

Mortalidad por cáncer y producción cuantitativa de petróleo en la región amazónica de Ecuador, 1990–2010

Suresh H. Moolgavkar • Ellen T. Chang •
Heather Watson • Edmund C. Lau

Recepción: 22 de mayo de 2013 / Aceptación: 11 de octubre de 2013 / Publicación en línea: 30 de noviembre de 2013

© Los Autores 2013. Este artículo se publica con acceso abierto en Springerlink.com

Resumen

Objetivo Todavía hay controversias respecto de si el riesgo de cáncer aumenta en las comunidades cercanas a los yacimientos petrolíferos, especialmente en la región del Oriente de Ecuador. Este estudio ecológico utiliza datos de exposición cuantitativos, datos actualizados de mortalidad y métodos estadísticos mejorados para estudiar el impacto de las actividades de producción y exploración de petróleo sobre las tasas de mortalidad por cáncer en el Oriente.

Métodos Las tasas de mortalidad por cáncer en el Oriente en 1990 hasta el 2010 fueron comparadas entre siete cantones con producción y exploración activas de petróleo a 1990 y trece cantones con poca o ninguna actividad. La regresión de Poisson fue utilizada para estimar las proporciones de tasa de mortalidad (RR) ajustadas por edad y sexo. En un análisis de dos etapas, las log-RR de cantones específicos fueron regresadas frente a estimaciones cuantitativas de barriles acumulados de petróleo producido y pozo-años por cantón, con ajustes por nivel demográfico de cantón y factores socioeconómicos.

Resultados Las tasas de mortalidad por cáncer totales y específicas por sitio fueron comparables entre cantones productores de petróleo y aquellos no productores. Respecto de la mortalidad total combinada por cáncer en hombres y mujeres, la RR que compara los cantones productores de petróleo y los no productores fue de 0,85 (95 % de intervalo de confianza [CI]: 0,72–1,00). Respecto de la mortalidad por leucemia, la

RR correspondiente fue de 0,80 (95% CI: 0,57–1,13). Los resultados tampoco revelaron exceso alguno de mortalidad por leucemia aguda no linfocítica, mielógena o infantil. Las proporciones de mortalidad estandarizadas coincidieron con las RR. Las RR de cantones específicos no mostraron patrón alguno en relación con el volumen de producción de petróleo o pozo-años.

Conclusiones Los resultados de este primer estudio ecológico para incorporar medidas cuantitativas de exploración y producción de petróleo no mostraron relación entre el alcance de estas actividades y la mortalidad por cáncer, incluidos los cánceres asociados con la exposición al benceno.

Palabras claves cáncer, Ecuador, epidemiología, leucemia, mortalidad, petróleo

Introducción

Poco se sabe sobre el potencial efecto adverso sobre la salud humana de la exploración y la producción de petróleo en las comunidades de alrededor. En 1989, el Organismo Internacional para la Investigación sobre el Cáncer (International Agency for Research on Cancer, IARC) [1] determinó que el petróleo crudo “no puede clasificarse respecto de su carcinogenicidad en los seres humanos,” sobre la base de “pruebas inadecuadas” de la carcinogenicidad en los seres humanos y “pruebas limitadas” de carcinogenicidad en animales experimentales [1]. Sin embargo, continúan las preguntas sobre el efecto en la salud de la exploración y producción petrolíferas en las comunidades de los alrededores. Una de las razones de la escasez de conocimientos sobre los potenciales efectos en la salud de la producción petrolífera es la dificultad de estudiar este tema con rigurosidad. Los efectos sanitarios sobre una comunidad a causa de la producción petrolífera no pueden distinguirse rápidamente de los potenciales efectos del estatus socioeconómico, la sanidad, la nutrición, el acceso al cuidado de la salud, el estilo de vida y otros factores relacionados con la salud que bien podrían diferir entre las áreas con y sin yacimientos petrolíferos.

Material electrónico complementario La versión en línea de este artículo (doi: 10.1007/s10552-013-0308-8) incluye material complementario disponible a usuarios autorizados.

S. H. Moolgavkar (✉) • E. T. Chang • E. C. Lau
Práctica de Ciencias de la Salud, Exponent, Inc., 149 Commonwealth
Drive, Menlo Park, CA 94025, USA
Correo electrónico: moolgavkar@gmail.com

H. Watson
Práctica Estadística y de Datos de Ciencias, Exponent, Inc., 149
Commonwealth Drive, Menlo Park, CA 94025, USA

Además, muchas regiones con yacimientos petrolíferos que carecen de datos de calidad sobre la población en cuanto a la incidencia de las enfermedades y/o la mortalidad, así como los datos pertinentes sobre la exposición al petróleo crudo o a actividades relacionadas con el petróleo.

A la fecha, los pocos estudios de incidencia de cáncer o mortalidad en las comunidades con actividades de exploración y producción de petróleo han sido ecológicas en el diseño, y la mayoría se basaron en la región amazónica de Ecuador, donde ha habido extracción petrolífera desde 1972. Hurtig y San Sebastián [2] reportaron excesos en la incidencia de cánceres totales y varios en zonas específicas en cuatro cantones productores de petróleo, en comparación con cantones no productores de petróleo, en esta región en 1985–1998. Las leucemias incidentales, pero no otros cánceres, también fueron reportados como más comunes entre niños en los cantones productores de petróleo [3]. Sin embargo, en un análisis alternativo utilizando datos de mortalidad de cáncer de la misma región, Kelsh y otros [4] no encontraron pruebas de que las muertes por estos cánceres o el cáncer total, fuera mayor en los cantones productores de petróleo a largo plazo que en los no productores de petróleo. En combinación con las preocupaciones sobre la calidad y la disponibilidad de los datos, la evaluación de la exposición, la determinación de los casos, la estimación de la población, la interpretación de los resultados y la reproducibilidad del estudio [5,6], la inconsistencia en los resultados de mortalidad y la incidencia del cáncer no han logrado resolver la pregunta de si las actividades de producción de petróleo aumentan los riesgos de cáncer en las poblaciones locales.

A la fecha, no hay estudios epidemiológicos de cáncer en comunidades cercanas a las actividades de producción y exploración de petróleo que hayan utilizado información cuantitativa en actividades relacionadas con el petróleo. En vez de ello, los estudios previos han clasificado ampliamente las regiones geográficas en activas o no activas en la producción y exploración de petróleo, ignorando toda variación en el nivel de actividad. A fin de mejorar los resultados anteriores mediante la captura de la extensión de las actividades relacionadas con el petróleo con más precisión, buscamos incorporar datos a nivel del cantón en pozos petrolíferos y volúmenes de producción de petróleo. Además, ampliamos estudios anteriores mediante el uso de un enfoque estadístico más flexible y detallado, años adicionales de mortalidad y población y datos de población suplementarios sobre el estatus socioeconómico, etnicidad, acceso al cuidado de la salud y movilidad residencial, para examinar con mayor detalle la mortalidad por cáncer en las regiones con diferentes niveles de actividad de exploración y producción de petróleo en la región amazónica ecuatoriana.

Métodos

Datos de la población

La mayor parte de la actividad de exploración y producción en Ecuador se encuentra en la región del Oriente en las provincias del Napo, Pastaza, Orellana y Sucumbíos. Los datos de población y mortalidad de estas cuatro provincias de 1990 al 2010 se analizan en este estudio.

La población para cantones en las provincias del Oriente en 1990, 2001 y 2010 fue obtenida del Censo Nacional del Ecuador (www.inec.gov.ec) [7,8]. También utilizamos los datos de los censos del 2001 y 2010 sobre ubicaciones residenciales cinco años antes para estimar la población en 1996 y 2005. Para estimar los números de población intercensales, interpolamos entre los conteos de población en 1990, 1996, 2001, 2005 y 2010 utilizando un modelo de regresión de Poisson que incluyó interacciones entre grupos etarios de cinco años; sexo, año y edad-sexo, edad-año, y sexo-año para responder a las tendencias específicas por edad y por sexo en el crecimiento de la población. La población estimada, P_{ij} , en el grupo de edad i^{th} y en grupo de sexo j^{th} en cada cantón fue estimado por el siguiente modelo de Poisson:

$$E(P_{ij}) = \text{Age}_i \times \text{Sex}_j \times \text{Year} \times (\text{Age}_i \text{Sex}_j) \times (\text{Age}_i \text{Year}) \times (\text{Sex}_j \text{Year})$$

Debido a que las divisiones administrativas de Ecuador cambiaron durante los últimos 30 años, los ajustes estadísticos al censo y a los datos de mortalidad fueron hechos para ajustarse a las divisiones administrativas del 2010 (Tabla complementaria 1).

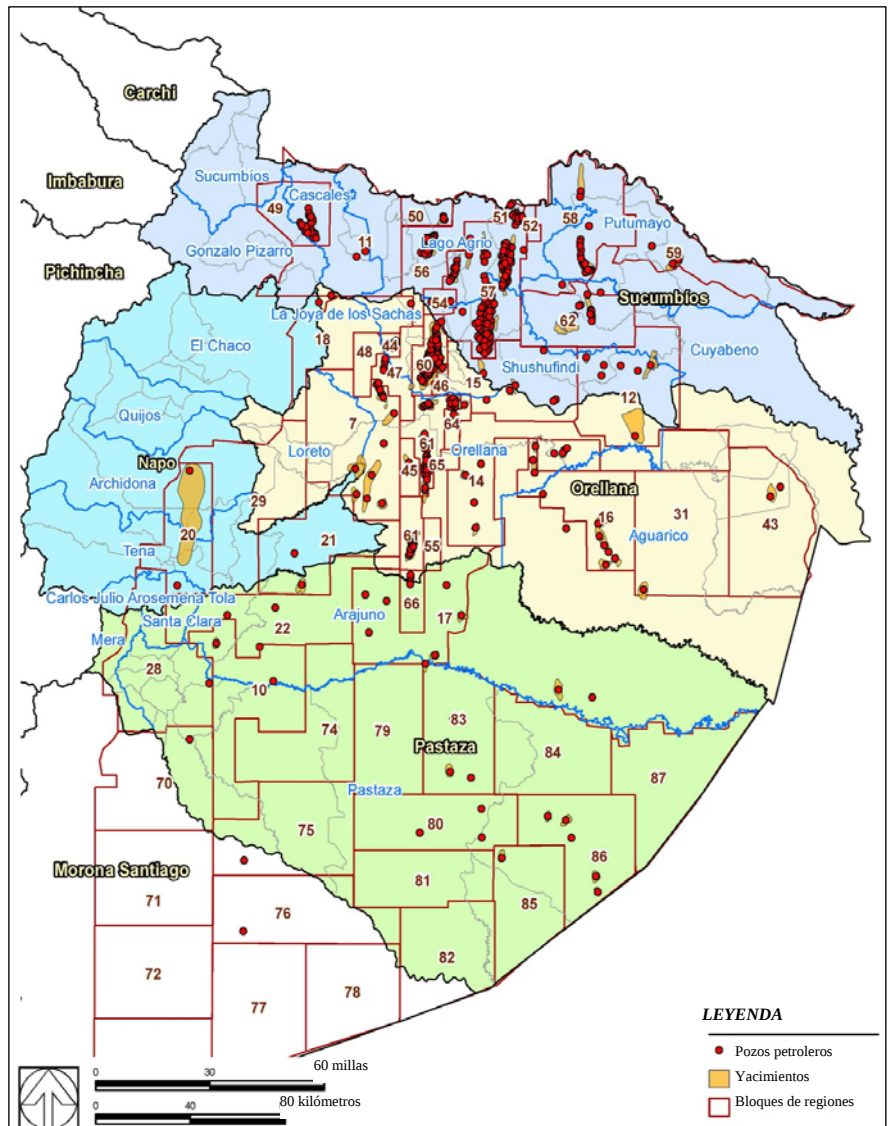
Datos de mortalidad

Los datos de mortalidad anual entre 1990 y el 2010 fueron obtenidos por el Censo Nacional de Ecuador. Examinamos toda la mortalidad relacionada con el cáncer y 25 causas de muerte por cáncer específicas a un sitio (Tabla complementaria 2), incluida la leucemia, la leucemia infantil (edades < 15 años al diagnóstico), leucemia aguda no linfocítica (ANLL) y leucemia mieloide aguda (AML, que abarcó el 83% de ANLL). Se analizaron las tasas de muerte sobre la base del cantón de residencia al momento de la muerte. Se excluyó a los residentes extranjeros que murieron en Ecuador. También se excluyeron los registros en los que faltaba la edad (0,25%) o no constaba un código válido para la provincia o cantón (0,06%).

Datos de producción petrolífera y de pozos petrolíferos

Para cuantificar la relación entre la mortalidad y las actividades de producción y exploración de petróleo a nivel del cantón, obtuvimos información sobre pozos de petróleo y yacimientos petrolíferos de la Empresa Pública Petroecuador (www.eppetroecuador.ec/idc/groups/public/documents/archivo/001373.pdf y www.eppetroecuador.ec/idc/groups/public/documents/archivo/001375.pdf). Se superpusieron las ubicaciones de estos pozos y yacimientos en las fronteras de la provincia-cantón para cuantificar la producción y la exploración de petróleo en cada cantón (Figura 1). Calculamos “pozo-año” como medida de la cantidad acumulativa de pozos

Figura 1 Provincias del norte de la Amazonía ecuatoriana, en las que se muestran pozos petroleros, yacimientos petroleros y bloques de zonas superimpuestas en los límites de provincias y cantones.



de petróleo y los años totales de existencia en cada cantón (Tabla 1). Para una cuantificación más directa de la actividad de producción de petróleo en un cantón determinado, compilamos el volumen total del petróleo producido entre 1972 y 2011 sobre la base de los informes anuales de producción petrolífera de Petroecuador [9,10].

El volumen de producción de petróleo se reportó a nivel del yacimiento o bloque petrolífero (es decir, el área geográfica designada para la producción y exploración de petróleo). Cuando un yacimiento o bloque petrolífero cruzaba las fronteras del cantón, se dividieron los datos de producción proporcionalmente sobre la base de la cantidad de pozos en cada cantón. La cantidad acumulativa de pozo-años y la cantidad total de petróleo producido entre 1972 y 1990 fueron utilizadas para cuantificar la producción y exploración de petróleo en cada cantón. Se evaluaron fechas límite topes en análisis de sensibilidad. Siete cantones de las cuatro provincias tenían un historial de actividades de producción y exploración de petróleo a 1990, mientras que trece cantones tenían poca o ninguna actividad relacionada con el petróleo (Tabla 1).

CERT. MERRILL VER: TECH

Análisis estadístico

Las comparaciones de tasas de mortalidad por cáncer totales y específicas por sitio entre los siete cantones productores de petróleo y los trece no productores fueron realizadas mediante la regresión de Poisson y la estandarización indirecta. Siguiendo el método edad-cohorte propuesto por Breslow y Day [11,12], utilizamos la regresión de Poisson para modelar las tasas de mortalidad por cáncer total y en sitios específicos como función de edad, sexo y actividades de exploración y producción de petróleo a nivel cantonal. La cantidad esperada de muertes, D_{ijk} , se calculó de las

Tabla 1. Cantidad acumulativa de barriles de petróleo producidos (en miles), pozos y pozo—años por cada cantón en las provincias del norte de la Amazonía de Ecuador, 1990, 2000 y 2010

Provincia y cantón	1990			2000			2010			Actividades relacionadas con el petróleo desde 1990
	Producción de petróleo	Pozos	Pozo-años	Producción de petróleo	Pozos	Pozo-años	Producción de petróleo	Pozos	Pozo-años	
Napo										
Tena	0	2	22	641	7	56	31.357	62	417	Inactivo
Archidona	0	1	11	0	1	21	0	2	32	Inactivo
El Chaco	0	1	19	0	1	29	0	1	39	Inactivo
Quijos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Inactivo
Carlos Julio Arosemena Tola	0	1	18	0	1	28	0	1	38	Inactivo
Total Napo	0	5	70	641	10	134	31.357	66	526	
Pastaza										
Pastaza	0	21	216	8.049	22	436	28.837	22	656	Inactivo
Mera	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Inactivo
Santa Clara	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Inactivo
Arajuno	422	17	264	8.562	33	485	113.103	54	952	Inactivo
Total Pastaza	422	38	480	16.611	55	921	141.940	76	1.608	
Sucumbíos										
Lago Agrio	259.180	151	1.494	500.588	207	3.376	649.561	276	5.719	Activo
Gonzalo Pizarro	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Inactivo
Putumayo	18.725	37	273	70.817	59	763	140.856	103	1.538	Activo
Shushufindi	644.747	106	1.601	1.038.094	175	3.107	1.307.258	298	5.329	Activo
Sucumbíos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Inactivo
Cascales	9.846	36	341	26.802	51	795	50.754	75	1.469	Activo
Cuyabeno	20.180	21	301	70.180	81	676	232.904	301	2.844	Activo
Total Sucumbíos	952.678	351	4.010	1.706.481	573	8.717	2.381.333	1.053	16.899	
Orellana										
Francisco de Orellana	141.668	100	1.051	488.381	264	3.165	997.553	603	7.478	Activo
Aguarico	0	12	129	102.281	74	533	363.587	200	2.002	Inactivo
Joya de los Sachas	405.845	124	1.866	622.977	181	3.427	1.039.290	334	5.918	Activo
Loreto	0	0	0	0	2	5	221	7	36	Inactivo
Total Orellana	547.513	236	3.046	1.213.640	521	7.130	2.400.651	1.144	15.434	

contribuciones multiplicativas del grupo etario i^{th} (con edades < 35 combinados para algunos análisis), el grupo de sexo j^{th} , el nivel de actividad del cantón k^{th} y la función por edad, sexo y persona-años específica al cantón, PY_{ijk} , y se estimó conforme el siguiente modelo de Poisson:

$$E(D_{ijk}) = Age_i \times Sex_j \times Oil\ Activity_k \times PY_{ijk}.$$

El factor $Oil\ Activity_k$ era igual a 1 si el cantón k^{th} era activo en la producción y exploración de petróleo, y 0 de otro modo. El parámetro asociado con este factor ofreció una proporción de tasa de mortalidad (RR) estimada comparando los cantones productores de petróleo con aquellos que no lo son.

Para comparabilidad con publicaciones anteriores que informaban proporciones de mortalidad e incidencia estandarizados [2-4], utilizamos el método de estandarización indirecto para estimar las proporciones de mortalidad estandarizadas (SMRs) comparando las cantidades de muertes con la cantidad esperada en los siete cantones productores de petróleo. La cantidad esperada de muertes se calculó utilizando tasas de mortalidad específicas por sexo y edad de trece

cantones no productores de petróleo y aplicando dichas tasas a la función persona-años de los siete cantones productores de petróleo. Para los análisis SMR que incluyen a hombres y mujeres, la cantidad de muertes esperadas se calculó conforme a lo siguiente:

$$Expected = \sum_{ij} R_{ij} \times PY_{ij}$$

donde R_{ij} era la tasa de mortalidad para el grupo etario de cinco años i^{th} y el grupo de sexo j^{th} en cantones no productores de petróleo y PY_{ij} era la función persona-años correspondiente de edad y sexo en los cantones productores de petróleo. En los análisis de SMR de hombres y mujeres considerados por separado, la cantidad esperada de muertes se adicionó en tasas de mortalidad específicas por edad y las correspondientes funciones edad y persona-años para cada sexo. Utilizamos el método sugerido por Rothman y Boice (1982) [13] para estimar los intervalos de confianza (CIs) y valores p asociados para los SMRs.

Para entender mejor la variación en las tasas de mortalidad por cáncer entre los cantones del estudio, el modelo de Poisson se utilizó

para estimar las RR de mortalidad específicas al cáncer para cada uno de los 20 cantones, sin designar cantones particulares como activos o inactivos en la exploración y producción de petróleo. Utilizamos el cantón de Lago Agrio de la Provincia de Sucumbíos como referencia porque posee la mayor población en el área de estudio; el uso de un grupo de referencia diferente no afectaría los resultados totales. Se crearon diagramas de dispersión para examinar los patrones de asociación entre las estimaciones de RR y las mediciones de producción de petróleo, con una línea de regresión de Loess no paramétrica agregada para facilitar la detección de tendencias. Para estimar la fortaleza de asociación con mayor cuantitatividad, tratamos la regresión de Poisson como la primera etapa en el análisis de la regresión y, en una segunda etapa, regresamos los log-RR de Poisson por cantón específico como la variable dependiente en comparación con el volumen de producción de petróleo al nivel del cantón, pozo-años y los datos derivados del censo sobre la proporción de adultos que habían terminado la secundaria, la fracción indígena en la población, la disponibilidad de instalaciones para el cuidado de la salud per cápita y la movilidad residencial en los cinco años anteriores. A pesar de que la producción y la exploración de petróleo comenzaron en los 70 en muchas áreas, realizamos análisis de sensibilidad que permitieron un período de inducción adicional de 10 años al relacionar el volumen de producción de petróleo o pozo-años a 1990 con la mortalidad por cáncer en 2000–2010.

Los análisis estadísticos fueron realizados con SAS v9.3.

Resultados

Las características demográficas y las tasas de mortalidad por cáncer de poblaciones residentes en las cuatro provincias amazónicas del norte se resumieron en las tablas complementarias 3 y 4. Los resultados del análisis de regresión de Poisson de la mortalidad por cáncer en los cantones productores de petróleo en comparación con los no productores entre hombres y mujeres analizados en conjunto y por separado se muestran en la Figura 2. Los resultados numéricos correspondientes de los análisis de regresión de Poisson y de SMR se muestran en la Tabla 2. Para hombres y mujeres combinados, la RR para todas las muertes relacionadas con el cáncer fue del 0,85 (95% CI=0,72–1,00) comparando los siete cantones productores de petróleo con los trece no productores. Cuando se analizaron los hombres y las mujeres por separado, las RR mostraron un déficit similar. Detectamos pocas elevaciones coherentes en la tasa de mortalidad de cualquier cáncer específico a un sitio en comparación con cantones no productores de petróleo sobre la base de RR o SMR en hombres y mujeres juntos o separados. Se identificaron diez o menos muertes en los cantones productores de petróleo por cada uno de los siguientes cánceres, lo que llevó a estimaciones de RR imprecisas: labio/boca/faringe (el único cáncer para el que los estimados de RR fueron >1,0 en hombres, mujeres y ambos sexos combinados), testículos, piel, tiroides, riñón, vejiga y mieloma múltiple.

La mortalidad por leucemia no fue elevada en los cantones productores de petróleo en comparación con los no productores

(Figura 2). Del mismo modo, la mortalidad por ANLL o AML no fue mayor en los cantones que fueron activos en la exploración y producción de petróleo, a pesar de que los resultados se basaron en una pequeña cantidad de muertes. La mortalidad relacionada con la leucemia entre niños de hasta 14 años tampoco se asoció con la presencia de actividades relacionadas con el petróleo. De todos los sitios específicos de cáncer examinados, solo la mortalidad por cáncer de labio, boca y faringe fue elevada entre los hombres y mujeres en los cantones productores de petróleo, pero los estimados eran inestables estadísticamente. La clasificación del estado de producción petrolífera a nivel de cantón según el sistema utilizado por [2] no arrojó diferencias sustanciales (no se mostraron los datos).

Las 20 RR de cantones específicos del análisis de regresión de Poisson de la mortalidad por cáncer total y específica de sitios (con Lago Agrio como la referencia, RR=1), con ajuste por edad y sexo, se muestran en la Figura 3. La figura no revela asociación aparente entre la actividad relacionada con el petróleo en cada cantón y las RR por mortalidad de cáncer total, leucemia total, leucemia infantil, ANLL, AML o linfoma. El orden por rango de las RR no mostró patrones aparentes que sugirieran mayores RR en los cantones productores de petróleo. Entre los cantones productores de petróleo, la magnitud de la RR no tuvo relación alguna con la cantidad de petróleo producido, según la representación del tamaño de los marcadores en la Figura 3. Debido a las escasas cantidades de AML y ANLL, las RR no se pudieron estimar en algunos cantones con datos insuficientes. Los diagramas de dispersión de los log-RR para mortalidad por cáncer total y otros sitios importantes de cáncer frente al volumen total de petróleo producido o pozo-años totales no mostraron diferencias coherentes en la mortalidad por cáncer según el nivel de actividad de producción de petróleo (Figura 4).

Para examinar más la asociación entre la mortalidad por cáncer y el alcance de las actividades de producción y exploración de petróleo, las log-RR ajustadas por edad y sexo por cantón específico se regresaron frente a barriles de petróleo producidos a nivel de cantón (cada 100 millones) y pozo-años (cada 1000) a 1990, 2000 y 2010, con o sin ajustes por nivel educativo, fracción indígena e instalaciones del cuidado de la salud per cápita. La movilidad residencial no se asoció con la mortalidad por cáncer total o específica a un sitio y, por lo tanto, no se incluyó. Después de un ajuste multivariado, no se observaron asociaciones positivas consistentes o estables entre las dos métricas de producción y exploración petrolíferas y las tasas de mortalidad por cáncer específicas del sitio (Tabla 3). Cuando el análisis no se ajustó al nivel educativo alcanzado, la fracción indígena o las instalaciones del cuidado de la salud (datos no mostrados), la mayoría de los resultados no difirieron sustancialmente. La función pozo-años pero no la producción petrolífera se asoció positivamente con la mortalidad por cáncer de labio, boca y faringe, mientras que las asociaciones inversas se detectaron mortalidad por mieloma múltiple y cáncer de páncreas, testículos, tiroides y vejiga y otros

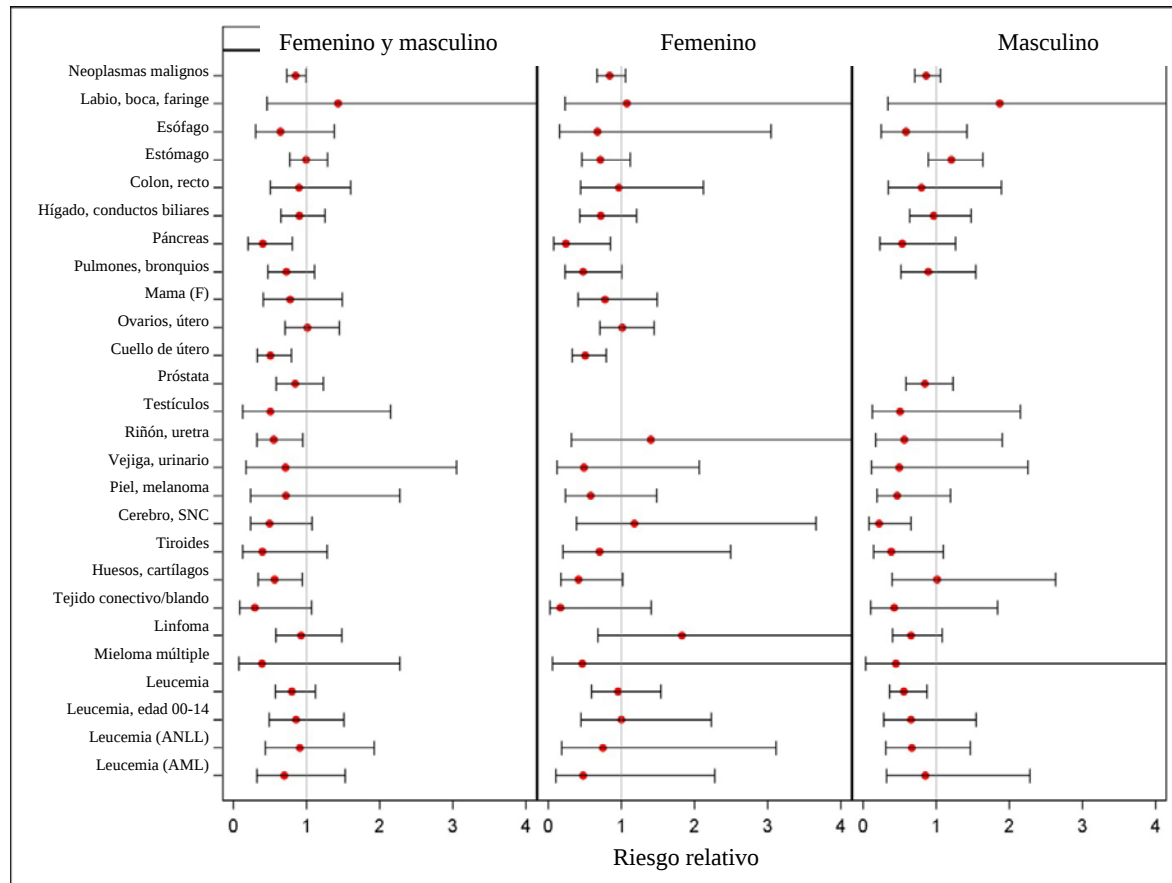


Figura 2. Riesgos relativos (RR) para muertes por cáncer en general y por determinados tipos de cánceres, en los que se comparan siete cantones productores de petróleo frente a trece no productores de petróleo, 1990-2010.

órganos urinarios. Los análisis de sensibilidad que permitían un período de inducción de 10 años no revelaron asociaciones positivas consistentes con la mortalidad por cáncer total o en sitios específicos (no se muestran los datos).

Discusión

En el presente estudio ecológico, no encontramos pruebas de mayor mortalidad por cáncer total o en sitios específicos en relación con el mayor nivel de actividades de exploración y producción de petróleo en la región del Oriente de Ecuador. Tanto si la actividad relacionada con el petróleo se clasificó ampliamente o con más precisión sobre la base de pozo-años o el volumen de petróleo producido, tanto usando el tradicional enfoque SMR o el más flexible y detallado enfoque de Poisson, no observamos exceso aparente de mortalidad por cáncer en los cantones con más exploración y producción de petróleo.

Al contrario, para varios sitios de cáncer, la mortalidad fue marcadamente menor en los cantones productores de petróleo que en aquellos no productores. Si los cantones productores de petróleo tienen una información más completa y precisa de la causa de muerte que los cantones no productores debido al mayor acceso a los principales servicios de salud como resultado de la actividad económica relacionada con el petróleo, entonces la clasificación del resultado diferencial posiblemente llevaría a RR sobreestimados, no subestimados. Dado que la proporción de

certificados de fallecimiento firmados por médicos fue similar entre los cantones productores de petróleo (65%) y los no productores (58%), y las mediciones de acceso al cuidado de la salud según el censo también resultaron comparables entre las regiones, es improbable que el sesgo de información debido a peores datos estadísticos en los cantones productores de petróleo que en los no productores explique la ausencia de una asociación observada con la mortalidad por cáncer. En vez de ello, otra explicación posible para los déficits observados de mortalidad por causas específicas en los cantones productores de petróleo pueden ser diferencias no medidas en factores conductuales, sociales, culturales o estructurales, en lugar de un efecto beneficioso directo de las actividades relacionadas con el petróleo. Esta explicación es coherente con el hecho de que la mayoría de las asociaciones fueron de menor magnitud después del ajuste por nivel educativo alcanzado, fracción indígena y densidad de las instalaciones del cuidado de la salud a nivel cantonal.

La información potencialmente pertinente para la evaluación de los efectos de salud de la exposición al petróleo crudo puede derivarse de los estudios de salud ocupacional de trabajadores de exploración y producción de petróleo. Según lo que nos consta, cinco estudios cohortes (cada uno con varias publicaciones) [14-19] y cinco estudios de control de casos [6, 20-23] evaluaron la mortalidad por causas específicas y/o la incidencia de cáncer entre los trabajadores de exploración y

Tabla 2. Muertes por cáncer observadas y esperadas, y proporciones de mortalidad estandarizadas (SMR) y proporciones de tasa de Poisson para mortalidad por cáncer en cantones activos o inactivos en actividades de exploración y producción petroleras en las provincias del norte de la Amazonía de Ecuador, 1990–2010

Causa de muerte por cáncer	Sexo	Muertes (Activo)	Tasa de crudo (Activo)	Muertes (Inactivo)	Tasa de crudo (Inactivo)	Muertes esperadas	SMR		Proporción de tasa	
							95 % CI	Valor P	95 % CI	Valor P
Todos los tumores malignos	M + F	682	17,51	872	25,13	878,0	0,78 (0,72–0,84)	<,001	0,85 (0,72–1,00)	0,048
	M	379	17,76	438	24,46	467,8	0,81 (0,73–0,90)	<,001	0,86 (0,70–1,06)	0,165
	F	303	17,20	434	25,83	410,3	0,74 (0,66–0,83)	<,001	0,84 (0,66–1,06)	0,145
Labios, boca, faringe	M + F	8	0,21	6	0,17	5,9	1,35 (0,58–2,66)	0,488	1,43 (0,45–4,51)	0,541
	M	5	0,23	3	0,17	3,1	1,60 (0,52–3,73)	0,412	1,87 (0,33–10,43)	0,475
	F	3	0,17	3	0,18	2,8	1,08 (0,22–3,14)	1,000	1,07 (0,22–5,19)	0,928
Esófago	M + F	11	0,28	17	0,49	16,9	0,65 (0,32–1,16)	0,174	0,65 (0,30–1,38)	0,259
	M	8	0,37	13	0,73	13,4	0,60 (0,26–1,18)	0,164	0,59 (0,24–1,43)	0,237
	F	3	0,17	4	0,24	3,5	0,85 (0,17–2,49)	1,000	0,67 (0,15–3,05)	0,603
Estómago	M + F	153	3,93	161	4,64	158,4	0,97 (0,82–1,13)	0,703	0,99 (0,76–1,29)	0,959
	M	108	5,06	86	4,80	90,5	1,19 (0,98–1,44)	0,079	1,21 (0,89–1,64)	0,233
	F	45	2,55	75	4,46	68,0	0,66 (0,48–0,89)	0,004	0,71 (0,45–1,12)	0,145
Colon, recto	M + F	22	0,56	24	0,69	23,4	0,94 (0,59–1,42)	0,873	0,90 (0,50–1,61)	0,717
	M	10	0,47	11	0,61	11,3	0,89 (0,43–1,63)	0,859	0,80 (0,34–1,90)	0,609
	F	12	0,68	13	0,77	12,2	0,99 (0,51–1,72)	1,000	0,96 (0,44–2,13)	0,926
Hígado, conductos biliares	M + F	65	1,67	70	2,02	70,0	0,93 (0,72–1,18)	0,597	0,90 (0,64–1,26)	0,538
	M	41	1,92	35	1,95	37,0	1,11 (0,80–1,50)	0,550	0,97 (0,63–1,48)	0,876
	F	24	1,36	35	2,08	33,1	0,73 (0,47–1,08)	0,125	0,72 (0,42–1,21)	0,212
Páncreas	M + F	11	0,28	27	0,78	27,3	0,40 (0,20–0,72)	<,001	0,40 (0,20–0,81)	0,011
	M	8	0,37	14	0,78	15,0	0,53 (0,23–1,05)	0,074	0,53 (0,23–1,27)	0,154
	F	3	0,17	13	0,77	12,3	0,24 (0,05–0,71)	0,004	0,24 (0,07–0,86)	0,028
Pulmones, bronquios	M + F	36	0,92	49	1,41	48,8	0,74 (0,52–1,02)	0,069	0,72 (0,47–1,11)	0,139
	M	26	1,22	27	1,51	28,9	0,90 (0,59–1,32)	0,671	0,89 (0,51–1,55)	0,676
	F	10	0,57	22	1,31	19,9	0,50 (0,24–0,93)	0,023	0,48 (0,23–1,01)	0,053
Mama (femenino)	F	16	0,91	21	1,25	20,5	0,78 (0,45–1,27)	0,376	0,78 (0,40–1,49)	0,444
Ovarios, útero	F	59	3,35	60	3,57	57,2	1,03 (0,79–1,33)	0,842	1,01 (0,70–1,45)	0,957
Cuello de útero	F	28	1,59	56	3,33	54,8	0,51 (0,34–0,74)	<,001	0,51 (0,32–0,80)	0,004
Próstata	M	50	2,34	60	3,35	58,4	0,86 (0,64–1,13)	0,299	0,85 (0,58–1,24)	0,389
Testículos	M	3	0,14	5	0,28	5,6	0,54 (0,11–1,56)	0,378	0,51 (0,12–2,16)	0,357
Riñón, uréter	M + F	8	0,21	9	0,26	9,9	0,81 (0,35–1,60)	0,691	0,55 (0,32–0,95)	0,034
	M	4	0,19	6	0,34	7,1	0,57 (0,15–1,45)	0,332	0,56 (0,17–1,91)	0,354
	F	4	0,23	3	0,18	2,8	1,42 (0,38–3,64)	0,620	1,40 (0,31–6,34)	0,658

Tabla 2 continuada

Causa de muerte por cáncer	Sexo	Muertes (Activo)	Tasa de crudo (Activo)	Muertes (Inactivo)	Tasa de crudo (Inactivo)	Muertes esperadas	SMR		Proporción de tasa	
							95 % CI	Valor P	95 % CI	Valor P
Vejiga, otros órganos urinarios	M + F	4	0,10	6	0,17	6,3	0,63 (0,17-1,62)	0,482	0,71 (0,17- 3,06)	0,649
	M	3	0,14	6	0,34	6,3	0,47 (0,10-1,38)	0,245	0,50 (0,11- 2,26)	0,362
	F	1	0,06	0	0,00	0,0				
Piel, melanoma	M + F	5	0,13	7	0,20	7,3	0,69 (0,22-1,60)	0,533	0,72 (0,23- 2,28)	0,576
	M	3	0,14	5	0,28	5,2	0,58 (0,12-1,69)	0,478	0,47 (0,18- 1,20)	0,114
	F	2	0,11	2	0,12	2,1	0,96 (0,11-3,46)	1,000	0,58 (0,23- 1,49)	0,257
Cerebro, sistema nervioso central	M + F	12	0,31	24	0,69	25,5	0,47 (0,24-0,82)	0,005	0,50 (0,23- 1,08)	0,078
	M	4	0,19	16	0,89	17,8	0,22 (0,06-0,57)	<,001	0,22 (0,07- 0,66)	0,007
Tiroides	F	8	0,45	8	0,48	7,7	1,04 (0,45-2,05)	1,000	1,18 (0,38- 3,66)	0,777
	M + F	5	0,13	9	0,26	8,7	0,58 (0,18,5-1,34)	0,271	0,40 (0,12- 1,29)	0,123
	M	1	0,05	3	0,17	3,0	0,33 (0,004-1,85)	0,395	0,39 (0,14- 1,11)	0,076
Huesos, cartílagos articulares	F	4	0,23	6	0,36	5,7	0,70 (0,19-1,80)	0,658	0,70 (0,20- 2,50)	0,585
	M + F	12	0,31	16	0,46	16,1	0,75 (0,39-1,30)	0,376	0,56 (0,33- 0,95)	0,032
Tejido conectivo/blando	M	9	0,42	8	0,45	8,5	1,05 (0,48-2,00)	0,963	1,01 (0,39- 2,64)	0,976
	F	3	0,17	8	0,48	7,5	0,40 (0,08-1,16)	0,114	0,41 (0,17- 1,03)	0,057
	M + F	3	0,08	10	0,29	9,9	0,30 (0,06-0,88)	0,022	0,29 (0,08- 1,08)	0,065
Linfoma	M	2	0,09	4	0,22	4,1	0,48 (0,05-1,75)	0,436	0,43 (0,10- 1,85)	0,252
	F	1	0,06	6	0,36	5,8	0,17 (0,002- 0,96)	0,041	0,17 (0,02- 1,42)	0,100
	M + F	35	0,90	34	0,98	37,6	0,93 (0,65-1,30)	0,751	0,92 (0,58- 1,49)	0,746
Mieloma múltiple	M	24	1,12	28	1,56	31,7	0,76 (0,48-1,13)	0,191	0,66 (0,40- 1,09)	0,102
	F	11	0,62	6	0,36	5,9	1,88 (0,94-3,36)	0,074	1,83 (0,67- 4,98)	0,237
	M + F	2	0,05	3	0,09	2,8	0,72 (0,08-2,59)	0,947	0,39 (0,07- 2,28)	0,296
Leucemia	M	1	0,05	1	0,06	0,9	1,09 (0,01-6,09)	1,000	0,45 (0,03- 7,34)	0,573
	F	1	0,06	2	0,12	1,9	0,53 (0,007-2,97)	0,885	0,47 (0,05- 4,43)	0,504
	M + F	64	1,64	73	2,10	80,6	0,79 (0,61-1,01)	0,066	0,80 (0,57- 1,13)	0,199
Leucemia infantil (00-14 años)	M	34	1,59	47	2,62	54,7	0,62 (0,43-0,87)	0,004	0,56 (0,36- 0,88)	0,012
	F	30	1,70	26	1,55	25,9	1,16 (0,78-1,66)	0,464	0,95 (0,59- 1,55)	0,850
	M + F	23	1,46	25	1,70	26,6	0,86 (0,55-1,30)	0,559	0,85 (0,48- 1,52)	0,585
Leucemia aguda no linfocítica	M	10	1,16	12	1,57	13,6	0,74 (0,35-1,35)	0,409	0,65 (0,28- 1,55)	0,327
	F	13	1,83	13	1,83	13,0	1,00 (0,53-1,71)	1,000	1,00 (0,44- 2,24)	0,995
	M + F	15	0,39	15	0,43	16,9	0,89 (0,50-1,47)	0,766	0,91 (0,43- 1,93)	0,807
	M	10	0,47	9	0,50	10,7	0,93 (0,45-1,71)	0,981	0,67 (0,30- 1,47)	0,316
	F	5	0,28	6	0,36	6,1	0,82 (0,26-1,91)	0,852	0,75 (0,18- 3,12)	0,688

Tabla 2 continuada

Causa de muerte por cáncer	Sexo	Muertes	Tasa de crudo	Muertes	Tasa de crudo	Muertes	SMR		Proporción de tasa	
		(Activo)	(Activo)	(Inactivo)	(Inactivo)	esperadas	95 % CI	Valor P	95 % CI	Valor P
Leucemia mieloide aguda	M + F	11	0,28	14	0,40	15,6	0,71 (0,35-1,26)	0,298	0,70 (0,32-1,53)	0,370
	M	8	0,37	8	0,45	9,5	0,85 (0,36-1,67)	0,795	0,85 (0,32-2,28)	0,747
	F	3	0,17	6	0,36	6,1	0,49 (0,10-1,43)	0,279	0,48 (0,10-2,28)	0,351

Tasas cada 100.000 personas-años.

F: femenino; M: masculino

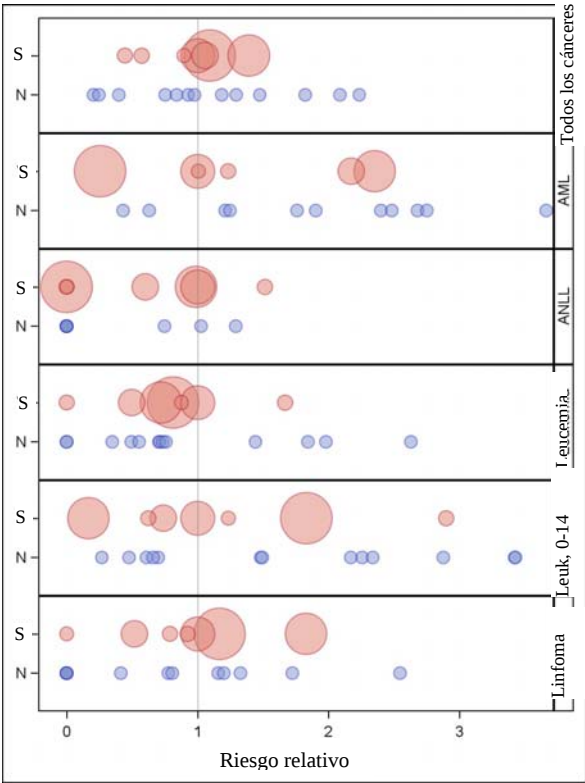
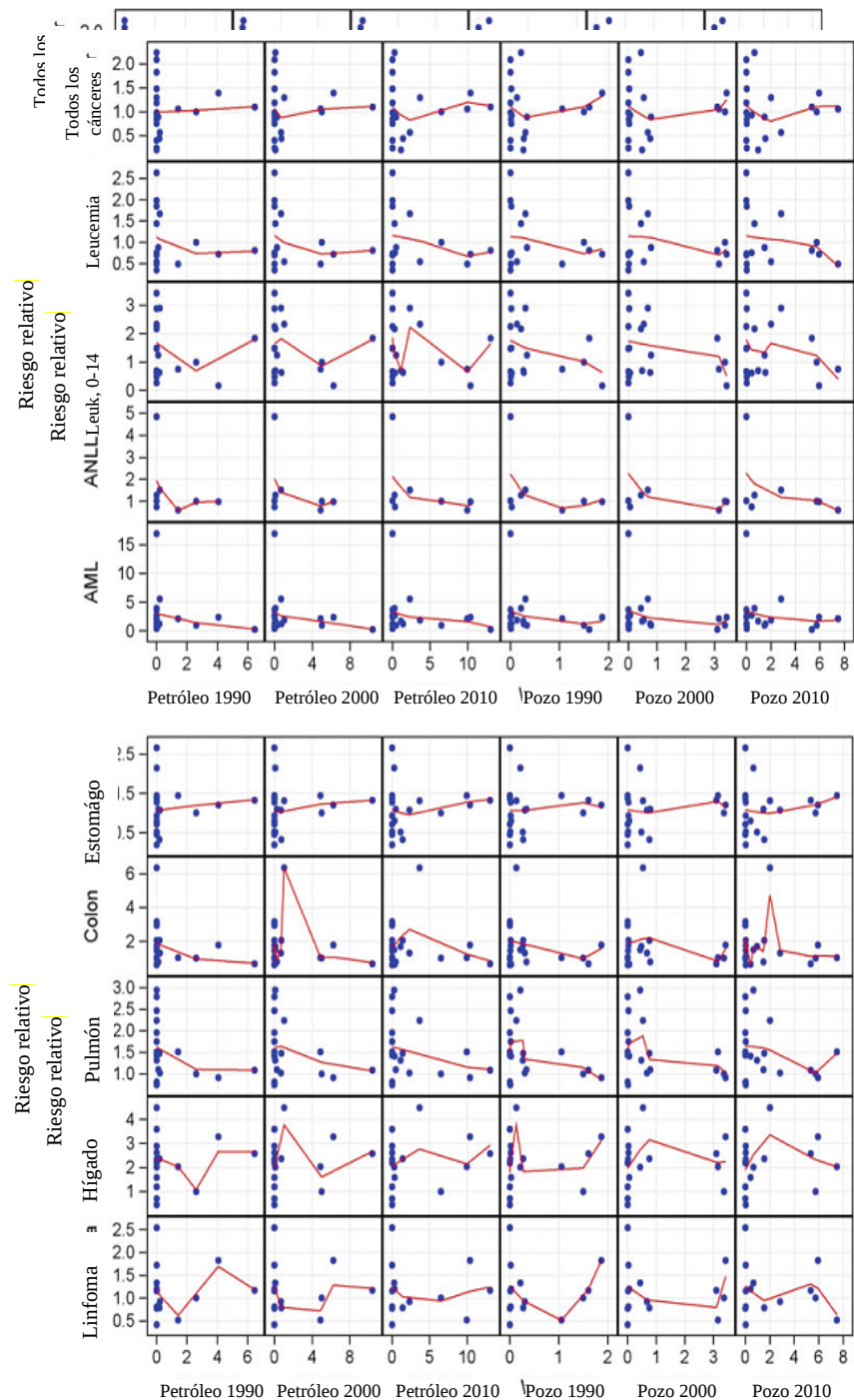


Figura 3 El riesgo relativo de muerte por cáncer en general y relacionada con la leucemia en los siete cantones con actividades de exploración y producción petroleras (que se muestran en rojo; “S” = sí, productores de petróleo) y los trece cantones con poca o nula actividad de exploración y producción petrolera (que se muestran en azul; “N” = no, no productores de petróleo) en las provincias del norte de la Amazonía ecuatoriana, 1990–2010. El tamaño de cada uno de los círculos rojos es proporcional al volumen acumulado de producción de petróleo a 1990. AML = leucemia mieloide aguda; ANLL = leucemia no linfocítica aguda; leuk, 0–14 = leucemia en niños de entre 0 y 14 años de edad. (Figura en colores en línea)

producción de petróleo (es decir, “upstream”). En total, no hay una imagen clara de exceso de riesgo de incidencia de cáncer o mortalidad que haya emergido de esos estudios, y no ocurrieron cánceres en exceso significativo en la mayor parte de los estudios.

Kelsh y otros [4] concluyeron que la mortalidad por cáncer de hígado en la región de la Amazonía ecuatoriana entre 1990 y 2005 fue elevada en cantones con actividades petroleras. Ninguno de los estudios ocupacionales descriptos anteriormente detectó una excesiva incidencia de cáncer de hígado o mortalidad entre los trabajadores del sector “upstream” de la industria petrolera, ni fue detectada en nuestro análisis actualizado. El virus de la hepatitis B (VHB), causa de la mayoría de los cánceres de hígado de todo el mundo [24], es endémico en la cuenca del Amazonas, donde entre 2% y 14% de la población sufre de una infección crónica, con diferencias de prevalencia de infección crónica por etnia y región geográfica [25,26]. Es decir, la infección crónica del VHB puede ser uno de los principales factores determinantes de las diferencias regionales en la incidencia del cáncer de hígado y la mortalidad por dicha causa en la región amazónica de Ecuador.

Figura 4 Diagramas de dispersión de riesgo relativo para mortalidad por cáncer en general y específica por sitios frente a acumulativos de años-pozos (por mil) y petróleo producido (por 100 millones de barriles) a 1990, 2000 y 2010, con líneas no paramétricas de regresión Loess. AML = leucemia mieloide aguda; ANLL = leucemia no linfocítica aguda; leuk, 0–14 = leucemia en niños de entre 0 y 14 años de edad.



En el estudio realizado por Hurtig y San Sebastián [2], las dos malignidades con la mayor proporción de riesgo de cáncer total excesivo fueron el cáncer de estómago en hombres y el cáncer cervical en mujeres. Ninguna de estas malignidades fue consistentemente asociada en forma definitiva a las actividades relacionadas con el petróleo en nuestro estudio, el estudio realizado por Kelsh y otros [4] o los estudios ocupacionales de los trabajadores de la exploración y producción de la industria petrolera descritos anteriormente. Las principales causas de

estos cánceres son también agentes infecciosos, a saber, el *Helicobacter pylori*, como la principal causa de cáncer de estómago (y una minoría de los linfomas), y el virus del papiloma humano (VPH), como la principal causa de cáncer cervical (y una proporción sustancial de cánceres anogenitales y orofaríngeos) [24]. Estas dos infecciones son comunes en todo el mundo, incluso en Ecuador [27,28]. La prevalencia de infecciones por *H. pylori* varía a nivel individual y del área según las

Tabla 3. Asociaciones de log riesgos relativos de mortalidad por cáncer con ajustes por edad y sexo con barriles de petróleo producidos o pozo-años en 1990, con ajustes por nivel educativo, porcentaje de aborígenes e instalaciones de cuidado de la salud per cápita en el cantón, provincias del norte de la Amazonía de Ecuador, 1990-2010.

Causa de la muerte	Producción de petróleo		Pozo-años (por 1000)	
	Estimación (95 % CI)	Valor P	Estimación (95 % CI)	Valor P
Todos los tumores malignos	1,04 (0,74, 1,45)	0,807	1,07 (0,40, 2,86)	0,889
Labios, boca, faringe	0,94 (0,56, 1,57)	0,788	4,09 (0,90, 18,60)	0,066
Esófago	0,82 (0,48, 1,40)	0,446	2,54 (0,52, 12,28)	0,226
Estómago	0,99 (0,66, 1,46)	0,943	1,22 (0,38, 3,90)	0,721
Colon, recto	0,87 (0,57, 1,31)	0,475	1,35 (0,40, 4,58)	0,602
Hígado, conductos biliares	1,10 (0,69, 1,75)	0,654	1,08 (0,28, 4,23)	0,903
Páncreas	1,15 (0,83, 1,60)	0,383	0,35 (0,13, 0,93)	0,038
Pulmones, bronquios	0,96 (0,75, 1,23)	0,735	0,93 (0,46, 1,91)	0,841
Mama (femenino)	1,08 (0,71, 1,66)	0,698	0,74 (0,21, 2,60)	0,616
Ovarios, útero	0,87 (0,56, 1,35)	0,518	1,84 (0,51, 6,65)	0,328
Cuello de útero	0,93 (0,73, 1,18)	0,506	1,33 (0,59, 2,96)	0,433
Próstata	0,98 (0,65, 1,47)	0,904	1,13 (0,34, 3,74)	0,831
Testículos	0,75 (0,42, 1,37)	0,325	0,87 (0,15, 4,98)	0,864
Riñón, uréter	0,93 (0,40, 2,20)	0,845	0,84 (0,03, 26,63)	0,904
Vejiga, otros órganos urinarios	0,94 (0,61, 1,46)	0,776	0,52 (0,14, 1,90)	0,299
Piel, melanoma	1,38 (0,01, 351,13)	0,827	3,51 (0,00, --,--)	0,824
Cerebro, sistema nervioso central	0,92 (0,48, 1,77)	0,759	1,23 (0,11, 13,39)	0,836
Tiroides	0,95 (0,62, 1,45)	0,806	0,47 (0,13, 1,61)	0,209
Huesos, cartílagos articulares	1,06 (0,72, 1,56)	0,736	0,53 (0,17, 1,66)	0,255
Tejido conectivo/blando	--,--	--,--	--,--	--,--
Linfoma	1,12 (0,75, 1,67)	0,547	0,79 (0,21, 2,93)	0,690
Mieloma múltiple	1,01 (0,63, 1,61)	0,968	0,37 (0,09, 1,45)	0,140
Leucemia	1,01 (0,77, 1,33)	0,917	0,71 (0,30, 1,63)	0,381
Leucemia infantil (00-14 años)	1,24 (0,77, 1,98)	0,352	0,32 (0,08, 1,29)	0,102
Leucemia aguda no linfocítica	1,54 (0,20, 12,06)	0,459	0,26 (0,00, 25,75)	0,335
Leucemia mieloide aguda	0,60 (0,35, 1,04)	0,066	2,14 (0,43, 10,60)	0,323

Nivel educativo: proporción de residentes del cantón de 25 años de edad y mayores con nivel de educación secundario o superior.

CI: intervalo de confianza

condiciones socioeconómicas, la urbanización, sanidad, calidad del agua, acceso al cuidado de la salud, etnia y lugar de nacimiento [29,30], mientras que la prevalencia de infecciones por VPH varía según el comportamiento sexual, que a su vez depende de la migración de la población y de factores sociales, culturales, religiosos y económicos [31]. Cualquiera de estos factores determinantes podría explicar las diferencias geográficas observadas en la incidencia del cáncer estomacal y cervical en la región de la Amazonía ecuatoriana. Asimismo, las disparidades en la incidencia del cáncer cervical y la mortalidad por dicha causa en países de América Latina han sido atribuidas al acceso diferencial a los chequeos y tratamientos de cáncer cervical [32].

Las otras conclusiones de Hurtig y San Sebastián, incluidos excesivos incidentes de cáncer de recto, tejido conectivo/blando, riñones, cuello uterino y nódulos linfáticos y leucemia infantil, no fueron confirmadas por nuestro estudio ni por la mayoría de los estudios con trabajadores de la exploración y explotación

petroleras. Sin embargo, Yang y Zhang [33] excesivos casos de leucemia en la zona de los yacimientos petrolíferos de China, y Gazdek y otros [34] informaron un exceso significativo de ciertas malignidades hematopoyéticas, aunque no linfomas ni todas las leucemias combinadas, en poblaciones croatas que vivían cerca de yacimientos petrolíferos y de gas natural.

Una diferencia metodológica fundamental que podría explicar parte de las incoherencias en los resultados de los distintos estudios es nuestro uso de los datos de mortalidad por cáncer en lugar de datos de incidencia. Hurtig y San Sebastián [2,3], Yang y Zhang [33], y Gazdek y otros [34] utilizaron los datos de incidencia de cáncer, que reflejan con más precisión que los datos de mortalidad por cáncer el riesgo de desarrollar enfermedades, en especial de tipos de cáncer con una supervivencia relativamente alta. Sin embargo, en regiones que carecen de controles de cáncer obligatorios para la población, los casos nuevos pueden pasarse por alto y los que son denunciados pueden representar una muestra sesgada de la totalidad de los casos nuevos. Por ejemplo, Hurtig y San

Sebastián pudieron incluir solo los casos de cáncer nuevos diagnosticados en Quito y denunciados al Registro Nacional de Tumores con residencia permanente en la región amazónica [2,3,35]. Los casos sospechados de cáncer en la región amazónica son referidos a la ciudad capital de Quito para su diagnóstico y tratamiento, pero la larga distancia —se requiere un viaje de unas 12 horas en autobús— y las diferencias culturales entre la Amazonía y Quito probablemente son una barrera importante para muchos residentes del área de estudio. Por lo tanto, puede haber una notoria falta de denuncias de la incidencia de cáncer entre los residentes de la región amazónica, y los casos de cáncer identificados en el Registro Nacional de Tumores pueden diferir considerablemente respecto de los casos no denunciados en términos de características de la enfermedad, atributos del paciente y exposiciones. Por ejemplo, es concebible que los casos de cáncer en zonas productoras de petróleo, comparadas con las zonas en las que no se produce petróleo, tengan un mejor acceso a rutas navegables o al transporte, lo que les permite viajar a Quito para obtener un diagnóstico y tratamiento y trae como resultado riesgos relativos sobreestimados.

Por el contrario, nuestro estudio utilizó datos de mortalidad tomados de certificados de defunción. Las proporciones de tasas de mortalidad son estimaciones imparciales de las proporciones de tasas de incidencia si la exposición de interés no afecta la supervivencia o denuncia de la enfermedad. Actualmente, no hay pruebas que muestren que la proximidad a las actividades de exploración y producción petrolera influya en la supervivencia al cáncer. Comparada con los datos de incidencia del cáncer en la región de la Amazonía ecuatoriana, probablemente los datos de mortalidad sean más completos y menos sesgados de forma sistemática. Sin embargo, el uso de los datos de certificados de muerte, en particular en las regiones en desarrollo, trae aparejadas importantes limitaciones en la calidad de los datos y en la cobertura poblacional. En primer lugar, la exactitud de los casos de muertes registrados depende de las capacidades de diagnóstico de la instalación médica y del médico responsables. En segundo lugar, los datos de mortalidad pueden ser deficientes debido a una cobertura incompleta del sistema de registro civil, lo que lleva a la falta de denuncias de aproximadamente entre un 13,5% [36] y un 30% [37], y dichas faltas de denuncias pueden ser desiguales entre las regiones productoras de petróleo y las no productoras. En tercer lugar, todos los registros de mortalidad tienen una causa de muerte listada, pero el 25% de las muertes en los cantones productores de petróleo y el 28% en los cantones no productores de petróleo presentan “síntomas y afecciones indefinidas” identificadas como la causa de muerte. Por tanto, la incorrecta clasificación de las causas de muerte estuvo sin duda presente, con potenciales variaciones en los diferentes cantones según el grado de desarrollo, acceso al cuidado de la salud y otros factores demográficos y socioeconómicos, que llevan a un desconocido impacto en los resultados.

Otras diferencias entre nuestro análisis y los de Hurtig y San Sebastián se encuentran en las definiciones de las zonas con o sin exploración y producción de petróleo, y los métodos de estimación anual de la población en riesgo en el área de estudio. Utilizamos información sobre las ubicaciones de los pozos y yacimientos, fechas de perforación y volúmenes de producción de yacimientos petrolíferos para caracterizar el alcance de las actividades de

exploración y producción petroleras. En cambio, las fuentes y los métodos utilizados por Hurtig y San Sebastián no fueron claramente especificados y el resultado fue una clasificación diferente a la nuestra [2,3], aunque nuestros resultados fueron similares al utilizar la clasificación de ellos. Utilizamos datos de los censos nacionales de 1990, 2001 y 2010 e imputamos denominadores de población específicos por cantón, edad y sexo para cada año intercensal. Hurtig y San Sebastián utilizaron proyecciones de población 1992 o 1993, basadas en el censo nacional de 1990, como denominadores para las tasas de incidencia de cáncer entre 1985 y 1998 o 1985 y 2000. El último enfoque casi seguro subestimó las poblaciones posteriores a 1990. Sobre la base de datos de censos nacionales que muestran que las poblaciones productoras de petróleo crecieron más rápidamente que las poblaciones no productoras entre 1990 y 2001, esto habría traído como resultado riesgos relativos sobrestimados.

Nuestro estudio e investigaciones previas sobre cáncer en comunidades de alrededor de yacimientos petrolíferos [2–4, 33–35, 38] están limitados por su diseño ecológico, en el que el estado de exposición es asignado en la comunidad. Al asumir que todos los individuos dentro de una comunidad dada tienen el mismo estado de exposición, dichos estudios introducen un grado y una dirección de sesgo desconocidos, en tanto las asociaciones observadas en las comunidades pueden no aplicarse para los individuos. Asimismo, los estudios ecológicos como estos tienen información limitada sobre los potenciales factores de confusión que pueden explicar las diferencias observadas en las tasas de enfermedad entre poblaciones. La mayoría de los estudios, incluidos los nuestros, tienen números modestos de la mayoría de los cánceres específicos, con un poder y una capacidad estadísticas con limitaciones para controlar los factores de confusión. Otra preocupación está dada por el hecho de que ninguno de estos estudios puede dar cabal cuenta de la migración residencial y, por lo tanto, no podrían clasificar a los individuos según el cantón en el que residieron por más tiempo o en un período de latencia biológicamente relevante con anterioridad a la muerte. De hecho, los períodos de latencia biológicamente relevantes entre la exposición a los contaminantes relacionados con el petróleo y el diagnóstico de cáncer o la muerte no están establecidos. Finalmente, no pudimos averiguar la validez y la completitud de los datos del pozo petrolero y de la producción de petróleo, ni de los datos sobre mortalidad por cáncer. Incluso si la incorrecta clasificación de la exposición y los resultados fueran azarosas, sin embargo, el sesgo resultante no necesariamente atenuaría las RR estimadas [39–41]. Dadas estas limitaciones sustanciales, las asociaciones denunciadas no pueden ser interpretadas como definitivas al establecer o refutar un efecto causal del petróleo crudo sobre los casos de cáncer o mortalidad por cáncer.

Idealmente, estudios de la asociación entre la residencia cercana a yacimientos petrolíferos y el riesgo de cáncer deberían utilizar datos individuales sobre exposición al petróleo crudo y sus residuos, así como datos abundantes sobre potenciales factores de confusión. Sin embargo, no hay estudios de exposición ambiental a las actividades de exploración y producción de petróleo que hayan recolectado dicha información, y la recolección supuestamente no sesgada actualmente

es imposible, luego del inmenso escrutinio y la controversia pública sobre la exploración y producción petroleras en la región de la Amazonía ecuatoriana, junto con la estrecha vinculación de las organizaciones locales en el establecimiento de la agenda de investigación en la región [42].

A pesar de las advertencias, nuestro estudio ofrece varias ventajas sobre los estudios publicados anteriormente sobre resultados de salud en la región de la Amazonía ecuatoriana. Estas fortalezas incluyen más años de seguimiento, lo que permite períodos de latencia más largos y muestras más grandes, información cuantitativa más detallada sobre exploración y producción de petróleo, un enfoque más refinado del análisis de datos, y el ajuste por potenciales factores de confusión demográficos y socioeconómicos. En particular, una ventaja central del método de regresión de Poisson por sobre el método más convencional de SMR es la capacidad de establecer una variable de exposición multicategoría o continua, en lugar de una binaria.

En conclusión, en este análisis extendido y profundo de mortalidad por cáncer en la región Oriente de Ecuador desde 1990 hasta 2010, observamos que no hubo excesos aparentes de muertes por ningún cáncer en zonas con actividades de exploración y producción petroleras, en comparación con zonas que tuvieron poca o nula actividad relacionada con el petróleo. Dadas las limitaciones metodológicas de este estudio, nuestras conclusiones no necesariamente indican que la exposición al petróleo crudo y a las actividades relacionadas con el petróleo no estén causalmente relacionadas con alguna forma de cáncer. Sin embargo, nuestras conclusiones no sirven de prueba para respaldar dicha relación, y demuestran que, en la región de la Amazonía ecuatoriana, vivir cerca de campos petrolíferos no parece tener efectos adversos sobre la mortalidad por cáncer.

Reconocimientos Los autores agradecen la ayuda técnica provista por Chevron Corporation para identificar los datos sobre yacimientos petrolíferos y producción de petróleo. Los autores reconocen a la Dra. Vanessa Perez y a Lydia Ho de Exponent, Inc., por su ayuda en la investigación de los datos de INEC y en la confección del análisis y del manuscrito. Todos los autores son empleados de Exponent, Inc., empresa de consultoría internacional. Este trabajo fue realizado con el respaldo económico de Chevron Corporation. Ni Chevron Corporation ni ninguno de sus empleados participaron de la realización de este estudio ni del contenido del manuscrito.

Conflicto de intereses Los autores no declaran ningún otro interés en competencia.

Acceso abierto El presente artículo se distribuye de conformidad con las condiciones de la licencia de atribución Creative Commons que permite todo uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que se citen la fuente y los autores originales.

Referencias

1. IARC (1989) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volumen 45. Occupational Exposures in Petroleum Refining; Crude Oil and Major Petroleum Fuels. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lión, Francia
2. Hurtig AK, San Sebastián M (2002) Geographical differences in cancer incidence in the Amazon basin of Ecuador in relation to residence near oil fields. *International journal of epidemiology* 31 (5):1021-1027
3. Hurtig AK, San Sebastián M (2004) Incidence of childhood leukemia and oil exploitation in the Amazon basin of Ecuador. *International journal of occupational and environmental health* 10 (3):245-250
4. Kelsh MA, Morimoto L, Lau E (2009) Cancer mortality and oil production in the Amazon Region of Ecuador, 1990-2005. *International archives of occupational and environmental health* 82 (3):381-395. doi:10.1007/s00420-008-0345-x
5. Arana A, Arellano F (2007) Cancer incidence near oilfields in the Amazon basin of Ecuador revisited. *Occupational and environmental medicine* 64 (7):490
6. Siemiatycki J, Dewar R, Nadon L, Gerin M, Richardson L, Wacholder S (1987) Associations between several sites of cancer and twelve petroleum-derived liquids. Results from a case-referent study in Montreal. *Scandinavian journal of work, environment & health* 13 (6):493-504
7. INEC (agosto de 1994) Proyecciones de población por provincias, cantones, áreas, sexo y grupos de edad. Período 1990-2000. . Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), Quito, Ecuador
8. INEC (agosto de 2004) Proyecciones de población por provincias, cantones, áreas, sexo y grupos de edad. Período 2001-2010. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), Quito, Ecuador
9. Petroecuador (diferentes años) Informe Anual 1995, 1996, 1997, 1998, 1999, 2001, 2003. Gerencia de Economía y Finanzas, Planificación Corporativa de Petroecuador (Empresa Estatal Petróleos del Ecuador), Quito, Ecuador
10. Petroecuador (diferentes años) Producción de crudo. En: Informe Estadístico 1972-2006, 2007, 2008, 2009, 2010. Gerencia de Economía y Finanzas, Planificación Corporativa de Petroecuador (Empresa Estatal Petróleos del Ecuador), Quito, Ecuador,
11. Breslow NE, Day NE (1975) Indirect standardization and multiplicative models for rates, with reference to the age adjustment of cancer incidence and relative frequency data. *Journal of chronic diseases* 28 (5-6):289-303
12. Breslow NE, Day NE (eds) (1987) Statistical Methods in Cancer Research. Volumen II – The Design and Analysis of Cohort Studies. IARC Scientific Publications No. 82. International Agency for Research on Cancer, Lión, Francia
13. Rothman KJ, Boice JD, Jr. (1982) Epidemiologic Analysis with a Programmable Calculator, Nueva edición. Epidemiology Resources, Inc., Boston, MA
14. Divine BJ, Hartman CM (2000) Update of a study of crude oil production workers 1946-94. *Occupational and environmental medicine* 57 (6):411-417
15. Lewis RJ, Schnatter AR, Katz AM, Thompson FS, Murray N, Jorgensen G, Theriault G (2000) Updated mortality among diverse operating segments of a petroleum company. *Occupational and environmental medicine* 57 (9):595-604
16. Sim M, Glass D, Cui J, Del Monaco A, Giuliano K, Friesen M, Wood E (2007) Health Watch. The Australian Institute of Petroleum Health Surveillance Program. Thirteenth Report. Department of Epidemiology and Preventive Medicine, Monash Centre for Occupational and Environmental Health, Monash University, Australia
17. Kirkeleit J, Riise T, Bjorge T, Moen BE, Bratveit M, Christiani DC (2010) Increased risk of oesophageal adenocarcinoma among upstream petroleum workers. *Occupational and environmental medicine* 67 (5):335-340. doi:10.1136/oem.2009.046953
18. Huebner WW, Wojcik NC, Jorgensen G, Marcella SP, Nicolich MJ (2009) Mortality patterns and trends among 127,266 U.S.-based men in a petroleum company: update 1979-2000. *Journal of*

- occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine 51 (11):1333-1348. doi:10.1097/JOM.0b013e3181be6c18
19. Huebner WW, Wojcik NC, Jorgensen G, Marcella SP, Nicolich MJ (2010) Mortality patterns and trends among 49,705 U.S.-based women in a petroleum company: update 1979-2000. *Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine* 52 (1):99-108. doi:10.1097/JOM.0b013e3181ca0db3
 20. Atkinson S, Coppock J, Fritsch L, Glass D, Gibbons C, Gray CN, Ikin J, Jolley D, O'Keefe J, Sim M (2001) Lymphohaematopoietic cancer and exposure to benzene in the Australian petroleum industry. Technical report and appendices. Monash University and Deakin University, Australia
 21. Gottlieb MS (1980) Lung cancer and the petroleum industry in Louisiana. *Journal of occupational medicine: official publication of the Industrial Medical Association* 22 (6):384-388
 22. Gottlieb MS, Pickle LW, Blot WJ, Fraumeni JF, Jr. (1979) Lung cancer in Louisiana: death certificate analysis. *Journal of the National Cancer Institute* 63 (5):1131-1137
 23. Sathiakumar N, Delzell E, Cole P, Brill I, Frisch J, Spivey G (1995) A case-control study of leukemia among petroleum workers. *Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine* 37 (11):1269-1277
 24. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, Plummer M (2012) Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *The lancet oncology* 13 (6):607-615. doi:10.1016/s1470-2045(12)70137-7
 25. Manock SR, Kelley PM, Hyams KC, Douce R, Smalligan RD, Watts DM, Sharp TW, Casey JL, Gerin JL, Engle R, Alava-Alprecht A, Martinez CM, Bravo NB, Guevara AG, Russell KL, Mendoza W, Vimos C (2000) An outbreak of fulminant hepatitis delta in the Waorani, an indigenous people of the Amazon basin of Ecuador. *The American journal of tropical medicine and hygiene* 63 (3-4):209-213
 26. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, Wang SA, Finelli L, Wasley A, Neitzel SM, Ward JW (2008) Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recommendations and reports : Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports / Centers for Disease Control* 57 (RR-8):1-20
 27. Gomez NA, Salvador A, Vargas PE, Zapatier JA, Alvarez J (2004) [Seroprevalence of *Helicobacter pylori* among the child population of Ecuador]. *Revista de gastroenterología del Perú : organo oficial de la Sociedad de Gastroenterología del Perú* 24 (3):230-233
 28. Tornesello ML, Buonaguro L, Izzo S, Lopez G, Vega X, Maldonado Reyes CF, Buonaguro FM (2008) A pilot study on the distribution of human papillomavirus genotypes and HPV-16 variants in cervical neoplastic lesions from Ecuadorian women. *Journal of medical virology* 80 (11):1959-1965. doi:10.1002/jmv.21317
 29. Bruce MG, Maarros HI (2008) Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 13 Supl 1:1-6. doi:10.1111/j.1523-5378.2008.00631.x
 30. Ford AC, Axon AT (2010) Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications. *Helicobacter* 15 Suppl 1:1-6. doi:10.1111/j.1523-5378.2010.00779.x
 31. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Bruni L, Tortolero-Luna G, Kjaer SK, Munoz N (2008) Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* 26 Supl 10:K1-16. doi:10.1016/j.vaccine.2008.05.064
 32. Villa LL (2012) Cervical Cancer in Latin America and the Caribbean: The Problem and the Way to Solutions. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* 21 (9):1409-1413. doi:10.1158/1055-9965.epi-12-0147
 33. Yang C, Zhang X (1991) Incidence survey of leukemia in China. *Chinese medical sciences journal = Chung-kuo i hsueh k'o hsueh tsa chih / Chinese Academy of Medical Sciences* 6 (2):65-70
 34. Gazdek D, Strnad M, Mustajbegovic J, Nemet-Lojan Z (2007) Lymphohematopoietic malignancies and oil exploitation in Koprivnica-Krizevci County, Croatia. *International journal of occupational and environmental health* 13 (3):258-267
 35. San Sebastián M, Hurtig AK (2004) Cancer among indigenous people in the Amazon Basin of Ecuador, 1985-2000. *Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health* 16 (5):328-333
 36. Merino C, Aguinaga L, Vallejo F (1997) [Correction of underregistration of general mortality]. *Correo poblacional y de la salud / Centro de Estudios de Poblacion y Paternidad Responsable* 5 (3):15-19
 37. Mathers CD, Fat DM, Inoue M, Rao C, Lopez AD (2005) Counting the dead and what they died from: an assessment of the global status of cause of death data. *Bulletin of the World Health Organization* 83 (3):171-177. doi:S0042-96862005000300009
 38. San Sebastián M, Armstrong B, Córdoba JA, Stephens C (2001) Exposures and cancer incidence near oil fields in the Amazon basin of Ecuador. *Occupational and environmental medicine* 58 (8):517-522
 39. Jurek AM, Greenland S, Maldonado G, Church TR (2005) Proper interpretation of non-differential misclassification effects: expectations vs observations. *International journal of epidemiology* 34 (3):680-687. doi:10.1093/ije/dyi060
 40. Thomas DC (1995) Re: "When will nondifferential misclassification of an exposure preserve the direction of a trend?". *American journal of epidemiology* 142 (7):782-784
 41. Weinberg CR, Unbach DM, Greenland S (1995) Weinberg y otros, respuesta [carta]. *American journal of epidemiology* 142:784
 42. San Sebastián M, Hurtig AK (2005) Oil development and health in the Amazon basin of Ecuador: the popular epidemiology process. *Social science & medicine* (1982) 60 (4):799-807. doi:10.1016/j.socscimed.2004.06.016

MERRILL CORPORATION

Merrill Communications LLC



225 Varick Street
New York, NY 10014 • (212) 620-5600

State of New York)
Estado de Nueva York)
)
) ss:
) a saber:
County of New York)
Condado de Nueva York)

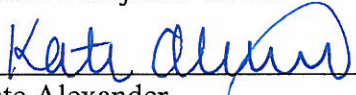
Certificate of Accuracy Certificado de Exactitud

This is to certify that the attached translation is, to the best of our knowledge and belief, a true and accurate translation from English into Spanish of the attached document.

Por el presente certifico que la traducción adjunta es, según mi leal saber y entender, traducción fiel y completa del idioma inglés al idioma español del documento adjunto.

Dated: June 9, 2014

Fecha: 9 de junio de 2014

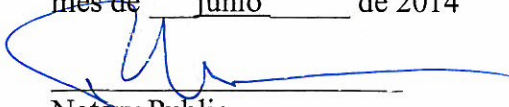


Kate Alexander
Project Manager – Legal Translations
Merrill Brink International/Merrill Corporation

[firmado]
Kate Alexander
Gerente de Proyecto – Traducciones Legales
Merrill Brink International/Merrill Corporation

Sworn to and signed before
Jurado y firmado ante
Me, this 9th day of
mí, a los 9 días del
June 2014
mes de junio de 2014

ROBERT J. MAZZA
Notary Public, State of New York
No. 01MA5057911
Qualified in Kings County
Commission Expires April 1, 2018



Notary Public
Notario Público

[firmado]
[sello]

Cancer mortality and quantitative oil production in the Amazon region of Ecuador, 1990–2010

Suresh H. Moolgavkar · Ellen T. Chang ·
Heather Watson · Edmund C. Lau

Received: 22 May 2013 / Accepted: 11 October 2013 / Published online: 30 November 2013
© The Author(s) 2013. This article is published with open access at Springerlink.com

Abstract

Purpose Controversy persists over whether cancer risk is increased in communities surrounding oil fields, especially in the Oriente region of Ecuador. This ecologic study uses quantitative exposure data, updated mortality data, and improved statistical methods to study the impact of oil exploration and production activities on cancer mortality rates in the Oriente.

Methods Cancer mortality rates in the Oriente in 1990 through 2010 were compared between seven cantons with active oil exploration and production as of 1990 and thirteen cantons with little or no such activities. Poisson regression was used to estimate mortality rate ratios (RRs) adjusted for age and sex. In a two-stage analysis, canton-specific log-RRs were regressed against quantitative estimates of cumulative barrels of oil produced and well-years per canton, adjusting for canton-level demographic and socioeconomic factors.

Results Overall and site-specific cancer mortality rates were comparable between oil-producing and non-oil-producing cantons. For overall cancer mortality in males and females combined, the RR comparing oil-producing to non-oil-producing cantons was 0.85 [95 % confidence interval (CI) 0.72–1.00]. For leukemia mortality, the

corresponding RR was 0.80 (95 % CI 0.57–1.13). Results also revealed no excess of mortality from acute non-lymphocytic, myeloid, or childhood leukemia. Standardized mortality ratios were consistent with RRs. Canton-specific RRs showed no pattern in relation to oil production volume or well-years.

Conclusions Results from this first ecologic study to incorporate quantitative measures of oil exploration and production showed no association between the extent of these activities and cancer mortality, including from cancers associated with benzene exposure.

Keywords Cancer · Ecuador · Epidemiology · Leukemia · Mortality · Petroleum

Introduction

Little is known about the potential adverse human health impact of oil exploration and production on surrounding communities. In 1989, the International Agency for Research on Cancer (IARC) [1] determined that crude oil is “not classifiable as to its carcinogenicity in humans,” based on “inadequate evidence” for carcinogenicity in humans and “limited evidence” for carcinogenicity in experimental animals. However, questions persist about the health impact of oil exploration and production on surrounding communities. One reason for the paucity of knowledge about the potential environmental health effects of oil production is the difficulty of studying this issue rigorously. Any community health impact of oil production is not readily disentangled from the potential effects of socioeconomic status, sanitation, nutrition, health care access, lifestyle, and other health-related factors that may differ between areas with and without oil fields.

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s10552-013-0308-8) contains supplementary material, which is available to authorized users.

S. H. Moolgavkar (✉) · E. T. Chang · E. C. Lau
Health Sciences Practice, Exponent, Inc., 149 Commonwealth
Drive, Menlo Park, CA 94025, USA
e-mail: moolgavkar@gmail.com

H. Watson
Statistical and Data Sciences Practice, Exponent, Inc., 149
Commonwealth Drive, Menlo Park, CA 94025, USA

Furthermore, many regions with oil fields lack high-quality, population-based data on disease incidence and/or mortality, as well as relevant data on exposure to crude oil or oil-related activities.

To date, the few studies of cancer incidence or mortality in communities with oil exploration and production activities have been ecologic in design and most have been based in the Amazon region of Ecuador, where oil extraction has taken place since 1972. Hurtig and San Sebastián [2] reported excesses in the incidence of overall and several site-specific cancers in four oil-producing cantons, compared with eleven non-oil-producing cantons, in this region in 1985–1998. Incident leukemias, but not other cancers, were also reported to be significantly more common among children in oil-producing cantons [3]. However, in an alternative analysis using cancer mortality data from the same region, Kelsh et al. [4] found no evidence that death from these cancers, or cancer overall, was higher in long-term oil-producing than non-oil-producing cantons. Combined with concerns about data quality and availability, exposure assessment, case ascertainment, population estimation, interpretation of results, and study reproducibility [5, 6], the inconsistent cancer incidence and mortality results have failed to resolve the question of whether oil production activities increase the risk of cancer in local populations.

To date, no epidemiologic studies of cancer in communities surrounding oil exploration and production activities have used quantitative information on oil-related activities. Rather, previous studies have broadly classified geographic regions as either active or not active in oil exploration and production, thereby ignoring any variation in the level of activity. To enhance prior findings by capturing the extent of oil-related activities more precisely, we sought to incorporate canton-level data on oil well locations and oil production volumes. In addition, we extended prior studies by using a more flexible and detailed statistical approach, additional years of mortality and population data, and supplemental population data on socioeconomic status, ethnicity, health care access, and residential mobility, to more thoroughly examine cancer mortality in regions with different levels of oil exploration and production activity in the Ecuadorian Amazon region.

Methods

Population data

Most oil exploration and production activity in Ecuador is found in the Oriente (East) region within Napo, Pastaza, Orellana, and Sucumbíos Provinces. The population and

mortality data of these four provinces from 1990 through 2010 are analyzed in this study.

Population counts for cantons in the Oriente provinces in 1990, 2001, and 2010 were obtained from the Ecuador National Census (www.inec.gov.ec) [7, 8]. We also used the 2001 and 2010 census data on residential locations 5 years previously to estimate population counts in 1996 and 2005. To estimate intercensal population counts, we interpolated between the population counts in 1990, 1996, 2001, 2005, and 2010 by using a Poisson regression model that included 5-year age group, sex, year, and age–sex, age–year, and sex–year interactions to account for age- and sex-specific trends in population growth. The expected population, P_{ij} , in the i th age group and j th sex group in each canton was estimated by the following Poisson model:

$$E(P_{ij}) = \text{Age}_i \times \text{Sex}_j \times \text{Year} \times (\text{Age}_i \text{Sex}_j) \times (\text{Age}_i \text{Year}) \times (\text{Sex}_j \text{Year})$$

Because Ecuador's administrative divisions have changed in the past 30 years, statistical adjustments to the census and mortality data were made to conform to the administrative divisions in 2010 (Supplementary Table 1).

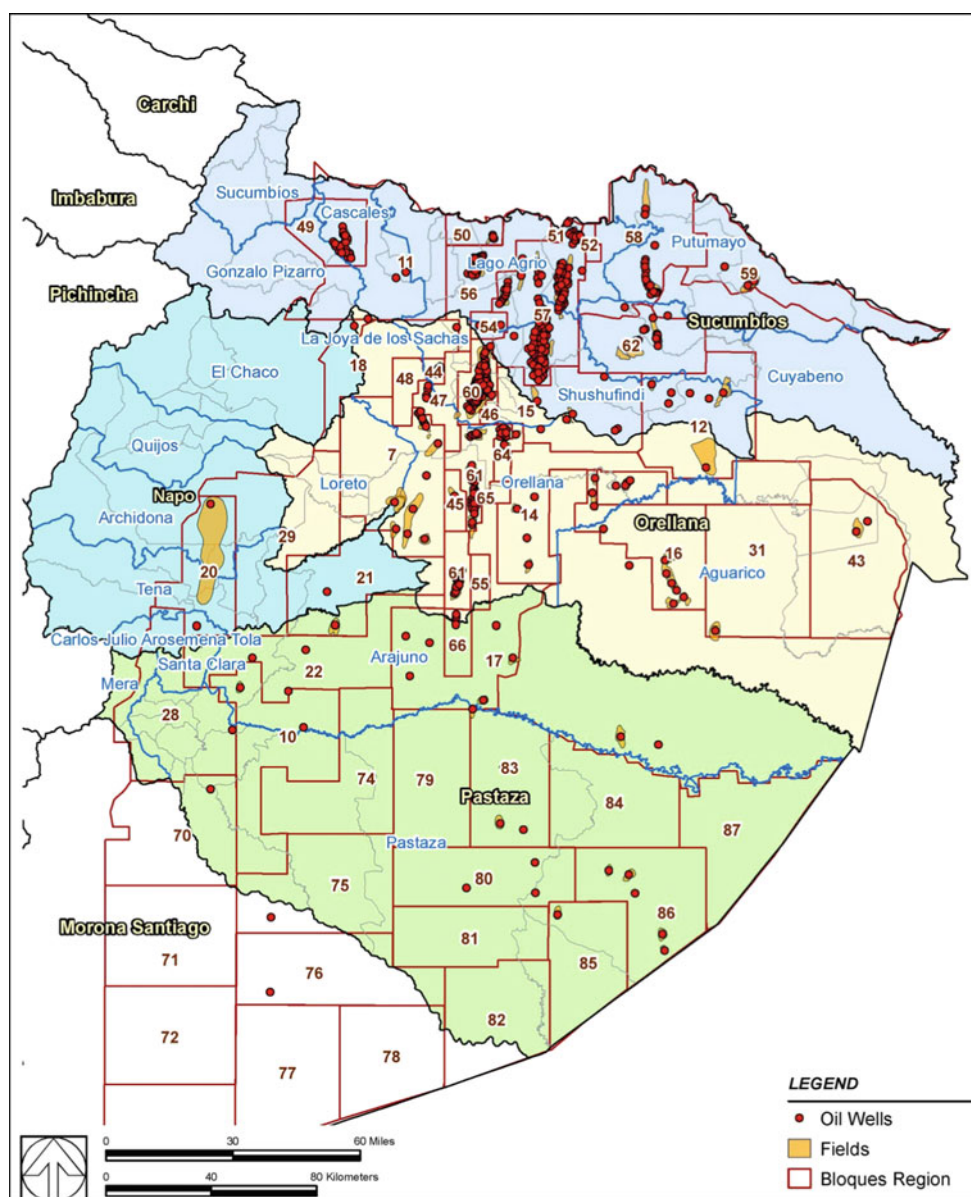
Mortality data

Annual mortality data from 1990 through 2010 were obtained from the Ecuador National Census. We examined all cancer-related mortality and 25 site-specific cancer causes of death (Supplementary Table 2), including leukemia, childhood leukemia (ages < 15 years at diagnosis), acute non-lymphocytic leukemia (ANLL), and acute myeloid leukemia (AML, which comprised 83 % of ANLL). Death rates were analyzed based on the canton of residence at the time of death. Foreign residents who died in Ecuador were excluded. Records with missing age (0.25 %) or without a valid code for province/canton (0.06 %) were also excluded.

Oil well and oil production data

To quantify the association between mortality and canton-level oil exploration and production activities, we obtained information on oil wells and oil fields from Empresa Pública Petroecuador (www.eppetroecuador.ec/idc/groups/public/documents/archivo/001373.pdf and www.eppetroecuador.ec/idc/groups/public/documents/archivo/001375.pdf). The locations of these wells and fields were overlaid on the province–canton boundaries to quantify oil exploration and production in each canton (Fig. 1). We calculated “well-year” as a measure of the cumulative number of oil wells and total years of existence within each canton (Table 1). For a more direct quantification of oil

Fig. 1 Ecuador's northern Amazon provinces, showing oil wells, oil fields, and “bloque” areas overlaid on province and canton boundaries



production activity in a given canton, we compiled the total volume of oil produced from 1972 to 2011 based on Petroecuador's annual reports of oil production [9, 10].

Oil production volume was reported at the level of the oil field or “bloque” (i.e., geographic area designated for oil exploration and production). When an oil field or bloque crossed over canton boundaries, production data were divided proportionally based on the number of wells within each canton. The cumulative number of well-years and the total amount of oil produced from 1972 to 1990 were used to quantify oil exploration and production in each canton. Alternative cutoff dates were evaluated in sensitivity analyses. Seven cantons in the four provinces had a history of oil exploration and production activities as of 1990,

whereas thirteen cantons had little or no oil-related activity (Table 1).

Statistical analysis

Comparisons of overall and site-specific cancer mortality between the seven oil-producing cantons and the thirteen non-oil-producing cantons were conducted using both Poisson regression and indirect standardization. Following the age-cohort method proposed by Breslow and Day [11, 12], we used Poisson regression to model overall and site-specific cancer mortality rates as a function of age, sex, and canton-level oil exploration and production activities. The expected number of deaths, D_{ijk} , was calculated from the

Table 1 Cumulative number of barrels of oil produced (in thousands), wells, and well-years by canton in the northern Amazon provinces of Ecuador, 1990, 2000, and 2010

Province and Canton	1990			2000			2010			Oil-Related Activity as of 1990
	Oil Production	Wells	Well-Years	Oil Production	Wells	Well-Years	Oil Production	Wells	Well-Years	
Napo										
Tena	0	2	22	641	7	56	31,357	62	417	Inactive
Archidona	0	1	11	0	1	21	0	2	32	Inactive
El Chaco	0	1	19	0	1	29	0	1	39	Inactive
Quijos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Inactive
Carlos Julio Arosemena Tola	0	1	18	0	1	28	0	1	38	Inactive
Napo Total	0	5	70	641	10	134	31,357	66	526	
Pastaza										
Pastaza	0	21	216	8,049	22	436	28,837	22	656	Inactive
Mera	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Inactive
Santa Clara	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Inactive
Arajuno	422	17	264	8,562	33	485	113,103	54	952	Inactive
Pastaza total	422	38	480	16,611	55	921	141,940	76	1,608	
Sucumbíos										
Lago Agrio	259,180	151	1,494	500,588	207	3,376	649,561	276	5,719	Active
Gonzalo Pizarro	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Inactive
Putumayo	18,725	37	273	70,817	59	763	140,856	103	1,538	Active
Shushufindi	644,747	106	1,601	1,038,094	175	3,107	1,307,258	298	5,329	Active
Sucumbíos	0	0	0	0	0	0	0	0	0	Inactive
Cascales	9,846	36	341	26,802	51	795	50,754	75	1,469	Active
Cuyabeno	20,180	21	301	70,180	81	676	232,904	301	2,844	Active
Sucumbíos Total	952,678	351	4,010	1,706,481	573	8,717	2,381,333	1,053	16,899	
Orellana										
Francisco de Orellana	141,668	100	1,051	488,381	264	3,165	997,553	603	7,478	Active
Aguarico	0	12	129	102,281	74	533	363,587	200	2,002	Inactive
Joya de los Sachas	405,845	124	1,866	622,977	181	3,427	1,039,290	334	5,918	Active
Loreto	0	0	0	0	2	5	221	7	36	Inactive
Orellana Total	547,513	236	3,046	1,213,640	521	7,130	2,400,651	1,144	15,434	

multiplicative contributions of the i th age group (with ages < 35 years combined for some analyses), the j th sex group, the activity level of the k th canton, and the age-, sex-, and canton-specific person-years, PY_{ijk} , and was estimated by the following Poisson model:

$$E(D_{ijk}) = \text{Age}_i \times \text{Sex}_j \times \text{Oil Activity}_k \times PY_{ijk}.$$

The Oil Activity $_k$ factor was equal to 1 if the k th canton was active in oil exploration and production, and 0 otherwise. The parameter associated with this factor provided an estimate of the mortality rate ratio (RR) comparing oil-producing with non-oil-producing cantons.

For comparability to prior publications that reported standardized incidence and mortality ratios [2–4], we used the indirect standardization method to estimate standardized mortality ratios (SMRs) comparing the observed with the expected number of deaths in the seven oil-producing cantons. The expected number of deaths was calculated using age- and sex-specific mortality rates from the thirteen

non-oil-producing cantons and applying those rates to the person-years from the seven oil-producing cantons. For SMR analyses including males and females, the expected number of deaths was calculated as follows:

$$\text{Expected} = \sum_{ij} R_{ij} \times PY_{ij}$$

where R_{ij} was the mortality rate for the i th five-year age group and j th sex group in non-oil-producing cantons, and PY_{ij} was the corresponding age- and sex-specific person-years in oil-producing cantons. In SMR analyses of males and females considered separately, the expected number of deaths was summed over age-specific mortality rates and the corresponding age-specific person-years for each sex. We used the method suggested by Rothman and Boice [13] to estimate confidence intervals (CIs) and associated p values for the SMRs.

To further understand the variation in cancer mortality rates among the study cantons, the Poisson model was used

to estimate cancer-specific mortality RRs for each of the 20 cantons, without designating particular cantons as active or inactive in oil exploration and production. We used Lago Agrio Canton in Sucumbíos Province as the reference because it had the largest population in the study area; use of a different reference group would not affect the overall results. Scatterplots were created to examine the patterns of association between the RR estimates and oil production metrics, with a nonparametric Loess regression line added to facilitate detection of any trends. To estimate the strength of association more quantitatively, we treated the Poisson regression as the first stage in the regression analysis and, as a second stage, regressed the canton-specific Poisson log-RRs as the dependent variable against canton-level oil production volume, well-years, and census-derived data on the proportion of adults who had completed high school, indigenous fraction in the population, availability of health care facilities per capita, and residential mobility in the previous 5 years. Although oil exploration and production began in the 1970s in many areas, we performed sensitivity analyses allowing for an additional 10-year induction period by relating oil production volume or well-years as of 1990 to cancer mortality in 2000–2010.

Statistical analyses were performed with SAS v9.3.

Results

Demographic characteristics and cancer mortality rates of populations residing in the four northern Amazon provinces are summarized in Supplementary Tables 3 and 4. Results from the Poisson regression analysis of cancer mortality in oil-producing versus non-oil-producing cantons among males and females analyzed together and separately are shown in Fig. 2. The corresponding numerical results from both the Poisson regression and SMR analyses are shown in Table 2. For males and females combined, the RR for all cancer-related deaths was 0.85 (95% CI 0.72–1.00) comparing the seven oil-producing cantons with the thirteen non-oil-producing cantons. When males and females were analyzed separately, the RRs showed a similar deficit. We found few consistent elevations in the mortality rate of any site-specific cancer in oil-producing versus non-oil-producing cantons based on either RRs or SMRs in males and females together or separately. Ten or fewer deaths were identified in the oil-producing cantons for each of the following cancers, resulting in imprecise RR estimates: lip/mouth/pharynx (the only cancer for which RR estimates were >1.0 in males, females, and both sexes combined), testis, skin, thyroid, kidney, bladder, and multiple myeloma.

Mortality from leukemia was not elevated in oil-producing compared with non-oil-producing cantons (Fig. 2).

Likewise, mortality from ANLL or AML was not higher in cantons that were active in oil exploration and production, although results were based on small numbers of deaths. Leukemia-related mortality among children up to age 14 years also was not associated with the presence of oil-related activities. Of all the specific cancer sites examined, only mortality from cancer of the lip, mouth, and pharynx was elevated among both males and females in the oil-producing cantons, but estimates were statistically unstable. Classification of canton-level oil production status according to the system used by [2] yielded no substantial difference (data not shown).

The 20 canton-specific RRs from the Poisson regression analysis of overall and site-specific cancer mortality (with Lago Agrio as the reference, $RR = 1$), adjusted for age and sex, are shown in Fig. 3. The figure reveals no apparent association between oil-related activity in each canton and the RRs for mortality from overall cancer, overall leukemia, childhood leukemia, ANLL, AML, or lymphoma. Rank-ordering of the RRs showed no apparent patterns to suggest increased RRs in the oil-producing cantons. Among the oil-producing cantons, the magnitude of the RR bore no relationship with the amount of oil produced, as represented by the size of the markers in Fig. 3. Due to sparse numbers for AML and ANLL, RRs could not be estimated in some cantons with insufficient data. Scatterplots of the RRs for mortality from overall cancer and other major cancer sites against total volume of oil produced or total well-years also showed no consistent differences in cancer mortality according to level of oil production activity (Fig. 4).

To further examine the association between cancer mortality and the extent of oil exploration and production activities, the age- and sex-adjusted canton-specific log-RRs were regressed against canton-level barrels of oil produced (per 100 million) and well-years (per 1,000) as of 1990, 2000, and 2010, with or without adjustment for educational attainment, indigenous fraction, and health care facilities per capita. Residential mobility was not associated with overall or site-specific cancer mortality and therefore was not included. After multivariate adjustment, no consistent, stable positive associations were observed between the two metrics of oil production and exploration activities and site-specific cancer mortality rates (Table 3). When the analysis was not adjusted for canton-level educational attainment, indigenous fraction, or health care facilities (data not shown), most of the results were not meaningfully different. Well-years but not oil production was positively associated with mortality from cancer of the lip, mouth, and pharynx, whereas inverse associations were detected with mortality from multiple myeloma and cancers of the pancreas, testis, thyroid, and bladder and other urinary organs. Sensitivity analyses allowing for a 10-year

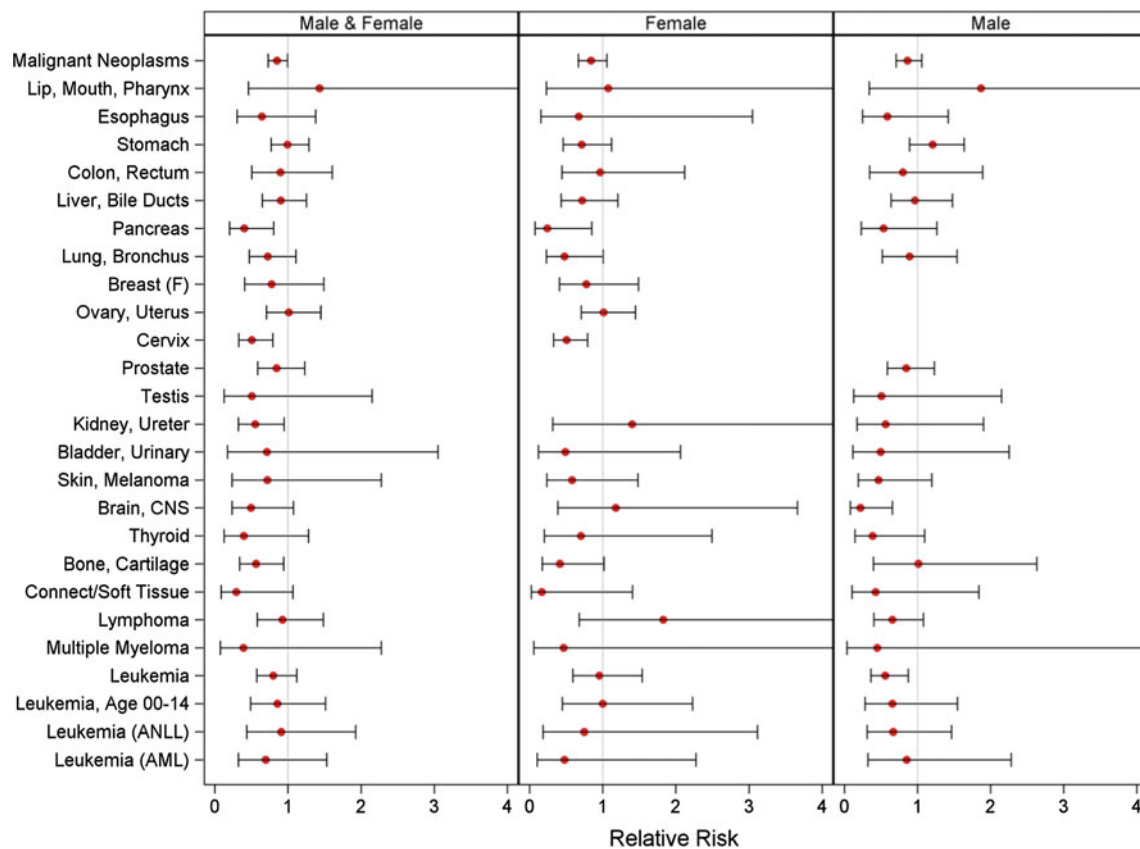


Fig. 2 Relative risks (RRs) for all cancer and cancer-specific death comparing seven oil-producing with 13 non-oil-producing cantons, 1990–2010

induction period revealed no consistent positive associations with overall or site-specific cancer mortality (data not shown).

Discussion

In this ecologic study, we found no evidence of increased overall or site-specific cancer mortality in association with increased level of oil exploration and production activities in the Oriente region of Ecuador. Whether oil-related activity was classified broadly or more finely based on well-years or volume of oil produced, and whether using the traditional SMR approach or the more flexible and detailed Poisson regression approach, we observed no apparent excess of cancer mortality in cantons with more oil exploration and production.

On the contrary, for several cancer sites, mortality was markedly lower in oil-producing than non-oil-producing cantons. If oil-producing cantons have more complete and accurate reporting of cause of death than non-oil-producing cantons due to greater access to mainstream health services as a result of oil-related economic activity, then differential outcome classification would be likely to result in

overestimated—not underestimated—RRs. Given that the proportion of death certificates signed by a physician was similar between oil-producing (65 %) and non-oil-producing (58 %) cantons, and census measures of access to health care were also comparable between regions, it is improbable that information bias due to poorer vital statistics reporting in oil-producing than non-oil-producing cantons accounts for the absence of an observed association with cancer mortality. Instead, another plausible explanation for the observed deficits of cause-specific mortality in oil-producing cantons may be unmeasured differences in behavioral, social, cultural, and/or structural factors, rather than a direct beneficial effect of oil-related activities. This explanation is consistent with the fact that most associations were weaker in magnitude after adjustment for canton-level education attainment, indigenous fraction, and density of health care facilities.

Information potentially relevant to the evaluation of the health effects of crude oil exposure can be derived from occupational health studies of oil exploration and production workers. To our knowledge, five cohort studies (each with multiple publications) [14–19] and five case–control studies [6, 20–23] have evaluated cause-specific mortality and/or cancer incidence among oil exploration and

Table 2 Observed and expected cancer deaths and standardized mortality ratios (SMR) and Poisson rate ratios for cancer mortality in cantons active or inactive in oil exploration and production activities in the northern Amazon provinces of Ecuador, 1990–2010

Cause of Cancer Death	Sex	Deaths (Active)	Crude rate (Active)	Deaths (Inactive)	Crude rate (Inactive)	Expected deaths	SMR		Rate ratio	
							95 % CI	p value	95 % CI	p value
All malignant neoplasms	M + F	682	17.51	872	25.13	878.0	0.78 (0.72–0.84)	<.001	0.85 (0.72–1.00)	0.048
	M	379	17.76	438	24.46	467.8	0.81 (0.73–0.90)	<.001	0.86 (0.70–1.06)	0.165
	F	303	17.20	434	25.83	410.3	0.74 (0.66–0.83)	<.001	0.84 (0.66–1.06)	0.145
Lip, mouth, pharynx	M + F	8	0.21	6	0.17	5.9	1.35 (0.58–2.66)	0.488	1.43 (0.45–4.51)	0.541
	M	5	0.23	3	0.17	3.1	1.60 (0.52–3.73)	0.412	1.87 (0.33–10.43)	0.475
	F	3	0.17	3	0.18	2.8	1.08 (0.22–3.14)	1.000	1.07 (0.22–5.19)	0.928
Esophagus	M + F	11	0.28	17	0.49	16.9	0.65 (0.32–1.16)	0.174	0.65 (0.30–1.38)	0.259
	M	8	0.37	13	0.73	13.4	0.60 (0.26–1.18)	0.164	0.59 (0.24–1.43)	0.237
	F	3	0.17	4	0.24	3.5	0.85 (0.17–2.49)	1.000	0.67 (0.15–3.05)	0.603
Stomach	M + F	153	3.93	161	4.64	158.4	0.97 (0.82–1.13)	0.703	0.99 (0.76–1.29)	0.959
	M	108	5.06	86	4.80	90.5	1.19 (0.98–1.44)	0.079	1.21 (0.89–1.64)	0.233
	F	45	2.55	75	4.46	68.0	0.66 (0.48–0.89)	0.004	0.71 (0.45–1.12)	0.145
Colon, rectum	M + F	22	0.56	24	0.69	23.4	0.94 (0.59–1.42)	0.873	0.90 (0.50–1.61)	0.717
	M	10	0.47	11	0.61	11.3	0.89 (0.43–1.63)	0.859	0.80 (0.34–1.90)	0.609
	F	12	0.68	13	0.77	12.2	0.99 (0.51–1.72)	1.000	0.96 (0.44–2.13)	0.926
Liver, bile ducts	M + F	65	1.67	70	2.02	70.0	0.93 (0.72–1.18)	0.597	0.90 (0.64–1.26)	0.538
	M	41	1.92	35	1.95	37.0	1.11 (0.80–1.50)	0.550	0.97 (0.63–1.48)	0.876
	F	24	1.36	35	2.08	33.1	0.73 (0.47–1.08)	0.125	0.72 (0.42–1.21)	0.212
Pancreas	M + F	11	0.28	27	0.78	27.3	0.40 (0.20–0.72)	<.001	0.40 (0.20–0.81)	0.011
	M	8	0.37	14	0.78	15.0	0.53 (0.23–1.05)	0.074	0.53 (0.23–1.27)	0.154
	F	3	0.17	13	0.77	12.3	0.24 (0.05–0.71)	0.004	0.24 (0.07–0.86)	0.028
Lung, bronchus	M + F	36	0.92	49	1.41	48.8	0.74 (0.52–1.02)	0.069	0.72 (0.47–1.11)	0.139
	M	26	1.22	27	1.51	28.9	0.90 (0.59–1.32)	0.671	0.89 (0.51–1.55)	0.676
	F	10	0.57	22	1.31	19.9	0.50 (0.24–0.93)	0.023	0.48 (0.23–1.01)	0.053
Breast (female)	F	16	0.91	21	1.25	20.5	0.78 (0.45–1.27)	0.376	0.78 (0.40–1.49)	0.444
Ovary, uterus	F	59	3.35	60	3.57	57.2	1.03 (0.79–1.33)	0.842	1.01 (0.70–1.45)	0.957
Cervix	F	28	1.59	56	3.33	54.8	0.51 (0.34–0.74)	<.001	0.51 (0.32–0.80)	0.004
Prostate	M	50	2.34	60	3.35	58.4	0.86 (0.64–1.13)	0.299	0.85 (0.58–1.24)	0.389
Testis	M	3	0.14	5	0.28	5.6	0.54 (0.11–1.56)	0.378	0.51 (0.12–2.16)	0.357
Kidney, ureter	M + F	8	0.21	9	0.26	9.9	0.81 (0.35–1.60)	0.691	0.55 (0.32–0.95)	0.034
	M	4	0.19	6	0.34	7.1	0.57 (0.15–1.45)	0.332	0.56 (0.17–1.91)	0.354
	F	4	0.23	3	0.18	2.8	1.42 (0.38–3.64)	0.620	1.40 (0.31–6.34)	0.658

Table 2 continued

Cause of Cancer Death	Sex	Deaths (Active)	Crude rate (Active)	Deaths (Inactive)	Crude rate (Inactive)	Expected deaths	SMR		Rate ratio	
							95 % CI	p value	95 % CI	p value
Bladder, other urinary organs	M + F	4	0.10	6	0.17	6.3	0.63 (0.17–1.62)	0.482	0.71 (0.17–3.06)	0.649
	M	3	0.14	6	0.34	6.3	0.47 (0.10–1.38)	0.245	0.50 (0.11–2.26)	0.362
	F	1	0.06	0	0.00	0.0				
Skin, melanoma	M + F	5	0.13	7	0.20	7.3	0.69 (0.22–1.60)	0.533	0.72 (0.23–2.28)	0.576
	M	3	0.14	5	0.28	5.2	0.58 (0.12–1.69)	0.478	0.47 (0.18–1.20)	0.114
	F	2	0.11	2	0.12	2.1	0.96 (0.11–3.46)	1.000	0.58 (0.23–1.49)	0.257
Brain, central nervous system	M + F	12	0.31	24	0.69	25.5	0.47 (0.24–0.82)	0.005	0.50 (0.23–1.08)	0.078
	M	4	0.19	16	0.89	17.8	0.22 (0.06–0.57)	<.001	0.22 (0.07–0.66)	0.007
	F	8	0.45	8	0.48	7.7	1.04 (0.45–2.05)	1.000	1.18 (0.38–3.66)	0.777
Thyroid	M + F	5	0.13	9	0.26	8.7	0.58 (0.18–1.34)	0.271	0.40 (0.12–1.29)	0.123
	M	1	0.05	3	0.17	3.0	0.33 (0.004–1.85)	0.395	0.39 (0.14–1.11)	0.076
	F	4	0.23	6	0.36	5.7	0.70 (0.19–1.80)	0.658	0.70 (0.20–2.50)	0.585
Bone, articular cartilage	M + F	12	0.31	16	0.46	16.1	0.75 (0.39–1.30)	0.376	0.56 (0.33–0.95)	0.032
	M	9	0.42	8	0.45	8.5	1.05 (0.48–2.00)	0.963	1.01 (0.39–2.64)	0.976
	F	3	0.17	8	0.48	7.5	0.40 (0.08–1.16)	0.114	0.41 (0.17–1.03)	0.057
Connective/soft tissue	M + F	3	0.08	10	0.29	9.9	0.30 (0.06–0.88)	0.022	0.29 (0.08–1.08)	0.065
	M	2	0.09	4	0.22	4.1	0.48 (0.05–1.75)	0.436	0.43 (0.10–1.85)	0.252
	F	1	0.06	6	0.36	5.8	0.17 (0.002–0.96)	0.041	0.17 (0.02–1.42)	0.100
Lymphoma	M + F	35	0.90	34	0.98	37.6	0.93 (0.65–1.30)	0.751	0.92 (0.58–1.49)	0.746
	M	24	1.12	28	1.56	31.7	0.76 (0.48–1.13)	0.191	0.66 (0.40–1.09)	0.102
	F	11	0.62	6	0.36	5.9	1.88 (0.94–3.36)	0.074	1.83 (0.67–4.98)	0.237
Multiple myeloma	M + F	2	0.05	3	0.09	2.8	0.72 (0.08–2.59)	0.947	0.39 (0.07–2.28)	0.296
	M	1	0.05	1	0.06	0.9	1.09 (0.01–6.09)	1.000	0.45 (0.03–7.34)	0.573
	F	1	0.06	2	0.12	1.9	0.53 (0.007–2.97)	0.885	0.47 (0.05–4.43)	0.504
Leukemia	M + F	64	1.64	73	2.10	80.6	0.79 (0.61–1.01)	0.066	0.80 (0.57–1.13)	0.199
	M	34	1.59	47	2.62	54.7	0.62 (0.43–0.87)	0.004	0.56 (0.36–0.88)	0.012
	F	30	1.70	26	1.55	25.9	1.16 (0.78–1.66)	0.464	0.95 (0.59–1.55)	0.850
Leukemia, childhood (00–14 years)	M + F	23	1.46	25	1.70	26.6	0.86 (0.55–1.30)	0.559	0.85 (0.48–1.52)	0.585
	M	10	1.16	12	1.57	13.6	0.74 (0.35–1.35)	0.409	0.65 (0.28–1.55)	0.327
	F	13	1.83	13	1.83	13.0	1.00 (0.53–1.71)	1.000	1.00 (0.44–2.24)	0.995
Leukemia, acute non-lymphocytic	M + F	15	0.39	15	0.43	16.9	0.89 (0.50–1.47)	0.766	0.91 (0.43–1.93)	0.807
	M	10	0.47	9	0.50	10.7	0.93 (0.45–1.71)	0.981	0.67 (0.30–1.47)	0.316
	F	5	0.28	6	0.36	6.1	0.82 (0.26–1.91)	0.852	0.75 (0.18–3.12)	0.688

Table 2 continued

Cause of Cancer Death	Sex	Deaths (Active)	Crude rate (Active)	Deaths (Inactive)	Crude rate (Inactive)	Expected deaths	SMR		Rate ratio	
							95 % CI	<i>p</i> value	95 % CI	<i>p</i> value
Leukemia, acute myeloid	M + F	11	0.28	14	0.40	15.6	0.71 (0.35–1.26)	0.298	0.70 (0.32–1.53)	0.370
	M	8	0.37	8	0.45	9.5	0.85 (0.36–1.67)	0.795	0.85 (0.32–2.28)	0.747
	F	3	0.17	6	0.36	6.1	0.49 (0.10–1.43)	0.279	0.48 (0.10–2.28)	0.351

Rates are per 100,000 person-years

F: female; M: male

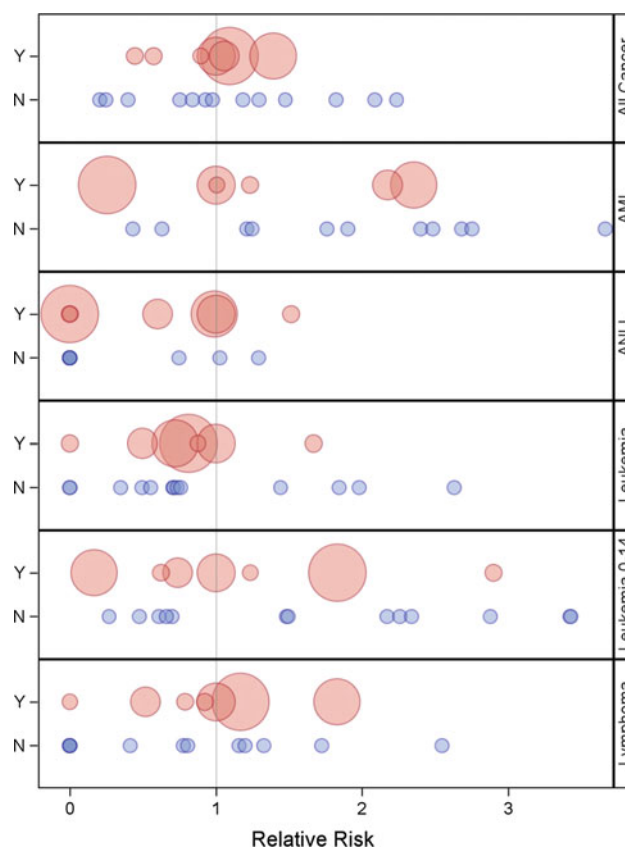
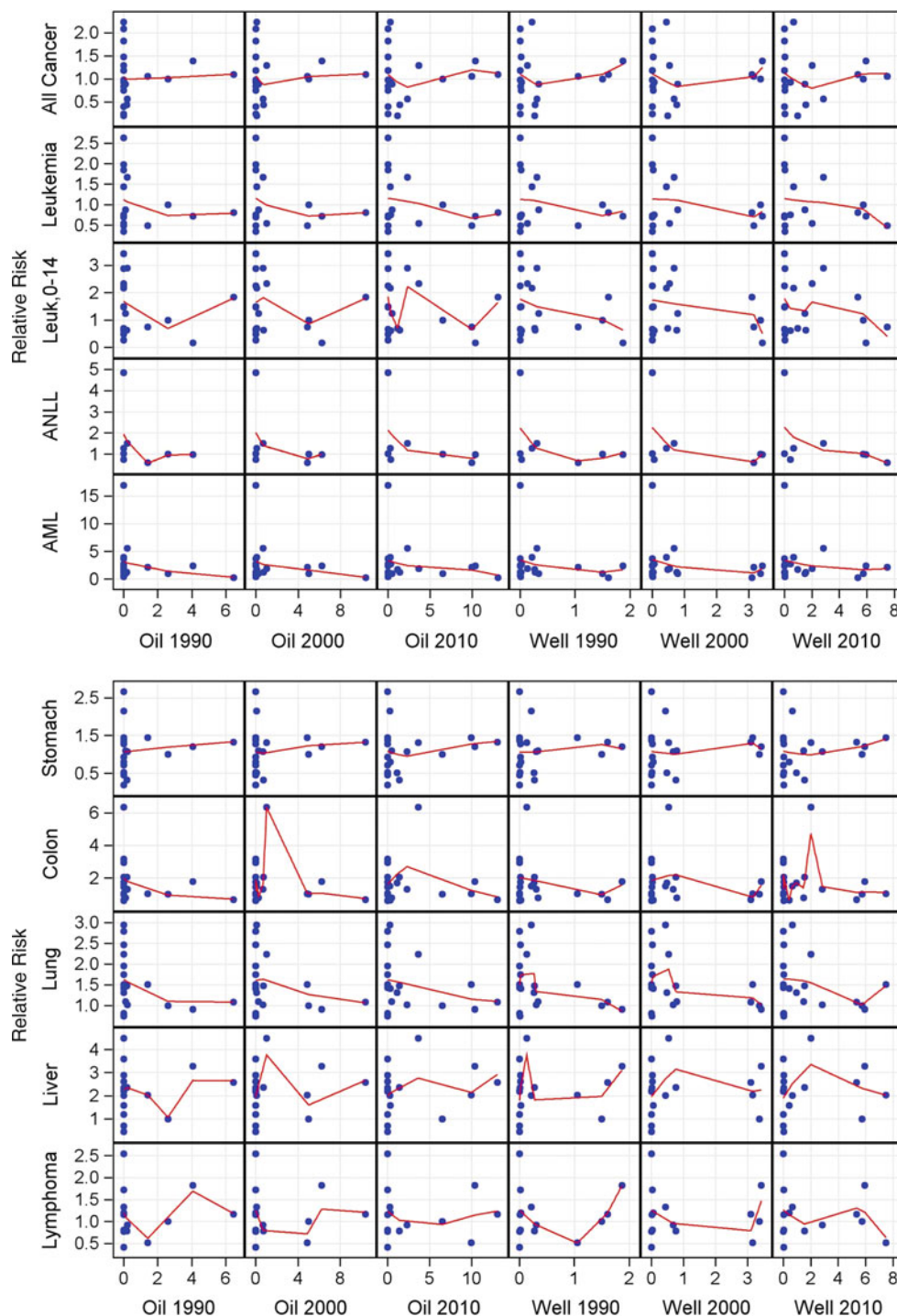


Fig. 3 Relative risk of all cancer and leukemia-related death in the seven cantons with oil exploration and production activity (shown in red; “Y” = yes, oil-producing) and thirteen cantons with little or no oil exploration and production activity (shown in blue; “N” = no, not oil-producing) in northern Amazon provinces in Ecuador, 1990–2010. The size of each red circle is proportional to the cumulative volume of oil produced as of 1990. AML = acute myeloid leukemia; ANLL = acute non-lymphocytic leukemia; leukemia, 0–14 = leukemia in children aged 0–14 years. (Color figure online)

production (i.e., “upstream”) workers. Overall, no clear picture of excess risk of cancer incidence or mortality has emerged from these studies, and no cancers occurred in significant excess in the majority of studies.

Kelsh et al. [4] found that liver cancer mortality in the Ecuadorian Amazon region in 1990–2005 was elevated in cantons with oil production activities. None of the occupational studies described above detected an excess of liver cancer incidence or mortality among upstream petroleum industry workers, nor did we detect such an excess in our updated analysis. Hepatitis B virus (HBV), the cause of the majority of liver cancer worldwide [24], is endemic in the Amazon basin, where 2–14 % of the population is chronically infected, with differences in the prevalence of chronic infection by ethnicity and geographic region [25, 26]. Thus, chronic HBV infection may be a major determinant of regional differences in liver cancer incidence and mortality in the Amazon region of Ecuador.

Fig. 4 Scatterplots of relative risk for overall and site-specific cancer mortality versus cumulative well-years (per 1,000) and oil produced (per 100 million barrels) as of 1990, 2000, and 2010, with nonparametric Loess regression lines. AML = acute myeloid leukemia; ANLL = acute non-lymphocytic leukemia; leuk, 0–14 = leukemia in children aged 0–14 years



In the study by Hurtig and San Sebastián [2], the two malignancies that accounted for the greatest proportion of the excess overall cancer risk were stomach cancer in men and cervical cancer in women. Neither of these malignancies was consistently positively associated with oil-related activities in our study, the study by Kelsh et al. [4], or the occupational studies of upstream petroleum industry workers described above. The primary causes of these

cancers are also infectious agents, namely *Helicobacter pylori* as the leading cause of stomach cancer (and a minority of lymphomas), and oncogenic human papillomaviruses (HPV) as the leading cause of cervical cancer (and a substantial proportion of anogenital and oropharyngeal cancers) [24]. Both of these infections are common worldwide, including in Ecuador [27, 28]. The prevalence of *H. pylori* infection varies by individual- and area-level

Table 3 Associations of age- and sex-adjusted canton-specific log-relative risks of cancer mortality with barrels of oil produced or well-years in 1990, adjusted for canton-level educational attainment, percent indigenous, and health care facilities per capita, northern Amazon provinces of Ecuador, 1990–2010

Cause of Death	Oil Production (per 100 million barrels)		Well-Years (per 1,000)	
	Estimate (95 % CI)	<i>p</i> value	Estimate (95 % CI)	<i>p</i> value
All malignant neoplasms	1.04 (0.74, 1.45)	0.807	1.07 (0.40, 2.86)	0.889
Lip, mouth, pharynx	0.94 (0.56, 1.57)	0.788	4.09 (0.90, 18.60)	0.066
Esophagus	0.82 (0.48, 1.40)	0.446	2.54 (0.52, 12.28)	0.226
Stomach	0.99 (0.66, 1.46)	0.943	1.22 (0.38, 3.90)	0.721
Colon, rectum	0.87 (0.57, 1.31)	0.475	1.35 (0.40, 4.58)	0.602
Liver, bile ducts	1.10 (0.69, 1.75)	0.654	1.08 (0.28, 4.23)	0.903
Pancreas	1.15 (0.83, 1.60)	0.383	0.35 (0.13, 0.93)	0.038
Lung, bronchus	0.96 (0.75, 1.23)	0.735	0.93 (0.46, 1.91)	0.841
Breast (female)	1.08 (0.71, 1.66)	0.698	0.74 (0.21, 2.60)	0.616
Ovary, uterus	0.87 (0.56, 1.35)	0.518	1.84 (0.51, 6.65)	0.328
Cervix	0.93 (0.73, 1.18)	0.506	1.33 (0.59, 2.96)	0.433
Prostate	0.98 (0.65, 1.47)	0.904	1.13 (0.34, 3.74)	0.831
Testis	0.75 (0.42, 1.37)	0.325	0.87 (0.15, 4.98)	0.864
Kidney, ureter	0.93 (0.40, 2.20)	0.845	0.84 (0.03, 26.63)	0.904
Bladder, other urinary organs	0.94 (0.61, 1.46)	0.776	0.52 (0.14, 1.90)	0.299
Skin, melanoma	1.38 (0.01, 351.13)	0.827	3.51 (0.00, –)	0.824
Brain, central nervous system	0.92 (0.48, 1.77)	0.759	1.23 (0.11, 13.39)	0.836
Thyroid	0.95 (0.62, 1.45)	0.806	0.47 (0.13, 1.61)	0.209
Bone, articular cartilage	1.06 (0.72, 1.56)	0.736	0.53 (0.17, 1.66)	0.255
Connective/soft tissue	–		–	
Lymphoma	1.12 (0.75, 1.67)	0.547	0.79 (0.21, 2.93)	0.690
Multiple myeloma	1.01 (0.63, 1.61)	0.968	0.37 (0.09, 1.45)	0.140
Leukemia	1.01 (0.77, 1.33)	0.917	0.71 (0.30, 1.63)	0.381
Leukemia, childhood (00–14 y)	1.24 (0.77, 1.98)	0.352	0.32 (0.08, 1.29)	0.102
Leukemia, acute non-lymphocytic	1.54 (0.20, 12.06)	0.459	0.26 (0.00, 25.75)	0.335
Leukemia, acute myeloid	0.60 (0.35, 1.04)	0.066	2.14 (0.43, 10.60)	0.323

Educational attainment: proportion of canton residents aged 25 years and older educated at the high school level or above

CI: confidence interval

socioeconomic status, urbanization, sanitation, water quality, health care access, ethnicity, and birthplace [29, 30], while the prevalence of HPV infection varies by sexual behavior, which in turn depends on population migration and social, cultural, religious, and economic factors [31]. Any of these determinants could explain the observed geographic differences in stomach and cervical cancer incidence in the Ecuadorian Amazon region. Furthermore, disparities in cervical cancer incidence and mortality in Latin American countries have been attributed to differential access to cervical cancer screening and treatment [32].

The other findings of Hurtig and San Sebastián [2, 3], including excesses of incident cancers of the rectum, connective/soft tissue, kidney, uterine cervix, and lymph nodes and childhood leukemia, were not confirmed by our study or most studies of oil exploration and production

workers. However, Yang and Zhang [33] observed an excess of leukemia around oil fields in China, and Gazdek et al. [34] reported a significant excess of certain hematopoietic malignancies, albeit not lymphomas or all leukemias combined, in Croatian populations living near oil and natural gas fields.

A key methodological difference that may explain part of the inconsistency in results across studies is our use of cancer mortality rather than incidence data. Hurtig and San Sebastián [2, 3], Yang and Zhang [33], and Gazdek et al. [34] used cancer incidence data, which more accurately reflect the risk of developing disease than cancer mortality data, especially for cancer types with relatively high survival. However, in regions that lack mandatory population-based cancer surveillance, incident cases may be missed and those that are reported may represent a biased sample of total incident cases. For example, Hurtig and San

Sebastián were able to include only incident cancer cases diagnosed in Quito and reported to the National Tumor Registry with a permanent residence in the Amazon region [2, 3, 35]. Suspected cancer cases in the Amazon region are referred to the capital city of Quito for diagnosis and treatment, but the long distance—requiring as much as a 12-hour bus ride—and cultural differences between the Amazon and Quito most likely pose a substantial barrier to many residents of the study area. Therefore, cancer incidence among residents of the Amazon region may be grossly underreported, and cancer cases identified in the National Tumor Registry may differ considerably from unreported cases in terms of disease characteristics, patient attributes, and exposures. For example, it is conceivable that cancer cases in oil-producing areas, compared with those in non-oil-producing areas, have better access to navigable roads and/or transportation, enabling them to travel to Quito for diagnosis and treatment and resulting in overestimated relative risks.

By contrast, our study used mortality data abstracted from death certificates. Mortality rate ratios are unbiased estimates of incidence rate ratios if the exposure of interest does not affect disease survival or reporting. Currently, no evidence shows that proximity to oil exploration and production activities influences cancer survival. Compared with cancer incidence data in the Ecuadorian Amazon region, mortality data are likely to be more complete and less systematically biased. However, the use of death certificate data, especially in developing regions, entails important limitations in data quality and population coverage. First, the accuracy of the recorded cause of death depends on the diagnostic abilities of the responsible medical facility and/or physician. Second, mortality data may be deficient due to incomplete coverage of the civil registration system, leading to under-registration of deaths by an estimated 13.5 % [36] to 30 % [37], and such under-registration may be unequal between oil-producing and non-oil-producing regions. Third, all death records had a cause of death listed, but 25 % of deaths in oil-producing cantons and 28 % in non-oil-producing cantons had “symptoms and ill-defined conditions” identified as the cause of death. Thus, misclassification of causes of death was undoubtedly present, with potential variation across cantons in accordance with degree of development, access to medical care, and other demographic and socioeconomic factors, leading to an unknown impact on the results.

Other differences between our analysis and those of Hurtig and San Sebastián include the definitions of areas with or without oil exploration and production, and methods for estimating the annual population at risk in the study area. We used information on well and oil field locations, drilling dates, and oil field production volumes to characterize the extent of oil exploration and production

activities. By contrast, the sources and methods used by Hurtig and San Sebastián were not clearly specified and resulted in different classifications than ours [2, 3], although our results were similar when using their classification. We used data from the 1990, 2001, and 2010 national censuses and imputed canton-, age-, and sex-specific population denominators for each intercensal year. Hurtig and San Sebastián used population projections for 1992 or 1993, based on the 1990 national census, as denominators for cancer incidence rates in 1985–1998 or 1985–2000. The latter approach almost certainly underestimated post-1990 populations. Based on national census data showing that oil-producing populations grew more quickly than non-oil-producing populations between 1990 and 2001, this approach would have resulted in overestimated relative risks.

Our study and previous investigations of cancer in communities surrounding oil fields [2–4, 33–35, 38] are all limited by their ecologic design, in which exposure status is assigned at the community level. By assuming that all individuals within a given community have the same exposure status, such studies introduce an unknown degree and direction of bias, as associations observed at the community level may not apply at the individual level. Furthermore, ecologic studies such as these have limited information on potential confounders that may explain observed differences in disease rates between populations. Most studies, including ours, have modest numbers of most site-specific cancers, with correspondingly limited statistical power and ability to control for confounding. An additional concern is that none of these studies can account fully for residential migration and therefore could not classify individuals according to the canton in which they resided for the longest duration or at a biologically relevant latency period prior to death. In fact, biologically plausible latency periods between exposure to oil-related contaminants and cancer diagnosis or death are not established. Finally, we were unable to assess the validity and completeness of oil well and oil production data or cancer mortality data. Even if exposure and outcome misclassification were random, however, the resulting bias would not necessarily attenuate the estimated RRs [39–41]. Given these substantial limitations, the reported associations cannot be interpreted as definitively establishing or refuting a causal effect of crude oil on cancer incidence or mortality.

Ideally, studies of the association between residence near oil fields and risk of cancer should use individual-level data on exposure to crude oil and its waste products, as well as abundant data on potential confounders. However, no studies of environmental exposure to oil exploration and production activities have collected such information, and unbiased prospective collection of such data is now

virtually impossible, in the aftermath of immense public scrutiny and controversy concerning oil exploration and production in the Ecuadorian Amazon region, along with close involvement of local organizations in setting the agenda of research in the region [42].

Despite these caveats, our study offers several advantages over previously published studies of health outcomes in the Ecuadorian Amazon region. These strengths include more years of follow-up, allowing for longer latency periods and larger sample sizes; more detailed, quantitative information on oil exploration and production; a more refined approach to data analysis; and adjustment for potential confounding by demographic and socioeconomic factors. In particular, a key advantage of the Poisson regression method over the more conventional SMR method is the ability to accommodate a multi-category or continuous rather than binary exposure variable.

In conclusion, in this extended and enhanced analysis of cancer mortality in the Oriente region of Ecuador from 1990 through 2010, we observed no apparent excess of death from any or all cancers in areas with oil exploration and production activities, compared with areas that had little or no oil-related activity. Given the methodological limitations of this study, our findings do not necessarily indicate that exposure to crude oil and oil-related activities is causally unrelated to any form of cancer. However, our findings provide no evidence to support such a relationship and further demonstrate that in the Ecuadorian Amazon region, residing near oil fields appears not to adversely affect cancer mortality.

Acknowledgments The authors appreciate the technical assistance provided by the Chevron Corporation in identifying oil fields and oil production data. The authors acknowledge Dr. Vanessa Perez and Ms. Lydia Ho from Exponent, Inc., for their assistance in researching the INEC data and preparing the analysis and the manuscript. All authors are employees of Exponent, Inc., an international consulting company. This work was done with financial support from the Chevron Corporation. Neither the Chevron Corporation nor any of its personnel was involved in the conduct of this study or the content of the manuscript.

Conflict of interest The authors do not declare any other competing interests.

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License which permits any use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and the source are credited.

References

1. IARC (1989) IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol 45. Occupational exposures in petroleum refining; crude oil and major petroleum fuels. International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon
2. Hurtig AK, San Sebastián M (2002) Geographical differences in cancer incidence in the Amazon basin of Ecuador in relation to residence near oil fields. *Int J Epidemiol* 31(5):1021–1027
3. Hurtig AK, San Sebastián M (2004) Incidence of childhood leukemia and oil exploitation in the Amazon basin of Ecuador. *Int J Occup Environ Health* 10(3):245–250
4. Kelsh MA, Morimoto L, Lau E (2009) Cancer mortality and oil production in the Amazon Region of Ecuador, 1990–2005. *Int Arch Occup Environ Health* 82(3):381–395. doi:10.1007/s00420-008-0345-x
5. Arana A, Arellano F (2007) Cancer incidence near oilfields in the Amazon basin of Ecuador revisited. *Occup Environ Med* 64(7):490
6. Siemiatycki J, Dewar R, Nadon L, Gerin M, Richardson L, Wacholder S (1987) Associations between several sites of cancer and twelve petroleum-derived liquids. Results from a case-referent study in Montreal. *Scand J Work Environ Health* 13(6):493–504
7. INEC (August 1994) Proyecciones de población por provincias, cantones, áreas, sexo y grupos de edad. Período 1990–2000. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), Quito
8. INEC (August 2004) Proyecciones de población por provincias, cantones, áreas, sexo y grupos de edad. Período 2001–2010. Instituto Nacional de Estadística y Censos (INEC), Quito
9. Petroecuador (various years) Informe Anual 1995, 1996, 1997, 1998, 1999, 2001, 2003. Gerencia de economía y finanzas, planificación corporativa de petroecuador (empresa estatal petroleos del Ecuador), Quito
10. Petroecuador (various years) Producción de crudo. In: Informe Estadístico 1972–2006, 2007, 2008, 2009, 2010. Gerencia de economía y finanzas, planificación corporativa de petroecuador (empresa estatal petroleos del Ecuador), Quito
11. Breslow NE, Day NE (1975) Indirect standardization and multiplicative models for rates, with reference to the age adjustment of cancer incidence and relative frequency data. *J chronic Dis* 28(5–6):289–303
12. Breslow NE, Day NE (eds) (1987) Statistical methods in cancer research. Vo II, The Design and analysis of cohort studies. IARC Scientific Publications No. 82. International Agency for Research on Cancer, Lyon
13. Rothman KJ, Boice JD Jr (1982) Epidemiologic Analysis with a Programmable Calculator, New edn. Epidemiology Resources Inc., Boston, MA
14. Divine BJ, Hartman CM (2000) Update of a study of crude oil production workers 1946–94. *Occup Environ Med* 57(6):411–417
15. Lewis RJ, Schnatter AR, Katz AM, Thompson FS, Murray N, Jorgensen G, Theriault G (2000) Updated mortality among diverse operating segments of a petroleum company. *Occup Environ Med* 57(9):595–604
16. Sim M, Glass D, Cui J, Del Monaco A, Giuliano K, Friesen M, Wood E (2007) Health Watch. The Australian Institute of Petroleum Health Surveillance Program. Thirteenth Report. Department of Epidemiology and Preventive Medicine, Monash Centre for Occupational and Environmental Health, Monash University, Australia
17. Kirkeleit J, Riise T, Borge T, Moen BE, Bratveit M, Christiani DC (2010) Increased risk of oesophageal adenocarcinoma among upstream petroleum workers. *Occup Environ Med* 67(5):335–340. doi:10.1136/oem.2009.046953
18. Huebner WW, Wojcik NC, Jorgensen G, Marcella SP, Nicolich MJ (2009) Mortality patterns and trends among 127,266 U.S.-based men in a petroleum company: update 1979–2000. *J Occup Environ Med/Am College of Occup Environ Med* 51(11):1333–1348. doi:10.1097/JOM.0b013e3181be6c18
19. Huebner WW, Wojcik NC, Jorgensen G, Marcella SP, Nicolich MJ (2010) Mortality patterns and trends among 49,705 U.S.-based women in a petroleum company: update 1979–2000.

- J Occup Environ Med/American College of Occupational and Environmental Medicine 52(1):99–108. doi:[10.1097/JOM.0b013e3181ca0db3](https://doi.org/10.1097/JOM.0b013e3181ca0db3)
20. Atkinson S, Coppock J, Fritschi L, Glass D, Gibbons C, Gray CN, Ikin J, Jolley D, O'Keefe J, Sim M (2001) Lympho-haematopoietic cancer and exposure to benzene in the Australian petroleum industry. Technical report and appendices. Monash University and Deakin University, Australia
21. Gottlieb MS (1980) Lung cancer and the petroleum industry in Louisiana. *Journal of occupational medicine: official publication of the Industrial Medical Association* 22(6):384–388
22. Gottlieb MS, Pickle LW, Blot WJ, Fraumeni JF Jr (1979) Lung cancer in Louisiana: death certificate analysis. *J Natl Cancer Inst* 63(5):1131–1137
23. Sathiakumar N, Delzell E, Cole P, Brill I, Frisch J, Spivey G (1995) A case-control study of leukemia among petroleum workers. *J Occup Environ Med/American College of Occupational and Environmental Medicine* 37(11):1269–1277
24. de Martel C, Ferlay J, Franceschi S, Vignat J, Bray F, Forman D, Plummer M (2012) Global burden of cancers attributable to infections in 2008: a review and synthetic analysis. *Lancet Oncol* 13(6):607–615. doi:[10.1016/s1470-2045\(12\)70137-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(12)70137-7)
25. Manock SR, Kelley PM, Hyams KC, Douce R, Smalligan RD, Watts DM, Sharp TW, Casey JL, Gerin JL, Engle R, Alava-Alprecht A, Martinez CM, Bravo NB, Guevara AG, Russell KL, Mendoza W, Vimos C (2000) An outbreak of fulminant hepatitis delta in the Waorani, an indigenous people of the Amazon basin of Ecuador. *Am J Trop Med Hyg* 63(3–4):209–213
26. Weinbaum CM, Williams I, Mast EE, Wang SA, Finelli L, Wasley A, Neitzel SM, Ward JW (2008) Recommendations for identification and public health management of persons with chronic hepatitis B virus infection. *MMWR Recommendations and reports: Morbidity and mortality weekly report Recommendations and reports/Centers for Disease Control* 57 (RR-8):1–20
27. Gomez NA, Salvador A, Vargas PE, Zapatier JA, Alvarez J (2004) Seroprevalence of *Helicobacter pylori* among the child population of Ecuador. *Rev Gastroenterol Peru: Organo oficial Soc Gastroenterol Peru* 24(3):230–233
28. Tornesello ML, Buonaguro L, Izzo S, Lopez G, Vega X, Maldonado Reyes CF, Buonaguro FM (2008) A pilot study on the distribution of human papillomavirus genotypes and HPV-16 variants in cervical neoplastic lesions from Ecuadorian women. *J Med Virol* 80(11):1959–1965. doi:[10.1002/jmv.21317](https://doi.org/10.1002/jmv.21317)
29. Bruce MG, Maarros HI (2008) Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 13(Suppl 1):1–6. doi:[10.1111/j.1523-5378.2008.00631.x](https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2008.00631.x)
30. Ford AC, Axon AT (2010) Epidemiology of *Helicobacter pylori* infection and public health implications. *Helicobacter* 15(Suppl 1):1–6. doi:[10.1111/j.1523-5378.2010.00779.x](https://doi.org/10.1111/j.1523-5378.2010.00779.x)
31. Bosch FX, Burchell AN, Schiffman M, Giuliano AR, de Sanjose S, Bruni L, Tortolero-Luna G, Kjaer SK, Munoz N (2008) Epidemiology and natural history of human papillomavirus infections and type-specific implications in cervical neoplasia. *Vaccine* 26(Suppl 10):K1–16. doi:[10.1016/j.vaccine.2008.05.064](https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2008.05.064)
32. Villa LL (2012) Cervical Cancer in Latin America and the Caribbean: the problem and the way to solutions. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 21(9):1409–1413. doi:[10.1158/1055-9965.epi-12-0147](https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-12-0147)
33. Yang C, Zhang X (1991) Incidence survey of leukemia in China. *Chin Med Sci J chung-kuo i hsueh k'o hsueh tsa chih/Chin Acad Med Sci* 6(2):65–70
34. Gazdek D, Strnad M, Mustajbegovic J, Nemet-Lojan Z (2007) Lymphohematopoietic malignancies and oil exploitation in Koprivnica-Krizevci County, Croatia. *Int J Occup Environ Health* 13(3):258–267
35. San Sebastián M, Hurtig AK (2004) Cancer among indigenous people in the Amazon Basin of Ecuador, 1985–2000. *Pan Am J Pub Health* 16(5):328–333
36. Merino C, Aguinaga L, Vallejo F (1997) Correction of under-registration of general mortality. *Correo poblacional y de la salud/Centro de Estudios de Poblacion y Paternidad Respon* 5(3):15–19
37. Mathers CD, Fat DM, Inoue M, Rao C, Lopez AD (2005) Counting the dead and what they died from: an assessment of the global status of cause of death data. *Bull World Health Organ* 83(3):171–177. doi:[S0042-96862005000300009](https://doi.org/S0042-96862005000300009)
38. San Sebastián M, Armstrong B, Córdoba JA, Stephens C (2001) Exposures and cancer incidence near oil fields in the Amazon basin of Ecuador. *Occup Environ Med* 58(8):517–522
39. Jurek AM, Greenland S, Maldonado G, Church TR (2005) Proper interpretation of non-differential misclassification effects: expectations vs observations. *Int J Epidemiol* 34(3):680–687. doi:[10.1093/ije/dyi060](https://doi.org/10.1093/ije/dyi060)
40. Thomas DC (1995) Re: when will nondifferential misclassification of an exposure preserve the direction of a trend?'. *Am J Epidemiol* 142(7):782–784
41. Weinberg CR, Unbach DM, Greenland S (1995) Weinberg et al. reply [Letter]. *Am J Epidemiol* 142:784
42. San Sebastián M, Hurtig AK (2005) Oil development and health in the Amazon basin of Ecuador: the popular epidemiology process. *Social science & medicine* (1982) 60 (4):799–807. doi:[10.1016/j.socscimed.2004.06.016](https://doi.org/10.1016/j.socscimed.2004.06.016)