

## ARTICULO ORIGINAL

# Tendencias de la incidencia de cáncer en Uruguay: 2002-2015

## Trends in cancer incidence in Uruguay: 2002 -2015.

Mariela Garau<sup>1,2</sup> , Carina Musetti<sup>2</sup> , Rafael Alonso<sup>1,2</sup> , Enrique Barrios<sup>1,2</sup>   
garaum@urucan.org.uy

1 Universidad de la República, Facultad de Medicina, Departamento de Métodos Cuantitativos. Montevideo, Uruguay, 2 Registro Nacional de Cáncer, Comisión Honoraria de Lucha contra el Cáncer. Montevideo, Uruguay.



## ACCESO ABIERTO

**Citación:** Garau M, Musetti C, Alonso R, Barrios B. Colomb Med (Cali). 2019; 50(4): 224-38. <http://doi.org/10.25100/cm.v50i4.4212>

**Recibido :** 09 Sep 2019

**Revisado :** 17 Nov 2019

**Aceptado :** 26 Dic 2019

**Palabras clave:**

Neoplasias de la vejiga urinaria, Incidencia, Neoplasias estomacales, Tabaco, America Latina, tumor de células germinales testiculares, Neoplasias testiculares, neoplasias de la mama, neoplasias cervicales uterinas, enfermedades no transmisibles, glándula tiroides, carcinoma de células transicionales.

**Keywords:**

Urinary Bladder Neoplasms, incidence, stomach neoplasms, Tobacco, Latin America, Testicular Germ Cell Tumor, Testicular Neoplasms, breast neoplasms, Uterine Cervical Neoplasms, Noncommunicable Diseases, Thyroid Gland, Carcinoma, Transitional Cell

**Copyright:** © 2019. Universidad del Valle.



## RESUMEN

**Introducción:**

Uruguay es el país de Sudamérica que tiene las mayores tasas de incidencia y mortalidad por cáncer. El Registro Nacional de Cáncer recoge los datos de cáncer de todo el país desde 1989 y en las últimas décadas ha alcanzado los más altos estándares de calidad. Este es el primer reporte de tendencias de incidencia de cáncer de Uruguay.

**Métodos:**

Se analizaron los datos de todos los casos de cáncer invasivo diagnosticados entre 2002 y 2015 incluidos en el Registro Nacional de Cáncer y los de once topografías en particular. Se calcularon las tasas de incidencia estandarizada y se analizaron las tendencias utilizando los modelos de regresión de Joinpoint.

**Resultados:**

Las tasas de incidencia de cáncer colorrectal, vejiga y todos los sitios reunidos se mantuvieron estables tanto en hombres como en mujeres. La tasa de incidencia de cáncer de estómago y esófago disminuyeron mientras que las de tiroides y riñón aumentaron. En los hombres, el cáncer de pulmón disminuyó, el cáncer de testículo aumentó y el de próstata aumentó en un lapso inicial y decreció en los últimos años. En las mujeres el cáncer de pulmón aumentó y el de mama se mantuvo estable mientras que el cáncer de cérvix presentó un descenso significativo entre 2005 y 2010 alcanzando una meseta desde entonces.

**Conclusión:**

La dinámica de la incidencia de cáncer es compleja y está afectada no sólo por las políticas de Salud Pública como las campañas de control de tabaco, vacunación y programas de tamizaje sino por los cambios ambientales y de los estilos de vida y la actitud de los médicos respecto a la aplicación de técnicas diagnósticas y terapéuticas. En este trabajo se analizan las tendencias de incidencia en el país y se plantean posibles explicaciones para los cambios and the systolic blood pressure.

**Conflicto de Interés:**

No hay

**Autor de correspondencia:**

Mariela Garau, MD. Brandzen 1961 Of 1201. Montevideo, Uruguay. CP 11200. E-mail: [garaum@urucan.org.uy](mailto:garaum@urucan.org.uy)

## Abstract

**Background:**

Uruguay is the south American country which has the highest cancer incidence and mortality rates. The National Cancer Registry collects data on cancer cases nationwide since 1989 and has reached high quality standards in the last decades. This is the first report on incidence trends.

**Methods:**

Data from the National Cancer Registry of all new cases of invasive cancer from twelve sites diagnosed in 2002-2015 was analyzed. Age-standardized rates were calculated. Trends of incidence rates were analyzed using joinpoint regression models.

**Results:**

For both, men and women, incidence rates trends for all cancer sites, colo-rectal and bladder cancer remained stable. Esophageal and gastric cancers descended while thyroid and kidney cancer incidence increased. In men lung cancer decreased; testicular cancer increased, and prostate cancer increased at the beginning of the period and decreased in the final years. In women, lung cancer increased, breast cancer remained stable and cervical cancer presented a significant decline from 2005 to 2010 and reached a plateau since then.

**Conclusion:**

Cancer incidence dynamics are complex and affected not only by Public Health policies such as tobacco control, vaccination and screening programs, but also by environmental and life style changes and the attitude of the medical community towards the application of diagnostic and therapeutic tools. The aim of this paper is to analyze cancer incidence time trends in the country and provide possible explanations to them.

---

## Contribución del estudio

### 1) Por que se hizo este estudio?

Este estudio se realizó para analizar las tendencias en la incidencia del cáncer en Uruguay.

### 2) Cuales fueron los resultados mas relevantes?

Las tasas estandarizadas de incidencia reflejaron cambios significativos: en hombres, descenso en cáncer de pulmón, ascenso inicial seguido de descenso en cáncer prostático, y aumento en el cáncer de testículo. En mujeres: las tasas aumentaron notablemente en cáncer de pulmón y se mantuvieron estables en cáncer de mama; en cáncer de cervix descendieron entre 2005 y 2010, estabilizándose desde entonces. En ambos sexos se observaron: aumentos en los cánceres de riñón y tiroides, mientras que descensos en cáncer de estómago y esófago.

### 3) Que significan los hallazgos?

En hombres, las tasas estandarizadas de incidencia reflejaron cambios significativos, en hombres: descenso en cáncer de pulmón, ascenso inicial seguido de descenso en cáncer prostático, y aumento en el cáncer de testículo. En mujeres: las tasas aumentaron notablemente en cáncer de pulmón y se mantuvieron estables en cáncer de mama; en cáncer de cervix descendieron entre 2005 y 2010, estabilizándose desde entonces. En ambos sexos se observaron: aumentos en los cánceres de riñón y tiroides, mientras que descensos en cáncer de estómago y esófago.

## Introducción

Uruguay es uno de los países más pequeños de Sudamérica, tanto en lo referente a superficie (175,000 km<sup>2</sup>) como a población. Sin embargo, es el país sudamericano con las mayores tasas de incidencia y mortalidad por cáncer <sup>1</sup>.

Uruguay tenía una población de 3,241,003 habitantes en 2004 <sup>2</sup> y 3,286,314 en 2011 <sup>3</sup> de acuerdo a los censos nacionales. La población es homogénea desde el punto de vista étnico (95% de ascendencia de Europa Occidental) y estable en términos migratorios en el periodo 2002-2015. El país atravesó su transición demoepidemiológica tempranamente en el siglo 20 y actualmente la población es añosa (Fig. 1) conformada por un 14% de personas de 65 años o más en 2011.

En promedio se registran más de 16,000 nuevos casos de cáncer al año y más de 8,000 muertes son causadas por esta enfermedad <sup>4</sup>. El cáncer ha sido la segunda causa de muerte en Uruguay por décadas, constituyendo actualmente casi un cuarto (24.6%) de la totalidad de las muertes en 2017 <sup>5</sup>.

La tasa de incidencia ajustada por edad para el periodo 2011-2015 para todos los cánceres reunidos excluyendo el cáncer de piel no melanoma (TCR) para ambos sexos fue de 256.8 por 100,000 habitantes, cifra cercana a la estimada por la Agencia Internacional para la Investigación en cáncer (IARC) para los países de muy alto desarrollo humano. (HDI) <sup>1</sup>.

Los datos resumidos de mortalidad están disponibles desde 1952 y verdaderas bases de datos existen desde 1990; esto ha posibilitado varios análisis de tendencias de mortalidad por cáncer <sup>4,6</sup>. El presente trabajo constituye el primer análisis de tendencia de incidencia para los principales sitios en el país. Es importante resaltar que tanto las tendencias de mortalidad como las de incidencia proveen información relevante para la comprensión de la dinámica epidemiológica de la mayoría de los cánceres.

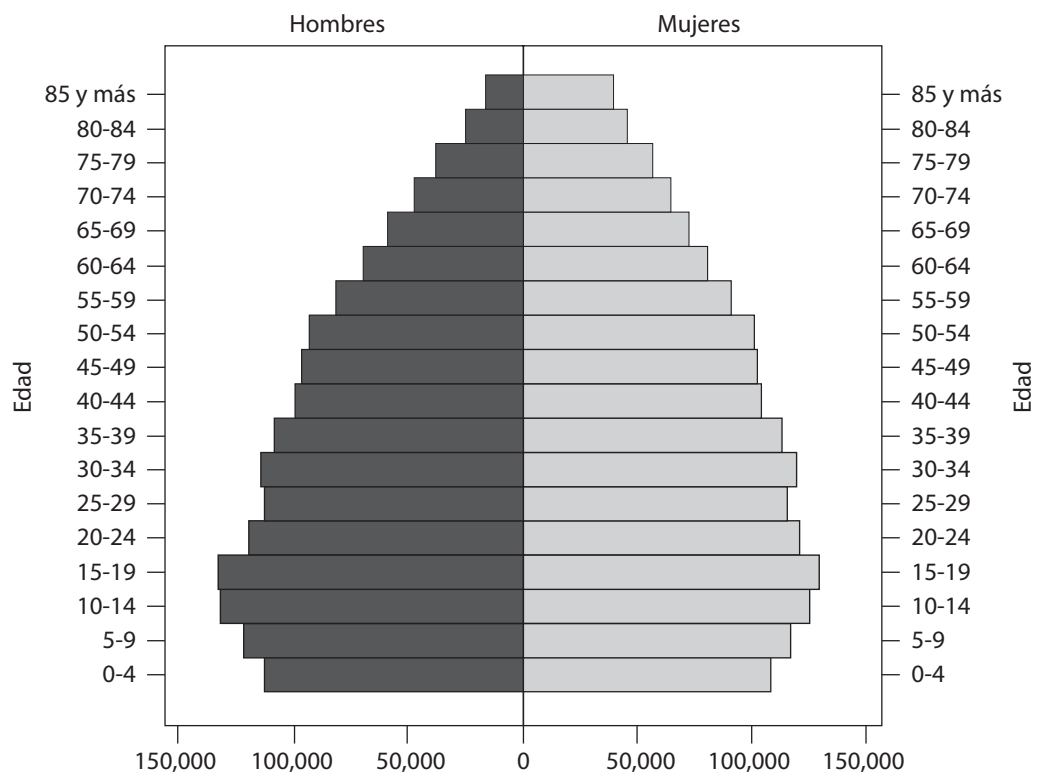


Figura 1. Estructura de población por edad y sexo. Uruguay, 2011. Fuente: Instituto Nacional de Estadística

Para los sitios en los que la enfermedad tiene una alta letalidad como el cáncer de pulmón o de páncreas la diferencia entre la mortalidad y la incidencia es exigua. En otros sitios, ya sea porque operan mejoras bien conocidas en la supervivencia de los pacientes o por el desarrollo de técnicas de diagnóstico más sensibles, las tendencias de incidencia pueden tener cursos muy diferentes de los observados en las tendencias de mortalidad. El informe de tendencias de incidencia de cáncer todavía no es frecuente en América Latina, probablemente porque la mayoría de los registros de cáncer en la región son muy jóvenes, con la excepción del Registro de Cali que ha podido describir la incidencia en esta área urbana desde 1962 y el análisis de tendencias a 30 años de Quito <sup>7-9</sup>.

El objetivo de este artículo es analizar las tendencias recientes de incidencia de cáncer en Uruguay de los sitios más relevantes, a saber, cáncer de mama, próstata, pulmón, colorrecto, riñón, urotelio, estómago, esófago, cuello uterino, tiroides, testículos y el TCR.

## Materiales y Métodos

El Registro Nacional de Cáncer de Uruguay registra la incidencia de cáncer a nivel nacional desde 1991; recopila activamente datos a lo largo del país a través de 30 registradores. El Registro Nacional de Cáncer de Uruguay accede a todos los certificados de defunción del país y registra las muertes por cáncer, vinculándolas a la incidencia correspondiente, cuando ya está registrado. Cuando los casos no estaban registrados previamente y son detectados por el certificado de defunción se buscan en los registros médicos en el proceso conocido como “trace back”. Se verifica que los nuevos casos no están duplicados y se codifican de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología 3ed (ICD-O-3) <sup>10</sup> (se usó ICD-O-1 hasta 2005). Se siguen las reglas de IARC para los primarios múltiples. Los procedimientos de control de calidad se realizan tanto manual como automáticamente a través de los programas de verificación y conversión IARC / IACR <sup>11</sup> y software propio del Registro Nacional de Cáncer de Uruguay.

Los datos del Registro Nacional de Cáncer han sido incluidos en Cancer Incidence in Five Continents X and XI alcanzando los más altos estándares de calidad según la IARC <sup>12-14</sup>. En cuanto a los indicadores de calidad, el porcentaje de casos con verificación morfológica fue de 78% en hombres y 82% en mujeres y el porcentaje de registros obtenidos únicamente a partir del certificado de defunción fue de 10.1% en hombres y 8.8% en mujeres. No hubo casos con edad desconocida. El porcentaje de cánceres pobremente definidos fue 5% (Sitio desconocido y sitio primario no específico, C76 y C80) <sup>13</sup>.

Se analizaron todos los casos de neoplasias invasivas recogidos por el Registro Nacional de Cáncer de Uruguay para los años 2002 a 2015. Además, se realizó un análisis específico de los casos de sitios que presentan la mayor incidencia. Se describen las tendencias de incidencia de las 12 localizaciones más relevantes, correspondientes a los códigos C50 (mama femenina), C61 (próstata), C33-C34 (pulmón), C18-C21 (colon, recto y ano), C64-C65 (riñón y pelvis renal), C66-C68 (vejiga, uretra y uréter), C16 (estómago), C15 (esófago), C53 (cervix uterino), C73 (tiroides), C62 (testículo) y todos los cánceres reunidos (TCR) excluyendo piel no melanoma.

Las personas-tiempo en riesgo fueron estimadas por interpolación lineal utilizando los datos censales de 1996, 2004 y 2011 <sup>2,3,15</sup>. Se calcularon las tasas de incidencia ajustada por edad por el método directo, usando como estándar la población mundial <sup>16</sup>. Las tasas se expresan por 100,000 personas-año. Se utilizaron modelos de regresión de Joinpoint para identificar puntos de cambio en la tendencia de incidencia, utilizando el software públicamente accesible Joinpoint versión 4.7 del Surveillance Research Program of the US National Cancer Institute <sup>17,18</sup>. En el análisis de Joinpoint se usan los años como variable independiente y se identifican segmentos de la tendencia log lineal definidos por puntos en los que hay un cambio significativo de la pendiente (joinpoints). Así se obtiene el porcentaje de cambio anual que

**Tabla 1.** Tasas de incidencia estandarizada y resultado del análisis de Joinpoint para el periodo 2002-2015 en Uruguay. Mujeres.

	Tasa de incidencia estandarizada (por 100,000 personas-año)		Periodo		PCA	PCA IC 95%
	2002	2015	2002	2015		
Esófago(C15)	3.0	1.7	2002	2015	-3.7*	-5.4;-2.0
Estómago (C16)	6.7	5.5	2002	2015	-1.7*	-2.8;-0.5
Colorrecto(C18-C21)	24.9	27.5	2002	2015	0.3	-0.3;1.0
Pulmón (C33-C34)	8.7	14.0	2002	2015	3.3*	2.3;4.3
Riñón (C64-C65)	6.0	7.8	2002	2015	2.8*	1.4;4.2
Urotelio (C66-C68)	3.0	2.5	2002	2015	-0.4	-2.5;1.8
Tiroides (C73)	4.7	14.6	2002	2015	8.7*	6.7;10.8
Mama (C50)	77.3	71.1	2002	2015	-0.3	-0.9;0.2
Cervix (C53)	17.6	14.8	2002	2005	2.4	-4.4;9.7
			2005	2010	-5.1*	-9.3;-0.7
			2010	2015	0.0	-3.3;3.3
TCR†	228.6	232.3	2002	2015	0.0	-0.4;0.4

†Todos los cánceres reunidos (excluyendo cáncer de piel no melanoma) \* El porcentaje de cambio anual (PCA) estimado es significativamente distinto de 0, test bilateral, valor  $p < 0.05$

representa el crecimiento o decrecimiento promedio de las tasas por año para el período especificado. Se consideró que la tendencia mostraba un aumento o disminución únicamente cuando el porcentaje de cambio anual era significativamente distinto de cero (valor  $p < 0.05$  para el test bilateral), en los demás casos se consideró que la tasa era “estable”.

Con el objetivo de representar gráficamente, a partir de los diagramas de dispersión de las tasas de incidencia por año se crearon curvas suavizadas con el método *Locally Weighted Scatterplot Smoothing* (LOWESS). Se utilizó un ancho de banda de 0.4 de forma que el 40% de los datos fue utilizado para el “suavizado” en cada punto. El análisis estadístico se hizo con STATA (version 15) y R (version 3.3.1).

## Resultados

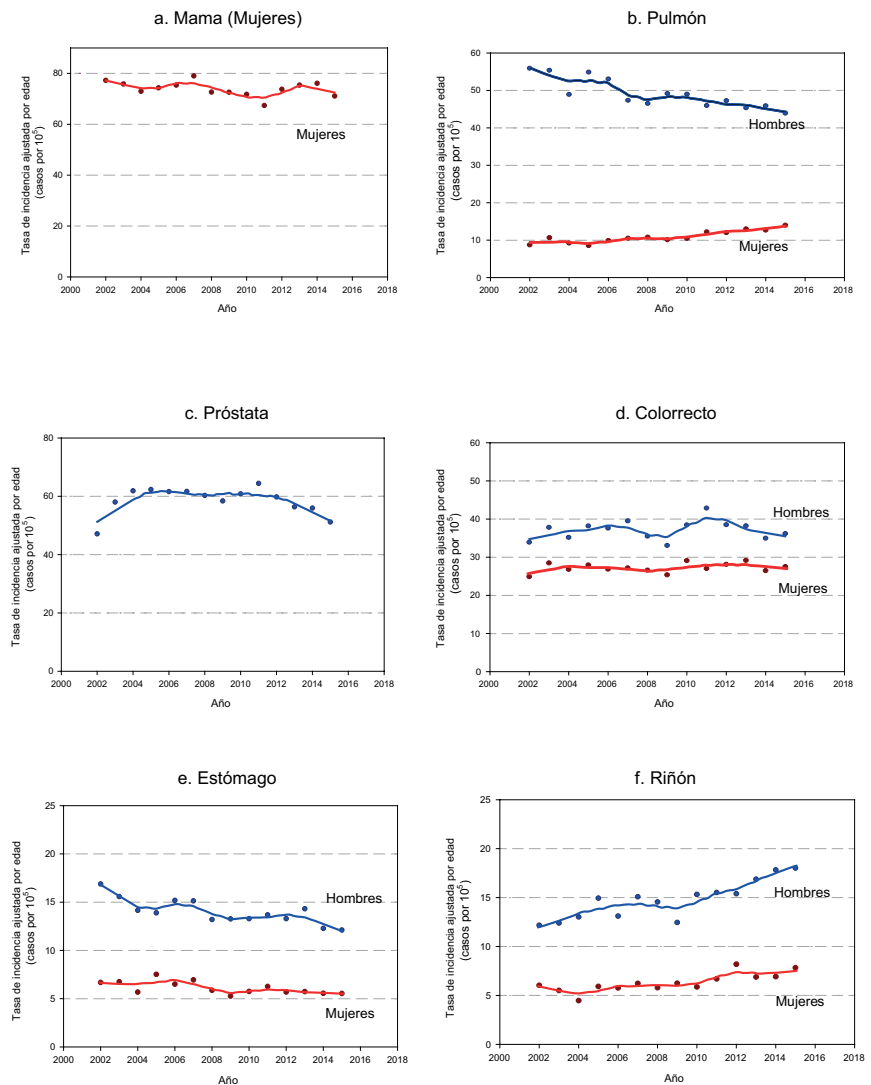
Se presentan las tasas de incidencia ajustada por edad al inicio y al final del período para cada sitio en la Tabla 1. En la Tabla 2 se presenta la información resumida de los porcentajes de cambio anual para los doce sitios analizados para hombres y mujeres en el período estudiado. Las tendencias temporales para cada sitio se muestran en los gráficos de las Figuras 2 y 3.

Las tasas de incidencia ajustada por edad para el TCR permanecen estables a lo largo del período para hombres y mujeres. En hombres se observa un descenso en las tasas de

**Tabla 2.** Tasas de incidencia estandarizada y resultado del análisis de Joinpoint para el periodo 2002-2015 en Uruguay. Hombres.

	Tasa de incidencia estandarizada (por 100.000 personas-año)		Periodo		PCA	PCA IC95%
	2002	2015	2002	2015		
Esófago(C15)	12.2	7.1	2002	2015	-4.8*	-6.4;-3.2
Estómago (C16)	16.9	12.1	2002	2015	-1.8*	-2.6;-0.9
Colorrecto(C18-C21)	33.9	36.1	2002	2015	0.3	-0.7;1.3
Pulmón (C33-C34)	55.9	43.9	2002	2015	-1.7*	-2.3;-1.1
Riñón (C64-C65)	12.2	18.0	2002	2015	2.8*	1.8;3.8
Urotelio (C66-C68)	17.9	13.3	2002	2015	-0.2	-1.4;1.0
Tiroides (C73)	1.5	2.6	2002	2015	7.3*	4.6;10.0
Próstata (C61)	47.1	51.2	2002	2004	12.8*	4.7;21.5
			2004	2011	-0.1	-1.3;1.1
			2011	2015	-4.0*	-6.1;-1.8
Testículo (C62)	5.1	7.6	2002	2015	3.3	2.3;4.4
TCR†	300.0	279.2	2002	2015	-0.5	-1.1;0

†Todos los cánceres reunidos (excluyendo cáncer de piel no melanoma) \* El porcentaje de cambio anual (PCA) estimado es significativamente distinto de 0, test bilateral, valor  $p < 0.05$ .



**Figura 2.** Tendencias de cáncer en Uruguay, 2002-2015. a. Mama b. Pulmón c. Próstata d. Colorrecto e. Estómago f. Riñón

incidencia ajustada por edad de cáncer de esófago, estómago y pulmón y un incremento en las tasas de incidencia ajustada por edad para cáncer de riñón, tiroides y testículo. El cáncer de colo-recto y los tumores uroteliales permanecen sin cambios significativos. En cuanto al cáncer de próstata, las tasas de incidencia ajustada por edad aumentan hasta 2004, se estabilizan entre 2004 y 2011 y descienden desde entonces hasta el final del período.

En las mujeres; las tasas de incidencia ajustada por edad para cáncer de esófago y estómago también descienden, aunque con pendientes menos pronunciadas que en hombres. También se observa un aumento en las tasas de incidencia ajustada por edad para riñón y tiroides. A diferencia de sus contrapartes masculinas, las tasas de incidencia ajustada por edad para cáncer de pulmón aumentan de forma pronunciada en las uruguayas. Los tumores de mama, colo-recto y uroteliales se mantienen con tasas estables. En cuanto al cáncer de cérvix, las tasas de incidencia ajustada por edad permanecen estables hasta el año 2005, presentan un descenso significativo entre 2005 y 2010 y desde entonces se mantienen sin cambios significativos.

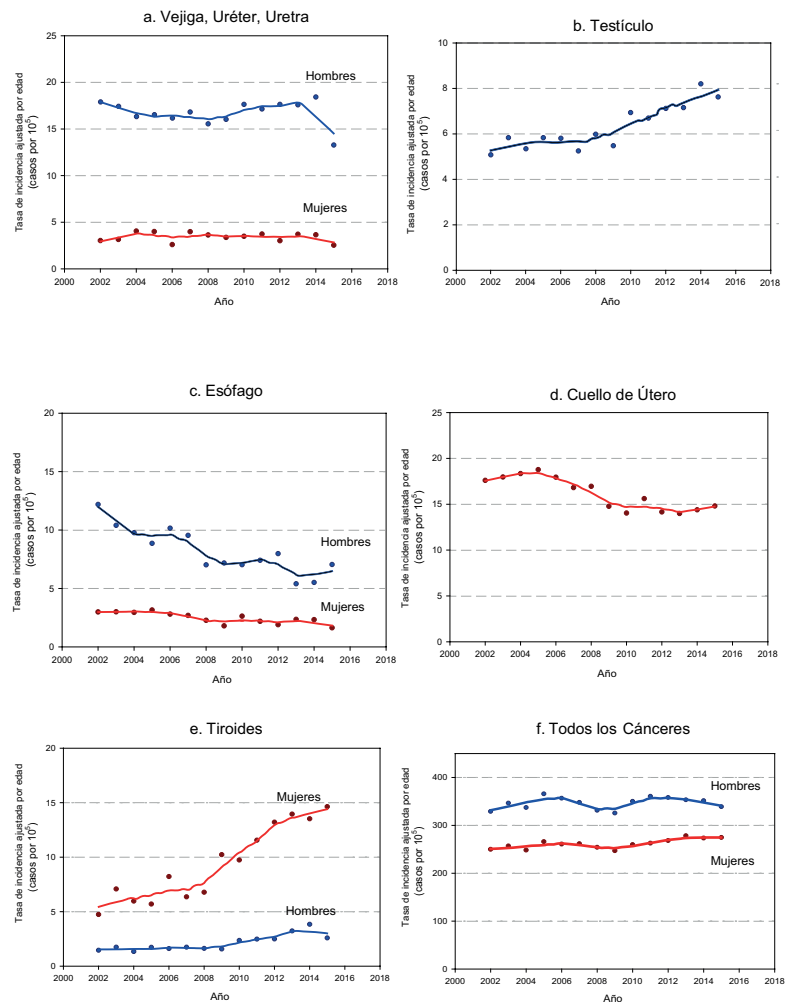


Figura 3. Tendencias de la incidencia de cáncer en Uruguay. 2002-2015. a. Cánceres uroteliales b. Testículo c. Esófago d. Cervix e. Tiroides f. Todos los cánceres reunidos

## Discusión

### Cáncer de mama femenino

El cáncer de mama ha sido, durante los últimos 50 años, por lejos, la principal causa de muerte por neoplasias malignas en las mujeres uruguayas, y la patología oncológica más frecuentemente diagnosticada, exceptuando el TCR<sup>6</sup>. Las tasas de incidencia de cáncer de mama crecen en la mayor parte de los países, aunque en aquellos con alto IDH ya alcanzaron un pico y comienzan a descender<sup>19</sup>. En Uruguay la tendencia temporal muestra estabilidad en las tasas de incidencia, a diferencia de las tasas de mortalidad que descienden 1% anual desde 1990<sup>4</sup>. Los importantes avances en el tratamiento de la enfermedad en los últimos años, y el acceso universal en Uruguay a muchos de estas nuevas terapias como el bloqueo de her2 probablemente expliquen (al menos en parte) la tendencia descendente de la mortalidad. Por otra parte; desde 2006 se están implementando políticas dirigidas a mejorar la cobertura del tamizaje mamográfico, tales como el acceso gratuito al examen en mujeres de 50 a 69 años y la obligatoriedad por ley a los empleadores de brindar a las mujeres un día de licencia paga para la realización de la mamografía<sup>20</sup>. Si estas estrategias tienen éxito y se logra ampliar la cobertura, es de esperarse un aumento en la detección de carcinomas *in situ* y posiblemente un descenso en las tasas de incidencia de cáncer de mama invasor en el futuro.



### Cáncer de Pulmón

En Uruguay, el cáncer de pulmón es en los hombres el segundo tumor maligno más frecuentemente diagnosticado y la primera causa de mortalidad por cáncer. En las mujeres, ocupa el quinto lugar en incidencia, pero en los últimos años alcanzó el tercer puesto en mortalidad <sup>21</sup>. Al examinar las tendencias temporales de las tasas de incidencia, se observa que las mismas son divergentes en ambos sexos: en los hombres el descenso es sostenido desde principios de los 2000, mientras el incremento en las mujeres es pronunciado. Las tendencias temporales del cáncer de pulmón están fuertemente asociadas con el desarrollo de la epidemia del tabaco, con una latencia de unas tres décadas <sup>22</sup>. En análisis previos, utilizando modelos de edad-período-cohorte, las tendencias de la incidencia se explican fundamentalmente por un efecto de cohorte <sup>23,24</sup>. Esto significa que las sucesivas cohortes de hombres y mujeres, con exposiciones crecientes al tabaco, contribuyen progresivamente al incremento en las tasas ajustadas de incidencia de cáncer de pulmón con algunas décadas de retraso, debido a la latencia en la expresión clínica. Recientemente utilizando estos modelos, analizamos la dinámica de las tendencias en Uruguay y obtuvimos resultados similares: el descenso en las tasas específicas en las cohortes más recientes se traduce en un descenso en las tasas globales en hombres. En las mujeres, las cohortes sucesivas se comportan en la forma opuesta: con un incremento en las tasas específicas de las cohortes más jóvenes comparadas con las mayores. Sin embargo, al analizar las cohortes más recientes, parecerían esbozar un patrón específico de descenso. A pesar del pequeño número de casos de estas cohortes que nos obligan a ser cautelosos, si esta tendencia se confirmase en los próximos años, podríamos predecir una atenuación en la carga de enfermedad en el futuro <sup>25,26</sup>. Otro elemento que apoyaría este pronóstico, es el descenso en la prevalencia de fumadores entre los jóvenes, como se ha observado en las sucesivas rondas en Uruguay de la Encuesta Global de Tabaco en Adultos <sup>27,28</sup>. Pensamos que con estos resultados podemos ser razonablemente optimistas en cuanto a una futura caída de las tasas de incidencia ajustada por edad en mujeres, similar a lo observado en hombres.

### Cáncer de próstata

En los últimos 15 años, el cáncer de próstata ha sido el tumor maligno más frecuentemente diagnosticado en los hombres uruguayos. Las tendencias temporales de las tasas de incidencia presentaron tres etapas diferentes. Al inicio del período (2002-2004), se observa un incremento. Pensamos que en realidad corresponde al final de un período más largo de aumento de las tasas de incidencia, que comenzó con la aplicación masiva de la dosificación del antígeno prostático específico. La segunda etapa muestra una estabilización en las tasas de incidencia ajustada por edad; que finalmente comienzan a decrecer a partir de 2011. Es probable que estas últimas etapas respondan a una actitud más conservadora del cuerpo médico, en cuanto a la aplicación rutinaria de la dosificación de antígeno prostático específico en hombres sanos. Un patrón similar en las tendencias, con un pico, seguido de una meseta y posterior descenso también se observa en países desarrollados desde hace algunas décadas. El SEER por ejemplo, reporta que en EEUU se alcanzó un máximo en las tasas de incidencia ajustada por edad a mediados de los noventa, seguidos de una meseta y finalmente un descenso muy marcado (6.5% anual) desde el 2007 <sup>29</sup>.

### Cáncer colo-rectal

Las tasas de incidencia y mortalidad de CCR presentan muy importante variabilidad alrededor del mundo, con tasas hasta 10 veces más altas cuando se comparan los países de con más alto IDH; comparado con los de IDH más bajo. Sin embargo, en estos últimos se observa un importante aumento de las tasas de incidencia ajustada por edad, consistente con cambios en el estilo de vida <sup>30</sup>. Las tasas de incidencia ajustada por edad de Uruguay están en el quintil más alto a nivel mundial. Tanto en hombres como en mujeres se encuentra dentro de los tres primeros lugares en incidencia dentro de los tumores malignos. Al analizar las tendencias temporales se observa a lo largo del período, estabilización de las tasas de incidencia ajustada por edad para ambos sexos. Los factores de riesgo para CCR, tales como obesidad, estilo de vida sedentario y consumo de carnes rojas, presentan en la población uruguayaya alta prevalencia <sup>27,28</sup>. Por otra parte, se implementaron Guías de Detección Precoz y Programas



de Tamizaje para detectar lesiones premalignas; pero la adherencia de la población a estos programas sigue siendo baja. Continuar el trabajo en prevención primaria y secundaria es por lo tanto fundamental para lograr alguna reducción en las tasas de incidencia ajustada por edad.

### Cáncer de estómago

Las tasas de incidencia ajustada por edad de cáncer gástrico han descendido en el período analizado, tanto para hombres como para mujeres, pero es probable que esta tendencia descendente haya iniciado varias décadas antes. Se trata de una patología de alta letalidad; por lo que es esperable que las tendencias de la incidencia acompañen las de mortalidad; y en la que el descenso en las últimas se ha documentado desde la década de 1950<sup>6</sup>. Este descenso en la mortalidad en la segunda mitad del siglo pasado, se atribuyó fundamentalmente a la introducción masiva de los refrigeradores domésticos y en consecuencia a cambios en las técnicas de preservación de alimentos y mejoras en la higiene. En el período más reciente, la disminución a nivel global de las tasas de incidencia ajustada por edad está más probablemente vinculada con las estrategias de diagnóstico y erradicación de la infección por *Helicobacter pylori* que representa el principal factor de identificado hasta el momento<sup>31</sup>. Una mayor sensibilización de la comunidad médica hacia la detección y tratamiento de la infección así como la promoción de estilos de vida saludables, dirigidos a la cesación de tabaquismo, disminución de la prevalencia de sobrepeso y obesidad, disminución del consumo de alimentos procesados e incremento del consumo de frutas y vegetales, son algunas de las medidas orientadas a profundizar las tendencias descendentes de las tasas observadas.

### Cáncer de riñón

A nivel mundial, el cáncer renal es de dos a tres veces más frecuente en hombres que en mujeres y las tasas de incidencia ajustada por edad de los países más desarrolladas son el triple que las de los menos desarrollados. Uruguay se sitúa en el quintil más alto de incidencia para ambos sexos<sup>1</sup>. Se observa un incremento muy marcado en las tasas globalmente, siendo más evidente en Norteamérica, Europa y algunos países asiáticos<sup>33-35</sup>. Este fenómeno se atribuyó parcialmente al sobrediagnóstico en algunas poblaciones<sup>36</sup>, pero también debe considerarse un incremento real en la incidencia. En EEUU, se observa un aumento preocupante en el diagnóstico de carcinoma de células renales entre personas de 22 a 39 años<sup>37</sup>. En Uruguay el cáncer de riñón se encuentra entre los sitios que presentan mayor incremento en las tasas de incidencia. También se describe un incremento en las tasas de mortalidad en el país<sup>2</sup>. Según estudios europeos, la fracción de riesgo atribuible al sobrepeso y la obesidad, cuya prevalencia se incrementa en forma alarmante en muchos países incluido Uruguay (27,28,39) podría ser hasta un 25%<sup>38</sup>.

### Carcinomas uroteliales

Las tasas de incidencia en los hombres uruguayos se aproximan a la de EEUU y Canadá, pero duplica la de los países vecinos. Esta diferencia respecto a la región no se observa en las mujeres<sup>1</sup>. La tendencia temporal para las tasas de incidencia ajustada por edad se han mantenido estables en el período estudiado, tanto para hombres como para mujeres. La mortalidad en los hombres desciende en forma lenta pero sostenida desde 1990 (porcentaje de cambio anual -0.6; CI 95% -1.1,-0.3)<sup>4</sup>. Se observan patrones similares en los países del sur de Europa, que presentan incremento de la incidencia y descenso de la mortalidad<sup>40,41</sup>. Una explicación posible es una proporción aumentada de tumores no musculo invasivos entre los casos incidentes.

### Cáncer de testículo

Aunque el número de casos es relativamente bajo, comparado con otros sitios, la relevancia de esta patología radica en el que afecta fundamentalmente a niños, adolescentes y hombres menores de 50 años. En Uruguay las tasas de incidencia ajustada por edad han aumentado en forma sostenida, ubicando a esta patología entre los diez sitios con mayor incidencia en hombres en los últimos años. A nivel global, nuestro país se ubica en el quintil más alto de

incidencia, junto a países europeos, EEUU, Canadá, Australia y Argentina <sup>1</sup>. En muchos de estos países se han reportado aumentos en la incidencia durante la segunda mitad del siglo XX <sup>42</sup>. Estas tendencias se mantienen al comienzo del siglo XXI, aunque se observa una desaceleración, fundamentalmente en los países afectados por las tasas más elevadas como Dinamarca e Islandia <sup>43</sup>. Una observación frecuente en los países con mayores tasas de incidencia ajustada por edad es un descenso en la fertilidad masculina, observada en las últimas décadas <sup>44,45</sup>. Algunos estudios sugieren una relación entre el riesgo de cáncer testicular y la infertilidad masculina <sup>46,47</sup>. La tasa de fertilidad global en nuestro país es baja y ha descendido en las últimas décadas (1.88 hijos por mujer en 2018) <sup>48</sup> pero no contamos con datos específicos sobre la incidencia de infertilidad masculina. El acceso extendido a los tratamientos de fertilidad y la creación en los últimos años de una base de datos nacional con datos sobre parejas infértiles, abre la posibilidad en un futuro de vincular esa información con los datos de incidencia de cáncer. Otra posible línea de investigación podría ser el uso de Cannabis como factor de riesgo para cáncer testicular. Evidencia reciente sugiere que el uso prolongado y regular de TCH podría ser un factor de riesgo para el desarrollo de tumores de células germinales; en especial las variantes no seminomatosas <sup>49,50</sup>. En las dos últimas décadas se ha registrado un incremento en el uso de marihuana en el país, que eventualmente podría verse influido por la regulación del mercado del Cannabis desde 2015 <sup>51</sup>.

### Cáncer de esófago

Históricamente Uruguay se caracterizó dentro de la región por sus altas tasas de incidencia ajustada por edad de cáncer de esófago, en particular en los hombres. En el período de estudio se observa un marcado descenso de las tasas tanto para hombres como para mujeres. A nivel global, más del 98% de los tumores del esófago son carcinomas escamocelulares y adenocarcinomas <sup>55</sup> aunque la proporción de ambos subtipos es heterogénea cuando se comparan diversas áreas geográficas.

Para las áreas con más altas tasas de incidencia ajustada por edad, el tipo más común es el carcinoma escamocelular de los segmentos proximales del esófago; mientras los adenocarcinomas del tercio inferior y la unión gastro-esofágica son la forma histológica más frecuente en las áreas de baja incidencia. Estos patrones reflejan la distribución de los factores de riesgo asociados a cada histología. Los factores de riesgo más importantes para los carcinomas escamocelulares, son el consumo de alcohol y tabaco, así como el daño térmico causado por el consumo de líquidos muy calientes, principalmente infusiones (té, mate). Para el adenocarcinomas; el tabaco también es un factor de riesgo relevante, así como el sobrepeso, la obesidad y la presencia de Reflujo Gastro Esofágico <sup>52-54,56</sup>.

La asociación del cáncer de esófago con el daño térmico se ha propuesto a partir de la observación de muy altas tasas de incidencia y mortalidad en países como Iran donde el consumo de té se hace a elevadísimas temperaturas <sup>56</sup>. El Mate, infusión de *Ilex Paraguayensis* tradicionalmente consumida en Argentina, sur de Brasil, Uruguay y Paraguay, también se ha estudiado como factor de riesgo para cáncer de esófago, así como otros tumores malignos, en especial los de la vía aerodigestiva superior, así como los de vejiga y riñón <sup>57-60</sup>. Con la excepción de Paraguay, donde la infusión se consume fría (Tereré), en el resto de los países mencionados el consumo se realiza a muy elevadas temperaturas. En varios estudios, la mayoría con metodología de casos y controles, mostraron asociación significativa entre el riesgo de desarrollar la enfermedad y el consumo de mate <sup>58,60</sup>. Se han propuesto dos posibles mecanismos de carcinogénesis vinculados a este agente; por un lado, el daño térmico sobre las membranas mucosas expuestas a elevadas temperaturas y por otro la presencia en la infusión de Hidrocarburos Aromáticos Policíclicos (HAP), en particular el Benzopireno. Este tema se estudió y se sigue estudiando intensamente en nuestro medio, tanto a nivel experimental como epidemiológico <sup>60-62</sup>. La monografía de 1991 de la IARC referida al posible efecto carcinogénico de las xantinas (café, té, mate, metilxantinas) descartó el efecto carcinogénico de mate per se; ubicándolo en el Grupo 3 de los carcinógenos (no clasificable respecto a su carcinogenicidad en humanos) y a la infusión caliente de mate en el grupo 2A (probablemente carcinogénico en humanos) <sup>58</sup>. Un comité de expertos de la IARC que revisó la evidencia más recientemente, enfatizó el rol del daño térmico, profundizando en los mecanismos patológicos y

moleculares involucrados. Sin embargo, la clasificación del mate como carcinógeno en humanos no fue modificada<sup>63</sup>.

Sería de interés al interpretar las tendencias temporales de cáncer de esófago, analizar el comportamiento del carcinoma escamocelular y adenocarcinomas. Esto se ve dificultado por contar con una proporción relativamente baja de casos con verificación morfológica, fundamentalmente al inicio del período. Sin embargo, de la evolución del cociente carcinomas escamocelulares / adenocarcinomas podemos inferir que el descenso de las tasas de incidencia ajustada por edad para el cáncer de esófago en nuestro país está explicado fundamentalmente por el descenso de los carcinomas escamocelulares, fundamentalmente en hombres (datos no publicados); similar a lo observado a nivel global<sup>64,65</sup>.

### Cáncer de cuello de útero

Debido a la estrecha relación que presenta el cáncer cérvico-uterino con la infección por el Virus de Papiloma Humano y variables asociadas con dicha infección, esta patología se asocia fuertemente con la inequidad social. Afecta fundamentalmente a mujeres de países con bajos y medianos ingresos, pero también a la población más pobre de los países con altos ingresos<sup>32</sup>. A nivel global la incidencia de cáncer de cervix ha descendido en los últimos 30 años, no solo en los países más ricos, sino también en países más pobres en los que han mejorado las condiciones generales de vida<sup>66</sup>. Las tasas de incidencia ajustada por edad en Uruguay están en una situación intermedia en el contexto global, ocupando el tercer quintil. Es el tercer tumor maligno más frecuentemente diagnosticado en mujeres, solamente superado por cáncer de mama y colon, y se ubica en el quinto lugar en mortalidad. Las tasas de incidencia ajustada por edad en Uruguay descendieron en forma sostenida entre 2005 y 2010, alcanzando una meseta entre 2010 y 2015. Las tasas de mortalidad por otro lado han disminuido en forma sostenida desde 1998 (PCA -1.5)<sup>4</sup>

En Uruguay existe un Programa de Prevención de Cáncer Cervical basado en la prueba de Papanicolau desde 1994, al que se han realizado importantes mejoras en el período más reciente. En 2006 se expandió el acceso a escala nacional y fue en ese momento en que se implementaron estrategias similares a las descritas para el tamizaje mamográfico del cáncer de mama, con el objetivo de mejorar el acceso y superar eventuales barreras económicas y sociales<sup>67</sup>. Comparado con el cáncer de mama y otras neoplasias, los tratamientos para cáncer cervical se han modificado menos en las últimas dos décadas. Por ese motivo pensamos que la estabilización de las tasas de incidencia observadas; concomitantemente con una disminución en la tasa de mortalidad refleja una mejora en la detección de la enfermedad en etapas tempranas y probablemente un sesgo temporal vinculado a las políticas descritas más arriba.

Desde 2009 está disponible en el país la vacunación contra el VPH y desde el 2012 es ofrecida en forma gratuita a todas las niñas de 11 a 12 años. En 2019 comienza la vacunación de niños de la misma edad. Sería razonable esperar que el impacto de estas medidas se traduzca en descensos más significativos de las tasas en los próximos años.

Otro factor a considerar en el análisis de las tendencias de cáncer cervical es el número de hijos por mujer, dado que la multiparidad se asocia al riesgo de lesiones premalignas y cáncer en mujeres infectadas por VPH<sup>68</sup>. Las tasas de fertilidad en Uruguay muestran un marcado descenso de 3 en 1970-75 a 2 en 2010-2015<sup>69</sup>.

### Cáncer de tiroides

Hasta hace algunos años se trataba de una patología relativamente infrecuente. Sin embargo, en las últimas décadas hemos presenciado un incremento inesperado de las tasas de incidencia ajustada por edad a nivel mundial, fundamentalmente a expensas del carcinoma papilar en mujeres jóvenes. La causa subyacente a este incremento, no está completamente aclarada. Algunos eventos no vinculados, podrían formar parte de la explicación. Varios investigadores señalan que el incremento en las tasas de carcinoma papilar se observa fundamentalmente en países donde se implementó la suplementación nutricional con yodo<sup>70</sup>.

Por otro lado, el aumento en la incidencia se podría atribuir en parte al uso extensivo del diagnóstico por ultrasonido. Un ejemplo de esto es la República de Corea, donde siguiendo la implementación de un programa de tamizaje agresivo, las tasas de incidencia ajustada por edad alcanzaron los 88.6 casos por 100<sup>71,72</sup>. Las tasas de mortalidad en Uruguay son extremadamente bajas para ambos sexos (0.35 en hombres y 0.31 en mujeres para el período 2009-2013); estables en hombres y descendiendo en mujeres (porcentaje de cambio anual para el período 1990-2016: -1.8)<sup>4</sup>. Aunque formalmente no se ha implementado un programa de tamizaje, la amplia disponibilidad del diagnóstico por ultrasonido, y aún más importante, una mayor exhaustividad de los profesionales de la salud para pesquisar esta patología sean probablemente algunas de las razones que expliquen el marcado incremento en la incidencia observado en el período de estudio.

### Todos los cánceres reunidos (TCR)

Las tasas de incidencia ajustada por edad para el TCR permanecen estables a lo largo del período tanto para hombres como para mujeres, aunque las dinámicas subyacentes son más complejas. En los hombres, el descenso en las tasas de incidencia ajustada por edad para cáncer de pulmón se ven balanceadas por un incremento en el cáncer de próstata al inicio del período. La incidencia de cáncer renal y urotelial aumentaron, pero el efecto se contrarresta con un descenso de las tasas de incidencia ajustada por edad del cáncer de esófago y estómago. En las mujeres, el descenso en las tasas de incidencia de cáncer de cérvix, esófago y estómago, queda parcialmente enmascarado por el aumento de las tasas de incidencia ajustada por edad de cáncer de tiroides, pulmón y riñón. De estos el más preocupante por su alta letalidad es sin duda el cáncer de pulmón.

## Conclusiones

El análisis de las tendencias de incidencia podría proveer información relevante que mejore la comprensión de las causas de estas patologías, evaluar las acciones realizadas para reducir la carga de enfermedad y orientar nuevas Políticas de Salud Pública, así como cambios en el estilo de vida y prácticas de los profesionales de la salud. También puede señalar la dirección de futuras líneas de investigación en relación a factores de riesgo conocidos o sospechados.

Aunque el hecho de incluir un período de 14 años determina que este análisis presente algunas limitaciones, el objetivo de este artículo es proveer una aproximación a la comprensión de los cambios en las dinámicas del cáncer observado al comienzo del siglo XXI. Otro aspecto interesante es la posibilidad de evaluar tendencias de incidencia de cáncer para un país latinoamericano a escala nacional. Como se señaló anteriormente, las características demográficas de Uruguay son algo diferentes a la mayor parte de los países de la región. Uruguay inició su transición demográfica bastante antes que los países vecinos, por lo que la caracterización de las dinámicas de su perfil epidemiológico, en particular para las Enfermedades Crónicas No Transmisibles (ECNT) podría ser útil para anticipar eventos y desafíos que podrían experimentar otros países de la región en un futuro cercano.

## Referencias

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2018. Cited: 2019 Jul 27. Available from: <https://gco.iarc.fr/>
2. Instituto Nacional de Estadística. Censo 2004 Fase I; 2005. Cited: 2016 Nov 8. Available from: <http://www.ine.gub.uy/web/guest/censo-2004-fase-i>
3. Instituto Nacional de Estadística. Censos 2011; 2012. Cited: 2016 Oct 5. Available from: <http://www.ine.gub.uy/censos-2011>
4. Comisión Honoraria de Lucha contra el cáncer. Registro Nacional de Cáncer; 2019. Cited: 2019 Apr 11. Available from: <https://www.comisioncancer.org.uy/categoria/Registro-Nacional-de-Cancer-14>

5. Ministerio de Salud. Estadísticas Vitales. cited: 2017 May 16. Available from: <http://www.msp.gub.uy/EstVitales/#services>
6. De Stefani E, Fierro L, Barrios E, Ronco A. Cancer mortality trends in Uruguay 1953-1991. *Int J Cancer*. 1994;56(5): 634-9.
7. Sierra MS, Soerjomataram I, Antoni S, Laversanne M, Piñeros M, de Vries E, et al. Cancer patterns and trends in Central and South America. *Cancer Epidemiol*. 2016;44:S23-42.
8. Corral CF, Cueva AP, Yépez MJ, Tarupi MW. Trends in cancer incidence and mortality over three decades in Quito - Ecuador. *Colomb Med (Cali)*. 2018;49(1):35-41.
9. Bravo LE, Collazos T, Collazos P, García LS, Correa P. Trends of cancer incidence and mortality in Cali, Colombia. 50 years experience. *Colomb Med (Cali)*. 2012;43(4):246-55.
10. Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobin L, Parkin DM et al. *International Classification of Diseases for Oncology*. 3rd ed. Geneva: World Health Organization; 2000.
11. Ferlay J, Burkhard C, Whelan S, Parkin DM. Check and conversion programs check and conversion programs. IARC Technical Report No. 42 Lyon; 2005. Cited: 2016 Jun 29; Available from: [http://www.iacr.com.fr/index.php?option=com\\_content&view=article&id=72:iarcrgtools&catid=68&Itemid=445](http://www.iacr.com.fr/index.php?option=com_content&view=article&id=72:iarcrgtools&catid=68&Itemid=445)
12. Forman D, Bray F, Brewster DH, Gombe MC, Kohler B, Piñeros M, et al. *Cancer Incidence in Five Continents*, Vol. X. Lyon, France: International Agency for research on Cancer; 2014. IARC Scientific publication N°164.
13. Bray F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, Znaor A, Zanetti R, et al. *Cancer Incidence in Five Continents*, Vol. XI. Lyon: International Agency for Research on Cancer.; 2017.
14. IARC-WHO. Globocan. *Cancer today. Data Sources and methods*; 2018. Cited 2019 Feb 6. Available from: <http://gco.iarc.fr/today/data-sources-methods>
15. Instituto Nacional de Estadística. *Censos 1963-1996; 1997*. Cited: 2016 Oct 3. Available from: <http://www.ine.gub.uy/web/guest/censos-1963-1996>
16. Segi M. *Cancer mortality for selected sites in 24 countries (1950-57)*. Department of Public Health, Tohoku University of Medicine, Sendai, Japan. 1960.
17. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med*. 2000;19(3):335-51.
18. National Cancer Institute. *Statistical Methodology and Applications Branch, Surveillance Research Program. Joinpoint Regression Program, Ver 4.7.0.0*. Bethesda, Maryland, Estados Unidos; 2019.
19. Schnitt SJ, Lakhani SR. Breast cancer. In: Stewart BW, Wild C, editors. *World cancer report 2014*. Lyon, France: IARC-WHO; 2014. p. 362-73.
20. Ministerio de Salud Pública. *Guía de práctica clínica de detección temprana del cáncer de mama*. Uruguay: MSP; 2015. Cited: 2017 May 31. Available from: [http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos\\_adjuntos/Iniciativas%20sanitarias%20%28guia%20deteccion%20cancer%20mama%29.pdf](http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/Iniciativas%20sanitarias%20%28guia%20deteccion%20cancer%20mama%29.pdf)
21. Barrios E, Musetti C, Alonso R, Garau M. *V Atlas de mortalidad por cáncer en el Uruguay 2009-2013*. Montevideo: Comisión Honoraria de Lucha Contra el Cáncer; 2015.
22. Thun MJ, Henley S. Tobacco. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, editors. *Cancer epidemiology and prevention*. 3era. Ed. Oxford University Press; 2006. p. 217-42.
23. Bray F, Tyczynski JE, Parkin DM. Going up or coming down? The changing phases of the lung cancer epidemic from 1967 to 1999 in the 15 European Union countries. *Eur J Cancer*. 2004;40(1):96-125.
24. Bray F, Weiderpass EE. Lung cancer mortality trends in 36 European countries: secular trends and birth cohort patterns by sex and region 1970-2007. *Int J Cancer*. 2010;126(6):1454-66.
25. Barrios E, Garau M, Musetti C, Alonso R. A decade of tobacco control planning in Uruguay: analysis of the lung cancer epidemiological situation. 37th International Association of Cancer registries Annual Scientific Conference; 2015 Oct; Mumbai, India.
26. Alonso R, Piñeros M, Laversanne M, Musetti C, Garau M, Barrios E, et al. Lung cancer incidence trends in Uruguay 1990-2014: An age-period-cohort analysis. *Cancer Epidemiol*. 2018;55:17-22.



27. Ministerio de Salud Pública. 1a Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades Crónicas No Transmisibles. Montevideo; 2006. Available from: [http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos\\_adjuntos/1er\\_enfrecnt\\_2006\\_1.pdf](http://www.msp.gub.uy/sites/default/files/archivos_adjuntos/1er_enfrecnt_2006_1.pdf)
28. Ministerio de Salud Pública. 2a Encuesta Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades No Transmisibles; 2013. Cited: 2018 Sep 18. Available from: <http://www.msp.gub.uy/publicacion/C3%B3n/2%C2%AA-encuesta-nacional-de-factores-de-riesgo-de-enfermedades-no-transmisibles>
29. Negoita S, Feuer EJ, Mariotto A, Cronin KA, Petkov VI, Hussey SK, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part II: Recent changes in prostate cancer trends and disease characteristics. *Cancer*. 2018;124(13):2801-14.
30. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017;66(4):683-91.
31. Shibata A, Parsonnet J. Stomach Cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF. *Cancer epidemiology and prevention*. 3era. Ed. Oxford University Press; 2006.
32. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424.
33. Song W, Jeon HG. Incidence of kidney, bladder, and prostate cancers in Korea: An update. *Korean J Urol*. 2015;56(6):422-8.
34. Chow W-H, Dong LM, Devesa SS. Epidemiology and risk factors for kidney cancer. *Nat Rev Urol*. 2010;7(5):245-57.
35. De P, Otterstatter MC, Semenciw R, Ellison LF, Marrett LD, Dryer D. Trends in incidence, mortality, and survival for kidney cancer in Canada, 1986-2007. *Cancer Causes Control*. 2014;25(10):1271-81.
36. Znaor A, Laversanne M, Bray F. Less overdiagnosis of kidney cancer? an age-period-cohort analysis of incidence trends in 16 populations worldwide. *Int J Cancer*. 2017;141(5):925-32.
37. King SC, Pollack LA, Li J, King JB, Master VA. Continued increase in incidence of renal cell carcinoma, especially in young patients and high grade disease: United States 2001 to 2010. *J Urol*. 2014;191(6):1665-70.
38. Bergström A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer*. 2001;91(3):421-30.
39. WHO. Obesity and overweight; 2019. Cited: 2019 Jun 25. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
40. Wong MCS, Fung FDH, Leung C, Cheung WWL, Goggins WB, Ng CF. The global epidemiology of bladder cancer: a joinpoint regression analysis of its incidence and mortality trends and projection. *Sci Rep*. 2018;8(1):1129.
41. Antoni S, Ferlay J, Soerjomataram I, Znaor A, Jemal A, Bray F. Bladder Cancer Incidence and Mortality: A Global Overview and Recent Trends. *Eur Urol*. 2017;71(1):96-108.
42. Park JS, Kim J, Elghiati A, Ham WS. Recent global trends in testicular cancer incidence and mortality. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(37):e12390. DOI: 10.1097/MD.00000000000012390.
43. Ylönen O, Jyrkkö S, Pukkala E, Syvänen K, Boström PJ. Time trends and occupational variation in the incidence of testicular cancer in the Nordic countries. *BJU Int*. 2018; 122 (3), 384-393. Doi: 10.1111/bju.14148
44. Sengupta P, Dutta S, Krajewska-Kulak E. The disappearing sperms: analysis of reports published between 1980 and 2015. *Am J Mens Health*. 2017;11(4):1279-304.
45. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkeblek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ*. 1992; 305(6854): 609-613. doi: 10.1136/bmj.305.6854.609.
46. Walsh TJ, Croughan MS, Schembri M, Chan JM, Turek PJ. Increased risk of testicular germ cell cancer among infertile men. *Arch Intern Med*. 2009;169(4):351-6.
47. Baker JA, Buck GM, Vena JE, Moysich KB. Fertility patterns prior to testicular cancer diagnosis. *Cancer Causes Control*. 2005;16(3):295-9.

48. worldbank. Indicators | Data; 2019. Cited: 2019 Jul 31. Available from: <https://data.worldbank.org/indicator>
49. Callaghan RC, Allebeck P, Akre O, McGlynn KA, Sidorchuk A. Cannabis use and incidence of testicular cancer: A 42-year follow-up of Swedish men between 1970 and 2011. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2017; 26(11):1644-52.
50. Gurney J, Shaw C, Stanley J, Signal V, Sarfati D. Cannabis exposure and risk of testicular cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer.* 2015;15(1):897.
51. Monitor Cannabis. Evolución del consumo de cannabis en Uruguay y mercados regulados; 2019. Cited: 2019 Jun 25. Available from: <http://monitorcannabis.uy/evolucion-del-consumo-de-cannabis-en-uruguay-y-mercados-regulados/>
52. Montgomery EA. Oesophageal cancer. In: Stewart BW, Wild C, editors. *World cancer report 2014*. Lyon: IARC-WHO; 2014. p. 374-82.
53. Holmes RS, Vaughan TL. Epidemiology and pathogenesis of esophageal cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2007;17(1):2-9.
54. Blackstock AW. Esophageal Cancer. *Semin Radiat Oncol.* 2007;17(1):1.
55. Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. *Tumours of the Oesophagus* Cap 1. In: WHO Classification of Tumours of the Digestive System Fourth Edition. Lyon: IARC; 2010
56. Chen Y, Tong Y, Yang C, Gan Y, Sun H, Bi H, et al. Consumption of hot beverages and foods and the risk of esophageal cancer: a meta-analysis of observational studies. *BMC Cancer.* 2015;15:449.
57. Vassallo A, Correa P, De Stefani E, Cendán M, Zavala D, Chen V, et al. Esophageal cancer in Uruguay: a case-control study. *J Natl Cancer Inst.* 1985;75(6):1005-9.
58. International Agency for Research on Cancer, editor. *Coffee, tea, mate, methylxanthines and methylglyoxal*. Lyon; 1991. 513 p. (IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans).
59. Lubin JH, De Stefani E, Abnet CC, Acosta G, Boffetta P, Victora C, et al. Maté drinking and esophageal squamous cell carcinoma in South America: pooled results from two large multicenter case-control studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(1):107-16.
60. IARC Monographs on the evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Report of the Advisory Group to recommend Priorities for IARC Monographs during 2015-2019. Lyon; 2014. Internal Report 14/002.
61. Candreva EC, Keszenman DJ, Barrios E, Gelós U, Nunes E. Mutagenicity induced by hyperthermia, hot mate infusion, and hot caffeine in *Saccharomyces cerevisiae*. *Cancer Res.* 1993;53(23):5750-3.
62. De Stefani E, Moore M, Aune D, Deneo-Pellegrini H, Ronco AL, Boffetta P, et al. Maté consumption and risk of cancer: a multi-site case-control study in Uruguay. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12(4):1089-93.
63. Prabhu A, Obi KO, Rubenstein JH. The synergistic effects of alcohol and tobacco consumption on the risk of esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2014;109(6):822-7.
64. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19(8):1893-907.
65. Bosetti C, Levi F, Ferlay J, Garavello W, Lucchini F, Bertuccio P, et al. Trends in oesophageal cancer incidence and mortality in Europe. *Int J Cancer.* 2008;122(5):1118-29.
66. Prat J, Franceschi S. Cancers of the female reproductive organs. In: *World cancer report 2014*. Lyon, France: Stewart BW and Wild C IARC-WHO; 2014. p. 465-81.
67. Nozar DMF, Briozzo L. Cáncer de cuello uterino en Uruguay. Controversias en la prevención. *Rev Med Uruguay.* 2017;33(1):64-70.
68. Schiffman MH, Hildesheim A. Cervical Cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF. *Cancer epidemiology and prevention*. 3era. Ed. Oxford University Press; 2006.
69. The World Bank. Fertility rate, total (births per woman) - Uruguay | Data; 2019. Cited: 2020 Feb 11. Available from: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.TFRT.IN?locations=UY>
70. Schottenfeld D, Fraumeni JF. *Cancer epidemiology and prevention*. 3era. Ed. Oxford University Press; 2006.
71. Vaccarella S, Franceschi S, Bray F, Wild CP, Plummer M, Dal Maso L. Worldwide thyroid-cancer epidemic? The increasing impact of overdiagnosis. *N Engl J Med.* 2016;375(7):614-7. DOI: 10.1056/NEJMp1604412
72. Ahn HS, Welch HG. South Korea's Thyroid-Cancer "Epidemic" - Turning the Tide. *N Engl J Med.* 2015;373(24):2389-90.