

Comparabilidad y control de calidad de los datos-1

3r Curso de formación de REDECAN

Talavera de la Reina, 11-12 de Junio de 2013

Método Captura-Recaptura

S Felipe García

Equipo de investigación RNTI-SEHOP:

R Peris-Bonet

S Felipe

N Martínez

E Pardo

S Valero

Método Captura-Recaptura

Exhaustividad

Exhaustividad de un registro de cáncer se define como la proporción de casos incidentes de cáncer que están siendo registrados respecto al total de casos incidentes.

La exhaustividad en un registro de cáncer es importante, porque una recogida incompleta de casos puede llevar a una mala interpretación de tasas, tendencias en el tiempo o de la prevalencia.

Algunos métodos para medir la exhaustividad dependen de los datos de referencia:

- Método de datos históricos
- Comparación de razón mortalidad / incidencia

Método Captura-Recaptura

Origen e Historia

Captura-recaptura fue originariamente desarrollado en el ámbito de la ecología, como método para estimar el tamaño de una población animal cerrada.

Los animales son capturados, marcados, liberados y recapturados. El número de animales recapturados y nuevamente capturados en cada muestra permite estimar el tamaño de la población (asumiendo captura y recaptura independientes).

Esta técnica no quedó reducida al ámbito de la ecología, sino que también ha sido utilizada en demografía y posteriormente en epidemiología:

En 1968, Wittes y Sidel estimaron la frecuencia de defectos congénitos en el nacimiento, aunque hasta finales de los años 80 su uso no fue frecuente, donde se aplicó especialmente en el área de la drogadicción.

Sin embargo, el uso de este método en los registros de cáncer no se desarrolló hasta 1995 por Hook y Regal.

Método Captura-Recaptura

Ejemplo y Utilidad

En el ámbito epidemiológico, los diferentes orígenes de los pacientes equivalen a las distintas visitas de campo en ecología.

Por ejemplo, podría establecerse un registro de niños con diabetes del tipo 1 a partir de:

- los registros de admisión de los hospitales,
- los médicos de cabecera,
- las asociaciones de diabéticos.

Ninguna de estas fuentes tiene la lista completa, pero juntándolas es posible conseguir dos cosas: primero, conocer cuantos niños han sido identificados en total; y segundo, estimar cuantos niños con diabetes tipo 1 viven en la comunidad.

Utilidad:

El método de captura-recaptura en epidemiología, permite estimar los casos perdidos y totales a través de la comparación de diferentes fuentes.

Método Captura-Recaptura

Tipos de fuentes

Algunas posibles fuentes:

- CMBD
- Notificaciones de clínicos
- Servicios de radiología
- Servicios de patología
- Laboratorios
- Certificados de defunción

Método Captura-Recaptura

Aplicaciones

- 1.- Estimación de la población afectada cuando el investigador claramente tiene datos incompletos disponibles desde dos o más fuentes.
- 2.- Refinamiento de estimaciones de prevalencia o incidencia para estudios poblacionales exhaustivos.
- 3.- Evaluar la exhaustividad de una sola fuente o de un registro que recibe informes de diversas fuentes.
- 4.- Intentos de obtener unos límites superiores o inferiores plausibles sobre el total de afectados.

Método Captura-Recaptura

Supuestos

- Cada caso ha sido diagnosticado con precisión.
- El linkage de casos que aparecen en diferentes fuentes se ha hecho correctamente.
- Los casos incluidos están en el espacio-tiempo bajo estudio.
- En cada una de las fuentes, cada caso de la población tiene la misma probabilidad de ser capturado, es decir, tiene la misma “capturabilidad”.
- La población bajo estudio es cerrada, no hay entradas ni pérdidas durante el período a estudio.
- **Las fuentes de los datos deben ser independientes la una de la otra.**

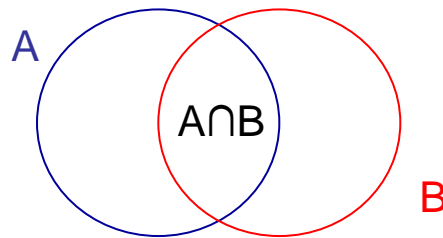
Método Captura-Recaptura

Dependencia de fuentes

Dos fuentes A y B son independientes si, en general, la probabilidad de los miembros de la población que se haya en la intersección o superposición de las fuentes, es igual al producto de las probabilidades de aparecer en A y en B.

Los casos capturados en la fuente A deben tener la misma probabilidad de aparecer en la fuente B como aquellos no capturados en la fuente A.

$$P(A \cap B) = P(A) * P(B)$$

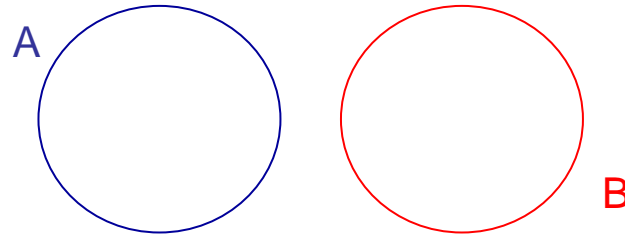


Método Captura-Recaptura

Dependencia de fuentes

Dependencia Negativa: Dos fuentes con probabilidades de pertenencia $P(A)=0,2$ y $P(B)=0,3$ no tienen casos en común, por lo tanto la probabilidad de estar en ambos es 0. Esto es claramente menos que el producto de probabilidades de estar en alguno de ellos (0,06), con lo que son fuentes negativamente dependientes.

$$P(A \cap B) = 0 < 0,06 = P(A) * P(B)$$



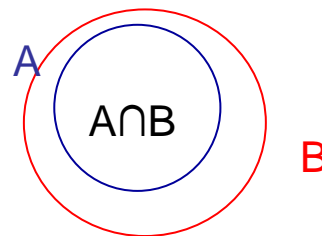
Un ejemplo sería fuentes de datos mutuamente excluyentes basadas en criterios geográficos.

Método Captura-Recaptura

Dependencia de fuentes

Dependencia Positiva: Si las fuentes están anidadas de forma que todos los casos de la fuente pequeña (con probabilidad 0,2 en nuestro caso) están contenidos en la fuente más grande (probabilidad 0,3). La probabilidad de estar en ambas fuentes es la de pertenecer a la fuente pequeña (0,2) que es mayor que el producto de probabilidades (0,06).

$$P(A \cap B) = 0,2 > 0,06 = P(A) * P(B)$$



Método Captura-Recaptura

Dependencia de fuentes

Que las fuentes sean independientes, en los pacientes de cáncer es improbable.

Por ejemplo, los informes patológicos son más frecuentes para pacientes hospitalizados, dejando una dependencia positiva entre ambas fuentes. Mientras que, un caso que está siendo tratado con éxito reduce la probabilidad de ser notificado por certificado de defunción, dejando una dependencia negativa entre fuentes.

Una dependencia positiva de las fuentes tenderá a producir una subestimación del tamaño real de la población, mientras que una dependencia negativa producirá una sobreestimación.

Método Captura-Recaptura

Análisis en dos fuentes

		Fuente A		
		Sí	No	
Fuente B	Sí	a	b	$A_0 = a + c$
	No	c	x	$B_0 = a + b$
				$N = a + b + c + x$

	Estimador máximo verosímil (MLE)	Estimador casi insesgado (NUE)
Valores no observados:	$\hat{x} = \frac{b \cdot c}{a}$	$\hat{x} = \frac{b \cdot c}{a+1}$
Exhaustividad fuente A:	$\hat{A}_c = \frac{a}{a+b} = \frac{a}{B_0}$	$\hat{A}_c = \frac{a+1}{a+b} = \frac{a+1}{B_0}$
Exhaustividad fuente B:	$\hat{B}_c = \frac{a}{a+c} = \frac{a}{A_0}$	$\hat{B}_c = \frac{a+1}{a+c} = \frac{a+1}{A_0}$
Población total:	$\hat{N} = a + b + c + \frac{b \cdot c}{a}$	$\hat{N} = a + b + c + \frac{b \cdot c}{a+1}$

Método Captura-Recaptura

Ejemplo de dos fuentes

Evaluación de la incidencia y subregistro de LLA infantil en Brasil

Hipótesis inicial: usar el método captura-recaptura para estimar las tasas de LLA y ver si realmente los países en desarrollo tienen tasas más bajas de LLA o este déficit se debe a un subregistro.

Se seleccionaron tres registros de cáncer de base poblacional no relacionados:

- Salvador: escasez de casos notificados.
- Recife: el más antiguo y más reconocido por alta calidad de sus datos.
- Belo Horizonte: registro nuevo.

Dos fuentes de datos:

- Los casos recogidos por cada uno de los registros (Fuente A).
- Base de datos de casos verificados por un centro diagnóstico nacional de referencia localizado en el Instituto nacional de cáncer Río de Janeiro (Fuente B).

Método Captura-Recaptura

Ejemplo de dos fuentes

Evaluación de la incidencia y subregistro de LLA infantil en Brasil

Registro	Combinación de casos			Estimaciones		
	A	A y B	B	N	%A	%B
Salvador	7	4	44	71	15,5	67,6
Recife	25	4	15	82	35,4	23,2
Belo Horizonte	19	2	7	89	29,2	10,1

Fuente A: Casos recogidos por los registros

Fuente B: Base de datos de casos verificados por un centro diagnóstico nacional de referencia

%A: porcentaje de exhaustividad de la fuente A

%B: porcentaje de exhaustividad de la fuente B

Salvador:

		Fuente A	
		Sí	No
Fuente B	Sí	a 4	b 40
	No	c 3	x ??

$$\hat{x} = \frac{b \cdot c}{a+1} = \frac{40 \cdot 3}{4+1} = 24$$

$$\hat{N} = a + b + c + \frac{b \cdot c}{a+1} = 4 + 40 + 3 + 24 = 71$$

Método Captura-Recaptura

Múltiples fuentes de captura

En el caso de trabajar con más de dos fuentes:

-El enfoque del investigador es más complejo debido a que hay múltiples estimaciones posibles.

Caso particular con 3 fuentes:

		Source 1			
		Yes		No	
		Source 2		Source 2	
		Yes	No	Yes	No
Source 3	Yes	a	b	e	f
	No	c	d	g	x

$$N_{obs} = a + b + c + d + e + f + g$$

$$N_1 = a + b + c + d \quad (\text{Source 1})$$

$$N_2 = a + c + e + g \quad (\text{Source 2})$$

$$N_3 = a + b + e + f \quad (\text{Source 3})$$

	d.f.*	Model	Estimator†
Modelo 1	3	Independent	$\hat{x} = \hat{N} - N_{obs}$ $(\hat{N} \text{ is the solution of } (\hat{N} - N_1)(\hat{N} - N_2)(\hat{N} - N_3) = \hat{N}^2(\hat{N} - N))$
Modelo 2	2	1-2 interactions	$\hat{x} = (c + d + g)(f) / (a + b + e)$
Modelo 3	2	1-3 interactions	$\hat{x} = (c + d + f)(g) / (a + c + e)$
Modelo 4	2	2-3 interactions	$\hat{x} = (e + f + g)(d) / (a + b + c)$
Modelo 5	1	1-2, 1-3 interactions	$\hat{x} = gf / e$
Modelo 6	1	1-2, 2-3 interactions	$\hat{x} = gd / c$
Modelo 7	1	1-3, 2-3 interactions	$\hat{x} = df / b$
Modelo 8	0	1-2, 1-3, 2-3 interactions	$\hat{x} = (adfg) / (bce)$

Método Captura-Recaptura

Múltiples fuentes de captura

- A partir de modelos de regresión log-lineales puede ajustarse la posible dependencia entre las fuentes.
- Estos modelos permiten ajustar interacciones de segundo nivel o relaciones de dependencia de hasta un orden máximo de $k-1$ (considerando k el número de fuentes):
 - 3 fuentes: 8 modelos
 - 4 fuentes: 113 modelos
 - 5 fuentes: 6.893 modelos
- El procedimiento más usado para la elección del modelo está basado en el criterio de información asociado al modelo.
- Los dos criterios de información más usados son, el criterio propuesto por Akaike (AIC), más ampliamente usado y el criterio de información bayesiano (BIC).

Método Captura-Recaptura

Múltiples fuentes de captura

- El modelo óptimo es aquel con el menor valor asociado a su AIC ó BIC.
- Para el modelo saturado (aquel que asume todas las posibles interacciones excepto la k-ésima), tanto AIC como BIC serán cero.

Bajo estos criterios, solo modelos con valores negativos en el criterio serán mejores que el modelo saturado.

- En general, cuando la complejidad del modelo aumenta, la “estabilidad” de la estimación tiende a disminuir y los intervalos de confianza asociados, a ensanchar.
- Si el investigador conoce con certeza qué modelo describe mejor la población (ej: todas las fuentes son independientes), entonces debería usar el modelo estimado asociado.

AIC: Criterio de información propuesto por Akaike

BIC: Criterio de información Bayesiano

Método Captura-Recaptura

Ejemplo de múltiples fuentes

-Datos sobre espina bífida en niños nacidos vivos de raza negra en el norte de Nueva York en 1969-1974

Fuente 1: Certificados de nacimiento. Fuente 2: Certificados defunción. Fuente 3: Archivos de rehabilitación médica.

		Source 1*				x
		Yes		No		
		Source 2*		Source 2		
		Yes	No	Yes	No	
Source 3*	Yes	0	3	1	8	
	No	8	13	3	0	$N_{obs} = 36$

Three-source estimates							
Model	d.f.†	G^2	AIC‡	BIC‡	\hat{x}	\hat{N}	90% CI‡
Independent	3	8.3	2.3	3.0	18	54	44–77
1–2	2	3.0	-1.0	-0.5	48	84	52–186
1–3	2	4.5	0.5	1.0	8	44	38–60
2–3	2	6.1	2.1	2.6	14	50	41–69
1–2, 1–3	1	2.6	0.6	0.9	24	60	40–311
1–2, 2–3	1	2.4	0.4	0.6	34	70	46–165
1–3, 2–3	1	0.6	-1.4	-1.1	4	40	37–52
1–2, 1–3, 2–3	0	0	0	0	0	36	36–89

Método Captura-Recaptura

Múltiples fuentes de captura

-En aquellas situaciones donde hay más de dos fuentes de datos y existen altos grados de dependencia entre ellas, la fusión de las fuentes puede ser recomendada.

-Si las estimaciones de exhaustividad por localización u otras covariables importantes son necesarias, hay que prestarle especial atención a esta fusión, ya que, puede ser apropiada para algunas localizaciones y no para otras.

Localización (ICD-9)	N	% exhaustividad	
		3-fuentes	2-fuentes
Todos	31.786	95,15	95,87
Traquea, bronquios, pulmón y pleura	4.556	97,69	98,46
Melanoma maligno	838	91,26	98,30
...			

Fuente: Robles SC, et al. J Clin Epidemiol 1988

3 fuentes: Certificados defunción, informes patológicos y altas hospitalarias

2 fuentes: Certificados defunción VS informes patológicos+altas hospitalarias

Método Captura-Recaptura

Múltiples fuentes de captura

-Para evaluar la dependencia positiva o negativa entre fuentes y su efecto en la estimación de la exhaustividad, primero se define un subconjunto de casos identificados por una de las 3 fuentes y después se haya la exhaustividad de registro comparando las otras dos fuentes mediante el método captura-recaptura.

-Puede estimarse tanto la dependencia positiva como la negativamente numéricamente.

Método Captura-Recaptura

Limitaciones

El uso relativamente fácil del cálculo de estimaciones captura-recaptura, ha tendido a ocultar algunas dificultades, excepto quizás los problemas de selección del modelo.

-Exactitud de los datos: los errores en, por ejemplo, la exactitud del diagnóstico o en la localización espacio-temporal del caso pueden causar efectos aditivos en las estimaciones.

-Capturabilidad de variables: Los miembros de una población pueden diferir considerablemente en la probabilidad de pertenecer a una fuente debido a sus variables geográficas o socioeconómicas y no por otras variables. En cualquier caso, si los datos están disponibles con covariables, (sexo, edad, área geográfica,...) merece la pena realizar estimaciones independientes en algunos de los subgrupos definidos por estas variables, no sólo por su interés intrínseco sino por determinar si la suma de las estimaciones por subgrupos es igual a la estimación de la población. También puede usarse regresión log-lineal si los valores de las covariables relevantes están disponibles para cada dato.

Método Captura-Recaptura

Limitaciones

-Poblaciones abiertas: Si los individuos pueden migrar a un área y/o perderse por muerte o emigración en el espacio-tiempo bajo estudio, se tiene una población “abierta”. Aquellos que migran fuera o dentro tienen una menor capturabilidad por cualquier fuente que el resto; mientras que quienes mueren pueden tener una mayor o más baja capturabilidad que otros individuos dependiendo de la naturaleza de la fuente.

-Consecuencias de asumir violaciones para los intervalos de confianza: La asunción de capturabilidad homogénea que subyace sobre la aplicación del método log-lineal captura-recaptura casi siempre se incumple. Por esta sola razón, se debe ser escéptico acerca de los intervalos de confianza. Puede ser más útil si el investigador deriva un número de diferentes estimaciones plausibles usando diferentes métodos y así presentar su rango plausible estimado.

Método Captura-Recaptura Software

Algunos programas diseñados específicamente para el método captura-recaptura:

- **Care** (libre distribución) : <http://chao.stat.nthu.edu.tw/blog/software-download/care/>
- **RCapture** (librería asociada al programa R)
R software de libre distribución : <http://cran.es.r-project.org>

Método Captura-Recaptura

Bibliografía

Metodológica (por orden de importancia):

- Hook EB, Regal RR. Capture-recapture methods in epidemiology: methods and limitations. Epidemiologic Reviews. 1995;17(2):243-264
- Robles SC, Marrett LD, Clarke EA, et al. An application of capture-recapture methods to the estimation of completeness of cancer registration. J Clin Epidemiol. 1988;41(5):495-501
- Brenner H. Use and limitations of the capture-recapture method in disease monitoring with two dependent sources. Epidemiology. 1995;6(1):42-8
- Parkin DM, Bray F. Evaluation of data quality in the cancer registry: Principles and methods Part II. Complétense. Eur J Cancer. 2009;45(5):756-764

Método Captura-Recaptura

Bibliografía

Epidemiologic Reviews
 Copyright © 1995 by The Johns Hopkins University School of Hygiene and Public Health
 All rights reserved

Vol. 17, No. 2
 Printed in U.S.A.

Capture-Recapture Methods in Epidemiology: Methods and Limitations

Ernest B. Hook¹ and Ronald R. Regal²

Página 247, Tabla 1

Estimated values		Maximum likelihood estimator (MLE)	Nearly unbiased estimator (NUE)
Unobserved cell:	\hat{x}	bc/a	$bc/(a + 1)$
Completeness of source Y:	\hat{Y}_c	$a/(a + b) = a/Z_0$	$(a + 1)/(a + b) = (a + 1)/Z_0$
Completeness of source Z:	\hat{Z}_c	$a/(a + c) = a/Y_0$	$(a + 1)/(a + c) = (a + 1)/Y_0$
Total population:	\hat{N}	$a + b + c + (bc/a)$ or, $(a + b)(a + c)/a$ or, Y_0 / \hat{Y}_c or, Z_0 / \hat{Z}_c	$a + b + c + (bc/(a + 1))$ or, $[(b + 1)(c + 1)/(a + 1)] - 1$ \swarrow $\frac{(Z_0 + 1) \cdot (Y_0 + 1)}{a + 1} - 1$

Z_0 = número de casos recogidos en fuente Z

Y_0 = número de casos recogidos en fuente Y

Método Captura-Recaptura

Bibliografía

Algunos ejemplos prácticos de aplicación del método:

-Kroll ME, Murphy MFG, Carpenter LM, Stiller CA. Childhood cancer registration in Britain: capture-recapture estimates of completeness of ascertainment. *Br J Cancer*. 2011;104(7):1227-1233

-Azevedo-Silva F, Reis RS, Santos MO, et al. Evaluation of childhood acute leucemia incidence and underreporting in Brazil by capture-recapture methodology. *Cancer Epidemiol*. 2009;33(6):403-405

-Crocetti E, Miccinesi G, Paci E, et al. An application of the two-source capture-recapture method to estimate the completeness of the Tuscany Cancer Registry, Italy. *Eur J Cancer Prev*. 2001;10:417-423

-Brenner H, Stegmaier C, Ziegler H. Estimating completeness of cancer registration: an empirical evaluation of the two source capture-recapture approach in Germany. *J Epidemiol Community Health*. 1995;49(4):426-430

-Schouten LJ, Straatman H, Kiemeny LA, et al. The capture-recapture method for estimation of cancer registry completeness: a useful tool?. *Int J Epidemiol*. 1994;23(6):1111-1116

EJERCICIO 2.- Método Captura-Recaptura

El Registro Nacional de Tumores Infantiles (NRCT) de Gran Bretaña es el mayor registro de cáncer basado en la población infantil en el mundo. El NRCT tiene como objetivo recoger información fiable sobre todos los niños menores de 15 años de edad que han sido diagnosticados de cáncer, residentes en Gran Bretaña (Inglaterra, Escocia o Gales) de 1962 en adelante.

Su tasa estandarizada para el total de tumores de 0 a 14 años durante el período 1996-2005 fue de 146,93; estimando aproximadamente unos 1.500 casos nuevos diagnosticados cada año (http://publications.cancerresearchuk.org/publicationformat/data_tables/dtchildhood.html). Por ello, hemos tomado un artículo de este Registro como referencia para el ejercicio.

El período estudiado es: 2003-2004

Sus principales fuentes de notificación son:

- Registros de cáncer (CRs): una red de registros de cáncer regionales de base poblacional, cuya cobertura ha sido nacional desde 1962. Total de casos aportados para el período de estudio: 2.761
- Grupo de cáncer y leucemia infantil (CCLG): organización de oncólogos y hematólogos pediátricos. Total de casos aportados para el período de estudio: 2.779
- Casos comunes (CRs \cap CCLG): número de casos comunes en las dos fuentes sin contar repeticiones (BLANCO).
- CRs (sólo): número de casos aportados por esta fuente que no se repiten en la otra fuente (NEGRO)
- CCLG (sólo): número de casos aportados por esta fuente que no se repiten en la otra fuente (GRIS)

$N \text{ total} = \text{CRs (sólo)} + \text{CCLG (sólo)} + (\text{CRs} \cap \text{CCLG})$

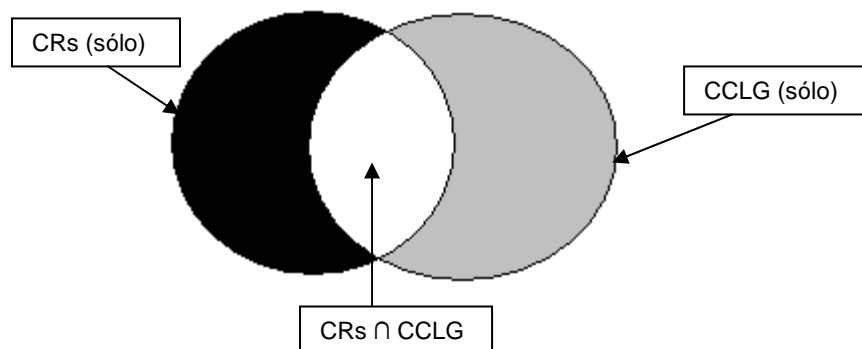


Tabla 1:

		Fuente CRs		
		Sí	No	
Fuente CCLG	Sí	a	b	$\hat{x} = \frac{b \cdot c}{a}$ Ecuación 1
	No	c	x	

x = número de casos desconocido para el Registro

\hat{x} = estimación del número de casos desconocido para el Registro

\hat{N} = número de casos total estimado, que debería tener el Registro incluyendo \hat{x}

Tabla 2.- Número de casos registrados durante 2003-2004 residentes en Inglaterra, Gales y Escocia:

	Número de casos por fuente de notificación			Estimaciones Captura-Recaptura	
	N total	CR (sólo)	CCLG (sólo)	Nº casos	% Exhaust.
Total casos	2985	206	224		
Leucemias	960	30	77		
Linfomas	271	16	22		
SNC	733	58	41		

Fuente: Kroll ME, Murphy MFG, Carpenter LM, Stiller CA. Childhood cancer registration in Britain: capture-recapture estimates of completeness of ascertainment. Br J Cancer. 2011;104(7):1227-1233

PREGUNTAS:

Dados los datos de la tabla anterior (Tabla 2):

- 1.- Calcular el valor de a (Tabla 1)
- 2.- Calcular el valor de b (Tabla 1)
- 3.- Calcular el valor de c (Tabla 1)
- 4.- Calcular el valor de x (Tabla 1, Ecuación 1)
- 5.- Rellenar las dos últimas columnas de la Tabla 2, siendo Nº casos: el número total de casos estimados por el método captura-recaptura (=Ecuación 2) y %Exhaust: el porcentaje que representa el N total de casos recogido por las fuentes (por ejemplo: 2.985) respecto del número total de casos estimados por el método.

Método Captura-Recaptura

Solución Ejercicio 2

	Número de casos por fuente de notificación			Estimaciones Captura-Recaptura	
	N total	CR (sólo)	CCLG (sólo)	Nº casos	% Exhaust.
Total casos	2985	206	224		
Leucemias	960	30	77		
Linfomas	271	16	22		
SNC	733	58	41		

Total casos:

N total: 2.985

		Fuente CRs	
		Sí	No
Fuente CCLG	Sí	a 2.555	b 224
	No	c 206	x ??

$$a = 2985 - 206 - 224$$

$$\hat{x} = \frac{b \cdot c}{a} = \frac{224 \cdot 206}{2555} = 18,06$$

$$\hat{N} = a + b + c + \frac{b \cdot c}{a} = 2555 + 224 + 206 + 18,06 = 3003,06$$

$$\%Exhaust = \frac{2985}{3003,06} \cdot 100 = 99,4\%$$

Leucemias:

N total: 960

		Fuente CRs	
		Sí	No
Fuente CCLG	Sí	a 853	b 77
	No	c 30	x ??

$$\hat{x} = \frac{b \cdot c}{a} = \frac{77 \cdot 30}{853} = 2,7$$

$$\hat{N} = a + b + c + \frac{b \cdot c}{a} = 853 + 77 + 30 + 2,7 = 962,7$$

$$\%Exhaust = \frac{960}{962,7} \cdot 100 = 99,7\%$$

Método Captura-Recaptura

Solución Ejercicio 2

Table 1 Childhood cancer diagnosed during 2003–2004 in residents of England, Wales and Scotland

Stratification factor	Number of registrations (% of total) by source of notification				Capture-recapture estimates		
	Total	CR only	CCLG only		Number of cases		Com
			A	B	A	B	
CR feedback assumption:							
Crude	2985	206 (7%)	224 (8%)	117 (4%)	3003.1	2994.1	99%
Leukaemia	960	30 (3%)	77 (8%)	35 (4%)	962.7	961.2	100%
Lymphoma	271	16 (6%)	22 (8%)	10 (4%)	272.5	271.7	99%
CNS tumours	733	58 (8%)	41 (6%)	26 (4%)	736.7	735.3	99%

Fuente: Kroll ME, et al. Br J Cancer 2011