

ORIGINAL

Evolución de la mortalidad por cáncer de próstata en Colombia: estudio ecológico

José Luis Poveda Matiz^{a,*}, Néstor Julián Arenas Reyes^b, María Paula Sáenz Becerra^b y Fabián Pompilio Daza Almendrales^c

^aUrólogo, Epidemiólogo, Bogotá, Colombia

^bResidente de Urología, Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

^cUrólogo, Jefe del Servicio de Urología Hospital Universitario de La Samaritana. Coordinador Postrado Urología Universidad del Rosario, Bogotá, Colombia

Recibido el 2 de diciembre de 2013; aceptado el 17 de marzo de 2014

PALABRAS CLAVE

Cáncer de próstata;
Mortalidad;
Antígeno prostático;
Ecológico;
Colombia

Resumen

Introducción y objetivos: Universalmente se evidencia un aumento en la incidencia de cáncer prostático, consecuencia de una mayor expectativa de vida y del uso del tamizaje con el antígeno prostático específico. La mortalidad secundaria es variable y constituye un problema de salud pública. El presente estudio busca describir la evolución de la mortalidad por cáncer de próstata en Colombia en el ámbito nacional y regional.

Materiales y métodos: Se desarrolló un estudio ecológico mixto, teniendo como grupos de estudio: el país, sus regiones y departamentos, con una serie temporal de 1997 a 2012 para el país, y de 2008 a 2012 para las regiones y departamentos; se incluyeron todas las defunciones relacionadas con el código CIE-10 C61 de la base de estadísticas del Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas.

Resultados: Se encontró una tasa de mortalidad nacional entre el 8,9 y el 10,9 por cada 100.000 habitantes hombres en la serie temporal. En las regiones pacífica y andina, se encuentran las mayores tasas de mortalidad. Los departamentos del César y Valle concentran las mayores tasas de mortalidad. La tasa estandarizada de mortalidad nacional es similar a otros países de características socioeconómicas semejantes.

Conclusiones: La tasa de mortalidad por cáncer de próstata en Colombia ha disminuido en los últimos 4 años. Se deben optimizar las estrategias de atención médica en regiones con predominio de raza negra y población rural, donde las tasas son superiores al promedio.

© 2013 Sociedad Colombiana de Urología. Publicado por Elsevier España, S.L.

Todos los derechos reservados.

Diseño del estudio: ecológico

*Autor para correspondencia:

Correo electrónico: povedamatiz@gmail.com (J.L. Poveda Matiz).

KEYWORDS

Prostate cancer;
Mortality;
PSA;
Ecological;
Colombia

Evolution of mortality by prostate cancer in Colombia: an ecological study**Abstract**

Introduction and objectives: There is a worldwide increase in the incidence of prostate cancer, which is associated with longer life expectancy and the use of prostate-screening. Although mortality rates for prostate cancer mortality vary, it has become a public health problem. This study describes the development of prostate cancer mortality in Colombia at national and regional levels.

Materials and methods: A mixed ecological study was developed, with three study levels: the country, its geographical regions and its departments. Time series have been created for the country between 1997 and 2012, regions and departments were followed between 2008 and 2012. Deaths related to the ICD-10 code C61 were included. Statistics databases for cancer mortality were reviewed from the National Administrative Department of Statistics records.

Results: A national mortality rate between 8.9 and 10.9 per 100,000 men was found, in a time series. The Pacific and Andina regions have the highest regional mortality rates. The departments of Cesar and Valle have the highest department mortality rates. The standard national mortality rate was similar to other countries with similar socioeconomic characteristics.

Conclusions: The mortality rate due to prostate cancer in Colombia has decreased in the last four years. Continued development of screening programs should be optimized for regions with rural population and black populations with higher prevalences, and where mortality rates are higher than average.

© 2013 Sociedad Colombiana de Urología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de próstata (CP) representa uno de los principales problemas de salud pública en la población masculina, es considerada la neoplasia sólida más frecuente en este grupo, donde ocupa la segunda causa de mortalidad. Aproximadamente el 15% de los tumores masculinos son de origen prostático en países desarrollados, y el 4% en las naciones en vías de desarrollo¹.

Conociendo estos datos y sus tendencias, puede esperarse que por el crecimiento y la mayor expectativa de vida de la población mundial aumente la incidencia del CP y su mortalidad. La proyección mundial actual es de 1,7 millones de casos nuevos para 2030, con una mortalidad esperada de 499.000 casos².

Estos datos han sido influenciados por la introducción del antígeno prostático específico (PSA, del inglés *prostate specific antigen*) como prueba de tamizaje para CP a finales de la década de los ochenta. La probabilidad del diagnóstico de esta patología aumentó significativamente, al punto que se estableciera que un hombre en Estados Unidos tendría un 16,5% de riesgo en la vida de recibir el diagnóstico de CP³.

El objetivo del diagnóstico temprano con el tamizaje es la reducción de la mortalidad³. Una muestra del impacto la representa el ensayo multicéntrico *European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer* iniciado en 1991 y con inclusión de pacientes de 8 naciones europeas hasta 2003, el cual mostró una reducción del riesgo relativo en la mortalidad por CP del 21% a favor del grupo de pacientes que fueron seleccionados aleatoriamente para recibir tamizaje periódico⁴.

No obstante, según las estadísticas mundiales para 2008, aunque la incidencia del CP aumentó 24 veces en regiones desarrolladas como Oceanía, el oeste europeo y Norteamérica, la mortalidad estimada por esta patología fue 10 veces

mayor en naciones en vía de desarrollo como las del Caribe, Suramérica y el sudeste africano².

En el estudio GLOBOCAM 2008 que recopila la información de 40 naciones de todos los continentes por CP se registra que en los países desarrollados, como los del norte de Europa (Dinamarca, Noruega y Suecia), se incrementó el diagnóstico de esta patología en 8,2%/año, con una mortalidad en descenso desde el año 2000 de 3,1%/año; similar a lo observado en Estados Unidos y Canadá, donde la incidencia de diagnóstico aunque por tradición elevada, se ha mantenido estable, pero con una disminución de la mortalidad en 4,3 y 3,1%, respectivamente².

En cambio, en los países subdesarrollados sucede lo contrario; aunque también ha habido tendencia al incremento en el diagnóstico, la mortalidad ha sido variable, con aumento de los casos en naciones como Colombia, Costa Rica y Chile, pero no tanto como en Trinidad y Tobago y Cuba donde las tasas de aumento de promedio son del 4,5% por año².

Teniendo en cuenta los datos anteriores y considerando que la mortalidad por cáncer prostático representa un problema de salud pública, se hace evidente la necesidad de conocer la evolución de la mortalidad y las variaciones generadas con los programas de tamizaje. El objetivo de este estudio es describir la evolución de la mortalidad por CP en el territorio colombiano, en el ámbito nacional y regional, con el fin de evaluar el impacto de los programas de evaluación y manejo de cáncer implementados.

Materiales y métodos

Se desarrolló un estudio ecológico de tipo mixto, definiendo como grupos de estudio el país, sus regiones geográficas y su división política por departamentos. La variable motivo de estudio incluyó todas las defunciones en hombres relaciona-

das con el código Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) 10 C61. La serie temporal incluyó el estudio desde 1997 hasta 2012, del país, y entre los años 2008 y 2012 de las regiones y departamentos (anexo 1).

Para la elaboración de este estudio, se utilizó información demográfica del Departamento Administrativo Nacional de Estadísticas (DANE), específicamente las series estadísticas de defunciones no fatales correspondientes al período entre los años 1997 y 2012, debido a que a partir de 1997 el DANE actualizó las causas de defunciones con la lista 6/67CIE 10 de la Organización Panamericana de la Salud. La clasificación CIE 10 se utilizó respecto al código C61, tumor maligno de la próstata exclusivamente.

Para cada año de referencia, se seleccionaron los cuadros de datos correspondientes a “defunciones por grupos de edad y sexo, según departamento y municipio de residencia y lista de causas agrupadas 6/67 CIE-10 de OPS”, que desagrupan las enfermedades de acuerdo con la mencionada lista en total nacional, para los 33 departamentos y 1.028 municipios colombianos, ciudadanos extranjeros y ciudadanos sin identificación; asimismo, desagrega las enfermedades para hombres y mujeres, y por grupos de edades, desde 1 a 4 años hasta 65 y más años, con lo que se facilita disponer de la trazabilidad de las enfermedades desde el año 1997 en cada municipio y departamento del país.

De igual forma, se realizó una búsqueda en la base de datos de la Organización Mundial de la Salud, obteniendo las estadísticas relacionadas de otros países y los datos respecto de su población estándar.

El manejo de datos se realizó con ayuda del programa estadístico STATA 12. Se describe la población por edad. Se utilizan como elementos de descripción de la mortalidad; datos de frecuencia, tasas crudas, tasas ajustadas por edad y tasas estandarizadas con la población de referencia de la Organización Mundial de la Salud. Dichos datos se agrupan en el ámbito nacional, regional y departamental, con el seguimiento temporal descrito para cada uno. Se comparan tasas crudas y estandarizadas nacionales con otros países.

Resultados

La distribución nacional del número de hombres, de acuerdo con la edad, mostró que la mayoría de la población se encuentra en el subgrupo de menores de 55 años (fig. 1).

Mortalidad en el ámbito nacional

Es importante notar la evidencia de un aumento progresivo en el reporte del número de casos (tabla 1, fig. 2).

Respecto a la variación de las tasas, se observa una progresión de las mismas entre 1997 y 2007, con posterior descenso (tabla 2, fig. 3).

Respecto a la edad, es notoria la disminución de los valores para el grupo de 55 a 69 años, y la gran variabilidad para los grupos restantes (fig. 4).

Mortalidad en el ámbito regional y departamental

En el ámbito regional, la mayoría de casos se concentran en las regiones andina y Caribe, de forma constante durante la observación (fig. 5).

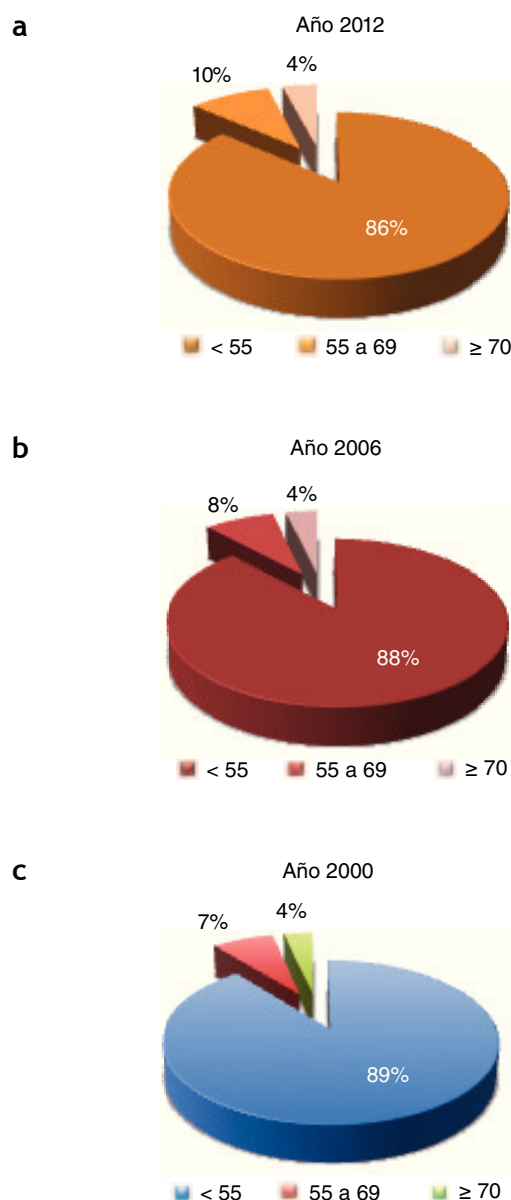


Figura 1 Distribución de la población por edad. a) año 2012, b) año 2006, c) año 2000.

La progresión de las tasas regionales muestra una constante elevada para la región pacífica y baja para la Amazonía (fig. 6).

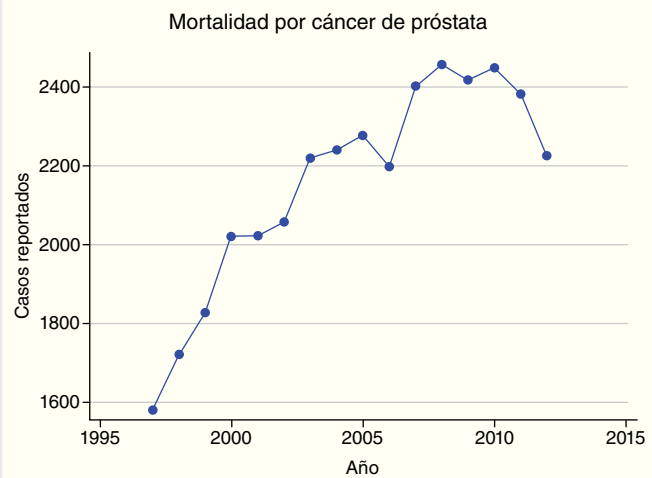
En el ámbito departamental, el mayor número de casos reportados se originan en Bogotá D.C., Valle y Antioquia, encontrándose en Bogotá D.C. una tendencia significativa a la progresión del número de casos. Sin embargo, esto es consecuente con que son las regiones más pobladas (fig. 7).

A continuación se muestran las tasas crudas por departamentos. En este caso, los departamentos con mayores tasas son Cesar, Valle, Quindío y Risaralda (tabla 3, fig. 8).

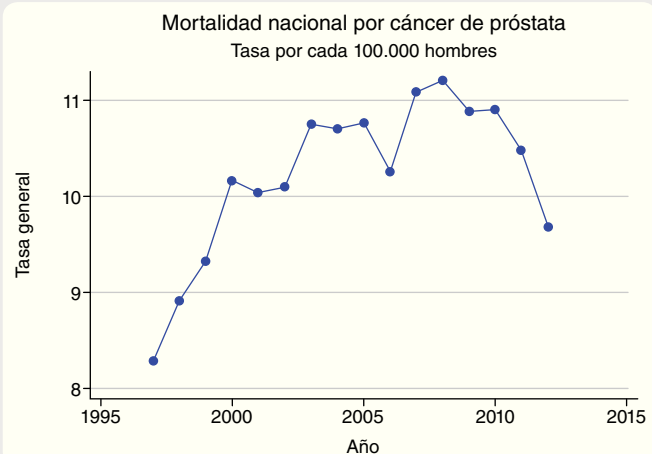
De estos departamentos, es llamativo que Valle mantiene un promedio alto durante la observación, y que Cesar tiene la mayor progresión de mortalidad.

Tabla 1 y Figura 2 Evolución temporal de la mortalidad reportada

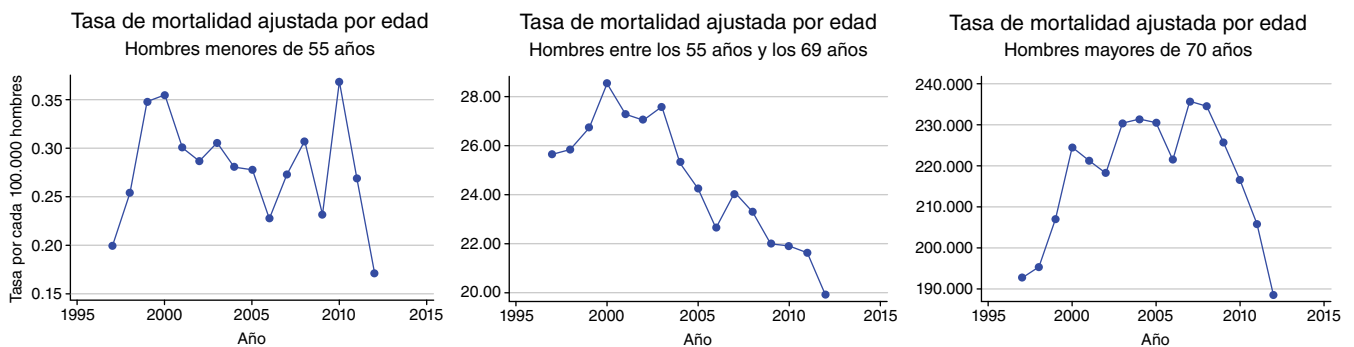
Año	# casos
1997	1.581
1998	1.722
1999	1.828
2000	2.021
2001	2.023
2002	2.057
2003	2.220
2004	2.240
2005	2.277
2006	2.198
2007	2.402
2008	2.457
2009	2.419
2010	2.449
2011	2.382
2012	2.225

**Tabla 2 y Figura 3** Evolución temporal de las tasas crudas de mortalidad

Año	General	Hombres
1997	4,09	8,29
1998	4,39	8,91
1999	4,6	9,32
2000	5,02	10,16
2001	4,96	10,04
2002	4,98	10,09
2003	5,3	10,75
2004	5,29	10,71
2005	5,31	10,76
2006	5,06	10,26
2007	5,47	11,08
2008	5,53	11,2
2009	5,38	10,89
2010	5,38	10,9
2011	5,17	10,48



Presentación de la tasa por cada 100.000 habitantes en general y en hombres.

**Figura 4.** Evolución de la tasa de mortalidad ajustada por edad.

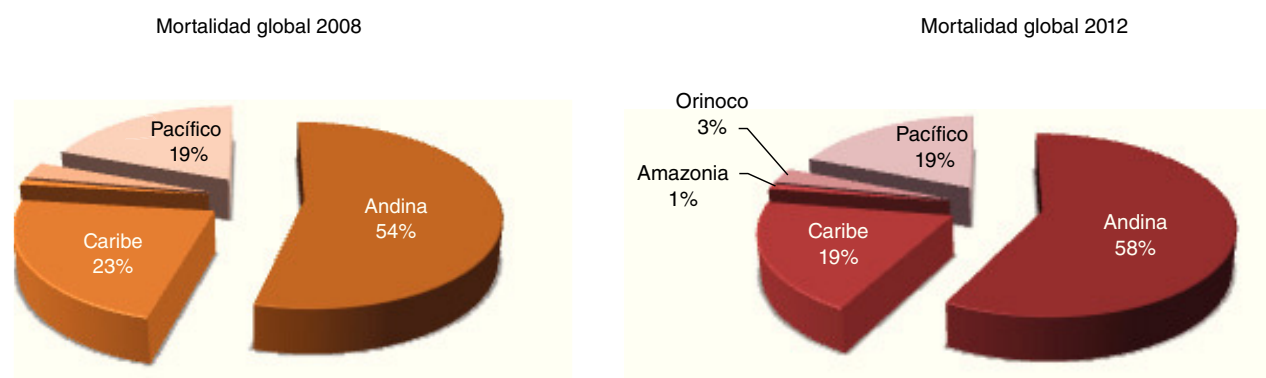


Figura 5. Distribución regional de la mortalidad.

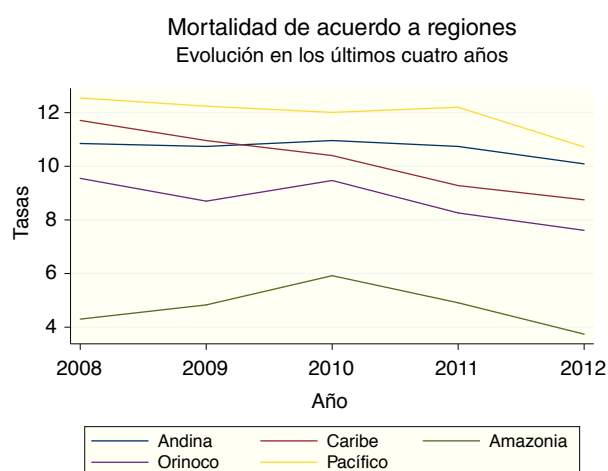


Figura 6. Evolución de la tasa de mortalidad regional.

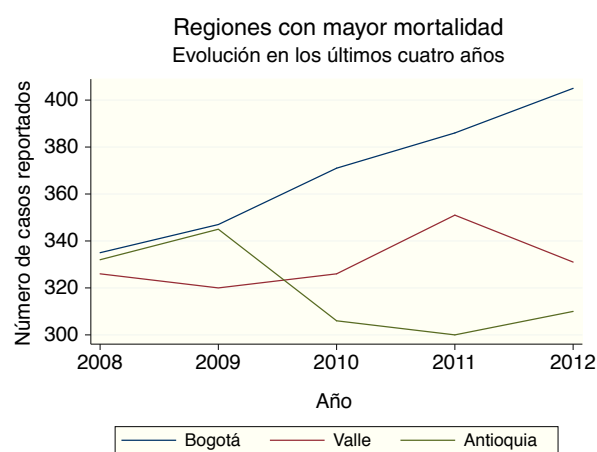
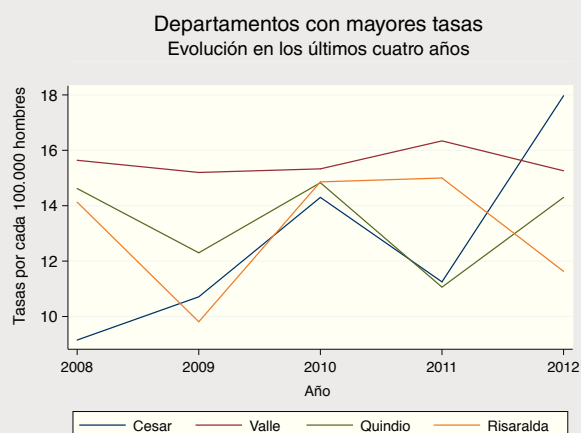


Figura 7. Evolución departamental de la mortalidad.

Tabla 3 y Figura 8 Evolución departamental de la mortalidad desde el año 2008.

Departamento	2008	2012	Departamento	2008	2012
Antioquia	11,5	10,2	Sucre	11,4	9,1
Boyaca	14,4	10,8	San Andrés	25,1	2,7
Caldas	12,4	10,4	Amazonas	2,8	2,7
Bogotá	9,7	11,1	Caqueta	4,5	4,8
Cundinamarca	9	8,2	Guainia	0	0
Huila	8,3	10,4	Guaviare	0	1,8
Norte	9,5	9,5	Putumayo	6,1	3,5
Quindío	14,6	14,3	Vaupés	4,8	4,7
Risaralda	14,1	11,6	Meta	11,2	7,9
Santander	10,3	5,6	Vichada	3,2	2,9
Tolima	13,1	11,3	Arauca	9	6,3
Atlántico	15,7	9,1	Casanare	6,9	8,7
Bolívar	11,7	8,3	Cauca	9,9	7,6
César	9,1	18	Choco	8,2	3,3
Córdoba	8	5,2	Nariño	8	3,7
Guajira	8,2	4,9	Valle	15,6	15,3
Magdalena	12,8	8,9			



Tasas de mortalidad por cada 100.000 habitantes.

Mortalidad comparativa con otros países

A continuación se muestra la comparación gráfica entre las tasas crudas y estandarizadas de Colombia con otros países (fig. 9).

Comparativamente, las tasas estandarizadas entre Colombia y algunos países de América y de Europa son similares, sin mayores diferencias excepto Cuba. Respecto a los países asiáticos, la tasa colombiana es considerablemente superior. Frente a países africanos como Sudáfrica, la tasa colombiana es inferior.

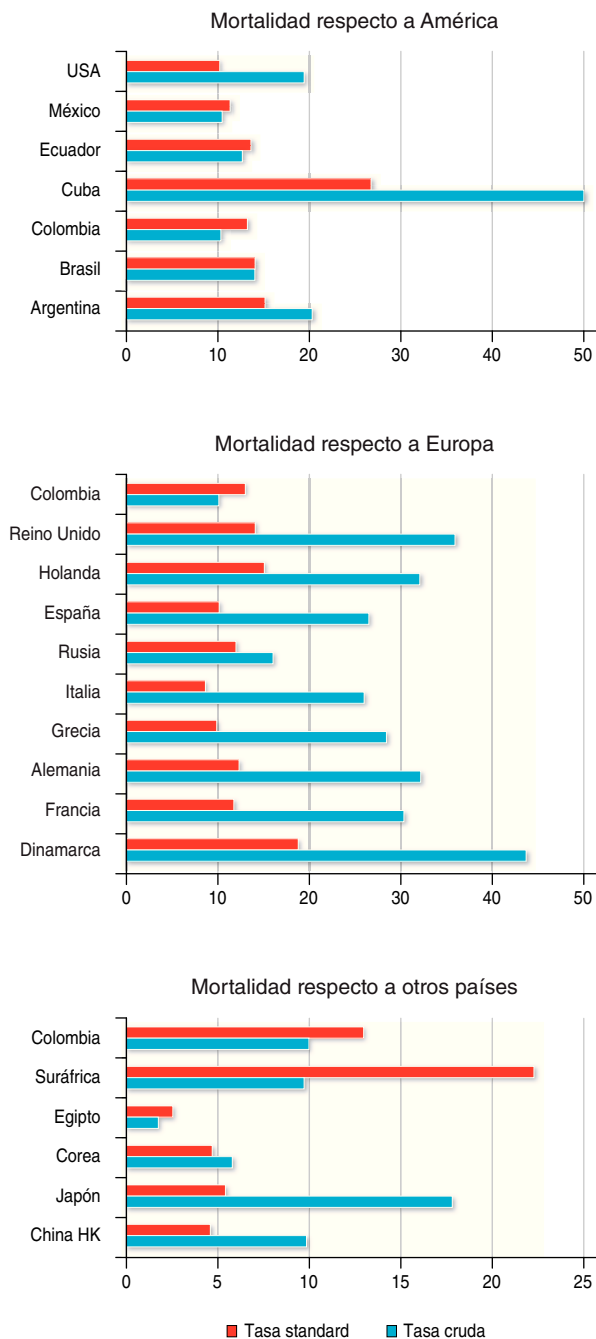


Figura 9. Comparación gráfica de la comparación de las tasas de mortalidad entre países.

Discusión

El presente estudio constituye una gran aproximación a la descripción de la mortalidad por CP en Colombia. Diversos elementos son llamativos.

Característicamente, la población colombiana es joven. El presente estudio encontró que en los últimos 12 años al menos el 80% tenían menos de 55 años. Esto obliga a considerar las tasas estandarizadas como el parámetro único de comparación con otras poblaciones.

En el ámbito nacional se encontró una tendencia general de aumento progresivo del número de fallecimientos, sin embargo, en los últimos 2 años se encuentra un descenso alrededor del 4%, con una tasa de mortalidad < 10 por cada 100.000 fallecimientos, similar a otros países con amplio uso del PSA, como lo reportan Reino Unido y España, entre otros⁵.

Al ajustar las tasas por edad se evidencia la baja mortalidad entre pacientes menores de 55 años, a diferencia de los pacientes mayores de 69 años, quienes tienen las mayores tasas, con comportamiento errático de las mismas durante el tiempo de observación. La disminución de la mortalidad es la tendencia observada para los casos entre 55 y 69 años, elemento positivo de la atención urológica y que debería reflejarse en las tasas de pacientes mayores en los próximos años.

La mayor concentración de los casos de mortalidad en pacientes con CP fue registrada en las regiones andina 54%, Caribe 23% y pacífica 19% en 2008, sin variación de estos mismos 4 años después, donde nuevamente las regiones previamente mencionadas ocuparon los porcentajes más altos de casos de mortalidad (54, 19 y 19%, respectivamente). Los datos anteriores pueden estar en relación con una mayor densidad de población de predominio urbano en estas regiones, asociada a mayor posibilidad de acceso a los servicios de salud, que permiten un control más estricto de los reportes de casos de mortalidad.

Colli y Amling, del Departamento de Urología de la Universidad de Alabama (Estados Unidos), demostraron a través de un estudio ecológico obtenido de los datos del Surveillance, Epidemiology and End Results Program del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos, la relación inversa entre la mortalidad por CP y la densidad de población urológica. La variación en la posibilidad de tamizaje con PSA depende de la población urológica, por cuanto concluyen que estos últimos reducen el riesgo de mortalidad y la variación en tasas observadas en las diferentes regiones. En los resultados obtenidos, los menores porcentajes encontrados en la Orinoquía y la Amazonía pueden deberse al subregistro de información y también a la falta de acceso al Sistema de Identificación de Potenciales Beneficiarios de Programas Sociales⁶.

La progresión de la mortalidad por CP continúa siendo elevada en la región pacífica. Considerando el alto número de habitantes afrodescendientes en departamentos como Chocó, Valle del Cauca y poblaciones específicas de Cauca y Nariño, se puede considerar la relación entre la raza negra como factor de riesgo y la mortalidad por CP, sin embargo, estas últimas con disminución porcentual, cronológicamente desde la implementación del PSA en el sistema de salud.

Si se comparan valores con datos de Estados Unidos, un estudio realizado con datos desde 1969 hasta 1999 del Sur-

veillance, Epidemiology and End Results Program donde se analizaron incidencia, mortalidad y tasas de supervivencia entre población blanca y negra, se encontró que después de 1986 (inicio del PSA) las tasas de las variables estudiadas se tornaron similares para ambos grupos⁷.

Los departamentos con mayor número de casos registrados continúan siendo aquellos con mayor población tanto de habitantes como de especialistas urólogos, Bogotá, Antioquia y Valle del Cauca; sumado a que son regiones donde hay más niveles de educación, urbanización y acceden a un ingreso salarial, las anteriores variables, en estudios previos, son estadísticamente significativas como relación inversa con las tasas de mortalidad por CP⁶.

El departamento del César presentó elevación en el número de casos de mortalidad por CP; aunque este forma parte de la región Caribe y por tanto cuenta con un registro poblacional mayor, debe considerarse que se trata de un territorio con alto porcentaje de población rural, con índices de pobreza no despreciables, pero con incremento en los programas de incorporación de la población al sistema de salud, con lo cual puede haber mejorado el registro de información, a diferencia de lo que sucede en la Amazonía, donde la progresión de la tasa de mortalidad fue documentada como la más baja; esta puede estar relacionada con deficiencias en el acceso a los servicios de salud para la población, específicamente la indígena, lo que muestra, nuevamente, la importancia de la necesidad de continuar con la implementación de programas de atención urológica.

Respecto al contexto mundial, Colombia presenta una de las incidencias de cáncer prostático más bajas de Latinoamérica y una proporción de 28% entre incidencia y mortalidad por CP, muy cercano al promedio mundial de 28,6%. Equiparable al de los países latinoamericanos como Chile (29,27%), Costa Rica (28,71%) y Argentina (26,53%), e inferior al de Ecuador (40,41%), Perú (37,74%) o Cuba (46,65%), en los que a pesar de la baja incidencia de casos, se presenta una alta tasa de mortalidad⁸.

Colombia, al ser un país del tercer mundo, mantiene una población joven en aumento, con tasas similares a las otras naciones latinoamericanas; escapa al promedio regional la

mortalidad de Cuba. Estas tasas están relacionadas con la pobreza, la densidad de población de raza negra y las poblaciones rurales predominantes en estos países. Aunque nuestros datos no son equiparables a los países desarrollados, en comparación con naciones en vías de desarrollo, los datos son alentadores, puesto que existe una disminución en la mortalidad.

El PSA ha tenido una mayor relación en la incidencia con respecto a la mortalidad por CP, hay una menor variación en las tasas de mortalidad alrededor del mundo a diferencia del creciente número de casos. Países europeos y Estados Unidos, con amplio uso del tamizaje, muestran que con una incidencia que es mayor respecto a la mortalidad, la proporción disminuye a 21,11 y 15%, respectivamente, lo que sugiere que de los casos diagnosticados por el PSA, pocos tienen un desenlace fatal. En otras palabras, aunque nuestra tasa de mortalidad es similar a la de ellos, se debe tener en cuenta la incidencia reportada para realizar comparaciones, todo a consecuencia del PSA⁸.

Las tasas de mortalidad son generalmente más altas en la población negra (Caribe 26,3 por cada 100.000 habitantes) y África subsahariana (18-19 por cada 100.000 habitantes)⁸. El presente estudio mostró que las regiones colombianas con mayores tasas de mortalidad, como Valle del Cauca, tienen predominio de dicha raza, y comparado con países como Sudáfrica, la tasa colombiana es menor, poniendo en evidencia el mestizaje presente.

En Australia, la mortalidad es de 15,4 por cada 100.000 habitantes, lo que sugiere que por cada 6,81 casos detectados resulta 1 deceso. En Colombia, la mortalidad es de 11,2 por cada 100.000 habitantes, demostrando que por cada 3,57 casos detectados, 1 resulta ser mortal, casi duplicando las cifras del país mencionado anteriormente⁸; esto puede deberse a la educación de la población, al acceso fácil y oportuno a los sistemas de salud comparado con el de Colombia. Otros países como Japón, Corea del Sur y China HK muestran tasas globales significativamente bajas en relación con las colombianas, y dada la poca representación de este grupo racial en nuestro país, genera nuevamente la hipótesis de la influencia de la educación y el sistema de salud como variables importantes.

Anexo 1 El Departamento Administrativo Nacional de Estadística y las estadísticas demográficas

El Departamento Administrativo Nacional de Estadística (DANE) es la entidad encargada de generar las estadísticas vitales de nacimientos, defunciones fetales y defunciones no fetales a través del Sistema de Registro Civil y Estadísticas Vitales, que utiliza 2 registros administrativos continuos, los certificados de nacido vivo y los certificados de defunción, que son certificados por el sector de la salud. Asimismo, se recolecta información de “defunciones certificadas por el Instituto Nacional de Medicina Legal y aquellos hechos vitales no certificados por el sector salud y que son captados por las oficinas de Registro civil” (DANE, 2013).

Estos registros se recogen de forma continua, tienen un período de referencia desde el 1 de enero al 31 de diciembre de cada año calendario, incluyen todos los nacidos vivos y defunciones ocurridos en el territorio

nacional, y tienen una desagregación nacional, departamental y municipal.

Los registros se recogen de 2 maneras: descargados vía web a través del módulo de Nacimientos y Defunciones del Registro Único de Afiliados (RUAF), o en medio físico, a través del envío de los certificados de defunción (diligenciados por el Instituto de Medicina Legal), por parte de las direcciones departamentales y distritales de salud, las sedes y subsedes territoriales del DANE.

Las cifras preliminares de las defunciones son entregadas trimestralmente a las secretarías distritales de salud, y son publicadas en la página web del DANE; y las cifras definitivas se entregan 18 meses después del año de referencia (n-1,5) a las entidades oficiales, y son publicadas en la página web del DANE y en el Banco de Datos del DANE Central.

Conclusiones

La tasa de mortalidad por CP en Colombia ha tenido una disminución en los últimos 4 años. Sin embargo, se deben optimizar las estrategias de atención urológica en regiones con predominio de raza negra y población rural, donde las tasas son superiores al promedio.

La mortalidad actual es comparable con otros países latinoamericanos y en vías de desarrollo. El avance de programas de atención urológica debería permitir mantener estables o continuar disminuyendo las tasas de mortalidad, durante el envejecimiento de la población, en los próximos años.

Nivel de evidencia

III.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on Prostate Cancer. Part II: Treatment of advanced, relapsing, and castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol*. 2014;65:467-79.
2. Center, MM, Jemal A, Lortet-Tieulent J, Ward E, Ferlay J, Brawley O, et al. International Variation in Prostate Cancer Incidence and Mortality Rates. *European Urology*. 2014;61:1079-92.
3. Thompson I, Goodman P, Tangen CM, Parnes HL, Minasian LM, Godley PA, et al. Long-Term; Long-Term Survival of Participants in the Prostate Cancer Prevention Trial. *N Engl J Med*. 2013;369:603-10.
4. Schroder FH, Hugosson J, Roobol MJ, Tammela TL, Ciatto S, Nelen V, et al. Prostate-Cancer Mortality at 11 Years of Follow-up. *The New England Journal of Medicine*. 2012;366:981-90.
5. Cancer Research UK. Disponible en: <http://www.cancerresearchuk.org/cancer-help/type/prostate-cancer/>
6. Colli J, Amling CL; Prostate cancer mortality rates compared to urologist population densities and prostate-specific antigen screening levels on a state-by-state basis in the United States of America. *Prostate Cancer and Prostatic Diseases*. 2008;11:247-51.
7. Chu KC, Tarone RE, Freeman HP. Trends in Prostate Cancer Mortality among Black Men and White Men in the United States. *Cancer*. 2003;97:1507-16.
8. http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx; <http://www-dep.iarc.fr/WHODb/WHODb.htm>