



REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

<https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

Características y tendencias de la mortalidad por cáncer de ojo y anexos en Chile

Characteristics and trends in mortality from eye and ocular adnexal cancer in Chile

Blas Vargas^a✉

^a Estudiante de Medicina, Universidad de Santiago de Chile. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 13 01 2021.

Aceptado: 05 04 2021.

Palabras clave:

Neoplasia Ocular;
Epidemiología;
Mortalidad; Tendencias.

Key words:

Eye Neoplasm;
Epidemiology; Mortality;
Trends.

RESUMEN

Propósito: Describir y analizar las características y tendencias de la mortalidad por cáncer de ojo y anexos en Chile, por edad y sexo durante 1990-2018.

Material y métodos: Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva para analizar la tasa de mortalidad ajustada por edad según sexo y grupos de edad. Con estos datos se efectuó un análisis de la tendencia para la tasa de mortalidad estandarizada usando el análisis de regresión joinpoint, permitiendo estimar el porcentaje de cambio anual (PCA) para hallar cambios significativos en las tendencias.

Resultados: 407 personas (201 hombres y 206 mujeres) murieron por estas causas durante 1990-2018. La tasa de mortalidad tiene presentación bimodal: en la infancia y adultos mayores. Levemente más alta en hombres que mujeres (tasa estandarizada por edad: 0,12 vs 0,08 por 100.000, respectivamente) pero observándose una baja del 53% en ambos sexos. Se registró una caída estadísticamente significativa en el PCA de -3,43% anual en ambos sexos, más en hombres (-3,31%) que mujeres (-3,66%).

Conclusiones: La mortalidad cáncer de ojo y anexos tiene picos en la infancia y luego en adultos mayores. En niños la mayoría corresponde a neoplasias malignas de retina y en adultos mayores de órbita. La mortalidad es mayor en hombres que mujeres, pero ambas tasas han ido en disminución asemejándose a las de países industrializados. A pesar de la ausencia de datos de incidencia, esta caída podría deberse al mejoramiento de protocolos diagnóstico y tratamiento, traduciéndose en menores tasas de mortalidad.

SUMMARY

Purpose: To describe and analyze the characteristics and trends of mortality from eye and adnexal cancer in Chile, by age and sex during 1990-2018.

Material and methods: A retrospective cohort study to analyze the age-adjusted mortality rate, by sex and age groups was carried out. With these data, a trend analysis for the standardized mortality rate was performed using a joinpoint regression analysis, allowing the annual percentage change (APC) to be estimated to find significant changes in trends.

Results: 407 people (201 men and 206 women) died due to these causes from 1990-2018. Mortality rate has a bimodal presentation: in childhood and in old adults. Slightly higher in men than women (age-standardized rate: 0,12 vs 0,08 per 100.000, respectively), but a decrease of 53% was observed in both

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: blas.vargas@usach.cl.

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2021.04.006>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2019 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



sexes. During the period, there was a statistically significant fall in the APC of -3,43% per year in both sexes, more in men (-3,31%) than in women (-3,66%).

Conclusions: Mortality from malignant neoplasm of eye and adnexa peaks in childhood and later in older adults. In children, the majority correspond to malignant neoplasm of retina and in older adults of the orbit. Mortality is higher in men than women, but both rates have been decreasing, resembling those of industrialized countries. Despite the absence of incidence data in Chile, this decline could be due to the improvement of diagnostic protocols and treatment, leading to lower mortality rates.

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias malignas de ojo y anexos son enfermedades raras y diversas, representando el 1% de todos los cánceres¹ y menos del 0,1% de todas las muertes por cáncer en Estados Unidos e Inglaterra², por lo que su diagnóstico y tratamiento representan un desafío para el médico, amenazando la vida y visión del paciente además de producir significativas deformidades estéticas.

La incidencia anual ajustada por edad de cáncer ocular varía entre 0,6-0,9 por 100.000 habitantes en hombres y entre 0,5 a 0,8 para las mujeres en Estados Unidos³. El sitio anatómico más frecuente es el ojo, seguido de la órbita, conjuntiva y la glándula lacrimal. La distribución del riesgo de cáncer por edad es bimodal, con picos que ocurren en la niñez temprana y luego durante la adultez. En los niños, los tumores intraoculares primarios más comunes son los retinoblastomas⁴, mientras que, en adultos, cerca de un 90% de los cánceres de ojo son melanomas, principalmente uveales^{5,6}.

En Chile no existen datos de incidencia y ningún estudio ha sido publicado acerca de las características de mortalidad y tendencias del cáncer de ojo y anexos. En el presente artículo, se utilizan las estadísticas de mortalidad del Departamento de Estadísticas e Información en Salud (DEIS) del Ministerio de Salud, que han sido consideradas de mediana-buena calidad⁷. Las investigaciones acerca de las estadísticas de mortalidad proporcionan información útil para vigilancia epidemiológica y para describir a la población afectada. Las tendencias pueden reflejar cambios poblacionales o individuales en los comportamientos de riesgo para desarrollar cáncer, que es de utilidad para valorar el progreso en las estrategias preventivas, de diagnóstico y los protocolos terapéuticos^{8,9}.

Debido a esto, el propósito del estudio es describir y analizar las características epidemiológicas y las tendencias de la mortalidad por neoplasias malignas de ojo y anexos, según edad y sexo en Chile durante el periodo de 1990 a 2018.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva de la mortalidad por neoplasias malignas de ojo y anexos desde el año 1990

al 2018. Los datos anuales provienen de los certificados de defunción validados hasta el año 2018 disponibles en el DEIS del Ministerio de Salud de Chile¹⁰ utilizando el código 190 de la 9a revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-9) para los años 1990-1996 y el código C69 para los años 1997-2018 de la CIE-10¹¹, por edad y sexo. Se identificaron los siguientes códigos según CIE-10 y sus equivalentes según CIE-9: C-69.0/190.3 (Tumor maligno de la conjuntiva), C-69.1/190.4 (Tumor maligno de la córnea), C-69.2/190.5 (Tumor maligno de la retina), C-69.3/190.6 (Tumor maligno de la coroides), C-69.4/190.0 (Tumor maligno del cuerpo ciliar), C-69.5/190.2-190.7 (tumor maligno de la glándula y conducto lagrimal), C-69.6/190.1 (Tumor maligno de la órbita), C-69.8/190.8 (Lesión neoplásica de sitios contiguos del ojo y sus anexos), C-69.9/190.9 (Tumor maligno del ojo, parte no especificada). El estudio incluyó toda la población de Chile durante el periodo de 1990-2018, obtenida de la actualización de las proyecciones del Censo a partir del año 2002¹² para el número y composición según sexo y edad de la población en riesgo. Este estudio utilizó bases de datos secundarios anónimos, por lo que no requirió evaluación por comité de ética.

Se confeccionó una tabla comparativa según la frecuencia de cada neoplasia según el código CIE-10 y su equivalente CIE-9¹³ y para las edades, se calculó la mediana como medida de tendencia central y el intervalo intercuartil (IQR) para la variabilidad, debido a que los datos no mostraron una distribución normal, evaluado según la prueba de Kolmogorov-Smirnov¹⁴. La tasa de mortalidad estandarizada por edad fue calculada mediante el método directo a partir de la población estándar mundial de la Organización Mundial de la Salud (OMS)^{15,16}. Esta tasa fue expresada como muertes por 100.000 personas y presentadas por grupos de edad y sexo en las tablas respectivas. Se calcularon, además, las tasas específicas y estandarizadas tomando todos los casos de 0 a 85 años y más, agrupándolos cada cinco años y resultando en 18 grupos de edad. Para el análisis de la tasa de mortalidad específica por edad, se añadió el promedio de defunciones por grupo durante los años estudiados. Por otro lado, la tasa estandarizada fue evaluada además por sexo, para estimar las variaciones que ha tenido a lo largo de periodos agrupados de 7 años desde 1990, el año de inicio de la observación hasta 2018, último año validado por el DEIS.

Las tendencias de mortalidad por neoplasias malignas de ojo y anexos fueron evaluadas utilizando el análisis de regresión *joinpoint Uoinpoint Regression Software*, Versión 4.8.0.1 - abril 2020 disponible a través del *Surveillance Research Program* del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos). Este análisis corresponde a una serie de líneas rectas unidas en una escala logarítmica a las tendencias en las tasas anuales de mortalidad estandarizadas por edad. El análisis de regresión *joinpoint* fue aplicado para evaluar las tendencias de mortalidad de las neoplasias estudiadas, detectar cuándo ocurre un cambio estadísticamente significativo y determinar tendencias entre puntos de unión¹⁷.

En el estudio de los datos de tendencia, ya sea de mortalidad por cáncer como en datos de incidencia, es importante detectar un cambio significativo en una tendencia reciente. Es por esto, que el modelo de regresión *Joinpoint*, que está compuesto por líneas continuas, es útil para la describir diferentes patrones de evolución temporal en los datos de mortalidad¹⁸. El modelo de regresión lineal simple utilizado para las observaciones, $(x_1, y_1), \dots, (x_n, y_n)$, donde $x_1 \leq \dots \leq x_n$, sin perder la generalidad, puede ser escrito según Hinkley¹⁹ de la siguiente manera:

$$E[y|x] = \beta_0 + \beta_1 x + \delta_1(x - \tau_1)^+ + \dots + \delta_k(x - \tau_k)^+$$

Donde τ_k son puntos de unión desconocidos y $\alpha^+ = \alpha$ para $\alpha > 0$ y de lo contrario 0.

Por lo tanto, este modelo de regresión lineal es una forma útil de resumir tendencias en tasas de cáncer. Uniendo con segmentos lineales en una escala logarítmica, nos permite caracterizar la tendencia en términos de una tasa anual de cambio para periodos fijos, que finalmente permite observar cambios recientes a lo largo de un tiempo de observación.

Las pruebas de significación estadística utilizaron el método de permutación de Monte Carlo con 4.499 conjuntos de datos seleccionados al azar¹⁸. El método de búsqueda de cuadrícula (*Grid Search Method*)²⁰ se utilizó para ajustar la regresión de la línea segmentada donde las estimaciones de *joinpoints* ocurren en puntos discretos de cuadrícula y para determinar el mejor ajuste para cada modelo individualmente. Cada punto de unión denota un cambio estadísticamente significativo ($p \leq 0,05$) en una tendencia. Los resultados se presentan como el Porcentaje de Cambio Anual (APC, por sus siglas en inglés) entre todos los puntos de cambio sucesivos, calculado mediante la siguiente fórmula: $APC = (e^{\beta_2 + \beta_3} - 1) * 100$. Además, se calculó el APC promedio (AAPC) durante todo el periodo de estudio y todas las estimaciones se presentan con intervalo de confianza (IC) del 95%²¹. Se utilizó la prueba de comparabilidad para evaluar

las disparidades en las tendencias de mortalidad de acuerdo con el sexo, un procedimiento propuesto por Kim et al²², para responder si las dos regresiones son idénticas (test de coincidencia) o paralelas (test de paralelismo)²³.

RESULTADOS

En Chile durante los años 1990 al 2018, se registraron 407 defunciones (201 hombres y 206 mujeres) debido a neoplasias malignas de ojo y anexos. La mediana obtenida de la variable edad fue de 72 años y el rango intercuartil fue de 40,5 años. Cerca de un 86% de las muertes se reparten entre tumores malignos no especificados (39,8%) con una mediana de edad de 77,5 años (IQR=21), de la órbita (27,5%) con una mediana de 73 (IQR=34,8) años, y de la retina (18,4%) con una mediana de 5 años (IQR=42) (Tabla 1). Además, se observó que cerca de un 67% de las defunciones por tumores de órbita corresponden a personas mayores de 60 años y un 65% de las muertes por tumores malignos de retina se producen en menores de 10 años.

Durante el periodo estudiado, se observó que la mortalidad tiene una presentación bimodal (Figura 1), con picos durante la primera década con tasas de mortalidad a los 0-4 años de 0,13 y a los 5-9 años de 0,06 por 100.000 habitantes. Desde los 50-54 años se produce un sostenido aumento progresivo hasta los 80-84 años para luego triplicarse en el grupo de 85 años y más. Dentro del mismo análisis, el promedio de muertes por quinquenio de edad presenta un pico a los 0-4 años disminuyendo en la juventud. Luego, con la edad aumenta progresivamente variando entre 0,19 a los 30-34 años hasta 1,48 a los 80-84 años. Sin embargo, en el grupo de 85 años y más, esta última cifra se duplica a 3,17 muertes en promedio. Asimismo, resulta que cerca de un 53% de las defunciones se producen en personas de 70 años y más.

Las tasas de mortalidad específicas y estandarizadas por edad para hombres y mujeres en periodos de 7 años son mostradas en la Tabla 2. La tasa de mortalidad en Chile ha caído drásticamente en un período de 30 años. En ambos sexos, la tasa ajustada decreció desde 0,13 defunciones por 100.000 habitantes en 1990-1997 hasta 0,09 en 2012-2018, una reducción del 54%. En hombres en la tasa de mortalidad hubo una reducción del 57% y en mujeres una reducción del 54% comparando los mismos periodos. Por otro lado, el promedio anual de la tasa de mortalidad estandarizada por edad fue mayor en hombres (0,12 por 100.000 habitantes) que en mujeres (0,08 por 100.000 habitantes).

En cuanto a las tendencias de mortalidad por neoplasias malignas de ojo y anexos durante el periodo observado en Chile, el análisis de regresión *joinpoint* mostró una disminución estadísticamente significativa de la tendencia o APC

Figura 1. Promedio de muertes y tasa de mortalidad específica por edad de neoplasias malignas de ojo y anexos según quinquenios de edad. Chile 1990-2018

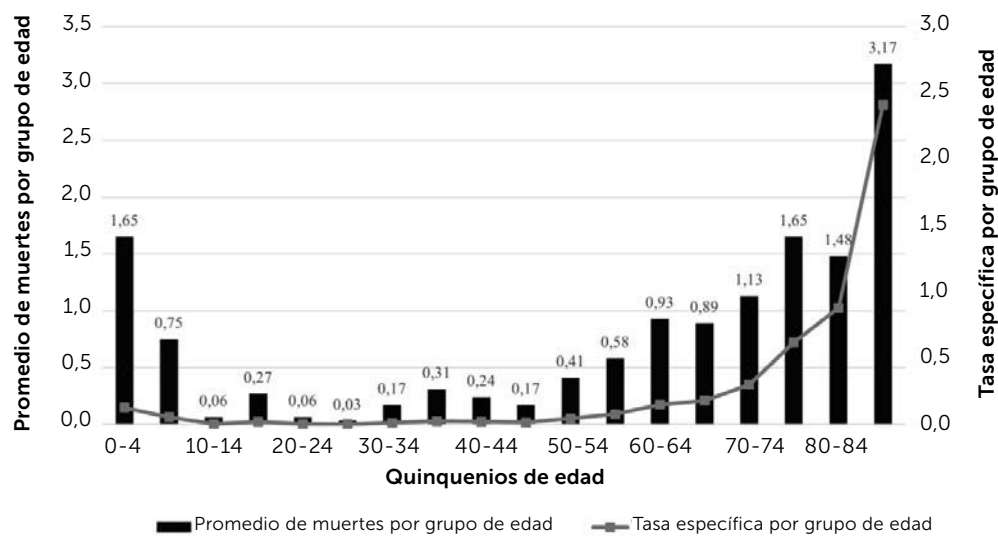


Figura muestra el promedio de muertes encontrados en el período y la tasa de mortalidad por cada grupo de edad por 100.000 habitantes.

Tabla 1. Distribución de muertes por código CIE-9 (1990-1996) y CIE-10 (1997-2018), porcentaje del total, mediana de la edad de la población estudiada junto a su intervalo intercuartil (IQR)

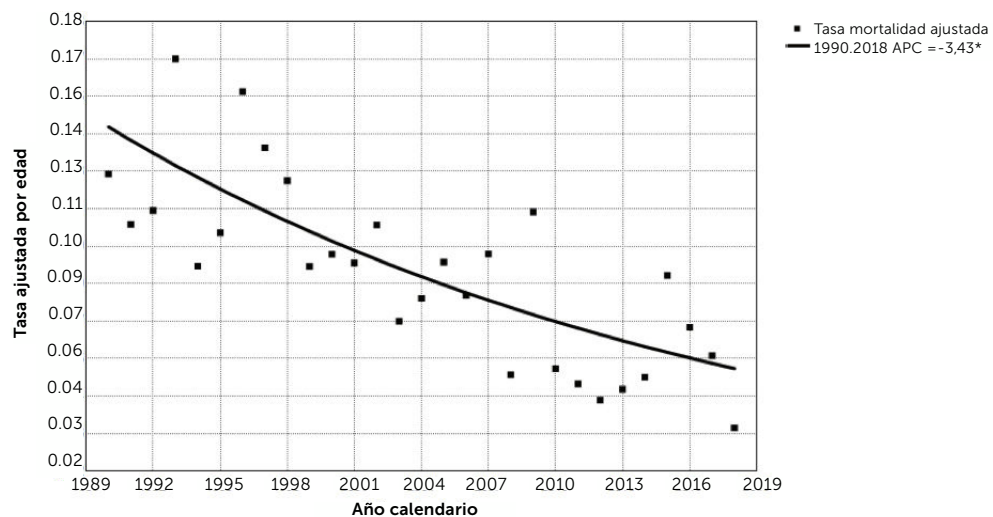
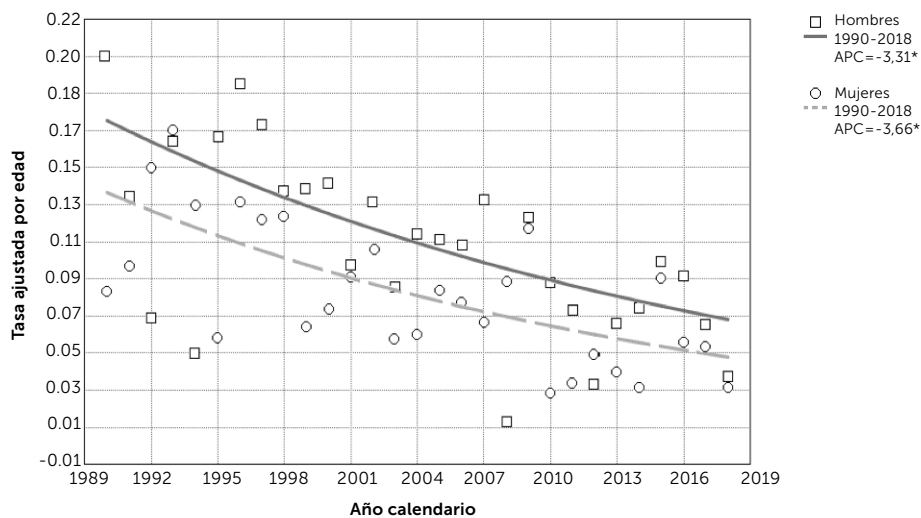
Código CIE-10/9	Descripción	n	%	Mediana edad	IQR
C69.0/190.3	Tumor maligno de la conjuntiva	10	2,5	78,0	21,5
C69.1/190.4	Tumor maligno de la córnea	2	0,5	74,5	0,5
C69.2/190.5	Tumor maligno de la retina	75	18,4	5,0	42,0
C69.3/190.6	Tumor maligno de la coroides	13	3,2	58,0	18,0
C69.4/190.0	Tumor maligno del cuerpo ciliar	14	3,4	79,5	17,5
C69.5/190.2-190.7	Tumor maligno de glándula y conducto lagrimal	10	2,5	55,5	18,5
C69.6/190.1	Tumor maligno de la órbita	112	27,5	73,0	34,8
C69.8/190.8	Lesión (neoplásica) de sitios contiguos del ojo y sus anexos	9	2,2	68,0	15,0
C69.9/190.9	Tumor maligno del ojo, parte no especificada	162	39,8	77,5	21,0
Total		407	100	72,0	40,5

de -3,43% por año (IC 95% -4,57; -2,27) (Figura 2). Si bien hubo algunas diferencias entre las tendencias por sexo, el análisis reveló un patrón favorable tanto en hombres y como en mujeres: las tendencias decrecieron significativamente en hombres en -3,31% por año (IC 95% -4,83; -1,76) y en el

caso de las mujeres en -3,66% por año (IC 95% -5,16; -2,12) (Figura 3). De acuerdo con la prueba de comparabilidad, las tendencias de mortalidad por neoplasias malignas de ojo y anexos en hombres y mujeres fueron paralelas (el modelo final no rechazó paralelismo, p=0,7).

Tabla 2. Mortalidad según sexo por tumores malignos de ojo y anexos en Chile durante el período 1990-2018

Años	Tasa de mortalidad ajustada por edad					
	Hombres		Mujeres		Ambos sexos	
	n	Tasa	n	Tasa	n	Tasa
1990-1996	50	0,14	53	0,11	103	0,13
1997-2003	52	0,12	51	0,09	103	0,11
2004-2011	54	0,09	55	0,07	109	0,08
2012-2018	45	0,06	47	0,05	92	0,06
Total	201	0,12	206	0,08	407	0,09

Figura 2. Tasa de mortalidad estandarizada por edad y estimada con modelo de regresión *joinpoint*, de tumores malignos de ojo y anexos en Chile durante 1990-2018Tendencia resultante del análisis con *joinpoint* durante el periodo estudiado.* $p < 0,001$ (IC95% -4,57; -2,27).Figura 3. Tasa de mortalidad estandarizada por edad y estimada con modelo de regresión *joinpoint* comparada por sexo, de tumores malignos de ojo y anexos en Chile durante 1990-2018Tendencia resultante del análisis con *joinpoint* durante el periodo estudiado, comparación según el sexo.* $p < 0,001$ (IC95% hombres -4,83; -1,76. IC95% mujeres -5,16; -2,12). Modelo seleccionado final no rechazó paralelismo.

DISCUSIÓN

Este estudio describe las características y las tendencias temporales de mortalidad por neoplasias malignas de ojo y anexos en Chile durante las últimas tres décadas. Dentro de los principales hallazgos de se encuentra que la mortalidad por estas causas tiene una presentación bimodal, en la primera década siendo un gran porcentaje neoplasias malignas de retina (más probablemente retinoblastomas) y luego desde la sexta década, caracterizándose principalmente por ser neoplasias malignas de la órbita. La mortalidad aumenta con la edad y se triplica desde los 85 años y más, siendo mayor en hombres que en mujeres. En el caso de las tasas de mortalidad ajustadas por edad, han caído cerca de un 25% desde el inicio del período observado en ambos sexos. La tendencia ha ido en disminución constante, tanto en hombres como en mujeres, y generalizada a todos los grupos de edad, lo que conlleva tasas similares a las de países industrializados²⁴.

Aunque la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) tiene como objetivo entregar una forma estándar de registrar la causa de muerte subyacente, la comparación de las causas de muerte en el tiempo debe ser analizada con prudencia. Nuevas características y cambios desde la CIE-9 a la CIE-10 tienen una gran influencia en cómo se interpretan los datos. Por esto, es que varias publicaciones similares recomiendan que estas modificaciones deben ser tomadas en cuenta cuando se realizan estudios de comparación de tendencias y estimaciones de causas de muerte. Anderson et al, describió los efectos que tenían en las estadísticas de mortalidad, la implementación del CIE-10, seleccionando causas de muerte en una muestra de eventos ocurridos en el año 1999 en Estados Unidos²⁵, que finalmente concluyó que el número de muertes debido a neoplasias malignas se mantuvo estable durante la revisión. Junto con esto, las reglas de codificación para neoplasias malignas de ojo no han cambiado entre la 9ª y la 10ª revisión de la CIE. Nuestro estudio ha demostrado que un porcentaje importante (cerca de un 40%) son neoplasias malignas del ojo de sitio inespecífico y por lo tanto no se puede descartar que las muertes codificadas de esa manera no sean potenciales retinoblastomas o melanomas que modifiquen las tasas de mortalidad ajustadas por edad y con ello las tendencias. Existen estudios que describen altas tasas de error en la certificación y en algunos países, como en España, las discrepancias entre los certificados originales y los evaluadores en la certificación de la muerte alcanzan cifras de alrededor de un 25%²⁶. En un reporte de la OMS, los datos de Chile son clasificados como de mediana calidad, basados en los siguientes criterios: la integridad es del 70%-90% o códigos

mal definidos en el 10% -20% de los registros, o no utilizan códigos CIE aunque la integridad es mayor al 90%, y los códigos mal definidos parecen ser menos del 10% de los registros²⁷. Sin embargo, la disminución de la mortalidad demostrada en este estudio no es atribuible a cambios en la calidad de los datos de los cuales se extrae, debido a que la calidad de las estadísticas de mortalidad chilenas ha mejorado con el paso del tiempo²⁸.

En Chile, existe poca información nacional publicada y actualizada sobre estas neoplasias, siendo la mayoría limitadas experiencias y revisiones de casos de aquellos tumores malignos más frecuentes, como en el caso del retinoblastoma²⁹. Dada la inexistencia de un registro nacional del cáncer consolidado y fortalecido que cubra aquellas neoplasias menos frecuentes³⁰, no existen datos disponibles acerca de la incidencia o prevalencia de las neoplasias malignas de ojo y anexos. Las disminuciones en las tasas y tendencias observadas en este estudio podrían explicarse debido a mejoras en protocolos diagnósticos y a los avances obtenidos en el tratamiento multidisciplinario de estos pacientes, que dan como resultado un mejor pronóstico según grupos de edad⁸. Lamentablemente, en estudios realizados en países nórdicos que han disminuido la tasa de mortalidad y aumentado la supervivencia³¹, han encontrado que las mejoras en los pronósticos se deben principalmente al grupo que padecía retinoblastoma, aunque un estudio danés informó aumentos en la supervivencia de pacientes diagnosticados con melanomas oculares a edades más tempranas³². En ese estudio los diagnósticos no cambiaron durante el período y los avances en el tratamiento no parecieron afectar la supervivencia, apoyándose de otra investigación en la que se describe una disminución de la tasa de mortalidad, pero por razones inexplicables³³. Sin embargo, el registro de datos de incidencia y prevalencia se hace imprescindible para dar un análisis más acabado y caracterizar a la población en riesgo para generar avances en el tratamiento, calidad de vida y pronóstico de estos pacientes.

CONCLUSIONES

El empleo de los datos de mortalidad acerca de una patología como lo es el cáncer de ojo y anexos, proporciona información útil acerca de la evolución a lo largo de un período de tiempo y de los resultados que proveen los avances científicos de las épocas revisadas. Los resultados en la mortalidad y tendencias de esta patología permiten comprender que nuestra población se comporta de forma similar a la de países desarrollados con una importante disminución en la cantidad de defunciones, a pesar de nuestras particularidades poblacionales.

Declaración de conflicto de interés

El autor declara que no tiene ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Jardel P, Caujolle J-P, Gastaud L, Maschi C, Sauerwein W, Thariat J. [Malignant tumours of the eye: Epidemiology, diagnostic methods and radiotherapy]. *Cancer Radiother.* 2015;19(8):762-774. doi:10.1016/j.canrad.2015.04.008.
- Foss AJ, Dolin PJ. Trends in eye cancer mortality among adults in the USA and England and Wales. *Br J Cancer.* 1996;74(10):1687-1689. doi:10.1038/bjc.1996.611.
- Marshall EC. Epidemiology of tumors affecting the visual system. *Optom Clin.* 1993;3(3):1-16. PMID: 8199443
- Rao R, Honavar SG. Retinoblastoma. *Indian J Pediatr.* 2017;84(12):937-944. doi:10.1007/s12098-017-2395-0.
- Hakulinen T, Teppo L, Saxén E. Cancer of the eye, a review of trends and differentials. *World Heal Stat quarterly Rapp Trimest Stat Sanit Mond.* 1978;31(2):143-158.
- Scotto J, Fraumeni JFJ, Lee JA. Melanomas of the eye and other noncutaneous sites: epidemiologic aspects. *J Natl Cancer Inst.* 1976;56(3):489-491. doi:10.1093/jnci/56.3.489.
- Mahapatra P, Shibuya K, Lopez AD, et al. Civil registration systems and vital statistics: successes and missed opportunities. *Lancet (London, England).* 2007;370(9599):1653-1663. doi:10.1016/S0140-6736(07)61308-7.
- Ribeiro K de CB, Antoneli CBG. Trends in eye cancer mortality among children in Brazil, 1980-2002. *Pediatr Blood Cancer.* 2007;48(3):296-305. doi:10.1002/pbc.20826.
- Muir CS, Fraumeni JFJ, Doll R. The interpretation of time trends. *Cancer Surv.* 1994;19-20:5-21.
- [dataset] Departamento de Estadísticas e Información en Salud. Bases de datos Defunciones. Santiago de Chile: Ministerio de Salud; 1990-2018. Disponible en: <http://www.deis.cl/> [Consultado el 1 de enero de 2021].
- World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision, Fifth edition, 2016. WHO. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/246208> [Consultado el 24 de diciembre de 2020].
- [dataset] Instituto Nacional de Estadísticas. Chile: Proyecciones y estimaciones de población. Total país 1992-2050, 2017. Disponible en <http://www.inec.cl> [Consultado el 25 de diciembre de 2020].
- Icaza G, Núñez L, Bugueño H. Descripción epidemiológica de la mortalidad por cáncer de mama en mujeres en Chile. *Rev. Méd. Chile.* 2017;145(1):106-114. doi:10.4067/S0034-98872017000100014.
- Mishra P, Pandey CM, Singh U, Gupta A, Sahu C, Keshri A. Descriptive statistics and normality tests for statistical data. *Ann Card Anaesth.* 2019;22(1):67-72. doi: 10.4103/aca.ACA_157_18.
- Boyle P, Parkin DM. Cancer registration: principles and methods. *Statistical methods for registries.* IARC Sci Publ. 1991;(95):126-158.
- Ahmad O, Boshi-Pinto C, Murray C, Lozano R, Inoue M. Age standardization of rates: A new WHO standard. WHO. 2001. Disponible en: <https://www.who.int/healthinfo/paper31.pdf>
- Ilic M, Ilic I. Ischaemic heart disease mortality in Serbia, 1991-2013; a joinpoint analysis. *Indian J Med Res.* 2017;146(6):746-753. doi:10.4103/ijmr.IJMR_1935_15
- Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med.* 2000;19(3):335-351. doi:10.1002/(sici)1097-0258(20000215)19:3<335::aid-sim336>3.0.co;2-z
- Hinkley D. Inference in Two-Phase Regression. *J. Am. Stat. Assoc.* 1971; 66(336):736. doi: 10.2307/2284220
- Lerman P. M. Fitting Segmented Regression Models by Grid Search. *J. R. Stat. Soc.* 1980;29(1):77-84. <https://doi.org/10.2307/2346413>.
- Clegg LX, Hankey BF, Tiwari R, Feuer EJ, Edwards BK. Estimating average annual per cent change in trend analysis. *Stat Med.* 2009;28(29):3670-3682. doi:10.1002/sim.3733.
- Kim H-J, Fay MP, Yu B, Barrett MJ, Feuer EJ. Comparability of segmented line regression models. *Biometrics.* 2004;60(4):1005-1014. doi:10.1111/j.0006-341X.2004.00256.x.
- Ilic M, Ilic I. Malignant lymphatic and hematopoietic neoplasms mortality in Serbia, 1991-2010: a joinpoint regression analysis. *PLoS One.* 2014;9(10):e109379. doi:10.1371/journal.pone.0109379.
- Ayiomamitis A. Epidemiologic features of cancer of the eye, orbit and related adnexa in Canada. *Can J Ophthalmol.* 1989;24(6):269-274.
- Anderson RN, Miniño AM, Hoyert DL, Rosenberg HM. Comparability of cause of death between ICD-9 and ICD-10: preliminary estimates. *Natl vital Stat reports from Centers Dis Control Prev Natl Cent Heal Stat Natl Vital Stat Syst.* 2001;49(2):1-32.
- Maudsley G, Williams EM. "Inaccuracy" in death certification--where are we now? *J Public Health Med.* 1996;18(1):59-66. doi:10.1093/oxfordjournals.pubmed.a024463.
- Mathers CD, Fat DM, Inoue M, Rao C, Lopez AD. Counting the dead and what they died from: an assessment of the global status of cause of death data. *Bull World Health Organ.* 2005;83(3):171-177.
- Núñez L, Icaza G. Calidad de las estadísticas de mortalidad en Chile, 1997-2003. *Rev. Méd. Chile.* 2006;134(9):1191-1196. doi:10.4067/S0034-98872006000900016.
- Trincado A, Lopez J, González M, Villaseca E, Roizen A, Manieu D, et al. Retinoblastoma en pediatría, experiencia en un hospital pediátrico. *Rev. Chil. Pediatr.* 2008;79 (6): 614-622. doi:10.4067/S0370-41062008000600006.
- Itriago L, Silva N, Cortes G. Cáncer en Chile y el mundo: Una mirada epidemiológica, presente y futuro. *Rev. Méd. Clín. Las Condes.* 2013;24(4):531-552. [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(13\)70195-0](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(13)70195-0).
- Bray F, Engholm G, Hakulinen T, et al. Trends in survival of patients diagnosed with cancers of the brain and nervous system, thyroid, eye, bone, and soft tissues in the Nordic countries 1964-2003 followed up until the end of 2006. *Acta Oncol.* 2010;49(5):673-693. doi:10.3109/02841861003610200.
- Isager P, Engholm G, Overgaard J, Storm H. Uveal and conjunctival malignant melanoma in denmark 1943-97: observed and relative survival of patients followed through 2002. *Ophthalmic Epidemiol.* 2006;13(2):85-96. doi:10.1080/09286580600553330.
- Bergman L, Nilsson B, Ragnarsson-Olding B, Seregard S. Uveal melanoma: a study on incidence of additional cancers in the Swedish population. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(1):72-77. doi:10.1167/iops.05-0884.