productos referidos por el caso&control.	Rúbrica de la CNO94 otorgada.	Título de la rúbrica.	Observaciones
Preparador de pelo.	Pelo de caballo, talco	7931	Preparadores de fibra.	En el índice alfabético o por códigos CNO-94 de denominaciones no aparece esta denominación. Debido a las tareas inherentes a esta ocupación se decide otorgarle esta rúbrica.
Fornituras	Tinta, agujas, etiquetas.	7933	Sastres, modistos y sombrereros.	En el índice alfabético o por códigos CNO-94 de denominaciones no aparece esta denominación. Debido a las tareas inherentes a esta ocupación se decide otorgarle esta rúbrica.
Fabrica lámparas	Cianuro, cobre, hierro.	8323	Operadores de máquinas pulidoras, galvanizadoras y recubridoras de metales.	Se aplica el criterio 4 de codificación general, pero a pesar de ello no existen rúbricas para la actividad de fabricación de lámparas, por lo que se decide la rúbrica en base a los productos utilizados.
Fabrica lámparas	Metal, cristal.	8323	Idem	Idem
Fabrica lámparas	Hierro, cristal, ácido sulfúrico.	8323	Idem	Idem
Instalador de cortinas	Telas, rieles.	8416	Montadores de productos de cartón, textiles y materiales similares	En el índice alfabético o por códigos CNO-94 de denominaciones no aparece esta denominación. Debido a las tareas inherentes a esta ocupación se decide otorgarle esta rúbrica.
Pesar caucho.	Polvo y balas de caucho.	9700	Peones de industrias manufactureras.	En el índice alfabético o por códigos CNO-94 de denominaciones no aparece esta denominación. Debido a las tareas inherentes a esta ocupación se decide otorgarle esta rúbrica.
Tupinero	Colas, Aceites, Madera	9800	Peones del transporte y descargadores	En el índice alfabético o por códigos CNO-94 de denominaciones no aparece esta denominación. Debido a las tareas inherentes a esta ocupación se decide otorgarle esta rúbrica.

Tabla 4: Soluciones para los casos en los que la CNO-94 no contempló ninguna rúbrica para la ocupación referida: casos en los que se crearon casos nuevos “ad hoc”.

Ocupación referida por el caso&control.	N personas con esa ocupación referida.	Rúbrica creada “ad hoc”	Metodología seguida para crear códigos nuevos
Ama de casa	322	9111	Se utilizaron los tres primeros dígitos correspondientes a “empleados del hogar”. Finalmente en vez de asignarle la rúbrica a 4 dígitos “9110” correspondiente a ‘empleados del hogar’ se decidió distinguir esta ocupación codificándola con la rúbrica creada “ad hoc” 9111.
Air grabaciones musicales para comprobar que la grabación era correcta	1	9360	En la CNO94 no existe ningún código a tres dígitos que describa las tareas inherentes a esta ocupación. Por ello se decidió asignarlo dentro del grupo 9 a los tres primeros dígitos que mas se acercan a las tareas que realizaba (936), para finalmente crear la rúbrica “ad hoc” 9360.





Anexo 2. Definiciones de las exposiciones laborales en FINJEM

CODE AGENT	DEFINITION OF AGENT AND EXPOSURE	LEVEL
ALHC ALIPHATIC AND ALICYCLIC HYDROCARBON SOLVENTS	occupational, inhalatory exposure to aliphatic hydrocarbon solvents (white spirit, solvent naphtha, hexane etc), alicyclic hydrocarbon solvents (turpentine) or gasoline	ppm
ARHC AROMATIC HYDROCARBON SOLVENTS	occupational, inhalatory exposure to aromatic hydrocarbon solvents (benzene, toluene, xylene, styrene etc)	ppm
ASB ASBESTOS	occupational, inhalatory exposure to any form of asbestos (chrysotile, crocidolite, tremolite, antophyllite etc) or asbestos-containing material	f/cm3
BAP BENZO(A)PYRENE	occupational, inhalatory exposure to benzo(a)pyrene; represents crudely exposure to 4-6 -ring PAH-compounds many of which have caused cancer in animal experiments. Benzo(a)pyrene has five aromatic rings.	ug/m3
BITU BITUMEN FUMES	occupational, inhalatory exposure to particulate bitumen (asphalt) fumes. Does not include volatile or semivolatile hydrocarbons (eg, naphthalene) of bitumen emissions. Does not include coal tar fumes.	mg/m3
CD CADMIUM	occupational, inhalatory exposure to cadmium dust or fume from hard-soldering, welding, smelting, grinding, or other processing of materials containing cadmium. Includes metallic cadmium and all cadmium compounds	ug/m3
CHC CHLORINATED HYDROCARBON SOLVENTS	occupational, inhalatory exposure to aliphatic chlorinated hydrocarbon solvents (trichloroethanes, trichloroethylene, perchloroethylene, chloroform, methylene chloride etc)	ppm
CR CHROMIUM	occupational, inhalatory exposure to chromium dust or fume from welding, smelting, grinding, or other processing of stainless steel and other materials containing chromium. Includes metallic chromium, Cr(III), Cr(VI) and other Cr-compounds	ug/m3
DEEX DIESEL ENGINE EXHAUST	occupational, inhalatory exposure to diesel engine exhaust, including exposure to, nitrogen dioxide (NO ₂), other nitrous oxides (NO _X), carbon monoxide (CO), volatile and semivolatile hydrocarbons, inorganic and organic lead compounds, particulate PAHs (PA	mg/m3
ETSW ENVIRONMENTAL TOBACCO SMOKE AT WORK	Occupational, inhalatory exposure to tobacco smoke from cigarettes, pipes or cigars due to smoking of workmates or clients. Does not include passive smoking at home (spouse, other people of the household) or at leisure time (bars etc).	[based on a score 0-2]
FOR M FORMALDEHYDE	occupational, inhalatory exposure to formaldehyde as gas. mist, dust or as attached to dust	ppm
FUNG FUNGICIDES	Occupational, inhalatory or dermal exposure to fungicides, such as maneb, mancozeb, quintozene and thiram.	mg/m3

CODE AGENT	DEFINITION OF AGENT AND EXPOSURE	LEVEL
GASO GASOLINE	occupational, inhalatory exposure to leaded or unleaded automotive gasoline or aviation gasoline. Does not include diesel fuel	ppm
GEEX GASOLINE ENGINE EXHAUST	occupational, inhalatory exposure to engine exhaust from leaded or unleaded gasoline, including exposure to carbon monoxide (CO), nitrogen dioxide (NO ₂), other nitrous oxides (NO _x), volatile and semivolatile hydrocarbons, inorganic and organic lead compou	mg/m ³
HERB HERBICIDES	ccupational, inhalatory or dermal exposure to herbicides, such as MCPA	mg/m ³
INSC INSECTICIDES	Occupational, inhalatory or dermal exposure to insecticides, such as dichlorvos, dimethoate, mevinphos, permethrin, deltamethrin, heptachlor and lindane.	mg/m ³
LEAT LEATHER DUST	occupational, inhalatory exposure to dust from untreated or treated, natural leather. Does not include fur dust (see ANIM), wool dust (see ANIM and TEXT), synthetic rubber dust (see SYNT) or dust from living animals (see ANIM).	mg/m ³
NI NICKEL	occupational, inhalatory exposure to nickel dust or fume from welding, smelting, grinding, or other processing of stainless steel and other materials containing nickel. Includes metallic nickel and all nickel compounds	ug/m ³
OIL OIL MIST	occupational, inhalatory exposure to untreated, treated or synthetic metal processing or drilling oils or fluids	mg/m ³
OSOL OTHER ORGANIC SOLVENTS	occupational, inhalatory exposure to organic solvents other than defined in ALHC, ARHC, CHC (includes alcohols, ketones, esters, glycol ethers etc)	ppm
PAH POLYCYCLIC AROMATIC HYDROCARBONS	occupational, inhalatory exposure to particulate or volatile PAH-compounds including 2-ring PAHs (naphthalene), 3-ring PAHs (phenanthrene, anthracene, carbazole, fluorene) and 4-n -ring PAHs (eg, pyrene, benzo(a)pyrene, chrysene, benzo(ghi)perylene)	ug/m ³
PB LEAD	occupational, inhalatory exposure to lead dust or fume from smelting, grinding, or other processing of lead and other materials containing lead. Includes metallic lead, all inorganic lead compounds and organometallic lead compounds (eg, lead tetraethyl)pe	umol/l

CODE	AGENT	DEFINITION OF AGENT AND EXPOSURE	LEVEL
PEST	PESTICIDES	occupational, inhalatory or dermal exposure to pesticides defined in FUNG, HERB and INSC (includes fungicides, herbicides and insecticides) CALCULATION: for each period $P=P(\text{highest})$ ie the highest P-value recorded for ANY component-agent; $L(\text{scaled}) = (\text{sum}$	mg/m ³
SOLV	ORGANIC SOLVENTS	occupational, inhalatory exposure to any organic solvent defined in ALHC, ARHC, CHC or OSOL (includes aliphatic hydrocarbons, turpentine, gasoline, aromatic hydrocarbons, chlorinated hydrocarbons, alcohols, ketones, esters, glycol ethers etc) CALCULATION:	ppm
SULP	VOLATILE SULPHUR COMPOUNDS	occupational, inhalatory exposure to oxidized (sulphur dioxide and sulphur trioxide) or reduced (hydrogen sulphide, mercaptans, dimethylsulphide, dimethyldisulphide) volatile sulphur compounds. Does not include carbon disulphide.	ppm
SYNT	SYNTHETIC POLYMER DUST	occupational, inhalatory exposure to dust from synthetic polymers (plastic, synthetic textiles or leather, synthetic dyes and binders of paints etc)	mg/m ³
TEXT	TEXTILE DUST	occupational, inhalatory exposure to dust from treated cotton, treated wool or other treated, natural materials used in fabrics, other textiles or garments. Does not include raw cotton (see PLAN), raw wool (see ANIM) or synthetic textiles (see SYNT)	mg/m ³
WOOD	WOOD DUST	occupational, inhalatory exposure to wood dust (pine, spruce, birch, other softwoods and hardwoods, cane, wood bark etc)	mg/m ³

Physical exposures

COLD	COLD	Occupational exposure to cold taking into account a balance of air temperature, air velocity, humidity, physical activity and clothing	% of working hours
HEAT	HEAT	Occupational exposure to heat from natural or artificial sources exceeding continuously 28 C or reference values of the WBGT-index (due to strong thermal radiation, heavy clothing, high activity level)	% of working hours
IRAD	Ionizing radiation	Occupational exposure to ionizing radiation (energy mSv >12.4 electron volts, eg, x-rays, gamma rays, cosmic radiation, alfa and beta particles) exceeding 0,2 mSv per year	
MF	LOW FREQUENCY MAGNETIC FIELDS	occupational exposure to low frequency (<1 kHz) magnetic fields over 0.5 μ T.	μ T

CODE AGENT	DEFINITION OF AGENT AND EXPOSURE	LEVEL	
Ergonomic exposures			
PPWL	PERCEIVED PHYSICAL WORK LOAD	PERCEIVED PHYSICAL WORK LOAD CONSISTS OF TASKS WHERE THE WHOLE BODY IS EXERTED BY DYNAMIC MUSCULAR WORK . THE PERCEIVED LOAD IS MEASURED BY QUESTIONNAIRES.	[based on a score 0-2]
SEDW	SEDENTARY WORK	SEDENTARY WORK CONSISTS OF WORK DONE IN SEATED POSTURE, MEASURED BY SUBJECTIVE RATING IN QUESTIONNAIRE SURVEYS	[based on a score 0-2]





***Anexo 3. Memoria del proceso de aplicación de FINJEM en el estudio
PANASOES.***



PROCESO DE APLICACIÓN DE FINJEM EN EL ESTUDIO PANASOES:

De cara a una mejor comparabilidad de nuestros resultados con los resultados obtenidos en esa investigación, se ha seguido el proceso de adaptación de FINJEM al estudio PANKRAS II.

En el estudio PANASOES las ocupaciones referidas por los participantes se codificaron en 177 códigos CNO-94 diferentes a 4 dígitos. El primer paso para poder utilizar FINJEM en nuestro estudio fue construir una tabla de correspondencia entre los códigos de ocupación españoles (CNO94) y los códigos de ocupación finlandeses.

Para construir esta tabla de equivalencias, se creó una base de datos en la que cada fila correspondía a una persona, con todos los participantes en el estudio PANASOES. En esta base de datos las ocupaciones a 4 dígitos se recodificaron en 177 variables en forma de dummies (desde la rúbrica cno_0030, a la cno_9800).

A partir de esta base de datos se creó una base de datos en la que cada fila se correspondía con un registro para cada combinación ocupación sujeto y en la que aparte de los códigos CNO-94, constaba la información sobre literales de ocupación o productos utilizados referidos en la historia laboral del cuestionario.

I. ESTRATEGIA GENERAL DE BÚSQUEDA DE EQUIVALENCIAS:

A partir de esta nueva base de datos ocupaciones&persona, los códigos CNO-94 referidos se dividieron en dos grupos: los que también se obtuvieron en el estudio PANKRAS II y los que fueron diferentes.

1) En el caso de códigos similares a los del estudio PANKRAS II, la equivalencia a códigos Finlandeses hecha en el estudio PANKRAS II se respetó y utilizó asimismo en el estudio PANASOES. De los 177 códigos CNO-94 obtenidos en el estudio PANASOES, 124 se obtuvieron también en el estudio PANKRAS II.

2) Respecto a los códigos que salieron en PANASOES pero NO en PANKRAS II, como ayuda a la búsqueda de equivalencias, a cada uno de estos códigos diferentes se le asignaron uno o varios códigos CNO parecidos del estudio PANKRAS II con sus correspondientes códigos finlandeses. Se estableció el grado de seguridad en la asignación de cada uno de estos códigos finlandeses a cada una de las rubricas diferentes. En la tabla 2 se describen los problemas encontrados a la hora de asignar códigos finlandeses, planteando distintas soluciones para cada uno de estos problemas. La búsqueda de equivalencias entre estos códigos CNO-94 y los códigos finlandeses se

hizo bajo condiciones de enmascaramiento por un especialista en medicina del Trabajo que contaba además con las especialidades Técnico Superior en Higiene industrial y Ergonomía.

La adopción final de las equivalencias se adoptó por consenso entre este especialista (el autor del presente trabajo) y el responsable de la aplicación de FINJEM en el estudio PANKRAS II (Juan Alguacil).

En la tabla 3 se muestran los 53 códigos diferentes entre el estudio PANKRAS II y el estudio PANASOES con su correspondencia en códigos finlandeses.

II. CONTROLES DE CALIDAD DE LA CODIFICACIÓN:

Se construyó finalmente una tabla de correspondencia global englobando los 177 códigos CNO94 y sus correspondientes códigos finlandeses. A partir de este listado final se revisó y corroboró nuevamente la consistencia de las equivalencias.



Tabla 1: Clasificación ordinal de los problemas encontrados en base al grado de seguridad en la asignación de códigos finlandeses a cada una de las rubricas diferentes y soluciones adoptadas.

Problema 1. Corresponde a rúbricas presentes en el estudio PANASOES que aunque no son iguales a 4 dígitos a ninguna rúbrica presente en el estudio PANKRAS, tienen un código muy parecido a otro código CNO PANKRAS II con un equivalente en los códigos Finlandeses claro.

Ejemplo: rúbrica 9352 PANASOES 'Barrenderos y asimilados' y rúbrica 9351 'Recogedores de basura' en PANKRAS II o rúbrica 5330 PANASOES 'Dependientes y exhibidores en tiendas, almacenes, quioscos y mercados' y rúbrica 5300 'Dependientes de comercio y asimilados' en PANKRAS II.

Solución. En este grupo, a los códigos CNO PANASOES, se les asignó el código Finandés equivalente a los códigos CNO muy parecidos del estudio PANKRAS II, pues de igual modo hubieran acabado convergiendo a ese código finlandes.

Problema 2. Corresponde a rúbricas presentes en el estudio PANASOES que tienen un código parecido a otro código CNO PANKRAS II aunque en menor medida al caso anterior, si bien siguen contando con un equivalente en los códigos Finlandeses claro.

Solución. Asignar el código Finandés equivalente a los códigos CNO parecidos del estudio PANKRAS II, pues de igual modo acabarían convergiendo a ese código finlandes.

Problema 3. Corresponde a rúbricas presentes en el estudio PANASOES que no cuentan con códigos CNO del estudio PANKRAS II tan parecidos, si bien los equivalentes en los códigos ocupacionales Finlandeses a efectos de aplicar FINJEM, con seguridad darán un patrón de exposición similar al ser aplicados en FINJEM.

Solución:

3.1. Aplicar FINJEM sobre esos códigos finlandeses:

3.1.1. Si esos códigos finlandeses nos dan un patrón de exposición FINJEM similar, elegimos cualquiera de esos códigos, pues a efectos prácticos obtendremos el mismo patrón de exposición FINJEM.

3.1.2. Si esos códigos finlandeses dan distintos patrones de exposición en FINJEM.

3.1.2.1. Elegir el patrón de exposición mas adecuado por consenso.

Problema 4. Corresponde a rúbricas presentes en el estudio PANASOES que no cuentan con códigos CNO del estudio PANKRAS II tan parecidos, ni tampoco cuentan con equivalentes en los códigos ocupacionales Finlandeses que a efectos de aplicar FINJEM, con seguridad den un patrón de exposición similar al ser aplicados en FINJEM, aunque, sin embargo, si que existen varios códigos finlandeses que de forma menos clara se podrían aplicar.

Solución:

4.1. Ver el patrón de exposición según FINJEM para cada uno de esos códigos finlandeses.

4.1.1 Si esos códigos finlandeses dan patrones de exposición similares, elegir uno de estos códigos finlandeses.

4.1.2 Si esos códigos finlandeses dan distintos patrones de exposición en FINJEM.

4.1.2.1. Elegir el patrón de exposición mas adecuado según consenso.

Problema 5. Corresponde a rúbricas presentes en el estudio PANASOES que no cuentan con códigos CNO del estudio PANKRAS II tan parecidos, ni tampoco cuentan

con equivalentes en los códigos ocupacionales Finlandeses que a efectos de aplicar FINJEM, con seguridad den un patrón de exposición similar al ser aplicados en FINJEM, aunque, sin embargo, si que existe un código finlandes que de forma menos clara se podría aplicar.

Solución:

5.1. Ver el patrón de exposición según FINJEM para ese código finlandes.

5.1.1 Valorar si ese patrón de exposición finalmente es compatible con la exposición para la rubrica diferente del estudio PANASOES (por consenso).

Problema 6) SIMILAR A PROBLEMA 4 PERO MAS DUDOSO. Corresponde a rúbricas presentes en el estudio PANASOES que no cuentan con códigos CNO del estudio PANKRAS II tan parecidos, ni tampoco cuentan con equivalentes en los códigos ocupacionales Finlandeses que a efectos de aplicar FINJEM, con seguridad den un patrón de exposición similar al ser aplicados en FINJEM, aunque, sin embargo, si que existen varios códigos finlandeses que de forma MUCHO menos clara se podrían aplicar.

Solución:

6.1. Ver el patrón de exposición según FINJEM para cada uno de esos códigos finlandeses.

6.1.1 Si esos códigos finlandeses dan patrones de exposición similares, elegir uno de estos códigos finlandeses.

6.1.2 Si esos códigos finlandeses dan distintos patrones de exposición en FINJEM.

6.1.2.1. Elegir el patrón de exposición mas adecuado por consenso.

Problema 7. SIMILAR A PROBLEMA 5 PERO MÁS DUDOSO. Corresponde a rúbricas presentes en el estudio PANASOES que no cuentan con códigos CNO del estudio PANKRAS II tan parecidos, ni tampoco cuentan con equivalentes en los códigos ocupacionales Finlandeses que a efectos de aplicar FINJEM, con seguridad den un patrón de exposición similar al ser aplicados en FINJEM, aunque, sin embargo, si que existe un código finlandes que de forma MUCHO menos clara se podría aplicar.

Solución:

7.1. Ver el patrón de exposición según FINJEM para ese código finlandes.

7.1.1 Valorar si ese patrón de exposición finalmente es compatible con la exposición para la rubrica diferente del estudio PANASOES (por consenso).

Nota: los problemas están ordenados de mayor a menor grado de seguridad en la asignación de los códigos Finlandeses.

Tabla 2. Relación de los 53 códigos CNO-94 diferentes entre el estudio PANKRAS II y el estudio PANASOES con su correspondencia en códigos finlandeses.

CNO-94	título CNO94	Problema FINJEM	Finnish Code	Finnish Code Title
1122	Dirección de departamento de producción en empresas industriales	1	110	Business management
1126	Dirección de departamento de operaciones en empresas de transporte, almacenamiento y comunicaciones	1	110	Business management
1400	Gerencia de otras empresas con menos de 10 asalariados	1	110	Business management
1409	Gerencia de otras empresas con menos de 10 asalariados, no incluidas anteriormente	1	110	Business management
2021	Matemáticos y actuarios	2	095	Economists and statisticians in research and planning
2059	Otros ingenieros superiores (excepto agropecuarios)	1	007	Engineers working in other branches of engineering
2140	Farmacéuticos	6	040	Pharmacy work
2399	Otros diversos profesionales del derecho	1	079	Other juridical occupations
2513	Compositores, músicos y cantantes	1	087	Musicians
2514	Coreógrafos y bailarines	1	089	"Artistic and literary occupations, nec"
2640	Arquitectos técnicos	5	000	Architects
2940	Sacerdotes de las distintas religiones	2	060	Priests
2950	Otros profesionales de las administraciones públicas que no pueden ser clasificados en apartados anteriores	2	159	"Clerical occupations, nec"
3010	Delineantes y diseñadores técnicos	5	018	Draftsmen and survey assistants
3023	Técnicos en electricidad		3	011 Electrical engineering technicians

Tabla 2. Continuación.

CNO-94	titulo CNO94	Problema FINJEM	Finnish Code	Finnish Code Title
3031	Programadores de aplicaciones informáticas y controladores de equipos informáticos	3	663	Electronics and telecommunications workmen
3043	Operadores de equipo de diagnóstico y tratamiento médico	7	039	Occupations related to medical and nursing work, nec
3125	Ayudantes farmacéuticos	5	040	Pharmacy work
3313	Agentes inmobiliarios	2	239	Sales personnel, nec
3429	Otros profesionales de apoyo de las administraciones públicas para tareas de inspección y control y tareas similares	3	151	Office clerks
3541	Decoradores	7	080	Sculptors, painters etc.
4300	Auxiliares administrativos sin tareas de atención al público no clasificados anteriormente	3	159	Clerical occupations, nec
4400	Auxiliares administrativos con tareas de atención al público no clasificados anteriormente	3	159	Clerical occupations, nec
4603	Croupiers y otros empleados de salas de juego y apuestas	2	821	Waiters in bars and cafes etc.
5113	Asistentes domiciliarios	3	830	Caretakers
5221	Policías nacionales	3	801	Policemen
5330	Dependientes y exhibidores en tiendas, almacenes, quioscos y mercados	1	239	Sales personnel, nec
6112	Trabajadores cualificados por cuenta propia en actividades avícolas	1	305	Livestock breeders
6119	Otros trabajadores cualificados por cuenta propia en actividades ganaderas	1	319	Occupations in agriculture, horticulture and animal husbandry, nec
7294	Cristaleros	3	696	Glaziers
7299	Otros trabajadores diversos de acabado de construcciones (denominación CNO94= Trabajador, mantenimiento de edificios)	7	699	Building occupations, nec
7422	Pegadores	2	400	Miners, shot firers etc.

Tabla 2. Continuación.

CNO-94	titulo CNO94	Problema FINJEM	Finnish Code	Finnish Code Title
7514	Montadores de estructuras metálicas	1	657	Assemblers and other machine and metalware occupations
7622	Ajustadores y reparadores de equipos electrónicos	3	665	Electrical and electronic equipment assemblers
7741	Artisanos en madera y materiales similares	2	679	Woodworking occupations, nec
7803	Trabajadores del tratamiento de la leche y elaboración de productos lácteos; heladeros	3	726	Dairy workers
7941	Curtidores y preparadores de pieles		611	Furriers
8050	Jefes de equipo en instalaciones de tratamiento químico	7	736	"Refinery workers, other occupations in the chemical industry"
8112	Operadores en instalaciones para la preparación de minerales y rocas	6	490	Miners and quarrymen, nec
8113	Sondistas y trabajadores asimilados	3	410	Well drilling and quarrying
8121	Operadores en hornos de minerales y en hornos de primera fusión de metales (denominación CNO94=FUNDIDOR EN ALTO HORNO, FUSION DE MINERAL).	6	639	"Occupations in smelting, metallurgical and foundry work, nec"
8130	Operadores en instalaciones para la obtención, transformación y manipulado del vidrio y la cerámica y asimilados.	1	712	Glass and ceramics kilnmen
8154	Operadores de equipos de destilación y reacción química (excepto tratamiento del petróleo y gas natural)	3	736	Refinery workers, other occupations in the chemical industry
8163	Operadores en instalaciones de incineración, de tratamiento de aguas y otros operadores en plantas similares (denominaciones CNO94=operador, compresor de aire; operador, compresor de frío; operador, compresor de gas).	7	650	"Turners, toolmakers and machine-tool setters"
8322	Operadores de máquinas para fabricar municiones y explosivos	7	650	"Turners, toolmakers and machine-tool setters"

Tabla 2. Continuación.

CNO-94	título CNO94	Problema FINJEM	Finnish Code	Finnish Code Title
8340	Operadores de máquinas para fabricar productos de madera	3	679	"Woodworking occupations, nec"
8350	Operadores de máquinas para imprimir, encuadernar y para fabricar productos de papel y cartón	1	709	Occupation in graphics, nec
8353	Operadores de máquinas para fabricar productos de papel y carton	1	757	Paper products workers
8413	Montadores de equipos electrónicos	1	663	Electronics and telecommunications workmen
8512	Agentes de maniobras ferroviarias	6	550	Railway and station personnel (traffic department)
8620	Conductores de autobuses	1	540	Motor vehicle and tram drivers
9360	rubrica inventada, corresponde a una señora que escuchaba grabaciones musicales para verificar que se oian bien	5	661	Electric machine operators
9352	Barrenderos y asimilados	1	804	dust



Anexo 4. Occupational exposures and risk of oesophageal cancer by histological type: a case control study in eastern Spain. Occup Environ Med 2008. En prensa.

OCCUPATIONAL EXPOSURES AND RISK OF OESOPHAGEAL CANCER BY HISTOLOGICAL TYPE: A CASE CONTROL STUDY IN EASTERN SPAIN.

Miguel Santibañez,^{1,2} Jesús Vioque,^{2,3} Juan Alguacil,^{3,4} Xavier Barber,⁵ Manuela García de la Hera,² Timo Kauppinen⁶ for the PANESOES STUDY GROUP^{*}

1. Occupational Health Unit. Public Health Center, Elche. Alicante. Spain
2. Departamento de Salud Pública. Universidad Miguel Hernandez. Elche-Alicante, Spain.
3. CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Spain.
4. Department of Environmental Biology and Public Health. Huelva University, Spain.
5. Departamento de Estadística. Centro de Investigación Operativa. Universidad Miguel Hernández de Elche-Alicante, Spain.
6. Finnish Institute of Occupational Health (FIOH), Helsinki, Finland

*** Members of PANESOES Study Group**

Jesus Vioque (principal investigator and coordinator of the study), Esperanza Ponce, María Guillén, Miguel Santibañez, Xavier Barber, Manuela García de la Hera *Departamento de Salud Pública, Universidad Miguel Hernández, Elche-Alicante, Spain*; Miguel Bixquert, Jorge Alonso, Vicente Cervera, Remedios Giner, Juan Ruiz, Carlos Sanchos-Aldás, Javier Arenas, *Hospital Arnau Vilanova de Valencia*; Joaquín Berenguer, Teresa Sala, Sonia Pascual, Liria Argüello, Marco Bustamante, Salvador Sancho, Constantino Herranz, Jorge Aparicio, Dr. Baixauli, Jorge Mir, Pedro Sendrá, *Hospital La Fe de Valencia*; Enrique Medina, Alicia Tomé, Luis Ferrer, Ramón Truyenque, Luis Olabarieta, Ricardo Fabra, Carlos Camps, Jose Maria Vicent, *Hospital General de Valencia*; Eduardo Moreno-Osset, Ramón Añón, José Ballester, Vicente Alfonso, Dr. Martínez-Abad, Francisco Blanes, Carmen Molins, Daniel Almenar, Santiago Olmos, Dr. Fenollosa, *Hospital Doctor Peset de Valencia*; Adolfo Benages-Martínez, Andrés Peña-Aldea, Dra. I. Pascual, Dr. García-Conde, Andrés Cervantes, Pilar Azagra, Dr. Lledó, Blas Flor, Vicente Martí, *Hospital Clínico de*

Valencia; Miguel Pérez-Mateos, Juan Antonio Casellas, Eva Girona, Jose Ramón Aparicio, Mar López, Antonio Arroyo, Fernando Camuñas, Jesus de Anta, *Hospital General de Alicante*; Juan Custardoy, Concepción Martínez, Enrique Gaspar, Eduardo Muñoz, *Hospital Comarcal de la Vega Baja*; Alfredo Carrato, Maria Luisa Gozávez, Rafael Calpena, Dr. Gassent, Dr. Pérez, Carlos Sillero C, *Hospital General de Elche*; Justo Medrano, Francisco Mauri, Marta Corona, Jorge Minguel, *Hospital Universitario Sant Joan de Alicante*.

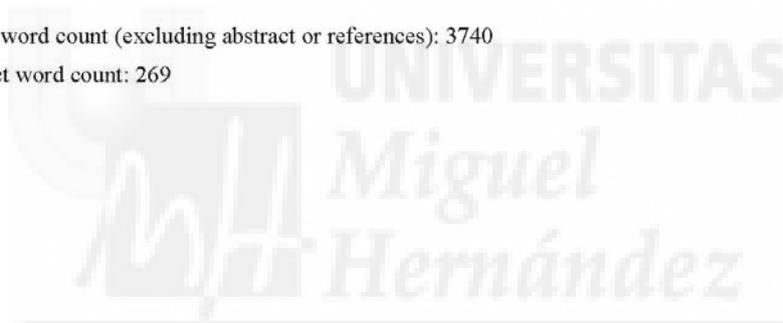
Corresponding author:

Jesús Vioque. Departamento de Salud Pública. Campus San Juan. Universidad Miguel Hernández. Ctra. Valencia, s/n. 03550-San Juan de Alicante, Spain. E-mail: vioque@umh.es

Key words: Oesophageal Neoplasms, occupation, occupational exposures, asbestos, case-control

Article word count (excluding abstract or references): 3740

Abstract word count: 269



ABSTRACT

Objective: To explore the relationship between occupations and specific occupational exposures and oesophageal cancer (OC) by histological type.

Methods: We conducted a multicentre hospital-based case-control study in two Mediterranean provinces of Spain. Occupational, sociodemographic and lifestyle information was collected from 185 newly diagnosed male esophageal cancer cases (147 squamous cell, 38 adenocarcinoma), and 285 frequency matched controls. Occupation was coded according to the Spanish National Classification of Occupations 1994. Occupational exposure to a selection of carcinogenic substances was assessed by the FINJEM Job Exposure Matrix. Odds Ratios were calculated by unconditional logistic regression adjusting for age, education, alcohol drinking and cigarette smoking.

Results: For the squamous cell variety, statistically significant associations were found for 'Waiters and bartenders' (OR=8.18, 95%CI 1.98 to 33.75) and 'Miners, shotfirers, stone cutters and carvers' (OR=10.78, 95%CI 1.24 to 93.7) in relation to other occupations. For the adenocarcinoma variety, statistically significant associations were observed for 'Carpenters and joiners' (OR=9.69), 'Animal producers and related workers' (OR=5.61) and 'Building and related electricians': (OR 8.26) although these observations were based on a low number of cases. Regarding specific exposures, we found a statistically significant increase in risk of squamous cell OC for 'Ionizing radiation', and of adenocarcinoma, for high exposure to 'Volatile sulphur compounds' (OR=3.12) and 'Lead' (OR=5.30). For all histological types of OC combined, we found a three-fold increase in risk with a significant trend for asbestos exposure (OR= 3.46, 95%CI 0.99 to 12.10).

Conclusions: Our data suggest that some occupational exposures may specifically increase the risk of oesophageal squamous cell cancer or adenocarcinoma while other exposures such as asbestos may increase the overall risk of OC.

Main messages

Some occupations may specifically increase the risk of esophageal cancer by histological type. Thus, waiters and miners may have an increase in risk of esophageal squamous cell cancer while carpenters and electricians of adenocarcinoma.

Some occupational exposures may increase the overall risk of OC

Policy implications

While awaiting further studies to confirm occupations at higher risk of OC, and since OC is mainly caused by alcohol intake and smoking, actions are required to encourage a reduction in excessive alcohol consumption and a smoking ban in the workplace.



INTRODUCTION

Oesophageal cancer (OC) is more common among men in most parts of the world, particularly in some European countries such as France and Spain,^{1 2} where the sex ratio may reach 6.5:1.0.. There are two main histological types accounting for over 90 percent of OC: the oesophageal squamous cell carcinoma, the most frequent type in most areas, usually shows stable or decreasing incidence trends; and the adenocarcinoma, with increasing incidence in many western countries in close relation with obesity trends.^{3 4}

Concerning the etiologic factors, most epidemiological studies have identified tobacco smoking and alcohol drinking as the main risk factor for the squamous cell variety, and to lesser extent a low fruit and vegetable intake. With respect to the adenocarcinoma variety, the association between tobacco smoking is not as strong as for the squamous cell variety, while for alcohol the association is uncertain, with obesity playing a more important role^{5 6}. It has been estimated that these risk factors explain up to 90% of the OE in the developed world^{6 7}.

Others factors such as socioeconomic status and occupation have been related to OC, however, the evidence linking increased risk of OC to occupational exposures is scarce and results are inconsistent. For example, the excess risk of esophageal cancer found in a cohort of U.S. dry cleaners exposed to some dry cleaning organic solvents like tetrachloroethylene^{8 9} was not found in a cohort study of Nordic dry cleaners.^{10 11} Few studies have explored occupational associations by histological type. To our knowledge, four case-control studies have analysed the association using information on specific occupations and occupational exposures, two in Sweden, and two others in Canada and United States¹²⁻¹⁵ although only three of them reported separated results for the squamous cell variety¹³⁻¹⁵, and only two for adenocarcinoma^{14 15}. In the first Swedish, study including 122 OC cases, an association was found for high exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and to general dust¹². In the Canadian study with 99 OC cases (63 squamous cell carcinoma), some associations were found for occupational exposures such as sulphuric acid and carbon black although no association was found for any specific occupation probably due to the low statistical power. In the United States study, including 283 adenocarcinoma and 208 squamous cell carcinomas, modestly increased risks were found for some occupational groups such as administrative, financial and health services for adenocarcinoma; and health services, cleaning and building services, and lumber and furniture industries for squamous cell carcinoma¹⁴. In the second Swedish, study with 189 cases of oesophageal adenocarcinoma

and 167 cases of oesophageal squamous cell carcinoma, significant increased risks of oesophageal squamous cell carcinoma were found among concrete and construction workers, hotel and restaurants workers, health service and nursing workers, and food and tobacco processing workers, although the number of exposed cases was low for these two last occupational groups¹⁵. In addition, evidence for a positive association with a high exposure to pesticides was found for both cellular types, and a tendency of a positive association between high wood dust exposure and risk of oesophageal squamous cell carcinoma.

The aim of this study was to explore the relationship between occupations and occupational exposures, and the two main histological types of the OC in a multi-centre case-control study in Valencia and Alicante, Spain.

MATERIAL AND METHODS

SUBJECTS

This research was part of the PANESOES project, a hospital-based case-control study designed to explore the influence of major lifestyles and diet on the risk of three gastrointestinal cancers, pancreas, oesophagus and stomach. The PANESOES Study aimed to recruit approximately 200 cases for oesophagus, 200 for pancreas cancer, 400 cases for stomach cancer, and 400-450 controls. Eligible subjects were Spanish-speaking men and women 30-80 years old, and hospitalized between January 1995 and March 1999 in any of the nine largest participant hospitals in the provinces of Alicante and Valencia. All subjects were informed of the study objectives and gave their informed consent before the interview. Research protocols were approved by the local ethics and/or research committees of the participating Hospitals and the University.

Cases for this study were patients newly diagnosed with a primary invasive cancer of the oesophagus. Pathology reports were obtained for all case patients initially diagnosed as esophageal cancer, and final inclusion in the case series was based on histological confirmation. A total of 211 cases were initially identified as eligible for participation; two cases refused interview (0.9%), and nine cases were not finally confirmed (4.2%). From the available 200 cases, the study was restricted only to men (n=185) because of the low number of women (n=15) and because the occupational exposures were also much more

common among men. The pathological diagnosis was confirmed as squamous cell carcinoma in 145 cases and adenocarcinoma in 38 cases (Table 1).

Control subjects were selected from the same hospitals from which cases were identified and during the same period. Controls were frequency matched to the expected distribution of case subjects of the overall PANESOES study by age groups (<60 years, 60-70 and >70 years), sex, and province (Alicante and Valencia). A wide inclusion criterion was used to select controls from diseases not related a priori to the main exposures of interest (tobacco, alcohol and diet). The overall participation rate of the 457 eligible controls was 99.6%, leaving 455 controls subjects with completed interviews although only 285 males were finally included in the control series as the study was restricted only to men. The distribution of the main diagnostic groups for the control subjects were: hernias (35.9%), fractures or injuries (32.4%), appendicitis (6.7%) eventrations (2.5%), acute cholecystitis (1.4%) and other diagnostics (21.1%).

EXPOSURE ASSESSMENT

Face-to-face interviews were conducted in-hospital for all participants by trained interviewers, using a structured questionnaire. However, in 10.8% of cases and in 4% of controls, the information could only be collected from the next of kin due to the poor health status or some other medical reasons (eg. gastric catheter).

While interviewers could not be blinded to the case/control status, they were unaware of the main study hypothesis and were trained to administer strictly the structured questionnaires in an equal manner to case and controls.

We collected information on demographic characteristics, tobacco and alcohol use, medical history, other lifestyle factors and occupation history. The interview elicited details on usual tobacco use including the tobacco type as well as intensity of use, and the age at which the habit started and stopped. A never smoker was defined as someone having smoked fewer than 100 cigarettes ever or less than one cigarette per day for one year. A former smoker was defined as someone having stopped smoking 1 or more years before the interview. Alcohol consumption patterns were assessed through inquiries into the usual intake of alcoholic beverages. A never drinker was defined as having consumed less than one drink per month. A former drinker was defined as having stopped drinking 1 or more years before the interview. Regarding occupation history, we collected information for the two main

occupations for each person (i.e. the longest held): job title, number of years worked and the products and/or substances that were used in each occupation. In case of doubt about the two main occupations, information on the third most important occupation was collected. Main occupations were defined as those occupations in which a subject had worked longer during all his life. The reported occupations were coded according to the Spanish National Classification of Occupations of 1994 (CNO94) which is based on the European Union variant of the new International Standard Classification of Occupations, ISCO 88 (COM). The coding process of occupations was carried out by an occupational physician (MS) who was blinded to the case-control status of the study subjects.

In addition, we used the FINJEM job exposure matrix ¹⁶ to explore the possible cancer risk of occupational exposure to 21 chemical agents, four physical exposures, and two ergonomic exposures. Exposure in FINJEM is characterised by two metrics: the prevalence (probability) of exposure (range 0.06-1) and the average level of exposure (intensity) for each analysed agent (mostly in mg m⁻³ or in ppm). We use their product as our exposure metric to classify exposure to each agent in three categories: substantial (high), low, and unexposed. The cut-off points between low and substantial were set as close as possible to the 75th percentile of the distribution of the product of the probability and the intensity of exposure in controls.

STATISTICAL ANALYSIS

We only estimated the risk of OC for those occupations held for one year at least, and if a minimum of 10 exposed subjects combined from cases and controls were observed in the more general one-digit classification of major occupational groups. When a more specific classification of job titles was used (e.g., 2, 3 or 4 digit classification), a minimum of 5 exposed subjects was required. For the analyses of FINJEM derived occupational exposures, we required at least 5 exposed subjects to estimate the risk of OC, but not so for the histological subtypes of OC. The unexposed groups comprised subjects who had never held the occupation of interest ¹⁷. We performed analyses for all types of OC combined, the oesophageal squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. We also repeated the analyses for exposures held for at least 15 years.

Adjusted odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) were calculated using unconditional logistic regression ¹⁸. The following potential confounders were included in

the models: age (<60 years, 60-70 and >70 years), hospital origin (Valencia/Alicante), educational level (<primary, primary completed, and \geq secondary school), smoking (non-smokers and four categories cutting-off to the median of pack-years in former smokers and current smokers respectively), and alcohol use (never-drinker, and four categories according to the median of total grams of alcohol consumption in former drinkers and current drinkers respectively). Tests for trend in the ORs across exposure strata were calculated for occupational exposures by using logistic models that included categorical terms as continuous variables in a model with all the potential confounders. For trend-tests, we used the likelihood ratio test statistic with one degree of freedom. The level of statistical significance was set at 0.05 and all tests were two-tailed. All analysis were performed with SPSS v.13.0.

RESULTS

The absolute number of occupations reported by cases and controls did not differ ($p=0.11$) although the variety of occupations reported by the cases was higher (177 different codes in cases *versus* 104 different codes in controls). The mean working time in years was 35.35 yrs ($SD=12.39$) in cases and 37.32 yrs ($SD=14.05$) in controls.

Table 1 shows the adjusted risk estimates for a selection of job-titles in relation to the all OC combined, and for the two histological types, the squamous cell carcinoma and adenocarcinoma. For overall OC, a significant association was found for the general job-title "Housekeeping and restaurant services workers" that was mainly concentrated into the more specific 3-digit job-title "Waiters and bartenders": (OR=4.66, 95% CI 1.42 to 15.33); a strong effect was also evident for "Miners, shotfirers, stone cutters and carvers" although the association was not statistically significant. Increased risks were also observed among "Wood-processing and papermaking-plant operators" and among "Painters and related workers" for all OC combined although the associations were not statistically significant. For the oesophageal squamous-cell type, strong significant associations were found for the 3-digit job titles "Waiters and bartenders": (OR=8.18, 95% CI 1.98 to 33.75) and "Miners, shotfirers, stone cutters and carvers" (OR=10.78, 1.24 to 93.65). For adenocarcinoma, statistically significant increases were observed among "Carpenters and joiners" (OR=9.69, 95% CI 1.32 to 70.81), "Animal producers and related workers" (OR=5.61, 95% CI 1.13 to 27.74) and "Building and related electricians" (OR=8.26, 95% CI 1.06 to 64.22). Evidence

of a significant association was also apparent among “Pelt, leather and shoemaking trades workers” (OR=7.55, 95%CI 0.97 to 58.33) for adenocarcinoma.

Table 2 shows the adjusted risk estimates according to specific occupational exposures. We found a statistically significant increase in risk of oesophageal squamous cell carcinoma for ‘Ionizing radiation’ (p<0.05). For adenocarcinoma, we observed statistically significant associations with positive dose-response trends for “volatile sulphur compounds” (p-trend=0.07) and “Lead” (p-trend=0.06).

Increases in risk of adenocarcinoma (>2-fold) were observed for high exposures to “All Hydrocarbon solvents” and “Other organic solvents” (p-trend=0.03) although the associations were not statistically significant. When we collapsed the low and high exposure categories and restricting the analyses to exposures longer than 15 years, we observed statistically significant associations between adenocarcinoma and ‘Aromatic Hydrocarbon Solvents’: (OR=4.03, 95% CI 1.14 to 14.2), ‘Chlorinated Hydrocarbon solvents’ (OR=6.09, 95% CI 1.19 to 31.15), and ‘All other organic solvents’ (OR=5.04; 95%CI 1.36 to 18.67).

When all OC were combined (n=185), a 3.5-fold increase in risk was observed for a high exposure to asbestos (OR=3.46, CI 95% 0.99 to 12.10; p-trend =0.07). Similar effects were observed for both histological subtypes although the associations were not statistically significant (table 2).

Finally, when the analyses were repeated for those occupations or occupational exposures with an equal or longer duration than 15 years, the associations did not change, or were slightly increased (data not shown).

DISCUSSION

Our study results show that some occupations and occupational exposures may increase the risk of OC. After controlling for the two most important known risk factors for OC, tobacco smoking and alcohol intake, we found a significant increase in risk of squamous cell type among waiters and miners, and of adenocarcinoma among carpenters, electricians and animal producers. Regarding specific occupational exposures, we observed a significant increase in risk of squamous cell type for “Ionizing radiation”, and of adenocarcinoma for “volatile sulphur compounds”, “lead” and “solvents” although these associations were based on a low number of cases. In addition, we found an 3.5-fold increase in the risk of all OC

combined in relation to a high exposure to “asbestos”, the most frequent occupations exposure identified in our study.

Research on OC and occupation has been scarce and results from most studies are inconsistent; however some of our findings are partially supported by results from previous studies. In two case-control studies carried out in Canada and Sweden^{13 15}, an increased risk of OC was observed in the “Food service workers and workers in the miscellaneous food industry” and “hotel and restaurant work” respectively, after adjusting for smoking and alcohol. Other studies using different designs have also corroborated this association.^{10 19-22} Nevertheless, before accepting as definitive the increase in risk of OC for waiters and bartenders found in our study, a potential residual confounding by alcohol intake and smoking should be considered, even though their effects were controlled in the analysis. In addition, an increase in risk of OC would be expected for some occupations such as waiters since they may have been exposed to higher levels of environmental tobacco smoke. Our results would support in part this hypothesis as an increase in risk of OC was observed for environmental tobacco smoke (OR=1.72) although it did not reach statistical significance.

The increase in risk of squamous cell type found among miners in our study has been previously reported by Belli et al in 1989²³ who reported an increase of OC risk among Italian lead, gold and zinc miners. Other studies have also found an association with silica dust which may give some support to our results²⁴⁻²⁶. Whether the increase in risk of OC for this occupational group is real or not (i.e. due to an incomplete control of tobacco smoking and alcohol drinking), is a question that should be clarified by further studies.

Regarding our positive association in carpenters, a similar association was found in one study²⁷, and a positive association has been recently found in another case-control study with wood-dust exposure for oesophageal squamous cell carcinoma¹⁵; however, the evidence is far from consistent since no association was found in any case-control study.¹³

The observed association in electricians, animal producers, shoe leather and shoemaking trades workers, is not supported by previous studies, and thus, we cannot disregard a false positive result.

In relation to specific occupational exposures, the asbestos exposure was the most prevalent one identified by FINJEM among our cases (n=68). We found a significant 3.5-fold increase OC risk among those deemed as substantially exposed to asbestos. Job titles among our highly exposed cases to asbestos according to FIJEM were Carpenters and joiners (N=4), Miners and quarry workers (N=3), and Manufacturing labourers (N=1). In a

previous study on pancreatic cancer in Spain, industrial hygienists considered only three subjects as exposed to asbestos, while FINJEM identified 15 cases and 23 controls in the highly exposed category²⁸. As there were no asbestos mines and asbestos was probably used less in construction in Spain than in other countries, some overestimation of asbestos exposure in Spanish subjects may have been caused by FINJEM. However, the coding process of occupations was blinded to the case-control status of the study subjects, thus, causing a non-differential misclassification of asbestos exposure, if at all. Therefore, the effect of asbestos on OC could be even stronger than the effect we really detected, giving some support to the hypothesis that asbestos causes OC. Nevertheless, available published studies on the association between asbestos and OC show mixed results.^{12 29 30 31 32}

Regarding our association between the squamous cell variety and 'Ionizing radiation', it was not possible to explore the effect for a high exposure to ionizing radiation as the number of exposed subjects was low. Occupational exposure to ionizing radiation and OC has been poorly studied^{33 34}, although OC, mainly of the squamous cell type, has been well documented as second cancer among breast-cancer patients treated with adjuvant radiotherapy^{35 36}.

We found a significant increase in risk of adenocarcinoma for high exposure to "volatile sulphur compounds", which includes exposure to gases such as sulphur dioxide, hydrogen sulphide, mercaptans, dimethylsulphide and dimethyldisulphide. Despite, our results support the association found in a cohort mortality study among workers of the pulp and paper industry in Canada,³⁷ no evidence of increased mortality in OC in relation to sulphur dioxide exposure was found in a cohort study of workers in the pulp and paper industry from 12 countries.³⁸ Workers in the chemical industry, metal industry or foundries are also commonly exposed to volatile sulphur compounds although an increase of the OC risk has been found only in some cohort studies with foundry workers.^{27 39} However, some of these occupations also share other exposures such as polycyclic aromatic hydrocarbons, anilines, metal fumes, asbestos and chlorinated compounds that would be highly correlated with volatile sulphur compounds, and also involved in the association we have found. Thus, our association between adenocarcinoma and "volatile sulphur compounds" deserves further investigation.

Concerning the association between adenocarcinoma and lead exposure in our study, it was only found for the highly exposed category and based on a few cases. In addition, we are not aware of any study specifically focused on this exposure although some studies among

workers of related industries or occupations such as painters⁴⁰ and miners²³ may give some support to this association.

As in other case-control studies exploring occupational exposures, this study may present limitations. Case-control studies are probably not the best option for the exploration of the effect of occupational exposures, particularly if they are uncommon as may be the case for some of our occupations and agents. However, we should be cautious about those associations based on a low number of observations although they were previously reported by others. Another limitation relates to the high number of comparisons made in our study; thus, some of the associations might be spurious or due to chance (i.e., false-positive associations). As this was an explorative study, we did not correct for multiple testing to increase the sensitivity of the study, and when possible, we explored the presence of dose-response trends and the consistency of our results by comparing them with those from previous studies to reduce the likelihood of false positives.

In the PANASOES study, we did not use the lifetime history for every job held for at least one year but the two main occupations for each person instead (a third occupation was reported by only a few cases and controls because of some doubts about their relevance). 63.8% of cases reported only one occupation in their life, with an average working time of 33.9 years; 33.5% of cases reported two occupations with an average working time of 37.7 years in both occupations; and only 2.7% of cases (n=5) and 1.8% of controls (n=5) reported a third occupation with an average working time of 37.4 years in cases and 31.2 years in controls. In addition, our associations did not change when restricting to exposure longer than 15 years.

Among limitations, we should also note that exposure estimates of FINJEM were not adapted to specific Spanish exposure circumstances. Concerning the magnitude of associations, we compared the effect for every job title and occupational exposure in relation to the remaining ones (reference category). Thus, it may be possible that the effects for some exposures were in fact stronger than we detected because of the inclusion among the non-exposed groups of other occupations and substances also causing an increase in risk of OC. The presence of other biases was minimized by selecting cases with pathological confirmation and controls from the same hospital as the cases; the use of the same interviews and procedures in both cases and controls to avoid any differential misclassification; and the blinding of the case-control status when coding job-titles may have reduced other possible biases. Therefore, the strong effects found for some

associations, the existence of a dose-response, and the control for potential confounders such as education, and particularly, alcohol and smoking would provide more support for our findings.

In conclusion, this case-control study suggests that, after controlling for the effects of alcohol and smoking, some occupations may specifically increase the risk of OC by histological type. For example, waiters and miners have shown an increase in risk of esophageal squamous cell cancer and carpenters and electricians in risk of adenocarcinoma. On the other hand, some occupational exposures such as asbestos may increase the overall risk of OC. Given that occupational risk factors may differ for each histological type of OC, we recommend that in order to confirm our results, any further research on occupation and OC should consider both histological types, and if possible, stratify by the main known risk factors like smoking and alcohol when exploring the independent effects of specific occupational factors..



The Corresponding Author has the right to grant on behalf of all authors and does grant on behalf of all authors, an exclusive licence (or non-exclusive for government employees) on a worldwide basis to the BMJ Publishing Group Ltd and its Licensees to permit this article to be published in Occupational and Environmental Medicine editions and any other BMJPGJL products to exploit all subsidiary rights, as set out in our licence <http://oem.bmjournals.com/ifora/licence.pdf>.

ACKNOWLEDGEMENTS

This work was supported by the Spanish Ministry of Health (FIS 91/0435; RCESP C 03/09); the Generalitat Valenciana (*EVES 030/2005; CTGCA/2002/06; G03/136*); the Bienvenida Navarro Luciano-Trípodi Foundation (2005-2007) and the Fundación Hospital Universitario de Elche (01/07). We would like to appreciate the English revision made by Mr. Jonathan Whitehead



REFERENCES

1. Parkin M, Bray F. International Patterns of Cancer Incidence and Mortality. In: Shottenfeld D, Fraumeni J, editors. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3rd ed. New York: Oxford University Press, 2006:101-138.
2. Cayuela A, Vioque J, Bolumar F. Oesophageal cancer mortality: relationship with alcohol intake and cigarette smoking in Spain. *J Epidemiol Community Health* 1991;45(4):273-6.
3. Blot W, McLaughlin J, Fraumeni F. Esophageal Cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni J, editors. *Cancer Epidemiology and Prevention*. 3 ed. New York: Oxford University Press, 2006:697-706.
4. Nyrén O, Adami H. Esophageal Cancer. In: Adami H, Hunter D, Trichopoulos D, editors. *Textbook of Cancer Epidemiology*. Oxford: Oxford University Press, 2002:137-161.
5. Danaei G, Vander Hoorn S, Lopez A, Murray C, Ezzati M. Causes of cancer in the world: comparative risk assessment of nine behavioural and environmental risk factors. *Lancet* 2005;366(9499):1784-93.
6. Engel L, Chow W, Vaughan T, Gammon M, Risch H, Stanford J, et al. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(18):1404-13.
7. Brown L, Hoover R, Silverman D, Baris D, Hayes R, Swanson G, et al. Excess incidence of squamous cell esophageal cancer among US Black men: role of social class and other risk factors. *Am J Epidemiol* 2001;153(2):114-22.
8. Blair A, Stewart P, Tolbert P, Grauman D, Moran F, Vaught J, et al. Cancer and other causes of death among a cohort of dry cleaners. *Br J Ind Med* 1990;47(3):162-8.
9. Blair A, Petralia S, Stewart P. Extended mortality follow-up of a cohort of dry cleaners. *Ann Epidemiol* 2003;13(1):50-6.
10. Andersen A, Barlow L, Engeland A, Kjaerheim K, Lyng E, Pukkala E. Work-related cancer in the Nordic countries. *Scand J Work Environ Health* 1999;25 Suppl 2:1-116.
11. Lyng E, Andersen A, Rylander L, Tinnerberg H, Lindbohm M, Pukkala E, et al. Cancer in persons working in dry cleaning in the Nordic countries. *Environ Health Perspect* 2006;114(2):213-9.
12. Gustavsson P, Jakobsson R, Johansson H, Lewin F, Norell S, Rutkvist L. Occupational exposures and squamous cell carcinoma of the oral cavity, pharynx, larynx, and oesophagus: a case-control study in Sweden. *Occup Environ Med* 1998;55(6):393-400.
13. Parent M, Siemiatycki J, Fritschi L. Workplace exposures and oesophageal cancer. *Occup Environ Med* 2000;57(5):325-34.
14. Engel L, Vaughan T, Gammon M, Chow W, Risch H, Dubrow R, et al. Occupation and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Am J Ind Med* 2002;42(1):11-22.
15. Jansson C, Plato N, Johansson A, Nyrén O, Lagergren J. Airborne occupational exposures and risk of oesophageal and cardia adenocarcinoma. *Occup Environ Med* 2006;63(2):107-12.
16. Kauppinen T, Toikkanen J, Pukkala E. From cross-tabulations to multipurpose exposure information systems: a new job-exposure matrix. *Am J Ind Med* 1998;33(4):409-17.
17. Alguacil J, Porta M, Benavides F, Malats N, Kogevinas M, Fernández E, et al. Occupation and pancreatic cancer in Spain: a case-control study based on job titles. PANKRAS II Study Group. *Int J Epidemiol* 2000;29(6):1004-13.

18. Breslow N, Day N. Statistical methods in cancer research. Volume I - The analysis of case-control studies. *IARC Sci Publ* 1980(32):5-338.
19. Olsen J, Jensen O. Occupation and risk of cancer in Denmark. An analysis of 93,810 cancer cases, 1970-1979. *Scand J Work Environ Health* 1987;13 Suppl 1:1-91.
20. Dimich-Ward H, Gallagher R, Spinelli J, Threlfall W, Band P. Occupational mortality among bartenders and waiters. *Can J Public Health* 1988;79(3):194-7.
21. Andersen A, Bjelke E, Langmark F. Cancer in waiters. *Br J Cancer* 1989;60(1):112-5.
22. Chow W, McLaughlin J, Malker H, Linet M, Weiner J, Stone B. Esophageal cancer and occupation in a cohort of Swedish men. *Am J Ind Med* 1995;27(5):749-57.
23. Belli S, Comba P, Germani D, Grignoli M, Lagorio S, Paganoni R, et al. [Mortality among lead-zinc miners in Val Seriana]. *Med Lav* 1989;80(6):467-78.
24. Pan G, Takahashi K, Feng Y, Liu L, Liu T, Zhang S, et al. Nested case-control study of esophageal cancer in relation to occupational exposure to silica and other dusts. *Am J Ind Med* 1999;35(3):272-80.
25. Tsuda T, Mino Y, Babazono A, Shigemi J, Otsu T, Yamamoto E. A case-control study of the relationships among silica exposure, gastric cancer, and esophageal cancer. *Am J Ind Med* 2001;39(1):52-7.
26. Yu I, Tse L, Wong T, Leung C, Tam C, Chan A. Further evidence for a link between silica dust and esophageal cancer. *Int J Cancer* 2005;114(3):479-83.
27. Minder C, Beer-Porizek V. Cancer mortality of Swiss men by occupation, 1979-1982. *Scand J Work Environ Health* 1992;18 Suppl 3:1-27.
28. Alguacil J, Kauppinen T, Porta M, Partanen T, Malats N, Kogevinas M, et al. Risk of pancreatic cancer and occupational exposures in Spain. PANKRAS II Study Group. *Ann Occup Hyg* 2000;44(5):391-403.
29. Kang S, Burnett C, Freund E, Walker J, Lulich N, Sestito J. Gastrointestinal cancer mortality of workers in occupations with high asbestos exposures. *Am J Ind Med* 1997;31(6):713-8.
30. Selikoff I, Hammond E, Seidman H. Mortality experience of insulation workers in the United States and Canada, 1943--1976. *Ann N Y Acad Sci* 1979;330:91-116.
31. Jansson C, Johansson A, Bergdahl I, Dickman P, Plato N, Adami J, et al. Occupational exposures and risk of esophageal and gastric cardia cancers among male Swedish construction workers. *Cancer Causes Control* 2005;16(6):755-64.
32. Goodman M, Morgan R, Ray R, Malloy C, Zhao K. Cancer in asbestos-exposed occupational cohorts: a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 1999;10(5):453-65.
33. Gilbert E, Cragle D, Wiggs L. Updated analyses of combined mortality data for workers at the Hanford Site, Oak Ridge National Laboratory, and Rocky Flats Weapons Plant. *Radiat Res* 1993;136(3):408-21.
34. Weiderpass E, Vainio H, Kauppinen T, Vasama-Neuvonen K, Partanen T, Pukkala E. Occupational exposures and gastrointestinal cancers among Finnish women. *J Occup Environ Med* 2003;45(3):305-15.
35. Zablotska L, Chak A, Das A, Neugut A. Increased risk of squamous cell esophageal cancer after adjuvant radiation therapy for primary breast cancer. *Am J Epidemiol* 2005;161(4):330-7.
36. Salminen E, Pukkala E, Kiel K, Hakulinen T. Impact of radiotherapy in the risk of esophageal cancer as subsequent primary cancer after breast cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(3):699-704.
37. Band P, Le N, Fang R, Threlfall W, Astrakianakis G, Anderson J, et al. Cohort mortality study of pulp and paper mill workers in British Columbia, Canada. *Am J Epidemiol* 1997;146(2):186-94.

38. Lee W, Teschke K, Kauppinen T, Andersen A, Jäppinen P, Szadkowska-Stanczyk I, et al. Mortality from lung cancer in workers exposed to sulfur dioxide in the pulp and paper industry. *Environ Health Perspect* 2002;110(10):991-5.
39. Firth H, Elwood J, Cox B, Herbison G. Historical cohort study of a New Zealand foundry and heavy engineering plant. *Occup Environ Med* 1999;56(2):134-8.
40. Chen R, Seaton A. A meta-analysis of painting exposure and cancer mortality. *Cancer Detect Prev* 1998;22(6):533-9.



Table 1. Adjusted Odds Ratio (OR) for Oesophageal Cancer, oesophagus squamous-cell carcinoma and adenocarcinoma, according to occupations in Spanish men (At least 1 year worked in the occupation).

CNO94 Code [†]	CNO94 Job Titles [‡]	All Oesophageal Cancers		Oesophageal squamous cell carcinoma		Adenocarcinoma	
		Ca/Co (185/285) NEP [§]	OR (95% CI) [¶]	Ca/Co (145/285) NEP [§]	OR (95% CI) [¶]	Ca/Co (38/285) NEP [§]	OR (95% CI) [¶]
30	Physical and engineering science associate professionals	3/2	5.73 (0.82-39.99)	2/2	7.30 (0.78-67.86)	1/2	1.33 (0.07-24.76)
50	Housekeeping and restaurant services workers	12/9	3.02 (1.04-8.80)	11/9	4.56 (1.36-15.31)	1/9	1.48 (0.14-15.35)
502	Waiters, waitresses and bartenders	12/6	4.66 (1.42-15.33)	11/6	8.18 (1.98-33.75)	1/6	3.23 (0.30-33.79)
60	Market gardeners and crop growers	48/70	1.33 (0.78-2.26)	38/70	1.23 (0.66-2.28)	8/70	1.19 (0.46-3.08)
601	Field crop and vegetable growers	47/66	1.33 (0.78-2.27)	37/66	1.21 (0.65-2.26)	8/66	1.23 (0.47-3.16)
61	Animal producers and related workers	5/7	1.90 (0.48-7.52)	2/7	0.78 (0.10-5.86)	3/7	5.61 (1.13-27.74)
71	Building frame and related trades workers	30/31	0.96 (0.51-1.83)	26/31	0.95 (0.47-1.92)	4/31	1.17 (0.34-4.06)
711	Bricklayers and stonemasons	23/24	0.86 (0.42-1.75)	21/24	0.98 (0.45-2.12)	2/24	0.55 (0.10-2.82)
713	Carpenters and joiners	4/4	2.47 (0.45-13.48)	2/4	1.09 (0.13-8.78)	2/4	9.69 (1.32-70.81)
72	Building finishers and related trades workers	16/13	2.33 (0.92-5.90)	11/13	1.86 (0.63-5.47)	5/13	6.66 (1.74-25.47)
723	Building and related electricians	6/3	3.71 (0.71-19.14)	4/3	2.63 (0.40-17.36)	2/3	8.26 (1.06-64.22)
724	Painters and related workers	5/4	2.07 (0.40-10.63)	4/4	2.94 (0.44-19.34)	1/4	3.18 (0.28-35.49)
729	Building finishers and related trade workers not elsewhere classified	3/3	1.22 (0.20-7.48)	2/3	0.81 (0.10-6.40)	1/3	3.88 (0.28-52.84)
742	Miners, shotfirers, stone cutters and carvers	4/4	3.70 (0.65-21.05)	4/4	10.78 (1.24-93.65)	0/4	--
7421	Miners and quarry workers	3/2	7.51 (0.85-66.00)	3/2	53.73 (2.36-1221.6)	0/2	--
751	Metal moulders, welders, sheet-metal workers, structural-metal preparers, and related trades workers	3/3	0.94 (0.14-6.16)	2/3	0.40 (0.05-3.18)	1/3	3.55 (0.28-44.70)
761	Machinery mechanics and fitters	8/15	0.74 (0.26-2.12)	7/15	0.88 (0.25-3.05)	0/15	--
7611	Motor vehicle mechanics and fitters	5/5	1.04 (0.24-4.46)	5/5	1.14 (0.25-5.08)	0/5	--
7613	Agricultural- or industrial-machinery mechanics and fitters	3/10	0.52 (0.11-2.46)	2/10	0.52 (0.05-4.75)	0/10	--
77	Precision, handicraft, craft printing and related trades workers	5/8	0.88 (0.25-3.12)	2/8	0.30 (0.05-1.74)	3/8	2.91 (0.68-12.48)
773	Potters, glass-makers and related trades workers	2/3	1.00 (0.13-7.35)	1/3	0.38 (0.03-4.57)	1/3	2.68 (0.23-30.32)
792	Cabinetmakers and related workers	4/6	1.16 (0.26-5.13)	4/6	1.75 (0.34-8.87)	0/6	--
793	Textile, garment and related trades workers	4/7	1.06 (0.26-4.37)	3/7	0.79 (0.15-4.07)	1/7	1.78 (0.13-24.34)

19

(Table 1. Cont'd)

794	Pelt, leather and shoemaking trades workers	5/5	2.86 (0.68-12.00)	3/5	2.50 (0.40-15.66)	2/5	7.55 (0.97-58.33)
7942	Shoe-makers and related workers	3/3	1.90 (0.32-11.11)	2/3	1.73 (0.22-13.13)	1/3	7.06 (0.45-110.74)
812	Metal-processing plant operators	5/8	1.14 (0.29-4.44)	4/8	1.23 (0.23-6.51)	1/8	0.86 (0.08-8.63)
814	Wood-processing- and papermaking-plant operators	4/4	2.01 (0.40-9.93)	4/4	5.42 (0.69-42.33)	0/4	--
832	Chemical-products machine operators	5/4	0.84 (0.18-3.80)	3/4	0.48 (0.07-3.35)	2/4	1.41 (0.20-9.71)
836	Textile, fur- and leather-products machine operators	1/9	0.15 (0.01-1.58)	1/9	0.30 (0.02-3.09)	0/9	--
8366	Shoemaking- and related machine operators	1/5	0.73 (0.07-7.15)	1/5	1.06 (0.08-12.79)	0/5	--
86	Motor vehicle drivers	17/26	1.01 (0.47-2.15)	16/26	1.22 (0.52-2.82)	1/26	0.34 (0.04-2.81)
861	Car, taxi and van drivers	9/13	0.86 (0.30-2.41)	8/13	0.92 (0.28-2.98)	1/13	0.54 (0.06-4.57)
862	Bus and tram drivers	2/3	2.33 (0.28-18.93)	2/3	3.55 (0.33-37.81)	0/3	--
863	Heavy truck and lorry drivers	6/10	0.96 (0.30-3.08)	6/10	1.17 (0.33-4.09)	0/10	--
9602	Building construction labourers	12/10	1.23 (0.43-3.44)	11/10	1.59 (0.49-5.14)	1/10	0.47 (0.05-4.31)
9800	Transport labourers and freight handlers	6/8	1.79 (0.48-6.69)	4/8	1.15 (0.25-5.29)	2/8	2.39 (0.38-14.70)

* Occupations selected for the table were those with at least 10 exposed cases in our data set, or those suspected as possible risk factors by published studies, provided that there were at least five exposed subjects.

† The Spanish National Classification of Occupations 1994.

‡ A person can be included in more than one occupation.

§ NEP=Number of exposed cases and controls respectively.

¶ OR: OR were adjusted for: age, province, educational level, alcohol drinking and tobacco smoking tobacco. All other exposures were the reference category. CI: confidence interval. Ind.: Indeterminate

20

Table 2. Adjusted Odds Ratio (OR) for Oesophageal Cancer, oesophagus squamous-cell carcinoma and adenocarcinoma, according to occupational exposures by FINJEM in Spanish men.

Agents	Exposure level*	All Oesophageal Cancers		Oesophageal squamous cell cancer		Adenocarcinoma	
		Ca/Co (185/285) NEP†	OR (95% CI)‡	Ca/Co (145/285) NEP†	OR (95% CI)‡	Ca/Co (38/285) NEP†	OR (95% CI)‡
CHEMICAL AGENTS							
Any pesticide§	Low (≤ 0.015 mg/m ³)*	46/66	1.32 (0.77-2.25)	36/66	1.21 (0.64-2.26)	8/66	1.18 (0.46-3.05)
	High (> 0.015 mg/m ³)*	3/4	1.20 (0.21-6.64)	3/4	1.66 (0.25-11.87)	0/4	
Hydrocarbon solvents¶	Low (≤ 12.55 ppm)	18/27	1.04 (0.49-2.19)	14/27	1.22 (0.49-3.01)	3/27	1.38 (0.36-5.29)
	High (> 12.55 ppm)	3/8	0.41 (0.09-1.87)	1/8	0.12 (0.01-1.24)	2/8	2.12 (0.39-11.59)
Aliphatic hydrocarbon solvents.	Low (≤ 9.10 ppm)	17/22	1.12 (0.51-2.45)	13/22	1.27 (0.49-3.30)	3/22	1.66 (0.42-6.53)
	High (> 9.10 ppm)	4/8	1.01 (0.25-3.99)	2/8	0.74 (0.11-5.01)	2/8	2.68 (0.45-15.93)
Aromatic hydrocarbon solvents.	Low (≤ 17.63 ppm)	11/14	1.33 (0.59-3.53)	8/14	1.63 (0.49-5.43)	3/14	2.27 (0.53-9.63)
	High (> 17.63 ppm)	2/6	0.38 (0.06-2.22)	0/6	Ind.	2/6	3.07 (0.53-17.62)
Chlorinated hydrocarbon solvents.	Low (≤ 0.83 ppm)	2/3	1.05 (0.15-7.17)	0/3	Ind.	2/3	4.92 (0.69-34.66)
	High (> 0.83 ppm)	6/5	1.76 (0.40-7.74)	5/5	2.18 (0.41-11.57)	1/5	3.03 (0.28-32.15)
Other organic solvents	Low (≤ 11.49 ppm)	10/9	1.38 (0.46-4.17)	7/9	1.24 (0.34-4.50)	3/9	4.01 (0.82-19.53)
	High (> 11.49 ppm)	4/6	1.34 (0.31-5.80)	2/6	0.87 (0.11-6.36)	2/6	4.52 (0.66-30.80)
Formaldehyde	Low (≤ 0.014 ppm)	51/71	1.38 (0.81-2.35)	40/71	1.23 (0.66-2.30)	9/71	1.38 (0.53-3.58)
	High (> 0.014 ppm)	14/23	1.03 (0.44-2.39)	11/23	1.24 (0.46-3.32)	3/23	1.08 (0.27-4.28)
Polycyclic aromatic hydrocarbons (PAH)	Low (≤ 0.15 µg/m ³)	9/9	1.11 (0.34-3.55)	9/9	1.81 (0.42-7.74)	0/9	Ind.
	High (> 0.15 µg/m ³)	10/16	0.83 (0.31-2.24)	9/16	1.04 (0.32-3.34)	0/16	Ind.
Benzo (a) pyrene.	Low (≤ 0.012 µg/m ³)	11/10	1.21 (0.40-3.64)	11/10	1.98 (0.49-7.89)	0/10	Ind.
	High (> 0.012 µg/m ³)	8/15	0.75 (0.26-2.14)	7/15	0.91 (0.26-3.13)	0/15	Ind.
Oil mist	Low (≤ 1.79 mg/m ³)	6/6	1.14 (0.28-4.62)	6/6	1.80 (0.39-8.27)	0/6	Ind.
	High (> 1.79 mg/m ³)	6/9	0.51 (0.14-1.80)	6/9	0.69 (0.16-2.95)	0/9	Ind.
Diesel engine exhaust	Low (≤ 0.46 mg/m ³ nitrogen dioxide)	24/31	1.34 (0.67-2.66)	22/31	1.65 (0.74-3.65)	1/31	0.29 (0.37-2.32)
	High (> 0.46 mg/m ³ nitrogen dioxide)	8/15	0.77 (0.27-2.21)	7/15	0.95 (0.27-3.31)	0/15	Ind.
Gasoline engine exhaust	Low (≤ 0.92 mg/m ³ carbon monoxide)	17/26	0.99 (0.46-2.11)	16/26	1.21 (0.52-2.82)	1/26	0.33 (0.04-2.68)
	High (> 0.92 mg/m ³ carbon monoxide)	8/15	0.74 (0.26-2.12)	7/15	0.91 (0.26-3.14)	0/15	Ind.
Gasoline	--	8/15	0.74 (0.26-2.12)	7/15	0.88 (0.25-3.05)	0/15	Ind.
Bitumen fumes	--	7/4	2.16 (0.46-10.07)	4/4	1.06 (0.15-7.27)	2/4	4.74 (0.58-38.36)
Environmental tobacco smoke	Low (≤ 0.119 [based on a score 0-2])	85/124	1.04 (0.63-1.69)	66/124	0.94 (0.53-1.68)	19/124	1.27 (0.54-2.96)
	High (> 0.119 [based on a score 0-2])	36/36	1.72 (0.88-3.34)	29/36	1.84 (0.82-4.12)	6/36	1.86 (0.59-5.87)
Asbestos	Low (≤ 0.26 fibers/cm ³)	60/69	1.27 (0.77-2.10)	50/69	1.38 (0.78-2.46)	9/69	1.33 (0.53-3.32)
	High (> 0.26 fibers/cm ³)	8/7	3.46 (0.99-12.10)	6/7	3.42 (0.76-15.34)	2/7	3.99 (0.67-23.77)

21

(Tabla 2 Cont'd)

Cadmium	--	2/6	0.27 (0.04-1.74)	1/6	0.09 (0.00-0.96)	1/6	1.55 (0.16-14.58)
Nickel	Low (≤ 0.99 µg/m ³)	19/27	1.12 (0.54-2.34)	13/27	0.87 (0.36-2.12)	5/27	1.82 (0.57-5.75)
	High (> 0.99 µg/m ³)	8/12	0.57 (0.19-1.70)	2/12	0.51 (0.15-1.74)	1/12	0.36 (0.04-3.43)
Lead	Low (≤ 0.237 µmol/l)	28/43	0.79 (0.43-1.46)	22/43	0.70 (0.34-1.43)	5/43	0.95 (0.32-2.82)
	High (> 0.237 µmol/l)	10/10	1.69 (0.57-5.03)	5/10	0.91 (0.22-3.75)	5/10	5.30 (1.39-20.22)
Chromium compounds	Low (≤ 4.33 µg/m ³)	18/29	0.89 (0.43-1.86)	13/29	0.79 (0.33-1.88)	4/29	1.13 (0.34-3.73)
	High (> 4.33 µg/m ³)	7/10	0.52 (0.16-1.68)	7/10	0.63 (0.16-2.40)	0/10	Ind.
Volatile sulphur compounds	Low (≤ 0.025 ppm)	44/61	1.36 (0.78-2.37)	36/61	1.23 (0.64-2.36)	6/61	1.18 (0.41-3.43)
	High (> 0.025 ppm)	16/25	1.34 (0.59-3.04)	9/25	0.84 (0.29-2.38)	7/25	3.12 (1.00-9.77)
Leather dust	--	1/6	0.49 (0.05-4.54)	1/6	0.78 (0.07-8.18)	0/6	Ind.
Textile dust	--	2/8	0.26 (0.04-1.62)	1/8	0.17 (0.01-1.87)	1/8	0.64 (0.05-7.32)
Wood dust	Low (≤ 0.99 mg/m ³)	7/10	1.02 (0.32-3.23)	5/10	0.84 (0.22-3.22)	2/10	1.55 (0.29-8.26)
	High (> 0.99 mg/m ³)	4/6	1.16 (0.26-5.14)	4/6	1.74 (0.34-8.81)	0/6	Ind.
Synthetic polymer dust	Low (≤ 0.32 mg/m ³)	2/11	0.26 (0.04-1.46)	2/11	0.34 (0.06-1.90)	0/11	Ind.
	High (> 0.32 mg/m ³)	6/5	1.73 (0.39-7.56)	5/5	2.18 (0.41-11.53)	1/5	2.72 (0.25-28.78)
PHYSICAL AGENTS							
Cold	Low ($\leq 16\%$ of working hours)	109/77	0.89 (0.54-1.46)	88/77	0.80 (0.45-1.44)	19/77	0.98 (0.42-2.30)
	High ($> 16\%$ of working hours)	18/19	1.23 (0.51-2.99)	14/19	1.02 (0.36-2.86)	4/19	1.64 (0.39-6.86)
Heat	Low ($\leq 2.5\%$ of working hours)	54/90	0.96 (0.58-1.57)	42/90	0.82 (0.46-1.46)	10/90	1.01 (0.42-2.42)
	High ($> 2.5\%$ of working hours)	10/12	1.78 (0.56-5.63)	9/12	4.18 (0.87-19.97)	1/12	1.07 (0.11-9.80)
Ionizing radiation	--	3/2	7.51 (0.85-66.00)	3/2	53.7 (2.36-1221.6)	0/2	Ind.
Low-frequency magnetic fields	Low (≤ 0.52 µT/24h)	36/61	0.91 (0.52-1.59)	29/61	0.96 (0.50-1.85)	6/61	0.83 (0.30-2.27)
	High (> 0.52 µT/24h)	10/12	2.01 (0.73-5.53)	7/12	1.89 (0.53-6.64)	3/12	1.59 (0.36-7.03)
ERGONOMIC AGENTS							
Perceived physical workload	Low (≤ 0.56 [based on a score 0-2])	86/130	0.98 (0.56-1.60)	73/130	1.08 (0.55-2.12)	13/130	0.67 (0.25-1.78)
	High (> 0.56 [based on a score 0-2])	57/84	1.05 (0.55-1.98)	45/84	1.08 (0.15-2.28)	10/84	0.84 (0.29-2.43)
Sedentary work**	Low (≤ 0.62 [based on a score 0-2])	2/8	0.39 (0.06-2.39)	2/8	0.74 (0.10-5.15)	0/8	Ind.
	High (> 0.62 [based on a score 0-2])	17/26	0.99 (0.46-2.10)	16/26	1.21 (0.52-2.81)	1/26	0.32 (0.04-2.63)

* Low and high exposure levels were based on the product of the probability and the intensity of exposure to each agent for at least 1 year (see text for details).

† NEP: number of exposed cases and controls respectively. ‡ OR were adjusted for: age, province, educational level, alcohol drinking and tobacco smoking tobacco. The reference category included all remaining exposures. CI: confidence interval. Ind.: Indeterminate

§ Includes exposure to any of the following types of pesticides: insecticides, herbicides and fungicides.

¶ The "Hydrocarbon solvents" includes "Aliphatic hydrocarbon solvents", "Aromatic hydrocarbon solvents" and "Chlorinated hydrocarbon solvents"

** Work done mostly in sitting position as reported by subjects.

22

De: oemeditorial@bmjgroup.com
Enviado el: jueves, 20 de marzo de 2008 10:46
Para: Vioque Lopez, Jesus
CC: kogevinas@imim.es
Asunto: OEM/2007/037929 -- Manuscript accepted for Online First

MS ID#: OEM/2007/037929, MS TITLE: **OCCUPATIONAL EXPOSURES AND RISK OF OESOPHAGEAL CANCER BY HISTOLOGICAL TYPE: A CASE CONTROL STUDY IN EASTERN SPAIN**

Dear Professor Vioque

Thank you for submitting your (revised) article to Occupational and Environmental Medicine, which I have pleasure in accepting for publication as a Original Article.

Your paper has been selected for Online First, which allows us to publish selected articles within 10 working days from acceptance by posting the raw (unedited) accepted manuscript as a PDF on our journal website. Following Online First publication, your article will be copy edited and typeset for the print journal and you will receive page proofs in due course.

To expedite Online First publication of your article, we require that you 'approve' your final manuscript against the criteria in our checklist (see link below). This is essential because:

- 1) Manuscripts posted as an Online First article will be considered *published* by all indexing services (PubMed and CrossRef). It is imperative that the manuscript metadata (title, author details etc.) are not altered after publication.
- 2) The data in your manuscript must be correct. The manuscript will be published and available to the wider academic community. Any changes to the data post publication will require a correction to be published.

TO VIEW THE CHECKLIST PLEASE CLICK HERE http://oem.bmjournals.com/ifora/online_first_checklist.pdf

To take full advantage of the enhanced publication time offered by this service we ask that you return your 'approved' manuscript within 5 working days.

Your article may also be selected for press release by our Press Office. If this is the case, you will be contacted separately by our press officer.

If you do not wish for us to publish your article in this way, and would prefer to wait for your article to be fully copyedited and typeset before publication, please inform the Editorial Office.

For further details and guidelines about Online First please click here: http://oem.bmjournals.com/ifora/online_first.dtl

Thank you for choosing Occupational and Environmental Medicine.

Yours sincerely,
Professor Keith Palmer
Editor in Chief
Occupational and Environmental Medicine
BMA House Tavistock Square
London WC1H 9JR
United Kingdom

Tel: +44 (0)20 7383 6561
Fax: +44 (0)20 7383 6668
Email: oemeditorial@BMJgroup.com
<http://www.occenvmed.com>

The BMJ Group is one of the world's most trusted providers of medical information for doctors, researchers, health care workers and patients www.bmjgroup.bmj.com. This email and any attachments are confidential. If you have received this email in error, please delete it and kindly notify us. The recipient should check this email and attachments for viruses because the BMJ Group accepts no liability for any damage caused by viruses. Emails sent or received by the BMJ Group may be monitored for size, traffic, distribution and content.

BMJ Publishing Group Limited
. A private limited company, registered in England and Wales under registered number 03102371 Registered office:
BMA House, Tavistock Square, London WC1H 9JR, UK.
<http://bmjgroup.bmj.com>