

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud
Universidad Rovira i Virgili. Reus-Tarragona

TESIS DOCTORAL
INCIDENCIA Y SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER DE COLON Y RECTO EN
LA PROVINCIA DE TARRAGONA (1980-1998)

Montserrat Pazos Escudero

Reus, Septiembre 2004

Memoria presentada para aspirar al Grado de Doctor en Medicina y Cirugía.

DEPARTAMENTO: MEDICINA Y CIRUGÍA

**TÍTULO DE LA TESIS PARA ASPIRAR AL TÍTULO DE DOCTOR EN
MEDICINA Y CIRUGÍA:**

INCIDENCIA Y SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER DE COLON Y RECTO EN LA
PROVINCIA DE TARRAGONA (1980-1998)

DOCTORANDO:

MONTSERRAT PAZOS ESCUDERO

BAJO LA DIRECCIÓN DE:

JOAN LLUIS BORRÁS BALADA

Profesor Titular de la Universidad Rovira i Virgili. Reus-Tarragona

Director del Área de Oncología del Hospital Universitario Sant Joan de Reus

Director del Registro de Cáncer de Tarragona

DEDICATORIA

A mi familia por el apoyo en la distancia.

A Ray por impulsarme y animarme en los momentos de dudas.

A Meri por ser mi compañera del alma desde hace mucho tiempo.

AGRADECIMIENTOS

A mi director, el doctor Joan Borrás, por la ayuda y confianza depositada en mí.

Al doctor Jaume Galceran, del Registro de Cáncer de Tarragona (RCT), por su incansable labor como tutor.

A Alberto Ameijide, de la Fundació Institut de Recerca en Ciències de la Salut (IRCIS), por su ayuda en la elaboración de los datos y en el análisis estadístico.

A la doctora M^a Jesús Beltran por su gran ayuda al inicio del trabajo.

A los compañeros del Servicio de Oncología del Hospital Universitario Sant Joan de Reus (HUSJ) por el apoyo y comprensión mostrados a nivel asistencial que me permitió avanzar en mi trabajo de investigación.

Al doctor Domingo Pascual por la valiosa información sobre la evolución de las endoscopias digestivas en la provincia de Tarragona.

A la doctora Ana Bonada por su ayuda en la bibliografía sobre los cambios dietéticos en Cataluña.

Al equipo de la Unidad de Consejo Genético en Cáncer del HUSJ por la información facilitada y su disponibilidad en todo momento.

Al equipo de secretaría del Área de Oncología del HUSJ y del RCT, y en especial a Sandra, a la que casi vuelvo loca con la bibliografía.

ABREVIATURAS UTILIZADAS

AINES: antiinflamatorios no esteroideos

AO: anticonceptivos orales

CCHNP: cáncer de colon hereditario no poliposis

CC: cáncer de colon

cc.derecho: cáncer de colon derecho

cc.izquierdo: cáncer de colon izquierdo

CCR: cáncer colorectal

CE: colonoscopia

C/FC: Cancer Incidence in Five Continents

CR: cáncer de recto

EEUU: Estados Unidos

HUSJ: Hospital Universitario Sant Joan

IARC: International Agency for Research on Cancer

ICD-9: International Classification of Diseases 9th Edition

ICD-O-2: International Classification of Diseases for Oncology 2nd Edition

IMC: índice de masa corporal

LOH: lost of heterogocity (=pérdida de heterocigosidad)

MOD: metástasis de origen desconocido

MSI: microsatellite instability

M/I: cociente mortalidad - incidencia

ns: no significativo

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAC: porcentaje anual de cambio

PAF: poliposis adenomatosa familiar

RCBP: registros de cáncer de base poblacional

RCT: Registro de Cáncer de Tarragona

RG: razón de géneros

RR: riesgo relativo

RU: Reino Unido

SEER: Surveillance, Epidemiology and End Results

SV: supervivencia

SV1: supervivencia a 1 año

SV3: supervivencia a 3 años

SV5: supervivencia a 5 años

SV8: supervivencia a 8 años

Tac: tasa acumulada

TA: tasa ajustada

TB: tasa bruta

THS: terapia hormonal sustitutiva

Ttr: tasa truncada

WHO: World Health Organization (=Organización Mundial de la Salud)

%DCO: porcentaje de casos por certificado de defunción exclusivamente

%SE: porcentaje de casos con edad desconocida

%VH: porcentaje de casos con verificación histológica

%.9: porcentaje de casos sin sublocalización especificada

ÍNDICE

Capítulos	Páginas
Capítulo 1. MOTIVO Y JUSTIFICACIÓN	1-6
Capítulo 2. INTRODUCCIÓN	7-70
2.1. El cáncer colorectal. Generalidades	9-10
2.2. Anatomía: ¿cáncer de colon, de recto ó colorectal?..	11-16
2.3. Epidemiología descriptiva.....	17-24
2.3.1 Incidencia	17-20
2.3.2 Supervivencia	20-22
2.3.3 Mortalidad	22
2.3.4 Prevalencia	22-23
2.4. Modelo de carcinogénesis colorectal	25-28
2.5. Factores causales del cáncer colorectal	29-46
2.5.1. Factores endógenos	29-32
2.5.1.1. Factores hereditarios	29-31
2.5.1.2. Patología intestinal	31-32
2.5.2. Factores exógenos	33-41
2.5.2.1. Dieta	33-38
2.5.2.2. Tabaco	39
2.5.2.3. Alcohol	40
2.5.2.4. Actividad física	40-41
2.5.3. Intervenciones médicas	41-45
2.5.3.1. AINES	41-44
2.5.3.2. Terapia hormonal	44-45
2.5.4. Otros factores	45-46

2.6.	Etiopatogenia	47-48
2.7.	Histopatología	49-50
2.8.	Datos clínicos.....	51-52
2.9.	Proceso diagnóstico y estadiaje	53-54
2.10.	Prevención secundaria.....	55-64
	2.10.1. Cribado en grupos de riesgo.....	56-57
	2.10.2. Cribado Poblacional.....	57-64
2.11.	Tratamiento	65-68
	2.11.1. Manejo de los pólipos	65
	2.11.2. Tratamiento del cáncer colorectal	65-68
2.12.	Seguimiento.....	69-70
Capítulo 3. OBJETIVOS		71-74
Capítulo 4. MATERIAL Y MÉTODOS		75-94
4.1.	Tipo de estudio	77
4.2.	Material de estudio.....	77-82
	4.2.1. Población y período de estudio	78
	4.2.2. Información recogida	78-82
	4.2.2.1. Índices de calidad	78
	4.2.2.2. Indicadores sanitarios	78-82
4.3.	Métodos estadísticos utilizados.....	83-92
	4.3.1. Tasas de incidencia	83-88
	4.3.2. Comparación de tasas de incidencia	88-89
	4.3.3. Análisis de tendencias de la incidencia	89-90
	4.3.4. Estudio de la supervivencia	90-92
	4.3.5. Estudio de la evolución de la supervivencia ...	92

4.4.	Presentación de los resultados	92-93
4.4.1.	Índices de calidad.....	92
4.4.2.	Incidencia y tendencias de la incidencia.....	92-93
4.4.3.	Supervivencia y evolución de la supervivencia	93
4.5.	Fuentes de datos de otros registros	93-94

Capítulo 5.RESULTADOS..... 95-166

5.1.	La calidad de los datos del estudio	97-102
5.2.	Incidencia	103-126
5.2.1.	El CCR y el resto de cánceres del RCT	105-110
5.2.2.	Estudio por géneros.....	110-111
5.2.3.	Estudio de la edad.....	111-114
5.2.4.	Estudio por sublocalizaciones.....	114-120
5.2.5.	Estudio por histologías	121-123
5.2.6.	Estudio por estadios	124-126
5.3.	Tendencias de la incidencia	127-142
5.3.1.	Estudio por géneros.....	129-130
5.3.2.	Estudio por edad	131-134
5.3.3.	Estudio por sublocalizaciones.....	135-140
5.3.4.	Estudio por histologías	141-142
5.4.	Supervivencia	143-156
5.4.1.	Estudio por géneros	145-146
5.4.2.	Estudio de la edad.....	147
5.4.3.	Estudio por sublocalizaciones.....	148-149
5.4.4.	Estudio por histologías	150
5.4.5.	Estudio por estadios	151-156
5.5.	Evolución de la supervivencia	157-166

5.5.1.	Estudio por géneros	159-160
5.5.2.	Estudio por edad al diagnóstico.....	161-162
5.5.3.	Estudio por sublocalizaciones.....	163-164
5.5.4.	Estudio por histologías.....	165-166
Capítulo 6. DISCUSIÓN		167-236
6.1.	La calidad de los datos.....	169-174
6.1.1.	Porcentaje de verificación histológica	169
6.1.2.	Porcentaje de casos DCO	170
6.1.3.	Cociente mortalidad/incidencia	170-171
6.1.4.	Otros índices	171-172
6.1.5.	Comparación con otros registros 1993-97....	172-174
6.2.	Incidencia del CCR en Tarragona	175-192
6.2.1.	Estudio del género	182-183
6.2.2.	Estudio según edad.....	183-184
6.2.3.	Estudio según sublocalización	184-188
6.2.4.	Estudio según histología	188-190
6.2.5.	Estudio según estadio	190-192
6.3.	Tendencia de la incidencia 1980-1998	193-214
6.3.1.	Por género	205-206
6.3.2.	Por edad	206-208
6.3.3.	Por sublocalización	208-212
6.3.4.	Por histologías	213
6.4.	Supervivencia del CCR en Tarragona	215-230
6.4.1.	Estudio por géneros	219-220
6.4.2.	Estudio por edad	221-223
6.4.3.	Estudio por sublocalizaciones	223-226

6.4.4. Estudio por histologías	226
6.4.5. Estudio por estadios	227-230
6.5. Evolución de la supervivencia 1985-1998	231-236
6.5.1. Por género	235
6.5.2. Por edad.....	235
6.5.3. Por sublocalizaciones	235-236
Capítulo 7. CONCLUSIONES	237-242
Capítulo 8. BIBLIOGRAFÍA	243-272
ANEXOS	273-304
I. Estudio joinpoint	275-280
II. “Eurocare high resolution on colorectum cancer”.....	281-284
III. Registros de cáncer.....	285-294
IV. Índice de tablas y figuras por capítulos	295-304

Capítulo 1. MOTIVO Y JUSTIFICACIÓN

El trabajo aquí expuesto es fruto de un cúmulo de circunstancias a lo largo del tiempo que, poco a poco, me han dirigido hacia el tema del cáncer colorectal como importante problema de salud al que nos hemos de enfrentar los médicos diariamente. El hecho de que sea una patología muy frecuente en la mayoría de los países del mundo occidental, la discusión abierta sobre la necesidad o no de instaurar programas de cribado a nivel poblacional y cuál sería el método más válido y los diferentes estudios de prevención primaria con resultados controvertidos son temas que, desde hace tiempo, han atraído mi atención de forma especial.

Durante la realización de los cursos de doctorado en el Departamento de Medicina Preventiva, Epidemiología y Salud Pública de la Universidad Complutense de Madrid, entre 1996 y 1998, empecé a comprender la importancia de la epidemiología poblacional y el gran trabajo de investigación que se esconde tras la planificación de programas de prevención y cribado. Se cruzó en mi camino, ya entonces, el cáncer colorectal y el estudio de uno de sus factores de riesgo: la dieta. Como proyecto para uno de los cursos tuvimos que realizar un cuestionario de frecuentación alimentaria que posteriormente habría de ser validado para un estudio de casos y controles en pacientes con neoplasias digestivas.

En Junio de 1998 comencé mi residencia de Oncología Médica en el Hospital Universitario de Sant Joan de Reus (HUSJ) y la rotación por la sección de cáncer digestivo coincidió con el auge de las nuevas quimioterapias para el tratamiento del cáncer colorectal. Diversos ensayos clínicos con fármacos prometedores en un cáncer tan frecuente hicieron que todavía me atrayera más este apartado de la oncología. A la vez me interesé por el aspecto más epidemiológico de este cáncer y cómo medir el beneficio de los tratamientos y, eventualmente, de los métodos de prevención y/o diagnóstico precoz, a nivel poblacional. En Junio del 2000 empecé a colaborar en el Registro de Cáncer de Tarragona (RCT) donde participé activamente en el *proyecto Eurocare High Resolution on Colorectal Cancer II*, coordinado por el "Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei tumori" (Milán, Italia). Dicho proyecto surge de la constatación de importantes diferencias en la supervivencia de los pacientes con cáncer de colon y recto entre los distintos países europeos. Para intentar explicar dichas diferencias se propuso recoger

información sobre 20 variables diferentes de cada paciente diagnosticado de cáncer de colon o recto durante los años 1996 y 1997 en cada uno de los registros para posteriormente compararlas. El estudio específico y análisis de los datos recogidos me permitió conocer de primera mano el funcionamiento de un registro de cáncer de base poblacional y empezar a plantearme la posibilidad o, mejor dicho, recoger la sugerencia del equipo del RCT y fundamentalmente del Dr. Joan Borrás, de realizar un estudio epidemiológico descriptivo del cáncer de colon y recto en la provincia de Tarragona.

Me dí cuenta de la importancia y la necesidad de disponer de datos fiables de los diferentes indicadores sanitarios (incidencia, mortalidad y supervivencia, fundamentalmente) a la hora de planificar cualquier actuación sanitaria y a la hora de medir los resultados de dichas actuaciones. El hecho de que la mayoría de los datos epidemiológicos publicados y analizados en el pasado provengan de registros de otros países, fundamentalmente países del norte de Europa y Estados Unidos, en los cuales dicha información ha respaldado la adopción de importantes medidas sanitarias, justificaba un trabajo como el presente en nuestra provincia.

El objeto de esta tesis es el estudio de la incidencia y la supervivencia, puesto que son los indicadores propios del RCT en cuanto a su originalidad. La mortalidad por CCR no se contempla en los objetivos de la tesis, ya que está elaborada y publicada en el conjunto de estadísticas oficiales de mortalidad. El RCT dispone de un estudio propio de mortalidad que solo hemos utilizado para corroborar la concordancia con la mortalidad oficial y para elaborar los índices de calidad.

Por ejemplo, en Estados Unidos el *"Preventive Services Task Force"*, encargado de las labores de prevención y salud pública en dicho país, en Julio de 2002, y precisamente a raíz del seguimiento de diferentes estudios epidemiológicos y análisis de la elevada incidencia de cáncer colorectal en la población estadounidense, "urgía a todos los adultos mayores de 50 años a realizarse una prueba de cribado para cáncer colorectal, la segunda causa de muerte por cáncer en ese país " (U.S.Preventive Services Task Forces, 2002). ¿Deberíamos plantearnos esta medida en nuestra provincia también?. ¿Cuáles son los números en detalle de este cáncer en Tarragona y su

previsión futura?. ¿Qué diferencias existen entre los datos de nuestro registro de cáncer y los de otros países?. ¿A qué pueden ser debidas?.

Todavía no se pueden dilucidar todas las repercusiones de este trabajo epidemiológico para la provincia de Tarragona. Se trata de describir y caracterizar la magnitud del problema al que nos enfrentamos aquí, y su tendencia en el tiempo, de manera que tengamos un referente para la previsión de medidas sanitarias, tanto a nivel asistencial como preventivo.

Capítulo 2. INTRODUCCIÓN

2.1. EL CÁNCER COLORECTAL. GENERALIDADES.

El cáncer colorectal (CCR) constituye en la actualidad un problema sanitario de gran magnitud dada su alta incidencia y mortalidad. Actualmente es uno de los cánceres más frecuentes en ambos géneros. A nivel mundial se estimaron, para el año 2000, alrededor de 10,1 millones de nuevos casos de cáncer, de los cuales el 12,3% serían de pulmón, el 10,4% de mama y el 9,4% de colon y recto. Asimismo se estimaron, también para el año 2000, aproximadamente 6,2 millones de muertes por cáncer, de las cuales el 17,8% serían por cáncer de pulmón, el 10,4% por cáncer de estómago, el 8,8% por cáncer de hígado y el 7,9% por CCR (Parkin, 2001).

Entre los distintos países del mundo, las tasas de incidencia de CCR varían en un rango de cinco a veinte veces según se puede apreciar en los datos publicados por la *International Agency for Research on Cancer* (IARC) en los diferentes volúmenes del *Cancer Incidence in Five Continents* (CIFIC). Las tasas más elevadas siempre se observan en los países más desarrollados de Norteamérica, Europa Occidental y Oceanía y las más bajas en la India y los países africanos (Muir y cols, 1987; Parkin y cols, 1992, 1997, 2002).

Las diferencias internacionales, los datos sobre estudios de emigrantes (Steinitz y cols, 1989) y la variabilidad de las tasas de incidencia observadas en diferentes poblaciones de un mismo país ponen de manifiesto que el CCR es particularmente sensible a factores ambientales, presumible y fundamentalmente la dieta. Además, es conocido ya desde hace tiempo que el CCR ocurre más frecuentemente en ciertas familias y existen algunos síndromes genéticos ya caracterizados (por ej: la poliposis adenomatosa familiar (PAF)) que confieren un mayor riesgo de desarrollar este cáncer. Por tanto, podemos decir que el CCR está relacionado causalmente tanto con los genes como con el entorno (Potter, 1999).

Tras la identificación del gen mutado en la PAF, a principios de los años 90s (Grodin y cols, 1991), la biología molecular del CCR es quizá una de las más ampliamente estudiadas. Este conocimiento ha llevado a idear nuevas estrategias de prevención y tratamiento que podrían conducir a un descenso de la mortalidad por este cáncer (Northover y cols, 2001). Sin embargo, es más probable que el descenso de la mortalidad y posteriormente

de la incidencia de CCR vengan como consecuencia de la adopción de programas de diagnóstico precoz, mediante la detección de la enfermedad en un estadio inicial localizado, hecho que ya se empieza a observar en países como Estados Unidos (EEUU) (Nelson y cols 1999).

El riesgo de desarrollar un CCR a lo largo de la vida en un país desarrollado se ha estimado en 3,2% para las mujeres y 4,6% para los hombres (Chu y cols, 1994). El relativo buen pronóstico del CCR lo sitúa, según las estimaciones mundiales citadas para el año 2000 (Parkin, 2001), en el segundo cáncer más prevalente en el mundo después del cáncer de mama.

Las tasas de incidencia de CCR han aumentado en los últimos 20 años en los países con tasas previamente bajas mientras que en los países que ya eran de alto riesgo se ha producido una estabilización o incluso disminución de la incidencia, particularmente en los grupos de edad joven (Parkin, 2001). Para la mortalidad, el patrón de tendencia secular es similar al de la incidencia, con un incremento en los países de tasas iniciales bajas (Europa Oriental, Japón o Singapur), pequeños incrementos o estabilizaciones en los países de tasas medias y disminución de la mortalidad por CCR en los países de alto riesgo (Nueva Zelanda, EEUU, Canadá y Norte de Europa) (Ries y cols, 2000; Parkin, 2001).

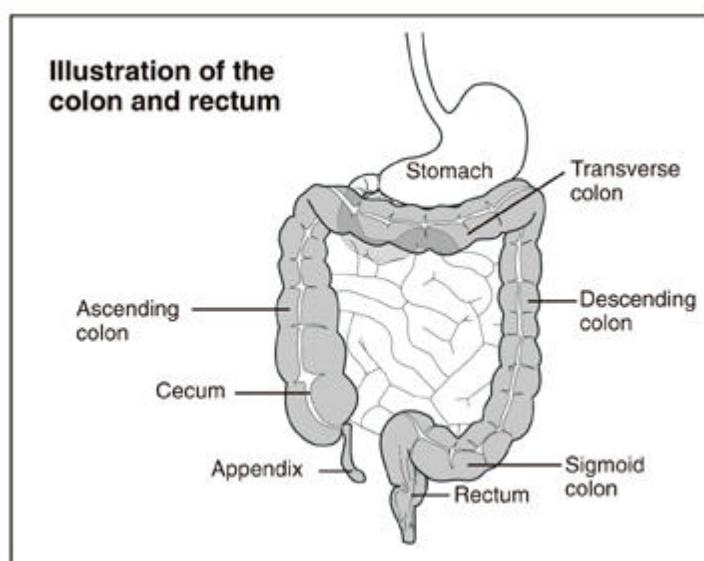
España siempre ha estado situada entre los países con tasas intermedias de CCR, si bien es cierto que existen diferencias entre las distintas regiones (Muir y cols, 1987; Parkin y cols, 1992, 1997, 2002).

Hasta ahora hemos considerado al CCR en su conjunto. Sin embargo en muchos trabajos se estudian el cáncer de colon (CC) y el cáncer de recto (CR) como entidades diferentes. La distribución geográfica del CC es similar a la del CR, aunque la variación de tasas de incidencia entre países es menor para este último que para el CC. La división entre colon y recto causa en muchas ocasiones confusión al no existir una barrera anatómica precisa entre ellos y la mayoría de la literatura moderna, con base epidemiológica, aboga por el estudio general del CCR más el estudio específico por sublocalizaciones. Entre estas sublocalizaciones se distinguen los cánceres de colon derecho, los cánceres de colon izquierdo y los cánceres de recto.

2.2. ANATOMÍA: ¿CÁNCER DE COLON, DE RECTO O COLORECTAL?

Los cánceres colorectales (CCR) comprenden todos aquellos cánceres situados en el intestino grueso, el cual, anatómicamente, se divide en colon y recto (Figura 2.1). El colon comprende desde la válvula ileocecal hasta el recto y es un órgano intraperitoneal. Tiene una longitud aproximada de 1,5 metros y un calibre de 4-6 cm. Al dejar la cavidad abdominal, aproximadamente a nivel de la tercera vértebra sacra, el colon se convierte en el recto que, en el adulto, supone los últimos 12-15 cm del tracto intestinal. Los últimos 2 cm del recto aproximadamente constituyen el canal anal, donde existe un epitelio transicional al principio y posteriormente un epitelio escamoso (Latarjet y Ruiz-Liard, 1989).

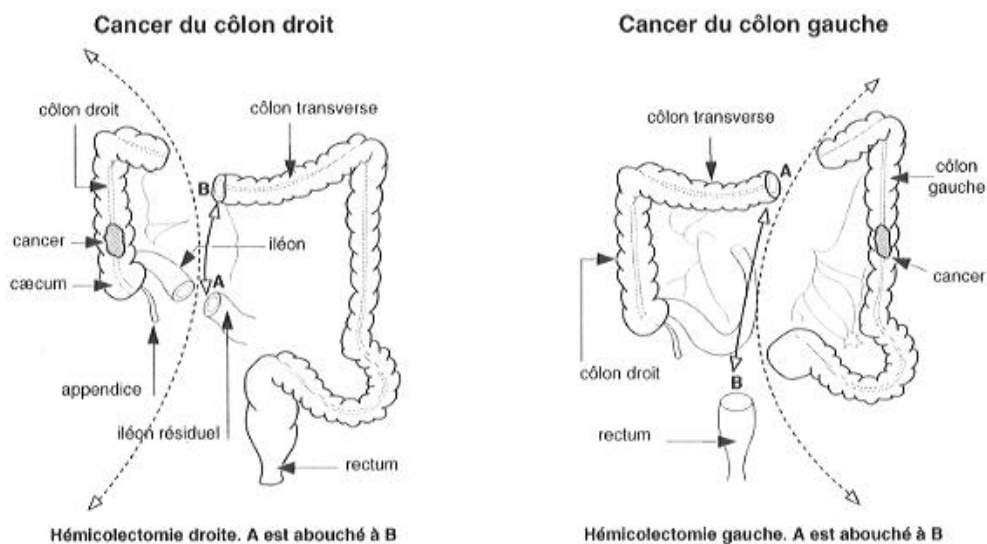
Figura 2.1. Anatomía del intestino grueso



El propósito de la división del intestino grueso en sublocalizaciones anatómicas se puede considerar más una consecuencia quirúrgica que una elección clínica. El tradicional punto de división entre colon y recto fue usado por Miles, a principios de siglo, tanto para la práctica de resecciones abdominoperineales con colostomía permanente de todos los tumores del

recto (incluso aquellos situados en la parte más superior de la pelvis) como para las colectomías abdominales con anastomosis ileorectal para todas las lesiones colónicas (incluso para las situadas en el ciego) (Nelson, 1998). Conforme las resecciones colónicas se fueron haciendo más limitadas, se dibujó otra nueva frontera dentro del colon, en un lugar del colon transverso cerca del ángulo esplénico, que marcaría el extremo tanto de las hemicolectomías derechas como de las izquierdas (Figura 2.2).

Figura 2.2. Hemicolectomías derecha e izquierda



Los epidemiólogos, interesados en determinar las causas del CCR y como éste podía ser prevenido, siguieron las fronteras anatómicas buscando la sublocalización específica para cada factor de riesgo (por ej: las grasas, la fibra, el alcohol o la colecistectomía). Pero, tras un siglo de investigaciones, no han encontrado este método de división anatómica especialmente útil. Ninguno de los factores de riesgo conocidos de CCR parece que se focalice sobre alguna sublocalización precisa. Solo la cerveza sobre el recto (Nelson, 1998) y la colecistectomía sobre el ciego (Alley y cols, 1986) parecen tener una cierta propensión a modificar el riesgo de dichas sublocalizaciones. Además, el propósito quirúrgico inicial de estas subdivisiones del intestino

grueso ha quedado obsoleto. La resección anterior ha desplazado a las resecciones abdominoperineales para todas las lesiones del recto excepto las más distales y la colectomía abdominal raramente se practica para los cánceres de colon, reservándose para casos de poliposis familiar.

Por otro lado, más problemática que la utilidad de estas subdivisiones es la cuestión de la clasificación errónea por sublocalizaciones de los tumores colorectales. Este hecho es particularmente común en la region rectosigmoidea dado que no existe una clara barrera anatómica entre el recto y el colon sigmoide (Latarjet y Ruiz-Liard, 1989). Sirva como muestra de la confusión creada entre los propios profesionales, a la hora de intentar definir el colon y el recto, el comentario del Dr. Richard Nelson, cirujano de la Universidad de Illinois, quien preguntó a compañeros suyos de trabajo por una definición del recto y recibió 12 definiciones completamente diferentes. La definición más interesante del recto la recibió del Dr. Bill Haenszel, mentor de la Escuela de Salud Pública, quien evitó toda apreciación anatómica, y contestó simplemente que “el recto es el lugar más común de CCR en las poblaciones de bajo riesgo” (Nelson, 1998).

También crea confusión la división entre colon derecho y colon izquierdo. Por diferentes razones tanto embriológicas como genéticas, que repasaremos a continuación, habitualmente se categorizan el colon derecho e izquierdo según su localización proximal o distal relativa a la flexura esplénica (Figura 2.1). Sin embargo, dependiendo del investigador, a veces el colon descendente y la flexura esplénica se incluyen como parte del colon proximal y no del distal (Nelson y cols, 1997), y a veces la unión rectosigmoidea es considerada dentro del colon izquierdo y no como parte del recto (Kemppainen y cols, 1997; Angell-Andersen y cols, 2004). Todo ello añade dificultad a la hora de interpretar los resultados de los diferentes estudios.

Fue el Dr. JA Bufill el primero que revisó la evidencia científica a favor del concepto de que la localización del tumor primario proximal o distal a la flexura esplénica del colon podría determinar distintas categorías genéticas de esta enfermedad (Bufill, 1990). Posteriormente han aparecido nuevas revisiones (Martin y cols, 1999; Bonithon-Kopp y Benhamiche, 1999; Iacopetta, 2002).

Existen varias diferencias entre el colon derecho normal y el izquierdo que podrían predisponer al desarrollo de un modelo diferente de carcinogénesis para los tumores de cada uno de ellos. Por ejemplo, el colon proximal se origina del intestino primitivo medio y está perfundido por la arteria mesentérica superior, mientras que el colon distal (incluyendo en esta categoría también al recto) deriva del intestino primitivo posterior y se vasculariza por la arteria mesentérica inferior (Sadler, 1986). Existen marcadas diferencias regionales en el metabolismo de los ácidos biliares entre el colon derecho e izquierdo (Thomas y cols, 2001) así como en la expresión de varias isoformas del citocromo P-450 (Stralka y Strobel, 1989). La metilación del gen del receptor estrogénico muestra un incremento progresivo de proximal a distal en la mucosa colónica normal (Issa y cols, 1994).

Sin embargo, la evidencia más sólida de la existencia de dos mecanismos diferentes de CCR viene de la reciente caracterización molecular de diversos CCR. La existencia de al menos dos grandes grupos de CCR se basa en las características moleculares de inestabilidad de microsatélites (MSI+) y de inestabilidad cromosómica con pérdida de heterocigosidad (LOH). Un grupo (MSI+) ocurre predominantemente en el colon derecho y el otro (LOH) ocurre más frecuentemente en el izquierdo (Olschwang y cols, 1997). Un resumen de los datos clínicos y moleculares de los cánceres proximal y distal del intestino grueso se muestran en la Tabla 2.1.

Tabla 2.1. Características clínicas y moleculares de los tumores proximales y distales del intestino grueso*.

Característica	Proximal	Distal
Edad al diagnóstico	Jóvenes	Adultos mayores
Género	Más mujeres	Más hombres
Tumor mucinoso	Frecuente	Infrecuente
Síndrome familiar	HNPCC	PAF
Beneficio del 5-FU	Bueno	Marginal o ninguno
Ploidía	Mayoría diploídes	Mayoría aneuploídes
Pérdida de heterocigosidad	Infrecuente	Frecuente
Mutación de TP53	20-30%	50-60%
MSI+	30%	2-3%
LOH	20%	55%

* Tomado de Martin y cols, 1999

Así pues, a la luz de estos resultados, ¿deberíamos considerar los términos “tumor de intestino grueso proximal y distal” y olvidarnos del de CCR?. Más allá, ¿se habrían de unificar los cánceres de colon izquierdo y recto en una sola categoría de “tumores de intestino grueso distal” como algunos autores parecen proponer?.

La respuesta a la primera pregunta parece ser clara: se han de diferenciar los tumores proximales de los distales. De hecho, la mayoría de los trabajos actuales sobre CCR incluyen un estudio por sublocalizaciones dentro del colon, distinguiendo claramente los cánceres proximales o de colon derecho de los cánceres distales o de colon izquierdo.

La respuesta a la segunda pregunta no está tan clara. El recto y el colon izquierdo tienen el mismo origen embriológico y los cánceres que en ellos se desarrollan parecen compartir algunas características (p.ej: mayor frecuencia en hombres que en mujeres, tendencia a la disminución de sus tasas en países con tasas elevadas). Pero el CR presenta un perfil epidemiológico diferenciado. Las tasas del CR varían menos entre países que las tasas del cáncer de colon izquierdo por ejemplo. Recientemente, además, los llamados modelos edad-período-cohorte, realizados con los datos de diferentes registros del mundo (Dubrow y cols, 1993, 1994; Thorn y cols, 1998; Mitry y cols, 2002a), sugieren diferencias etiológicas entre ellos. Tradicionalmente el CR ha sido abordado de una forma algo distinta al cáncer de colon (por ej: utilización de la radioterapia adyuvante, que es claramente beneficiosa para los tumores del recto) lo que también le distingue frente al cáncer de colon.

En conclusión, y según palabras del Dr. Barry Iacopetta (Iacopetta, 2002) “en ausencia de marcadores moleculares definitivos que identifiquen los diferentes subgrupos fenotípicamente distintos de CCR, el sitio de origen del tumor es una forma útil aunque algo ruda de distinguir estos grupos”.

Por último, se ha de hacer mención de la sublocalización “ano”, cuyos cánceres son una entidad totalmente diferente y que no constituyen objetivo de nuestro estudio específico. Su casuística es pequeña y queda incluida dentro de los cánceres de recto. El ano puede ser dividido anatómicamente en dos partes. La primera es el canal anal, que está en contigüidad con el recto. Este segmento mide 2 ó 3 cm y está dividido en dos por la línea

pectínea, que es visualmente identificable. La parte superior está cubierta por un epitelio transicional y la parte inferior por un epitelio escamoso sin folículos pilosos (Latarjet y Ruiz-Liard, 1989). Los tumores del canal anal son totalmente diferentes a los CCR ya citados. Presentan una histología distinta (habitualmente, carcinomas escamosos) y están asociados a distintos factores de riesgo, como el papiloma virus. El tratamiento primario para los cánceres de esta región no es quirúrgico (al contrario que para los adenocarcinomas CCR) sino que consiste en quimio y radioterapia concomitantes (Ryan y cols, 2000). La segunda parte del ano, a continuación del canal anal, es el margen anal, cubierto de epidermis y cuyos cánceres son considerados como cánceres de piel y, como tales, tratados con excisión local.

2.3. EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA

2.3.1. Incidencia del cáncer colorectal (CCR)

El CCR es el tercer cáncer más incidente a nivel mundial en hombres (después del cáncer de pulmón y el de próstata) y el segundo en mujeres (tras el cáncer de mama) (Parkin, 2001). Las tasas de incidencia más altas se encuentran en Oceanía y EEUU (tasas ajustadas (TA) entre 46,5 y 48,3 casos por 100.000 habitantes para el período 1993-97) (Parkin y cols, 2002). Las tasas en los países de Europa Occidental son uniformemente más bajas que las de EEUU, pero relativamente más altas que las de los países de Europa Oriental. Las tasas más bajas corresponden generalmente a Asia, África y Sudamérica (TA entre 10,5 y 12,8). En España la incidencia de este tumor siempre se ha situado entre los países de tasas medias, según se desprende de la comparación de los datos publicados en los volúmenes V, VI, VII y VIII del *Cancer Incidence in Five Continents (CIFIC)* (Muir y cols, 1987; Parkin y cols, 1992, 1997, 2002). Y dentro de España, existen también diferencias en las TA por áreas geográficas. Las TA más elevadas se encuentran en Mallorca, Navarra, Asturias y Tarragona y las más bajas en Albacete y Granada (Viñes y cols, 2003).

Una parte de las diferencias de tasas entre países puede ser explicada por un fallo de detección en las zonas de baja incidencia (países en desarrollo fundamentalmente) donde las técnicas de diagnóstico son menos sofisticadas y existe una mayor tolerancia a los síntomas. Sin embargo, esta hipótesis no explica las diferencias de incidencia entre países con similares sistemas sanitarios y estilos de vida como Dinamarca y Finlandia, por ejemplo (Northover y cols, 2001).

Se puede afirmar que la alta incidencia bruta del CCR en el mundo occidental es debida tanto a factores ambientales (la dieta rica en grasas y proteínas y pobre en fibra y vegetales, fundamentalmente) como al progresivo envejecimiento de la población (Ershler y Longo, 1997). Los estudios de emigrantes indican que el trasladarse desde un país de baja incidencia a uno de alta incidencia de CCR está asociado con un aumento del riesgo, y que la incidencia en los emigrantes masculinos tiende a aumentar

más rápidamente que en las emigrantes femeninas, y en ambos ya en la primera generación (Steinitz y cols, 1989). Esta observación clásica es parte de la evidencia que demuestra que los factores ambientales juegan un papel importante en la etiología del CCR.

En general, las tasas de CCR son más altas en hombres que en mujeres para todos los países (Parkin y cols, 2002). Esta mayor incidencia en el género masculino con respecto al femenino ha llevado a diversos autores a emitir hipótesis sobre un posible papel protector de las hormonas femeninas, tanto endógenas como exógenas (Potter y cols, 1993; Dos Santos y Swerdlow, 1996). La distribución por edades muestra un aumento de la incidencia del CCR con la edad, fundamentalmente a partir de los 50 años. Según los diferentes registros de cáncer, hasta el 90% de los casos aparecen a partir de esta edad (Parkin y cols, 1992, 1997, 2002; Ponz de León y cols, 1999). Por otra parte, la distribución de la incidencia de CCR por sublocalizaciones muestra una clara diferencia entre los países de altas tasas (países de Oceanía, Norteamérica y Europa Occidental) y los países de tasas medias y bajas (países de Europa Oriental y Europa del sur, Asia, África y América del sur):

- 1- Primero, se observa una diferencia importante entre ellos en la distribución del cáncer de colon (CC) y de recto (CR). Aunque la validez de la distribución por sublocalizaciones es limitada por la inconsistente especificación de los límites entre el colon y el recto, los datos actuales indican que el CC tiene una frecuencia más elevada que el CR en los países con tasas intermedias o altas de CCR y que la diferencia de tasas es mayor cuanto mayor es el riesgo de CCR. Por otra parte, en áreas con tasas muy bajas de incidencia de CCR (como la India o países africanos) las tasas de CR pueden exceder a las de CC. Se puede concluir que la incidencia el CC varía internacionalmente en mayor medida que la incidencia del CR. Asimismo, existe también una gran variabilidad en la incidencia del CC entre grupos emigrantes y religiosos de cada país, hecho que no se da totalmente en el CR (Schottenfeld y Winawer, 1996).
- 2- Segundo, se observa una diferencia también importante entre la distribución del cáncer de colon derecho (cc.derecho) y el cáncer de colon izquierdo (cc.izquierdo) entre estos dos grupos de países. Los

países de tasas altas tienen actualmente una mayor proporción de cc.derecho que de cc.izquierdo, mientras que los países de tasas bajas presentan una predominancia de los cc.izquierdos (Bonithon-Kopp y Benhamiche, 1999).

La tendencia de la incidencia del CCR a nivel mundial es generalmente al alza, sobre todo en países desarrollados de Europa y el sureste asiático y en áreas urbanas de países en vías de desarrollo. En Europa, los registros de cáncer de base poblacional muestran que la incidencia del CCR ha ido aumentando progresiva y continuamente al menos desde 1960 (Coleman y cols, 1993). En EEUU, sin embargo, la evolución de la incidencia del CCR es un poco diferente que en Europa. En la segunda mitad del siglo XX, la incidencia de CCR aumentó sustancialmente y más en hombres que en mujeres. Aunque las tasas de incidencia entre mujeres inicialmente eran mas altas que en hombres, el gran aumento en las tasas en hombres llevó a la predominancia masculina en esta enfermedad. Asimismo, los incrementos de incidencia fueron más pronunciados en los grupos de edad mayores (Devesa y cols, 1987). Posteriormente, sin embargo, desde mediados de los años 80 se observa una disminución de la incidencia de CCR, fundamentalmente en la población blanca de EEUU (Chu y cols, 1994), que se cree debida al control de diferentes factores (dieta y/o programas de cribado). Los cambios evidenciados en la distribución de las sublocalizaciones y los estadios sugieren la hipótesis de que pudieran ser debidos mayormente a las campañas de detección precoz y realización de polipectomía endoscópica (Winawer y cols, 1993), pero también jugaría un papel importante la modificación de factores dietéticos (p.ej: menor consumo de grasas, mayor consumo de fibra, aumento de la actividad física, control de los niveles de colesterol en la sangre, y una disminución del hábito de fumar y la obesidad) (Nelson y cols, 1999).

Últimamente se ha acumulado bastante evidencia epidemiológica de una tendencia secular de la incidencia distinta entre las sublocalizaciones que apoyaría la diferenciación de las mismas. En EEUU y algunos países de Europa Occidental se observa un incremento del porcentaje de cánceres proximales, fundamentalmente de los cánceres del ciego y el colon ascendente, en relación a los distales, entre los que estarían los de colon

sigmoide y recto (Beart y cols, 1983; Vobecky y cols, 1984; Vukasin y cols, 1990; Jass, 1991; Kee y cols, 1992; Levi y cols, 1993; Dubrow y cols, 1993, 1994; Jessup y cols, 1996; Snyder y cols, 1997; Thorn y cols, 1998; Mitry y cols, 2002a; Cucino y cols, 2002).

¿Por qué esta tendencia al aumento de los cánceres proximales y disminución o estabilización de los de sigma y recto en países tradicionalmente con tasas elevadas de CCR como EEUU o países del norte y centro de Europa?. Quizá por la mejora de las técnicas diagnósticas, aunque ésto solo explicaría el aumento de una sublocalización y no explica porqué disminuyen las otras (Vukasin y cols, 1990; Levi y cols, 1993). Quizá por el cambio en los factores de riesgo, fundamentalmente la dieta, aunque todavía no se han identificado los componentes específicos que aumentan el riesgo de cada sublocalización. O quizá estos resultados reflejan realmente diferentes etiologías entre las sublocalizaciones y los géneros (Dubrow y cols, 1993, 1994; Thorn y cols, 1998; Bonithon-Kopp y Benhamiche, 1999).

2.3.2 Supervivencia del cáncer colorectal

Los datos de supervivencia a nivel poblacional son más laboriosos de trabajar que los de incidencia pues requieren de un seguimiento preciso y el trabajo conjunto con las bases de datos de los registros de mortalidad. Excepto en EEUU, relativamente pocos registros publicaban datos de SV poblacional antes de 1980. La supervivencia relativa a 5 años (SV5) estimada en EEUU para el período 1978-85 fue de 54,0% y aumentó a 60,4% en 1985-89 y a 61,9% en 1990-94 (US Department of Health and Human Services, 2002). En los registros europeos y para los mismos períodos, se estimaron unas SV5 de 40,0%, 45,9% y 49,8%, manteniéndose siempre en valores inferiores a los publicados en EEUU (Berrino y cols, 1995, 1999; Coleman y cols, 2003). Dadas las grandes diferencias de SV entre los distintos registros europeos y entre ellos y los de EEUU, actualmente existe una polémica abierta sobre su comparabilidad.

Las mayores diferencias de supervivencia se evidencian en los 6 primeros meses tras el diagnóstico, lo que no se puede explicar en base a diferencias metodológicas o demográficas sino, más bien, en base a

diferencias en el estadio de presentación y la calidad de la asistencia a los pacientes (por ejemplo: acceso a la cirugía, tipo de cirugía, porcentaje de mortalidad postoperatoria). Para el período 1990-94, los países del norte de Europa (Dinamarca excluida), Holanda, Suiza, Austria, Alemania, Francia y España mostraron valores de SV5 mayores del 50% mientras que los países de Europa Oriental, Reino Unido y Dinamarca se caracterizaron por cifras menores del 40% (Coleman y cols, 2003).

El dato de SV5 aislado no es muy útil dado que se encuentra claramente condicionado por la extensión de la enfermedad al diagnóstico o estadio, de forma que a la hora de comparar resultados es muy importante disponer de esta variable. Según datos del programa *SEER*, la SV5 poblacional en EEUU osciló entre un 96% para el Estadio I (localizado en pared intestinal), un 87% para el Estadio II (atraviesa pared intestinal pero sin afectación ganglionar), un 55% para el Estadio III (con afectación ganglionar) y un 5% para el Estadio IV (con metástasis a distancia) en el período 1993-97 (US Department of Health and Human Services, 2002).

Además del estadio, al estudiar la supervivencia se ha de tener muy en cuenta la distribución por edad de la población. En general, en los tumores malignos, a medida que aumenta la edad al diagnóstico disminuye la supervivencia. En Europa y según los datos publicados en el *EUROCORE Study II* para el período 1985-1989, la SV5 tanto para el CC como para el CR disminuyó con la edad: de un 57% en el grupo de 15-44 años a un 42% en el grupo de mayores de 74 años para el CC, y de un 49% a un 37% para el CR (Gatta y cols, 1998). El hecho de que la supervivencia sea menor en los ancianos generalmente se explica como consecuencia de un deterioro general de salud con la edad que impide que reciban los tratamientos considerados estándar (Gatta y cols, 1998).

Las mujeres tienen una supervivencia más alta que los hombres en la mayoría de los cánceres. Según datos del programa *SEER*, en el período 1973-79 la supervivencia observada a 5 años para todos los cánceres en las mujeres fue un 15% mayor que en los hombres (Ries y cols, 1983). Se ha pensado que este mejor pronóstico pueda ser debido a una mayor esperanza de vida de las mujeres y, por tanto, la mayor supervivencia observada se debería a la menor mortalidad de las mujeres por cualquier causa (Ries y

cols, 1983). En el caso del CCR según los datos europeos globales y los del programa SEER norteamericano, sin embargo, no se observaron diferencias de supervivencia entre los géneros (Berrino y cols, 1995, 1999; US Department of Health and Human Services, 2002; Coleman y cols, 2003).

Al igual que para la incidencia, es importante también estudiar la supervivencia por sublocalizaciones. Los cánceres de colon tienen un poco mejor pronóstico que los de recto y, entre los de colon, parece que los cánceres distales presentan una mayor supervivencia que los proximales (Holowaty y cols, 1998). Este hecho puede ser el reflejo quizá de un diagnóstico más temprano en los cánceres de colon izquierdo con respecto a los de colon derecho, aunque no explica porqué los cánceres de recto presentan supervivencia menores. ¿Acaso sean diferentes en su biología?

2.3.3. Mortalidad del cáncer colorectal.

En la mayoría de los países europeos, la letalidad del CCR se sitúa entre 50% y 55% (Parkin y cols, 2002). En Cataluña las defunciones por CCR son la segunda causa de muerte por cáncer y representan un 3,7% del total de defunciones. La tasa estandarizada de mortalidad a la población catalana de 1991 pasó de 21,2 en el año 1983 a 26,6 en 1993 y a 25,7 en 2002 (Duran y cols, 2000; Busquets y cols 2002). En el RCT la mortalidad por CCR representa el 14,2% de las muertes por cáncer. La tasa estandarizada a la población mundial estándar es de 17,0 en hombres y 11,0 en mujeres. Respecto al CC, en el periodo 1980-1998 el porcentaje anual de cambio fue de 4,2 en hombres y de 4,0 en mujeres. En el CR no hubo tendencias significativas.

2.3.4. Prevalencia del cáncer colorectal.

El CCR es el segundo cáncer más prevalente en Cataluña después del de mama. La estimación más reciente de la prevalencia de este tumor muestra que, en el periodo 1993-1997, el número de casos prevalentes era

superior a los 23.500 (Borràs y cols, 2001). La estimación para Tarragona para el mismo periodo es de 2.250.

2.4. MODELO DE CARCINOGENESIS COLORECTAL

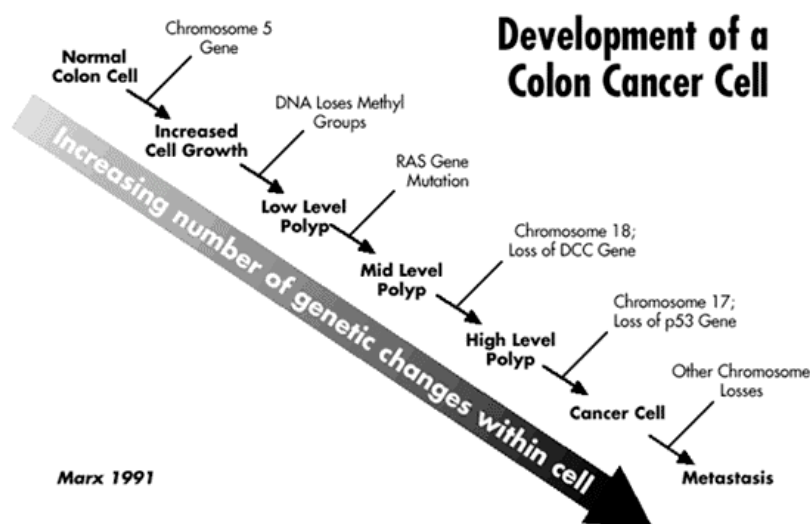
El pólipo adenomatoso, o adenoma, es considerado generalmente como la lesión precursora del CCR, hipótesis bien documentada. La secuencia adenoma-carcinoma (proceso de cambio genético en las células epiteliales de la mucosa del colon) propuesta por Jackman y Mayo en 1951 prevalece como el elemento esencial de la etiología del CCR. Primero, porque estudios longitudinales han demostrado que el no extirpar los pólipos aumenta el riesgo de desarrollar CCR y el extirparlos lo disminuye (Winawer y cols, 1993). Segundo, porque se han encontrado focos de carcinoma en pólipos adenomatosos así como trozos de glándulas adenomatosas en especímenes de carcinoma (Muto y cols, 1975). Y, tercero, porque individuos afectados de síndromes que predisponen al desarrollo de adenomas, como la poliposis familiar adenomatosa (PAF) invariablemente desarrollan CCR en la tercera o cuarta décadas de la vida si no se les realiza colectomía preventiva (Rutsgi, 1994).

Sin embargo, no todos los adenomas progresan a cáncer. Se estima que adenomas mayores de 1 cm tienen un 15% de posibilidades de progresar a carcinoma en un período de 10 años (Stryker y cols, 1987). Asimismo, el potencial maligno de un adenoma puede predecirse, además de por su tamaño, por la presencia de displasia de alto grado y la predominancia de vellosidades (Winawer y cols, 1993).

El concepto actual de carcinogénesis colorectal implica una cascada de fallos genéticos que afectan a genes reparadores del DNA, a oncogenes y a genes supresores de tumores. La acumulación de estas alteraciones genéticas en el epitelio colónico requiere algunos años, normalmente décadas, lo que está de acuerdo con la edad media de los pacientes diagnosticados de CCR (alrededor de 65-70 años según las series).

Según Fearon y Vogelstein (1990), se requieren al menos siete alteraciones para que se desarrolle un tumor maligno. Las distintas alteraciones genéticas que acompañan la secuencia epitelio normal, displasia, adenoma temprano, adenoma tardío, carcinoma, metástasis se muestran en la Figura 2.3.

Figura 2.3. Carcinogénesis colorectal. Secuencia adenoma-carcinoma.



Un resumen de los genes más importantes implicados en el CCR se encuentra en la Tabla 2.2.

Tabla 2.2. Genes implicados en la carcinogénesis colorectal

Gen	Cromosoma	%	Tipo de gen	Función	Comentarios
K-ras	12p12	30-40	Oncogen	Trasducción de señales	Mutaciones puntuales
Ciclinas	Varios	4	Oncogen	Regular ciclo celular	Sobreexpresión
Neu / her2	17	4	Oncogen	Receptor factor de crecimiento	Amplificación
Myc	8	60	Oncogen	Regular ciclo celular	Sobreexpresión
Nm23H1	17	--	Supresor	Inhibe metástasis	Sobreexpresión
Nm23H2	17	--	Supresor	Inhibe metástasis	Sobreexpresión
APC	5q21	60	Supresor	Adhesión celular	Pérdida heterocigidad
DCC	18q21	70	Supresor	Adhesión celular	Pérdida heterocigidad
P53	17p13.1	70	Supresor	Parar ciclo celular en G1	Mutación germinal
P27	--	--	Supresor	Regular ciclo celular	Pérdida expresión
Bax	19q13	50	Apoptosis	Inducir apoptosis	Mutaciones
TGF-BRII	3p22	15	Supresor	Trasducción de señales	Mutaciones
hMSH2	2p22	60	Susceptibilidad	Reparación del ADN	Mutación germinal
HMLH1	13p21	30	Susceptibilidad	Reparación del ADN	Mutación germinal
HPMS1	2q31-33	0-5	Susceptibilidad	Reparación del ADN	Mutación germinal
hPMS2	7p22	0-5	Susceptibilidad	Reparación del ADN	Mutación germinal

- Genes reparadores del DNA: son genes que codifican factores esenciales para mantener la fidelidad de la replicación. Se han identificado mutaciones asociadas al cáncer de colon hereditario no poliposis (CCHNP) en 5 de estos genes: hMSH2, hMLH1, hMSH6, hMSH3 y hPMS2. Los genes hMSH2 y hMLH1 son los que están implicados con mas frecuencia.
- Oncogenes: los oncogenes fueron los primeros genes que se encontraron alterados en el CCR (Barbacid, 1987). Estos genes codifican proteínas que están implicadas en el crecimiento y la diferenciación celular. Entre los mecanismos que activan los proto-oncogenes están las mutaciones puntuales (K-ras, N-ras, H-ras), la amplificación génica (C-myc) o la traslocación cromosómica (bcr/abl). Todas desregulan la expresión génica y producen una proteína con su función alterada. Aparte del oncogen K-ras, que está implicado en el 40% de los CCR, pocos oncogenes se han visto implicados en la carcinogénesis colorectal.
- Genes supresores: su función es la de inhibir la proliferación celular. Mientras los oncogenes actúan de manera dominante, ya que la alteración de un único alelo es suficiente para producir la transformación celular, los genes supresores son de carácter recesivo. Por tanto, la pérdida de función de estos genes necesita de la inactivación de ambos alelos, la cual suele producirse por una mutación o por una delección (o por ambas). La comparación de los alelos presentes en el tejido tumoral con respecto a los del tejido normal permite la identificación de delecciones, siendo una de las más frecuentes la pérdida de heterocigosidad (LOH).

Las mutaciones que ocurren en los genes tumorales pueden venir inducidas por factores externos o por errores espontáneos que se producen durante la replicación del ADN. El CCR puede inducirse a través de 2 vías moleculares, la vía supresora y la vía mutadora que fenotípicamente dan soporte a dos tipos de CCR diferentes, polipoideo y no polipoideo:

- 1- *Vía supresora*: asociada a inestabilidad cromosómica. La inestabilidad cromosómica se manifiesta en el desarrollo de tumores con aneuploidía y pérdidas frecuentes de heterocigosidad (LOH) en múltiples locus, así como mutaciones que activan oncogenes e inactivan o bloquean genes supresores. En el cáncer de colon, el oncogén Ras y los genes supresores APC y P53 son los prototipos. Pertenecen a este grupo el 80-85% de los

cánceres de colon de tipo esporádico (sin antecedentes familiares) polipoideos y los hereditarios de la poliposis adenomatosa familiar (PAF), que tienden a afectar más al colon distal.

- 2- *Vía mutadora*: asociada a inestabilidad de microsátélites (MSI+). Se presenta en el 15% de los tumores esporádicos así como en el 85% de los CCHNP que, en general, se caracterizan por estar localizados fundamentalmente en colon proximal y tener un mejor pronóstico con respecto a los cánceres de la vía supresora. En ellos se observa una ausencia de mutaciones de los genes alterados habitualmente en los tumores de la vía supresora (Ras, APC y P53), siendo las mutaciones en microsátélites consecuencia de otras mutaciones en los genes reparadores del DNA. A estas mutaciones se las ha dado el nombre de mutaciones mutadoras (Perucho y cols, 1999).

Hemos comentado que el elemento esencial de la etiología del CCR es el pólipo adenomatoso o adenoma que, por definición, es una lesión exofítica de la mucosa del intestino grueso. Sin embargo, estudios meticulosos de la mucosa colorectal con técnicas más sofisticadas, como los de Muto y cols en 1985, han detectado carcinomas de colon que nacen en focos planos de células displásicas. Estas lesiones han sido denominadas “adenomas planos” o “adenomas no polipoideos” y son las que se desarrollarían por la vía mutadora. Presentan características distintivas. Por ejemplo, estos adenomas no polipoideos carecen de angiogénesis y colagenosis, factor indispensable para el crecimiento de los adenomas polipoideos, que requieren una sustancial red vascular y demandan mucho oxígeno para proliferar. Por otra parte, los adenomas polipoideos no están asociados a agregados linfoides, hecho muy común en los adenomas no polipoideos (Rubio, 1997).

Tras un rechazo inicial por parte de la mayoría de los gastroenterólogos, el concepto de los “adenomas planos” es actualmente aceptado como un precursor alternativo del CCR. La detección de nuevos casos de adenomas planos en muchos hospitales en todo el mundo ha conducido a una plétora de artículos que han incrementado nuestro conocimiento del perfil endoscópico e histológico de los mismos (Lambert y cols, 2001). Sin embargo, la mayoría de los autores no aceptan el origen celular alternativo de estas lesiones planas con respecto a las polipoideas

2.5. FACTORES CAUSALES DEL CÁNCER COLORECTAL

Las diferencias observadas en la incidencia del CCR entre distintas áreas geográficas, la evidencia del distinto riesgo generacional y la modificación de la incidencia en los emigrantes plantea una causalidad basada primordialmente en factores medioambientales. La profusión de estudios epidemiológicos se basa en hipótesis sobre múltiples factores de causalidad de los cuales ninguno sustenta, por el momento, una causalidad incontestable. Por ello, no se pueden proponer intervenciones individuales o colectivas de prevención primaria más allá de recomendar una vida saludable en alimentación y estilos de vida (Viñes y cols, 2003). La herencia tiene escaso impacto en la incidencia poblacional (menos de un 5% de los casos de CCR) si bien en los casos de PAF y CCHNP, por su presentación antes de los 50 años y la indefectible conversión en CCR en el 100% ó 70% de los portadores genéticos respectivamente, ocasiona una importante pérdida de años potenciales de vida.

Los factores asociados a los adenomas colorectales y al CCR se pueden resumir en cuatro grupos:

- factores endógenos: hereditarios y patología intestinal.
- factores exógenos: la dieta, el alcohol, el tabaco y el ejercicio físico.
- intervenciones médicas: tratamientos con AINES y terapias hormonales.
- otros: colecistectomía, irradiación pélvica y anastomosis uretero-cólica.

2.5.1. FACTORES ENDÓGENOS

2.5.1.1. Factores hereditarios

- **Síndromes de poliposis familiar (SPF)**

Los síndromes de poliposis familiar son un grupo de síndromes caracterizados por la aparición temprana de pólipos y un riesgo virtual del 100% de desarrollar CCR. Representan un porcentaje muy pequeño de los casos de CCR (1-2%). Dentro de ellos hemos de destacar la poliposis adenomatosa familiar (PAF), que resulta de mutaciones germinales en el gen

APC en el cromosoma 5q21-22 (Grodén y cols, 1991). Es de herencia autosómica dominante con alta penetrancia y es importante destacar que del 20% al 30 % de los casos son mutaciones “de novo” sin historia familiar aparente. En su forma típica se desarrollan cientos de adenomas en el intestino grueso durante la segunda y tercera décadas de la vida que invariablemente conducen al desarrollo de CCR, más frecuentemente en el colon izquierdo, si no se practica una colectomía profiláctica antes de los 40 años, que es el tratamiento estándar.

El fenotipo colónico puede variar en la edad de aparición de los pólipos (desde la infancia hasta la edad media de la vida) y en el número de adenomas (de unos pocos a miles). La llamada “PAF atenuada” puede ser particularmente difícil de diagnosticar porque los individuos afectados pueden tener uno o dos adenomas pequeños en el colon derecho y el CCR suele desarrollarse 10-15 años más tarde de lo habitual. Esto indujo a pensar al principio que se trataba de una variante de CCHNP (Lynch y cols, 1988).

- **Cáncer de colon hereditario no poliposis (CCHNP)**

El CCHNP es un trastorno de herencia autosómica dominante y con alta penetrancia marcado por una alta susceptibilidad a CCR (80% a lo largo de la vida). Su fenotipo es el de aparición temprana del cáncer (edad media alrededor de los 44 años) y frecuentemente localizado en colon proximal (70%). El riesgo de CCR parece ser mayor en hombres que en mujeres (Froggatt y cols, 1999). Se asocian CCR sincrónicos y metacrónicos en una proporción muy elevada así como adenocarcinomas en otras localizaciones: ovario, páncreas, mama, conductos biliares, endometrio, estómago y tracto genitourinario. También está elevada la tasa de CCR en los familiares de primer grado. Los tumores tienden a ser poco diferenciados o con células en anillo de sello, y con un extenso componente inflamatorio. En general, comparados con los casos de CCR esporádico y ajustado por estadios, parecen que tengan mejor supervivencia (Watson y cols, 1998).

La enfermedad fue por primera vez descrita por el Dr. Aldred Warthin en 1913 al estudiar una familia con múltiples casos de cáncer de colon, de estómago y de útero. Su información no tuvo mucha repercusión hasta que,

en 1966, Lynch y cols describieron dos familias bajo el término de síndrome de cáncer familiar, las cuales presentaban un gran número de individuos con múltiples cánceres primarios, una alta incidencia de cáncer endometrial y una transmisión multigeneracional del cáncer con un patrón autosómico dominante. Es interesante destacar que en aquella descripción había muchos carcinomas gástricos en las primeras generaciones de las familias, lo que fue progresivamente reemplazado por una preponderancia del cáncer de colon. Este cambio es paralelo a la disminución del cáncer gástrico en la población general e implica una influencia de los factores medioambientales en estos cánceres hereditarios (Balmaña y cols, 2000).

El CCHNP es un síndrome genéticamente heterogéneo, causado por mutaciones germinales en los genes reparadores del ADN. Hasta el momento se han identificados 5 genes asociados a CCHNP: hMSH2, hMLH1, hMSH6, PMS1, PMS2 y hMSH3.

- **Historia familiar de CCR o pólipos**

Incluso en familias que no muestran un síndrome familiar caracterizado, existe un riesgo mayor de desarrollar CCR en aquellos pacientes que tienen un familiar de primer grado con CCR o adenomas (Winawer y cols, 1996). Se ha sugerido una herencia autosómica dominante y hábitos compartidos (St.John y cols, 1993). Dependiendo de la edad de diagnóstico y el número de familiares afectados, el riesgo a lo largo de la vida de desarrollar un CCR puede aumentar de 1,8 a 8,0 veces.

2.5.1.2. Patología intestinal

- **Enfermedad inflamatoria intestinal**

Existe un riesgo aumentado de CCR en pacientes afectados de enfermedad inflamatoria intestinal (Karlen y cols, 1999). Específicamente, los pacientes con colitis ulcerosa presentan un riesgo elevado de CCR relacionado con la duración y extensión de la enfermedad. Se estima un riesgo de un 5% a un 10% a los 20 años del diagnóstico y de un 12% a un 20% a los 30 años (Solomon y Schnitzel, 1998). Esto justifica un

seguimiento intensivo de estos pacientes, especialmente los que muestran pancolitis. En el 10-20% de los casos aparecen cánceres sincrónicos.

La enfermedad de Crohn puede afectar al área ileocólica o limitarse a porciones del colon. En ausencia de afectación colónica, no existe un riesgo elevado de CCR. Si existe afectación colónica, entonces el riesgo relativo se ha estimado en 3,2 para la afectación ileocólica y en 5,6 para la afectación cólica exclusiva. Si el diagnóstico de la enfermedad es realizado antes de los 30 años aumenta el riesgo a 20,9 (Ekbom y cols, 1990).

- **Historia personal de carcinoma de colon o pólipos**

La incidencia de CCR metacrónico se sitúa entre el 0,5% y el 3,0% según Cali y cols (1993) y entre el 1,0% y el 9,0% según Fajobi y cols (1997). El intervalo medio entre el primer y segundo tumor se ha estimado en 8,7 años según diferentes series y marca la base para las recomendaciones del seguimiento con colonoscopia en los pacientes operados de un primer CCR (Mulcahy y Benson, 2002).

Asimismo, una historia personal de pólipos es importante a la hora de valorar el riesgo de CCR. La presencia de un pólipo adenomatoso en el colon conlleva un riesgo de cáncer no sólo en el citado pólipo (RR: 60%) sino en el resto de la mucosa colorectal (RR: 34%) (Stryker y cols, 1987). La incidencia acumulada de CCR es de un 4% a 5 años y de un 14% a 10 años en pacientes con pólipos identificados por sigmoidoscopia y no tratados.

El riesgo de malignización de un pólipo está relacionado con su tamaño y su histología. Los adenomas tubulares tienen menos probabilidades de evolucionar a carcinoma que los adenomas vellosos, en los que se ha estimado un riesgo 3 veces superior (Atkin y cols, 1992). Asimismo, en general, aproximadamente la mitad de los pólipos mayores de 2 cm albergarán células de carcinoma. Y cuanto mayor sea el número de pólipos mayor será la probabilidad de desarrollar un cáncer (Atkin y cols, 1992). En estudios de pacientes con pólipos identificados por sigmoidoscopia se ha encontrado que, al hacer una colonoscopia completa, en un 20 % de los casos se detectaban adenomas mayores de 1 cm con focos de carcinoma en distintas partes del colon.

2.5.2. FACTORES EXÓGENOS

2.5.2.1. Dieta

La dieta está considerada como uno de los mayores factores etiológicos en el desarrollo de CCR. Sin embargo, determinar la relación entre la dieta y el cáncer es difícil debido al largo intervalo requerido para el proceso de la carcinogénesis y a los múltiples factores de confusión creados por las interacciones entre los diferentes constituyentes de la dieta. Es por ello que los estudios que han intentado demostrar la asociación de un único constituyente de la dieta y el CCR llegan a resultados conflictivos y/o contradictorios. Los componentes de la dieta que han sido más investigados en relación al CCR son: las fibras, las frutas y verduras, el folato, las grasas y proteínas de origen animal y el calcio (Potter y cols, 1993).

- **Fibra**

Burkitt, en 1971, fue el primero que propuso la hipótesis de que la fibra de la dieta podía tener un papel protector del CCR. Su hipótesis se basaba en las diferencias de incidencia de CCR entre África y los países industrializados. Burkitt atribuyó la baja incidencia de CCR en los africanos a su alta ingesta de fibra que resultaba en abundantes y frecuentes deposiciones. Él consideraba la fibra en un sentido fisiológico, es decir, como las sustancias de las plantas que aumentaban el volumen de las heces y disminuían el tiempo de tránsito intestinal.

Las frutas, las verduras y los cereales son las fuentes de fibra más importantes. Los resultados más consistentes de la literatura con respecto al papel protector de la fibra en el CCR son los referidos al consumo elevado de verduras y frutas. Diversos estudios prospectivos de cohortes han apoyado la hipótesis protectora, aunque con algunas inconsistencias (Willet y cols, 1990; Thun y cols, 1992; Steinmetz y cols, 1994; Giovannucci y cols, 1994c) mientras que otros no encuentran ningún papel protector de la fibra de la dieta en el desarrollo tanto de adenomas como de cáncer (Pietinen y cols, 1999; Michels y cols, 2000; Terry y cols, 2001).

En 1999, los resultados negativos del seguimiento a 16 años de una cohorte de mujeres enfermeras (Fuchs y cols, 1999) causó mucha polémica e hizo que se levantaran dudas no sólo sobre las recomendaciones de tomar fibra a la población sino también sobre la necesidad o no de continuar ensayos de investigación en este campo.

Por otra parte, en el año 2000 aparecieron dos estudios estadounidenses de intervención que añadieron más polémica a la situación. Ambos intentaban medir el efecto de un aporte alto de fibra diario y la recurrencia de adenomas colorectales en pacientes a los que previamente se les había diagnosticado y extirpado un adenoma. Tanto en el estudio del "*Polyp Prevention Trial Study Group*" (Schatzkin y cols, 2000) como en el ensayo "*Wheat Bran Fiber*" (WBF) (Alberts y cols, 2000) no se pudo demostrar efecto beneficioso en la recurrencia de adenomas, tras un seguimiento cercano a los 4 años.

Recientemente, en el año 2003, han aparecido nuevas evidencias del efecto protector, tanto sobre el riesgo de adenoma como sobre el riesgo de CCR, del alto consumo de fibra de la dieta con respecto al bajo consumo (Peters y cols, 2003; Bingham y cols, 2003):

- 1- El estudio realizado por el equipo del proyecto "*Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cáncer Screening project*" (PLCO) en EEUU compara el consumo de fibra de la dieta de 33.971 personas que en una sigmoidoscopia no presentaron ningún pólipo con 3.591 personas que al menos tenían un adenoma histológicamente identificado en el intestino grueso distal (Peters y cols, 2003). En este estudio participaron 10 centros de diferentes regiones de EEUU con hábitos dietéticos muy distintos. El estudio multivariado mostró que el riesgo de adenoma disminuía un 27% entre los participantes situados en el quintil superior de consumo de fibra de la dieta comparado con aquellos que se encontraban en el quintil inferior. Había aproximadamente una diferencia de consumo de fibra de la dieta de 24gr/día entre los dos grupos. Los resultados fueron similares en hombres y mujeres (Peters y cols, 2003). Sólo se observó efecto protector de la fibra de la dieta para los adenomas de colon y no para los de recto, hecho que podría deberse a que el recto

está la mayor parte del tiempo vacío, reduciéndose por tanto los efectos dilutor y antiproliferativo atribuidos a la fibra (McNeil y Rampton, 1981).

- 2- El consorcio europeo “*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*” (EPIC) examinó prospectivamente el consumo de fibra en la dieta y la incidencia de CCR en 519.978 personas reclutadas en 10 países europeos (Bingham y cols, 2003). El resultado fue una reducción del riesgo de CCR para el grupo del quintil superior de consumo de fibra de la dieta con respecto al grupo del quintil inferior (RR 0,75 (IC95%: 0,59-0,95)). Al igual que en el estudio de EEUU el efecto protector de la fibra se evidencia para el cáncer colon (tanto derecho como izquierdo) pero no para el de recto. Los autores concluyen que, en poblaciones con consumos bajos de fibra de la dieta, un aumento de la misma doblando las cantidades, podría reducir el riesgo de CCR en un 40% (Bingham y cols, 2003).

Los resultados de ambos estudios contrastan con los de los previos y dan de nuevo ímpetu a las investigaciones para determinar las razones de la acción protectora de la fibra de la dieta (Ferguson y Harris, 2003). Se pueden citar cuatro razones por las cuales quizá los estudios previos sobre fibra y CCR no lograron demostrar el efecto protector que, tanto el PLCO como el EPIC, han demostrado:

- A- Tanto el PLCO como el EPIC, pero casi ninguno de los estudios previos, reúnen a poblaciones muy diferentes con distintas fuentes de fibra de la dieta consumidas preferentemente. Así, por ejemplo, en el EPIC, los cereales son la principal fuente de fibra en Holanda, Alemania, Suiza y Dinamarca, mientras que las verduras lo son en Francia y Reino Unido, y las frutas en Italia y España. Contrastar las dietas de diferentes poblaciones puede llevar a similares consumos de fibra de la dieta, pero esos consumos son de diferentes vegetales, con distintas implicaciones sobre el cáncer.
- B- Ambos estudios reúnen un gran número de participantes, sobre todo el EPIC, lo que da gran validez a los resultados.
- C- El consumo de fibra de la dieta es bastante superior al consumo reseñado en la mayoría de los estudios negativos previos. De hecho, la Asociación

Americana de Gastroenterología (American Gastroenterological Association, 2000) reconoce ahora que el consumo de fibra ha de ser aumentado a 30gr/día para poder demostrar una protección.

- D- La fibra de la dieta quizá no sea por sí misma protectora sino que actúe como un marcador del consumo de vegetales. En los últimos años se ha recogido mucha información que indica que existen una gran cantidad de componentes de los vegetales que protegen del cáncer. El estudio del PLCO puso considerable atención en eliminar potenciales factores de confusión o factores protectores, como el folato, pero sus autores reconocen que, además, otros factores similares podrían ser importantes.

Por tanto, con las evidencias actuales se puede afirmar que la fibra de la dieta quizá no sea por sí misma protectora del desarrollo de CCR sino que actuaría como un marcador del consumo de vegetales (Ferguson y Harris, 2003). Serían quizá otros componentes de los vegetales o la combinación de varios de ellos los que realmente protejan del desarrollo de CCR.

- **Frutas y verduras**

Dejando a un lado la fibra, la posibilidad de prevenir el CCR y otros cánceres a través de cambios en los hábitos alimentarios, especialmente por el mayor consumo de frutas y verduras (o su equivalente, el suplemento de vitaminas y otros antioxidantes) generó en la década de los 80s fundadas esperanzas para el control del cáncer. Sin embargo, los resultados del ensayo clínico multicéntrico que comenzó en 1984 en EEUU, en pacientes con adenomas de colon y recto, para evaluar el efecto protector del consumo durante 4 años de suplementos con beta-carotenos, vitamina C y vitamina E mostraron, contrariamente a lo esperado, que estos suplementos, juntos o separadamente, no tenían ningún efecto en la reducción de la incidencia de nuevos adenomas (Greenberg y cols, 1994).

Posteriormente aparecieron publicados los resultados de la cohorte de 22.071 médicos del "*Physician's Health Study*" (PHS) (Hennekens y cols, 1996) y la de hombres fumadores fineses del *ATBC-Study* (Malila y cols, 1999) que también reportaron resultados negativos tanto para el desarrollo de CCR (PHS) como para el desarrollo de adenomas (*ATBC-Study*).

Se han elaborado diversas hipótesis para tratar de explicar estos resultados que parecen contradecir los resultados de los estudios observacionales. Una explicación es que ciertas vitaminas y antioxidantes podrían ejercer su efecto en fases precoces, antes de la aparición de adenomas. Otra explicación es que probablemente las frutas y verduras podrían ejercer su efecto, no por la acción de carotenos, vitamina C y E, sino a través de otros compuestos no estudiados (Grupo EPIC en España, 1996). Lo cierto es que con las frutas y verduras se aportan múltiples factores (como fibras, folatos y ácido fólico, fenoles, indoles, isocianatos, tiocianatos, flavonoides, cumarinas, compuestos sulfurados o inhibidores de proteasa) y sus mecanismos de acción no están claramente establecidos.

La conclusión más importante de estos estudios es que se ha demostrado que suplementos con vitaminas y antioxidantes no tienen un efecto beneficioso respecto a evitar la aparición o recurrencia de adenomas de colon o de recto. Sin embargo, el efecto del consumo natural de frutas y verduras sí parece muy consistente a la luz de los recientes estudios nombrados previamente (Peters y cols, 2003; Bingham y cols, 2003).

- **Folato**

Es importante hacer mención aparte del folato y su relación con el CCR. El folato de la dieta influencia la metilación, síntesis y reparación del ADN. Aberraciones en estos procesos pueden iniciar la carcinogénesis, particularmente en tejidos rápidamente proliferativos como la mucosa colorectal. Un gran número de estudios epidemiológicos, revisados ampliamente por Giovannucci (2002), indican que una ingesta alta de folato de la dieta o suplementos del mismo pueden disminuir el riesgo de adenomas colorectales y CCR.

- **Grasas y proteínas**

El consumo elevado de grasas y proteínas de origen animal, fundamentalmente por la ingesta de carnes rojas (de vaca, cerdo y cordero), ha sido frecuente y consistentemente asociado a un aumento del riesgo de desarrollar CCR. De 16 estudios epidemiológicos analíticos que han

investigado la asociación con proteínas y grasas, 13 han observado un aumento del riesgo, y de 27 que han estudiado la asociación con las carnes, 16 han observado un aumento del riesgo (Potter y cols, 1993). Los estudios prospectivos son, en cambio, algo inconsistentes. En el estudio de cohortes de las enfermeras americanas (Willett y cols, 1990) se encontró una asociación positiva con las grasas animales y las carnes rojas, sobre todo con las grasas saturadas. Sin embargo, en el estudio de profesionales sanitarios masculinos (Giovanucci y cols, 1994c) se encontró una asociación sólo con las carnes rojas pero no con las grasas animales.

En general, se puede afirmar que el consumo elevado de grasas y proteínas aumenta el riesgo de desarrollar CCR. Las recomendaciones de todos los especialistas van encaminadas a reducir su ingesta.

- **Calcio**

El calcio puede alterar la proliferación de la mucosa colónica al unirse a los ácidos grasos y a los ácidos biliares en las heces. Esto conduce a la formación de compuestos insolubles que son menos proclives a afectar a la mucosa. También parece que el calcio puede disminuir la proliferación de la mucosa colorectal directamente. Sobre 13 estudios epidemiológicos analíticos que investigaron el efecto del consumo de calcio, 8 observaron un efecto protector (Potter y cols, 1993). Sin embargo, en los estudios prospectivos los datos son bastante contradictorios (Kampman y cols, 1994; Wu y cols, 2002; Terry y cols, 2002; McCullough y cols, 2003).

La evidencia más sólida del efecto protector del calcio viene de 2 estudios de intervención con calcio publicados, uno estadounidense (Baron y cols, 1999) y otro europeo (Bonithon-Kopp y cols, 2000). El estudio estadounidense demostró un efecto protector de la recurrencia de adenomas en el grupo que recibía suplemento de calcio (1200mg/día) con respecto al grupo placebo (RR: 0,85 (IC95%: 0,74-0,98)). El estudio europeo (Bonithon-Kopp y cols, 2000) encontró también un efecto positivo pero no estadísticamente significativo (RR:0,66 (IC95%: 0,38-1,17))

En conclusión, el calcio puede ser considerado, a la luz de los resultados actuales, como un factor protector de CCR.

2.5.2.2. Tabaco

Aunque el fumar se ha asociado consistentemente con el desarrollo de adenomas colorectales, sólo recientemente se ha empezado a evidenciar la asociación con el CCR. Giovannucci y cols (1994 a, 1994 b) hipotetizaron que el fumar actúa como un iniciador del CCR y que el largo intervalo entre el empezar a fumar y el cáncer ha oscurecido esta asociación en el pasado. En el seguimiento de la cohorte de profesionales sanitarios varones en EEUU se demostró que el fumar estaba asociado con la aparición de adenomas pequeños durante los primeros 20 años de consumo, con un aumento del riesgo de adenomas grandes tras 20 años de consumo, y con un riesgo relativo de CCR de 1,94 (IC95%: 1,13-3,35) para aquellos que fumaban más de 16 paquetes-año, después de un período de latencia mínimo de 35 años (Giovannucci y cols, 1994 b). Asimismo, en la cohorte de mujeres enfermeras se observó que en las mujeres que fumaban más de medio paquete al día también aumentaba su riesgo de CCR significativamente (Giovannucci y cols, 1994 a).

En el año 2000 se publicó una comunicación corta sobre el fumar y el riesgo de CCR en la cohorte de médicos del *"Physician's Health Study I"*. Aunque este estudio no estaba diseñado para valorar el riesgo de desarrollar CCR sino el de enfermedades cardiovasculares, muestra que existe una asociación entre fumar y CCR. Según los autores, el mayor factor de riesgo para CCR es la cantidad de cigarrillos fumados en el pasado (Sturmer y cols, 2000). Los componentes del tabaco actuarían como carcinógenos en una fase muy precoz de la carcinogénesis colorectal. Asimismo, distintas publicaciones recientes (Sharpe y cols, 2002; Allam y Lucena, 2002) llaman la atención sobre este factor de riesgo para el CCR e hipotetizan que el hecho de que el fumar haya sido siempre un hábito más frecuente en hombres que en mujeres podría influir en las diferencias en las tasas de incidencia del CCR por géneros.

En resumen, el tabaco puede ser considerado, a la luz de los resultados actuales, como factor de riesgo de CCR pero con un intervalo de latencia muy largo mayor de 30 años.

2.5.2.3. Alcohol

En relación al efecto del consumo de alcohol sobre el riesgo de CCR, una amplia revisión de todos los estudios desde 1957 hasta 1991 (Kune y Vitetta, 1992) mostró que, en 15 de 31 estudios de casos y controles y en 10 de 14 estudios de cohortes, se observaba una asociación positiva. Ningún estudio mostró un papel protector del alcohol. La conclusión fue que el consumo elevado de alcohol, especialmente cerveza, podría tener un efecto de carcinogénesis en el CCR. Sin embargo, este efecto podría ser más indirecto que directo. Es interesante reseñar aquí que, como afirman Nelson y cols (1999), el proceso de manufactura de la cerveza en muchas empresas generaba altas concentraciones de nitrosaminas, incluso hasta 50 veces más que las carnes asadas, hasta finales de los años 80s cuando se modificó el proceso industrial de manera que ninguna cerveza comercializada actualmente contiene, en principio, nitrosaminas.

Potter (1999) ha señalado recientemente que no existe una gran evidencia que sugiera que un tipo de bebida alcohólica (por ejemplo, la cerveza) esté más asociado con el riesgo de CCR sino que la asociación parece que está más bien relacionada con la ingesta total de etanol. Asimismo, el hecho de que los estudios hayan mostrado siempre un riesgo consistentemente más elevado para los hombres que para las mujeres sólo refleja el hecho del menor consumo de alcohol entre éstas.

Se hipotetiza que, al igual que para el tabaco, el tiempo de latencia de este factor carcinógeno para el CCR sería largo (mayor de 20 años) y que su mecanismo de acción podría incluir un efecto antifolato.

2.5.2.4. Actividad física

La relación entre la actividad física y la disminución del riesgo de CCR está entre los hallazgos más consistentes de la literatura epidemiológica del cáncer, tanto a nivel de estudios de actividad laboral como de ocio. De 9 estudios de cohortes, sólo 2 no han señalado una asociación significativa protectora entre la realización de ejercicio físico y el desarrollo de CCR, y de 11 estudios de casos y controles todos menos uno encontraron una asociación inversa (Potter, 1999). Sin embargo, esta asociación se encuentra

sometida a factores de confusión como son la dieta, el consumo de grasas, el índice de masa corporal (IMC) y otros factores de estilo de vida asociados a la propia actividad física, como el bajo consumo de tabaco y alcohol.

Se ha sugerido recientemente que la protección frente al cáncer en general, y el CCR en particular, derivada de la actividad física no es producto directo de la misma sino de la interacción entre la cantidad de energía ingerida y la masa corporal (Slattery y cols, 1997). Un ejercicio físico intenso, especialmente en presencia de un IMC bajo, está asociado a un perfil metabólico específico (niveles bajos de insulina, glucosa, triglicéridos y posiblemente algún otro factor de crecimiento) que es menos favorable para el desarrollo de cáncer. Al respecto de perfiles metabólicos, ya se han hecho publicaciones sobre el incremento del riesgo de CCR en los diabéticos (La Vecchia y cols, 1997).

Como conclusión, se puede afirmar que la actividad física moderada es factor protector del CCR mientras que el sedentarismo, unido a otros factores de estilo de vida como el fumar o el elevado consumo de alcohol y una dieta alta en grasas y pobre en fibras, verduras y frutas, se relacionan claramente con un elevado riesgo de desarrollar CCR.

2.5.3. INTERVENCIONES MÉDICAS

2.5.3.1. Antiinflamatorios no esteroideos

La acción protectora anticancerígena de los antininflamatorios no esteroideos (AINES) se intenta explicar por la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX), lo cual conduce a una reducción del contenido de prostaglandinas en la mucosa del colon y del recto. Se ha demostrado que las prostaglandinas están elevadas en los CCR. De todas formas, el mecanismo molecular íntimo por el cual los AINES ejercen su efecto quimiopreventivo no es totalmente conocido (Huls y cols, 2003). La enzima ciclooxigenasa existe en forma de 2 isómeros: la COX-1 y la COX-2. La COX-1 es constitutiva mientras que la COX-2 es mayormente inducible. La inhibición de la COX-2 tiene como resultado la reducción de pólipos colorectales. Además, independientemente de su acción sobre la COX-2, parece que los AINES también inducen apoptosis (Jänne y Mayer, 2000).

- **Aspirina**

La aspirina es uno de los agentes más estudiados para la quimioprevención del CCR. Además de su acción antiinflamatoria y analgésica a través de la inhibición de la COX-1 y la COX-2, la aspirina tiene otros efectos favorables, entre ellos, la prevención del infarto de miocardio y, más a nivel general, la prevención de la enfermedad trombótica vascular. Desde finales de los años 80s se han recogido evidencias de un posible papel protector de la aspirina sobre el riesgo de cáncer, particularmente del CCR (Bosetti y cols, 2002). Se han publicado más de 15 estudios epidemiológicos observacionales, tanto estudios de casos y controles como estudios de cohortes, que indican que el uso prolongado de aspirina está asociado a una disminución del riesgo de desarrollar CCR y adenomas colorectales (Bosetti y cols, 2002).

En cuanto a los estudios de cohortes prospectivos, se han publicado resultados de la cohorte del *"Cáncer Prevention Study II"* (Thun y cols, 1991), de la cohorte de profesionales sanitarios varones (*"Health Professionals Follow-up Study"*) (Giovanucci y cols, 1994 d) y de la cohorte de enfermeras (*"Nurse's Health Study"*) (Giovanucci y cols, 1995). Aunque estos estudios mostraban un papel protector de la aspirina no se pudieron definir claramente ni la dosis mínima efectiva ni la duración necesaria del consumo de aspirina. Por ello, se comenzaron nuevas estrategias para investigar el potencial quimiopreventivo de la aspirina. Un estudio piloto fase-I de escalada de dosis (Ruffin y cols, 1997) sugirió que la dosis óptima de aspirina como agente quimiopreventivo pudiera ser 81mg/día, que es más baja que las dosis previamente consideradas como eficaces. Con esta dosis los niveles de prostaglandinas colónicas continúan suprimidos bastante tiempo después de que los niveles de aspirina y ácido salicílico hayan desaparecido del plasma. Los resultados del estudio fase-II en pacientes con adenomas de colon fueron prometedores y ya se ha incorporado esta dosis en estudios fase-III, de los cuales hay que destacar tres:.

- 1- El *"Physician's Health Study"* (PHS) fue diseñado primariamente para valorar el efecto de la aspirina sobre el riesgo de enfermedad coronaria. Este ensayo, que reunía a más de 22.071 médicos en EEUU, fue cerrado

prematuramente porque se observó un beneficio significativo con respecto a la mortalidad cardiovascular en el grupo que tomaba aspirina. El análisis posterior de los datos con respecto a la incidencia de CCR, con un seguimiento a 12 años, no mostró ningún efecto protector de la aspirina (Sturmer y cols, 1998). Sin embargo, no se pueden considerar los resultados negativos de este estudio como válidos dado que no fue diseñado para testar esta hipótesis.

- 2- El segundo ensayo randomizado es un estudio reciente publicado por Sandler y cols (2003) en el que se compara la toma de placebo frente a aspirina. Se demuestra un efecto preventivo moderado de la aspirina en poblaciones con un riesgo intermedio de desarrollar adenomas y CCR (635 pacientes que habían sido operados previamente de CCR).
- 3- En el tercer estudio, multicéntrico, dirigido por Baron y cols (2003), 1.121 pacientes con adenomas colorectales fueron asignados en 3 grupos a recibir o bien 81mg/día de aspirina, o bien 325mg/día o bien placebo. La colonoscopia de seguimiento, 32 meses después de la primera endoscopia, mostró una incidencia menor de adenomas en los pacientes que recibían 81mg/día de aspirina.

En resumen, existen ya evidencias sólidas de un efecto protector de la aspirina frente al desarrollo de CCR pero, como afirma el Dr. Imperiale (2003), "aún no se puede recomendar para profilaxis del CCR y no es un sustituto de los cribados poblacionales y de las revisiones periódicas".

- **Otros AINES**

También se ha evidenciado alguna protección frente al CCR por parte de otros AINES, como el *sulindac* y el *celecoxib*, que han sido testados en pacientes con poliposis adenomatosa familiar (PAF). El *sulindac*, un AINE que, como la aspirina, inhibe tanto a la COX-1 como a la COX-2, redujo sustancialmente el tamaño y el número de los pólipos colónicos de cuatro pacientes con PAF (Waddell y Loughry, 1983), observación clínica que fue después confirmada en tres estudios randomizados sobre un total de 45 pacientes (Jänne y Mayer, 2000). Por otra parte, el *celecoxib*, un inhibidor selectivo de la COX-2, también ha demostrado en un ensayo randomizado

poder provocar una regresión de pólipos en pacientes con PAF (Steinbach y cols, 2000). La ventaja del *celecoxib* frente al *sulindac* y la aspirina sería que los efectos secundarios indeseables asociados a la inhibición de la COX-1 (irritación gástrica y disfunción plaquetar) no aparecerían. Sin embargo, todavía no hay suficiente información sobre los beneficios a largo plazo de la quimioprevención y ya ha sido publicado un caso de CCR en un paciente con PAF mientras estaba recibiendo *sulindac* (Jänne y Mayer, 2000) lo cual crea controversia.

2.5.3.2. Terapias hormonales

Numerosos estudios epidemiológicos y algunos experimentales han sugerido un posible papel protector de los estrógenos, tanto endógenos como exógenos, en el riesgo de desarrollar CCR. La probabilidad de desarrollar un CCR en las mujeres es menor que en los hombres (DeCosse y cols, 1993). Incluso en las familias con CCHNP, el riesgo a lo largo de la vida de desarrollar un cáncer de colon es significativamente menor en el género femenino (Froggatt y cols, 1999). En cuanto al mecanismo íntimo de acción de los estrógenos, Potter (1999) especula con el hecho de que éste esté relacionado con una producción alterada de colesterol en el hígado y una concentración disminuía de ácidos biliares secundarios en el colon.

En 1991, Chute y cols, en el estudio de la cohorte de enfermeras de EEUU seguidas durante 8 años, utilizaron los datos aportados por las propias participantes para estudiar la relación entre la terapia hormonal sustitutiva (THS) y/o el uso de anticonceptivos orales (AO) y el CCR. Encontraron que el uso de AO no modificaba el riesgo de CCR pero que el uso de estrógenos en la menopausia sí.

Posteriormente, en una revisión a 15 años de la misma cohorte (59.002 mujeres postmenopáusicas) (Grodstein y cols, 1998) el uso reciente de THS fue asociado con una reducción del riesgo de CCR (RR: 0,65 (IC95%: 0,50-0,83)). El efecto protector desaparecía a los 5 años de retirada de la THS. Resultados similares se encontraron también en el estudio de la cohorte del *Cancer Prevention Study II* (Calle y cols, 1995) y en el estudio de casos y

controles de Newcomb y Storer, 1995, donde se demostró protección frente al cáncer de colon pero no frente al de recto.

En una revisión relativamente reciente (La Vecchia y Franceschi, 2003), que incluye tanto estudios de casos y controles como estudios de cohortes, se estima que la THS (estrógenos sólo o estrógenos combinados con progestágenos) reduciría el riesgo de CCR entre un 20-40%. La aparente protección tiende a ser más fuerte entre las usuarias recientes.

Por la gran repercusión social, es obligado comentar aquí los resultados del *Women's Health Initiative Study* (WHI), un estudio randomizado doble ciego de prevención primaria que incluía 8.506 mujeres entre 50-70 años tratadas con THS combinada (estrógenos y progestágenos) a las que se comparaba con 8.102 mujeres tratadas con placebo. La rama de tratamiento combinado hubo de ser parada en mayo del 2002, tras una media de 4 años de tratamiento, por evidenciarse un mayor riesgo de eventos cardiovasculares y cáncer de mama (Chlebowski y cols, 2003) que en la rama placebo. Estos riesgos superaban los beneficios que la THS podía ofrecer a largo plazo. Sin embargo, para la ocurrencia de CCR, la THS mostró un efecto protector ($RR=0,56$) (Chlebowski y cols, 2004).

En conclusión, existe bastante evidencia epidemiológica de un efecto protector de la THS frente al CCR, pero el hecho de aumentar el riesgo de otras patologías muy graves ha de ser tenido muy en cuenta, por lo que no se ha de recomendar como profilaxis de CCR.

En cuanto al uso de AO, los resultados son conflictivos. Hasta 1998 había cinco estudios de cohortes y 11 estudios de casos y controles publicados, de los cuales ocho indicaban una reducción del riesgo de CCR entre las usuarias de AO, seis no encontraban ningún tipo de relación y dos reportaban un aumento del riesgo (Fernández y cols, 1998).

2.5.4. OTROS FACTORES

- **Irradiación pélvica**

Los datos acerca de la radioterapia pélvica como causa de cáncer de recto son controvertidos (Levitt y cols, 1990). Los pacientes han de ser seguidos

durante bastante tiempo (15-28 años) y en la mayoría de los casos el hecho de haber padecido una neoplasia previa es lo que les confiere mayor riesgo.

- **Colecistectomía**

La asociación entre la colecistectomía y el cáncer de colon fue por primera vez estudiada por Capron y cols (1978). Desde entonces muchos estudios han intentado confirmar si la colecistectomía realmente aumenta el riesgo de CCR. El mecanismo biológico propuesto es la secreción continua de ácidos biliares al intestino. Hay estudios que no han sido capaces de demostrar una asociación, como el de Friedman y cols, 1987, lo cual podría ser debido a que el seguimiento ha sido demasiado corto. Estudios con seguimientos más largos (mayor de 20 años), como el de Ekbohm y cols (1993) en Suecia, observaron que las mujeres presentaban un riesgo aumentado de cánceres de colon derecho después de la colecistectomía y, este riesgo parecía aumentar con el intervalo de latencia, aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos.

En una reciente revisión de 54 estudios (Alley y cols, 1986) se llega a la conclusión de que existe un riesgo de 1,5 a 2,0 veces mayor que en la población normal de desarrollar un cáncer de colon derecho tras una colecistectomía, y que este riesgo no se pone de manifiesto hasta 15 años después de la cirugía

- **Anastomosis uretero-cólica**

Aunque actualmente el método de elección para la desviación de los uréteres es el reservorio ileal, todavía hay un gran número de pacientes a los que, tras una cistectomía total, se les realizó una anastomosis entre los uréteres y el colon sigmoide. Numerosos casos reportados en la literatura muestran que pacientes con esta operación tienen un elevado riesgo de desarrollar CCR y adenomas alrededor de la anastomosis, siendo el período de latencia no menor de 20 años (Northover y cols, 2001).

2.6. ETIOPATOGENIA

Los estudios epidemiológicos aportan posibles hipótesis sobre factores genéticos o bioquímicos a escala celular que iniciarían el desarrollo del CCR. Entre estas hipótesis destacan: la predisposición a efectos mutágenos, los mutágenos fecales, los ácidos biliares y el PH fecal (Skibber y cols, 2000).

- **Predisposición a los efectos mutágenos**

Existe una interacción entre la exposición a mutágenos y la constitución genética de cada individuo, de manera que cada individuo presenta una diferente susceptibilidad a los mutágenos. Es ampliamente conocido que polimorfismos en los genes responsables de la detoxificación de mutágenos pueden alterar las vías metabólicas de manera que los efectos del daño en el DNA no se puedan reparar convenientemente por las enzimas detoxificantes (Potter, 1999). Se puede hipotetizar, por tanto, que individuos con un déficit constitucional de estas enzimas o una alteración en su función tendrán más riesgo de desarrollar CCR que la población normal.

- **Mutágenos fecales**

Los compuestos mutagénicos como las fecapentonas y las aminas heterocíclicas en las heces son producidas en la digestión de los productos alimenticios (Reddy y cols, 1987). Estos compuestos producen moléculas reactivadas que pueden dañar el ADN. Los mutágenos fecales se producen con más frecuencia bajo ciertas dietas (dietas ricas en grasas y proteínas). Por el contrario, la toma de antioxidantes puede reducir la mutagenicidad de estos compuestos en la heces. Se ha hipotetizado que el papel protector de las frutas, verduras y legumbres sobre el CCR pudiera estar está asociado no sólo al mantenimiento de unos niveles de folato aceptables sino también a su aporte de antioxidantes.

- **Ácidos biliares**

Los ácidos biliares normales, que se relacionan con la digestión de la grasa pueden inducir hiperproliferación de la mucosa intestinal. Los ácidos

biliares han demostrado poder activar AP-1, un factor de transcripción asociado con la promoción de la transformación neoplásica de las células colónicas (Glinghammar y cols, 1999). También son capaces de inducir apoptosis (Bernstein y cols, 1999). En el caso de las grasas animales se supone que son, por una parte, los metabolitos del colesterol directamente y, por otra parte y con más evidencia, el incremento de secreción de ácidos biliares los que inician el proceso de carcinogénesis. Una alta ingesta de grasas, en particular de grasas saturadas, induce una proliferación anormal de la mucosa colónica, a través de la secreción de ácidos biliares, y puede incluso producir focos de criptas aberrantes, uno de los cambios estructurales más tempranos asociados con el CCR (Lambert y cols, 2001).

- **PH fecal**

Otro aspecto de la interacción entre el contenido intestinal y el genoma de la mucosa colónica es el hecho de que los ambientes alcalinos en las heces permiten altas concentraciones de ácidos biliares libres y de otros agentes potencialmente carcinogénicos. El PH básico puede afectar la solubilidad de los ácidos biliares y de los carcinógenos y hacerlos más dañinos para el DNA de las células de la mucosa. Estudios epidemiológicos han mostrado que en poblaciones con elevadas tasas de CCR se encuentran frecuentemente valores de PH altos en las heces (Skibber y cols, 2000).

El mecanismo de actuación de la fibra vegetal estaría relacionado con el PH. Cuando entra en el intestino grueso, la fibra aumenta el peso de las heces, reduce el tiempo de tránsito, diluye el contenido colónico y estimula la fermentación bacteriana anaeróbica. Este proceso reduce el contacto entre el contenido intestinal y la mucosa, y conduce a la formación de ácidos grasos de cadena corta, acetato, propionato y butirato, los cuales reducen el PH y la conversión de ácidos biliares primarios en secundarios (Boffa y cols, 1992).

2.7. HISTOPATOLOGÍA

Las variedades anatomopatológicas del CCR son relativamente limitadas. Más del 90% son adenocarcinomas glandulares sin otra especificación. Además hemos de distinguir:

- Adenocarcinoma mucinoso: esta designación se utiliza cuando más de un 50% de la lesión está compuesta de mucina. Esta variante se caracteriza por bolsas de mucina extracelular que contienen epitelio maligno como estructuras acinares, restos celulares o células aisladas. Muchos carcinomas con inestabilidad de microsatélites (MSI+) son de este tipo.
- Adenocarcinoma de células en anillo de sello: esta variante se define por la presencia de más de un 50% de células con mucina intracitoplasmática. La típica célula en anillo de sello tiene una gran vacuola de mucina que ocupa la mayoría del citoplasma y desplaza al núcleo. Estas células se pueden encontrar en el contexto de un adenocarcinoma mucinoso o en procesos infiltrativos difusos con mínima cantidad de mucina extracelular.
- Carcinoma medular: esta es una rara variante caracterizada por capas de células malignas con un núcleo vesicular, un nucleolo prominente y abundante citoplasma rosa que exhibe una prominente infiltración por linfocitos. Está asociada invariablemente al patrón MSI+.
- Adenocarcinoma indiferenciado: en esta variedad no se encuentran estructuras glandulares ni moco.
- Carcinoma adenoescamoso: estos tumores poco frecuentes muestran características tanto de carcinomas escamosos como de adenocarcinomas, bien en áreas separadas o mixtas. Para que una lesión sea clasificada como tal tiene que tener más de un foco escamoso.
- Carcinoma escamoso: tumor maligno derivado de un epitelio escamoso o con diferenciación escamosa. Se origina fundamentalmente en la unión ano-rectal.

- Tumores carcinoides: carcinomas constituídos por células que poseen gránulos de secreción. Los del intestino grueso no son muy frecuentes y se encuentran fundamentalmente en el apéndice y en el recto.
- Linfomas, sarcomas y melanomas: constituyen grupos histológicos minoritarios en el intestino grueso. Cada uno de ellos presenta las características biológicas y moleculares propias de su estirpe celular.

Macroscópicamente los adenocarcinomas pueden adoptar diversas formas, entre las que destacan: las vegetantes, con crecimiento hacia el interior de la luz; las formas infiltrantes, que al infiltrar la pared dan lugar a estenosis y retracciones; y las formas ulcerantes.

La interpretación morfológica del tipo histológico más frecuente, el adenocarcinoma, ofrece pocos datos en relación con su posible evolución. Sólo en los pacientes con tumores mal diferenciados o que producen grandes cantidades de mucina puede establecerse una correlación segura con la agresividad biológica. En los pacientes con adenocarcinomas bien o moderadamente diferenciados (90-95% de los casos) el patrón de comportamiento biológico es muy imprevisible.

2.8. DATOS CLÍNICOS

Los síntomas iniciales de los pacientes con cáncer de intestino grueso dependen de la localización del tumor y el estado (Tabla 2.3). En una etapa precoz el único signo clínico evidente es la pérdida oculta de sangre en las heces. Posteriormente se pueden evidenciar:

- *Hemorragias*: se deben a la ulceración prácticamente constante de la neoplasia. Las grandes hemorragias son raras. Lo habitual son pequeñas pérdidas diarias que pueden manifestarse en forma de anemia crónica.
- *Alteraciones del ritmo intestinal*: pueden existir tanto estreñimiento como diarrea o arritmia intestinal. Se considera que las diarreas son características de los casos de cáncer de ciego y colon ascendente. Las razones de las diarreas en este caso estriban en el proceso inflamatorio satélite, con infección secundaria, lo que determina un hiperperistaltismo, aparte de la irritación local del propio tumor. Como a dicho nivel el contenido fecal es fluído, transita como tal a los tramos finales. En cambio el estreñimiento es característico de los cánceres del colon descendente y sigma, que son más estenosantes. También pueden aparecer diarreas intermitentes motivadas por dilución de las heces llegadas a la zona preestenótica y por exudados procedentes de los procesos inflamatorios coexistentes. Por ello se las cataloga como pseudodiarreas. En el cáncer rectal lo más característico es la existencia de tenesmo, sensación frecuente de necesidad de hacer deposiciones, motivado por la presencia del tumor. Se acompaña de expulsión de secreciones, moco, sangre e, incluso, pus, por una rectitis secundaria.
- *Masa tumoral*: el tumor puede ser palpable cuando adquiere un cierto volumen, sobre todo en el caso de las neoplasias de ciego que suelen ser de tipo vegetante.
- *Dolor*: en general se trata de sensación de plenitud o molestia indefinida, unas veces difusa y otras localizada en una zona determinada. Este dolor es inconstante y poco intenso en el cáncer de ciego y puede revestir una intensidad mayor cuando el tumor se localiza en colon distal, adoptando un carácter cólico, especialmente si hay estenosis.

- *Complicaciones:* entre ellas figuran la obstrucción intestinal, la perforación del colon, la formación de abscesos, la aparición de fístulas y la peritonitis, además de la infiltración local en la vecindad, sobre todo del cáncer de recto.
- *Sintomatología general:* implica la existencia de un tumor muy evolucionado, generalmente con metástasis a distancia. Puede haber astenia, anorexia, náuseas, vómitos, pérdida de peso y fiebre.

Tabla 2.3. Frecuencia de síntomas clínicos en el cáncer de colon y recto*

SIGNO o SÍNTOMA	Colon derecho (%)	Colon izquierdo (%)	Recto (%)
Estreñimiento	10	70	50
Diarrea	60	20	20
Hemorragia	40	50	60
Anemia	60	20	40
Masa palpable	50	20	50
Dolor	70	60	50
Tenesmo	0	10	60
Obstrucción	20	30	30

*Tomado de Díaz-Rubio y Aranda, 1999

2.9. PROCESO DIAGNÓSTICO Y ESTADIAJE

El estudio de un paciente con síntomas clínicos sospechosos de CCR tiene varios objetivos: confirmar la localización del cáncer primario, obtener confirmación histológica, detectar tumores primarios sincrónicos o adenomas y establecer la extensión de la enfermedad o estadiaje. Entre las pruebas diagnósticas hemos de destacar:

- *Radiología:* la radiografía abdominal simple es sólo útil en el caso de los pacientes que se presentan como una emergencia con sospecha de obstrucción intestinal o perforación. El enema opaco es una prueba inicial ampliamente utilizada en los pacientes en que se sospecha un CCR (Northover y cols, 2001). La técnica más sensible es el enema de doble contraste baritado. La tomografía computerizada del hígado se utiliza para detectar enfermedad metastásica, aunque también puede ser usada para valorar la extensión local, sobre todo en los tumores de recto.
- *Endoscopia:* la endoscopia de fibra óptica proporciona un método simple para visualizar directamente y biopsiar lesiones sospechosas de malignidad. Este método es más sensible que el enema de doble contraste baritado en la detección de adenomas pequeños y permite la biopsia o excisión total de lesiones accesibles..
- *Ultrasonografía:* la ecografía puede ser utilizada para detectar metástasis hepáticas (siendo un método tan sensible y más barato que la TC) y para establecer la extensión local del tumor, fundamentalmente en los casos de cáncer de recto. Utilizando esta técnica (ecografía endorectal) se pueden identificar las diferentes capas de la pared rectal y la progresión o no del cáncer hacia los tejidos perirectales. Este método es más sensible que la TC. Dado que la radioterapia adyuvante ha demostrado disminuir la incidencia de recurrencias locales en el cáncer de recto, el estudio con ecografía endorectal se ha convertido en esencial en el manejo.
- *Marcadores tumorales:* el antígeno carcinoembrionario (CEA) no es lo suficientemente sensible ni específico para ser considerado un marcador diagnóstico primario. Preoperatoriamente puede ser utilizado como un indicador pronóstico si está elevado.

El proceso, tanto del diagnóstico de certeza como del diagnóstico de extensión se muestran resumidos en la Tabla 2.4.

Tabla 2.4. Pruebas a realizar para el diagnóstico de certeza y extensión del cáncer colorectal**

DIAGNÓSTICO DE CERTEZA	DIAGNÓSTICO DE EXTENSIÓN
1. Examen físico	1. Bioquímica hepática
2. Análisis sanguíneo	2. Marcadores tumorales
3. Enema opaco	3. Radiografía de tórax
4. Colonoscopia	4. Ecografía o TC hepático
5. Biopsia	5. Ecografía endorectal (cáncer de recto)
	6. PAAF* o biopsia de metástasis sospechosas

*PAAF: punción aspiración aguja fina

** Tomado de Díaz-Rubio y Aranda, 1999

En cuanto al estadíaje o clasificación de la enfermedad según su extensión, existen diversas clasificaciones. La más extensamente utilizada, dada su sencillez, claridad y correspondencia con el pronóstico, es la clasificación original de Dukes (Dukes, 1932) modificada por Astler y Coller. Por otra parte, existe la clasificación del sistema TNM (Tumor, Node, Metastasis Stage Grouping) (UICC, 1997) sin duda más correcta pero más compleja. En ella se tiene en cuenta, además de las capas del intestino afectas, el número de ganglios afectados, factor pronóstico de gran importancia también. La Tabla 2.5 muestra la equivalencia entre ambas clasificaciones.

Tabla 2.5. Equivalencia entre clasificación de Dukes modificada y TNM colorectal

ESTADIO	TNM	Dukes modificada	
Estadio 0	Tis N0 M0	A	
Estadio I	T1 N0 M0	A	Tumor limitado a la mucosa
	T2 N0 M0	B1	El tumor no atraviesa la pared. Ganglios negativos
Estadio II	T3 N0 M0	B2	El tumor se extiende, microscópicamente, más allá de la pared intestinal. Ganglios negativos
	T4 N0 M0	B3	El tumor se extiende, macroscópicamente, más allá de la pared intestinal. Ganglios negativos
Estadio III	T2 N1-2 M0	C1	El tumor no atraviesa la pared. Ganglios positivos
	T3-4 N1-2 M0	C2	Estadio B2 + Ganglios positivos
	T4 N1-2 M0	C3	Estadio B3 + Ganglios positivos
Estadio IV	Todos T Todos N M1	D	Enfermedad metastásica o a distancia

2.10. PREVENCIÓN SECUNDARIA

El CCR cumple varios de los criterios citados por la Organización Mundial de la Salud y enunciados inicialmente por Wilson y Jungner (1968) (Tabla 2.6) para poder adecuarse bien a programas de cribado:

- Es un problema de salud importante con un estadio inicial reconocido y una historia natural definida (secuencia adenoma-carcinoma)
- El tratamiento quirúrgico es efectivo y es más beneficioso en estadios precoces, siendo posible la polipectomía de adenomas y pólipos malignos.
- En algunos países existe ya la infraestructura necesaria para poder aplicar programas de cribado, aunque éste es el punto más débil para iniciar estos programas en muchos países.
- La secuencia adenoma-carcinoma, no aparente en muchos otros cánceres de otras localizaciones, hace que la intervención en estadios asintomáticos (por ej: fase de pólipo) sea particularmente exitosa comparada con la intervención en estadios más avanzados.
- Hay varios tests disponibles como armas potenciales de cribado inicial, que son seguros, baratos, efectivos y aceptables por parte de los usuarios

Tabla 2.6. Principios de un programa de cribado (Wilson y Jungner, 1968)

-
- | | |
|------------|--|
| 1- | La condición ha de ser un importante problema de salud |
| 2- | Debe existir un tratamiento aceptado para los pacientes con la enfermedad |
| 3- | Los recursos para el diagnóstico y tratamiento deben estar disponibles |
| 4- | Debe existir una fase latente o estadio preclínico |
| 5- | Debe existir un test adecuado para examinar el órgano |
| 6- | El test ha de ser aceptado por la población |
| 7- | La historia natural de la condición, incluyendo el desarrollo desde fase latente hasta enfermedad declarada, debe ser entendida |
| 8- | Debe existir una política acordada de a quién tratar como pacientes |
| 9- | El coste de encontrar un caso (incluyendo el diagnóstico y tratamiento de pacientes diagnosticados) debe ser económicamente balanceado con relación al tratamiento total |
| 10- | El cribado ha de ser un proceso continuo y no de una sola vuelta. |
-

Los principios del cribado enunciados por Wilson y Jungner en 1968 son todavía válidos pero, tras la experiencia acumulada de más de 30 años, se ha objetivado que también es necesario evaluar cuándo un programa de cribado consigue sus objetivos. El mejor indicador de la efectividad de un programa

de cribado es la disminución en la mortalidad específica. Si además el método de cribado detecta lesiones preinvasivas, entonces la incidencia de la enfermedad en la población también ha de disminuir posteriormente. Uno de los cuatro estudios sobre cribado de CCR con el test de sangre oculta en heces (TSOH), que se explicará posteriormente, ha publicado ya tanto una disminución de la mortalidad por CCR (Mandel y cols, 1993, 1999) como una disminución de la incidencia de CCR (Mandel y cols, 2000).

Hoy en día está bien establecido que el ensayo clínico randomizado es el método ideal de testar un nuevo procedimiento médico, incluyendo un nuevo test de cribado. Sin embargo, dado que estos tests buscan detectar eventos relativamente raros, los estudios randomizados requieren muestras muy grandes y un tiempo de seguimiento amplio, por lo que resultan extremadamente costosos. De hecho, por ejemplo, el reclutamiento de uno de los ensayos randomizados de cribado poblacional en CCR utilizando TSOH empezó en 1985 y los primeros datos no fueron publicados hasta 1996 (Kronborg y cols, 1996). Mientras tanto, los ensayos randomizados utilizando la sigmoidoscopia empezaron en 1993 (Atkin, 1998), y sus resultados no se conocerán hasta el año 2005 aproximadamente.

Se ha de destacar también que las pruebas de cribado o diagnóstico precoz suponen someter a individuos asintomáticos a un test para averiguar la posibilidad de que tengan lesiones precursoras de cáncer y actuar antes de que éste se desarrolle. Se pueden identificar patrones de alto riesgo de CCR por la carga genética, por enfermedades predisponentes (como tumores primarios previos o enfermedad inflamatoria intestinal), por tratamientos médicos previos (por ej: la radioterapia) y otros. Sin embargo, en el 75% de los pacientes de CCR no se identifica ningún factor predisponente (Skibber y cols, 2000). Por tanto, hemos de distinguir entre el cribado en grupos de riesgo y el cribado poblacional.

2.10.1 Cribado en grupos de riesgo

Aunque afectan a una mínima parte de la población a riesgo, aquellas condiciones y circunstancias que confieren un riesgo aumentado merecen un manejo alternativo para la prevención del CCR. Los grupos más importantes en este sentido son aquellos con síndromes hereditarios (fundamentalmente

PAF y CCHNP) o con historia de colitis ulcerosa de largo tiempo de evolución y muy extensa.

- **Síndromes hereditarios**

Como ya se comentó previamente, se ha observado un riesgo aumentado de CCR en los siguientes grupos: síndromes de poliposis familiar (PAF típica y atenuada), CCHNP y personas con historia familiar de CCR o pólipos. Se ha estimado que entre un 10-25% de todos los casos de CCR presentan agregación familiar. Pero sólo el 1% estarían en el contexto de una PAF y el 5% en el de CCHNP (Unidad de Consejo Genético en Cáncer HUSJ, 1999). Es decir, no todas las agregaciones familiares corresponden a síndromes hereditarios conocidos y, aunque así sea, no siempre se dispone de la posibilidad de hacer un diagnóstico genético. En todos los casos, sin embargo, se puede hacer una valoración individual del riesgo de desarrollar CCR y recomendar medidas de cribado intensivo y/o cirugías profilácticas (Unidad de Consejo Genético en Cáncer HUSJ, 1999).

- **Colitis ulcerosa**

La enfermedad de larga duración (más de 10 años) y extensa (que envuelve el intestino grueso hasta la flexura hepática) conlleva un riesgo significativo de desarrollar CCR, mientras que si la enfermedad es menos agresiva el riesgo parece ser menor (Lennard-Jones y cols, 1983).

El estadio premaligno puede ser detectado con colonoscopias cuidadosas y biopsias, para detectar cambios displásicos de la mucosa. La detección de estos cambios se ha convertido en una indicación de cirugía. Se deduce que este abordaje más conservador requiere que el paciente se someta a colonoscopias regularmente. El intervalo habitual recomendado es cada 2 años aunque puede variar en función de los cambios encontrados en las colonoscopias.

2.10.2. Cribado poblacional

Existen actualmente seis tests para el cribado del CCR (Tabla 2.7), de los cuales los cuatro primeros son los más estudiados (el test de sangre oculta

en heces (TSOH), la sigmoidoscopia, la colonoscopia y el enema de contraste de bario) mientras que los dos últimos (colonoscopia virtual y marcadores moleculares en heces) todavía están en fase inicial de estudio y no hay suficiente evidencia para recomendarlas en el cribado poblacional de CCR (Levin y cols, 2003).

Tabla 2.7. Test utilizados en el cribado del cáncer colorectal (CCR)

TEST	Fase de aplicación	Resultados
1.- TSOH	Estudios fase III terminados	Disminución de M* e I** por CCR Baja sensibilidad y especificidad
2.- Sigmoidoscopia	Estudios fase III en marcha	
3.- Colonoscopia	Estudios fase II	
4.- Enema de contraste	Estudios fase II	
5.- Colonoscopia virtual	Fase experimental	
6.- Marcadores en heces	Fase experimental	

*M: mortalidad; **I: incidencia

• **Test de Sangre Oculta en Heces (TSOH)**

El efecto del TSOH sobre la mortalidad de CCR ha sido evaluado en cuatro ensayos clínicos randomizados, tres de los cuales se efectuaron sobre población general y el último sobre mujeres participantes en un programa de detección precoz del cáncer de mama: Göteborg en Suecia (Kewenter y cols, 1994), Minessota en EEUU (Mandel y cols, 1993, 1999), Nottingham en Reino Unido (Hardcastle y cols, 1996) y Funen en Dinamarca (Kronborg y cols, 1996). Todos ellos mostraron unos resultados concordantes con el hecho de que el TSOH era capaz de disminuir la mortalidad por CCR. Un metanálisis, que evaluó los datos conjuntos de los aproximadamente 330.000 individuos participantes en estos cuatro estudios, estimó una reducción de la mortalidad por CCR, en el grupo cribado, del 16% (RR: 0.84 (IC95%: 0.77-0.93)). También se concluyó que, por cada 100.000 personas a las que se ofrecía el cribado, se evitarían 8,5 muertes en 10 años (Towler y cols, 1998), siendo la pauta más adecuada el TSOH bienal.

En el año 2000, datos más recientes del estudio de Minessota demostraron que, además de la reducción de la mortalidad por CCR el cribado mediante TSOH reducía la incidencia de CCR al detectar la enfermedad en fase de pólipo adenomatoso y procederse a su extirpación (Mandel y cols, 2000). Los estudios de Reino Unido y Dinamarca no han

evidenciado una menor incidencia de CCR en el grupo cribado con respecto al de no cribado, pero sí observan una proporción mucho más alta de estadios localizados (Dukes A) en el primer grupo (Hill, 1997).

Pero, aún habiendo demostrado una moderada disminución de la mortalidad y la incidencia por CCR, el TSOH presenta bastantes problemas que han impedido su aplicación masiva en la población:

- 1- En primer lugar, el *hemoccult* (la prueba utilizada en los ensayos aleatorizados) presenta una baja sensibilidad, que se sitúa entorno al 50% para la detección del CCR y entorno al 20-30% para detectar adenomas mayores de 1 cm (Hope y cols, 1996). Por otra parte, el valor predictivo positivo (VPP) de esta prueba es bajo. En los ensayos europeos se recogió un VPP del 10-18% para el diagnóstico de CCR y del 21-38% para el diagnóstico de adenomas mayores de 1 cm (Towler y cols, 1998).
- 2- En segundo lugar, la prueba diagnóstica de confirmación, la colonoscopia, no está exenta de riesgos. En este sentido, en el estudio estadounidense (Mandel y cols, 1993), más de un 30% de los participantes en el cribado inicial tuvieron un resultado positivo y, por lo tanto, se les indicó la práctica de una colonoscopia, mientras que en los estudios europeos sólo se realizaron colonoscopias al 2,1% de toda la población estudiada (Towler y cols, 1998). La diferencia tan grande en el número de colonoscopias realizadas en los estudios europeos y estadounidense hay que buscarla en el modo de aplicación del test (con rehidratación en el estudio estadounidense y sin rehidratación en los estudios europeos) que modifica la especificidad del test y el VPP.
- 3- La tercera razón por la cual el TSOH no se ha estandarizado es que los estudios se realizaron con una prueba, el *hemoccult*, mientras que en el mercado han aparecido otras basadas en reacciones inmunológicas que, si bien pueden mejorar los resultados del *hemoccult*, su efectividad como prueba de cribado poblacional es objeto de discusión (Hope y cols, 1996).
- 4- Finalmente, la participación de la población diana en estos estudios ha sido baja, tanto en la prueba inicial como en las de seguimiento bienal. En el ensayo del Reino Unido, el 60% de la población invitada participó en el cribado inicial pero sólo el 38% completó todos los cribados propuestos

(Hardcastle y cols, 1996). De hecho, ya han aparecido artículos que abordan la cuestión de la participación y cumplimiento del esquema propuesto ("*compliance*") de la población en este tipo de estudios y cómo intentar aumentarla (Ore y cols, 2001).

A pesar de su eficacia demostrada este conjunto de factores ha dificultado la aceptación global de esta prueba de cribado, y, por consiguiente, su recomendación por parte de las autoridades sanitarias como prueba de cribado en la población de 50-70 años.

- **Sigmoidoscopia**

La sigmoidoscopia flexible, puede permitir el examen visual de sólo una parte del intestino grueso (colon distal y recto), donde se sitúan entre el 60% y el 70% de todos los tumores CCR según las poblaciones. El procedimiento es razonablemente seguro si lo efectúan profesionales entrenados (una perforación colónica por 10.000 procedimientos) y su sensibilidad y especificidad es alta en la zona del colon que se puede explorar.

La evidencia de su eficacia proviene sólo de estudios de casos y controles que demuestran una reducción de la mortalidad (Newcomb y cols, 1992) y posteriormente también de la incidencia al extirpar pólipos (Newcomb y cols, 2003). Según Newcomb y cols (1992), se reduce la mortalidad del CCR distal en un 60% y la del CCR en general (proximal y distal) en un 30%, teniendo en cuenta el hecho de que hay un porcentaje de cánceres de colon derecho que se acompañan de pólipos en la zona distal del colon. El hecho de encontrar pólipos en alguna región intestino obliga a la realización de una colonoscopia completa. Añadir el TSOH mejora muy poco la sensibilidad de la sigmoidoscopia (Lieberman y cols, 2001).

Se esperan con interés los resultados de dos estudios multicéntricos randomizados, uno inglés y otro italiano, que evalúan la práctica de la sigmoidoscopia una vez en la vida alrededor de los 60 años de edad, seguida de colonoscopia en caso de detectar adenomas mayores de 1 cm o con histología de riesgo en la zona visible para la sigmoidoscopia (Atkin y cols, 1998). Se han publicado ya los primeros resultados del estudio inglés (UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial Investigators, 2002) con una

participación en el grupo de cribado del 71%, necesidad de colonoscopias en el 5% y complicaciones en forma de perforaciones tras colonoscopia en el 0,2%. A su vez, el estudio italiano refiere un 57,8% de participación, un 15% de necesidad de colonoscopia y un 0,1% de perforaciones (Segnan y cols, 2002). La puesta en marcha de estos estudios estuvo rodeada de mucha polémica por el hecho de que alrededor de un 20-30% de los cánceres CCR (los situados en el colon proximal) quedarían fuera de la cobertura de esta prueba de cribado (Foucht y cols, 1991), a lo que la mayoría de los promotores respondieron con argumentos económicos y de infraestructuras.

- **Colonoscopia**

La colonoscopia es la prueba que permite un examen completo de todo el colon, aunque tiene riesgos no despreciables de perforación colónica (entre 1 y 2 pacientes por cada 1.000 procedimientos) (UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial Investigators, 2002; Segnan y cols, 2002), de hemorragia después de la polypectomía o de complicaciones debidas a la sedación.

No existen estudios aleatorizados que hayan evaluado su eficacia con respecto a la mortalidad por CCR. Sólo tenemos datos de estudios de cohortes, como el "*National Polyp Study*" que reveló una reducción de la incidencia de CCR de hasta el 90% en las personas con adenomas que se habían sometido a una polipectomía en la primera prueba de cribado (Winawer y cols, 1993). Sin embargo, es lógico pensar que la exploración de todo el colon permitirá mejorar la sensibilidad de la sigmoidoscopia, "hecho que debe ser contrapuesto al aumento de riesgos, el coste más elevado y la necesidad de una mayor experiencia profesional en su realización", según palabras del Dr. Detski (2001), firme defensor de la colonoscopia única a la edad de 50-55 años como método de cribado poblacional.

- **Enema de contraste de bario**

Es una prueba de imagen diagnóstica alternativa a la sigmoidoscopia y/o colonoscopia cuando éstas no se pueden realizar. Pero como arma de cribado poblacional ha sido desestimada por la mayoría de los autores por su poca especificidad además de sus complicaciones médicas. Hay que reseñar, sin

embargo, que es uno de los test nombrados por el *U.S.Preventive Services Task Forces* estadounidense en sus recomendaciones de cribado a la población (U.S.Preventive Services Task Forces, 2002).

Tras la revisión de las características principales de estas cuatro armas de cribado hemos de comentar los resultados de los estudios coste-efectividad. Tanto los estudios de coste-efectividad sobre el cribado de CCR con TSOH (Whynes y cols, 1997), como los estudios de coste-efectividad sobre diversas combinaciones de tests para el cribado de CCR (Pignone y cols, 2002) muestran unos resultados similares a los de otros programas de cribado de otros tumores (p.ej: cáncer de mama, cáncer de próstata). Por tanto, nos debemos preguntar cuáles son los problemas que frenan su aplicación práctica en la población. Se pueden citar cinco razones:

- 1- En primer lugar, la única prueba con eficacia demostrada en ensayos clínicos aleatorizados, como es el *hemoccult* para la detección de sangre oculta en heces, es una prueba con baja sensibilidad, como ya se ha comentado antes. Las modificaciones que mejoran la sensibilidad (rehidratación de la muestra, pruebas inmunológicas) conllevan una alteración de la especificidad que puede no ser aceptable en un programa de cribado poblacional. La confusión es notable en este ámbito y es difícil definir a partir de las publicaciones existentes cuál de las pruebas de TSOH es la más recomendable (Hope y cols, 1996).
- 2- En segundo lugar, aunque con evidencia no experimental, hay profesionales que prefieren esperar a los resultados de los estudios experimentales con sigmoidoscopia, previstos para el año 2005-2007, o incluso optar por la colonoscopia una sola vez en la vida a los 55 años, dada su mayor capacidad diagnóstica (Detski, 2001).
- 3- En tercer lugar, la participación de la población en todas las estrategias de cribado es baja en términos comparativos, probablemente debido a las características de la población de riesgo y al hecho de que no haya habido una presión social similar a la existente, por ejemplo, en el caso del cáncer de mama o el de próstata. La percepción social que existe en torno a los beneficios del cribado de CCR es indudablemente menor a la

de otros cánceres, sin que haya razones epidemiológicas, preventivas o terapéuticas que expliquen este diferente impacto social (Borrás y Espinàs, 2002).

- 4- En cuarto lugar, no hay suficientes profesionales con el grado de experiencia necesaria para realizar una colonoscopia con garantías y aprovecharla eventualmente para efectuar la extracción de un pólipo en el mismo acto, lo cual conlleva importantes problemas económicos en el momento de planificar un programa de cribado poblacional.
- 5- Finalmente, las recomendaciones de las organizaciones sanitarias son poco concretas en cuanto a la prueba de cribado seleccionada y a su periodicidad, lo cual añade una dispersión de esfuerzos en el momento de efectuar una recomendación preventiva clara y concreta que sea asumible por las autoridades sanitarias. Por ejemplo, en EEUU, el *U.S. Preventive Services Task Forces* (2002) recomienda cribado a la población general mayor de 50 años con uno o más de los siguientes tests: TSOH (sin rehidratación) anual , sigmoidoscopia o colonoscopia periódica cada 10 años o enema de doble contraste baritado cada 5-10 años. Pero la realidad es que sólo el 25% de la población a riesgo está correctamente cribada (Nadel y cols, 2002).

Ante tanta incertidumbre, y en espera de los resultados de los estudios randomizados con sigmoidoscopia, algunos países han comenzado ya estudios piloto para evaluar la participación de su población en las diferentes estrategias de cribado, conocer su coste y resultados y preparar la viabilidad del desarrollo de la estrategia poblacional con la prueba de elección.

2.11. TRATAMIENTO

2.11.1. Manejo de los pólipos

Desde el establecimiento de la secuencia adenoma-carcinoma la actitud terapéutica ha sido extirpar todos los pólipos adenomatosos una vez que eran detectados para determinar el tipo histológico. Si el pólipo es un pseudopólipo metaplásico o un pólipo juvenil no es necesario realizar ninguna otra operación (Oncoguía colon y recto, 2003). Si, por el contrario, nos encontramos con un pólipo adenomatoso se debe examinar el resto del colon cuidadosamente mediante colonoscopia y todos los pólipos han de ser extirpados. Además, la mayoría de los pacientes con pólipos adenomatosos requerirán seguimiento regular con colonoscopias, cuyo intervalo entre 3 y 5 años dependerá del riesgo del paciente (Winawer y cols, 2003). Este riesgo se calcula en función de tres parámetros: el patrón histológico, el tamaño del pólipo (mayor o menor de 1 cm) y la morfología (los adenomas vellosos tienen un potencial de malignización mucho mayor que los tubulares). Por último, cuando el estudio patológico demuestra la presencia de carcinoma invasivo (afectación de la submucosa), es necesario efectuar una resección quirúrgica, ya que hasta un 20% de estos pacientes presentan extensión de la enfermedad más allá de los márgenes de resección.

2.11.2. Tratamiento del CCR

La cirugía es la base del tratamiento del CCR. La mejora de las técnicas quirúrgicas y anestésicas han aumentado las tasas de operabilidad y consecuentemente la supervivencia de los pacientes con CCR en las dos últimas décadas (Gatta y cols, 1998; Finn-Faivre y cols, 2002; Mitry y cols, 2002b). Sin embargo parece haberse llegado a un tope en estas mejoras quirúrgicas y un posterior aumento de la supervivencia a nivel poblacional actualmente ha de venir de mano del uso de la terapia adyuvante o complementaria a la cirugía (quimioterapia y/o radioterapia) (Northover y cols, 2001).

- **Tratamiento quirúrgico inicial**

El tratamiento inicial del CCR se basa en la cirugía, siempre y cuando el estado general del paciente lo permita. Incluso en presencia de enfermedad metastásica la cirugía del tumor primario está contemplada como opción válida para mejorar síntomas y evitar complicaciones locales.

El tratamiento quirúrgico del cáncer de colon puede efectuarse mediante cirugía abierta o asistida por laparoscopia, aunque existe controversia sobre esta última técnica. Las hemicolectomías izquierdas y derechas, dependiendo de la localización tumoral, han constituido las técnicas usadas por los cirujanos habitualmente.

Las resecciones oncológicas deben efectuarse en bloque: tumor, ganglios linfáticos que lo drenan y los órganos adyacentes invadidos por el tumor. Cuando el tumor aparece mediante una oclusión intestinal, el restablecimiento del tránsito intestinal es problemático, por lo que se puede optar, tras la resección oncológica en bloque, por una colostomía del muñón cólico proximal y cierre del muñón distal (*intervención de Hartmann*).

En el cáncer de recto los conceptos de radicalidad oncológica impusieron la amputación abdomino-perineal consistente en la extirpación del recto, gran parte del colon descendente y tejidos vecinos así como el conducto anal, ambos esfínteres y la piel de las inmediaciones del ano (*intervención de Miles*). En la actualidad el tratamiento radical del cáncer de recto está encaminado a conservar los esfínteres. Con una resección anterior se pueden extraer habitualmente todos los tumores del tercio superior y medio sin problemas. En los tumores de localización rectal siempre se considera obligada la realización de la exéresis total o subtotal del mesorecto, que corresponde a una estructura bien definida que alberga el territorio de drenaje linfático prioritario de las neoplasias de recto, así como la red vascular (Díaz-Rubio y Aranda, 1999)

- **Tratamiento complementario a la cirugía**

En el cáncer de colon se contempla la quimioterapia adyuvante para los pacientes operados. El beneficio está claramente establecido para los pacientes con ganglios positivos (estadio III de la UICC o estadio C de

Dukes) alargando el intervalo libre de enfermedad y la supervivencia (Metzger, 1990). Respecto al estadio II existe beneficio para los pacientes de alto riesgo (todos los T4, oclusión intestinal, grado de diferenciación G3 o G4 e invasión linfática, vascular o perineural). Los regímenes de quimioterapia están basados en 5-Fluorouracilo. El beneficio exacto de la quimioterapia no es conocido pero supone aproximadamente un 6% de incremento absoluto de la supervivencia a 5 años (Oncoguía colon y recto, 2003).

Asimismo, para el cáncer de recto, el tratamiento adyuvante está indicado en todos los pacientes en estadios II y III y debe realizarse mediante tratamiento combinado de quimioterapia con 5-FU más radioterapia siguiendo las recomendaciones de los organismos internacionales y utilizando la infusión continua de 5-FU de modo preferente concomitante con la RT. Las ventajas de la RT preoperatoria en el momento actual hacen que sea la técnica de elección en múltiples centros aunque la RT postoperatoria sigue siendo una alternativa válida (Díaz-Rubio y Aranda, 1999).

- **Tratamiento de la enfermedad avanzada**

Un aspecto importante de los pacientes con carcinoma colorectal avanzado es el mantenimiento de una buena calidad de vida además de intentar un aumento en la supervivencia. Actualmente existen resultados de estudios randomizados que demuestran una mayor supervivencia, con una calidad de vida óptima, con la introducción de tratamientos de poliquimioterapia precoz, junto al mejor tratamiento de soporte, en vez de la estrategia de tratamiento de soporte exclusivo. El tipo de tratamiento de quimioterapia más efectivo actualmente es la combinación, o bien de Oxaliplatino+ 5-Fu + Ac.Folínico o de Irinotecan+ 5-Fu + Ac.Folínico. Además, dadas las altas respuestas a estas nuevas combinaciones de quimioterapia, se valoran cirugías de resección hepática y/o pulmonar dependiendo del número de lesiones y respuesta al tratamiento (Oncoguía colon y recto, 2003).

2.12. SEGUIMIENTO

- **Seguimiento para detección de un tumor metacrónico**

Los CCR metacrónicos ocurren en aproximadamente el 1-9% de los casos (Fajobi y cols, 1997). Así pues, el hacer colonoscopias regularmente a pacientes que han sido operados, extirpando los adenomas que se encuentren en dichas exploraciones, es considerado como un seguimiento razonable y como una maniobra de prevención de un segundo tumor. La vigilancia inicial con colonoscopia completa precirugía (o postcirugía, en el caso de que no pudiera realizarse antes) se basa en la necesidad de definir cualquier lesión maligna o premaligna sincrónica. El momento de hacer los estudios posteriores se basará en la presencia o ausencia de pólipos durante la primera exploración. Si no se ha encontrado ninguno, la siguiente colonoscopia se hará al cabo de 1-2 años. Si se encuentran pólipos, el estudio debe hacerse a intervalos de 3 a 6 meses (Mulcahy y Benson, 2002).

- **Seguimiento para detección de una recaída precoz de un CCR**

Cuando se ha hecho una extirpación del CCR con fines curativos, el seguimiento se basaría en diagnosticar la recidiva lo antes posible adecuando los intervalos entre pruebas de acuerdo al riesgo de recaída en cada momento. La razón fundamental de ello se basa en la cinética de la recidiva: un 80-90% de las recidivas de CCR se producen en los primeros 2- 3 años. Por tanto, los intervalos de vigilancia deben ser menores durante este período y posteriormente se pueden espaciar (Mulcahy y Benson, 2002). De todas formas, el seguimiento de un paciente asintomático ha de ser mínimo, pues la mayoría de las recaídas serán incurables. En la mayoría de los protocolos hospitalarios están recogidas estas pruebas complementarias:

- 1- Colonoscopia: la razón para la vigilancia de la mucosa colónica de estos pacientes no radica en detectar signos precoces de recidiva en la cicatriz sino en detectar tumores sincrónicos, como ya se ha comentado. La recidiva en la línea de sutura, como fenómeno aislado, es sumamente rara y casi siempre se debe a la recidiva regional de un tumor que ha

crecido desde fuera del intestino hacia la anastomosis. Aunque esta recidiva necesite cirugía, la intervención será, por definición, paliativa.

- 2- Pruebas de imagen (radiografía de tórax, ecografía hepática o tomografía abdominal): además de la sutura, hay órganos diana sometidos a un riesgo importante de recaída de la enfermedad, como son el hígado y los pulmones y, en menor grado, el cerebro y los huesos. Muy pocos casos de recidivas asintomáticas en estas localizaciones son curables. En la actualidad, éstas se reducen a las afectaciones hepáticas y pulmonares de los pacientes con metástasis asintomáticas aisladas.
- 3- El CEA: es un marcador extraordinariamente efectivo en los pacientes con adenocarcinomas que lo producen. Sin embargo, su limitación radica en la ausencia de abordajes curativos una vez que su elevación, en determinaciones seriadas, confirma la recidiva. El seguimiento con CEA sólo resulta adecuado en los casos en que se haya demostrado que era secretado por el tumor primitivo, y con la intención de identificar ese número limitado de pacientes con enfermedad a distancia aislada en dos órganos diana específico (pulmón e hígado) que se podrán beneficiar de cirugía de dichas metástasis (Berman y cols, 2000).

Como resumen, en ausencia de protocolos en los que se haya de valorar el intervalo libre de enfermedad, el seguimiento para detectar una recaída de un paciente asintomático ha de ser mínimo.

Capítulo 3. OBJETIVOS

1. Comprobar que la calidad de los datos del Registro de Cáncer de Tarragona en relación al cáncer colorectal es adecuada para el estudio detallado de los indicadores sanitarios principales.
2. Valorar la magnitud y el impacto del cáncer colorectal en Tarragona a través de dos indicadores sanitarios, calculados a partir de los datos de base poblacional del Registro de Cáncer de Tarragona.
 - 2.1. Estudio de la incidencia del cáncer colorectal estratificado por variables: edad, género, sublocalización, histología y estadio.
 - 2.2. Estudio de la supervivencia del cáncer colorectal por períodos. Estudio estratificado por variables: edad, género, sublocalización, histología y estadio.
3. Determinar las tendencias temporales de la incidencia y la supervivencia del cáncer colorectal en Tarragona, desde 1980 hasta 1998. Emitir posibles hipótesis causales de las tendencias encontradas.
4. Establecer las diferencias geográficas en cuanto a incidencia y supervivencia respecto a otros registros de cáncer. Emitir posibles hipótesis causales de los resultados de estas comparaciones.
5. Definir el patrón epidemiológico del cáncer colorectal en Tarragona.

Capítulo 4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. TIPO DE ESTUDIO

Este es un estudio epidemiológico descriptivo del cáncer de colon y recto en Tarragona. El funcionamiento del RCT se explica en el Anexo III. El estudio epidemiológico fue aprobado por la dirección del RCT en Mayo del año 2000, en cuyas instalaciones se me permitió trabajar y obtener todos los datos. Se cumplieron todos los requisitos de confidencialidad como trabajador eventual de un registro de cáncer.

4.2. MATERIAL DE ESTUDIO

4.2.1. Población y período de estudio

La población de estudio es la población de la provincia de Tarragona que ha sido diagnosticada de cáncer de colon o recto entre el 1 de enero de 1980 y el 31 de diciembre de 1998 y cuyos datos han sido recogidos, analizados y seguidos pasivamente por el RCT hasta el 31 de diciembre de 1998. Aunque existen datos del RCT desde 1978, la cobertura de la provincia no fue completa hasta 1980. Por ello el estudio comienza en este año. Por otra parte, 1998 es el año final del trabajo porque representa el año más reciente para el que se tienen datos completos.

Los casos correspondientes a los años 1996 y 1997 fueron seguidos activamente hasta el 31 de diciembre de 2002 por la autora, como trabajadora eventual del registro y, además de para este trabajo, fueron utilizados para el proyecto internacional *“EUROCARE High Resolution on colon and rectum cancer”* (Anexo II).

4.2.2. Información recogida e indicadores calculados

A partir de la base de datos del RCT se seleccionaron todos los casos de cáncer de colon y recto registrados entre 1980 y 1998 y se construyeron tablas para los diferentes índices de calidad y para los dos indicadores sanitarios estudiados: la incidencia y la supervivencia. Al inicio se realizó un breve estudio general de la incidencia de los cánceres más frecuentes de la provincia para situar el CCR en el contexto de Tarragona.

4.2.2.1. Índices de calidad

Se estudian los siguientes índices de calidad:

- Porcentaje de verificación histológica (%VH): corresponde a la proporción entre el número de casos en los cuales existe una confirmación del tumor por una biopsia o citología, con respecto al total de casos.
- Porcentaje de casos registrados sólo por el certificado de defunción (%DCO) (Death Certificate Only): corresponde a la proporción entre el número de casos en los cuales no se ha podido obtener ninguna información más allá del certificado de defunción, con respecto al total de casos.
- Cociente mortalidad/incidencia (M/I): expresa la relación entre el número absoluto de casos incidentes en un período determinado y el número absoluto de defunciones en ese mismo período, indistintamente de cuando estos casos fallecidos habían sido diagnosticados.
- Porcentaje de casos sin edad (%SE): corresponde a la proporción entre el número de casos en los cuales se desconoce la edad, con respecto al total
- Porcentaje de casos sin sublocalización especificada (%.9): refleja la proporción entre el número de casos en los cuales no se sabe la sublocalización dentro del colon (código 153.9 de la ICD-9) o dentro del recto (código 154.9 de la ICD-9), con respecto al total de casos.

4.2.2.2. Indicadores sanitarios

Se estudian la incidencia y la supervivencia del CCR. Para calcular la supervivencia se han utilizado los datos de mortalidad suministrados por el Registro de Mortalidad de Cataluña. El estudio de la incidencia y la supervivencia del CCR se estratifica por las siguientes variables: género, edad, histología, sublocalización y estadio.

- **Género**

Se han definido dos categorías: hombre y mujer. La razón de géneros (RG) corresponde al cociente entre el número de casos absoluto en hombres partido del número de casos absoluto en mujeres.

- **Edad**

La edad se ha dividido en grupos de 5 en 5 años, desde 0 hasta 84 años y un grupo de mayores de 84 años. También se han realizado agrupaciones por “grandes grupos de edad” (0-34 años, 35-54 años, 55-74 años, ≥ 75 años). La división de estos “grandes grupos de edad” se ha realizado en base a la bibliografía consultada. Se han separado dos grupos de pacientes jóvenes (uno de hasta 35 años y otro entre 35-54 años). En la literatura no existe una definición unánime de lo que se considera un paciente joven. La mayoría de estudios considera jóvenes a los pacientes menores de 40 años (Öhman, 1982; Isbister y Fraser, 1990; McGahren y cols, 1995). Alguna serie define como joven al paciente de hasta 45 años (Heys y cols, 1994). La definición clínica de CCHNP considera jóvenes hasta los 50 años (Vasen y cols, 1991), y las curvas de edad del CCR sugieren que existe un salto de incidencia a partir de los 55 años (Ponz de León y cols, 1987).

- **Histología**

Se codifica en diferentes categorías según la clasificación ICD-O-2^a Edición (WHO, 1990). El código morfológico de la ICD-O consiste en 5 dígitos, los cuatro primeros describen el tipo morfológico y el quinto describe el comportamiento. El RCT registra sólo neoplasias malignas y, por tanto, con comportamiento “2” (cáncer “*in-situ*”) o “3” (cáncer infiltrante). Sólo estudiaremos los cánceres infiltrantes, es decir, con comportamiento “3”.

El número total de tipos morfológicos reconocidos en la ICD-O es muy amplio, casi de 500. Para un manejo de los datos más sencillo se han agrupado según el esquema recomendado por la OMS (Hamilton y cols, 2000), que es muy parecido al esquema tradicional de Berg modificado utilizado para estudios epidemiológicos (Thomas y Sobin, 1995). Se distinguen las siguientes categorías: adenocarcinoma sin otra especificación, adenocarcinoma mucinoso, adenocarcinoma de células en anillo de sello, carcinoma de célula pequeña, carcinoma escamoso y adenoescamoso,

carcinoma medular, carcinoma indiferenciado, carcinoide, leiomiosarcoma, angiosarcoma, sarcoma de Kaposi, melanoma, linfoma y otros (Tabla 4.1).

Tabla 4.1. Clasificación histológica de la WHO para los tumores malignos del colon y el recto (adaptación de la ICD-O 2°)*

Tumores epiteliales		Tumores no epiteliales	
Carcinoma		Leiomiosarcoma	8890/3
Adenocarcinoma SAI	8140/3	Angiosarcoma	9120/3
Adenocarcinoma mucinoso	8480/3	Sarcoma de Kaposi	9140/3
Carcinoma células en anillo de sello	8490/3	Melanoma maligno	8720/3
Carcinoma de células pequeñas	8041/3	Otros	
Carcinoma escamoso	8070/3	Linfomas malignos	
Carcinoma adenoescamoso	8560/3		
Carcinoma medular	8510/3		
Carcinoma indiferenciado	8020/3		
Carcinoide		Tumor con diagnóstico histológico inespecífico	8000/3
(neoplasia endocrina bien diferenciada)	8240/3		
Tumor productor de serotonina	8241/3		
Otros			
Carcinoide-adenocarcinoma mixto	8244/3	Tumor sin diagnóstico histológico	9990/3
Otros			

* Tomado de Hamilton y cols, 2000

• Sublocalización

Las sublocalizaciones se codifican según la clasificación ICD-9 (WHO, 1977) (Tabla 4.2), que asigna cuatro dígitos para cada categoría. Las diferentes sublocalizaciones en el colon reciben los códigos 153.0 a 153.9 y en el recto, los códigos reconocidos son el 154.0, 154.1, 154.2, 154.3, 154.8 y 154.9. El cuarto dígito supone la sublocalización dentro del colon o del recto. Se realizan agrupaciones en tres categorías principales: colon derecho, colon izquierdo y recto.

- 1- Colon derecho: para este trabajo el colon derecho agrupa: apéndice, ciego, colon ascendente, flexura hepática y colon transversal. Las razones de esta agrupación son fundamentalmente embriológicas y están de acuerdo con la literatura más moderna sobre carcinogénesis proximal y distal del CCR (Sadler, 1986; Bufill, 1990). El apéndice es una sublocalización rara, su morfología y comportamiento es diferente en la gran mayoría de los casos, por lo que la OMS ya decidió, en su última clasificación de los tumores del intestino grueso (Hamilton y cols, 2000), considerarla como una entidad aparte. También se ha de comentar que

algunos autores, además, no consideran el apéndice en sus trabajos sobre CCR (Holowaty y cols, 1998; Ponz de León y cols, 1999) al entender que el estudio de las tendencias de la incidencia puede estar sesgado al incluir esta sublocalización. Actualmente se realizan más actos quirúrgicos que hace 20 años con el resultado de apendicectomías con focos de carcinoma como “hallazgos casuales”. Estos carcinomas hallados casualmente en cirugías planeadas por motivos diferentes al de un CCR podrían aumentar la incidencia global del mismo. En nuestro estudio la sublocalización “apéndice” supone sólo 16 casos (0,3% de la casuística) manteniéndose estable en todos los períodos de estudio.

- 2- **Colon izquierdo:** agrupa a la flexura esplénica, el colon descendente y el colon sigmoide. Las categorías 153.9 (cáncer en el colon, pero sin especificar sublocalización) y 153.8 (cáncer en el colon que abarca 2 sublocalizaciones) se consideran aparte, aunque algunos autores las incluyen en el colon izquierdo (Holowaty y cols, 1998).
- 3- **Recto:** se compone de la unión rectosigmoidea, el recto y el ano. Los cánceres del canal anal son tumores de etiología y comportamiento totalmente diferentes al resto. Presentan una histología distinta a la mayoría de los CCR (habitualmente, carcinomas escamosos) y están asociados a distintos factores de riesgo, como el papiloma virus (Ryan y cols, 2000). En nuestro estudio la sublocalización “ano” supone sólo 36 casos (0,6% de la casuística).

Tabla 4.2. Clasificación del intestino grueso por sublocalizaciones. (WHO-ICD- 9ª Ed)

CODIGO	Sublocalización	Agrupaciones	
153.0	Flexura hepática	Colon derecho	Colon
153.1	Colon transverso		
153.4	Ciego		
153.5	Apéndice		
153.6	Colon ascendente		
153.2	Colon descendente	Colon izquierdo	
153.3	Colon sigmoide		
153.7	Flexura esplénica		
153.8	Colon, abarca 2 sublocalizaciones	Colon no especificado	
153.9	Colon no especificado		
154.0	Unión recto-sigmoidea	Recto	Recto
154.1	Recto		
154.2	Conducto anal	Ano	
154.3	Ano, sin especificar		
154.8	Anorectal, abarca 2 sublocalizaciones	Anorectal no especificado	
154.9	Anorectal no especificado		

• Estadío tumoral

Para los años incluidos en esta tesis (1980-1998) la variable estadio no era todavía recogida por el RCT sistemáticamente. Los datos de estadiaje presentados en este trabajo corresponden a los años 1996 y 1997 y fueron obtenidos por la autora, como trabajadora eventual del RCT, tras revisión de 653 historias clínicas de los pacientes identificados por el RCT. Dichos datos fueron también utilizados para el estudio *Eurocare-High Resolution on Colon and Rectum Cancer*, un estudio europeo de supervivencia de CCR a nivel poblacional en el cual colabora el RCT (Anexo II).

Aunque la clasificación TNM es la más específica, en este trabajo se codifican las diferentes categorías según la clasificación de Dukes por su sencillez (Tabla 4.3) al distinguir 4 categorías principales: estadio Dukes A, estadio Dukes B, estadio Dukes C y estadio Dukes D. La clasificación TNM se muestra en la Tabla 4.4.

Tabla 4.3. Clasificación de Dukes

ESTADIO	Descripción
A	Tumor limitado a la mucosa
B	El tumor no atraviesa la pared. Ganglios negativos
C	El tumor no atraviesa la pared. Ganglios positivos
D	Enfermedad metastásica o a distancia

Tabla 4.4. Clasificación TNM de la UICC para el cáncer de colon y recto

Tumor primario
Tx: no se puede evaluar el tumor primario
T0: no existen signos de tumor primario
Tis: carcinoma <i>in situ</i> : tumor intraepitelial o que invade la lámina propia
T1: tumor que invade la submucosa
T2: tumor que invade la capa muscular
T3: tumor que atraviesa la capa muscular, invade subserosa o tejidos pericólicos no peritoneales
T4: tumor que invade directamente otros órganos o estructuras y/ó perfora el peritoneo visceral
Ganglios linfáticos regionales
Nx: no se pueden evaluar los ganglios linfáticos
N0: no se demuestran metástasis ganglionares regionales
N1: metástasis de 1 a 3 ganglios linfáticos regionales
N2: metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales
Metástasis a distancia
M0: no metástasis a distancia
M1: metástasis a distancia

4.3. MÉTODOS ESTADÍSTICOS UTILIZADOS

4.3.1. Tasas de incidencia

Para calcular las diferentes tasas brutas anuales se han estimado las pirámides de población anuales a partir de los datos correspondientes a los censos de población de Tarragona de 1981 y 1991 facilitados por el Instituto Nacional de Estadística (INE, 2000) y al los Padrones Municipales 1986 y 1996 (Tablas 4.5 y 4.6; Figuras 4.1-4.3). La población total de Tarragona en 1981 era de 513.050 habitantes, de los cuales 254.327 (49,6%) eran hombres y 258.723 (50,4%) eran mujeres. En 1996 aumentó a 573.211 habitantes, 282.567 hombres (49,3%) y 290.644 mujeres (50,7%). Se puede observar una disminución del porcentaje de personas menores de 15 años y un aumento de las de mayores de 60 años desde 1981 hasta 1996.

La población de referencia utilizada para ajustar las tasas por edad ha sido la población mundial estándar propuesta por Segi (Segi y cols, 1954) y corregida por Doll (Doll y cols, 1966), utilizada en los estudios comparativos internacionales (Tabla 4.7 y Figura 4.4).

Tabla 4.5. Censos poblacionales Tarragona 1981 y 1991

CENSO 1981		EDAD	CENSO 1991	
Hombres	Mujeres		Hombres	Mujeres
21.763	20.551	De 0 a 4	14.036	12.850
22.179	21.200	De 5 a 9	17.053	15.848
21.106	19.729	De 10 a 14	22.289	20.607
20.609	19.792	De 15 a 19	22.486	21.218
19.273	19.093	De 20 a 24	21.382	20.222
18.243	17.892	De 25 a 29	20.779	20.556
17.880	16.863	De 30 a 34	19.888	19.837
15.560	14.942	De 35 a 39	18.360	18.213
13.459	13.103	De 40 a 44	17.829	17.222
15.388	15.494	De 45 a 49	15.612	15.048
15.610	15.987	De 50 a 54	13.140	13.123
14.721	14.901	De 55 a 59	14.780	15.613
11.157	12.837	De 60 a 64	14.705	15.732
9.589	11.505	De 65 a 69	13.418	14.621
7.761	10.149	De 70 a 74	9.218	11.782
5.517	7.549	De 75 a 79	6.890	9.618
2.956	4.530	De 80 a 84	4.254	6.671
1.556	2.606	85 o más	2.477	4.627
254.327	258.723	TOTAL	268.596	273.411

Tabla 4.6. Población de Tarragona 1996

EDAD	Hombres	Mujeres
De 0 a 4	13.627	13.033
De 5 a 9	15.017	14.029
De 10 a 14	18.379	17.442
De 15 a 19	23.244	22.091
De 20 a 24	22.732	21.941
De 25 a 29	22.327	21.447
De 30 a 34	21.936	21.856
De 35 a 39	20.840	20.503
De 40 a 44	19.076	18.562
De 45 a 49	18.628	17.659
De 50 a 54	15.951	15.327
De 55 a 59	13.420	13.614
De 60 a 64	15.253	16.191
De 65 a 69	14.428	15.603
De 70 a 74	12.024	13.900
De 75 a 79	7.502	10.288
De 80 a 84	4.926	7.588
85 o mas	3.257	9.569
TOTAL	282.567	290.644

Tabla 4.7. Población mundial estándar

EDAD	Hombres	Mujeres
De 0 a 4	12.000	12.000
De 5 a 9	10.000	10.000
De 10 a 14	9.000	9.000
De 15 a 19	9.000	9.000
De 20 a 24	8.000	8.000
De 25 a 29	8.000	8.000
De 30 a 34	6.000	6.000
De 35 a 39	6.000	6.000
De 40 a 44	6.000	6.000
De 45 a 49	6.000	6.000
De 50 a 54	5.000	5.000
De 55 a 59	4.000	4.000
De 60 a 64	4.000	4.000
De 65 a 69	3.000	3.000
De 70 a 74	2.000	2.000
De 75 a 79	1.000	1.000
De 80 a 84	500	500
85 o mas	500	500
TOTAL	100.000	100.000

Figura 4.1. Pirámide de población de Tarragona 1981

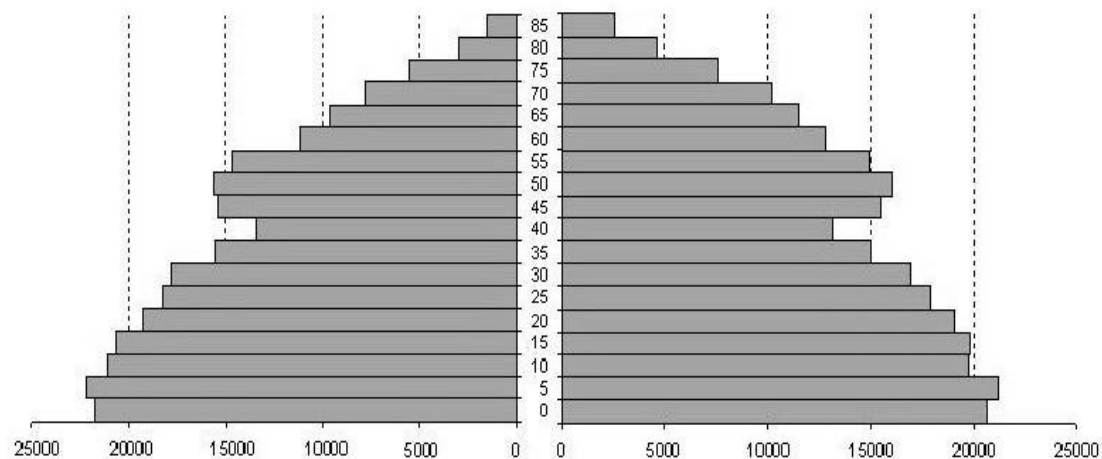


Figura 4.2. Pirámide de población de Tarragona 1991

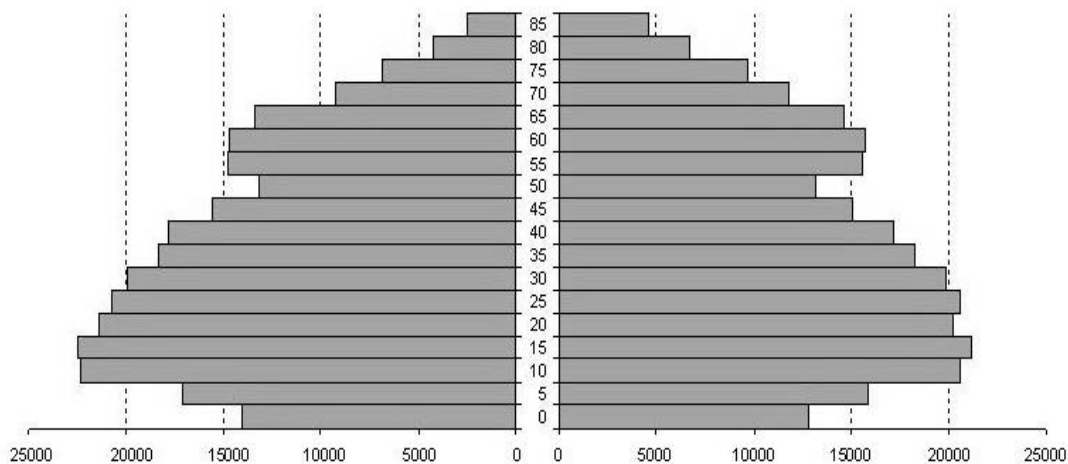


Figura 4.3. Pirámide de población de Tarragona 1996

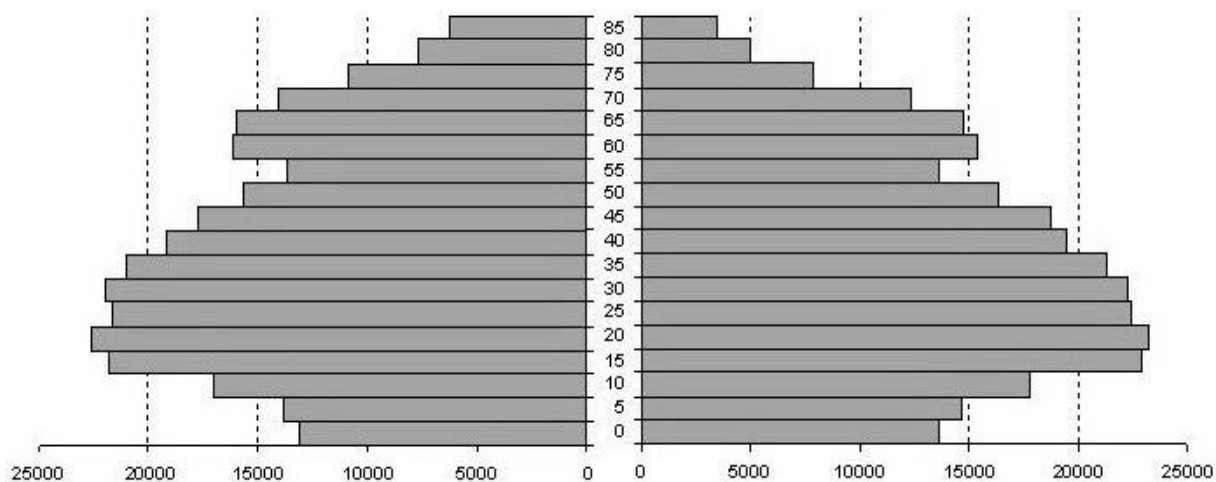
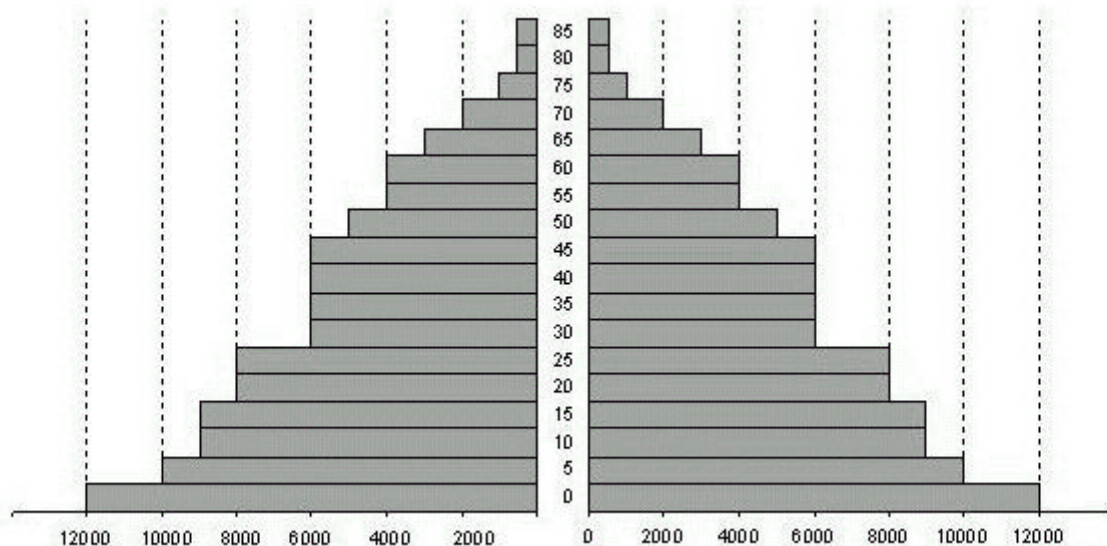


Figura 4.4 Pirámide de población mundial estándar



- **Tasas brutas (TB)**

Las TB se definen como el número de casos incidentes habidos durante un año dividido por el total de la población en estudio. En nuestro caso, las TB se han calculado dividiendo el número de casos de CCR durante cada año por el total de la población estimada correspondiente a ese año. Para calcular las TB por períodos se ha tomado como denominador la pirámide de población estimada a la mitad del período y como numerador el número total de casos de CCR del período dividido por el número de años del mismo. Las TB se expresan en tanto por 100.000 habitantes y año.

- **Tasas específicas por edad (TEE)**

Las TEE se definen de forma similar a las TB. Se calculan dividiendo el número de casos incidentes de CCR durante el año estudiado en un grupo de edad determinado, por la población estimada correspondiente a este grupo de edad. Se expresan también en tanto por 100.000 habitantes y año.

- **Tasas ajustadas por edad (TA)**

Una TA indica el número teórico de enfermos que tendría una población predeterminada, si los riesgos que actúan en la población real para producir la enfermedad actuaran en la población teórica de referencia, habitualmente compuesta de 100.000 habitantes para cada género.

En nuestro caso, las TA lo están siguiendo el método directo y utilizando la población mundial estándar (Tabla 4.7; Figura 4.4). Se presentan en tanto por 100.000 habitantes y año. Las TA permiten hacer comparaciones entre diferentes períodos de tiempo o entre diferentes poblaciones, pero no representan el valor real de la incidencia. Cabe señalar que la población de Tarragona (Figuras 4.1-4.3) está muy envejecida en relación a la población estándar mundial. Esto provoca que las TA sean mucho menores con respecto a las TB.

- **Tasas truncadas (35-64 años) (Ttr)**

Las Ttr para los grupos de edad de 35 a 64 años son un tipo de tasas estandarizadas que tan sólo tienen en cuenta los grupos de edad comprendidos entre los 35 y los 64 años. Algunos autores proponen

utilizarlas debido, principalmente, a las dudas que ocasiona la precisión de las tasas específicas en la tercera edad, pues en estos grupos de edad el diagnóstico de cáncer y su certificación de defunción como causa de muerte son menos precisas. Por otra parte, la probabilidad de aparición de un cáncer en los grupos menores de 35 años es relativamente baja y, al tenerla en cuenta para el cálculo de las tasas globales, se pueden distorsionar en cierta medida los resultados. Las Ttr se presentan también en tanto por 100.000 habitantes y año.

- **Tasas acumuladas (0-74 años) (Tac)**

Las Tac son la suma de las TEE hasta un límite de edad que está en función de la esperanza de vida de la población. En nuestro caso, se han acumulado las TEE entre 0 y 74 años. Se expresan como un porcentaje.

Las Tac pueden considerarse como unas tasas ajustadas por el método directo en las cuales la proporción de individuos sería igual en todos los grupos de edad. También pueden considerarse como una aproximación al *riesgo acumulativo*, es decir, al riesgo que tiene un individuo de desarrollar un cáncer durante un período de tiempo determinado si no intervienen otras causas de muerte. Estas tasas son fáciles de calcular, tienen una interpretación sencilla y permiten realizar comparaciones entre poblaciones con diferentes estructuras de edad. Su principal inconveniente es que se basan en el supuesto de que no intervienen otras causas de muerte en las personas con cáncer, hecho que produce una sobreestimación de la tasas en las personas de edad avanzada.

4.3.2. Comparación de tasas de incidencia

Para comparar dos tasas de incidencia se ha utilizado el test de Mantel-Haenzel (TMH). El TMH se basa en el estudio de la razón de las tasas específicas por edad (ρx) de los dos grupos a comparar y evalúa la hipótesis nula de igualdad de tasas entre grupos ($\rho = 1$) frente a la hipótesis alternativa de existencia de una proporcionalidad en la razón de las tasas específicas por edad ($\rho \neq 1$). El resultado de TMH sólo se ha aplicado cuando se ha asumido que la proporcionalidad entre las dos curvas de incidencia era independiente

de la edad ($\rho x \approx p$). Para testar la asunción de proporcionalidad se han realizado el test de heterogeneidad (TH) y el test de tendencias (TT). El TH evalúa si la razón es constante ($\rho x = p$) y el TT evalúa si existe una tendencia en la razón de tasas en función de la edad ($\rho x = p * f(x)$).

4.3.3. Análisis de la tendencia de la incidencia

- **Modelo de regresión de Poisson**

Se ha estudiado la tendencia de la incidencia, a partir de períodos anuales sobre las tasas ajustadas por edad y teniendo en cuenta la pirámide de edad estimada para cada año. El análisis estadístico se ha realizado mediante un modelo de regresión de *Poisson* (Breslow y Day, 1987). Se ha calculado el coeficiente de regresión (β), el riesgo relativo ($RR = e^{\beta}$) y, a partir de éste, el porcentaje anual de cambio (PAC) según la fórmula $PAC = (RR - 1) * 100$. El RR hace referencia al riesgo de cada período (año) para el conjunto de los demás. El PAC nos indica el porcentaje de incremento medio de las tasas de incidencia anuales, si se asume que este incremento es constante durante todo el período de estudio. Se ha calculado también el intervalo de confianza de este porcentaje y su significación estadística mediante la prueba del χ^2 con un grado de libertad. Se ha concluido una tendencia creciente o decreciente para porcentajes de cambio positivos o negativos respectivamente, a partir de valores de 3.84 para χ^2 .

- **Método *joinpoint***

Cuando analizamos las tendencias durante un largo período de tiempo, en ocasiones, el porcentaje anual de cambio puede tener un comportamiento distinto a lo largo de los diferentes segmentos de tiempo. El análisis de tendencias por el método *joinpoint* (Kim y cols, 2000) elige el número adecuado y el número ideal de puntos de inflexión (denominados *joinpoints*) en los cuales las tasas de aumento o disminución cambian significativamente. El método *joinpoint* describe las tendencias de los cambios en diferentes segmentos de tiempo así como la magnitud del aumento o disminución dentro de cada uno de ellos. En nuestro estudio se

realiza el análisis *joinpoint* junto al modelo de regresión de Poisson previamente mencionado, para valorar diferencias entre ambos y mostrar la tendencia secular más apropiada de la incidencia.

4.3.4. Estudio de la supervivencia

La estimación de la supervivencia precisa de una definición del punto de inicio de seguimiento de cada paciente que, en nuestro caso, será la fecha del diagnóstico recogida en el RCT, y del punto final de seguimiento, que será la fecha de defunción del enfermo por cualquier causa o la fecha final de estudio, en el caso que el enfermo se encuentre vivo en dicha fecha. En nuestro caso, dado que el seguimiento se hace automatizado, consideraremos los enfermos vivos si no constan como muertos. Esto puede dar cierto sesgo en el sentido de sobreestimar la supervivencia.

Nuestro interés estriba en estimar la supervivencia neta, supervivencia en la situación hipotética de que el tumor fuera la única causa posible de muerte. Existen dos métodos para estimar la supervivencia neta, la supervivencia específica y la supervivencia relativa, que surge de la corrección de la supervivencia observada por la supervivencia esperada en la población general. Los datos de este trabajo se expondrán en forma de supervivencia relativa.

- **Supervivencia observada**

La estimación de la supervivencia específica o observada, considera todas las muertes independientemente de su causa de defunción. El cálculo de la curva de supervivencia observada se realiza mediante el método no paramétrico de Kaplan y Meier (1958) que estima, de manera acumulada, la probabilidad de sobrevivir en base a los casos que mueren y los que están a riesgo en cada momento del tiempo. Esta estimación refleja la mortalidad global del grupo en estudio.

- **Supervivencia relativa**

La base del cálculo de la supervivencia relativa se sustenta en la hipótesis de que sobre un grupo de enfermos de cáncer actúan dos fuerzas

de mortalidad: la mortalidad provocada por el cáncer que estudiamos y otra mortalidad por el resto de causas de muerte. Si bien la supervivencia observada considera todos los muertos, independientemente de su causa de defunción, y ya que existen otras causas de muerte que compiten con el tumor, también interesa estimar la mortalidad atribuible específicamente al cáncer.

Definimos la tasa de supervivencia relativa como la razón entre la supervivencia observada y la supervivencia esperada en un grupo de personas de similar edad y género pero sin el cáncer que estamos estudiando. En la práctica, la supervivencia de las personas sin cáncer es difícil de conocer, por lo que se utiliza la mortalidad general de la población. Esta aproximación da una estimación de la supervivencia relativa ligeramente superior a la real, pero que es despreciable en caso de estudiar localizaciones específicas, como el CCR en nuestro caso. Una supervivencia relativa menor de 100% nos indica que, durante el período de tiempo estudiado, la mortalidad en el grupo de pacientes es inferior a la de la población general libre de enfermedad, mientras que la supervivencia relativa igual al 100% indicaría que la mortalidad del grupo de pacientes es igual a la de la población general. También nos podemos encontrar con valores de supervivencia relativa mayores del 100%, hecho poco frecuente y que se podría interpretar de la siguiente forma: la enfermedad en estudio “protege” de la muerte por otras causas que afectan a la población general.

El método empleado para el cálculo de la tasa de mortalidad relativa o corregida ha sido descrito por Ederer y cols (1961). Para estimar la supervivencia esperada se han utilizado las tablas de mortalidad del Registro de Mortalidad de Cataluña. Para los casos sin edad se ha considerado la edad mediana al diagnóstico en función del género y se ha aplicado la mortalidad de este grupo de edad.

- **Modelo de riesgos proporcionales de Cox**

Para la cohorte de pacientes diagnosticados de cancer colorectal entre los años 1996 y 1997, se utilizó un modelo de riesgos proporcionales de Cox, para determinar la asociación de variables predictoras con el tiempo de supervivencia. Las variables predictoras que se incluyeron en el modelo

fueron la edad, el género, el estadio de la enfermedad y la sublocalización del tumor (colon derecho, colon izquierdo, inespecífico o recto)

4.3.5. Análisis de la evolución de la supervivencia

Se ha realizado una comparación de los resultados de SV a 1, 3 y 5 años de los tres períodos de estudio (1985-1989; 1990-1994; 1995-1998), si bien en el último período la SV5 está estimada sólo para 1996 y 1997 y procede de un seguimiento activo y no pasivo del RCT. El seguimiento activo puede llevar a infraestimaciones de la SV con respecto al seguimiento pasivo.

Para comparar dos tasas de SV correspondientes a dos períodos de estudio diferentes en un determinado tiempo t_0 , se ha calculado el estadístico ε como el cociente de la diferencia entre las dos supervivencias en un tiempo t_0 y la raíz cuadrada de la suma de las varianzas de las supervivencias en t_0 . El estadístico ε sigue aproximadamente una distribución normal estándar.

4.4. PRESENTACIÓN DE LOS RESULTADOS

4.4.1. Índices de calidad

Se presentan los datos de %VH, %DCO y cociente M/I de los tumores más frecuentes en la provincia de Tarragona para el período 1993-1997 y se comparan con los del CCR para cada género. Posteriormente se presentan los datos de %VH, %DCO, cociente M/I, %SE y %.9 para los cánceres de colon y recto por separado y se comparan entre sí. Finalmente se estudia la evolución del %VH, %DCO y cociente M/I por años, desde 1980 hasta 1998.

4.4.2. Incidencia y tendencias de la incidencia

Los resultados de incidencia se expresan en forma de tasas y se agrupan en los períodos de 4 o 5 años que corresponden a los incluidos para Tarragona en los Volúmenes V, VI, VII y VIII de la publicación *Cancer Incidence in Five Continents* y que permiten una mejor comparación internacional para los períodos 1980-1983, 1984-1987, 1988-1992 y 1993-1997. El período estudiado con más detalle es el 1993-1997. Se presentan las tablas de incidencia para cada una de las siguientes variables: género,

edad, sublocalización, histología y estadio. Posteriormente se presentan los resultados del estudio de tendencias de la incidencia del CCR desde 1980 hasta 1998, con el cálculo del porcentaje anual de cambio (PAC), estudio estratificado para cada una de las mismas variables excepto el estadio.

4.4.3. Supervivencia y evolución de la supervivencia

Para la supervivencia, los resultados se expresan como porcentaje de pacientes vivos a 1, 3, 5 y 8 años. Se han calculado tanto la supervivencia observada como la supervivencia relativa, pero en las tablas sólo queda reflejada ésta última para hacer una exposición más clara. Primero se exponen las tablas de la supervivencia del período 1990-94 para cada una de las siguientes variables: género, edad, sublocalización, histología y estadio. Posteriormente se presentan los resultados del estudio de la evolución secular de la supervivencia relativa, en el que se comparan los porcentajes de supervivencia relativa estimados a 1 y 5 años en los períodos sucesivos de tiempo. Se escogen los períodos 1985-89, 1990-94 y 1995-98, lo que permitirá la comparación internacional con los datos de supervivencia publicados por el Programa *SEER* en EEUU y por el *Proyecto Eurocare II y III* en Europa.

4.5.FUENTES DE DATOS DE OTROS REGISTROS

Para comparar los datos de incidencia se han escogido los datos de algunos registros de cáncer que aparecen en los volúmenes V, VI, VII y VIII de la publicación *Cancer Incidence in Five Continents*, y cubren el período 1978-97 (Muir y cols, 1987; Parkin y cols, 1992, 1997, 2002). Los registros han sido elegidos en base a su localización (registros de los 5 continentes), su antigüedad (posibilidad de comparar tendencias seculares) y su fiabilidad (registros con altos índices de calidad). En el caso de África, hay que reseñar que los registros de cáncer presentan índices de calidad muy deficientes. Asimismo, para comparar los datos de supervivencia se han escogido los diferentes registros cuyos datos aparecen publicados en las monografías *EUROCARE Study I, II y III* (registros europeos) (Berrino y cols, 1995, 1999; Coleman y cols, 2003) así como los datos publicados por el Programa *SEER*

en EEUU (US Department of Health and Human Services, 2003), el Instituto de Cáncer de Ontario en Canadá (Holowaty y cols, 1998) y algunos países en desarrollo (Sankaranarayan y cols, 1998; Yeole y cols, 2001).

Capítulo 5. RESULTADOS

5.1. La calidad de los datos del estudio

En la Tabla 5.1 se observa que el CCR, tanto en hombres como en mujeres, con respecto al resto de los cánceres más frecuentes, presenta unos valores altos de porcentaje de verificación histológica (94,5% en hombres y 88,6% en mujeres) y unos valores bajos de porcentaje de casos registrados sólo por certificado de defunción (2,8% y 4,6%), lo que confiere una alta fiabilidad a los datos. El cociente mortalidad/incidencia corresponde, en el caso del CCR, a 0,54 en hombres y a 0,53 en mujeres.

Tabla 5.1. Tarragona 1993-1997. Número de casos (N), porcentaje de verificación histológica (%VH), cociente mortalidad/incidencia (M/I) y porcentaje de casos registrados sólo por certificado de defunción (%DCO) de los cánceres más frecuentes por género (excluidos cánceres de piel no melanoma y carcinomas *in situ*).

HOMBRES	N	%VH	M/I	%DCO	MUJERES	N	%VH	M/I	%DCO
Pulmón	1.111	84,5	0,80	5,8	Mama	1.394	95,4	0,36	1,6
Colorectal	874	94,5	0,54	2,8	Colorectal	743	88,6	0,53	4,6
Próstata	863	85,9	0,46	4,6	Endometrio	304	98,6	0,29	0,7
Vejiga	788	96,0	0,29	0,6	Estómago	208	85,1	0,76	8,7
Estómago	370	91,9	0,77	4,9	Ovario	201	89,7	0,54	2,6
MOD*	288	52,0	0,85	18,9	MOD*	180	55,3	0,84	21,3
Laringe	254	97,2	0,41	2,0	Cuello uterino	175	97,2	0,33	1,7
Riñón	190	84,5	0,38	1,6	Páncreas	149	41,1	0,92	17,1
Total	6.612	86,9	0,45	4,8	Total	4.888	86,6	0,49	4,9

*MOD: Metástasis de origen desconocido

En la Tabla 5.2 se comparan los valores de %VH, cociente M/I y %DCO en los diferentes cánceres del aparato digestivo. Tanto en hombres como en mujeres, los valores mayores de %VH y menores de %DCO se encuentran en los cánceres de colon (CC) y recto (CR), además de en otras localizaciones tumorales poco frecuentes como el intestino delgado en el hombre o el esófago en la mujer.

Tabla 5.2. Tarragona 1993-1997. Número de casos (N), porcentaje de verificación histológica (%VH), cociente mortalidad/incidencia (M/I) y porcentaje de casos registrados sólo por certificado de defunción (%DCO) de todos los cánceres digestivos

HOMBRES	N	%VH	M/I	%DCO	MUJERES	N	%VH	M/I	%DCO
Colon	557	91,9	0,52	3,6	Colon	545	88,2	0,48	4,7
Estómago	371	91,9	0,77	4,9	Estómago	208	85,1	0,76	8,7
Recto	317	97,1	0,56	1,6	Recto	198	89,3	0,64	4,1
Hígado y VB*	156	69,2	0,72	11,5	Hígado y VB*	89	57,6	0,72	12,9
Páncreas	154	50,6	0,91	13,0	Páncreas	149	41,1	0,92	17,1
Esófago	113	91,2	0,92	6,2	Esófago	12	100,0	0,58	0,0
Vesícula	56	69,6	0,66	3,6	Vesícula	97	57,3	0,84	6,2
ID**	23	91,3	0,78	0,0	ID**	16	93,8	0,43	6,2
Peritoneo	16	88,2	0,94	5,9	Peritoneo	17	82,4	0,64	6,1
Digestivo nd°	7	42,9	1,00	28,6	Digestivo nd°	15	50,0	0,75	33,3
Total digestivo	1.780	87,9	0,66	5,3	Total digestivo	1.346	87,4	0,64	8,1

* VB: Vía biliar **ID: Intestino delgado ° nd: no definido

En la Tabla 5.3 se muestran, para el CCR, CC y CR, además de los valores de %VH, cociente M/I y %DCO, otros índices de calidad menos conocidos: el porcentaje de pacientes con edad desconocida al diagnóstico (%SE), que es 0,6% para el CCR en hombres y 0,3% en mujeres, y el porcentaje de casos sin sublocalización conocida (%.9). El %.9 es muy alto en el CC (28,3% en hombres y 25,3% en mujeres) y es 0,0% en el CR.

Tabla 5.3. Tarragona 1993-1997. Porcentaje de verificación histológica (%VH), porcentaje de casos DCO (%DCO), porcentaje de pacientes con edad desconocida al diagnóstico (%SE), cociente mortalidad/incidencia (M/I) y porcentaje de casos sin sublocalización conocida (%.9) del cáncer de colon, de recto y colorectal por género.

Índices de calidad	%VH	%DCO	%SE	M / I	%.9
HOMBRES					
-Colon	91,9	3,6	0,9	0,52	28,3
-Recto	97,1	1,6	0,3	0,56	0,0
-Colorectal	94,5	2,8	0,6	0,54	19,0
MUJERES					
-Colon	88,2	4,7	0,5	0,48	25,3
-Recto	89,3	4,1	0,0	0,64	0,0
-Colorectal	88,6	4,6	0,3	0,53	18,0

En la Tabla 5.4 se muestra la distribución del %DCO y del %VH del CCR por grupos de edad, observándose que en el grupo de edad mayor (75 años) es en el que se encuentra un menor %VH (89,1% en hombres y 77,4% en mujeres) y un mayor %DCO (3,6% en hombres y 9,4% en mujeres) con respecto a los otros grupos de edad. Es decir, los datos de este grupo de edad extrema son los menos fiables. Los casos codificados como CC presentan un mayor número de %DCO con respecto a los codificados como CR en el grupo de edad más avanzada.

Tabla 5.4. Tarragona 1993-1997. Porcentaje de verificación histológica (%VH) y porcentaje de casos registrados sólo por certificado de defunción (%DCO), por grandes grupos de edad y por género para el cáncer de colon, de recto y colorectal.

Grupos de edad	0-34 años		35-54 años		55-74 años		75 años		TOTAL	
	%VH	%DCO	%VH	%DCO	%VH	%DCO	%VH	%DCO	%VH	%DCO
HOMBRES										
-Colon	100,0	0,0	98,2	1,8	94,9	2,7	85,7	4,9	91,9	3,6
-Recto	100,0	0,0	100,0	5,2	96,6	1,1	96,0	1,0	97,1	1,6
-Colorectal	100,0	0,0	98,9	3,2	95,5	2,1	89,1	3,6	94,5	2,8
MUJERES										
-Colon	100,0	0,0	100,0	1,7	95,8	0,4	77,5	9,8	88,2	4,7
-Recto	100,0	0,0	100,0	0,0	96,2	1,9	77,0	7,8	89,3	4,1
-Colorectal	100,0	0,0	100,0	1,3	95,9	0,8	77,4	9,4	88,6	4,6

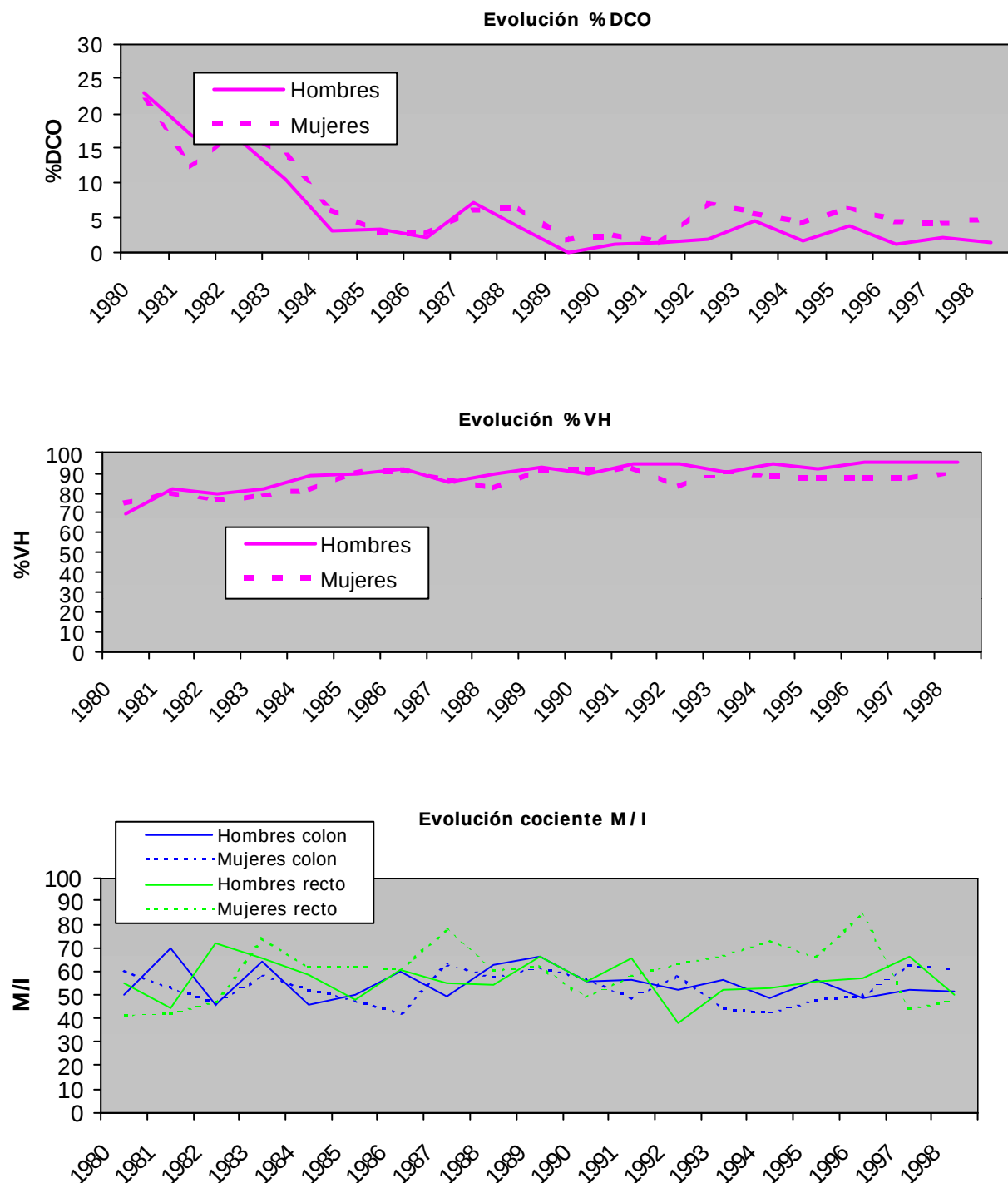
La Tabla 5.5 y Figura 5.1 reflejan la evolución del %DCO, el %VH y el cociente M/I entre 1980 y 1998 para el CCR en general. Se observan unos índices de calidad menos fiables (elevados %DCO y relativamente bajos %VH) en los primeros años del registro (1980-1983) que posteriormente mejoran. El %DCO es, durante todos los años, siempre menor en hombres que en mujeres. El %VH, por otra parte, también aparece con valores más fiables en hombres que en mujeres para cada año.

El cociente M/I para el CCR en general presenta unas oscilaciones entre 0,47 y 0,66 a lo largo de los años, oscilaciones cuya interpretación requiere los datos de la evolución del cociente M/I para el CC y el CR por separado, los cuales se muestran en la Figura 5.1. Se puede observar que el cociente M/I para el CC varía más que para el CR.

Tabla 5.5. Tarragona 1980-1998. Evolución del porcentaje de verificación histológica (%VH), del porcentaje de casos registrados sólo por certificado de defunción (%DCO) y del cociente mortalidad/incidencia (M/I) del cáncer colorectal por género.

AÑOS	HOMBRES			MUJERES		
	% VH	% DCO	M / I	% VH	% DCO	M / I
1980	69,9	23,1	0,51	75,2	21,7	0,54
1981	81,7	16,9	0,60	80,3	12,3	0,50
1982	79,7	16,4	0,55	76,2	17,8	0,46
1983	82,3	10,5	0,64	78,8	13,9	0,62
1984	88,4	3,0	0,50	81,9	6,0	0,54
1985	89,9	3,2	0,49	90,3	3,0	0,51
1986	92,0	2,1	0,60	91,5	2,7	0,47
1987	85,4	7,3	0,51	86,1	6,0	0,66
1988	89,8	3,5	0,59	82,8	6,4	0,58
1989	93,0	0,0	0,66	91,9	1,9	0,61
1990	89,9	1,2	0,55	91,4	2,5	0,54
1991	94,7	1,4	0,59	92,3	1,5	0,51
1992	94,5	1,9	0,47	82,9	7,2	0,59
1993	90,7	4,5	0,55	91,2	5,6	0,50
1994	94,4	1,7	0,50	88,0	4,1	0,50
1995	92,4	3,9	0,56	87,5	6,5	0,52
1996	95,6	1,2	0,51	87,0	4,5	0,59
1997	95,2	2,1	0,57	87,7	4,1	0,57
1998	95,1	1,4	0,51	90,5	5,0	0,57

Figura 5.1. Tarragona 1980-1998. Evolución del %DCO, del %VH y del cociente M/I por género y año para el cáncer colorectal.



5.2. Incidencia del cáncer colorectal en Tarragona

5.2.1. El cáncer colorectal y el resto de cánceres del RCT

La Tabla 5.6 muestra la incidencia de todos los cánceres registrados por el RCT (excluidos los cánceres de piel no melanoma y los carcinomas *in situ*), agrupados según el número de cánceres que presenta cada paciente. En total, entre 1980 y 1998, se registraron 34.565 cánceres, los cuales se distribuyen en 33.246 pacientes de la siguiente forma: 31.982 pacientes presentan un sólo cáncer, 1.210 pacientes presentan dos cánceres, 53 pacientes presentan tres cánceres y un paciente presenta cuatro cánceres. Por géneros, existe un mayor número total de pacientes hombres con respecto a mujeres (18.832 versus 14.414). Según se muestra en la Tabla 5.7, de estos 34.565 cánceres registrados, 4.697 corresponden a CCR.

Tabla 5.6. Tarragona 1980-1998. Distribución de todos los casos de cáncer según el número de cánceres de cada paciente (excluidos cánceres de piel no melanoma y carcinomas *in situ*).

Nº cánceres	1	2	3	4	Total
PACIENTES					
-Hombres	18.028	773	31	0	18.832
-Mujeres	13.954	437	22	1	14.414
-Ambos géneros	31.982	1.210	53	1	33.246
CÁNCERES					
- Hombres	18.028	1.546	93	0	19.667
- Mujeres	13.954	874	66	4	14.898
- Ambos géneros	31.982	2.420	159	4	34.565

Tabla 5.7. Tarragona 1980-1998. Distribución de todos los cánceres y del CCR por períodos y géneros (excluidos cáncer de piel no melanoma y carcinomas *in situ*).

Períodos	1980-83	1984-87	1988-92	1993-97	1998	Total
NºCASOS TODOS CÁNCERES						
- Hombres	2.878	3.462	5.226	6.612	1.489	19.667
- Mujeres	2.401	2.706	3.899	4.888	1.004	14.898
- Ambos géneros	5.279	6.168	9.125	11.500	2.493	34.565
NºCASOS CÁNCERES COLORECTALES						
- Hombres	317	423	710	874	205	2.529
- Mujeres	305	389	571	743	160	2.168
- Ambos géneros	622	812	1.281	1.617	365	4.697
NºCASOS CÁNCERES COLON						
- Hombres	167	235	424	557	133	1.516
- Mujeres	168	243	398	545	112	1.466
- Ambos géneros	335	478	822	1.102	245	2.982
NºCASOS CÁNCERES RECTO						
- Hombres	150	188	286	317	72	1.013
- Mujeres	137	146	173	198	48	702
- Ambos géneros	287	334	459	515	120	1.715

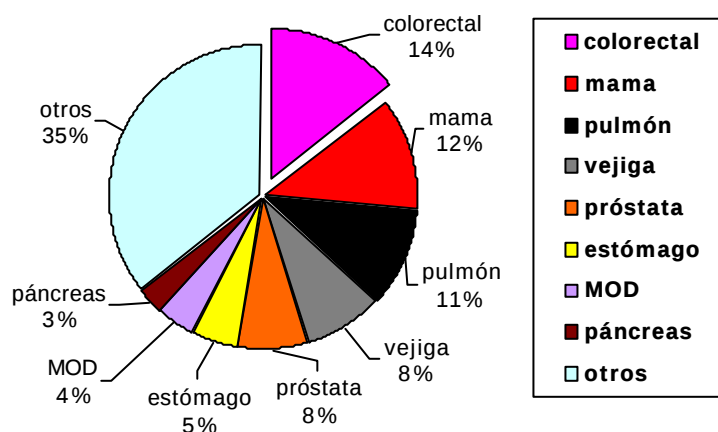
En la Tabla 5.8 y la Figura 5.2 se presentan el número absoluto (N) y la frecuencia relativa (FR) de los 8 cánceres más frecuentes en ambos géneros juntos para el período 1993-1997, excluyendo los cánceres de piel no melanoma y los carcinomas *in situ*. El cáncer más frecuente es el CCR (14,0%), seguido del cáncer de mama (12,2%) y del de pulmón (10,8%).

Tabla 5.8. Tarragona 1993-1997. Cánceres más frecuentes en ambos géneros juntos: número de casos (N) y frecuencia relativa (FR) (excluidos cáncer de piel no melanoma y carcinomas *in situ*).

AMBOS GÉNEROS	N	FR (%)
1º- Colorectal	1.617	14,0
- colon	1.102	9,6
- recto	515	4,4
2º- Mama	1.405	12,2
3º- Pulmón	1.241	10,8
4º- Vejiga	935	8,1
5º- Próstata	863	7,5
6º- Estómago	578	5,0
7º- MOD*	468	4,1
8º- Páncreas	306	2,7
Otros	4.087	35,6
TOTAL	11.500	100,0

*MOD: Metástasis de origen desconocido

Figura 5.2. Tarragona 1993-1997. Cánceres más frecuentes en ambos géneros juntos (excluidos cánceres de piel no melanoma y carcinomas *in situ*).



La Tabla 5.9 y las Figuras 5.3 y 5.4 muestran, en hombres y mujeres respectivamente, la distribución de los cánceres más frecuentes por órganos. En hombres, el cáncer más frecuente es el de pulmón, que supone el 16,8% de los cánceres masculinos y cuya tasa ajustada (TA) es de 46,7. Le sigue el CCR (13,2%) con una TA de 34,7 y el de próstata (13,0%) cuya TA es 28,0.

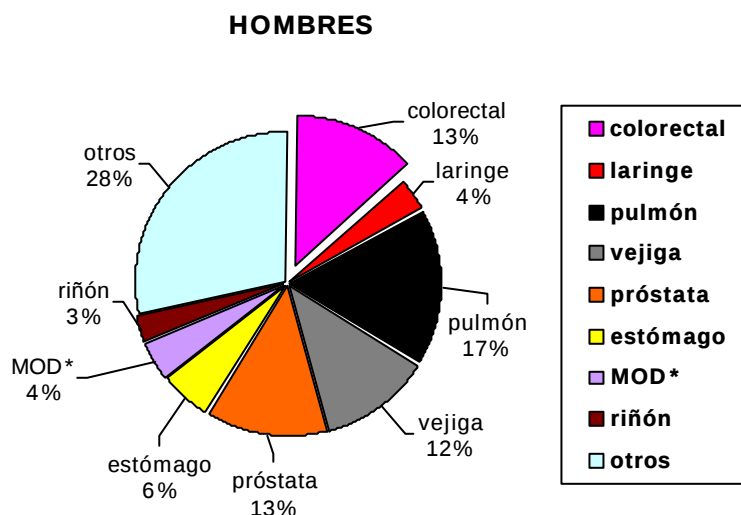
En las mujeres el cáncer más frecuente es el de mama (28,5% de todos los cánceres femeninos) con una TA de 61,8. Le sigue, al igual que en los hombres, el CCR (15,2% y TA de 24,7) y, en tercer lugar, el de endometrio (6,2% y TA de 11,7).

Tabla 5.9. Tarragona 1993-1997. Número de casos (N), frecuencia relativa (%) y tasa ajustada (TA) de los cánceres más frecuentes por género (excluidos cáncer de piel no melanoma y carcinomas *in situ*).

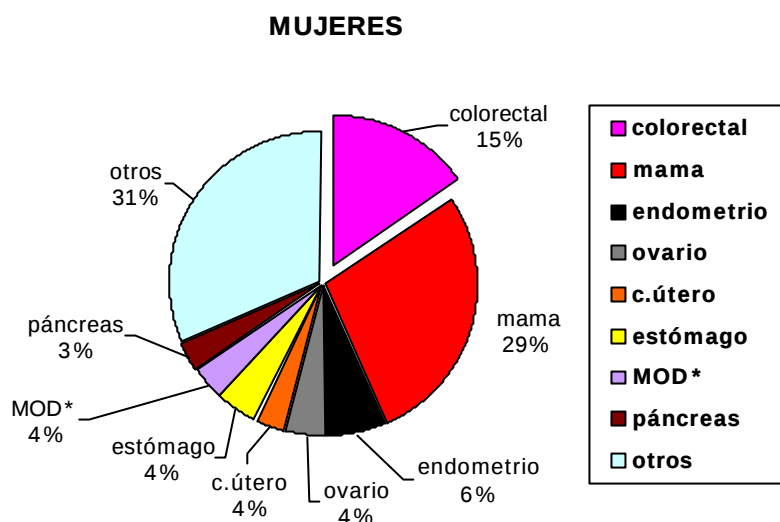
HOMBRES	N	%	TB	TA	MUJERES	N	%	TB	TA
1°- Pulmón	1.111	16,8	78,9	46,7	1°- Mama	1.394	28,5	96,7	61,8
2°- Colorectal	874	13,2	61,7	34,7	2°- Colorectal	743	15,2	51,3	24,0
- colon	557	8,4	39,6	21,9	- colon	545	11,2	37,8	17,5
- recto	317	4,8	22,1	12,8	- recto	198	4,0	13,5	6,5
3°- Próstata	863	13,0	60,1	28,0	3°- Endometrio	304	6,2	20,7	11,7
4°- Vejiga	788	12,0	54,9	31,6	4°- Estómago	208	4,2	14,2	6,0
5°- Estómago	370	5,6	25,8	14,8	5°- Ovario	201	4,1	13,7	8,5
6°- MOD*	288	4,4	20,0	11,8	6°- MOD*	180	3,7	12,3	5,4
7°- Laringe	254	4,0	17,7	12,1	7°- Cuello uterino	175	3,6	11,9	9,2
8°- Riñón	190	3,0	13,2	8,0	8°- Páncreas	149	3,0	10,1	4,4
Otros	1.874	28,0	130,6	84,4	Otros	1.534	31,5	104,5	58,8
Total	6.612	100,0	460,9	272,1	Total	4.888	100,0	333,2	190,5

* MOD: Metástasis de origen desconocido

Figura 5.3. Tarragona 1993-1997. Cánceres más frecuentes en hombres (excluidos cáncer de piel no melanoma y carcinomas *in situ*).



* MOD: Metástasis de origen desconocido

Figura 5.4. Tarragona 1993-1997. Cánceres más frecuentes en mujeres (excluidos cáncer de piel no melanoma y carcinomas *in situ*).

* MOD: Metástasis de origen desconocido

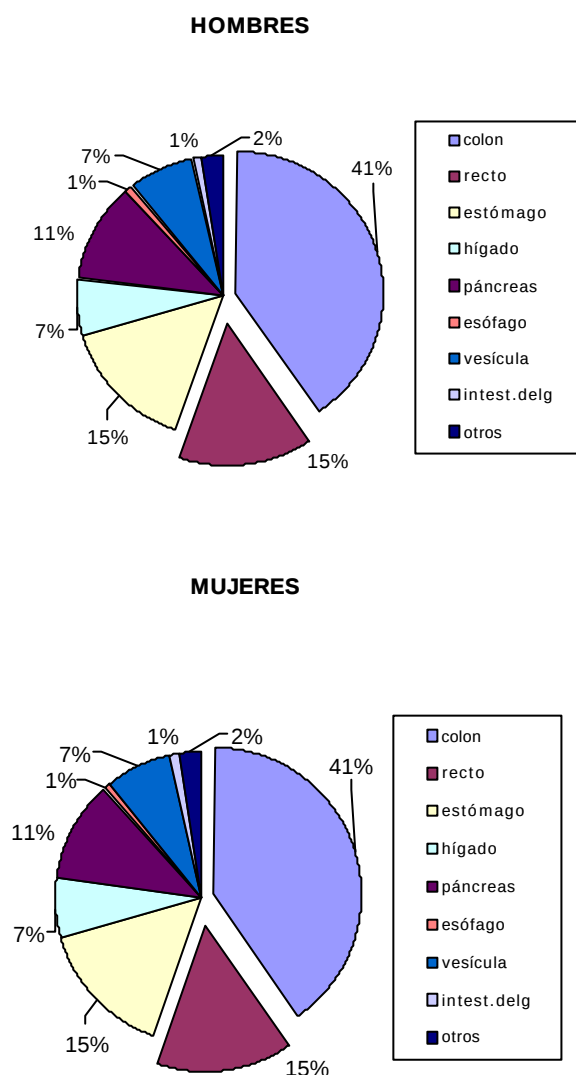
La Tabla 5.10 y la Figura 5.5 presentan la distribución de los cánceres del aparato digestivo por géneros. En hombres, el CC supone el 31,3% de todos los cánceres digestivos (TA de 21,9) y el CR, el 17,8% (TA de 12,8). Juntos alcanzan el 49,1% de los cánceres digestivos en el hombre. En las mujeres, el CC representa el 40,5% (TA de 18,0) y el CR, el 14,7% (TA de 6,7). Juntos suponen el 55,2% de los cánceres digestivos en la mujer.

Tabla 5.10. Tarragona 1993-1997. Distribución de los cánceres del aparato digestivo por género: número de casos (N), frecuencia relativa (%) y tasa ajustada (TA).

HOMBRES	N	%	TA	MUJERES	N	%	TA
1º- Colon	557	31,3	21,9	1º- Colon	545	40,5	17,5
2º- Estómago	370	20,8	14,8	2º- Estómago	208	15,5	6,0
3º- Recto	317	17,8	12,8	3º- Recto	198	14,7	6,5
4º- Hígado y VB*	162	9,1	6,6	4º- Páncreas	149	11,1	4,4
5º- Páncreas	157	8,8	6,1	5º- Vesícula	97	7,2	2,8
6º- Esófago	114	6,4	5,5	6º- Hígado y VB*	89	6,6	2,8
7º- Vesícula	57	3,2	1,9	7º- Peritoneo	17	1,2	0,6
8º- ID**	23	1,3	1,1	8º- ID**	16	1,2	0,5
9º- Peritoneo	16	0,9	0,8	9º- Digestivo nd°	15	1,1	0,3
10º- Digestivo nd°	7	0,4	0,3	10º- Esófago	12	0,9	0,4
Total	1.780	100,0	71,8	Total	1.346	100,0	42,5

* VB: Vía biliar **ID: Intestino delgado ° nd: no definido

Figura 5.5. Tarragona 1993-1997. Distribución de los cánceres del aparato digestivo en hombres y mujeres



Por último, la Tabla 5.11 muestra la relación de los cánceres más frecuentes en general, y de los cánceres digestivos en particular, según la edad media de presentación del cáncer. En los hombres, el CC se sitúa entre los de una edad de presentación más tardía, con una media de 69,6 años. Sólo el cáncer de próstata se presenta en edades más avanzadas (74,2 años). Por otra parte, el CR tiene una edad media de presentación en hombres de 68,0 años, ligeramente inferior a la del colon. En las mujeres, el CC y el CR tienen la misma edad media de presentación (70,7 años), superior a la de los hombres.

Tabla 5.11. Tarragona 1993-1997. Cánceres más frecuentes por género: número de casos (N), edad media al diagnóstico (Edad), desviación estándar (DE) y rango (Rango). (excluidos cáncer de piel no melanoma y carcinomas *in situ*).

HOMBRES	N	Edad	DE	Rango	MUJERES	N	Edad	DE	Rango
1°-Laringe	254	62,7	10,9	35-94	1°-C.uterino	175	53,1	16,9	24-98
2°-Riñón	190	66,3	13,7	0-99	2°-Ovario	201	61,7	14,8	20-91
3°-Pulmón	1.111	66,8	11,4	27-94	3°-Mama	1.394	62,0	14,7	22-97
4°-Recto	317	68,0	12,0	27-97	4°-Endometrio	304	64,8	12,4	27-94
5°-Vejiga	788	68,3	11,8	1-95	5°-Recto	198	70,7	12,2	33-99
6°-Estómago	370	68,4	12,7	20-99	6°-Colon	545	70,7	13,5	17-98
7°-MOD*	288	69,5	13,1	17-98	7°-Páncreas	149	72,7	13,5	26-96
8°-Colon	557	69,6	11,9	31-96	8°-Estómago	208	73,5	14,3	30-95
9°-Prostata	863	74,2	8,4	36-97	9°-MOD*	180	74,4	12,6	25-96
General	6.612	67,1	13,8	0-99	General	4.888	65,0	16,8	0-99

* MOD: Metástasis de origen desconocido

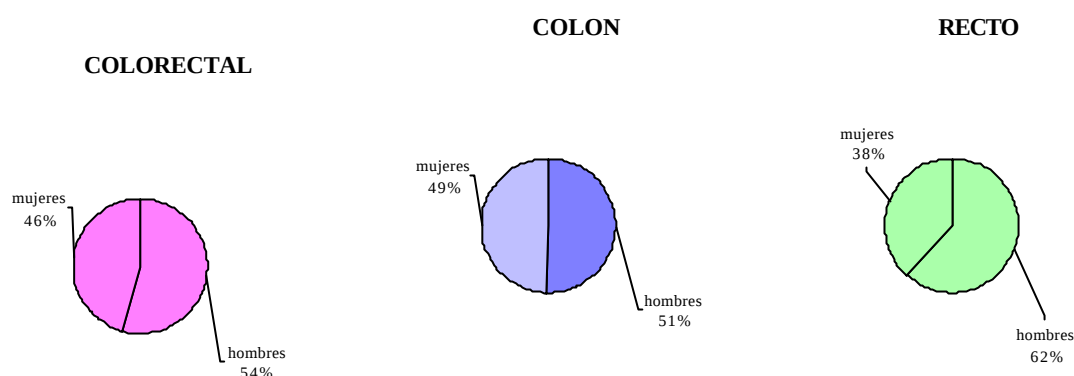
5.2.2. Estudio por géneros

Según se muestra en la Tabla 5.12 y Figura 5.6 en el período 1993-1997, en Tarragona, se observaron 1.617 casos de CCR, 874 de ellos en hombres (54,0%) y 743 en mujeres (46,0%). Esto supone una media anual de 323 nuevos casos (174 en hombres y 149 en mujeres). La tasa bruta (TB) corresponde a 61,7 casos por 100.000 habitantes*año en hombres y 51,3 en mujeres. La tasa ajustada (TA) es de 34,7 para los hombres y 24,0 para las mujeres. Asimismo, la tasa truncada (Ttr) fue mayor en hombres que en mujeres, al igual que la tasa acumulada.

Tabla 5.12. Tarragona 1993-1997. Incidencia del cáncer de colon, de recto y colorectal por géneros: número de casos (N), tasa bruta (TB), tasa ajustada (TA), tasa truncada (Ttr), tasa acumulada (Tac), promedio anual de casos (Media anual), porcentaje (%) sobre el total de cánceres, % sobre el total de cánceres digestivos y % sobre el total de cánceres colorectales (% CCR).

	N	TB	TA	Ttr	Tac	Media anual	% total cánceres	% cánceres digestivos	% CCR
COLORECTAL									
Hombres	874	61,7	34,7	49,8	3,9	174	13,2	49,1	54,0
Mujeres	743	51,3	24,0	38,5	2,7	149	15,2	55,2	46,0
Ambos géneros	1.617	56,5	29,3	44,2	3,3	323	14,0	51,7	100,0
COLON									
Hombres	557	39,6	21,9	29,9	2,4	111	8,4	31,3	50,5
Mujeres	545	37,8	17,5	27,7	1,9	109	11,2	40,5	49,5
Ambos géneros	1.102	38,7	19,7	28,8	2,1	220	9,6	35,2	100,0
RECTO									
Hombres	317	22,1	12,8	19,9	1,5	63	4,8	17,8	61,6
Mujeres	198	13,5	6,5	10,8	0,8	39	4,0	14,7	38,4
Ambos géneros	515	17,8	9,6	15,4	1,2	103	4,4	16,5	100,0

Figura 5.6. Tarragona 1993-1997. Distribución por géneros de la incidencia de cáncer colorectal, de colon y de recto.



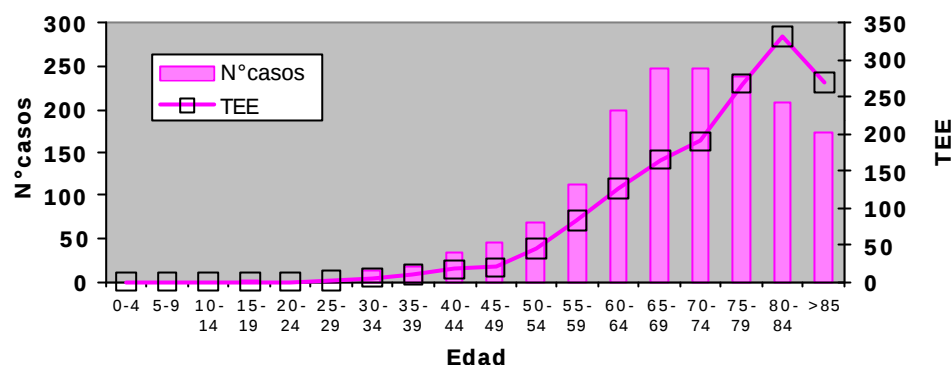
5.2.3. Estudio de la edad

El CCR es un cáncer de la gente adulta, lo que queda claramente reflejado en la distribución por grupos de edad: la incidencia de CCR aumenta progresivamente con la edad, más acusadamente a partir de los 55 años (Tablas 5.13 y Figura 5.7).

Tabla 5.13. Tarragona 1993-1997. Incidencia de CCR según grupos de edad. Número de casos (N), tasas específicas por edad (TEE) y porcentaje acumulado (%).

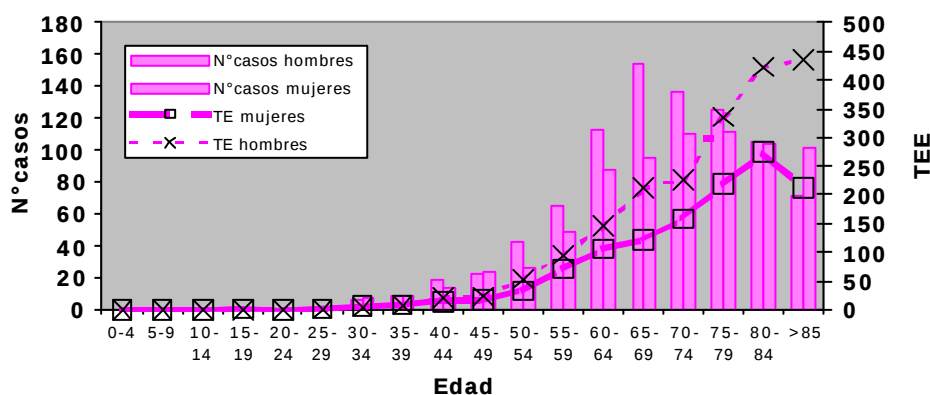
EDAD (años)	N	TEE	% acumulado	% global	EDAD (grandes grupos)
0-14	0	0,0	0,0		
15-19	1	0,4	0,1		
20-24	0	0,0	0,1	0,9	0-34
25-29	2	0,9	0,2		
30-34	13	5,8	0,9		
35-39	18	8,7	2,1		
40-44	33	17,2	4,1	10,3	35-54
45-49	46	19,8	6,9		
50-54	69	44,1	11,2		
55-59	113	83,6	18,2		
60-64	198	125,7	30,4	50,0	55-74
65-69	249	164,9	45,8		
70-74	247	189,5	61,2		
75-79	238	268,6	75,8		
80-84	208	332,3	88,7	38,8	75-84
85-89	173	269,8	99,4		
TOTAL	1.617	29.3	100,0	100,0	TOTAL

Figura 5.7. Tarragona 1993-1997. Incidencia cáncer colorectal según grupos de edad. Número de casos y tasas específicas por edad (TEE). Ambos géneros juntos.



Por géneros, el 88,2% de los casos en hombres y el 88,6% de los casos en mujeres se presentan en personas mayores de 55 años. Por otra parte, aproximadamente el 35% de los casos en hombres y el 43% de los de mujeres se dan en mayores de 75 años (Tabla 5.14). El número de casos absolutos de CCR (N) aumenta progresivamente con la edad alcanzando un máximo en los hombres a los 65-69 años, y en las mujeres un poco más tarde, entre los 70 y 79 años (Figura 5.8). Las tasas específicas por edad (TEE) aumentan progresiva e indefinidamente con la edad en los hombres, mientras que en las mujeres también, aunque en el último grupo (≥ 85 años) la TEE disminuye.

Figura 5.8. Tarragona 1993-1997. Incidencia cáncer colorectal según grupos de edad y género. Número de casos y tasas específicas por edad (TEE).

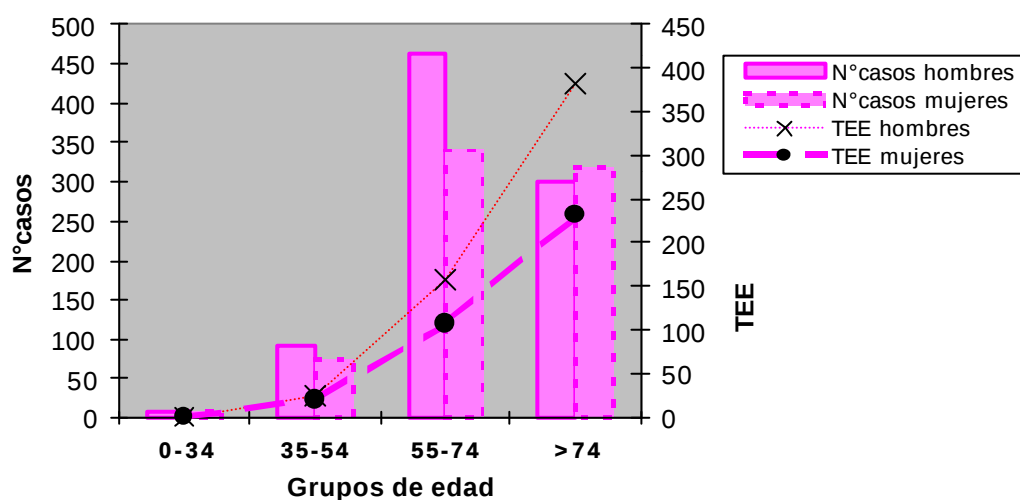


Por grandes grupos de edad (Tabla 5.14, Figura 5.9), la distribución de los casos de CCR entre los dos géneros es significativamente diferente ($\chi^2=12,21$; $p<0,007$). Para cada gran grupo de edad las TEE muestran siempre valores superiores en los hombres que en las mujeres.

Tabla 5.14. Tarragona 1993-1997. Incidencia de CCR por grandes grupos de edad y género. Número de casos (N), porcentaje (%) y tasas específicas por edad (TEE).

EDAD	HOMBRES			MUJERES		
	N	%	TEE	N	%	TEE
0-34	7	0,8	0,7	6	1,2	0,9
35-54	93	10,6	25,3	73	9,8	20,7
55-74	464	53,8	157,9	348	45,7	107,7
≥ 75	302	34,4	382,5	318	42,9	231,6
Sin edad	3	0,4		2	0,4	
TOTAL	874	100,0	34,7	743	100,0	24,0

Figura 5.9. Tarragona 1993-1997. Incidencia de cáncer colorectal por grandes grupos de edad y género. Número de casos y tasas específicas por edad (TEE).



Se puede afirmar que la incidencia de CCR en hombres es significativamente más altas que en mujeres en los grupos de 55-74 años y ≥75 años ($pRR<0,000001$), mientras que en los grupos más jóvenes de 0-34 años y 35-55 años no se alcanza significación estadística (Tabla 5.15).

Tabla 5.15. Tarragona 1993-1997. Comparación de las tasas de incidencia del cáncer colorectal (CCR) entre mujeres (M) y hombres (H) por grandes grupos de edad: 0-34, 35-54, 55-74 y ≥ 75 años. Riesgo relativo (RR) según el test de Mantel-Haenszel-Cochran (MH), significación estadística según test de MH (pRR), resultado del test de heterogeneidad (pH) y del test de tendencias (pT).

		RR	pRR	pH	pT
CCR	M vs H 0-34	1,30	0,595273	ns	ns
CCR	M vs H 35-54	0,80	0,157746	ns	ns
CCR	M vs H 55-74	0,67	0,000000*	ns	ns
CCR	M vs H ≥ 75	0,67	0,000001*	ns	ns

*Estadísticamente significativo; ns= no significativo

5.2.4. Estudio por sublocalizaciones

La distribución del CCR por sublocalizaciones durante el período 1993-97 se muestra en la Tabla 5.16. Se observa que, en un 18% de los casos (17,7% en hombres; 18,2% en mujeres), no se ha identificado la sublocalización en alguna de las tres categorías principales (colon derecho, colon izquierdo o recto). Si tomamos sólo los años 1996 y 1997 este porcentaje de casos sin sublocalización conocida supone el 15,5% antes de revisar las historias. Para intentar disminuir este porcentaje, en la Tabla 5.17 y Figura 5.10, se presenta la distribución por sublocalizaciones de los CCR diagnosticados durante 1996-97, una vez revisadas las historias clínicas.

Tabla 5.16. Tarragona 1993-1997 y 1996-1997 antes de la revisión de las historia clínicas. Incidencia de cáncer colorectal según sublocalizaciones agrupadas. Número de casos (N) y porcentajes (%). Hombres, mujeres y ambos géneros.

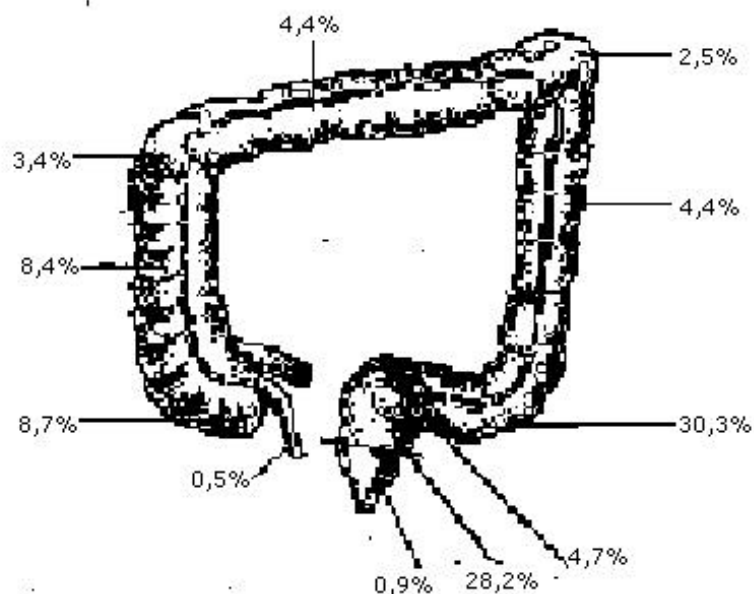
ANTES DE REVISIÓN 1993-97	HOMBRES			MUJERES			AMBOS GÉNEROS		
	N	%	TA	N	%	TA	N	%	TA
Colon derecho	151	17,3	5,7	188	25,3	5,5	339	21,0	6,1
Colon izquierdo	252	28,8	10,1	220	29,6	7,9	472	29,2	9,0
Recto	317	36,2	12,9	198	26,6	6,8	515	31,8	9,8
Inespecífico	154	17,7	6,0	137	18,4	4,3	291	18,0	5,1
TOTAL	874	100,0	34,7	743	100,0	24,5	1.617	100,0	29,7

ANTES DE REVISIÓN 1996-97	HOMBRES		MUJERES		AMBOS GÉNEROS	
	N	%	N	%	N	%
Colon derecho	61	17,6	73	23,7	134	20,5
Colon izquierdo	106	30,7	99	32,1	205	31,4
Recto	125	36,2	88	28,5	213	32,6
Inespecífico	56	16,3	45	14,6	101	15,5
TOTAL	345	100,0	308	100,0	653	100,0

Tabla 5.17. Tarragona, 1996-1997 revisado. Incidencia cáncer colorectal según sublocalizaciones de la ICD-9 (WHO, 1976). Número de casos (N) y porcentaje (%). Ambos géneros juntos.

Código ICD-9°	Sublocalización ICD-9°	N	%	% agrupado	Sublocalizaciones agrupadas
153.5	Apéndice	3	0,5		
153.4	Ciego	57	8,7		
153.6	Colon ascendente	55	8,4	25,4	Colon derecho
153.0	Flexura hepática	22	3,4		
153.1	Colon transverso	29	4,4		
153.7	Flexura esplénica	16	2,5		
153.2	Colon descendente	29	4,4	37,2	Colon izquierdo
153.3	Colon sigmoide	198	30,3		
154.0	Unión recto-sigmoidea	31	4,7		
154.1	Recto	184	28,2	33,8	Recto
154.3	Ano	6	0,9		
153.9	Colon inespecífico	23	3,5	3,5	Inespecífico
153 + 154	COLORECTAL	653	100,0	100,0	COLORECTAL

Figura 5.10. Tarragona, 1996-97 revisado. Incidencia cáncer colorectal según sublocalizaciones. Porcentajes del número de casos. Ambos géneros juntos

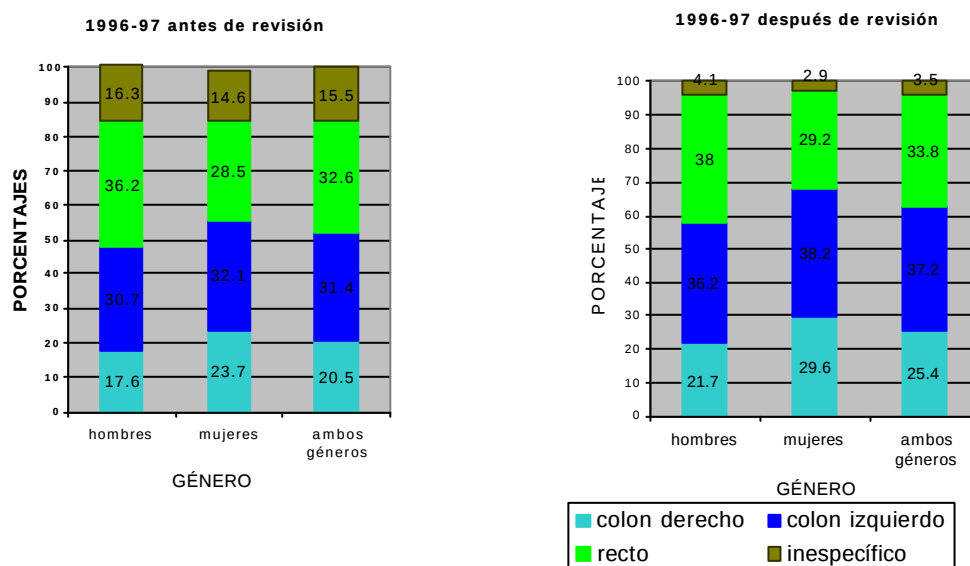


En la Tabla 5.18 y Figura 5.11 se muestra el cambio de porcentajes de cada sublocalización al hacer la revisión de las historias clínicas de los años 1996-97. De las 670 historias identificadas por el RCT (período 1996-97) se pudieron revisar 653, dado que 17 casos correspondían a casos DCO. De 101 casos con sublocalización inespecífica (el 15,5% de los 653 casos), 38 casos eran de colon izquierdo, 32 casos de colon derecho y 8 casos de recto. Quedaron 23 casos sin poder clasificar (3,5%).

Tabla 5.18. Tarragona, 1996-1997, revisado. Incidencia cáncer colorectal según sublocalizaciones y género después de la revisión de historias clínicas. Número de casos (N) y porcentaje (%).

DESPUÉS DE REVISIÓN 1996-97	HOMBRES		MUJERES		AMBOS GÉNEROS	
	N	%	N	%	N	%
Colon derecho	75	21,7	91	29,6	166	25,4
Colon izquierdo	125	36,2	118	38,2	243	37,2
Recto	131	38,0	90	29,2	221	33,8
Inespecífico	14	4,1	9	2,9	23	3,5
TOTAL	345	100,0	308	100,0	653	100,0

Figura 5.11. Tarragona, 1996-97. Incidencia cáncer colorectal según sublocalizaciones y género antes y después de la revisión de historias clínicas. Porcentajes del número de casos.



Asimismo, en la Tabla 5.19 se muestra la distribución de los casos de CCR de los años 1996-97 antes y después de la revisión con el objetivo de identificar el porcentaje de casos erróneamente clasificados. Aparte de los 101 casos con sublocalización inespecífica de los que finalmente se pudieron especificar 78 casos, se observa que:

- 13 casos codificados previamente como cánceres de colon izquierdo (concretamente de sigma: código 153.3) eran realmente casos de cáncer de la unión recto-sigma o del recto (códigos 154.0 y 154.1).
- Por otra parte, también 13 casos codificados como “recto” (154.0 y 154.1) se convirtieron, tras la revisión, en cánceres de sigma. Por tanto, al final, se equilibra el número de casos que pasan de una a otra sublocalización en esta región tan problemática de transición entre el colon y el recto.

Tabla 5.19. Tarragona 1996-97. Distribución de los casos de cáncer de colon y cáncer de recto antes y después de la revisión de historias clínicas

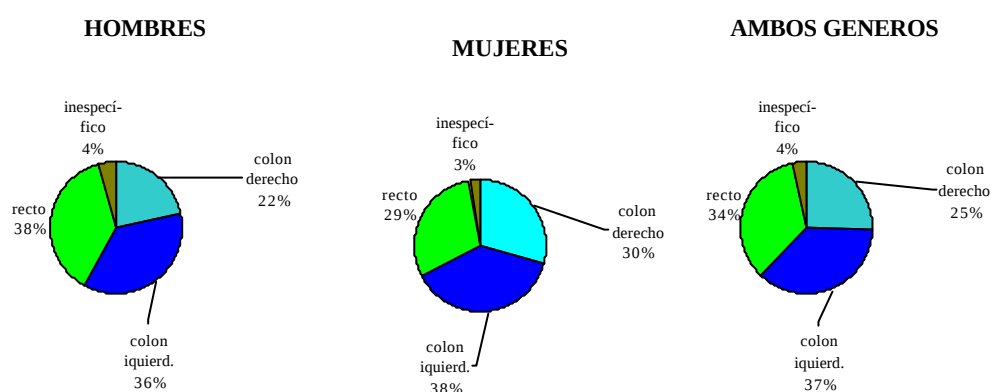
		Distribución de casos 1996-97 antes de revisión													
		153.4	153.5	153.6	153.0	153.1	153.7	153.2	153.3	153.9	154.0	154.1	154.3	TOTAL	
Distribución después de revisión	153.4	55	0	0	0	0	0	0	0	2	0	0	0	57	166
	153.5	0	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	
	153.6	0	0	34	0	0	0	0	0	21	0	0	0	55	
	153.0	0	0	0	17	0	0	0	0	5	0	0	0	22	
	153.1	0	0	0	0	25	0	0	0	4	0	0	0	29	243
	153.7	0	0	0	0	0	16	0	0	0	0	0	0	16	
	153.2	0	0	0	0	0	0	19	0	10	0	0	0	29	
	153.3	0	0	0	0	0	0	0	157	28	7	6	0	198	
	153.9	0	0	0	0	0	0	0	0	23	0	0	0	23	221
	154.0	0	0	0	0	0	0	0	4	6	21	0	0	31	
	154.1	0	0	0	0	0	0	0	9	2	0	173	0	184	
	154.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	6	
	TOTAL	55	3	34	17	25	16	19	170	101	28	178	6	653	

Leyenda:

- **Colon derecho:**
 - Ciego **153.4**
 - Apéndice..... **153.5**
 - Colon ascendente ... **153.6**
 - Flexura hepática **153.0**
 - Colon transversal **153.1**
- *** Colon izquierdo:**
 - Flexura esplénica..... **153.7**
 - Sigma **153.3**
 - Colon descendente ... **153.4**
- *** Recto:**
 - Recto-sigma .. **154.0**
 - Recto **154.1**
 - Canal anal..... **154.3**

Como se puede apreciar en la Figura 5.12 la distribución por sublocalizaciones es significativamente diferente entre hombres y mujeres ($\chi^2=24,24$; $p<0,000$). En los hombres se encuentra un porcentaje más bajo de cáncer de colon derecho que en la mujer (21,7% versus 29,6%) y un porcentaje algo más alto de CR (38,0% versus 29,2%). El porcentaje de cáncer de colon izquierdo es muy similar en ambos géneros (36,2% versus 38,0%).

Figura 5.12. Tarragona, 1996-1997. Incidencia cáncer colorectal según sublocalizaciones. Hombres, mujeres y ambos géneros.



La razón de géneros (RG) varía de unas sublocalizaciones a otras, con una tendencia al aumento desde el colon derecho (RG=0,80) al colon izquierdo (RG=1,14) y al recto (RG=1,60) (Tabla 5.20).

Tabla 5.20. Tarragona 1993-1997. Incidencia del cáncer de colon derecho, colon izquierdo, del cáncer de recto y del cáncer colorectal: razón de géneros (RG).

	COLON	C.DERECHO	C. IZQUIERDO	RECTO	CCR
RG (hombres/ mujeres)	1,02	0,80	1,14	1,60	1,18

En la Tabla 5.21 se muestra la distribución de los CCR por sublocalizaciones y grandes grupos de edad. No hay diferencias significativas pero parece existir a un mayor porcentaje de casos de cáncer de colon derecho y menor de recto conforme aumenta la edad. En todos los grupos de edad, excepto el de 0-34 años (que presenta muy pocos casos), la

sublocalización mayoritaria es el cáncer de colon izquierdo, luego el cáncer de recto y finalmente el cáncer de colon derecho.

Tabla 5.21. Tarragona, 1996-97. Incidencia de cáncer colorectal según sublocalizaciones y grandes grupos de edad. Número de casos (N) y porcentaje (%).

GRUPOS DE EDAD	0-34 años		35-54 años		55-74 años		≥ 75 años		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Colon der	4	57,1	15	24,6	75	22,8	72	28,1	166	25,4
Colon izq	2	28,6	20	32,8	124	37,8	97	37,9	243	37,2
Recto	1	14,3	25	41,0	116	35,4	79	30,9	221	33,8
Inespecífico	0	0,0	1	1,6	13	4,0	9	3,1	23	3,5
TOTAL	7	100,0	61	100,0	328	100,0	257	100,0	653	100,0
% sobre el total de cada grupo de edad		1,1%		9,4%		51,1%		38,4%		100,0%

En la Figura 5.13 se muestran las diferentes curvas de edad para cada sublocalización y género. Se observa una morfología similar para las curvas de edad de los cánceres distales (cc.izquierdo y CR) en la mujer, mientras que la del cc.derecho es diferente. Las tasas de las tres sublocalizaciones en el género femenino son similares (Tabla 5.22). En hombres, el CR es el que presenta una curva de edad con una morfología más distinta y unas tasas significativamente más altas. El cc.derecho en el género masculino presenta unas tasas significativamente menores que el cc.izquierdo y el CR.

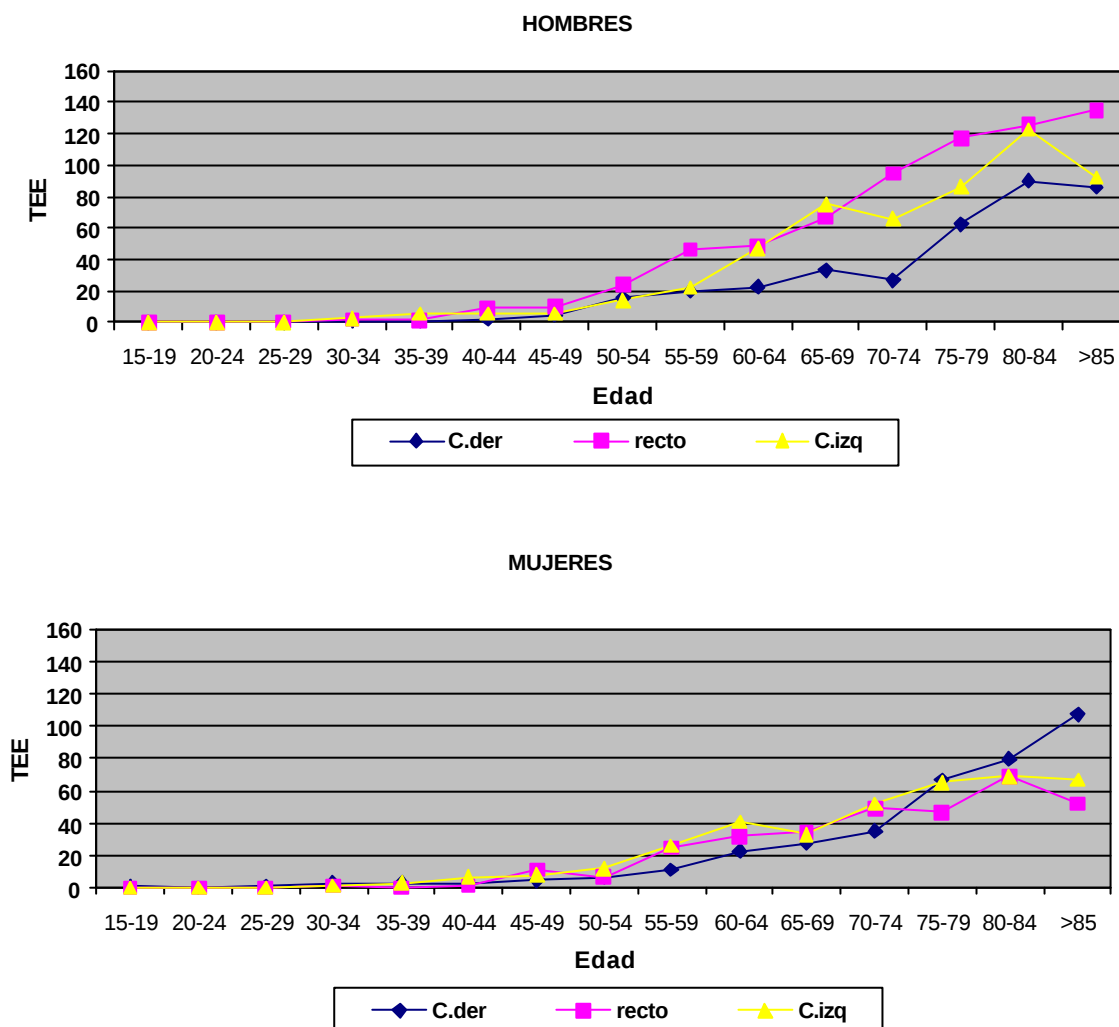
Entre géneros, el cc.izquierdo y el CR tienen tasas significativamente más altas en hombres que en mujeres ($pRR < 0,001$), mientras que la diferencia de tasas del cc.derecho no es significativa (Tabla 5.22).

Tabla 5.22. Tarragona 1993-1997. Comparación de las tasas de incidencia del cáncer de colon derecho (CCder), del cáncer de colon izquierdo (CCizq) y del cáncer de recto (CR) entre mujeres (M) y hombres (H). Riesgo relativo (RR) según el test de Mantel-Haenszel-Cochran (MH), significación estadística según test de MH (pRR), resultado del test de heterogeneidad (pH) y del test de tendencias (pT).

	RR	pRR	pH	pT
CCder M vs H	0,94	0,629	ns	ns
CCizq M vs H	0,74	0,001*	ns	ns
CR M vs H	0,50	0,000*	ns	ns
CCizq H vs CCder H	1,46	0,000*	ns	ns
CR H vs CCder H	1,88	0,000*	ns	ns
CR H vs CCizq H	1,28	0,003*	ns	ns
CCizq M vs CCder M	1,10	0,317	ns	ns
CR M vs CCder M	0,96	0,717	ns	ns
CR M vs CCizq M	0,87	0,173	ns	ns

*Estadísticamente significativo; ns= no significativo

Figura 5.13. Tarragona 1993-1997. Incidencia cáncer de colon derecho, colon izquierdo y recto. Tasas específicas por edad.



5.2.5. Estudio por histología

Según se muestra en la Tabla 5.23 y Figura 5.15 los CCR registrados en Tarragona durante el período 1993-97 en ambos géneros juntos presentan una amplia mayoría de adenocarcinoma sin especificar tipo (83,7%). Le sigue el adenocarcinoma mucinoso (4,5%). El resto de los tipos histológicos es muy minoritario. Por géneros, en hombres existe un 85,9% de adenocarcinomas mientras que en mujeres este porcentaje es menor (81,4%) porque existen más casos sin verificación histológica (6,3% en hombres y 11,6% en mujeres) (Figura 5.14).

Tabla 5.23. Tarragona 1993-1997. Incidencia cáncer colorectal por histologías. Número de casos (N) y porcentaje (%). Hombres, mujeres y ambos géneros.

	HOMBRES		MUJERES		AMBOS GÉNEROS	
	N	%	N	%	N	%
Adenocarcinoma	751	85,9	603	81,2	1.354	83,7
Adenocarcinoma mucinoso	41	4,7	34	4,6	75	4,5
Adenocarcinoma de céls.anillo sello	2	0,2	2	0,2	4	0,3
Carcinoma de célula pequeña	2	0,2	0	0,0	2	0,1
Carcinoma escamoso y adenoescamoso	6	0,8	8	0,9	14	0,8
Carcinoide	2	0,2	2	0,3	4	0,3
Leiomioma	1	0,1	2	0,3	3	0,2
Angiosarcoma	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Sarcoma de Kaposi	2	0,2	0	0,0	2	0,1
Melanoma maligno	1	0,1	1	0,1	2	0,1
Linfoma	0	0,0	1	0,1	1	0,1
Tumor con diagnóstico histológico inespecíf.	11	1,2	4	0,5	15	0,9
Tumor colorectal con diagnóstico clínico	55	6,3	86	11,6	141	8,8
TOTAL	874	100,0	743	100,0	1.617	100,0

Figura 5.14. Tarragona, 1996-1997. Incidencia cáncer colorectal por histología y género. Porcentajes (%).

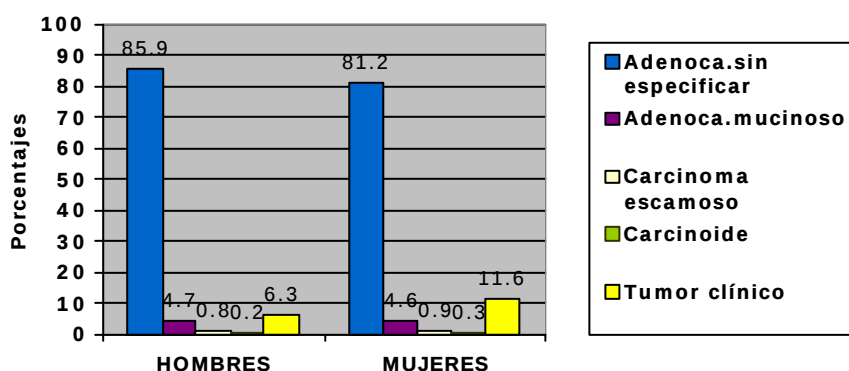
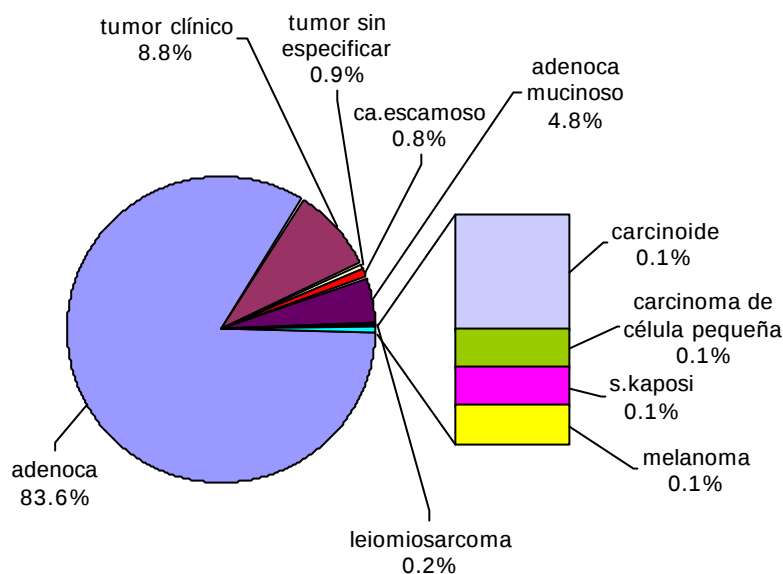


Figura 5.15. Tarragona 1993-1997. Incidencia cáncer colorectal por histologías. Distribución porcentual. Ambos géneros.

La distribución por grandes grupos de edad de los diferentes tipos histológicos del CCR se muestran en la Tabla 5.24. Existe una predominancia del adenocarcinoma sin especificar para todos los grupos de edad. En cuanto al adenocarcinoma mucinoso, se observa un mayor porcentaje de casos en el grupo de edad de 35-54 años (6,6%) con respecto a los siguientes grupos de edad (4,1% en el grupo de 55-74 años y 4,7% en el de >74 años) pero la diferencia no es significativa ($\chi^2=2,14$; $p<0,14$).

Tabla 5.24. Tarragona 1993-1997. Distribución de los tipos histológicos más frecuentes de cáncer colorectal según grandes grupos de edad. Ambos géneros juntos.

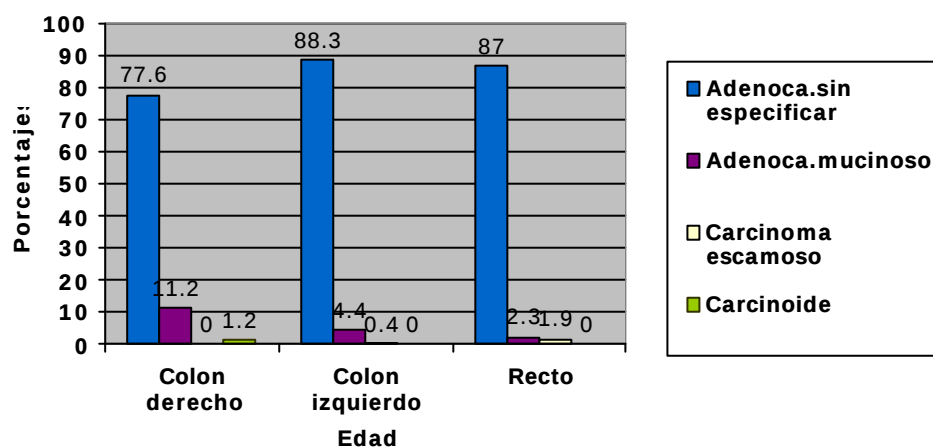
	35-54 años		55-74 años		≥ 75 años	
	N	%	N	%	N	%
Adenocarcinoma	147	88,6	726	89,4	467	75,3
Adenocarcinoma mucinoso	11	6,6	33	4,1	29	4,7
Carcinoma escamoso y adenoescamoso	1	0,6	6	0,7	6	1,0
Carcinoide	0	0,0	1	0,1	1	0,2
Tumor con diagnóstico histológico inespecíf.	2	1,2	5	0,6	8	1,3
Tumor colorectal clínico	1	0,6	35	4,3	105	16,9
TOTAL	166	100,0	812	100,0	620	100,0

La distribución por sublocalizaciones y por los diferentes tipos histológicos del CCR se muestran en la Tabla 5.25 y Figura 5.16. Existe una predominancia del adenocarcinoma mucinoso en el colon derecho (11,2%) con respecto al colon izquierdo (4,4%) y al recto (2,3%), diferencia que es estadísticamente significativa ($\chi^2=40,21$; $p<0,000$).

Tabla 5.25. Tarragona 1993-1997. Distribución de los tipos histológicos más frecuentes de cáncer colorectal según sublocalizaciones. Ambos géneros juntos.

	C. DERECHO		C. IZQUIERDO		RECTO	
	N	%	N	%	N	%
Adenocarcinoma	263	77,6	417	88,3	448	87,0
Adenocarcinoma mucinoso	38	11,2	21	4,4	12	2,3
Ca.escamoso y adenoescamoso	0	0,0	2	0,4	10	1,9
Carcinoide	4	1,2	0	0,0	0	0,0
TOTAL	339	100,0	472	100,0	515	100,0

Figura 5.16. Tarragona, 1996-1997. Incidencia cáncer colorectal por histología y sublocalizaciones: porcentajes. Ambos géneros.



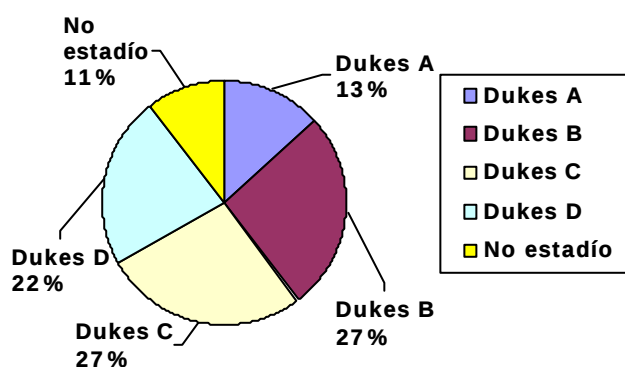
5.2.6. Estudio por estadios

En cuanto a la distribución por estadios en los años 1996 y 1997 (Tabla 5.26 y Figura 5.17) se observa, en global, un 13,0% de estadios Dukes-A, un 26,6% de estadios Dukes-B, un 27,0% de estadios Dukes-C y un 22,4% de estadios Dukes-D. En 72 pacientes (11,0% de los casos) no se pudo saber el estadio tras la revisión de las historias clínicas. Por géneros, no se observan diferencias estadísticamente significativas en la distribución por estadios entre hombres y mujeres ($\chi^2=3,08$; $p<0,544$).

Tabla 5.26. Tarragona, 1996-1997. Incidencia cáncer colorectal por estadios de Dukes. Hombres, mujeres y ambos géneros.

	HOMBRES		MUJERES		AMBOS GÉNEROS	
	N	%	N	%	N	%
Dukes A	43	12,5	42	13,6	85	13,0
Dukes B	99	28,7	75	24,4	174	26,6
Dukes C	86	24,9	90	29,2	176	27,0
Dukes D	81	23,5	65	21,1	146	22,4
No estadio	36	10,4	36	11,7	72	11,0
Total	345	100,0	308	100,0	653	100,0

Figura 5.17. Tarragona, 1996-1997. Incidencia cáncer colorectal por estadios de Dukes. Distribución porcentual. Ambos géneros.

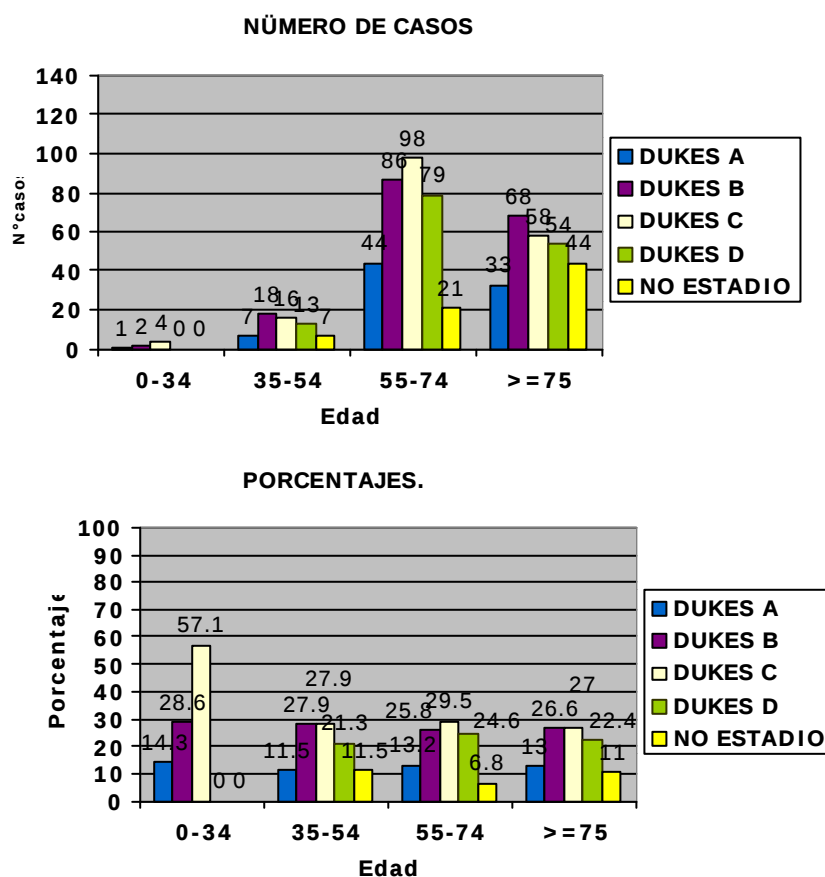


El estudio de los estadios por grandes grupos de edad (Tabla 5.27 y Figura 5.18) muestra una distribución bastante homogénea de los estadios para todos los grupos de edad. No hay diferencias estadísticamente significativas ($\chi^2=20,50$; $p<0,058$).

Tabla 5.27. Tarragona, 1996-1997. Incidencia cáncer colorectal por estadios de Dukes y grandes grupos de edad: número de casos (N) y porcentajes (%). Ambos géneros.

	0-34 años		35-54 años		55-74 años		≥ 75 años		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Dukes A	1	14,3	7	11,5	44	13,2	33	12,5	85	13,0
Dukes B	2	28,6	18	27,9	86	25,8	68	27,3	174	26,6
Dukes C	4	57,1	16	27,9	98	29,5	58	23,0	176	27,0
Dukes D	0	0,0	13	21,3	79	24,6	54	20,7	146	22,4
No estadio	0	0,0	7	11,5	21	6,8	44	16,4	72	11,0
Total	7	100,0	61	100,0	328	100,0	257	100,0	653	100,0

Figura 5.18. Tarragona, 1996-1997. Incidencia cáncer colorectal por estadios de Dukes y grandes grupos de edad. Ambos géneros.



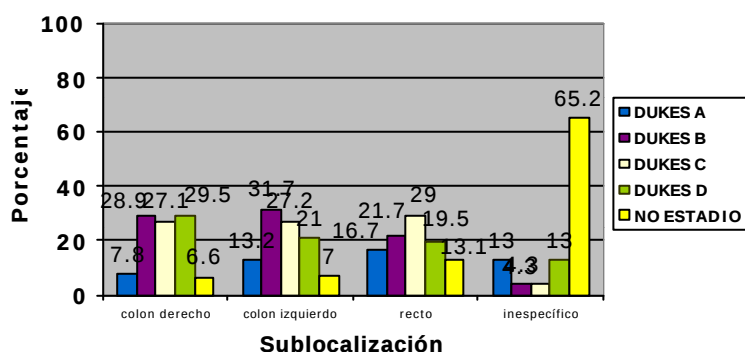
En cuanto a la relación entre el estadio y la sublocalización, aunque la casuística es escasa, se observa una distribución diferente de estadios para cada sublocalización. Existe un mayor porcentaje de estadios localizados Dukes-A y un menor porcentaje de estadios avanzados Dukes-D conforme avanzamos del colon proximal hacia el colon distal y el recto ($\chi^2=21,32$; $p<0,006$). (Tabla 5.28 y Figura 5.19).

Tabla 5.28. Tarragona, 1996-1997. Incidencia cáncer colorectal por estadios de Dukes y sublocalizaciones. Ambos géneros.

	Colon derecho		Colon izquierdo		Recto		Inespecífico		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Dukes A	13	7,8	32	13,2	37	16,7	3	13,0	85	13,0
Dukes B	48	28,9	77	31,7	48	21,7	1	4,3	174	26,6
Dukes C	45	27,1	66	27,2	64	29,0	1	4,3	176	27,0
Dukes D	49	29,5	51	21,0	43	19,5	3	13,0	146	22,4
No estadio	11	6,6	17	7,0	29	13,1	15	65,2	72	11,0
Total 100 %	166	100,0	243	100,0	221	100,0	23	100,0	653	100,0

Figura 5.19. Tarragona, 1996-1997. Incidencia cáncer colorectal por estadios de Dukes y sublocalizaciones. Ambos géneros.

PORCENTAJES



5.3. Tendencias de la incidencia del cáncer colorectal en Tarragona.

5.3.1. Estudio por géneros

Desde 1980 y hasta 1998, en ambos géneros, el número de casos absolutos y la tasa ajustada (TA) del CCR en general han aumentado progresivamente, más para hombres que para mujeres (Figuras 5.20 y 5.21).

Figura 5.20. Tarragona 1980-1998. Incidencia cáncer colorectal por años. Número de casos. Hombres y mujeres.

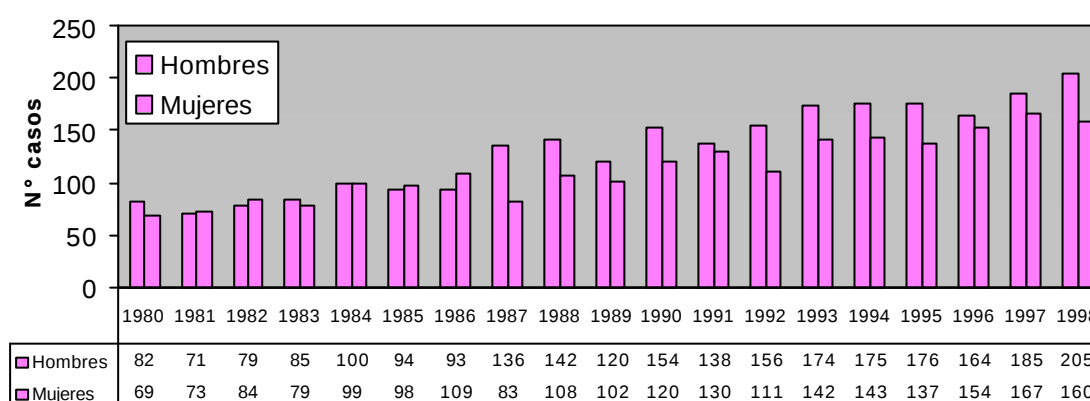
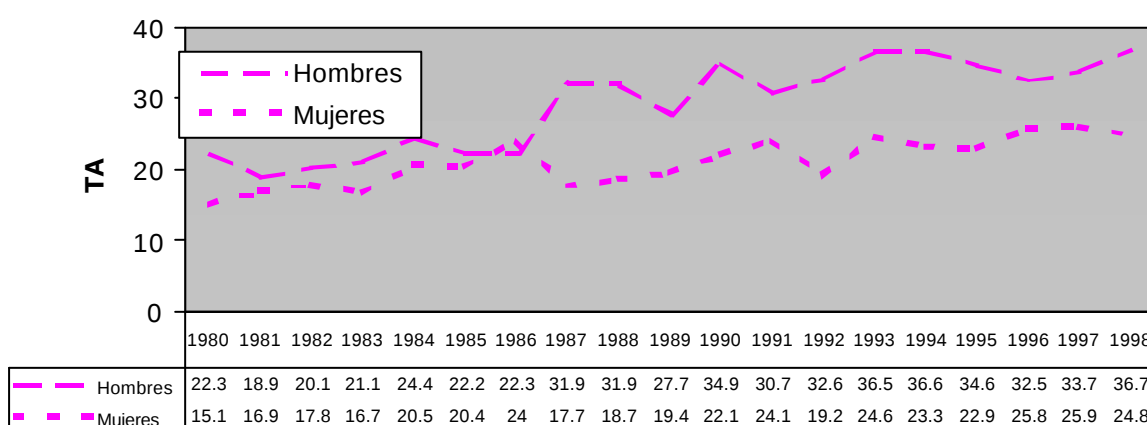


Figura 5.21. Tarragona 1980-1998. Incidencia cáncer colorectal por años. Tasas ajustadas. Hombres y mujeres.



Agrupando por períodos observamos que tanto el promedio anual de casos de CCR como la TA para cada género aumentan desde 1980-83 hasta 1988-92. En mujeres los valores para el CCR agrupados por períodos son siempre menores que los encontrados en hombres (Tabla 5.29).

Tabla 5.29. Tarragona 1980-1997. Incidencia cáncer colorectal por períodos: promedio anual de casos (N/año) y tasas ajustadas (TA). Hombres, mujeres y ambos géneros.

PERIODOS	1980-83		1984-87		1988-92		1993-97	
	N/año	TA	N/año	TA	N/año	TA	N/año	TA
-Hombres	79	20,6	105	25,2	142	31,5	174	34,7
-Mujeres	76	16,6	97	18,1	115	20,7	148	24,0
-Ambos géneros	155	18,6	203	21,6	257	26,1	323	29,3
Total casos	4.332							

Existe un aumento estadísticamente significativo de la incidencia de CCR tanto en hombres como en mujeres desde 1980 hasta 1998. El porcentaje anual de cambio (PAC) para los hombres se sitúa en 3,3% (IC95%: 2,6-4,1) y para las mujeres en 2,5% (IC95%: 1,7-3,3). Este aumento del PAC del CCR es debido fundamentalmente a un aumento del PAC del CC en ambos géneros. El CR presenta un aumento de la incidencia estadísticamente significativo sólo en hombres (PAC=1,3 (IC95%: 0,1-2,4)) mientras que en mujeres el PAC es negativo (PAC=-0,8 (IC95%: -2,2-0,6 ns) (Tabla 5.30). El estudio *joinpoint* (Anexo I) no muestra ningún punto de inflexión, por lo que las tendencias se pueden considerar lineales.

Tabla 5.30. Tarragona 1980-1998. N°casos (N), porcentaje anual de cambio (PAC) e intervalo de confianza 95% del PAC (IC95%) por géneros del CCR, CC y CR.

Todas las edades	N	PAC	IC 95%
COLORECTAL			
-Hombres	2.529	3,3*	2,6 - 4,1
-Mujeres	2.168	2,5*	1,7 - 3,3
-Ambos géneros	4.697	3,0*	2,4 - 3,5
COLON			
-Hombres	1.516	4,8*	3,8 - 5,8
-Mujeres	1.466	4,1*	3,1 - 5,2
-Ambos géneros	2.982	4,5*	3,8 - 5,2
RECTO			
-Hombres	1.013	1,3*	0,1 - 2,4
-Mujeres	702	-0,8	-2,2 - 0,6
-Ambos géneros	1.715	0,4	-0,5 - 1,3

*Estadísticamente significativo

5.3.2. Estudio de la edad y las cohortes de nacimiento

En la Tabla 5.31 se muestra la evolución de la edad media al diagnóstico del CCR por períodos desde 1980 hasta 1997. Se observa que ha aumentado algo más de un año tanto en hombres (de 67,8 años a 69,0 años) como en mujeres (de 69,4 años a 70,7 años) manteniéndose siempre en valores superiores en el género femenino.

Tabla 5.31. Tarragona 1980-97. Evolución de la edad media al diagnóstico de CCR por períodos. Hombres y mujeres.

	1980-83	1984-87	1988-92	1993-97
HOMBRES	67,8	68,5	68,6	69,0
MUJERES	69,4	68,7	70,2	70,7

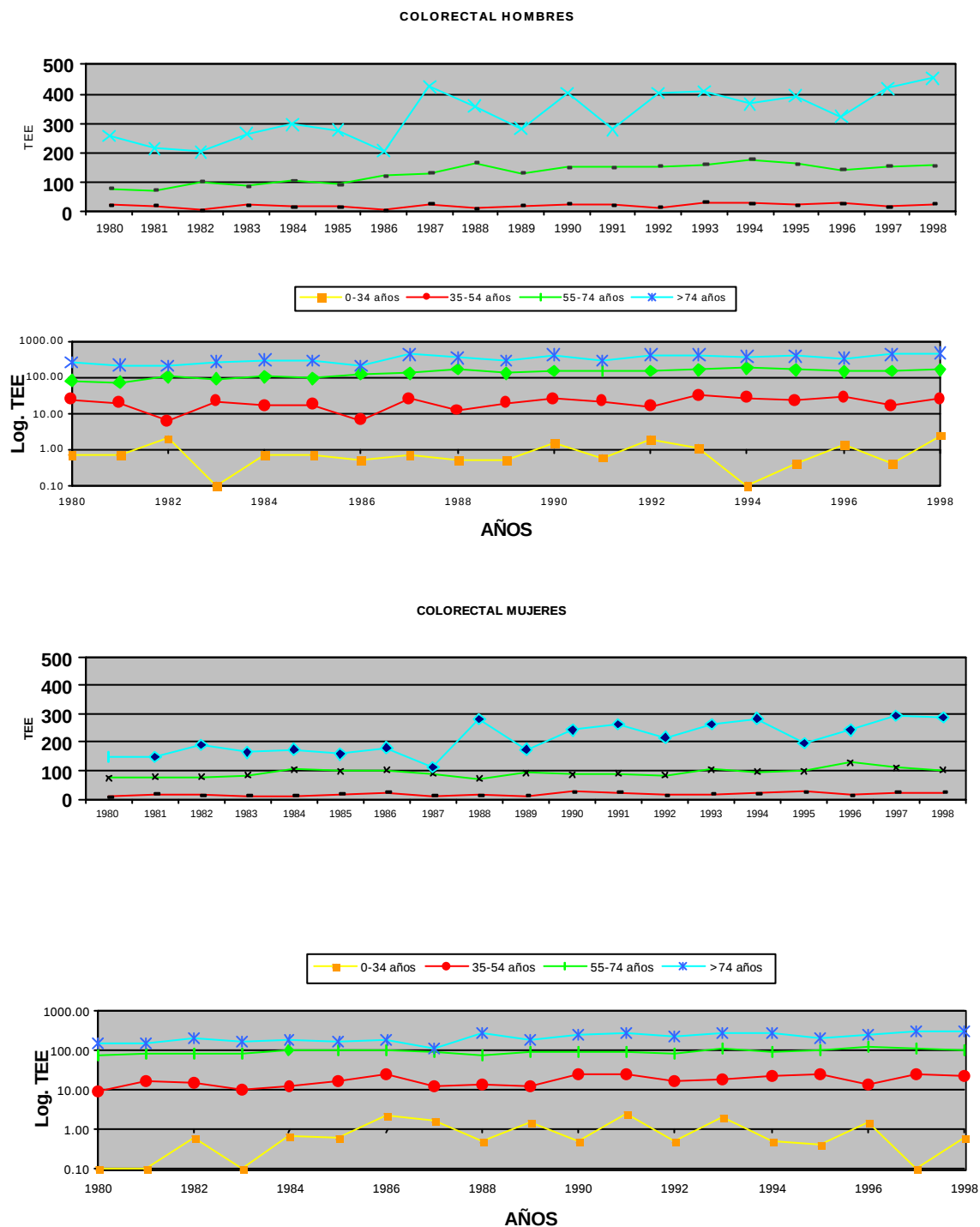
En la Figura 5.22 se muestra la evolución entre 1980-1998 de las tasas específicas por edad (TEE) para el CCR para hombres y mujeres. Las TEE aumentan para todos los grupos de edad. Al calcular los porcentajes anuales de cambio (PAC) para cada uno de los grupos de edad se obtienen unos resultados positivos estadísticamente significativos para el CCR para todas las categorías de edad y género, con valores alrededor del 3% anual para todas ellas excepto las mujeres de 55-74 años (Tabla 5.32). Los grupos que más aumentan son el de 35-54 años y el de mayores de 74 años.

Tabla 5.32. Tarragona 1980-1998. Tendencia de la incidencia del cáncer colorectal por grupos de edad: Porcentaje anual de cambio (PAC) e intervalo de confianza 95% del PAC (IC95%). Hombres, mujeres y ambos géneros.

35-54 años	N	PAC	IC 95 %
-Hombres	259	3,2*	0,9 - 5,6
-Mujeres	217	3,5*	1,0 - 6,1
-Ambos géneros	476	3,4*	1,7 - 5,1
55-74 años			
-Hombres	1.353	3,5*	2,5 - 4,6
-Mujeres	1.056	1,4*	0,2 - 2,6
-Ambos géneros	2.409	2,6*	1,9 - 3,4
75-84 años			
-Hombres	696	3,0*	1,6 - 4,5
-Mujeres	642	3,3*	1,8 - 4,9
-Ambos géneros	1.338	3,2*	2,1 - 4,2

*Estadísticamente significativo

Figura 5.22. Tarragona 1980-1998. Incidencia cáncer colorectal por grandes grupos de edad. Evolución de las tasas específicas anuales por edad (TEE) en escala decimal y en escala logarítmica. Hombres y mujeres



La disponibilidad de datos de incidencia a nivel poblacional desde 1980 y hasta 1998 permite conocer el efecto que, además de la edad y el período diagnóstico, tiene la cohorte de nacimiento en la tendencia. El resultado del estudio de las cohortes de nacimiento muestra una mayor incidencia de CCR para las generaciones sucesivas, sobre todo en el género masculino (Tablas 5.33 y 5.34 y Figuras 5.23 y 5.24). Esto queda ampliamente reflejado, por ejemplo, con el hecho de que a la edad de 65-69 años los individuos de la cohorte de 1913-17 presentaban una TEE=114,7; los de la cohorte de 1918-22, una TEE=145,3; los de la cohorte de 1923-27, una TEE= 183,4 y los de la cohorte de 1928-32, una TEE=212,1. En aproximadamente 20 años se ha doblado la TEE de los individuos de 65-69 años

Tabla 5.33. Tarragona 1980-97. Tasa de incidencia por edad, período y cohorte de nacimiento de cáncer colorectal en hombres.

Períodos	Grupos de edad										
	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	>84
1980-83	6,4	13,0	19,5	33,6	39,1	76,2	114,7	173,9	222,1	270,7	385,6
1984-87	15,7	4,8	15,2	33,2	59,4	88,4	145,3	224,4	354,1	276,0	256,8
1988-92	9,8	11,2	21,8	35,0	92,1	123,8	183,4	262,6	325,1	366,7	346,2
1993-97	8,7	19,9	23,7	53,9	95,4	145,5	212,1	226,4	335,9	422,3	436,0
				1943-47	1938-42	1933-37	1928-32	1923-27	1918-22	1913-17	1908-12

Tabla 5.34. Tarragona 1980-97. Tasa de incidencia por edad, período y cohorte de nacimiento de cáncer colorectal en mujeres.

Períodos	Grupos de edad										
	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	>84
1980-83	8,4	13,3	9,7	20,3	36,9	64,3	108,7	152,7	175,5	143,5	239,8
1984-87	6,0	6,7	21,3	34,1	59,0	89,1	116,3	163,7	144,7	217,0	137,3
1988-92	3,3	10,5	19,9	44,2	55,1	62,3	101,3	162,9	203,8	257,9	255,0
1993-97	8,8	15,1	27,2	33,9	72,0	107,5	121,8	158,3	219,7	273,1	213,2
				1943-47	1938-42	1933-37	1928-32	1923-27	1918-22	1913-17	1908-12

Figura 5.23. Tarragona 1980-97. Cáncer colorectal: riesgo generacional. Cohorte de nacimientos entre 1908-12 y 1938-42

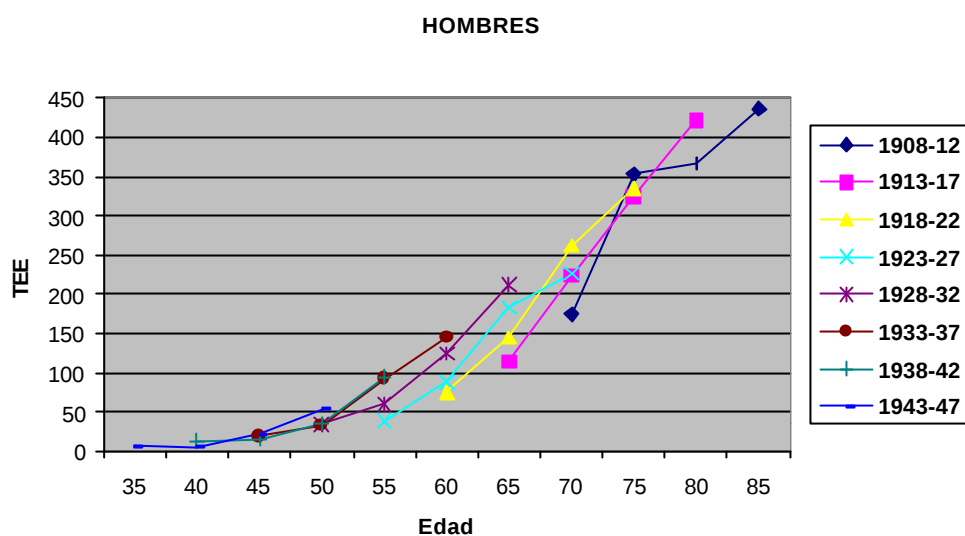
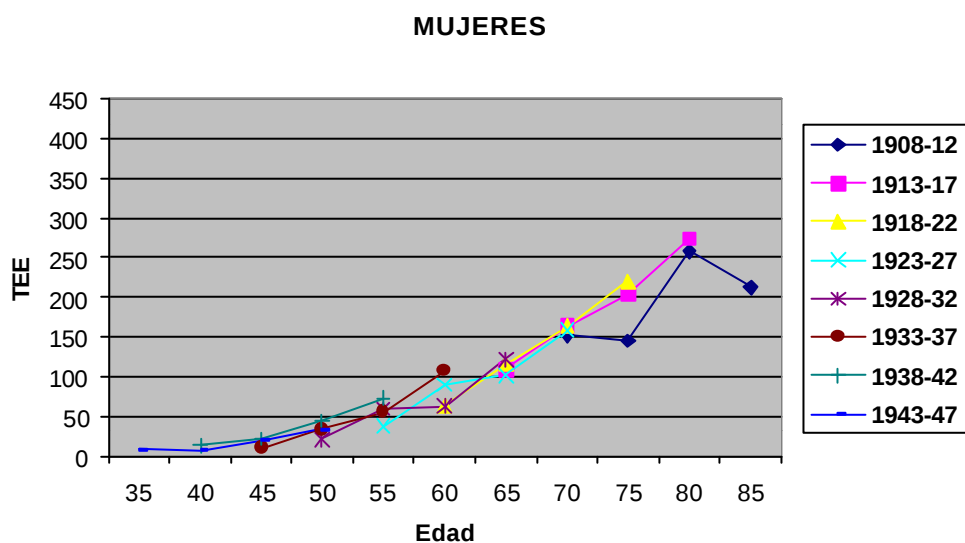


Figura 5.24. Tarragona 1980-97. Cáncer colorectal: riesgo generacional. Cohorte de nacimientos entre 1908-12 y 1938-42



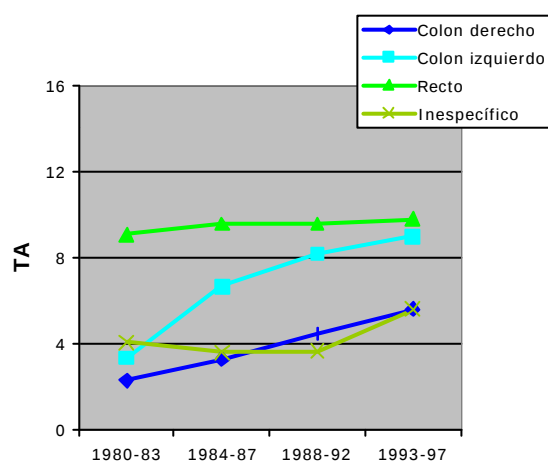
5.3.3. Estudio por sublocalizaciones

La evolución de las tasas de incidencia por sublocalizaciones del CCR desde 1980 y hasta 1997 se muestran en la Tabla 5.35 y Figura 5.25. Para ambos géneros juntos, se observa un gran aumento de la incidencia del cc.izquierdo en los períodos iniciales (1980-87) que luego tiende a estabilizarse, un aumento continuo de la incidencia de cc.derecho en todos los períodos y una estabilización de las tasas del cáncer de recto.

Tabla 5.35 Tarragona 1980-1997. Incidencia de cáncer colorectal por sublocalizaciones. Evolución por períodos: promedio anual de casos (N/año=Na), porcentaje(%) y tasa ajustada(TA)

	1980-83			1984-87			1988-92			1993-97		
	Na	%	TA	Na	%	TA	Na	%	TA	Na	%	TA
Colon der	22	14,1	2,3	29	14,3	3,3	44	17,3	4,5	65	20,1	5,6
Colon izq	26	16,6	3,4	57	28,0	6,7	79	30,8	8,2	96	29,6	9,0
Recto	71	45,5	9,1	83	40,8	9,6	91	35,7	9,6	102	31,4	9,8
Inespecif	36	23,0	4,1	33	16,2	3,6	40	15,6	3,7	59	18,2	5,6
Total	156	100,0	18,9	203	100,0	23,2	255	100,0	25,9	324	100,0	29,7

Figura 5.25. Tarragona 1980-1997. Incidencia de cáncer colorectal por sublocalizaciones. Evolución por período de las tasas ajustadas (TA). Ambos géneros.



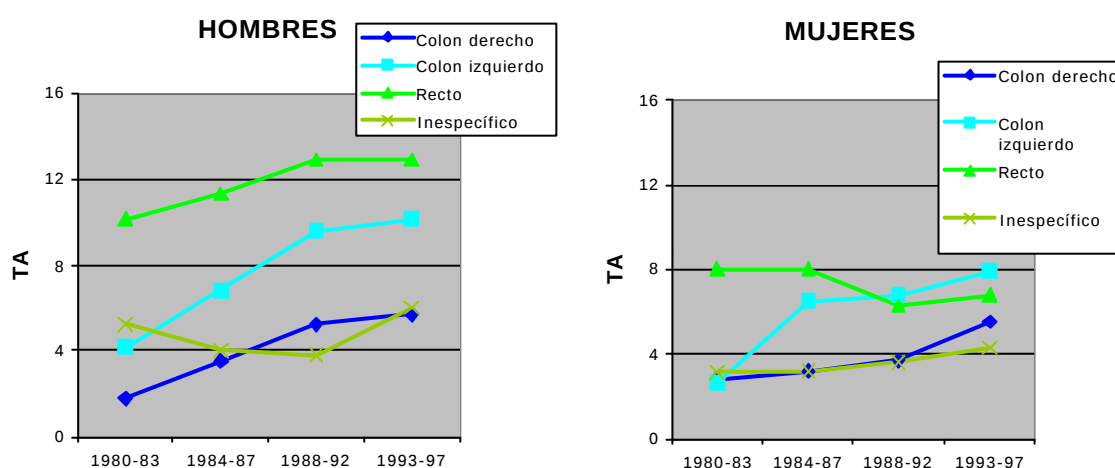
Sin embargo, según los géneros existen diferencias en las tendencias de cada una de la sublocalizaciones (Tabla 5.36 y Figura 5.26). Tanto para hombres como para mujeres, existe un aumento estadísticamente significativo en la incidencia del cáncer de colon derecho e izquierdo, mientras que en el caso del CR este aumento sólo se produce en los hombres.

Tabla 5.36 Tarragona 1980-1997. Incidencia de cáncer colorectal por sublocalizaciones. Evolución por períodos: promedio anual de casos (N/año), porcentajes (%) y tasas ajustadas (TA). Hombres y mujeres

HOMBRES	1980-83			1984-87			1988-92			1993-97		
	N/a	%	TA	N/a	%	TA	N/a	%	TA	N/a	%	TA
Colon der	7	8,5	1,8	14	13,2	3,5	23	16,0	5,2	29	16,8	5,7
Colon izq	15	19,5	4,2	28	26,2	6,8	43	30,4	9,6	51	29,3	10,1
Recto	37	47,4	10,1	47	44,6	11,3	57	40,3	12,9	63	36,2	12,9
Inspecif	20	24,6	5,2	17	16,0	4,0	19	13,3	3,8	31	17,7	6,0
Total	80	100,0	21,3	106	100,0	25,6	142	100,0	31,5	175	100,0	34,7

MUJERES	1980-83			1984-87			1988-92			1993-97		
	N/a	%	TA	N/a	%	TA	N/a	%	TA	N/a	%	TA
Colon der	15	20,0	2,8	15	15,4	3,2	21	19,0	3,7	36	24,5	5,5
Colon izq	11	14,7	2,6	29	30,1	6,5	36	31,5	6,8	45	30,0	7,9
Recto	34	45,0	8,0	36	37,5	8,0	34	30,5	6,3	39	26,5	6,8
Inspecif	16	20,3	3,1	16	17,0	3,2	21	19,0	3,6	28	19,0	4,3
Total	76	100,0	16,5	97	100,0	20,9	113	100,0	20,4	149	100,0	24,5

Figura 5.26. Tarragona 1980-1998. Incidencia de CCR por sublocalizaciones. Evolución por período de las tasas ajustadas (TA). Hombres y mujeres



El estudio *joinpoint* (Anexo I) para las tendencias no mostró ningún punto de inflexión claro por lo que asumimos unas tendencias lineales. Según se muestra en la Tabla 5.37 el PAC más elevado fue para el cc.derecho (6,5% hombres y 5,2% en mujeres). El PAC del cc.izquierdo en hombres corresponde a 5,3% y, en mujeres, a 5,1%. Por último, el PAC del CR, en hombres, es de 1,3% y, en mujeres, de -0,8% (IC95%: -2,2-0,6; ns). En hombres aumenta más la incidencia del cc.derecho que del izquierdo, mientras que en mujeres aumentan por igual ambos.

Tabla 5.37. Tarragona 1980-1998. Tendencia de la incidencia por sublocalizaciones. Porcentaje anual de cambio (PAC) e intervalo de confianza 95 % del PAC (IC95 %).

	N	PAC	IC 95 %
COLON DERECHO			
-Hombres	376	6,5*	4,4 - 8,6
-Mujeres	448	5,2*	3,3 - 7,1
-Ambos géneros	824	5,8*	4,4 - 7,2
COLON IZQUIERDO			
-Hombres	686	5,3*	3,8 - 6,8
-Mujeres	606	5,1*	3,5 - 6,7
-Ambos géneros	1.292	5,2*	4,1 - 6,3
RECTO			
-Hombres	1.013	1,3*	0,1 - 2,4
-Mujeres	702	-0,8	-2,2 - 0,6
-Ambos géneros	1.715	0,4	-0,5 - 1,3
INESPECIFICO			
-Hombres	431	2,4*	0,6 - 4,3
-Mujeres	400	1,4	-0,4 - 3,3
-Ambos géneros	831	2,0*	0,7 - 3,3

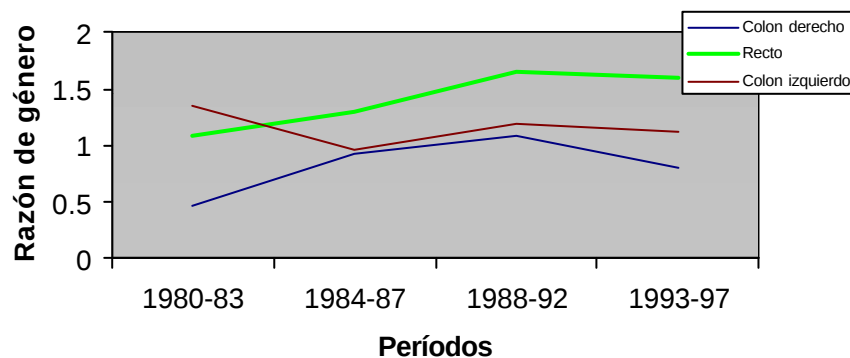
*Estadísticamente significativo

La evolución secular de la razón de géneros (RG) para las diferentes sublocalizaciones se muestra en la Tabla 5.38 y Figura 5.27. El CR muestra un aumento de la RG con el tiempo. El cc.derecho presentaba unos valores de RG muy bajos al inicio del estudio que han aumentado. Por último, el cc.izquierdo muestra siempre unos valores alrededor de 1,0 excepto al inicio del estudio.

Tabla 5.38. Tarragona 1980-1997. Incidencia cáncer de colorectal por sublocalizaciones. Razón de géneros (RG) por períodos y sublocalizaciones.

RG	1980-83	1984-87	1988-92	1993-97
Colon derecho	0,46	0,93	1,09	0,80
Colon izquierdo	1,36	0,96	1,19	1,13
Recto	1,09	1,29	1,65	1,60
Inespecífico	1,25	1,06	1,67	1,10
Colorectal	1,04	1,09	1,24	1,18

Figura 5.27. Tarragona 1980-1997. Incidencia cáncer de colon, de recto y colorectal. Evolución de la razón de géneros por períodos.



En cuanto a la evolución de la incidencia para cada sublocalización y por los diferentes grupos de edad, se observa fundamentalmente una tendencia muy diferente para el CR con respecto a los CC. Los CC presentan PAC positivos para todas las edades, mayores para los grupos de edad joven. El CR sólo muestra un PAC estadísticamente significativo para el grupo de los hombres de 55-74 años (PAC=1,8 (0,2-3,4)). En mujeres el CR muestra PAC negativos pero no estadísticamente significativos (Tabla 5.39).

Tabla 5.39. Tarragona 1980-1998. Tendencia de la incidencia de cáncer de colon, de recto y colorectal por grupos de edad: Porcentaje anual de cambio (PAC) e intervalo de confianza 95 % del PAC (IC95 %). Hombres, mujeres y ambos géneros.

35-54 años	N	PAC	IC 95 %
COLON DERECHO			
-Hombres	44	8,2*	2,2 - 14,6
-Mujeres	34	12,5*	4,9 - 20,6
COLON IZQUIERDO			
-Hombres	66	8,9*	3,8 - 14,2
-Mujeres	80	5,3*	1,0 - 9,7
RECTO			
-Hombres	99	1,7	-1,9 - 5,5
-Mujeres	65	-1,6	-5,9 - 2,9
55-74 años			
COLON DERECHO			
-Hombres	195	5,5*	2,6 - 8,4
-Mujeres	195	4,1*	1,3 - 6,9
COLON IZQUIERDO			
-Hombres	387	5,4*	3,3 - 7,4
-Mujeres	302	4,5*	2,2 - 6,8
RECTO			
-Hombres	561	1,8*	0,2 - 3,4
-Mujeres	390	-1,8	-3,6 - 0,0
75-84 años			
COLON DERECHO			
-Hombres	102	7,1*	3,0 - 11,3
-Mujeres	157	4,4*	1,3 - 7,6
COLON IZQUIERDO			
-Hombres	176	5,3*	2,3 - 8,4
-Mujeres	174	6,0*	2,9 - 9,2
RECTO			
-Hombres	276	0,3	-1,9 - 2,5
-Mujeres	170	0,8	-2,1 - 3,7

*Estadísticamente significativo

Las diferencias en las tendencias de la incidencia del CCR por sublocalizaciones y grupos de edad podrían ser explicadas en parte por un efecto cohorte. Para ambos géneros el efecto de aumento de las TEE con cada cohorte sucesiva de nacimiento parece más manifiesto en la localización colon que en la localización recto (Figuras 5.28-5.31).

Figura 5.28. Tarragona 1980-97. Cáncer colon en hombres: riesgo generacional. Cohorte de nacimientos entre 1908-12 y 1938-42

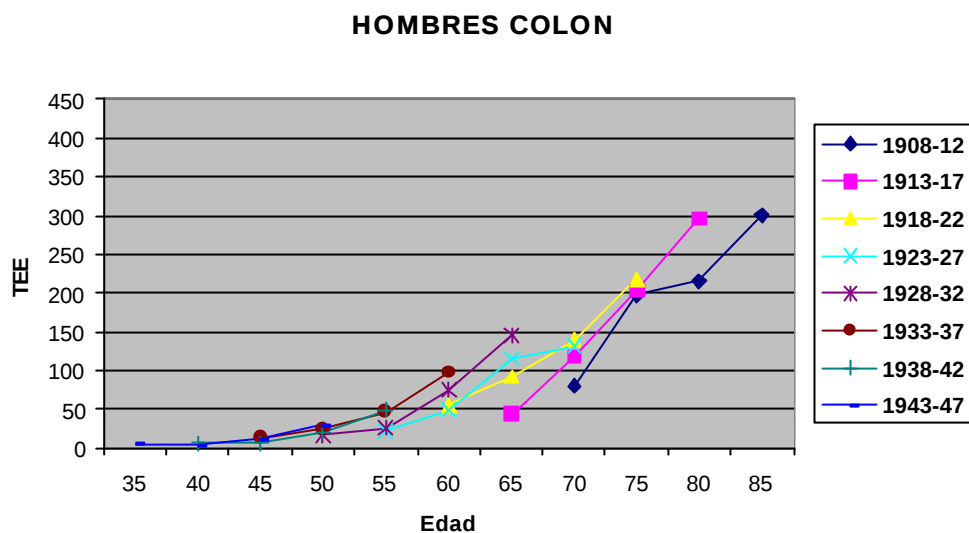


Figura 5.29 Tarragona 1980-97. Cáncer de recto en hombres: riesgo generacional. Cohorte de nacimientos entre 1908-12 y 1938-42

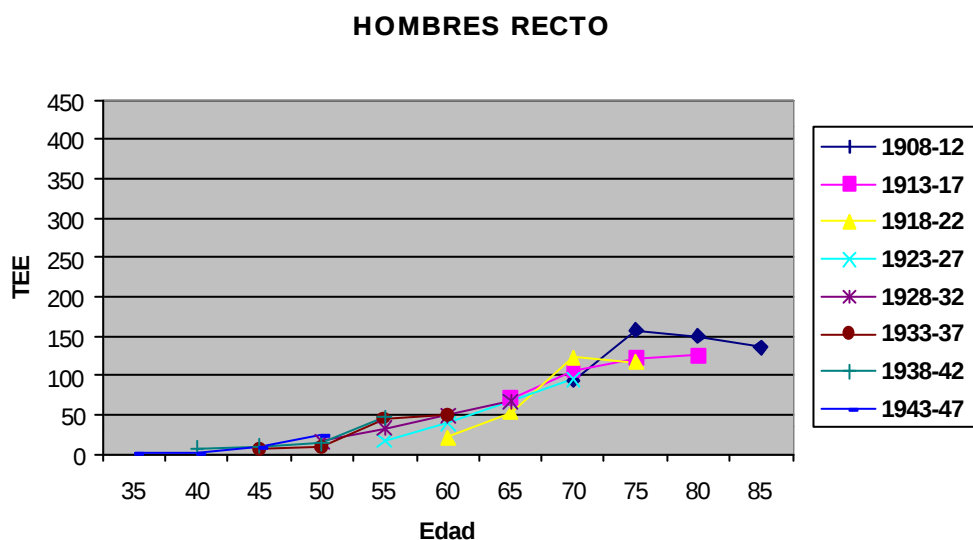


Figura 5.30. Tarragona 1980-97. Cáncer de colon en mujeres: riesgo generacional. Cohorte de nacimientos entre 1908-12 y 1938-42

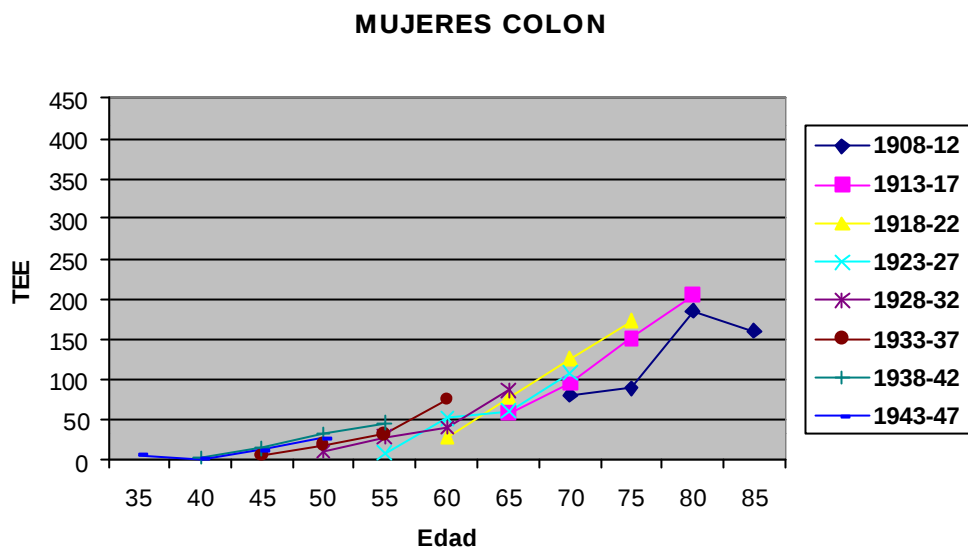
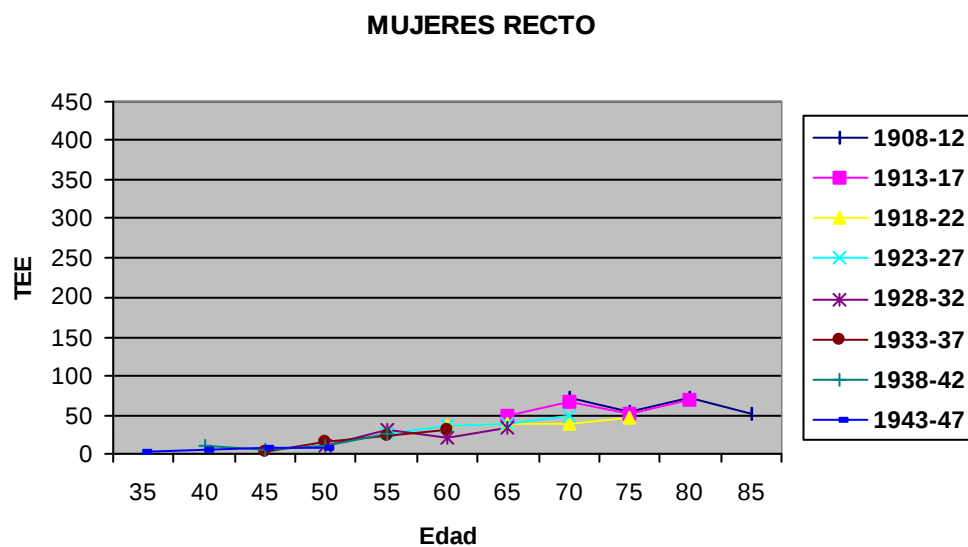


Figura 5.31. Tarragona 1980-97. Cáncer de recto en mujeres: riesgo generacional. Cohorte de nacimientos entre 1908-12 y 1938-42



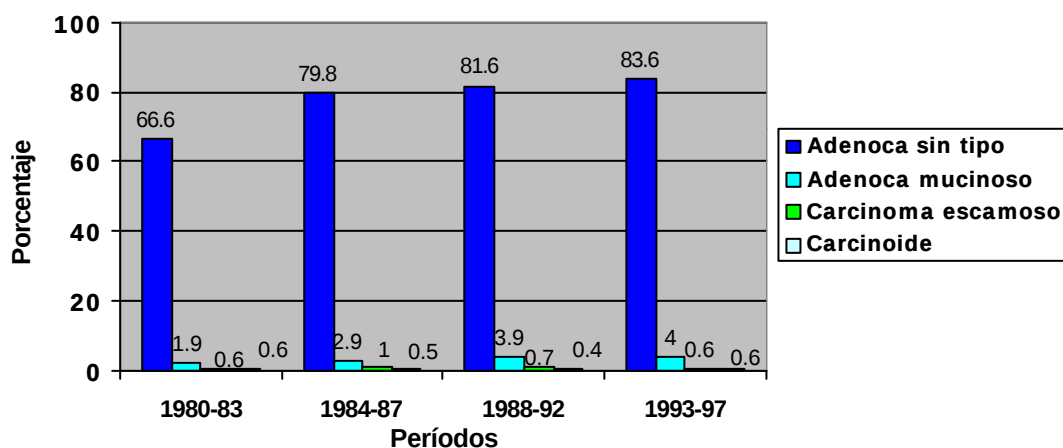
5.3.4. Estudio por histologías

Desde 1980 y hasta 1998 (Tabla 5.40 y Figura 5.32) existe un predominio absoluto de la histología adenocarcinoma sin especificar tipo, que aumenta con el tiempo, fundamentalmente por la disminución del grupo de tumores sin diagnóstico histológico. Otras histologías mucho menos frecuentes, como el adenocarcinoma mucinoso o el carcinoma escamoso se mantienen en porcentajes estables a lo largo de los diferentes períodos, que varían entre el 1,9-4,0% y el 0,6-1,2% respectivamente.

Tabla 5.40. Tarragona 1980-1997. Incidencia de cáncer colorectal por histologías. Evolución por períodos. Promedio anual de casos (N/año) y porcentajes (%).

	1980-83		1984-87		1988-92		1993-97	
	N/año	%	N/año	%	N/año	%	N/año	%
Adenocarcinoma	104	66,6	162	79,8	209	81,6	270	83,6
Adenoca mucinoso	3	1,9	6	2,9	10	3,9	13	4,0
Adenoca céls.anillo sello	2	1,2	1	0,5	2	0,7	2	0,6
Carcinoma de célula pequeña	0		0		0		1	0,3
Ca escamoso y adenoescamoso	1	0,6	2	1,0	2	0,7	4	1,2
Carcinoide	1	0,6	1	0,5	2	0,7	2	0,6
Leiomioma	1	0,6	1	0,5	1	0,4	2	0,6
Sarcoma de Kaposi	0		0		0		1	0,3
Melanoma maligno	0		1	0,5	0		2	0,6
Linfoma	0		0		2	0,7	1	0,3
Tumor inespecífico	12	1,2	7	3,4	5	1,9	3	0,9
Tumor sin diagnóstico histológico	32	20,5	23	11,3	24	9,3	28	8,6
TOTAL	156	100,0	202	100,0	256	100,0	323	100,0

Figura 5.32. Tarragona 1980-97. Evolución por períodos del porcentaje de casos de cáncer colorectal según diferentes histologías. Ambos géneros juntos.



Al calcular los PAC (Tabla 5.41) para cada uno de los subtipos histológicos hay que tener en cuenta el escaso número de casos de otras histologías que no sean adenocarcinoma. Para la histología adenocarcinoma sin especificar tipo, en la cual tenemos 3.586 casos, se observan PAC positivos tanto para hombres como para mujeres, que son estadísticamente significativos (PAC hombres=4,7 (IC 95%: 3,8-5,6); PAC mujeres=3,7 (IC 95%: 2,8-4,7)). También hemos de destacar el caso del adenocarcinoma mucinoso, donde se observa un aumento de la incidencia estadísticamente significativo para hombres (PAC=5,7 (IC 95%: 1,8-9,7)) y mujeres (PAC=4,6 (IC 95%: 0,7-8,6)). Los datos se calculan sobre 203 casos.

Es interesante observar, asimismo, que tanto el tumor con diagnóstico histológico inespecífico como el tumor clínico presentan PAC negativos que son estadísticamente significativos en ambos géneros.

Tabla 5.41. Tarragona 1980-1998. Tendencia de la incidencia de cáncer colorectal por histologías. Porcentaje anual de cambio (PAC) e intervalo de confianza 95 % del PAC (IC95 %). Hombres, mujeres y ambos géneros.

	N	PAC	IC 95 %
Adenocarcinoma sin especificar			
-Hombres	1.997	4,7*	3,8 - 5,6
-Mujeres	1.589	3,7*	2,8 - 4,7
-Ambos géneros	3.586	4,3*	3,6 - 5,0
Adenocarcinoma mucinoso			
-Hombres	104	5,7*	1,8 - 9,7
-Mujeres	99	4,6*	0,7 - 8,6
-Ambos géneros	203	5,2*	2,4 - 8,0
Tumor con diagnóstico histológico			
-Hombres	64	-6,4*	-10,6 - -1,8
-Mujeres	62	-13,9*	18,5 - -9,0
-Ambos géneros	126	-9,9*	-13,0 - -6,7
Tumor clínico			
-Hombres	235	-5,6*	-7,8 - -3,3
-Mujeres	273	-1,7	-3,9 - 0,5
-Ambos géneros	508	-3,5*	-5,1 - -1,9

*Estadísticamente significativo

5.4. Supervivencia del cáncer colorectal en Tarragona

5.4.1. Estudio por géneros

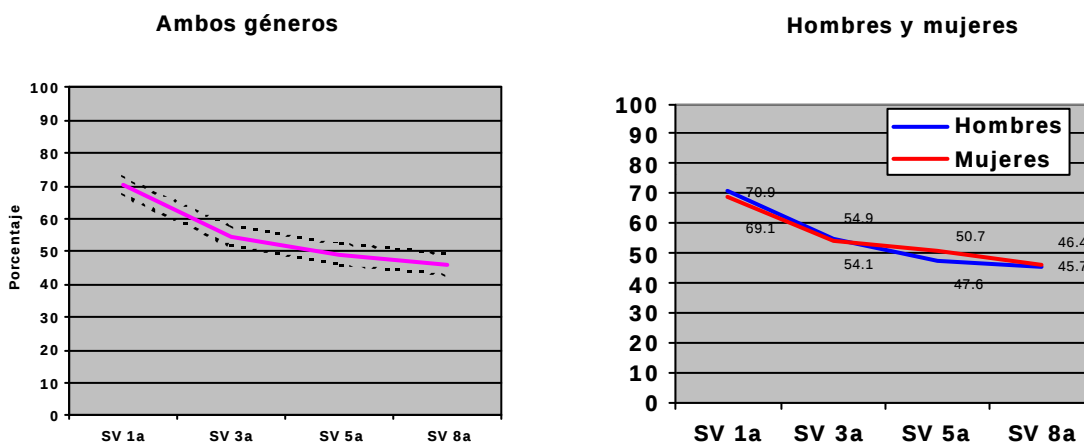
La supervivencia observada a 1 año de los pacientes diagnosticados de CCR en la provincia de Tarragona entre 1990-1994 es de 67,4% y la supervivencia a 5 años de 40,4% (38,8% en hombres y 42,3% en mujeres) (Tabla 5.42).

La supervivencia relativa (SV), según muestran la Tabla 5.42 y Figura 5.33 para ambos géneros juntos, fue de 70,1% (IC95%: 67,6- 72,7) el primer año, 54,6% (IC95%: 51,8- 57,6) a los 3 años, 49,0% (IC95%: 45,9- 52,3) a los 5 años y 45,9% (IC95%: 42,0- 49,2) a los 8 años. Separando por géneros, los valores de SV son muy similares en hombres y mujeres.

Tabla 5.42. Tarragona 1990-1994. Supervivencia observada y relativa a 1, 3, 5 y 8 años de CCR por género.

COLORECTAL	SV 1 a		SV 3 a		SV 5 a		SV 8 a	
	%	IC 95 %	%	IC 95 %	%	IC 95 %	%	IC 95 %
S. observada								
Hombres	67,9	(64,7-71,3)	48,3	(44,9-52,0)	38,8	(35,5-42,4)	32,7	(29,2-36,7)
Mujeres	66,7	(63,1-70,5)	48,8	(45,0-52,9)	42,3	(38,6-46,4)	34,9	(30,6-39,8)
Ambos géneros	67,4	(64,9-69,9)	48,5	(46,0-51,2)	40,4	(37,8-43,0)	33,7	(30,8-36,7)
S. relativa								
Hombres	70,9	(67,5-74,4)	54,9	(51,1-59,0)	47,6	(43,6-52,1)	45,5	(40,6-51,1)
Mujeres	69,1	(65,4-73,1)	54,1	(49,9-58,7)	50,7	(46,2-55,5)	46,5	(40,8-53,0)
Ambos géneros	70,1	(67,6-72,7)	54,6	(51,8-57,6)	49,0	(45,9-52,3)	45,9	(42,0-50,1)

Figura 5.33. Tarragona 1990-1994. Supervivencia relativa a 1, 3, 5 y 8 años de pacientes con cáncer colorectal. Hombres, mujeres y ambos géneros.



Para el CC y el CR por separado tampoco se observan diferencias significativas en la SV entre hombres y mujeres. El CR tiende a presentar una SV1 mayor que el CC (diferencia ns) mientras que a 5 años los valores de SV son similares entre ambas localizaciones (Figuras 5.34 y 5.35).

Figura 5.34. Tarragona 1990-1994. Supervivencia relativa a 1, 3, 5 y 8 años de pacientes con cáncer de colon y de recto . Ambos géneros juntos.

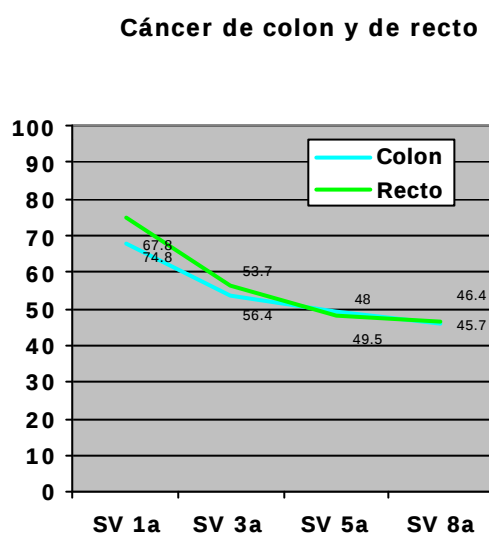
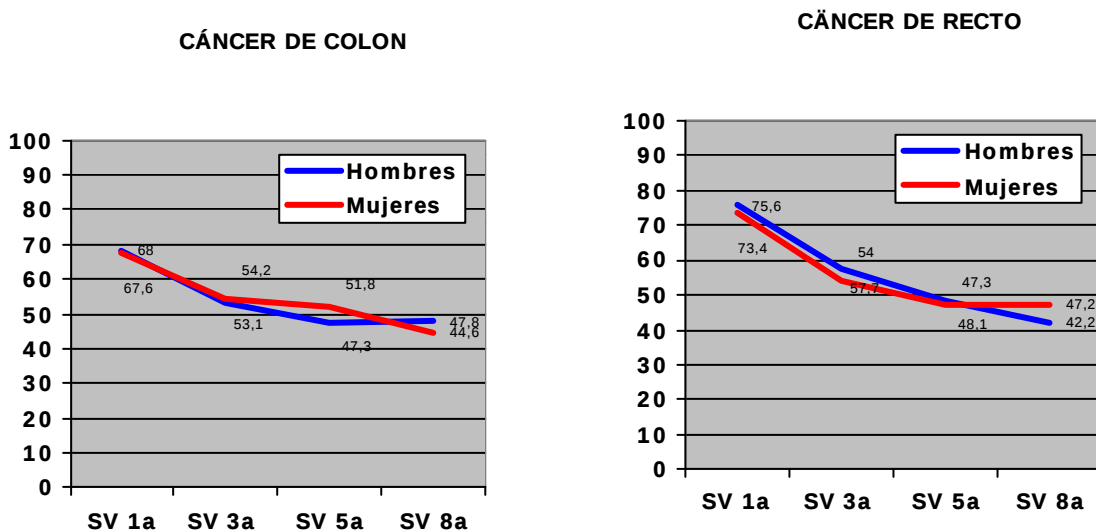


Figura 5.35. Tarragona 1990-1994. Supervivencia relativa a 1, 3, 5 y 8 años de pacientes con cáncer de colon. Hombres, mujeres y ambos géneros.



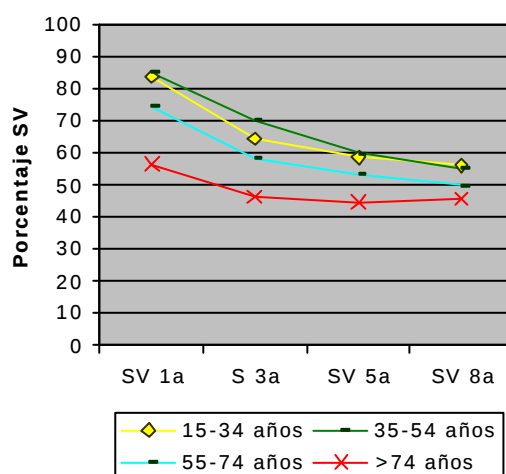
5.4.2. Estudio de la edad

La supervivencia relativa (SV) de los pacientes diagnosticados de CCR en Tarragona durante 1990-1994 para ambos géneros y según los distintos grupos de edad se presenta en la Tabla 5.43 y Figura 5.36. En general, la SV tiende a disminuir con la edad, aunque la única diferencia significativa entre las estimaciones de SV a 1, 3, 5 y 8 años (SV1, SV3, SV5 SV8) se encuentra entre el grupo de mayores de 74 años con respecto al resto para SV1 y SV3.

Tabla 5.43. Tarragona 1990-1994. Supervivencia relativa a 1, 3, 5 y 8 años de pacientes con cáncer colorectal por grandes grupos de edad. Ambos géneros juntos.

	SV 1 a		SV 3 a		SV 5 a		SV 8 a	
	%	IC95 %	%	IC95 %	%	IC95 %	%	IC95 %
15-34 años	83,7	(75,3-93,1)	64,5	(53,9-77,1)	58,5	(47,6-71,8)	56,2	(44,9-70,3)
35-54 años	85,3	(78,6-92,7)	69,9	(61,3-79,7)	59,9	(50,7-70,8)	55,1	(45,3-66,9)
55-74 años	74,5	(70,1-79,2)	58,1	(52,9-63,8)	53,3	(47,7-59,4)	50,0	(42,3-59,2)
>74 años	56,3	(51,7-61,2)	46,4	(41,3-52,3)	44,6	(38,5-51,6)	45,6	(35,5-58,5)

Figura 5.36 Tarragona 1990-1994. Supervivencia relativa a 1, 3, 5 y 8 años de pacientes con cáncer colorectal por grandes grupos de edad. Ambos géneros juntos.



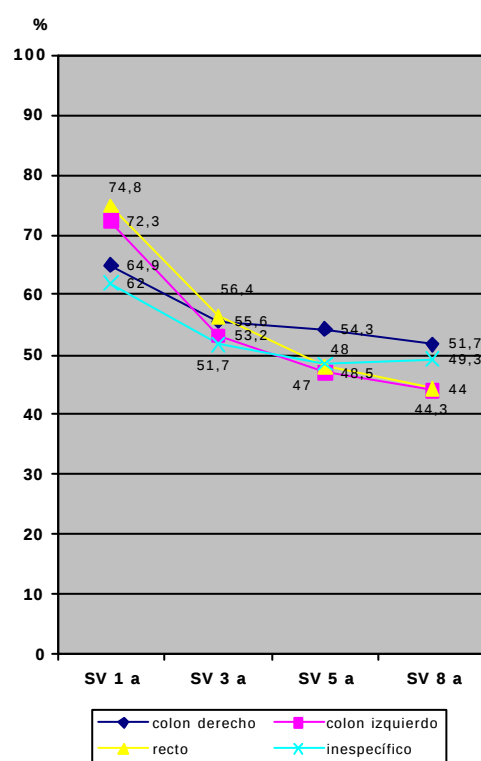
5.4.3. Estudio por sublocalizaciones

La SV de los pacientes diagnosticados de CCR en Tarragona durante el período 1990-1994, según las diferentes sublocalizaciones y para ambos géneros juntos, se presenta en la Tabla 5.43 y Figura 5.37. El cáncer de colon derecho presenta una SV inicial peor que el izquierdo y CR, mientras que éstos presentan una SV a largo plazo peor que el cáncer de colon derecho (diferencias no significativas).

Tabla 5.44. Tarragona 1990-1994. Supervivencia relativa a 1, 3, 5 y 8 años de pacientes con cáncer colorectal por sublocalizaciones. Ambos géneros juntos.

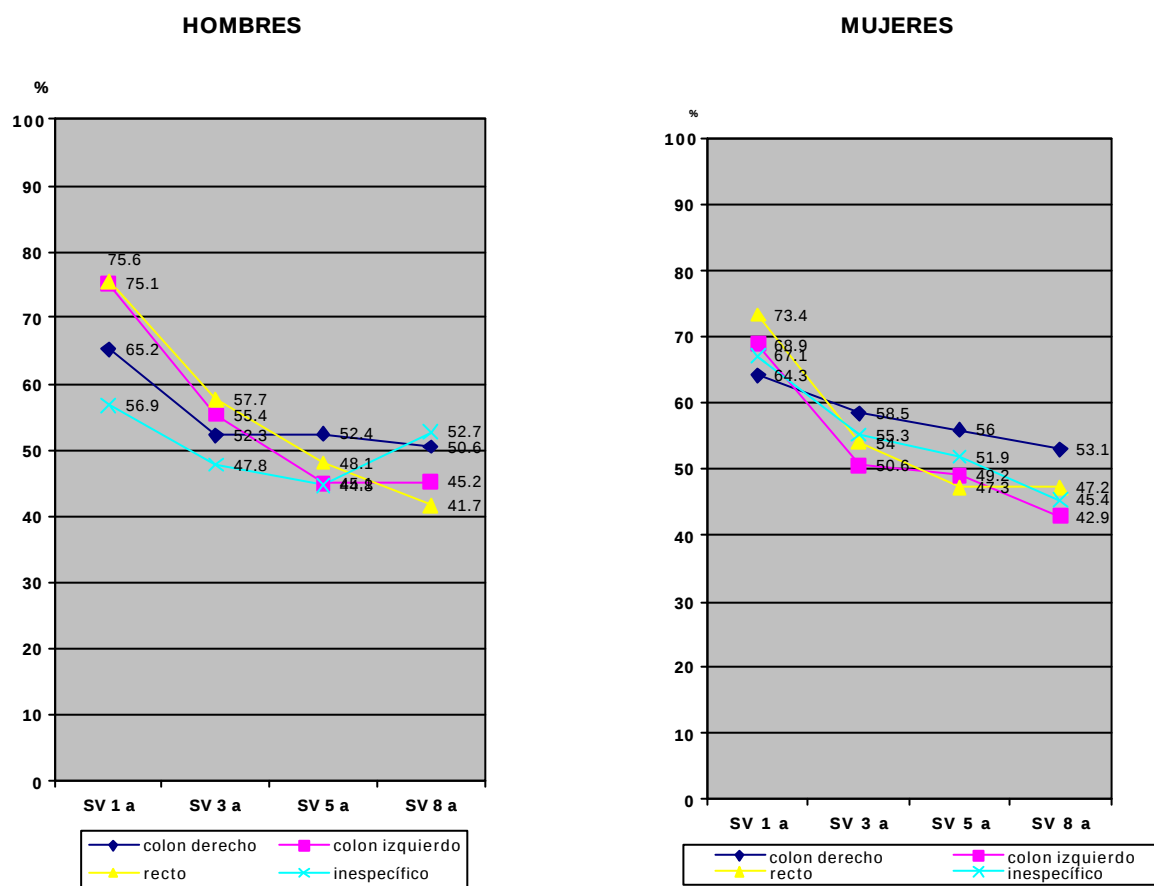
	SV 1 a		SV 3 a		SV 5 a		SV 8 a	
	%	IC 95 %	%	IC 95 %	%	IC 95 %	%	IC 95 %
Colon derecho	64,9	(59,1-71,2)	55,6	(49,1-62,9)	54,3	(47,3-62,3)	51,7	(43,2-61,9)
Colon izquierdo	72,3	(67,9-76,9)	53,2	(48,2-58,7)	47,0	(41,7-53,0)	44,0	(37,5-51,6)
Recto	74,8	(70,6-79,2)	56,4	(51,5-61,7)	48,0	(42,8-53,7)	44,3	(38,3-51,1)
Inespecífico	62,0	(55,8-69,0)	51,7	(45,0-59,5)	48,5	(41,3-56,9)	49,3	(39,2-62,1)

Figura 5.37. Tarragona 1990-1994. Supervivencia relativa a 1, 3, 5 y 8 años de pacientes con cáncer colorectal por sublocalizaciones. Ambos géneros juntos.



Por géneros, las curvas de supervivencia de hombres y mujeres para cada sublocalización no muestran diferencias significativas, aunque parece que el género femenino tiende a presentar una mayor supervivencia a 5 años para el cáncer de colon derecho e izquierdo (Figura 5.38).

Figura 5.38 Tarragona 1990-1994. Supervivencia relativa a 1, 3, 5 y 8 años de pacientes con cáncer colorectal por sublocalizaciones. Hombres y mujeres.



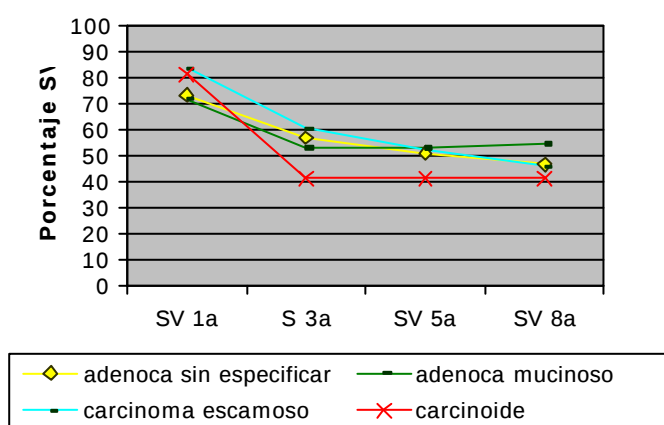
5.4.4. Estudio por histologías

Los datos de SV de los pacientes diagnosticados de CCR durante 1990-1994 según el tipo histológico se muestran en la Tabla 5.45 y Figura 5.39. Excepto el adenocarcinoma sin especificar tipo (ASE), el resto de tipos histológicos presentan pocos casos para el seguimiento por lo que los intervalos de confianza para las estimaciones de la supervivencia relativa son muy amplios. El ASE presenta una SV1=73,6% (IC95%: 70,8-76,4), una SV3=57,1% (IC95%= 53,9-60,5), una SV5=51,2% (IC95%: 47,7-54,9) y una SV8=46,8 (IC95%: 42,2-51,9).

Tabla 5.45. Tarragona 1990-1994. Supervivencia relativa a 1, 3, 5 y 8 años de cáncer colorectal por histologías. Ambos géneros.

	SV 1a		SV 3a		SV 5a		SV 8a	
	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%
Adenoca.sin espec	73,6	(70,8-76,4)	57,1	(53,9-60,5)	51,2	(47,7-54,9)	46,8	(42,2-51,9)
Adenoca mucinoso	72,1	(60,2-86,5)	53,3	(39,3-72,4)	53,3	(39,3-72,4)	54,8	(38,8-77,2)
Ca. escamoso	83,8	(65,0-100,)	60,6	(37,5-97,7)	52,8	(30,0-93,1)	46,0	(22,5-94,1)
Carcinoide	81,5	(52,6-100,)	41,5	(14,2-100,)	41,5	(14,2-100,)	41,5	(14,2-100,)
GLOBAL CCR	70,1	(67,6-72,7)	54,6	(51,8-57,6)	49,0	(45,9-52,3)	45,9	(42,0-50,1)

Figura 5.39. Tarragona 1990-1994. Supervivencia relativa a 1, 3, 5 y 8 años de pacientes con cáncer colorectal por grandes grupos de edad. Ambos géneros juntos.



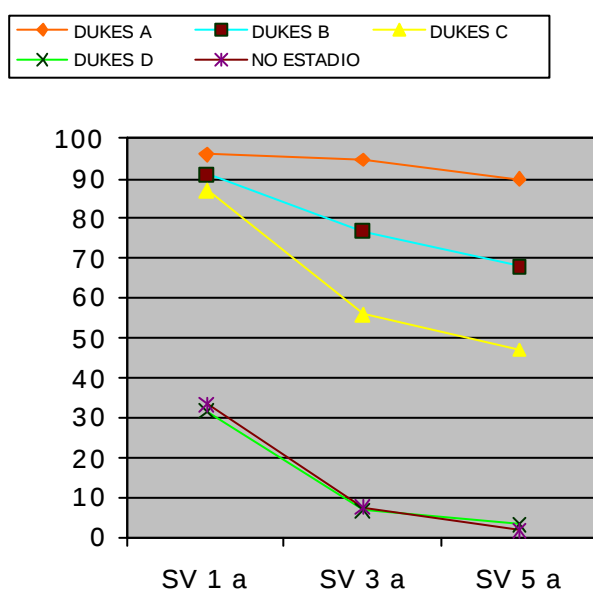
5.4.5. Estudio por estadios

El estudio por estadios de los pacientes diagnosticados de CCR durante los años 1996 y 1997, y seguidos durante 5 años muestra que la supervivencia relativa disminuye conforme aumenta el estadio (Tabla 5.46 y Figura 5.40). Los casos no estadiados tienen una supervivencia muy similar a los Dukes D.

Tabla 5.46. Tarragona, 1996-1997. Supervivencia relativa a 1, 3, y 5 años de cáncer colorectal por estadios. Ambos géneros juntos.

	SV 1 a		SV 3 a		SV 5a	
	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%
DUKES A	96,1	(90,4-102,)	94,7	(85,5-104,)	89,9	(77,4-104,)
DUKES B	91,0	(85,9-96,5)	77,0	(69,3-85,7)	68,1	(58,5-79,3)
DUKES C	86,9	(81,4-92,8)	55,9	(48,1-65,0)	47,0	(38,9-56,8)
DUKES D	31,8	(24,8-40,7)	7,0	(3,7-13,1)	3,4	(1,3-9,0)
Inespecífico	33,4	(23,1-48,2)	7,6	(3,0-19,6)	2,0	(0,3-14,0)
TOTAL CCR	71,4	(67,7-75,3)	50,4	(46,1-55,0)	43,2	(38,6-48,3)

Figura 5.40. Tarragona, 1996-1997. Supervivencia relativa a 1, 3, y 5 años de cáncer colorectal por estadios. Ambos géneros juntos.

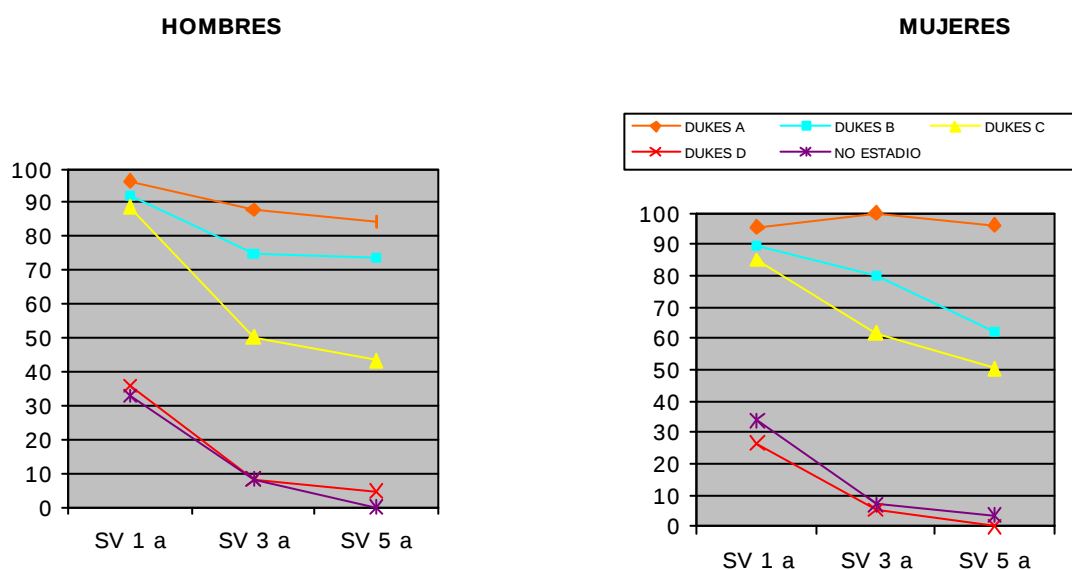


Por géneros y estadios (Tabla 5.47 y Figura 5.41), los valores de SV presentan curvas similares para hombres y mujeres por separado.

Tabla 5.47. Tarragona, 1996-1997. Supervivencia relativa a 1, 3, y 5 años de cáncer colorectal por estadios.

	SV 1 a		SV 3 a		SV 5a	
	%	IC95 %	%	IC95 %	%	IC95 %
DUKES A						
Hombres	96,4	(88,8-103,)	87,8	(73,9-104,)	84,4	(67,4-105,)
Mujeres	95,5	(87,4-103,)	101,9	(91,6-113,)	96,1	(79,0-117,)
DUKES B						
Hombres	91,8	(85,2-98,9)	74,7	(64,4-86,5)	73,5	(61,9-87,2)
Mujeres	89,7	(81,7-98,3)	79,8	(68,6-92,9)	62,0	(47,5-80,8)
DUKES C						
Hombres	88,6	(81,2-96,6)	50,1	(39,4-63,6)	43,4	(32,4-58,1)
Mujeres	85,0	(77,0-93,8)	61,6	(50,8-74,5)	50,5	(39,4-64,8)
DUKES D						
Hombres	35,8	(26,5-48,3)	8,2	(3,8-17,7)	4,7	(1,5-14,2)
Mujeres	26,6	(17,4-40,6)	5,4	(1,8-16,2)	0,0	
Inespecífico						
Hombres	32,9	(19,1-56,9)	8,2	(2,1-31,2)	0,0	
Mujeres	33,9	(20,6-55,9)	7,0	(1,8-26,7)	3,6	(0,5-24,4)
TOTAL Colorectal ambos géneros	71,4	(67,7-75,3)	50,4	(46,1-55,0)	43,2	(38,6-48,3)

Figura 5.41. Tarragona, 1996-1997. Supervivencia relativa a 1, 3, y 5 años de cáncer colorectal por estadios.



A continuación se muestran los resultados del estudio de la SV por estadios y grupos de edad (Tabla 5.48 y Figura 5.42). Los mayores de 74

años presentan una SV a 5 años menor con respecto a los más jóvenes para cada estadio, siendo la diferencia mayor para los estadios B y C de Dukes. Según el modelo de riesgos proporcionales de Cox el estadio y la edad son las dos variables que más influyen de la SV (Tabla 5.49).

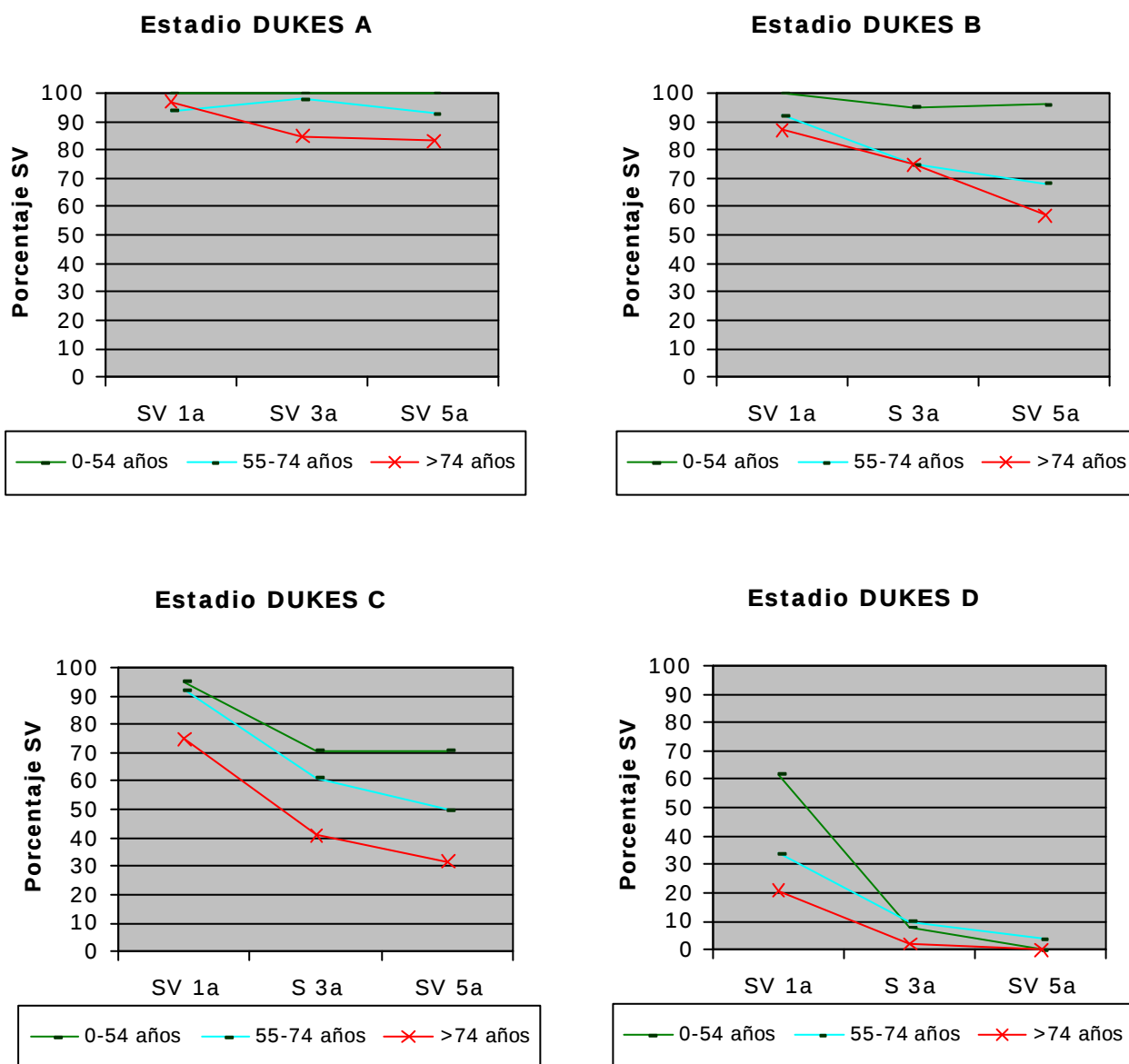
Tabla 5.48. Tarragona, 1996-1997. Supervivencia relativa a 1, 3, y 5 años de cáncer colorectal por estadios y grupos de edad.

	SV1	IC95%	SV3	IC95%	SV5	IC95%
DUKES A						
0-54	100,4	(100,4-100,4)	101,3	(101,3-101,3)	102,6	(102,6-102,6)
55-74	94,2	(86,9-101,1)	98,5	(91,0-105,8)	93,1	(80,1-108,1)
>74	97,1	(86,6-107,6)	85,6	(64,7-113,2)	83,1	(54,4-126,8)
DUKES B						
0-54	100,4	(100,4-100,4)	95,0	(84,9-100,6)	96,0	(85,9-101,7)
55-74	92,0	(85,7-98,7)	74,7	(64,8-86,0)	68,3	(57,1-81,8)
>74	87,2	(77,2-98,5)	75,7	(61,0-93,9)	57,5	(37,9-87,3)
DUKES C						
0-54	95,2	(86,1-100,2)	70,7	(53,1-94,2)	71,4	(53,6-95,1)
55-74	92,0	(86,2-98,2)	61,5	(51,7-73,1)	50,7	(40,2-63,9)
>74	75,3	(63,6-89,6)	41,4	(27,8-61,6)	32,3	(18,6-55,9)
DUKES D						
0-54	61,8	(40,2-95,0)	7,8	(1,2-51,3)	0,0	
55-74	34,0	(24,9-46,6)	9,6	(4,8-19,5)	4,4	(1,4-13,3)
>74	20,8	(11,9-36,4)	2,5	(0,4-17,4)	0,0	

Tabla 5.49. Tarragona, 1996-1997. Modelo de riesgos proporcionales de Cox para la supervivencia del cáncer colorectal.

Variables	Exp(b)	IC95 % Exp(b)	Sig.
1-Edad	1,037	1,027 - 1,046	0,000
2-Sublocalización			0,067
Inespecífico	1,000		
Colon derecho	0,926	0,500 – 1,718	0,809
Colon izquierdo	0,720	0,390 – 1,329	0,294
Recto	0,673	0,370 – 1,225	0,196
3-Estadio			0,000
Inespecífico	1,000		
Dukes A	0,071	0,044 – 0,115	0,000
Dukes B	0,126	0,093 – 0,170	0,000
Dukes C	0,225	0,173 – 0,294	0,000
Dukes D	0,805	0,572 – 1,131	0,211
4-Género			0,646
Hombre	1,000		
Mujer	0,954	0,780 – 1,167	0,646

Figura 5.42. Tarragona 1990-1994. Supervivencia relativa a 1, 3 y 5 años de pacientes con CCR por grandes grupos de edad y estadio. Ambos géneros juntos.

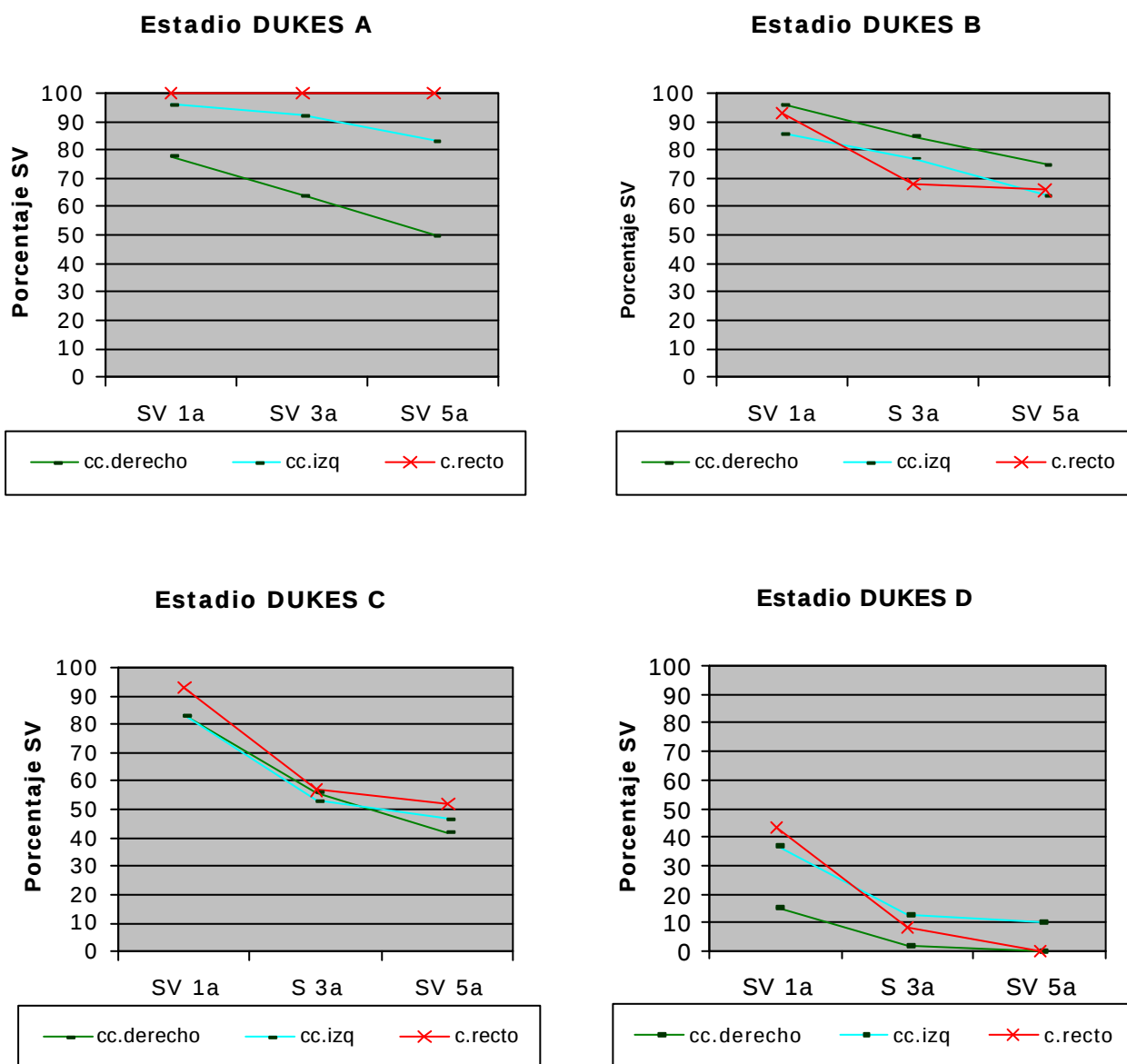


Por estadios y sublocalizaciones (Tabla 5.50, Figura 5.43) no se observan diferencias estadísticamente significativas en la SV5 entre el cc.derecho, el cc.izquierdo y el CR para cada estadio. Sin embargo llama la atención la baja SV5 del cc.derecho para el estadio Dukes A y la alta SV5 para el estadio Dukes B con respecto a las otras sublocalizaciones. Hay que tener en cuenta que la casuística del estudio por estadios corresponde sólo a los años 1996-97 (653 casos de CCR)

Tabla 5.50. Tarragona, 1996-1997. Supervivencia relariva a 1, 3, y 5 años de cáncer colorectal por estadiós y sublocalizaciones.

	SV1	IC95%	SV3	IC95%	SV5	IC95%
DUKES A						
Colon derecho	77,9	(56,6-103,)	63,7	(38,1-106,)	49,6	(23,1-106,)
Colon izquierdo	96,5	(88,3-103,)	91,6	(77,2-108,)	83,5	(63,4-109,)
Recto	100,5	(95,2-103,)	106,2	(96,0-116,)	106,7	(92,6-123,)
DUKES B						
Colon derecho	95,9	(87,7-104,)	85,0	(71,2-101,)	75,4	(57,7-98,5)
Colon izquierdo	86,3	(77,8-95,8)	76,7	(65,4-89,9)	63,9	(49,7-82,1)
Recto	92,8	(84,2-102,)	67,8	(53,7-85,5)	65,7	(50,1-86,0)
DUKES C						
Colon derecho	82,8	(71,3-96,2)	56,5	(41,7-76,6)	41,7	(27,5-63,4)
Colon izquierdo	83,1	(73,6-94,0)	53,6	(41,4-69,5)	47,1	(34,5-64,2)
Recto	93,2	(86,1-100,)	57,1	(45,0-72,4)	51,7	(38,9-68,8)
DUKES D						
Colon derecho	14,8	(7,5-29,5)	2,2	(0,3-15,5)	0,0	
Colon izquierdo	37,1	(25,7-53,7)	13,3	(6,3-28,2)	10,1	(4,0-25,9)
Recto	43,8	(30,8-62,4)	7,7	(2,6-23,1)	0,0	

Figura 5.43. Tarragona 1990-1994. Supervivencia relativa a 1, 3 y 5 años de pacientes con CCR por sublocalizaciones y estadio. Ambos géneros juntos.



5.5. Tendencias de la supervivencia del cáncer colorectal en Tarragona.

5.5.1. Estudio por género

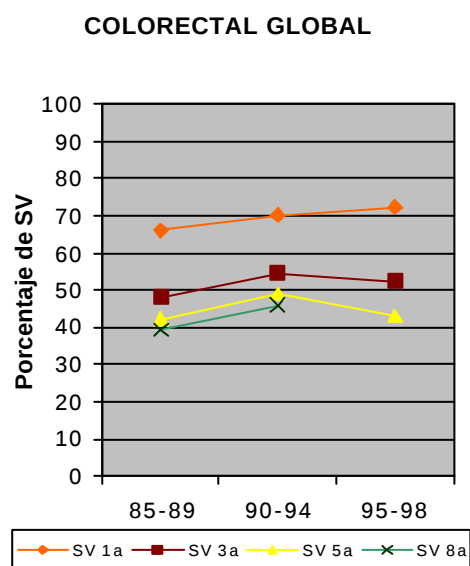
Los datos de supervivencia relativa (SV) de los pacientes diagnosticados de CCR en Tarragona desde 1985 hasta 1998 por períodos se muestran en la Tabla 5.51 y Figura 5.44 para ambos géneros juntos. Al comparar los valores de SV del primer período (1985-1989) con los del siguiente período (1990-1994) existe una tendencia al aumento tanto de la SV1 como de la SV5, aunque este aumento sólo es estadísticamente significativo para la SV5 ($p<0,022$). Por otra parte, al comparar los datos del período 1990-94 con los de 1995-98 parece existir una tendencia al aumento de SV1, una estabilización de SV3 y una disminución de SV5, cambios que no son estadísticamente significativos.

Tabla 5.51. Tarragona 1985-1998. Evolución de la supervivencia relativa a 1, 3, 5 y 8 años del cáncer colorectal por períodos . Ambos géneros juntos.

	1985-89		1990-94		1995-98	
	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%
SV 1 año	66,1	(63,2-69,2)	70,1	(67,6-72,7)	72,2	(69,4-75,0)
SV 3 años	48,0	(44,7-51,4)	54,6	(51,8-57,6)	52,5	(48,5-56,9)
SV 5 años	42,1	(38,8-45,8)	49,0	(45,9-52,3)	43,2*	(38,6-48,3)
SV 8 años	39,3	(35,8-43,2)	45,9	(42,0-50,1)		

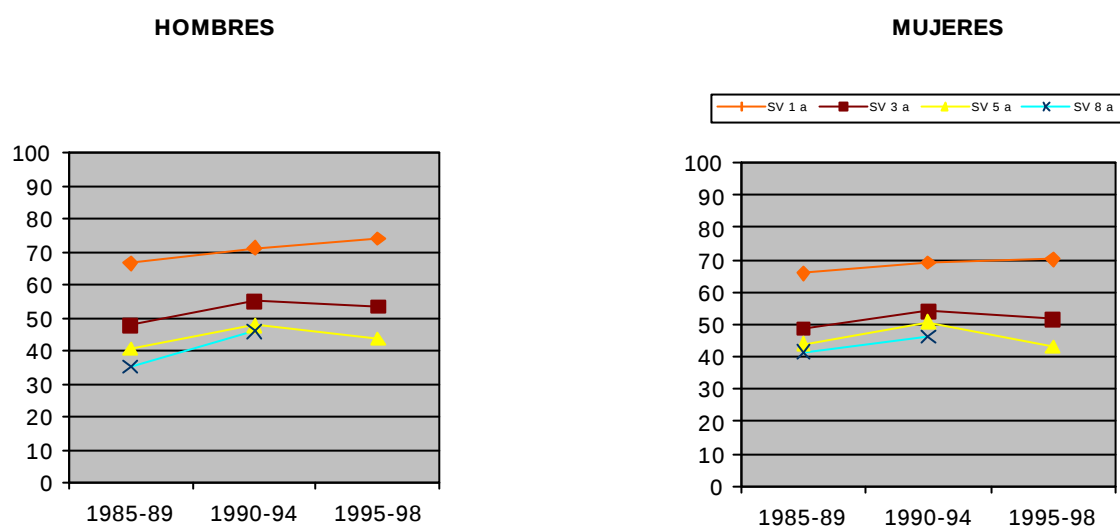
*Datos del período 1996-97 exclusivamente

Figura 5.44. Tarragona 1985-1998. Evolución de la SV a 1, 3, 5 y 8 años del cáncer colorectal por períodos. Ambos géneros juntos.



Por géneros, no existe una diferencia significativa en la evolución de las supervivencias entre hombres y mujeres (Figura 5.45). La SV a 1 año aumenta desde 1985 hasta 1998 mientras que la SV5 parecía haber aumentado de 1985-89 a 1990-94 pero en el siguiente período (1996-97) no sigue aumentando.

Figura 5.45. Tarragona 1985-1998. Evolución de la supervivencia relativa a 1, 3, 5 y 8 años de pacientes con cáncer colorectal . Hombres y mujeres.



5.5.2. Estudio de la edad

La evolución de la SV desde 1985 hasta 1998 según los diferentes grupos de edad se muestran en la Tabla 5.52 y Figura 5.46. Se ha de tener en cuenta que la división de los datos en diferentes grupos hace que cada uno de ellos presenta pocos casos por lo que los intervalos de confianza de las estimaciones de la SV son muy amplias y es difícil poder obtener diferencias significativas. Parece que el grupo de 55-74 años muestra una tendencia a un aumento mayor de las SV1 y SV3 que el resto de los grupos, pero las diferencias no son significativas.

Tabla 5.52. Tarragona 1985-1998. Evolución por períodos de la supervivencia relativa a 1 año de cáncer colorectal por grandes grupos de edad. Ambos géneros juntos.

SV 1 año	1985-89		1990-94		1995-98	
	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%
15-34 años	81,5	(70,7-94,0)	83,7	(75,3-93,1)	82,6	(71,5-95,3)
35-54 años	77,5	(68,2-88,0)	85,5	(78,8-92,7)	85,3	(78,0-93,3)
55-74 años	67,5	(62,6-72,7)	75,3	(71,2-79,7)	75,6	(71,1-80,4)
>74 años	56,3	(50,8-62,4)	56,4	(51,8-61,3)	61,0	(56,0-66,5)

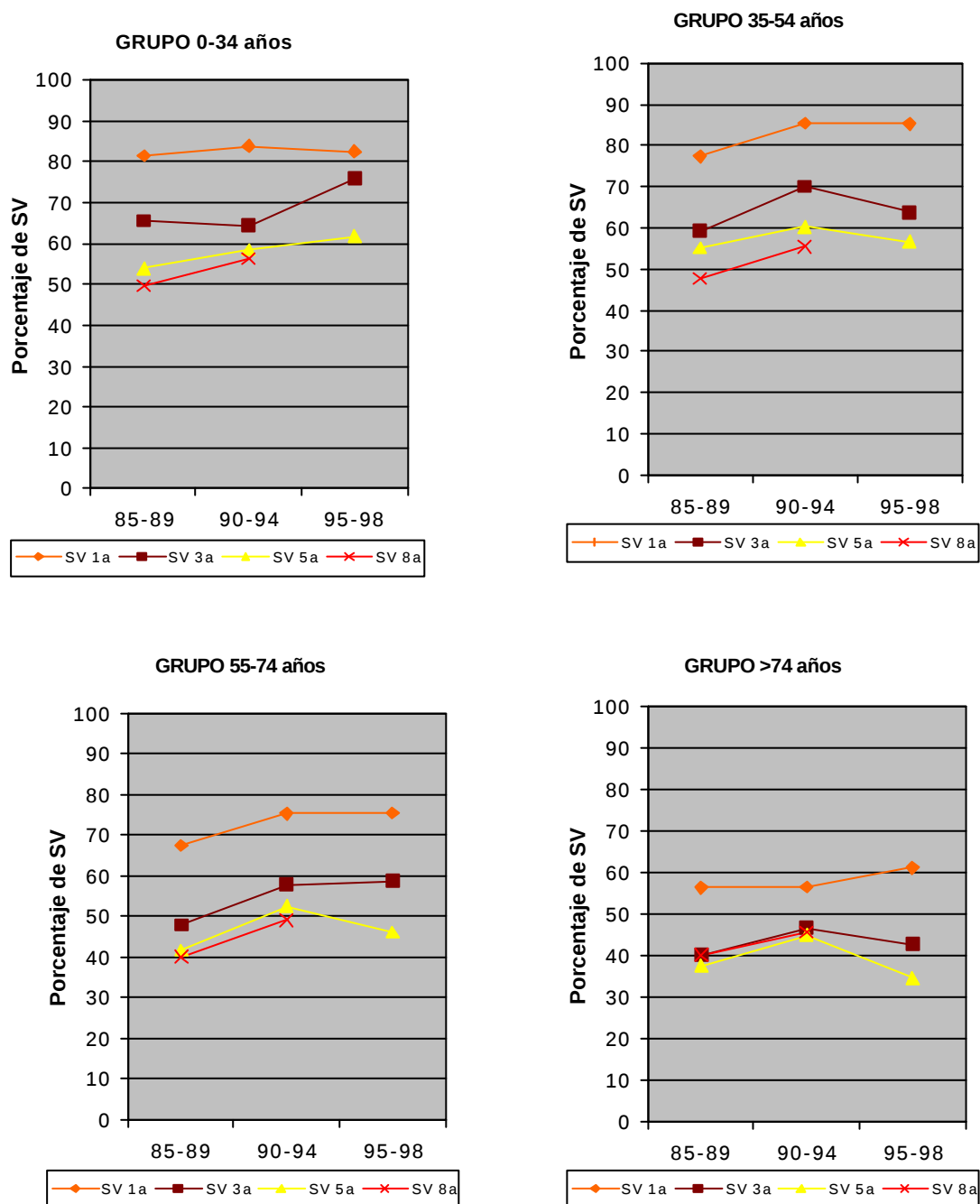
SV 3 años	1985-89		1990-94		1995-98	
	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%
15-34 años	65,4	(52,5-81,4)	64,5	(53,9-77,1)	75,8	(62,6-91,7)
35-54 años	59,3	(48,7-72,3)	70,2	(61,6-79,9)	63,9	(51,4-79,4)
55-74 años	47,9	(42,7-53,9)	57,9	(53,0-63,3)	58,7	(52,3-65,9)
>74 años	40,0	(34,1-46,9)	46,6	(41,4-52,4)	42,8	(35,2-52,1)

SV 5 años	1985-89		1990-94		1996-97	
	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%
15-34 años	53,8	(40,7-71,1)	58,5	(47,6-71,8)	61,6*	(50,4 - 75,3)
35-54 años	55,3	(44,6-68,6)	60,3	(51,1-71,1)	56,7*	(44,7 - 71,8)
55-74 años	41,7	(36,3-48,0)	52,6	(47,4-58,5)	46,1*	(40,2 - 52,9)
>74 años	37,5	(30,9-45,5)	44,7	(38,6-51,7)	34,5*	(25,9 - 45,9)

*Datos del período 1996-97 exclusivamente

SV 8 años	1985-89		1990-94	
	%	IC95%	%	IC95%
15-34 años	49,6	(36,5-67,3)	56,2	(44,9-70,3)
35-54 años	47,7	(37,0-61,6)	55,4	(45,6-67,2)
55-74 años	39,9	(34,0-46,9)	49,1	(41,8-57,6)
>74 años	39,9	(31,4-50,7)	45,7	(35,6-58,7)

Figura 5.46. Tarragona 1985-1998. Evolución de la supervivencia relativa a 1, 3, 5 y 8 años de pacientes con cáncer colorectal por grupos de edad.



5.5.3. Estudio por sublocalizaciones

El estudio de la evolución de la supervivencia relativa desde 1985 y hasta 1998 del CCR por sublocalizaciones muestra que, para todas las sublocalizaciones, en ambos géneros juntos (Tabla 5.53 y Figura 5.47), no hay un aumento o disminución estadísticamente significativos de la supervivencia a 3, 5 y 8 años. La SV1 para el cc.derecho y el cc.izquierdo tampoco muestra cambios significativos, mientras que la SV1 para el CR aumentó significativamente del período 1985-89 al 1995-98 ($p<0,036$).

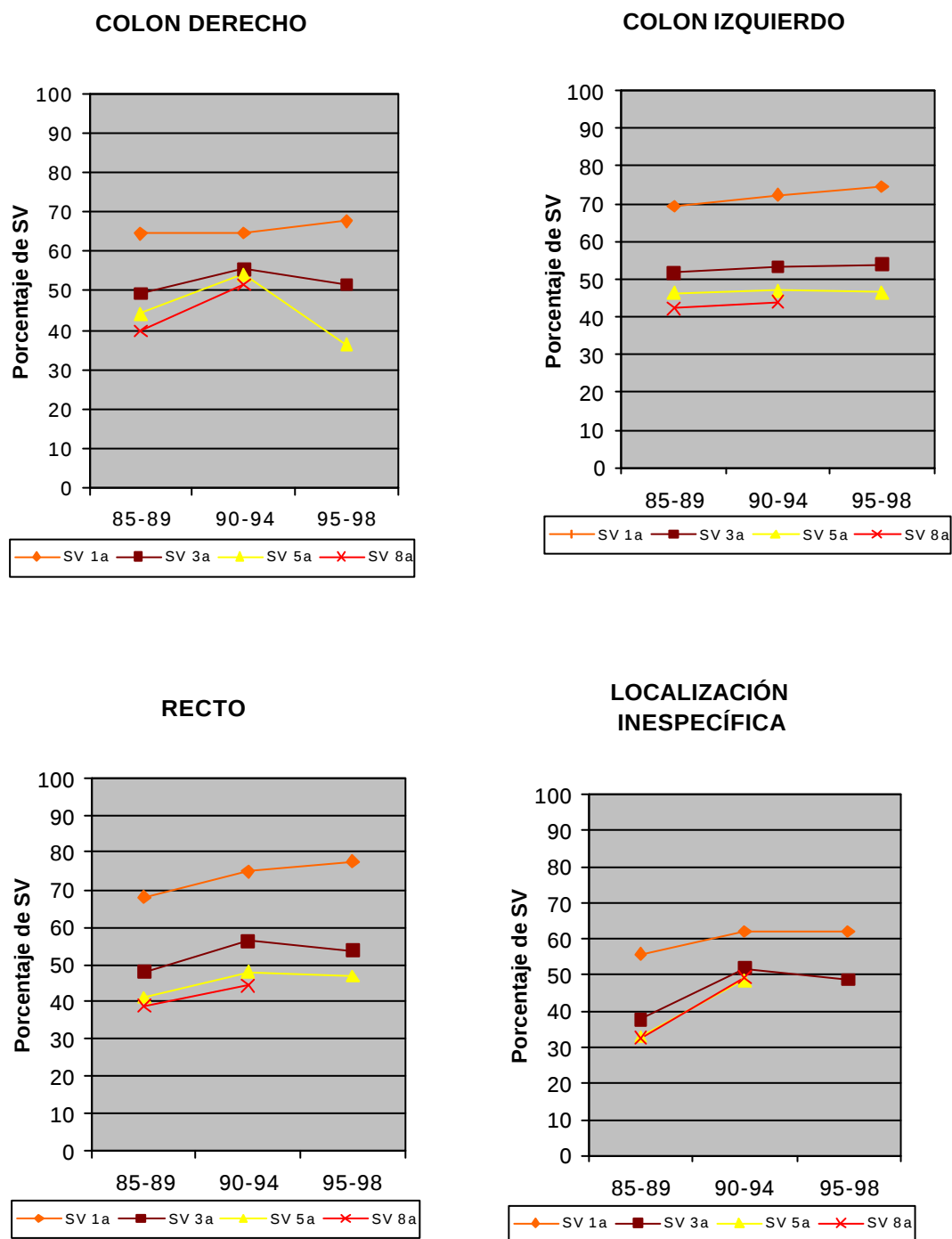
Destaca el hecho de que la SV5 del cc.derecho parece a aumentar del período 1985-89 al 1990-94, pero que en el período siguiente (1995-98) parece disminuir bruscamente. Las diferencias no son estadísticamente significativas, sin embargo.

Tabla 5.53. Tarragona 1985-1998. Evolución de la supervivencia relativa a 1, 3, 5 y 8 años del cáncer colorectal por sublocalizaciones. Ambos géneros juntos

	1985-89		1990-94		1995-98	
	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%
SV 1 año						
Colon der	64,5	(57,2-72,8)	64,9	(59,1-71,2)	67,8	(61,8-74,5)
Colon izq	69,3	(64,0-75,1)	72,3	(67,9-76,9)	74,5	(69,8-79,6)
Recto	67,9	(63,4-72,7)	74,8	(70,6-79,2)	77,6	(73,1-82,4)
Inespecífico	55,7	(48,0-64,6)	62,0	(55,8-69,0)	61,9	(54,5-70,4)
SV 3 años						
Colon der	49,4	(41,6-58,6)	55,6	(49,1-62,9)	51,7	(43,7-61,3)
Colon izq	51,6	(45,7-58,2)	53,2	(48,2-58,7)	53,9	(46,7-62,2)
Recto	48,0	(43,0-53,5)	56,4	(51,5-61,7)	53,8	(46,8-61,8)
Inespecífico	37,6	(30,1-47,0)	51,7	(45,0-59,5)	48,8	(39,4-60,3)
SV 5 años						
Colon der	44,2	(36,1-54,2)	54,3	(47,3-62,3)	36,6*	(28,2-47,4)
Colon izq	46,2	(40,1-53,3)	47,0	(41,7-53,0)	46,5*	(39,1-55,3)
Recto	41,3	(36,2-47,1)	48,0	(42,8-53,7)	46,8*	(39,4-55,7)
Inespecífico	32,9	(25,5-42,3)	48,5	(41,3-56,9)	---	---
SV 8 años						
Colon der	40,0	(31,7-50,5)	51,7	(43,2-61,9)		
Colon izq	42,4	(36,0-50,1)	44,0	(37,5-51,6)		
Recto	39,0	(33,6-45,3)	44,3	(38,3-51,1)		
Inespecífico	32,7	(24,7-43,2)	49,3	(39,2-62,1)		

*Datos del período 1996-97 exclusivamente

Figura 5.47. Tarragona 1985-1998. Evolución de la supervivencia relativa a 1, 3, 5 y 8 años de pacientes con cáncer colorectal por sublocalizaciones. Ambos géneros juntos.



5.5.4. Estudio por histologías

El estudio de la evolución de la supervivencia relativa del CCR desde 1985 hasta 1998 por histologías se refleja en la Tabla 5.54 y Figura 5.48. Dado que la gran mayoría de casos (>80%) en todos los períodos son de histología “adenocarcinoma no especificado” y el resto de tipos histológicos es muy minoritario, el estudio de la evolución de la supervivencia para estos grupos minoritarios no ofrece unos resultados fiables.

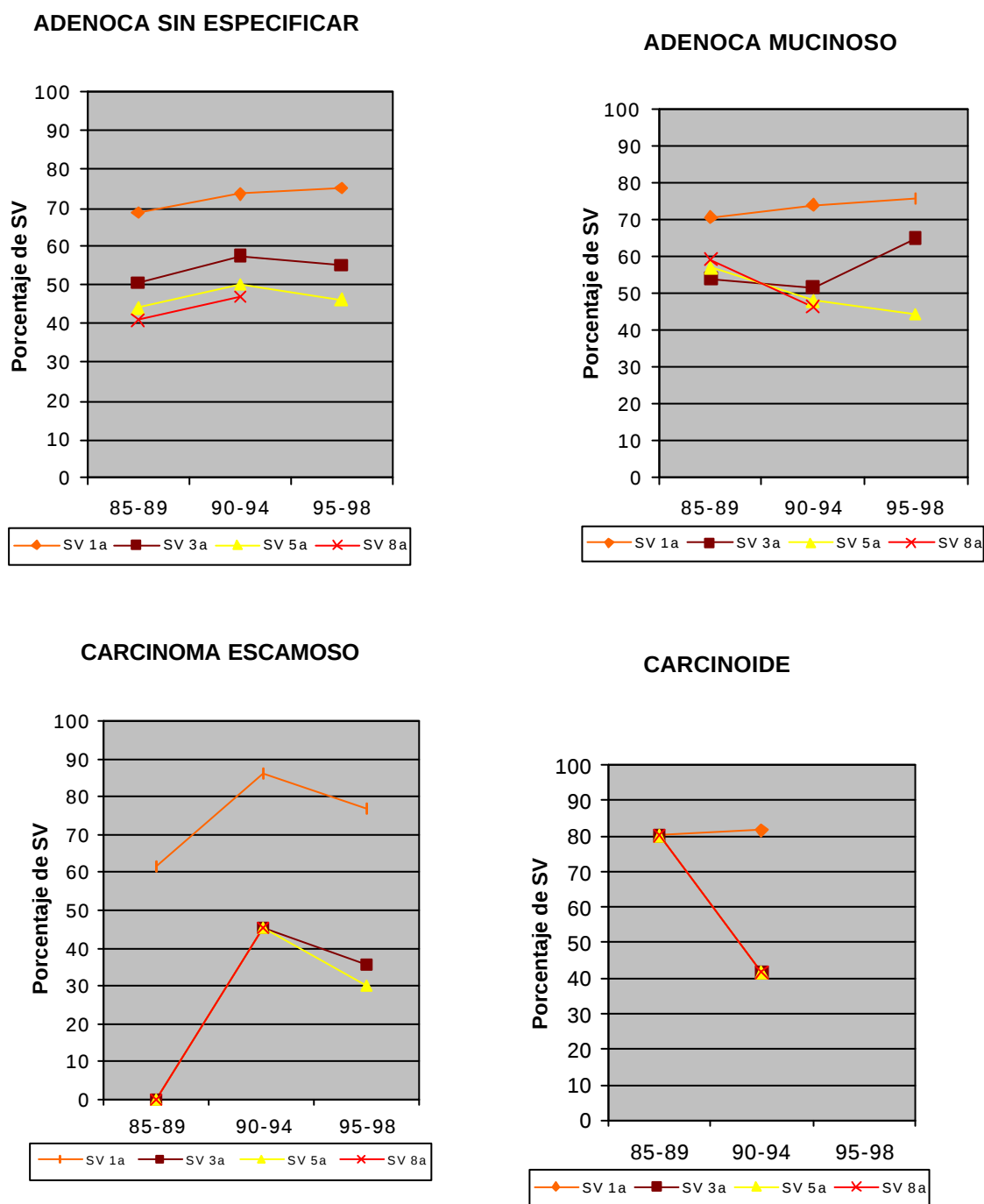
Se puede afirmar que la SV1 del adenocarcinoma sin especificar ha aumentado significativamente desde el período 1985-89 al 1995-98 ($p < 0,03$). La SV3 parece que tiende también a aumentar, aunque este cambio no es significativo, y la SV5 parece quedarse estabilizada.

Tabla 5.54. Tarragona 1990-1994. Evolución de la supervivencia relativa a 1, 3, 5 y 8 años de cáncer colorectal por histologías. Ambos géneros juntos

	1985-89		1990-94		1995-98	
	%	IC95%	%	IC95%	%	IC95%
SV 1 año						
Adenoca sin especificar	68,8	(65,6-72,2)	73,5	(69,8-77,3)	75,2	(72,3-78,2)
Adenoca mucinoso	70,6	(54,6-91,2)	73,9	(60,7-89,9)	75,8	(63,3-90,7)
Ca. escamoso	61,4	(30,0-102,)	85,9	(63,5-100,2)	76,7	(52,0-107,)
Carcinoide	80,2	(51,7-100,)	81,5	(52,6-101,)	--	
SV 3 años						
Adenoca sin especificar	50,7	(47,1-54,5)	57,6	(53,3-62,2)	55,1	(50,7-59,9)
Adenoca mucinoso	53,9	(36,7-79,2)	51,5	(36,7-72,2)	64,9	(48,8-86,4)
Ca. escamoso	--		45,2	(19,2-105,1)	35,7	(8,1-120,)
Carcinoide	80,2	(51,7-100,)	41,5	(14,2-103,)	--	
SV 5 años						
Adenoca sin especificar	44,2	(40,4-48,3)	50,2	(45,6-55,2)	46,4*	(39,9-47,6)
Adenoca mucinoso	56,9	(37,6-86,2)	47,8	(32,6-70,1)	44,3*	(30,1-75,2)
Ca. escamoso	--		45,2	(19,2-105,1)	30,2*	(22,5-51,6)
Carcinoide	80,2	(51,7-100,)	41,5	(14,2-103,)	---	---
SV 8 años						
Adenoca sin especificar	41,0	(37,0-45,4)	47,0	(41,3-53,5)		
Adenoca mucinoso	59,2	(37,8-92,7)	46,3	(28,4-75,3)		
Ca. escamoso	--		45,2	(19,2-105,1)		
Carcinoide	80,2	(51,7-100,)	41,5	(14,2-103,)		

*Datos del período 1996-97 exclusivamente

Figura 5.48. Tarragona 1985-1998. Evolución de la supervivencia relativa a 1, 3, 5 y 8 años de pacientes con cáncer colorectal por histologías



Capítulo 6. DISCUSIÓN

6.1. LA CALIDAD DE LOS DATOS

Al igual que en el resto de los cánceres más frecuentes en Tarragona, el CCR muestra unos buenos índices de calidad para ambos géneros que han mejorado desde el primer período (1980-83) hasta el último (1993-97).

6.1.1. Porcentaje de verificación histológica (% VH)

El porcentaje de casos con verificación histológica (%VH) para el CCR en Tarragona fue de 94,5% para los hombres y 88,6% para las mujeres en 1993-97, porcentajes comparables a los de otros registros europeos de gran prestigio, como el de Dinamarca (Johansen y cols, 1993), con un 95,0% en 1986-88; el de Finlandia (Kemppainen y cols, 1997), con un 87,9% en 1971-90; o el de Módena (Ponz de León y cols, 1999) con un 90,1% en 1984-95.

El hecho de que el %VH para el CCR en general sea mayor en hombres que en mujeres podría ser explicado porque en las mujeres se han recogido más casos de CCR en el grupo de edad más avanzado, donde el %VH es menor. La disminución progresiva del %VH con la edad es coherente con la práctica asistencial, ya que las personas de más edad no se someten a tantas exploraciones o intervenciones quirúrgicas como las personas más jóvenes. En este estudio, el 42,9% de las mujeres con CCR son mayores de 75 años y esta proporción es solamente del 34,4% en los hombres.

En cuanto a las dos sublocalizaciones principales en las que se puede dividir el estudio del CCR se observa una diferencia notable entre los %VH del CC y el CR en el género masculino. En 1993-97, el %VH del CR en hombres fue 97,1% y el del CC fue 91,9%. La diferente distribución por edad para el CC y el CR es la explicación de esta diferencia en el %VH pues en el grupo de más de 75 años existe un mayor porcentaje de CC que de CR.

El %VH prácticamente no ha variado desde 1985, manteniéndose en niveles alrededor del 90%, por encima del 85% recomendado para registros de cáncer de base poblacional (Jensen y Storm, 1991). Sólo en los primeros años del RCT (1980-84) se pudieron observar valores inferiores al 90%, lo cual es habitual al inicio de cualquier registro (Parkin y cols, 1994). Similares evoluciones han sido publicadas por registros de cáncer de otros países (Muir y cols, 1987; Parkin y cols, 1992, 1997, 2002).

6.1.2. Porcentaje de casos DCO (% DCO)

El porcentaje de casos de CCR conocidos exclusivamente por el certificado de defunción (%DCO) disminuyó del período 1980-83 al período 1984-87, en ambos géneros juntos, del 16,5% al 4,2% y posteriormente se ha mantenido siempre en valores inferiores al 5%, que están dentro de los límites recomendados de entre el 1% y el 10% para registros de cáncer de base poblacional (Jensen y Storm, 1991). Porcentajes similares han sido observados en otros estudios de registros tan prestigiosos como el de Suecia (Gerhardsson y cols, 1990), con un 3,6% para el período 1960-79, o el de Finlandia (Kemppainen y cols, 1997), con un 1,6% en 1971-90. El %DCO excesivamente alto en el primer período indica un subregistro que puede estar en parte equilibrado con un sobregistro de casos prevalentes que son conocidos a través del certificado de defunción y que es una situación frecuente en los inicios de un registro (Parkin y cols, 1994).

Existe un mayor número de casos DCO en mujeres que en hombres. El CCR se distribuye de diferente forma entre los distintos grupos de edad en cada género, siendo la edad media de presentación de este cáncer mayor en mujeres (70,7 años) que en hombres (69,0 años). Esto explicaría que haya un mayor número de casos DCO en mujeres, ya que los casos DCO son mucho más frecuentes en los grupos de edad extrema. En nuestro caso, el 88% de los casos DCO en mujeres estaban en el grupo de más de 75 años.

En conclusión, se puede considerar que en el RCT con respecto a los datos de CCR, se han mantenido unos niveles óptimos de %DCO que permiten realizar el estudio de la incidencia con toda fiabilidad. Para el estudio de la supervivencia no se tienen en cuenta los casos DCO. Debe resaltarse, sin embargo, que un porcentaje muy elevado de ellos quitaría representatividad al análisis de la supervivencia.

6.1.3. Cociente mortalidad / incidencia

El cociente mortalidad/incidencia (M/I) de 0,54 en hombres y 0,53 en mujeres en el período 1993-97 expresaría la letalidad del CCR, la cual es similar en ambos géneros. Como índice de calidad, más importante que el dato aislado del cociente M/I en un período, es su evolución en el tiempo. La

estabilidad observada de este cociente durante los cuatro períodos de estudio (1980-83; 1984-87; 1988-92; 1993-97) refleja una estabilidad de la calidad del registro (Parkin y cols, 1994). Cada registro presenta unas cifras de cociente M/I al inicio que, tras los primeros años de funcionamiento, se han de estabilizar y mantener entre unos límites lógicos para cada tumor. Cocientes M/I demasiado elevados indicarían un subregistro, ya que muchos casos se darían a conocer en el momento de la defunción y no como consecuencia de las labores de un registro de cáncer.

Por sublocalizaciones, tanto el CC como el CR presentan unos cocientes M/I con una tendencia estable durante los 19 años del estudio, aunque con ciertas oscilaciones debidas a la aleatoridad, que se asemejan a las reflejadas por otros registros de mayor antigüedad (Parkin y cols, 1994). Estas oscilaciones por encima y debajo de 0,50 también pueden tener su explicación en el hecho de la inconsistente especificación de los límites entre el colon y el recto, lo que lleva a la clasificación errónea de algunos tumores de la región recto-sigmoidea.

En conclusión, los cocientes M/I para cada uno de los géneros y sublocalizaciones aquí estudiados presentan una coherencia y estabilidad suficientes para asegurar la fiabilidad de los datos.

6.1.4. Otros índices

El porcentaje de casos sin edad conocida (%SE) se ha mantenido inferior al 1% en todos los períodos del estudio, aceptándose como un buen índice. En general se considera que porcentajes inferiores al 5% no afectan sensiblemente el cálculo de las tasas estandarizadas (Parkin y cols, 1994).

Por otra parte, en cuanto al porcentaje de casos en los cuales no se ha identificado la sublocalización (%.9), es importante destacar que, en el recto, es 0,0% mientras que en el colon este porcentaje es relativamente elevado: 28,3% en hombres y 25,3% en mujeres. Esta diferencia tan grande entre CC y CR podría ser el reflejo de una tendencia de los médicos en general a no especificar la sublocalización del cáncer de colon. El colon tiene muchas más sublocalizaciones que el recto, en el cual fundamentalmente el médico sólo ha de decidir si se trata de un cáncer de recto o de ano. Además, es interesante destacar que ya existen publicaciones que argumentan que la

supervivencia y los índices de calidad del CR podrían estar sobrevalorados con respecto a los del CC por una tendencia de simplificación bajo el epígrafe CC en toda aquella enfermedad abdominal poco definida, habitualmente casos de mal pronóstico (Percy y cols, 1981; Chow y Devesa, 1992).

Aunque la existencia de un 15-20% de CCR con sublocalización inespecífica es frecuente en algunos registros europeos, los estudios del programa *SEER* en EEUU publican desde hace años porcentajes del 3%-5% (Chu y cols, 1994; Troisi y cols, 1999; Cress y cols, 2000). Esto les ha permitido realizar estudios fiables por sublocalizaciones y poder afirmar que en las últimas décadas está aumentando el porcentaje de cc.derecho con respecto al de cc.izquierdo. En este trabajo con los datos de Tarragona también se realiza este estudio de tendencias por sublocalizaciones. A la hora de interpretar los resultados, sin embargo, se ha de tener en cuenta este alto porcentaje de casos sin sublocalización específica.

6.1.5. Comparación con otros registros para el período 1993-1997

Al comparar los principales índices de calidad (%VH, %DCO y M/I) del RCT con los de otros registros de cáncer de España y del mundo, cuyos datos aparecen publicados en *CIFC Vol VIII* (Parkin y cols, 2002) para 1993-97, se observa que el RCT presenta unos buenos índices de calidad para el CCR (Tabla 6.1).

De las características conocidas de los diferentes registros seleccionados en la Tabla 6.1 y de sus condiciones sanitarias se puede concluir que todos tienen una calidad reconocida, si bien dentro de unas variaciones apreciables. Por ejemplo, los registros franceses, en la medida que no revisan los certificados de defunción, no pueden presentar índices completos y su fiabilidad está, por tanto, comprometida. En ellos se observa un alto %VH probablemente ligado a que las fuentes de información están sesgadas hacia los laboratorios de patología. Asimismo, los registros de los países africanos, y los de algunos países asiáticos y del sur de América tienen una cobertura deficitaria, por lo que sus datos, aunque muy importantes para recoger información de los cinco continentes, han de ser analizados con prudencia. Los registros con una calidad más reconocida son los del

programa *SEER* en Estados Unidos, los de Canadá (Alberta y Ontario) y los de los países del norte de Europa (Dinamarca, Finlandia, Noruega y Suecia), los cuales disponen de una amplia y moderna red de información sanitaria, además de muchos años de experiencia. Por último, el resto de registros europeos (Alemania, Eslovaquia, España, Francia, Holanda, Italia, Reino Unido y Suiza, entre otros) presentan unas condiciones de comparabilidad más idóneas para Tarragona.

Los %VH más bajos corresponden a los países africanos, como Mali (47% en hombres y 44% en mujeres) o Uganda (59% y 67%), y a Polonia (64% y 69%). Seguidamente hay un grupo de países con %VH entre el 70% y el 80% (Lituania, Colombia, Costa Rica, China, Filipinas, India y Japón) y otro grupo entre el 80% y el 90% (Algeria, Ecuador, Eslovaquia, Tailandia, Reino Unido y algunos registros españoles e italianos). Y finalmente están los registros con %VH mayores del 90%, entre los que se encuentran el de Tarragona, la mayoría de los registros de Europa Occidental, de EEUU, de Canadá y de Oceanía.

En cuanto a la distribución por %DCO, la mayoría de los registros europeos y norteamericanos (EEUU y Canadá) presentan %DCO inferiores al 5% mientras que, en el resto de los registros, el %DCO varía entre el 6% y el 22%. El %DCO en hombres es siempre menor o igual que en mujeres para todos los registros seleccionados, excepto el de Colombia.

Por último, el cociente M/I presenta unos valores muy diferentes entre los países, que oscilan entre los más inferiores de Canadá (0,37 en hombres y 0,35 en mujeres) y los más elevados de Polonia (0,78 y 0,73). Otros países con cocientes M/I elevados son Dinamarca (0,63 y 0,62), Eslovenia (0,66 y 0,66), Lituania (0,71 y 0,71) y Costa Rica (0,65 y 0,63). La mayoría de los registros europeos, y entre ellos los registros españoles, presentan cifras en torno al 0,50 así como los registros asiáticos y Nueva Zelanda. Los registros de EEUU y Australia muestran valores de cociente M/I menores del 0,40.

Por todo lo expresado se deduce que la calidad de los datos de los CCR en Tarragona es buena y suficientemente alta como para realizar un estudio detallado de la incidencia y supervivencia con fiabilidad.

Tabla 6.1. Incidencia CCR 1993-1997: %VH, %DCO y M/I por géneros en diversos registros de cáncer del mundo (tomado de CIFIC-Vol VIII; Parkin y cols, 2003).

	HOMBRES			MUJERES		
	% VH	% DCO	M / I	% VH	% DCO	M / I
EUROPA						
Alemania, Saarland	95	3	0,47	91	6	0,51
Dinamarca	93	1	0,63	92	1	0,62
Eslovaquia	85	1	0,60	82	1	0,60
Eslovenia	94	2	0,66	92	3	0,66
España, Albacete	90	4	0,51	87	5	0,51
España, Asturias	95	4	0,52	88	8	0,60
España, Granada	92	2	0,51	89	4	0,51
España, Mallorca	94	4	0,53	91	5	0,54
España, Murcia	93	2	0,49	92	3	0,44
España, Navarra	94	3	0,49	88	6	0,52
España, Tarragona	94	3	0,50	88	5	0,48
España, Zaragoza	85	10	0,55	81	14	0,60
Finlandia	97	1	0,48	95	1	0,50
Francia, Bas-Rhin	99	--	0,43	99	--	0,49
Francia, Cote d'Or	98	--	0,47	97	--	0,47
Francia, Tarn	98	--	0,47	96	--	0,54
Holanda, Eindhoven	99	--	0,43	98	--	0,52
Irlanda	93	0	0,53	90	1	0,56
Islandia	98	0	0,45	98	0	0,53
Italia, Módena	90	1	0,50	90	1	0,47
Italia, Ragusa	82	1	0,50	81	2	0,54
Lituania	71	1	0,71	70	2	0,71
Noruega	96	2	0,54	94	3	0,53
Polonia, Cracovia	69	11	0,78	64	13	0,73
Portugal	83	12	--	77	17	--
Reino Unido, Oxford	89	2	0,48	85	2	0,51
Reino Unido, Escocia	89	2	0,52	86	3	0,53
Suecia	99	--	0,48	98	--	0,50
Suiza, Ginebra	99	0	0,50	94	2	0,45
AFRICA						
Algeria, Algiers	88	0	--	90	0	--
Mali, Bamako	47	3	--	44	4	--
Uganda, Kyandondo	59	0	--	67	0	--
ASIA						
China, Shangai	74	0	0,56	73	0	0,56
Filipinas, Manila	81	6	--	79	6	--
India, Bombay	76	5	--	73	8	--
Israel	91	--	0,50	90	--	0,50
Japón, Osaka	78	6	0,49	75	8	0,53
Tailandia, Chiang Mai	83	0	--	82	2	--
OCEANÍA						
Australia, Nueva Gales Sur	95	0	0,41	94	1	0,42
Nueva Zelanda (no-maori)	93	3	0,48	91	4	0,46
AMERICA						
Brasil, Guayana	97	2	--	92	7	--
Canada, Alberta	96	0	0,37	95	0	0,35
Canada, Ontario	91	1	0,39	88	2	0,37
Colombia, Cali	77	7	0,62	78	4	0,52
Costa Rica	76	9	0,65	75	12	0,63
Ecuador, Quito	86	6	0,43	70	22	0,55
EEUU, SEER: blancos	97	1	0,39	96	1	0,39
EEUU, SEER: negros	97	1	0,44	96	1	0,45
EEUU, N.Méjico: hispanos	95	3	0,44	95	2	0,44
EEUU, N.Méjico: indios	95	3	0,44	95	2	0,44

6.2. INCIDENCIA DEL CÁNCER COLORECTAL EN TARRAGONA

El número total de casos de CCR en Tarragona entre 1980 y 1998 fue de 4.697, de los cuales 1.617 casos se registraron en el período 1993-97. Es con los datos de este último período con los que se ha realizado el estudio más en profundidad por ser los datos más recientes y que mejor pueden reflejar la situación actual. La casuística es suficientemente amplia para el estudio descriptivo. Excepto los registros del Programa *SEER* en EEUU y los de los países europeos de cobertura nacional, la mayoría de los registros presentan casuísticas similares a la nuestra para este período (Parkin y cols, 2002).

Durante 1993-97, para ambos géneros juntos, el CCR fue el más frecuente de todos los cánceres en Tarragona ya que supuso el 14%, frente al 12% del cáncer de mama y el 10% del cáncer de pulmón. Estos datos son similares a los publicados por diferentes registros europeos como los de Italia, Francia, Dinamarca o Alemania para este mismo período (Parkin y cols, 2002). En los países del norte de Europa (Suecia, Noruega y Finlandia) y en el Reino Unido el cáncer de mama supera al CCR y en EEUU el CCR ocupa el cuarto lugar detrás del de próstata, el de pulmón y el de mama (Ries y cols, 2000). Todo ello indica la gran magnitud de este cáncer en los países más económicamente desarrollados.

Por géneros, el CCR en Tarragona ocupa la segunda posición detrás del cáncer de pulmón en el hombre y detrás del cáncer de mama en la mujer. En la mayoría de registros europeos encontramos datos similares mientras que, en EEUU y Canadá, el cáncer de próstata es el que ocupa la primera posición delante del cáncer de pulmón y del CCR en hombres.

Con respecto al resto de los cánceres del aparato digestivo, el CCR es el más frecuente tanto en hombres como en mujeres. Supone casi el 50% en hombres y más del 55% en las mujeres. Este es un patrón típico de los países industrializados europeos y norteamericanos. En los países asiáticos siempre ha habido una predominancia del cáncer de estómago. Sin embargo, más recientemente, en países más occidentalizados del este y sur asiático como Japón se comienza a observar este fenómeno de predominancia del CCR (Tamura y cols, 1996).

El CCR es un cáncer de la gente adulta. La edad media al diagnóstico en Tarragona en 1993-97 fue 69,0 años en hombres y 70,7 años en mujeres. Este dato concuerda con las teorías de carcinogénesis colorectal revisadas en la "Introducción". Entre los ocho cánceres más frecuentes el único cáncer, en hombres, con una edad de presentación más elevada es el de próstata (74,2 años) y, en mujeres, el de estómago (73,5 años) y el de páncreas (72,7 años). Así pues, dado el envejecimiento progresivo de la población de nuestra provincia al igual que la de muchos países occidentales, el CCR es uno de los problemas sanitarios más prevalentes.

Una vez puesto de manifiesto la importancia del CCR en el contexto oncológico de Tarragona, es importante hacer hincapié en las tasas de incidencia. Entre 1993 y 1997, casi 62 hombres/100.000 habitantes*año y 51 mujeres/100.000 habitantes*año desarrollaron un CCR en Tarragona. Estas tasas brutas (TB) equivalen a unas tasas ajustadas (TA) de 34,7 en hombres, y 24,0 en mujeres. El ajuste de las tasas permite compararlas con las de otros registros de cáncer y así poder saber si en una zona concreta existe un aumento real de la incidencia del CCR o es la composición etaria de la población la causante de esas diferencias. Nosotros, al igual que la mayoría de los autores, las ajustamos a la población mundial estándar (Doll y cols, 1966). Esta población sólo tiene un 7% de personas con 65 años o más y es, por tanto, poco representativa de las sociedades occidentales. Como se puede ver en las tablas de nuestra provincia, el aumento de la incidencia del CCR con la edad hace que en la envejecida población de Tarragona haya una marcada diferencia entre las TB y TA, por lo que mostrar sólo las TA podría hacernos pensar que la magnitud del problema del CCR es menor de lo que en realidad representa. Sin embargo, como hemos dicho, para la comparación nacional e internacional presentaremos sólo las TA de cada uno de los países, lo que facilitará el estudio (Tabla 6.2 y Figura 6.1).

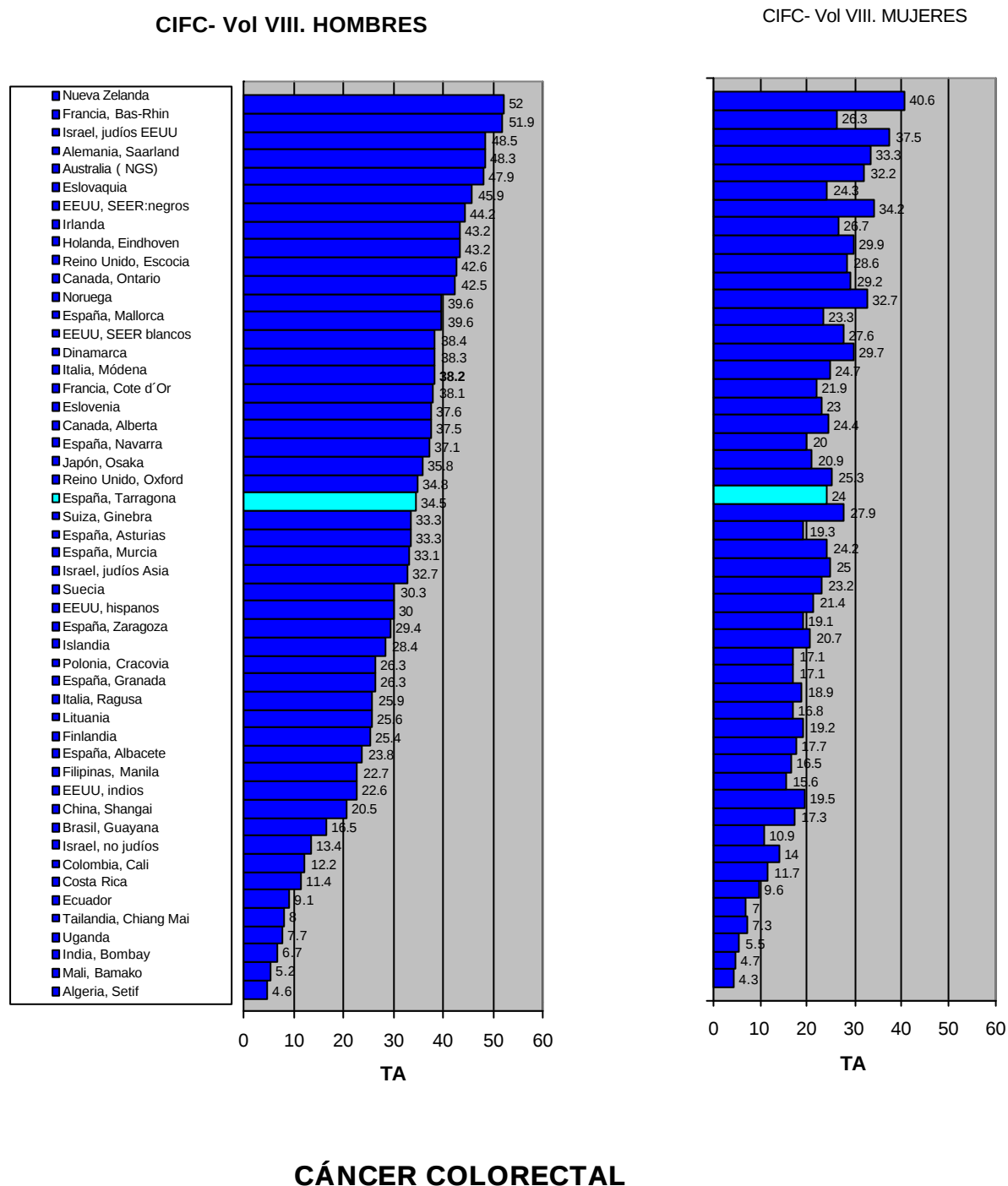
Existe una gran variabilidad en las TA de incidencia del CCR en el mundo, en Europa y dentro de España para el período 1993-97 según se puede apreciar por los datos publicados en el *CIFC-Vol VIII* (Parkin y cols, 2002). El hecho de encontrar diferencias entre países con estilos de vida comparables supone que los factores medioambientales interaccionan con los factores genéticos para producir este cáncer.

Tabla 6.2. Incidencia cáncer colorectal (CCR) 1993-1997 en diversos registros de cáncer del mundo. Tasas ajustadas por géneros*.

	HOMBRES	MUJERES
EUROPA		
Alemania, Saarland	48,3	33,3
Dinamarca	38,3	29,7
Eslovaquia	45,9	24,3
Eslovenia	37,6	23,0
España, Albacete	23,8	17,7
España, Asturias	33,3	19,3
España, Granada	26,3	17,1
España, Mallorca	39,6	23,3
España, Murcia	33,1	24,2
España, Navarra	37,1	20,0
España, Tarragona	34,7	24,0
España, Zaragoza	29,4	19,1
Finlandia	25,4	19,2
Francia, Bas-Rhin	51,9	26,3
Francia, Cote d'Or	38,1	21,9
Holanda, Eindhoven	43,2	29,9
Irlanda	43,2	26,7
Islandia	28,4	20,7
Italia, Módena	38,2	24,7
Italia, Ragusa	25,9	18,9
Lituania	25,6	16,8
Noruega	39,6	32,7
Polonia, Cracovia	26,3	17,1
Portugal	35,6	21,0
Reino Unido, Oxford	34,8	25,3
Reino Unido, Escocia	42,6	28,6
Suecia	30,3	23,2
Suiza, Ginebra	33,3	27,9
AFRICA		
Argelia, Argel	4,6	4,3
Mali, Bamako	5,2	4,7
Uganda, Kyandondo	7,7	7,3
ASIA		
China, Shangai	20,5	19,5
Filipinas, Manila	22,7	16,5
India, Bombay	6,7	5,5
Israel: judíos	40,9	32,2
Israel: judíos de América	48,5	37,5
Israel: judíos de Asia	32,7	25,0
Israel: no judíos	13,4	10,9
Japón, Osaka	35,8	20,9
Tailandia, Chiang Mai	8,0	7,0
OCEANIA		
Australia (NGS)	47,9	32,2
Nueva Zelanda (no maorí)	52,0	40,6
AMERICA		
Brasil, Guayana	16,5	17,3
Canada, Alberta	37,5	24,4
Canada, Ontario	42,5	29,2
Colombia, Cali	12,2	14,0
Costa Rica	11,4	11,7
Ecuador, Quito	9,1	9,6
EEUU, SEER: blancos	38,4	27,6
EEUU, SEER: negros	44,2	34,2
EEUU, N.Méjico: hispanos	30,0	21,4
EEUU, N.Méjico: indios	22,6	15,6

* Tomado de *Cancer Incidence in Five Continents Volumen VIII* (Parkin y cols, 2002)

Figura 6.1. Incidencia del cáncer colorectal 1993-97 en diversos registros de cáncer del mundo publicados en CIFIC- Vol VIII *. Tasas ajustadas por géneros.



* Tomado de *Cancer Incidence in Five Continents Volumen VIII* (Parkin y cols, 2002)

Para el período 1993-97, se observa una gran diferencia en las TA de CCR entre los países de tasas elevadas, fundamentalmente países de Oceanía, de Europa Occidental y EEUU (TA entre 42,5 y 52,0), y los países de tasas bajas, que corresponden a los países de África y Asia (TA entre 4,6 y 12,2). Las tasas en hombres son más elevadas que las de las mujeres en todos los países excepto en los países de Latinoamérica.

La población no-maorí de Nueva Zelanda es la que presenta las tasas más elevadas de CCR a nivel mundial. Australia, Israel (población judía de origen estadounidense) y Alemania son los siguientes países con tasas más elevadas de CCR tanto en hombres (TA entre 47,9 y 48,5) como en mujeres (TA entre 32,2 y 37,5). El Registro de Bas-Rhin, en el norte de Francia, también presenta unas tasas muy elevadas de CCR en hombres (TA=51,9) pero no así en mujeres (TA=26,3). EEUU y Canadá, países que tradicionalmente presentaban unas de las tasas más altas del mundo en períodos previos (Muir y cols, 1987), siguen presentando tasas elevadas de CCR en 1993-97 (TA entre 44,2 y 37,5 para hombres y entre 34,2 y 24,4 para mujeres) pero detrás de los países previamente citados. En EEUU destacan las elevadas tasas en la población negra, tanto en hombres (TA=44,2) como en mujeres (TA=34,2), con respecto a las de la población blanca (TA=38,3 y 27,6). Hasta 1985 siempre habían sido más altas las tasas en blancos que en negros pero desde mediados de los años 80 comienzan a disminuir las tasas en blancos mientras continúan aumentando en negros y otras minorías étnicas, como hispanos e indios (Chow y cols, 1991; Chao y cols, 1998). Asimismo es interesante destacar que en otras poblaciones minoritarias de EEUU, como los esquimales de Alaska, al contrario que para sus familiares esquimales de Siberia o China, se observan unas de las tasas más altas de CCR de todo el mundo (Obrown y cols, 1998), cercanas a las de los no-maoríes en Nueva Zelanda. Sin embargo, estos datos no son muy fiables por la dificultad del cálculo de la población de referencia de Alaska.

En los países del centro y norte de Europa se observan tasas algo menores que las descritas para los registros anteriores y sensiblemente más altas que las de los países del sur de Europa. Tradicionalmente, las tasas más altas en Europa se han encontrado en Alemania, Dinamarca, Holanda e Irlanda y las más bajas en España, Grecia, y Portugal (Muir y cols, 1987;

Parkin y cols, 1992). Los países más nórdicos (Finlandia, Islandia, Noruega y Suecia) presentan tasas muy distintas entre ellos. Noruega se encuentra a la cabeza con tasas elevadas (TA de 39,6 en hombres y 32,7 en mujeres), mientras que Finlandia se encuentra en niveles de países con tasas medias (TA de 25,4 y 19,2). Asimismo, entre las diferentes regiones del Reino Unido se observan amplias diferencias de tasas, encontrándose tasas más altas en Escocia (TA=42,6 y 28,6) que en Oxford (TA=34,8 y 25,3). En los países del sur de Europa, como Francia, Italia, Portugal o España, se observan tasas bastante diferentes dentro de los propios países, con un gradiente norte-sur marcado dentro de cada país. Por ejemplo, en Italia las tasas más altas se encuentran en el registro de Módena, al norte del país (TA hombres=38,2; TA mujeres=29,5) mientras que, en el sur, el Registro de Ragusa presenta cifras sensiblemente inferiores (TA de 25,4 y 19,2). En España las tasas son similares a las de los registros italianos. Las más altas se encuentran en Mallorca (TA=39,6 y 23,3), Navarra (TA=37,1 y 20,0) y Tarragona (TA=34,7 y 24,0), mientras que Albacete (TA=23,8 y 17,7) y Granada (26,3 y 17,1) presentan las tasas más bajas.

Los países de Europa Oriental se han caracterizado siempre por tasas más bien bajas dentro de la media europea. Sin embargo, en algunos países como Eslovaquia o Eslovenia se ha evidenciado un aumento muy importante de las tasas de todos los cánceres en general, y del CCR en particular en los últimos años (Parkin y cols, 2001). Datos del Registro de Eslovaquia muestran, para el período 1993-97, tasas incluso más altas que las de EEUU para hombres, mientras que en mujeres las TA son muy similares a las de España. Por otra parte, países como Polonia o Lituania siguen presentando tasas inferiores a las de la media europea (TA hombres entre 25,6 y 26,3; TA mujeres entre 16,8 y 17,1).

En los países asiáticos encontramos los mayores contrastes. En países como Israel y dependiendo de la procedencia de sus habitantes (judíos nacidos en América, en Asia o no judíos) las TA varían de 13,5 a 48,5 para hombres y de 10,9 a 37,5 para mujeres. En Osaka (Japón), región económicamente desarrollada, se encuentran tasas bastante elevadas, con valores de 35,8 y 20,9 para hombres y mujeres respectivamente. Por otra parte, en países menos desarrollados como la India o Tailandia se observan

unas de las tasas más bajas del mundo, que oscilan entre 5,5 y 8,0 sin apenas diferencias entre los géneros.

Los países de América Latina (Colombia, Costa Rica, Ecuador) también presentan tasas muy bajas, aunque superiores a las de Asia o África, con la peculiaridad de que en ellos las tasas en mujeres son siempre más altas que en hombres. Por último, en África, según los datos de los Registros de Argelia, Mali y Uganda, se encuentran las tasas más bajas de CCR del mundo, con valores entre 4,6 y 7,7 para hombres y 4,3 y 7,3 para mujeres.

En resumen, el CCR en Tarragona presenta unas tasas que se pueden considerar medias-altas en el contexto mundial, detrás de Oceanía, Estados Unidos, Canadá y algunos países de Europa Occidental y delante de algunos países de Europa Oriental, los países africanos, los asiáticos y los de Latinoamérica. Hay que tener en cuenta que muchos países africanos y asiáticos, aunque carezcan de registros de cáncer, presentan seguramente tasas muy inferiores a las de Tarragona. El factor principal asociado a estas diferencias entre continentes sería el llamado “estilo de vida occidental” (dieta rica en grasas y proteínas y pobre en frutas y verduras asociado al sedentarismo) que aumentaría el riesgo de desarrollar CCR (Potter, 1993).

En el contexto europeo, Tarragona presenta unas tasas medias de CCR, similares a las de Italia y Portugal. Francia presenta tasas algo superiores que las nuestras y países como Holanda, Irlanda, Reino Unido (Escocia), Noruega o Dinamarca tasas mucho mayores. También presentan tasas muy superiores a las nuestras algunos países de Europa Oriental, como Eslovaquia o Eslovenia, mientras que otros (Polonia, Lituania) se sitúan muy por debajo. Los países del norte de Europa (Suecia, Finlandia e Islandia), excepto Noruega, presentan tasas inferiores a las de Tarragona. Sus tasas han disminuído con respecto a períodos previos, hecho asociado fundamentalmente a cambios dietéticos (Kemppainen y cols, 1997; Thorn y cols, 1998). Las diferencias en las tasas de incidencia entre países del sur y centro de Europa podrían estar en parte asociadas a la dieta mediterránea, con mayor consumo de frutas y verduras (Agudo y cols, 2002) y pescado (Welch y cols, 2002) y menor consumo de carne (Linseisen y cols, 2002b) y grasas saturadas (Linseisen y cols, 2002a) en los países del sur.

Por último, en el contexto nacional, en Tarragona se observan tasas altas de CCR, al igual que en Mallorca y Navarra mientras que en otros registros más del sur de la península (Albacete, Granada) las tasas son inferiores. No está claro que sean las diferencias dietéticas las causantes de este hecho, pues no se han identificado patrones significativamente diferentes de consumo de grasas (Grupo EPIC de España, 1999) ni de frutas y verduras (Agudo y cols, 1999) entre las diferentes regiones de España. Por ello se han de tener también muy en cuenta otros factores (alcohol, tabaco, ejercicio físico, consumo de AINES) y que los factores medioambientales interaccionan con los factores genéticos para producir este cáncer.

6.2.1. Estudio del género

Las diferencias de tasas entre géneros en prácticamente todos los países indican claramente que el CCR es un cáncer más frecuente en hombres (Tabla 6.1). Las hipótesis para explicar este hecho se han centrado en teorías sobre una diferencia de metabolismo entre los géneros que haría a las mujeres menos susceptibles al efecto de los posibles carcinógenos (fundamentalmente la dieta) (Potter, 1993) o teorías sobre una menor exposición del género femenino a otros factores causales del CCR, como el tabaco y el alcohol (Allam y Lucena, 2001). También se baraja la hipótesis del papel protector de las hormonas exógenas (Calle y cols, 1995; Dos Santos y Swerdlow, 1996; Fernández y cols, 2000; Chlewowski y cols, 2004).

El patrón dietético en Tarragona a principios de los años 90s según la I Encuesta Catalana de Nutrición (Serra-Majem, 1993) no encuentra diferencias específicas entre la dieta en hombres y mujeres, sino que las diferencias están asociadas a la ocupación. Las personas que comen en casa tienden a mantener una dieta más de tipo mediterráneo, con mayor consumo de verduras y frutas, mientras que los individuos que comen fuera de casa consumen más comida rápida, con mayor proporción de azúcares y grasas.

En cuanto a la terapia hormonal en España, se ha estimado que la proporción de mujeres postmenopáusicas que utilizaba terapia hormonal sustitutiva era, en 1989, de 0,7% y, aunque aumentó al 3,4% en 1999 (Benet y cols, 2002), el porcentaje sigue siendo muy bajo como para haber ejercido algún efecto importante en nuestra población.

El hábito tabáquico y el consumo de alcohol son considerados factores de riesgo para el CCR con un largo período de latencia. En España, su consumo ha sido siempre más prevalente entre los hombres que entre las mujeres (Schiaffino y cols, 2003) al igual que en la mayoría de países del mundo. Por ello es razonable pensar que parte de las diferencias de incidencia de CCR por géneros puedan ser debidas a estos dos factores.

6.2.2. Estudio de la edad

La incidencia del CCR aumenta con la edad, discretamente a partir de los 40 años y más acusadamente a partir de los 50, doblándose después con cada década (Chow, 1998; Ries y cols, 2000). Esta es una observación clásica que se repite en la mayoría de estudios, incluido el nuestro, y cuya explicación estaría en los mecanismos biológicos intrínsecos de crecimiento tumoral con el aumento de edad, produciéndose un acúmulo de alteraciones moleculares que favorecerían la transformación neoplásica (Fearon y Vogelstein, 1990). Se ha de reseñar, sin embargo, que en nuestro estudio, en el grupo de pacientes de más de 80 años, concretamente en las mujeres, se observa una disminución de la tasa de CCR con respecto al grupo de edad previo. La disminución a partir de los 80 años podría corresponder tanto a un subdiagnóstico o subregistro como a un efecto cohorte de este grupo que no habría estado tan influenciado por las condiciones de riesgo (dieta occidentalizada fundamentalmente). El análisis por cohortes de nacimiento sin embargo, no ha puesto de manifiesto un claro efecto cohorte para el género femenino por lo que el subdiagnóstico o el subregistro son las explicaciones más plausibles.

La frecuencia de aparición de CCR en jóvenes, entendiéndose como tales a los menores de 40 años, fue del 0,9% en Tarragona, lo cual es similar al 1,1% publicado por el registro italiano de Módena (Fante y cols, 1997) y al 1,6% publicado por el programa SEER en EEUU (Griffin y cols, 1991) pero apreciablemente menor que el observado en Nueva Zelanda (5,4%) (Isbister y Fraser, 1990), todos ellos estudios poblacionales. Otros estudios no poblacionales refieren porcentajes superiores, por ejemplo un 4,5% en el Hospital Karolinska de Suecia (Öhman, 1982) o un 3,6% en el Instituto francés de Montpellier (Domergue y cols, 1988).

Por géneros y grupos de edad, las tasas de hombres y mujeres para el CCR en Tarragona presentan valores similares hasta los 55 años, momento en el que las tasas de los hombres aumentan proporcionalmente más que las de las mujeres. Este hecho ha sido también observado por otros autores (Devesa y cols, 1987; Gehardson y cols, 1990; Chow, 1998; Cheng y cols, 2001) sin que se haya encontrado todavía una explicación. Se especula con la diferente biología de la mujer tras la menopausia (Potter, 1993). Por otra parte, en las mujeres se diagnostican un mayor porcentaje de casos de CCR en el grupo de edad de más de 75 años con respecto a los hombres (42% vs 34%). La edad media de presentación más tardía en mujeres que en hombres es un dato habitual en otros estudios descriptivos (Gerhardsson y cols, 1990; Slattery y cols, 1996; Ponz de León, 1998; Cheng y cols, 2001).

6.2.3. Estudio de la sublocalización

El intestino grueso puede dividirse en 12 sublocalizaciones diferentes según la Clasificación ICD-9 (WHO, 1977). En nuestro estudio, la casuística del CCR se distribuye en forma de "U", disminuyendo el porcentaje de casos desde el ciego y apéndice (9,2%) al colon ascendente (8,4%), flexura hepática (3,4%), colon transversal (4,4%), flexura esplénica (2,5%) y colon descendente (4,4%) y aumentando a partir de allí el porcentaje en el sigma (30,3%) y recto (33,8%), que son las dos sublocalizaciones mayoritarias. Esta distribución en "U" del CCR en las diferentes sublocalizaciones se encuentra en múltiples países, tanto de bajo como de alto riesgo de CCR (Waterhouse y cols, 1976; 1982; Muir y cols, 1987). Se han intentado buscar explicaciones a este hecho, como por ejemplo que la distribución fuera proporcional a la longitud de cada sublocalización pero, como afirman Gerhardsson y cols, en 1990, el recto tiene un porcentaje demasiado elevado de cánceres con respecto a las otras sublocalizaciones de mayor longitud. Otra teoría sería la de la distribución proporcional al tiempo de contacto de las heces con la mucosa, que tampoco explicaría el elevado porcentaje de cánceres en el recto, donde el tránsito intestinal es más rápido. Quizá la distribución proporcional a la densidad de vascularización (el recto está más vascularizado que ninguna otra parte del intestino grueso) (Latarjet y Ruiz-Liard, 1989) sea una explicación, asumiendo que los agentes carcinógenos sean transportados vía sanguínea. Y, por último, siempre se especula con las

diferentes sensibilidades de la mucosa colorectal a los carcinógenos (Gerhardsson y cols, 1990; Potter, 1993).

Como ya se comentó ampliamente en la “Introducción”, las diferencias en la distribución del CCR por sublocalizaciones apoyan las nuevas teorías de carcinogénesis proximal y distal, que reflejarían distintos mecanismos patogénicos del CCR y darían lugar a diferentes enfermedades dentro del intestino grueso (Sadler, 1986; Bufill, 1990; Potter, 1993; Steinmetz y cols, 1994; Martin y cols, 1999; Bonithon-Kopp y Benhamiche, 1999; Iacopetta, 2002). Tras la revisión de las historias clínicas de los años 1996 y 1997, se detectaron, en Tarragona un 25,4% de cc.derecho, un 37,2% de cc.izquierdo y un 33,8% de CR. El predominio de los cc.izquierdo y CR es típico de los países de tasas medias y bajas de CCR, en los que todavía están aumentando las tasas de incidencia de todas las sublocalizaciones. Por el contrario, en países con tasas altas de CCR pero con tendencia descendente o estable (EEUU, países centroeuropeos y del norte) hay un predominio del cc.derecho.

Por ejemplo, el Programa *SEER* en EEUU presentaba, para el período 1990-94 (Troisi y cols, 1999), un 38,8% de cc.derecho, un 29,6% de cc.izquierdo, y un 28,5% de CR. También en EEUU, Cress y cols (2000) publican, para el período 1992-96, un 40% de cc.derecho, un 29% de cc.izquierdo y un 29% de CR, para todas las razas y géneros juntos en el Registro de California. Por último, para 1993-97, Cheng y cols (2001) publican un 41,2% de cc.derecho, un 26,1% de cc.izquierdo y un 17,6% de CR a partir de los datos de 28 registros independientes del Programa *SEER*. En 1990, el Registro de Irlanda (Kee y cols, 1992) presentaba un 47,2% de cc.derecho; un 24,4% de cc.izquierdo; y un 28,1% de CR, porcentajes parecidos a lo publicado en EEUU, como es habitual en los países del norte de Europa no mediterráneos. Registros más similares al nuestro, como el italiano de Módena (Ponz de León y cols, 1998) publican un 29,7% de cc.derecho; un 43% de cc.izquierdo y un 26,1% de CR para el período 1993-95. Asimismo, en Francia (Mitry y cols, 2002a), para el período 1991-95, también publican menores porcentajes de cc.derecho que en EEUU y mayores porcentajes de cc.izquierdo y CR: 29,3% de cc.derecho, 32,7% de cc.izquierdo y 37,2% de CR. Destaca el alto porcentaje de CR, como en el registro del sur de Croacia, región típicamente mediterránea (Situm y cols,

2001), que para el período 1992-96 publica un 22,2% de cc.derecho, un 27,8% de cc.izquierdo y un 47,7% de CR.

Los principales problemas a la hora de cuantificar las sublocalizaciones son los elevados porcentajes de casos sin sublocalización especificada y el porcentaje de casos mal clasificados. Ya se comentó en la «Discusión de los índices de calidad» las causas del alto porcentaje de casos de CC sin sublocalización especificada. En cuanto a los casos erróneamente clasificados, este fenómeno ocurre fundamentalmente en la zona rectosigmoidea ya que es una zona de límites imprecisos. En nuestros datos de Tarragona para 1996-97 tras la revisión de las historias clínicas se encontraron 26 casos erróneamente clasificados (el 4% de los casos de 1996 y 1997). El porcentaje es pequeño y no afecta la representatividad de los resultados. Un porcentaje similar de «clasificación errónea» fue publicado por el Registro de Ontario (Canadá) (Holowaty y cols, 1998) en un estudio piloto de los años 1994 y 1995.

La sublocalización más frecuente en Tarragona en ambos géneros es el cc.izquierdo (36% en hombres y 38% en mujeres). Por otra parte, en mujeres hay proporcionalmente más cc.derecho que en hombres (30% vs 22%) y menos CR (29% vs 38%). Se ha propuesto que las hormonas endógenas femeninas podrían ejercer un efecto protector frente al CCR fundamentalmente a nivel distal (Issa y cols, 1994; Dos Santos y Swerdlow, 1996) y ésta podría ser la causa de las diferencias. Resultados similares han sido publicados por otros registros (De Jong y cols, 1972; Jensen, 1984; Vobecky y cols, 1984; Levy y cols, 1993; Slaterry y cols, 1996).

En concordancia con lo anteriormente expuesto, se observa un gradiente de la razón de géneros (RG) en Tarragona desde el colon proximal (RG=0,80) al distal (RG=1,14) y al recto (RG=1,60). Resultados similares han sido referenciados por otros autores (Bonithon-Kopp y Benhamiche, 1999; Cheng y cols, 2001). La RG para el CC global (cc.derecho y cc.izquierdo juntos) y el CR de los registros más importantes seleccionados del *CIFC Vol VIII* para 1993-97 se muestra en la Tabla 6.4. Destaca la elevada RG para el CR en el Tarragona (1,60) sólo superada por la de Mali (1,88), Irlanda (1,80), Navarra (1,70), Japón (1,69) y Francia (1,68).

Tabla 6.3. Incidencia cáncer colorectal, cáncer de colon y cáncer de recto 1993-1997 en diversos registros de cáncer del mundo. Razón de géneros: n°casos hombres/n°casos mujeres.

	CCR	COLON	RECTO
EUROPA			
Alemania, Saarland	0,92	0,78	1,23
Dinamarca	0,97	0,82	1,30
Eslovaquia	1,34	1,19	1,55
Eslovenia	1,08	0,99	1,20
España, Albacete	1,15	1,12	1,20
España, Asturias	1,29	1,22	1,45
España, Granada	1,21	1,13	1,36
España, Mallorca	1,27	1,20	1,39
España, Murcia	1,12	1,01	1,32
España, Navarra	1,44	1,30	1,70
España, Tarragona	1,18	1,02	1,60
España, Zaragoza	1,20	1,05	1,53
Finlandia	0,87	0,78	1,05
Francia, Bas-Rhin	1,32	1,22	1,60
Francia, Cote d'Or	1,18	1,12	1,40
Holanda, Eindhoven	1,13	1,02	1,37
Irlanda	1,31	1,11	1,80
Islandia	1,15	1,17	1,21
Italia, Módena	1,18	1,13	1,39
Italia, Ragusa	1,16	1,01	1,47
Lituania	0,95	0,83	1,08
Noruega	0,93	0,81	1,24
Polonia, Cracovia	0,98	0,89	1,12
Portugal	1,23	1,13	1,47
Reino Unido, Oxford	1,03	0,92	1,31
Reino Unido, Escocia	1,01	0,89	1,34
Suecia	1,03	0,93	1,30
Suiza, Ginebra	0,96	0,96	1,19
AFRICA			
Argelia, Argel	1,14	1,13	0,95
Mali, Bamako	1,28	1,10	1,88
Uganda, Kyandondo	1,11	0,93	1,45
ASIA			
China, Shangai	1,07	0,98	1,22
Filipinas, Manila	1,10	1,05	1,16
India, Bombay	1,41	1,32	1,58
Israel: judíos	1,04	1,01	1,14
Israel: judíos de América	1,02	1,00	1,12
Israel: judíos de Asia	1,13	1,08	1,26
Israel: no judíos	1,11	1,00	1,31
Japón, Osaka	1,33	1,18	1,69
Tailandia, Chiang Mai	1,10	1,08	1,18
OCEANIA			
Australia (NGS)	1,21	1,07	1,58
Nueva Zelanda (no-maori)	1,03	0,88	1,47
AMERICA			
Brasil, Guayana	0,78	0,78	0,80
Canada, Alberta	1,24	1,08	1,49
Canada, Ontario	1,11	1,00	1,53
Colombia, Cali	0,70	0,69	0,83
Costa Rica	0,89	0,88	0,96
Ecuador, Quito	0,71	0,73	0,78
EEUU, SEER: blancos	0,99	0,92	1,24
EEUU, SEER: negros	0,91	0,84	1,13
EEUU, N.Méjico: hispanos	1,16	1,07	1,37
EEUU, N.Méjico: indios	0,98	0,86	1,38

Si estudiamos la edad junto con la sublocalización observamos que, en nuestro estudio, las curvas de edad para el cc.izquierdo y el CR muestran patrones diferentes para cada género, mientras que el cc.derecho presenta unas curvas muy similares en ambos géneros, hecho publicado en diferentes estudios actuales (Dubrow y cols, 1993, 1994; Thorn y cols, 1998; Mitry y cols, 2002a).

En Tarragona, conforme aumenta la edad, el porcentaje de CR disminuye mientras que aumenta el de los cc.izquierdo y derecho, sobre todo el de este último. El aumento de la sublocalización proximal con la edad ha sido reflejado en múltiples estudios poblacionales (Jass, 1991; Jessup y cols, 1996; Demers y cols, 1997; Fante y cols, en 1997; González y cols, 2001; Cheng y cols, 2001). En las mujeres, la incidencia del cc.derecho aumenta indefinidamente con la edad y más a partir de los 75 años, edad en la cual las tasas del cc.izquierdo y CR se estabilizan o disminuyen. Como refieren Slaterry y cols, en 1996, a partir de los 70 años aumenta dramáticamente el porcentaje de tumores proximales en las mujeres de manera que una mujer de 70 años tiene un 50% más de posibilidades de presentar un tumor proximal que una de entre 40 y 49 años. Otros autores encuentran este gran aumento de incidencia para el cc.derecho a partir de los 65 años (Vobecky y cols, 1984; Levi y cols, 1993)

Como conclusión se puede afirmar que la diferente distribución por géneros y edad de las tres sublocalizaciones estudiadas, con una predominancia de los cánceres distales en hombres y de los cánceres proximales en mujeres, sobre todo en mujeres de edad avanzada, en Tarragona, están de acuerdo con la literatura.

6.2.4. Estudio de la histología

La histología predominante es el adenocarcinoma sin más especificación, que supone más del 80% de los cánceres tanto en hombres como en mujeres. Le sigue en frecuencia el adenocarcinoma mucinoso, que supone el 4,9% en hombres y 4,8% en mujeres. Estos porcentajes de adenocarcinoma mucinoso son muy parecidos a los encontrados, por ejemplo, en Canadá (Holowaty y cols, 1998) y menores que los observados en el registro italiano de Módena, que oscilan entre el 7% y el 10% (Ponz de

León y cols, 1999) o lo observado en el Programa *SEER* en EEUU (Thomas y Sobin, 1995). Las razones de estas diferencias no están claras.

En cuanto a la distribución de los adenocarcinoma mucinosos por sublocalizaciones y grupos de edad, se puede afirmar que en Tarragona el adenocarcinoma mucinoso es más frecuente en el colon derecho ($p < 0,0005$) y tiende a ser más frecuente entre los menores de 40 años ($p = 0,14$), hechos referenciados por otros autores tanto en series hospitalarias como en estudios poblacionales. Mills y Allen, en 1979, observan una alta frecuencia de tumores mucinosos y sublocalización proximal entre 16 pacientes menores de 30 años con CCR. Pitluk y Poticha, en 1983, encuentran la histología mucinosa y un patrón de poca diferenciación en el 50% de los CCR de los pacientes jóvenes menores de 40 años. Marble y cols, en 1992, publican una localización preferentemente proximal y un patrón pobremente diferenciado en una serie de pacientes americanos menores de 40 años. Griffin y cols, en 1991, y Thomas y Sobin, en 1995, utilizando los datos del Programa *SEER* en EEUU, encuentran un 1,6% de CCR en menores de 40 años, donde aparece una mayor proporción de adenocarcinoma mucinoso y células en anillo de sello. Por último, en el estudio poblacional italiano de Fante y cols (1997) los cánceres mucinosos y la localización proximal fueron más frecuentes en los jóvenes que en los mayores de 55 años. Otros estudios, sin embargo, no han encontrado este mayor porcentaje de adenocarcinomas mucinosos en el colon derecho (Öhman, 1982; Minsky y cols, 1987; Isbister y Fraser, 1990). Las razones de estas discrepancias no están claras aunque se puede especular con la falta de exhaustividad a la hora de recoger los datos, sobre todo los datos de sublocalización. Algunos de estos casos en colon derecho probablemente estén asociados a CCHNP, que tiende a aparecer en personas jóvenes, afecta fundamentalmente al colon derecho y presenta una histología mucinosa (Balmaña y cols, 2002).

En cuanto a los carcinomas escamosos, se observaron 14 casos en el período 1993-97, que corresponden a un 0,8% de todos los casos de CCR en Tarragona. La mayoría de los casos corresponden a cánceres del canal anal y 4 casos son carcinomas mixtos del colon (diferenciación escamosa y adenocarcinoma juntas). Los cánceres del canal anal, como ya se dijo en la introducción, tienen un comportamiento totalmente diferente al del resto de

los cánceres del intestino grueso. Todos ellos son carcinomas escamosos. El resto de los tipos histológicos (sarcomas, linfomas) son muy minoritarios en el intestino grueso y no se ha entrado en detalle en su estudio.

Por otra parte se ha de reseñar que, al igual que ocurre en otros registros europeos (Cote d'Or, Finlandia, Oxford, Saarland y Suecia) (Gatta y cols, 2003), el porcentaje de adenocarcinomas sobre pólipos en nuestra casuística es prácticamente nulo, probablemente porque la mayoría de ellos se codifican simplemente como adenocarcinomas sin más especificación.

6.2.5 Estudio del estadio

La variable estadio se ha estudiado para los 653 casos de CCR diagnosticados en los años 1996 y 1997 encontrándose información sobre la misma en el 89% de los casos. Aunque es una casuística escasa comparada con la de otros registros de otros países (p.ej: EEUU y Canadá) suponen unos de los primeros datos de distribución por estadios del CCR a nivel poblacional en España, junto a los publicados por el Registro de Mallorca (Rifá, 1990; Monnet y cols, 1998). El 11% de casos de nuestra casuística que finalmente quedaron sin poder ser estadiados es superior al porcentaje publicado por el Registro de Mallorca (3%) (Rifá, 1990; Monnet y cols, 1998), el Registro de Cote d'Or en Francia (4%) (Monnet y cols, 1998), el Registro de Ginebra en Suiza (6%) (Monnet y cols, 1998), el Registro de Ontario en Canadá (8%) (Holowaty y cols, 1998) y el Programa *SEER* en EEUU (6%) (US Department of Health and Human Services, 2002)

En Tarragona, entre 1996 y 1997, se registraron un 40% de estadios iniciales (13% Dukes A y 26% Dukes B), un 27% de estadios regionales (Dukes C) y un 22% de estadios avanzados (Dukes D). La proporción de Dukes A (13%) en Tarragona es mayor que el 8,8% publicado para 1985-89 por el Registro italiano de Módena (Di Gregorio y cols, 1996), el 7% del Registro de Mallorca (Monnet y cols, 1998) y el 9,8% del Registro del sur de Finlandia (Kemppainen y cols, 1997) pero inferior al 18% del Registro de Cote d'Or (Monnet y cols, 1998) y el 16% del Registro de Ginebra (Monnet y cols, 1998). En cuanto a datos más recientes, observamos que el porcentaje de Dukes A en Tarragona es similar a lo publicado por el Registro de Ontario, en Canadá (Holowaty y cols, 1998) y por las series de EEUU (Cheng y cols,

2001; US Department of Health and Human Services, 2002) para el período 1992-96. Se pueden citar dos factores que pueden influir en las diferencias de porcentajes de cada estadio entre distintos registros. Un factor sería la frecuencia con que se realizan sigmoido- o colonoscopias en cada región, lo que podría conducir a una detección más precoz del CCR en estadios localizados. Otro factor sería la accesibilidad y la amplitud del estudio diagnóstico que puede conducir a un fenómeno de “migración de estadios”:

- 1- En EEUU, desde hace tiempo, se han instaurado programas de cribado poblacional para CCR lo que, según varios estudios, habría hecho aumentar el porcentaje de los estadios precoces en ese país (Cress y cols, 2000; Cheng y cols, 2001). En Tarragona no existe ningún programa de cribado de CCR en marcha. Por ello, se esperaría haber encontrado quizá una gran diferencia en el porcentaje de estadios Dukes A entre EEUU y Tarragona, cosa que no ha ocurrido. Se ha de señalar, sin embargo, que la detección precoz no resulta sólo de la implantación de programas de cribado a nivel poblacional, sino que también es el resultado de un reconocimiento más temprano de los síntomas y una mejora de los protocolos diagnósticos en los pacientes sintomáticos (Chu y cols, 1994). Nuestra provincia presenta una buena infraestructura sanitaria con 5 servicios de endoscopia que, en parte, sería la responsable de que alcancemos estos porcentajes, que se pueden considerar elevados, de estadios Dukes A. Por el contrario, se ha estimado recientemente que no más del 25% de la población de EEUU está correctamente cribada y existen grandes diferencias entre regiones y razas (Nadel y cols, 2002).
- 2- Quizá la explicación de la no diferencia en el porcentaje de Dukes A entre EEUU y Tarragona esté en el hecho de que el estudio de extensión en Tarragona ha podido ser menos amplio que en EEUU. Los casos de Dukes A de nuestra provincia serían entonces una mezcla de estadios localizados y estadios más avanzados sin un correcto estudio de extensión. El estudio de la SV por estadios apoya esta última hipótesis.

Entre géneros, no se registraron diferencias significativas en la distribución por estadios de los casos de 1996-97, como tampoco entre los diferentes grupos de edad, todo ello similar a lo publicado por Fante y cols (1997) en Italia. Sin embargo, a este respecto Slattery y cols (1996), en

EEUU, publican que los tumores en estadios más avanzados tienden a ocurrir más en personas jóvenes, sobre todo en el caso de los hombres, y en localizaciones proximales. La tendencia de los jóvenes a presentar estadios más avanzados podría tener sus explicaciones en el hecho de que muchos de estos casos podrían corresponder a síndromes hereditarios cuyos factores genéticos predisponen a mayor agresividad del tumor; o bien que en los menores de 50 años todavía no se hace cribado poblacional, o bien que se retarda el diagnóstico tras la aparición de síntomas porque el diagnóstico diferencial a estas edades no incluye el CCR como una causa frecuente a descartar en primer lugar (Slattery y cols, 1996).

En cuanto a la distribución de los estadios por sublocalizaciones, en nuestros datos para 1996-97 se observa un mayor porcentaje de estadios Dukes D y menor de Dukes A en el colon derecho con respecto al colon izquierdo y recto ($p < 0,006$), lo que podría ser explicado por tres razones:

- la mayor accesibilidad de las localizaciones distales al endoscopio
- la sintomatología más temprana de los tumores distales con respecto a los más proximales
- diferente biología de estos tumores (Bufill, 1990; Gervaez y cols, 2001).

Nuestros resultados son concordantes con los de Cheng y cols (2001), para el período 1992-96 en EEUU. Este gran estudio poblacional reúne los datos de casi 350.000 pacientes de 28 registros de EEUU y encuentra que los cánceres proximales tienden a ser diagnosticados en estadios más avanzados que los cánceres distales en todas las razas, géneros y grupos de edad. Como hipótesis de este hecho mencionan, además de la existencia de diferencias patogénicas y genéticas entre los cánceres proximales y distales (Bufill, 1990), el hecho de que las estrategias de cribado poblacional más extendidas en EEUU (sigmoidoscopia y TSOH) no estarían diseñadas para detectar enfermedad localizada en el colon proximal (Cheng y cols, 2001).

Como conclusión, y teniendo en cuenta que en Tarragona todavía no hay ningún programa de cribado poblacional del CCR establecido, se observa una distribución por estadios similar en ambos géneros y para todos los grupos de edad, con un perfil más desfavorable para los cánceres proximales con respecto a los distales.

6.4. SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER COLORECTAL

Las supervivencias relativas a 1, 3, 5 y 8 años del CCR en Tarragona para el período 1990-94 fueron de 70,1%, 54,6%, 49,0% y 45,9% respectivamente. Al igual que para los datos de incidencia, existen amplias diferencias entre los datos de supervivencia estimados en los distintos registros del mundo. En las Tabla 6.7 y Figuras 6.3 se muestran los datos de SV a 1 y 5 años del CCR para 1990-94 de todos los registros europeos del estudio *EUROCARE-III*, del Programa *SEER* en EEUU, del Registro de Ontario (Canadá) y de cinco registros de países en desarrollo.

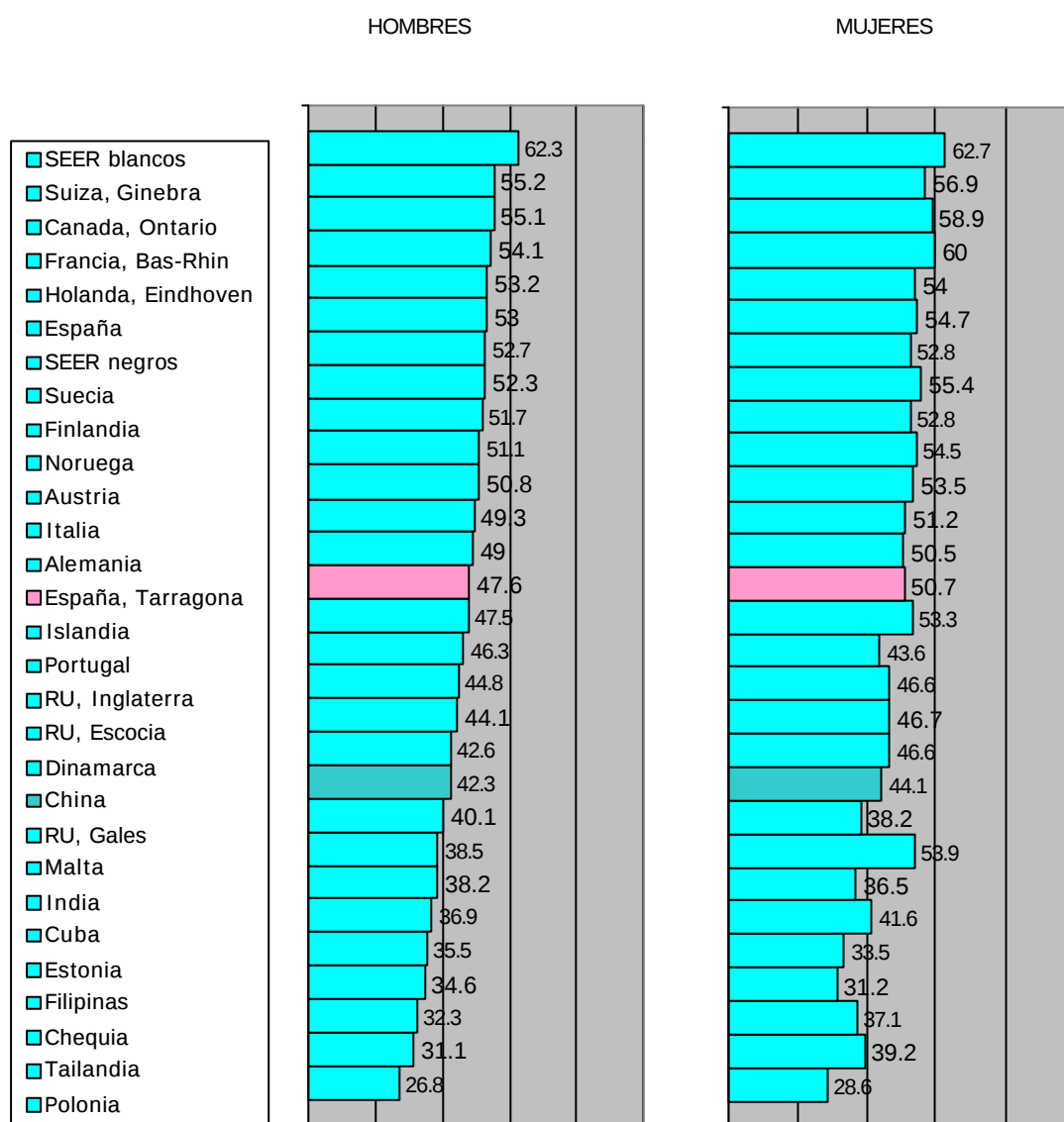
Tabla 6.7. Supervivencia relativa a 1 y 5 años del CCR en Europa y en el mundo 1990-1994. Hombres y mujeres.

	HOMBRES		MUJERES	
	SV1	SV5	SV1	SV5
EUROPA	70,6	47,6	71,7	50,5
Alemania	72,6	49,0	74,8	50,5
Austria	73,3	50,8	75,0	53,5
Chequia	59,2	32,3	61,5	37,1
Dinamarca	68,6	42,6	70,2	46,6
Escocia	67,2	44,1	67,4	46,7
España	72,2	53,0	73,4	54,7
España-Tarragona	70,9	47,6	69,1	50,7
Estonia	57,9	35,5	55,7	33,5
Finlandia	73,5	51,7	73,2	52,8
Francia	76,5	54,1	77,8	60,0
Gales	58,2	40,1	56,4	38,2
Holanda	74,7	53,2	76,3	54,0
Inglaterra	67,1	44,8	66,7	46,6
Islandia	72,8	47,5	78,2	53,3
Italia	73,4	49,3	73,8	51,2
Malta	63,0	38,5	68,2	53,9
Noruega	74,2	51,1	75,5	54,5
Polonia	51,4	26,8	52,5	28,6
Portugal	71,5	46,3	70,8	43,6
Suecia	76,3	52,3	77,9	55,4
Suiza	77,8	55,2	78,3	56,9
NORTEAMERICA				
SEER (global)	82,8	61,3	80,6	61,9
SEER blancos	--	62,3	--	62,7
SEER negros	--	52,7	--	52,8
Canadá-Ontario	80,3	55,1	81,2	58,9
RESTO DEL MUNDO				
Cuba [#]	--	36,9	--	41,6
China-Shangai [*]	--	42,3	--	44,1
Filipinas-Rizal [*]	--	34,6	--	31,2
India, Bombay ^{&}	66,7	38,2	62,4	36,5
Tailandia-Khon Kaen ^{&}	--	31,1	--	39,2

[#] Datos de 1988-89
& Datos de 1985-92

+ Datos de 1987
^{*}Datos del período 1989-92

Figura 6.3. Supervivencia a 5 años del cáncer colorectal 1990-94 en diversos registros de cáncer del mundo.



CÁNCER COLORECTAL

Las tasas de SV a 5 años (SV5) más elevadas del mundo para el CCR en el período 1990-94 se evidenciaron en los registros de EEUU (Programa SEER), que alcanzaron cifras superiores al 61% tanto en hombres como en mujeres. Hay que distinguir, sin embargo, entre la mayor supervivencia de la población blanca de este país (SV5=62,6%) con respecto a la de la población negra (SV5=52,7%). Canadá presenta también cifras de SV muy elevadas para este período: 56,4% en hombres y 58,9% en mujeres. La diferencia de SV entre géneros en este país es significativa (Holowaty y cols, 1998).

En cuanto a los países europeos, existen grandes diferencias de SV5 entre ellos, que van desde el 26,8% de Polonia al 55,2% en Suiza para los hombres y del 28,6% al 56,9% para las mujeres. La media europea de la SV5 es de 47,6% en hombres y 50,5% en mujeres, que coincide con la SV5 estimada en Tarragona. Los países del norte como Finlandia, Noruega y Suecia así como la mayoría de los de Europa Occidental (Francia, Alemania, Italia, Suiza, Holanda y España) presentaron supervivencias por encima de la media europea. Sin embargo, la SV5 fue bastante menor (entre un 25-35%) en el este de Europa (Estonia, Polonia, Eslovaquia y Eslovenia). La supervivencia en Reino Unido y Dinamarca se situó en un lugar intermedio entre estos dos grupos de países con SV5 alrededor de 40-45%.

Por último, tenemos datos de SV de algunos países de Asia (China, India, Filipinas y Tailandia) así como de Cuba para diferentes años entre 1985 y 1992. La región de Shangai en China es la que presenta las cifras de SV5 más elevadas de este grupo (42,3% y 44,1% en hombres y mujeres respectivamente), cifras superiores a las de los países de Europa del este. Cuba también muestra una SV5 superior al 40% para las mujeres, mientras que para los hombres es un poco inferior (36,9%). En Filipinas y Tailandia encontramos supervivencias a 5 años menores del 40% en ambos géneros. En Tailandia la SV5 es mayor en mujeres que en hombres mientras que en Filipinas es al revés.

Estos datos de SV de países en desarrollo se han de analizar con precaución porque los registros de estos países no pueden alcanzar unos índices de calidad óptimos debido a la falta de recursos e infraestructura necesarios. Por ejemplo, la certificación de la muerte es muchas veces incompleta por lo que el seguimiento de los casos de un registro es

complicado. Asimismo, estos cinco registros probablemente incluyan algunos de los mejores resultados de SV de los países en desarrollo y no se pueden generalizar. Esto es así porque tanto China como Filipinas y Tailandia son países con un crecimiento económico muy rápido en las últimas décadas y con mejores servicios de salud y programas para el control del cáncer que otros países en desarrollo (por ejemplo los países de África subsahariana) (Sankarananarayanan y cols, 1998).

Como resumen se puede afirmar que Tarragona presenta unas cifras de supervivencia relativa a 5 años para el CCR elevadas en el contexto mundial y medias en el contexto europeo. Las diferencias internacionales de SV del CCR pueden ser debidas a distintas situaciones:

- artefactos de los datos
- diferencias en el estado general de salud de los pacientes o diferencias en el cumplimiento de los tratamientos
- diferencias en el estadio de la enfermedad al diagnóstico, bien debidas a la tardanza del paciente en acudir al médico o bien debidas a factores del sistema de salud
- diferencias en el acceso a un cuidado y tratamiento óptimos
- diferencias en los recursos humanos, de organización, económicos y de equipamiento de cada sistema de salud.

Las diferencias de SV entre registros europeos se han interpretado fundamentalmente como debidas a la distinta distribución por estadíos, según se publicó en las conclusiones de los estudios "*Eurocare High Resolution*", realizados con este fin (Gatta y cols, 1996; Gatta y cols, 2000). Además se han evidenciado diferencias en la calidad de los tratamientos entre los países menos desarrollados (p.ej: Polonia y Estonia) y los más desarrollados (Suiza, Holanda, Noruega, Suecia, Francia) que podrían explicar también una parte de la gran diferencia de SV entre ellos. Por ejemplo, el porcentaje de pacientes con CCR operados en el año 1987 en los diferentes países europeos varió desde el 58% en Estonia al 92% en Francia (Gatta y cols, 1996).

Sin embargo, no todos los autores están de acuerdo con estas conclusiones. Las críticas se centran en la no comparabilidad de las estimaciones de la SV de los diferentes registros (Woodman y cols, 2001). Algunos registros cubren la totalidad de la población de sus países (p ej: Reino Unido, Dinamarca, Suecia, Noruega o Finlandia) y otros sólo una fracción, con lo que la representatividad de sus datos está comprometida (Berrino y cols, 1999).

Las diferencias en las cifras de SV5 entre Europa y EEUU se han querido explicar también en base a una diferente distribución por estadios, encontrándose más estadios precoces Dukes A en EEUU con respecto a la media de los registros europeos (Gatta y cols, 2003). De todas formas hay que reseñar que el estadio no es una variable recogida por todos los registros europeos sistemáticamente mientras que en los norteamericanos sí, con lo cual la representatividad de los estadios está comprometida. Por otra parte, las diferencias de SV entre registros europeos es mucho mayor que entre los 9 registros del Programa SEER estadounidense. Esta poca variabilidad entre los registros del Programa SEER ha hecho pensar a algunos autores que realmente los datos del Programa SEER no son representativos de la población norteamericana pues cubrirían las zonas más desarrolladas y mayormente habitadas de EEUU, con un mejor y más rápido acceso a los sistemas sanitarios y, por tanto, con mejores cifras de SV que el resto de EEUU. El ampliar las comparaciones incluyendo otras poblaciones de EEUU sería un paso futuro interesante (Gatta y cols, 2003). Asimismo hay autores que van más allá y cuestionan la comparabilidad de la definición y el diagnóstico de malignidad a la hora de explicar estas diferencias de SV transatlánticas tan importantes (Coleman y cols, 2003). Entre otros factores, se basan en el hecho de que a veces, en las series estadounidenses, se incluyen los carcinomas “*in situ*” dentro de los CCR estadio Dukes A, tumores no infiltrantes y que, por definición, en los registros europeos no se incluyen dentro de los Dukes A.

6.4.1. Estudio del género

El efecto del género en la supervivencia tanto del CCR en general, como del CC y el CR por separado, en nuestro estudio es nulo. Se observan

curvas similares de supervivencia para hombres y mujeres, lo cual ha sido publicado en múltiples estudios (Rifá, 1990; Roncucci y cols, 1996; Ponz de León y cols, 1999; Berrino y cols, 1995, 1999; Coleman y cols, 2003). Sin embargo también hay trabajos a nivel poblacional que han encontrado una mayor supervivencia en mujeres que en hombres para el CCR (Isbister y Fraser, 1985; Capocaccia y cols, 1997; Holowaty y cols, 1998; Angell-Andersen, 2004).

Las mujeres tienen una SV mayor que los hombres en la mayoría de los tumores malignos (Ries y cols, 1983) sin que se sepa con exactitud la causa íntima de estas diferencias. Con respecto al CCR, algunos autores (Angell-Andersen y cols, 2004) han intentado buscar una explicación en la menor mortalidad postoperatoria de las mujeres con respecto a los hombres, fundamentalmente en el caso de cáncer de recto. Estos autores hipotetizan que las mujeres tendrían una ventaja anatómica en la cirugía al presentar un sacro más amplio. Esto facilitaría un menor tiempo operatorio y una resección amplia del tumor que conducirían a menores tasas de mortalidad postoperatoria y mayores tasas de SV. En Tarragona, para los años 1996-97 se observan unas cifras de mortalidad postoperatoria para los pacientes operados de CCR un poco más elevadas en hombres (8,6%) que en mujeres (6,4%) (Tabla 6.8). Esta diferencia se observa para todas las sublocalizaciones, pero es más acusada en el caso del cáncer de recto. El porcentaje de casos operados en cada género fue similar (el 87,9% de los hombres y el 87,0% de las mujeres).

Tabla 6.8. Tarragona 1996-97. Número de casos operados (N), número de casos muertes en los primeros 30 días tras cirugía (mortalidad postoperatoria= MO), porcentajes de mortalidad postoperatoria (% MO) y porcentaje total de casos operados de CCR por sublocalizaciones y géneros.

	Hombres			Mujeres		
	N	MO	% MO	N	MO	% MO
Colon derecho	67	7	10,4	79	7	8,9
Colon izquierdo	112	10	8,9	111	7	6,3
Recto	119	8	6,7	75	3	4,0
153.9*	5	1	20,0	2	0	0,0
Total casos operados	303	26	8,6	267	17	6,4
Total casos de CCR	345			308		
Total % operados	87,8%			87,0%		

*153.9= sublocalización no especificada

6.4.2. Estudio de la edad

La supervivencia de los pacientes diagnosticados de CCR en Tarragona en 1990-94 disminuye con la edad. Existe una diferencia estadísticamente significativa entre la supervivencia a 1 y 3 años de los pacientes mayores de 74 años con respecto a los menores de 74 años. A 5 años no se alcanza significación estadística, probablemente porque nuestra casuística es demasiado pequeña para encontrar estas diferencias.

El hecho de que la edad avanzada disminuya significativamente la supervivencia de CCR ha sido publicado en todos los estudios EURO CARE (Sant y cols, 1995; Berrino y cols, 1995, 1999; Gatta y cols, 1998; Coleman y cols, 2003), así como por los registros de EEUU (US Department of Health and Social Services, 2002), el Registro de Ontario en Canadá (Holowaty y cols, 1998) y el de Bombay en la India (Yeole y cols, 2001).

En EEUU, Jessup y cols, en 1996, en un estudio no poblacional pero muy amplio, con los datos del National Cancer Data Base para el período 1988-93, indican que la edad al diagnóstico mayor de 75 años disminuye un 10% la SV5 del CCR con respecto a los menores de 50 años. Las posibles explicaciones de los autores son la mayor comorbilidad de los ancianos, que conlleva una mayor mortalidad postoperatoria (Yancik y cols, 1998) y el mayor porcentaje de cáncer de colon derecho en ellos. El cáncer de colon derecho tiende a ocluir y perforar la pared colónica más frecuentemente que el de otras sublocalizaciones, lo cual supone un mayor riesgo en la cirugía y lleva a un mayor porcentaje de operaciones de urgencia. En su serie, hasta un 7,4% de los pacientes ancianos requirieron operación urgente frente a un 4,5% de los jóvenes (Jessup y cols, 1996). En la casuística de Tarragona de 1996-97 también se encuentra un mayor porcentaje de operaciones de urgencia en el grupo de mayores de 74 años con respecto al resto (17% vs 14%) y un mayor porcentaje de mortalidad postoperatoria (12% vs 6%) (Tabla 6.9). Asimismo, el porcentaje global de pacientes operados de CCR en Tarragona entre 1996 y 1997 fue menor entre los mayores de 75 años con respecto a los más jóvenes (82% vs 91%). El hecho de encontrar menores tasas de operados entre los pacientes mayores con respecto a los más jóvenes también es citado por Mitry y cols (2002b) como otra de las causas de las diferencias de supervivencia entre los grupos de edad.

Tabla 6.9. Tarragona 1996-97. Número de pacientes con CCR (N-CCR), número y porcentaje de pacientes con CCR operados de forma planeada, de urgencias y mortalidad postoperatoria (MO) por grupos de edad

	N CCR	Cirugía		% Tipo de cirugía		MO*	
		N	%	Planificada	Urgencia	N	%
0-55 años	69	64	94	83	14	1	2
55-75 años	328	296	91	83	14	17	6
>75 años	256	210	82	80	17	25	12
Total	653	570	88	82	15	43	7,6

También se puede hipotetizar que los pacientes ancianos alcanzan una menor SV que los más jóvenes porque los tratamientos adyuvantes (quimioterapia en el caso del CC y quimioterapia más radioterapia en el CR) se ofrecen más a pacientes jóvenes que a los más ancianos, hecho que ya ha sido publicado por otros autores (Schrage y cols, 2001; Ayanian y cols, 2003). En Tarragona, entre 1996 y 1997, el porcentaje de pacientes con estadio Dukes C operado que recibieron quimioterapia (QT) adyuvante disminuyó considerablemente con la edad: 85% de los menores de 55 años, 66% de los de entre 55 y 75 años y 14% de los mayores de 75 años (Tabla 6.10). También disminuyó con la edad el porcentaje de pacientes en estadio B y C de Dukes que recibieron radioterapia (RT): 79% de los menores de 55 años, 48% de los de 55-75 años y 15% de los mayores de 75 años (Tabla 6.11).

Tabla 6.10 Tarragona 1996-97. Porcentaje de pacientes con CCR por grupos de edad y estadios y porcentaje de pacientes en estadio C de Dukes que reciben quimioterapia adyuvante (QT)

	% casos CCR			% casos QT			
	0-54 años	55-75 años	>75 años	0-54 años	55-75 años	>75 años	Todas edades
Dukes A	12	13	12	--	--	--	
Dukes B	29	26	27	--	--	--	
Dukes C	29	30	23	85	66	14	50,6
Dukes D	19	25	21	--	--	--	

Tabla 6.11. Tarragona 1996-97. Porcentaje de pacientes con CR por grupos de edad y estadios y porcentaje de pacientes en estadios B y C de Dukes que reciben radioterapia adyuvante (RT)

	% casos CCR			% casos RT		
	0-54 años	55-75 años	>75 años	0-54 años	55-75 años	>75 años
Dukes A	12	13	12	--	--	--
Dukes B	29	26	27	79	48	15
Dukes C	29	30	23			
Dukes D	19	25	21	--	--	--

Probablemente la comorbilidad asociada de este último grupo de pacientes más ancianos hizo que muchos de ellos no recibieran ciertos tratamientos. Las decisiones sobre “qué pacientes se han de tratar” y “con qué tipo de tratamiento” las toma el médico en base a un conjunto de características de cada paciente individualmente. La mayoría de la literatura sobre tratamientos oncológicos se basa en series hospitalarias donde habitualmente los pacientes mayores quedan excluidos. Esto crea una duda al médico a la hora de decidir sobre un tratamiento agresivo frente a un paciente anciano. Últimamente, sin embargo, han aparecido varios artículos sobre el tratamiento con QT y RT adyuvantes en pacientes ancianos con CCR que intentan despejar estas dudas (Neugut y cols, 2002; Iwashyna y Lamont, 2002). En ellos se encuentra un beneficio similar al obtenido para los pacientes más jóvenes y se insta a los oncólogos a utilizar estos tratamientos en igual medida en todos los pacientes sin tener en cuenta la edad.

En cuanto a la observación que algunos autores, como Pitluk y Poticha (1983), hicieron en el pasado sobre la posible menor supervivencia de los pacientes muy jóvenes (menores de 35 años) con respecto al resto, toda la literatura actual no encuentra este peor pronóstico en los muy jóvenes (Rifá, 1990, Fante y cols, 1997; Verdecchia y cols, 1998; Holowaty y cols, 1998; Faivre-Finn y cols, 2002). Nosotros tampoco.

Como conclusión, no se ha encontrado evidencia de que el peor pronóstico de los pacientes mayores con CCR sea debido a un mayor porcentaje de casos avanzados (Dukes D) sino más bien a una diferente asistencia médica, secundaria, al menos en parte, a una mayor comorbilidad asociada.

6.4.3. Estudio por sublocalizaciones

El estudio de la supervivencia por sublocalizaciones en Tarragona no muestra diferencias estadísticamente significativas entre la supervivencia del cc.derecho, el cc.izquierdo y el CR si bien es interesante destacar que las curvas de supervivencia muestran perfiles gráficos ligeramente diferentes. Dentro de estos perfiles, la curva de SV del cc.izquierdo es bastante similar a la del CR, mientras que la del cc.derecho es diferente. El cc.derecho tiende a

presentar una SV a 1 y 3 años menor que los cc.izquierdo y recto pero a 5 años presenta una SV mayor.

El hecho de que el cc.izquierdo y el CR tengan una tendencia a presentar valores de SV1 y SV3 mayores que el cc.derecho podría estar relacionado con el mayor porcentaje de estadios localizados (Dukes A) en ellos con respecto al cáncer de colon derecho, según se pudo apreciar en los datos de incidencia por estadios para los años 1996 y 1997 en Tarragona. Series tanto hospitalarias (Newland y cols, 1981) como poblacionales (Roncucci y cols, 1996; Slattery y cols, 1996; Cheng y cols, 2001) observan también mayores porcentajes de estadios Dukes A+B en el recto y colon izquierdo con respecto al colon derecho que se corresponden con mayores tasas de SV a 1 año.

De todas formas, el hecho de que la SV a largo plazo (SV5) de los cc.izquierdo y recto tienda a ser inferior a la del cc.derecho en nuestro estudio de Tarragona para el período 1990-94 va en contra de la mayoría de la literatura revisada. Diversos estudios a nivel poblacional (Holowaty y cols, 1998; Ries y cols, 2000) así como las series hospitalarias en general encuentran un peor pronóstico del cc.derecho con respecto a los cánceres distales, habitualmente porque los cc.derecho se asocian a estadios más avanzados y/o a una mayor tasa de cirugías de urgencia. Sin embargo podríamos intentar explicar nuestro resultado con varias hipótesis:

- quizá en nuestra serie haya un porcentaje más elevado de casos de CCHNP entre los casos de cáncer de colon derecho que en otras series. Los CCHNP tienden a presentar mejores supervivencias para los mismos estadios que otros CCR no hereditarios (Watson y cols, 1998) lo que parece asociado a la presencia de inestabilidad de microsatélites (MSI+). Sin embargo esto es poco probable dado que, a nivel poblacional, los casos de CCHNP suponen un porcentaje muy pequeño (1-5%).
- quizá en nuestra serie haya más pacientes con tumores en el colon derecho que presenten MSI+, lo cual se ha relacionado con un mejor pronóstico (Gryfe y cols, 2000; Samowitz y cols, 2001) y una mejor respuesta al tratamiento con quimioterapia (Elsahleh y Iacopetta, 2001). Sin embargo, es poco probable que ésta sea la causa de la alta

SV5 de los pacientes con cáncer de colon derecho para este período (1990-94) porque el consenso sobre tratamiento QT adyuvante del CC se publicó en 1990 (Metzger, 1990), y seguramente muchos pacientes en estadio Dukes C no recibieron este tratamiento en los primeros años. Por ejemplo, en la revisión de los años 1996 y 1997 se evidenció que el porcentaje global de pacientes que recibieron tratamiento QT adyuvante en estadio III operado en Tarragona fue del 50,6% (Tabla 6.10).

- quizá la exhaustividad del seguimiento de los pacientes por parte del registro no ha sido del 100% y esto habría conducido a que la SV esté ligeramente sobreestimada. Pero esto afectaría a todas las sublocalizaciones y no sólo a los pacientes con cáncer de colon derecho.
- quizá existan muchos casos de cáncer de colon derecho entre los casos de localización inespecífica. Estos casos tienen peor supervivencia y su inclusión en la categoría de colon derecho haría bajar la supervivencia de este grupo. De todas formas, es más probable que estos casos inespecíficos correspondan a casos de colon izquierdo y recto en su mayoría. Esto es lo que ocurrió al revisar las 101 historias sin localización especificada de los años 1996-97. Entonces se encontró que el 40% de los casos inespecíficos eran distales (colon izquierdo y recto) y el 32% eran proximales.
- quizá se trate de una cifra real para el período 1990-94 resultante de la aleatoridad propia de la muestra y teniendo en cuenta el tamaño de la casuística del registro. De hecho, tanto en el período previo (1985-89) como en el posterior (1996-97) la supervivencia del cáncer de colon derecho a 5 años es menor que la del cáncer de colon izquierdo y el de recto, lo cual concuerda más con la literatura revisada.

Por otra parte, la mayoría de los estudios poblacionales grandes que han estudiado cáncer de colon y de recto por separado han encontrado una supervivencia más alta para el cáncer de colon que para el de recto (Berrino y cols, 1995; 1999; Holowaty y cols, 1998; US Department of Health and Social Services, 2002; Coleman, 2003; Angell-Andersen y cols, 2004). Otros trabajos con menores casuísticas han encontrado, sin embargo,

supervivencias similares entre el CC y el CR (Isbister y Fraser, 1985; Rifá y cols, 1990; Roncucci y cols, 1996; Crocetti y cols, 1996; Monnet y cols, 1998) al igual que nosotros en Tarragona. En Bombay, por el contrario encuentran una mayor supervivencia a 5 años para el CR (42,2%) con respecto al CC (36,6%) (Yeole y cols, 2001), aunque estos resultados hay que interpretarlos con precaución por los bajos índices de calidad presentados por los registros de los países en desarrollo en general.

6.4.4. Estudio por histologías

El estudio de la SV por diferentes tipos histológicos en Tarragona muestra una SV5 de 51,2% (IC95%: 47,7-54,9) para el adenocarcinoma sin especificar, muy similar a la del adenocarcinoma mucinoso. El hecho de tener poca casuística en este último grupo impide que se puedan obtener diferencias significativas. Registros con casuísticas más amplias, como el del Programa SEER en EEUU (Thomas y Sobin, 1995) o el de Ontario en Canadá (Holowaty y cols, 1998) muestran que el pronóstico de los adenocarcinomas comunes sin más especificación es mejor que el del adenocarcinoma mucinoso. Además estos autores distinguen los adenocarcinomas en pólipo de los no especificados, cosa que nosotros no hemos podido realizar debido a una falta de especificación en los diagnósticos. Según Holowaty y cols (1998) los pólipos adenomatosos presentan la mejor SV, lo cual refleja un estadio inicial (Dukes A) al diagnóstico. En segundo lugar aparece el pólipo vellosa cuya SV es inferior a la del pólipo adenomatoso. Esto refleja la importancia de la arquitectura vellosa. Después aparecen los carcinomas epidermoides y los carcinoides que presentan un pronóstico razonablemente bueno aunque son histologías que aparecen en sitios poco frecuentes, fundamentalmente el ano y el apéndice. El pronóstico de los adenocarcinomas comunes sin más especificación es menor que la de los tipos histológicos ya nombrados, pero siempre por encima del adenocarcinoma mucinoso. Finalmente el pronóstico de otros tipos histológicos mucho menos frecuentes, como los sarcomas, es mucho peor.

6.4.5. Estudio por estadíos

El estadio es el factor más importante que modifica la supervivencia del CCR, lo cual ha sido publicado en multitud de artículos desde la aparición del estudio de Dukes (1932). La supervivencia a 5 años en Tarragona para el período 1996-97 varió entre el 89,9% para el Dukes A, al 68,1% para el Dukes B, el 47,0% para el Dukes C, el 3,4% para el Dukes D y el 2,0% para los casos sin estadio especificado.

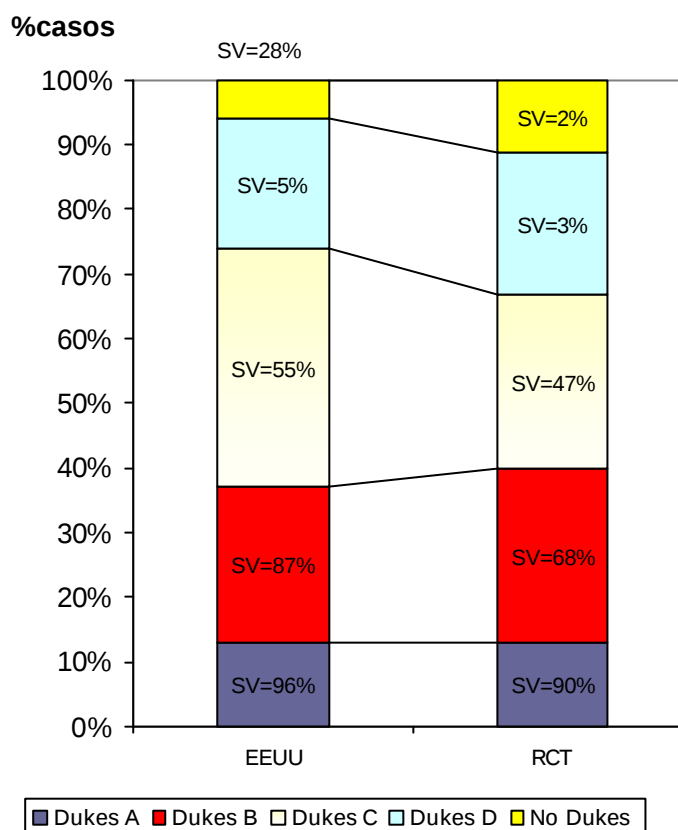
Nuestros resultados confirman el buen pronóstico en general del estadio Dukes A. Ello está en consonancia con la mayoría de los estudios poblacionales, que publican cifras de supervivencia a 5 años alrededor del 90% (Rifá, 1990; Kune y cols, 1990; Newland y cols, 1995; Di Gregorio y cols, 1996; Roncucci y cols, 1996; Monnet y cols, 1998; Holowaty y cols, 1998), y refuerza la importancia de la accesibilidad y el mayor uso de la endoscopia a nivel poblacional para intentar detectar el mayor número de cánceres posibles en estadios precoces.

En EEUU, país donde se han instaurado programas de cribado poblacional desde hace una década aproximadamente, Ries y cols (2000) refieren unas tasas de supervivencia por estadios algo superiores a las nuestras, no sólo para el estadio Dukes A sino también para el Dukes B y el Dukes C. Según ellos, la SV5 es 96% para el estadio Dukes A; 87% para el estadio Dukes B; 55% para el estadio Dukes C; 5% para el estadio Dukes D; y 28% para el estadio no especificado. Hay que tener en cuenta la distinta distribución por estadios de los casos. Una comparación entre los datos de EEUU y Tarragona se muestran en la Tabla 6.12. y Figura 6.4.

Tabla 6.12. Tarragona 1996-97 comparado con SEER-EEUU 1992-97. Porcentaje de pacientes con CCR por estadios y supervivencia por estadios (SV)

	% casos CCR		% SV a 5 años	
	EEUU	RCT	EEUU	RCT
Dukes A	13	13	96	90
Dukes B	24	27	87	68
Dukes C	37	27	55	47
Dukes D	20	22	5	3
Sin estadio	6	11	28	2

Figura 6.4. Tarragona 1996-97 comparado con SEER-EEUU 1993-97. Porcentaje de pacientes con CCR por estadios y supervivencia por estadios (SV)



Al comparar supervivencias por estadios se está comparando de alguna forma la efectividad de los tratamientos. Sin embargo hay que tener en cuenta que el estadio mide condiciones que varían con el tiempo y el lugar, pues depende de las técnicas diagnósticas y la práctica médica. Al mejorar las técnicas diagnósticas y/o hacerse éstas más accesibles puede ocurrir un fenómeno de “migración de estadios” que haga variar las tasas de supervivencia de cada estadio (“Fenómeno de *Will Rogers*”) (Feinstein y cols, 1985). El hecho de que la supervivencia del Dukes A sea mayor en EEUU que en Tarragona podría indicar que algunos de los casos de Dukes A en Tarragona eran en realidad estadios más avanzados sin un completo estudio de extensión. Otra explicación para la mayor SV de los Dukes A en EEUU podría ser también que se hubieran incluido en sus datos los “carcinomas in

situ“ dentro del estadio Dukes A, como algunos autores parecen denunciar (Coleman y cols, 2003; Angell-Andersen y cols, 2004). Estos carcinomas, al no ser infiltrantes (patrón de comportamiento “2” de la ICDO-2), aumentarían la SV del Dukes A en EEUU.

Es un hecho constatado que la proporción de casos no estadiados varía mucho entre los registros europeos (del 4% al 39% en el “Eurocare High Resolution”)(Gatta y cols, 1996). Esto hace que las supervivencias a 5 años de estos casos no estadiados también varíe mucho (del 8% al 54%) lo que afecta las comparaciones de SV para todos los estadios, no sólo el del Dukes A. Por ejemplo, Monnet y cols (1998) compararon la distribución por estadios y la SV a 5 años de tres registros europeos (Mallorca, Cote d´Or y Ginebra) para el período 1982-1987 y observaron diferencias significativas en la SV, sobre todo entre Mallorca y los otros dos registros, que eran explicables por la diferente distribución por estadios (Tabla 6.13).

Tabla 6.13. Porcentaje de pacientes con CCR por estadios y supervivencia por estadios (SV) en tres registros europeos (Ginebra (GE), Cote d´Or (CO) y Mallorca (M)) para el período 1982-87

	% casos CCR			%SV 5 años		
	GE	CO	M	GE	CO	M
Dukes A	16	18	7	97	84	81
Dukes B	28	34	33	71	68	74
Dukes C	25	24	29	47	41	44
Dukes D	25	20	24	3	3	3
Sin estadio	6	4	7	9	12	25

*Tomado de Monnet y cols, 1998

No se observan diferencias significativas entre la supervivencia por géneros para cada estadio en nuestros datos de Tarragona. Sin embargo, para cada estadio sí que hay una diferencia de SV según los pacientes sean mayores o menores de 75 años. El grupo de edad más avanzada presenta supervivencias inferiores para cada estadio con respecto al grupo más joven. Este hecho se encuentra también en otros estudios poblacionales (Rifá, 1990; Holowaty y cols, 1998; Ries y cols, 2000). En los estudios multivariados de factores pronósticos para CCR habitualmente aparecen el estadio y la edad como las variables con mayor significación y siempre por este orden (Crocetti y cols, 1996; Faivre-Finn y cols, 2002; Angell-Andersen y cols, 2004). En nuestros estudio de los años 1996 y 1997 también.

Como conclusión, la supervivencia por estadios del CCR en Tarragona es similar a la publicada por otros registros de países de Europa Occidental y las pequeñas diferencias de SV global con ellos probablemente sean debidas a un fenómeno de migración de estadios al mejorar las técnicas de diagnóstico.

6.5. TENDENCIAS DE LA SUPERVIVENCIA

La supervivencia a 1 año del CCR en Tarragona durante los 14 años del estudio (1985-1998) ha aumentado significativamente desde el 66,1% en 1985-89, al 70,1% en 1990-94 y hasta el 72,2% en 1995-98. A 5 años también pareció aumentar la SV entre 1985-89 y 1990-94 desde el 42,1% al 49,0% pero en el período siguiente (1995-98) no continúa aumentando. Se ha de reseñar que los datos de SV5 del período 1995-98 se basan exclusivamente en los de los años 1996 y 1997, en los cuales se realizó un seguimiento activo por parte de la autora. El hecho de un seguimiento activo junto a la menor casuística de sólo dos años puede hacer que la supervivencia a 5 años calculada para este último período sea inferior a la que se obtendrá por parte del RCT con el habitual seguimiento pasivo y con toda la casuística del período.

Evoluciones similares de la supervivencia a 5 años, con aumento desde los años 70s hasta principios de los años 90s y posterior estabilización se empiezan a publicar también en otros registros. Por ejemplo, Holowaty y cols (1998), en Ontario (Canadá), observan un aumento continuo de la supervivencia del CCR desde 1979 hasta 1991 y, a partir de este año, la supervivencia presenta una meseta. En EEUU, según los datos del Programa SEER (Rabeneck y cols, 2003) la SV5 del CCR aumentó entre 1970 y 1992 pero, a partir de entonces se observa una estabilización tanto en blancos como en negros (que siempre han presentado cifras de SV menores que los blancos). Este estancamiento de la SV, teniendo en cuenta los avances en cribado y tratamiento del CCR ocurridos en las décadas previas en ese país, en palabras de la Dra. Rabeneck “es inquietante e indica que todavía hay mucho trabajo por hacer” (Rabeneck y cols, 2003). Por otra parte, en Noruega, Angell-Andersen y cols (2004) observan un aumento continuo de la supervivencia desde 1958-62 y hasta el último período (1993-97), aunque en los últimos años parece haber una desaceleración.

El aumento en la supervivencia del CCR durante los años 80s y principios de los 90s puede ser debido a diferentes razones:

- Disminución de la mortalidad postoperatoria: debido a la introducción de la profilaxis con antibióticos en los años 80s, el avance en las técnicas anestésicas y la mejora de los tratamientos quirúrgicos.
- Utilización de la radioterapia en los tumores de recto no operables de entrada así como de forma adyuvante.
- Aumento del uso de la quimioterapia.
- Abordajes quirúrgicos más agresivos en las recaídas (cirugía de las metástasis).
- Mayor porcentaje de estadios localizados: fenómeno secundario al mayor uso y accesibilidad de la colonoscopia. Es difícil cuantificar el efecto del diagnóstico precoz en la supervivencia global. Realmente, lo que las mejoras en las técnicas diagnósticas han traído es, sobre todo, una mayor exactitud en los diagnósticos por estadios. Cuando el estadio es más preciso lo que varía es la supervivencia por estadios, no la supervivencia global (Feinstein y cols, 1985).

En EEUU el aumento en la supervivencia de hombres y mujeres hasta inicios de los 90s refleja probablemente avances en las técnicas quirúrgicas y un mejor control de las infecciones postoperatorias, aunque, más recientemente, la detección precoz pudo haber contribuido a ese aumento de la SV. La detección precoz no resulta sólo de la implantación de programas de cribado a nivel poblacional, sino que también es el resultado de un reconocimiento más temprano de los síntomas y una mejora de los protocolos diagnósticos en los pacientes sintomáticos (Chu y cols, 1994).

Las tasas de SV son y han sido siempre más altas en EEUU que en Europa. En Europa los estudios EUROCORE I, II y III (Berrino y cols, 1995, 1999; Coleman y cols, 2003) muestran, para diversos países europeos, diferentes evoluciones de la SV desde 1978 y hasta 1994 (Tabla 6.14).

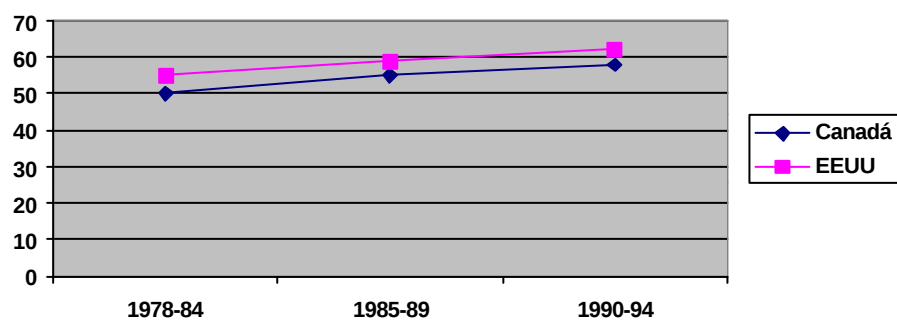
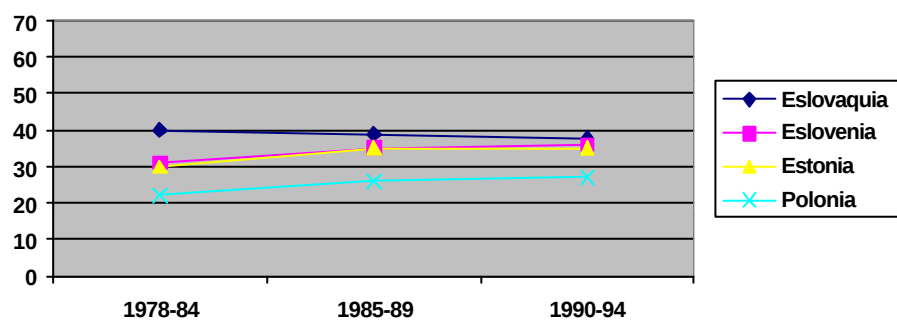
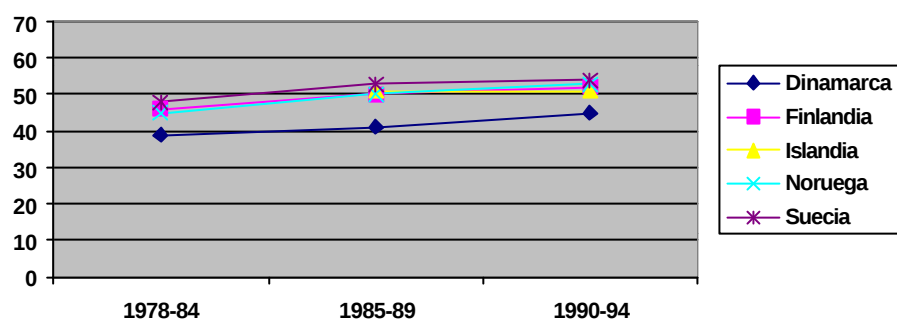
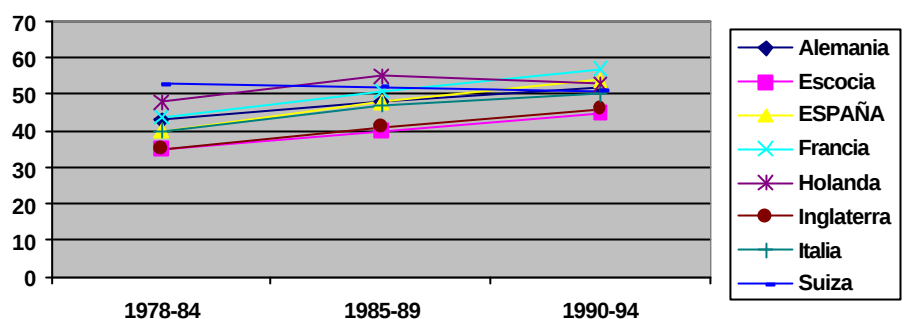
Tabla 6.14. Evolución de la supervivencia a 5 años del cáncer colorectal en diferentes países de Europa y del mundo (1978-1994). Ambos géneros juntos.

	1978-84	1985-89	1990-94
EUROPA	40	46	50
Europa Occidental			
Alemania	43	48	52
Escocia	35	40	45
España	40	48	54
Francia	44	51	57
Holanda	48	55	53
Inglaterra	35	41	46
Italia	40	47	50
Suiza	53	52	51
Tarragona	--	42	49
Europa del norte			
Dinamarca	39	41	45
Finlandia	46	50	52
Islandia	--	51	51
Noruega	45	50	53
Suecia	48	53	54
Europa del este			
Eslovaquia	40	39	38
Eslovenia	31	35	36
Estonia	30	35	35
Polonia	22	26	27
Norteamérica			
Canada	50	55	58
EEUU	55	59	62

Las mejoras de la SV de CCR en Europa han sido más marcadas en los países de Europa Occidental que en los países del norte (Noruega, Suecia, Finlandia) excepto Dinamarca. Como resultado, las diferencias de SV entre los países del norte de Europa y los de Europa Occidental han disminuido para los pacientes diagnosticados a inicios de los años 90s. Estas tendencias alentadoras pueden ser el reflejo del mayor uso de la endoscopia para un diagnóstico más precoz así como la mejora de las técnicas quirúrgicas y la disminución de la mortalidad postoperatoria (Coleman y cols, 2003).

Por otra parte a principios de los años 80s las tasas de supervivencia en los países del este de Europa eran las más bajas del continente y han mejorado menos que las de los países occidentales con lo cual la diferencia de supervivencias entre los países de Europa Occidental y Oriental se ha agrandado (Coleman y cols, 2003).

Figura 6.5. Evolución de la supervivencia a 5 años del cáncer colorectal en diferentes países de Europa y del mundo (1978-1994)



6.5.1. Estudio del género

El aumento de la SV del CCR en Tarragona fue muy similar para ambos géneros. En el estudio EURO CARE II, con los datos de varios registros europeos entre 1980 y 1989 (Esteve y cols, 1999) se observó un mayor aumento de la SV para el género femenino frente al masculino. En los datos del Programa SEER en EEUU, sin embargo, no aumenta más la supervivencia en un género que en el otro (US Department of Health and Human Services, 2002).

6.5.2. Estudio de la edad

La evolución de la SV del CCR en Tarragona fue muy similar para todos los grupos de edad. En el estudio EURO CARE II, con los datos de varios registros europeos entre 1980 y 1989 (Esteve y cols, 1999) se observó un mayor aumento de la SV para las mujeres de edad media (55-74 años) y en los hombres en el grupo de mayores de 75 años. Los datos del Programa SEER también observan un mayor aumento de SV para los grupos de edad más avanzada (US Department of Health and Human Services, 2002).

6.5.3. Estudio de la sublocalización

Si estudiamos CC y CR por separado, entre 1985 y 1998 en Tarragona se observa un aumento significativo de la SV1 para el CR (desde un 67,9% a un 77,6%; $p < 0,036$) pero no para el CC (desde un 64,9% a un 69,5%, $p < 0,258$). A 5 años, la SV del CC y del CR parecen aumentar por igual entre 1985-89 y 1990-94 (el CC desde un 42,7% a un 49,5%; el CR desde un 41,3% a un 48,0%), aunque estos aumentos no son estadísticamente significativos.

Este aumento mayor de la SV del CR que del CC también ha sido observada por la mayoría de los registros de Europa Occidental, como el de Cote d'Or en Francia (Finn-Faivre y cols, 1999) o el de Eindhoven en Holanda (Martijn y cols, 2003), así como el del Programa SEER en EEUU (US Department of Health and Human Service, 2002). Según refieren Finn-Faivre

y cols (1999) durante los últimos 20 años (1970-1990) ha habido muchos avances en el diagnóstico y tratamiento del CR que han provocado este gran aumento de SV de esta sublocalización. En su estudio recogen una disminución de la mortalidad postoperatoria de un 33% desde 1978 a 1991, cambio asociado a los avances en las técnicas quirúrgicas y a las mejoras en el manejo perioperatorio y en la resucitación postoperatoria. Asimismo, se registró un aumento del porcentaje de pacientes que recibían una cirugía, sobre todo, en el grupo de ancianos (mayores de 75 años) que pasa del 44% al 69%, mientras que en el grupo de menores de 75 años pasan del 80% al 89%. También evidenciaron una disminución del porcentaje de estadios avanzados (del 44% al 27%), hecho asociado a una mayor rapidez con que los pacientes consultan (concienciación) y una mayor rapidez en derivarlos a especialistas. Por otra parte, los autores citan otros dos factores que han podido contribuir en algo a este aumento de la SV: el aumento del uso de RT adyuvante (de un 24% a un 40%) y la mejora del manejo de la enfermedad, tanto de la enfermedad localizada (cirugía del mesorecto) como de la avanzada (mejores tratamientos de soporte junto a mejores quimioterapias).

En Tarragona no tenemos datos de evolución de las tasas de operados de los CC y CR en estas últimas décadas, sino sólo los datos de los años 1996 y 1997. Podemos, sin embargo, intentar hacer una aproximación de la evolución tomando como referencia los datos del Registro de Mallorca para el período 1982-85 (Rifá, 1990). En ese período en Mallorca se registró una tasa de operados con finalidad curativa del 70% tanto para el CC como para el CR. Nosotros, en Tarragona, para 1996-97 encontramos un 73%. Asimismo, se operaron de urgencias en Mallorca un 19% de pacientes entre 1982-85 mientras que en Tarragona, un 14% entre 1996 y 1997. Es decir, habrían aumentado un poco las tasas de operados con el tiempo lo que probablemente ha influido en los aumentos de supervivencia.

Como reflexión final se ha de reseñar que el fenómeno de “migración de sublocalizaciones de distal a proximal”, mencionado en el apartado de incidencia, ha podido influir en la evolución de las tasas de SV global del CCR.

Capítulo 7. CONCLUSIONES

- 1- La calidad de los datos del Registro de Cáncer de Tarragona en relación al cáncer colorectal (CCR) es adecuada. Los índices de calidad obtenidos cumplen los estándares internacionales para registros de cáncer de base poblacional de nuestra área geográfica.

- 2- Incidencia (1993-1997).
 - El CCR es el cáncer más frecuente en Tarragona en ambos géneros juntos. Presenta una incidencia bruta de 56,5 casos por 100.000 habitantes y año. Es el segundo cáncer más frecuente detrás del de pulmón en el hombre y del de mama en la mujer.
 - Afecta más a hombres que a mujeres (Razón de géneros: 1,2)
 - La incidencia aumenta con la edad hasta los 80 años. Las mujeres presentan una edad media al diagnóstico más alta (70.7) que los hombres (69.0).
 - La sublocalización más frecuente en hombres es el recto, después el colon izquierdo y finalmente el colon derecho. En mujeres, es el colon izquierdo, seguido del colon derecho y finalmente el recto. Para ambos géneros, conforme avanza la edad aumenta la proporción de cánceres de colon derecho y disminuye la de cánceres de recto.
 - La histología predominante es el adenocarcinoma sin más especificación (83,7%). En segundo lugar está el adenocarcinoma mucinoso (4,5%), que es significativamente más frecuente en el colon derecho.
 - La distribución por estadios para los casos del periodo 1996-1997 según la clasificación de Dukes es similar para ambos géneros y para todos los grupos de edad: A - 13%, B - 27%, C - 27% y D - 22%. Existe un mayor porcentaje de estadios Dukes-A y un menor porcentaje de estadios Dukes-D conforme avanzamos desde el colon derecho al colon izquierdo y al recto.

3- La incidencia del CCR en Tarragona está en la zona media-alta en comparación con el resto del mundo, en la zona media en comparación con Europa, y en la zona alta en comparación con el resto de España.

4- Tendencias de la incidencia.

- La incidencia del CCR en Tarragona ha aumentado un 75,3% desde 1980 hasta 1998. El porcentaje anual de cambio (PAC) fue de un 3,0% sin variaciones significativas a lo largo de todo el periodo. Este incremento es probablemente multicausal, atribuible especialmente a los cambios dietéticos.
- La incidencia ha aumentado más en hombres (PAC=3,3%) que en mujeres (PAC=2,5%)
- En todos los grupos de edad se ha observado un incremento de la incidencia. En hombres aumenta más en el grupo de edad de 55-74 años y en mujeres en el de 35-54 años.
- El cáncer de colon derecho es la sublocalización cuya incidencia se ha elevado más tanto en hombres como en mujeres. La de colon izquierdo ha ascendido menos. La del recto ha aumentado poco en hombres y está estable en las mujeres.

5- Las tasas de incidencia del CCR en Tarragona presentan un aumento continuo desde 1980, como en otros países del sur de Europa que partían de tasas medias.

6- Supervivencia (1990-1994).

- La supervivencia observada del CCR a 5 años en Tarragona es de 40,4% y la relativa 49,0%, similar en hombres y mujeres y entre sublocalizaciones. Disminuye con la edad, sobre todo a partir de los 75 años.

- Conforme aumenta el estadio al diagnóstico disminuye la supervivencia. Para cada estadio, la supervivencia es menor conforme aumenta la edad.

7- La supervivencia relativa del CCR en Tarragona se sitúa en la media europea, es superior a la de los países del este de Europa y ligeramente inferior a la de los países del norte y centro europeos.

8- Tendencias de la supervivencia:

- La supervivencia relativa a 5 años del CCR aumentó entre 1985-89 y 1990-94, desde un 42% hasta un 49% y de forma similar en hombres y en mujeres y en todos los grupos de edad.

9- El aumento de la supervivencia del CCR en Tarragona es similar al observado en la mayoría de los países de Europa.

10- Patrón epidemiológico.

A pesar de ser el tumor más frecuente, en Tarragona se observa una incidencia de CCR media-baja con respecto a los otros registros de Europa pero con una tendencia ascendente y continua. En base a los conocimientos actuales, este fenómeno se puede imputar a la adopción de un estilo de vida occidentalizado.

Las tasas de supervivencia son medio-altas en el contexto europeo. Las características epidemiológicas de este cáncer lo sitúan entre las patologías que deben ser consideradas prioritarias desde el punto de vista de la toma de decisiones en materia asistencial y preventiva, tanto primaria como secundaria.

Capítulo 8. BIBLIOGRAFÍA

- Agudo A, Amiano P, Barcos A, Barricate A, Beguiristain JM, Chirlaque MD y cols. Dietary intake of vegetables and fruits among adults in five regions of Spain. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. EPIC Group of Spain. Eur J Clin Nutr 1999; 53 (3): 174-80
- Agudo A, Slimani N, Ocke MC, Naska A, Miller AB, Kroke A y cols. Consumption of vegetables, fruit and other plant foods in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort from 10 European countries. Public Health Nutr 2002; 5 (6B): 1179-96
- Alberts DS, Martinez ME, Roe DJ, Guillén-Rodríguez JM, Marshall van Leeuwen JB, Reid ME y cols. Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas. Phoenix Colon Cancer Prevention Physician's Network. N Engl J Med 2000; 342 (16): 1156-62
- Allam MF, Lucena RA. Aetiology of sex differences in colorectal cancer. Eur J Cancer Prev 2001; 10: 299-300
- Alley PG, Raewyn K, McNee B. Age and sex differences in right colon cancer. Dis Colon Rectum 1986; 29 (4): 227-9
- American Gastroenterological Association. Medical position statement: impact of dietary fiber on colon cancer occurrence. American College of Gastroenterology. Gastroenterology 2000; 118 (6): 1233-4
- Angell-Andersen E, Tretli S, Coleman MP, Langmark F, Grotmol T. Colorectal cancer survival trends in Norway 1958-1997. Eur J Cancer 2004; 40: 734-42
- Atkin W.S. Flexible sigmoidoscopy as a mass screening tool. Eur J Gastroenterol Hepatol 1998;10:219-23
- Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. N Engl J Med 1992; 326 (10): 700-2
- Ayanian JZ, Zaslavsky AM, Fuchs CS, Guadagnoli E, Creech CM, Cress RD y cols. Use of adjuvant chemotherapy and radiation therapy for colorectal cancer in a population-based cohort. J Clin Oncol 2003; 21 (7): 1293-300
- Balmaña J, Brunet J, Pericay C, Capella G, Peinado MA, Blanco I y cols. What is the hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome?. Rev Oncología 2002; 2: 191-201

- Barbacid M. Ras genes. *Ann Rev Biochem* 1987; 56: 779-827
- Baron JA, Beach M, Mandel JS, van Stolk RU, Haile RW, Sandler R y cols. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenoma. Calcium Polyp Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340 (2): 101-7
- Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Haile RW, Ahnen D, Bresalier R y cols. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003; 348 (10): 891-9
- Beart RW, Melton LJ, Maruta M. Trends in right and left-sided colon cancer. *Dis Colon Rectum* 1983; 26: 393-8
- Benet M, Carvajal A, Garcia del Pozo J, Álvarez E, Vega T. Hormonal replacement therapy in Spain. *Med Clin* 2002; 119 (1): 4-8
- Berman JM, Cheung RJ, Weinberg DS. Surveillance after colorectal cancer resection. *Lancet* 2000; 355: 395-9
- Bernstein C, Bernstein H, Garewal H, Dinning P, Jabi R, Sampliner RE y cols. A bile acid-induced apoptosis assay for colon cancer risk and associated quality control studies. *Cancer Res* 1999; 59: 2353-7
- Berrino F, Capocaccia R, Coleman MP, Estève J, Gatta G, Hakulinen T, y cols. Survival of Cancer Patients in Europe: the EUROCare-3 Study. *Ann Oncol* 2003; 14 (Suppl 5)
- Berrino F, Capocaccia R, Esteve J, Gatta G, Hakulinen T, Micheli A y cols. Survival of Cancer Patients in Europe. The EUROCare-2 Study. IARC Scientific Publication n°151. Lyon: IARC Scientific Publications; 1999
- Berrino F, Sant M, Verdecchia A, Capocaccia R, Hakulinen T, Esteve J. Survival of Cancer Patients in Europe. The EUROCare Study. IARC Scientific Publication n°132. Lyon: IARC Scientific Publications; 1995
- Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat t y cols. Dietary fiber in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet* 2003; 361: 1496-501
- Boffa LC, Lupton JR, Mariani MR, Ceppi M, Newmark HL, Scalmati A y cols. Modulation of colonic epithelial cell proliferation, histone acetylation and

luminal short chain fatty acids by variation of dietary fiber (wheat bread) in rats. *Cancer Res* 1992; 52 (21): 5906-12

Bonithon-Kopp C, Benhamiche AM. Are there several colorectal cancers?. Epidemiological data . *Eur J Cancer Prev* 1999; 8 (S1): S3-12

Bonithon-Kopp C, Kronborg O, Giacosa A, Rath U, Faivre J. Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomized intervention trial. European Cancer Prevention Organization Study Group. *Lancet* 2000; 356 (9238): 1300-6

Borràs JM, Borràs J, Bosch FX, Fernández E, Galceran J, Gispert R y cols. Càncer Catalunya 2001. L'Hospitalet de Llobregat: Institut Català d'Oncologia, Departament de Sanitat i Seguretat Social, 2001

Borràs JM, Espinàs JA. Cribado del cáncer colorectal: entre las dudas y la evidencia. *Gac Sanit* 2002; 16: 285-7

Bosetti C, Gallus S, La Vecchia C. Aspirin and cancer risk: an update to 2001. *Eur J Cancer Prev* 2002; 11: 535-42

Breslow NE, Day NE. Fitting models to grouped data. En: Statistical methods in cancer research. Volume II. IARC Scientific Publication n° 82. Lyon: IARC Scientific Publications; 1987

Bufill JA. Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumor location. *Ann Intern Med* 1990; 113 (10): 779-88

Burkitt DP. Epidemiology of cancer of the colon and rectum. 1971. *Dis Colon Rectum* 1993; 36 (11): 1071-82

Busquets E, Gispert R. Anàlisi de la mortalitat a Catalunya, 2002. Barcelona, Servei d'Informació i Estudis, Departament de Sanitat i Seguretat Social, 2004

Butcher D, Hassanein K, Dudgeon M, Rhodes J, Holmes FF. Female gender is a major determinant of changing subsite distribution of colorectal cancer with age. *Cancer* 1985; 56: 714-6

Cali RL, Pitsch RM, Thorson AG, Watson P, Tapia P, Blatchford GJ y cols. Cumulative incidence of metachronous colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1993; 36: 388-93

Calle EE, Miracle-McMahill HL, Thun MJ, Heath CW Jr. Estrogen replacement therapy and risk of fatal colon cancer in a prospective cohort of postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 517-23

Capoccacia R, De Angelis R, Frova L, Gatta G, Sant M, Micheli A y cols. Estimation and projections of colorectal cancer trends in Italy. *Int J Epidemiol* 1997; 26 (5): 924-32

Capron JP, Delamarre J, Canarelli JP, Brousse N, Dupas JL. Does cholecystectomy predispose to colo-rectal cancer?. *Gastroenterol Clin Biol* 1978; 2 (4): 383-9

Chao A, Gilliland F, Hunt W, Bulterys M, Becker T, Key C. Increasing incidence of colon and rectal cancer among Hispanics and American Indians in New Mexico, 1969-1994. *Cancer Causes Control* 1998; 9: 137-44

Cheng X, Chen V, Steele B, Ruiz B, Fulton J, Harper M y cols. Sub-site specific incidence rate and stage of disease in colorectal cancer by race, gender and age group in USA, 1992-1997. *Cancer* 2001; 92: 2547-54

Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Heiss G y cols. Influence of estrogen plus progestin on breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003; 289 (24): 3243-53

Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, Hubbell FA, Ascensao J, Rodabough J y cols. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350 (10): 991-1004

Chow WH. Colorectal cancer incidence trends: good news and bad news (editorial). *Cancer causes Control* 1998; 9: 127-9

Chow WH, Devesa SS. Death certificate reporting of colon and rectal cancers. *JAMA* 1992; 267 (22): 3028

Chow WH, Devesa SS, Blot WJ. Colon cancer incidence: recent trends in the United States. *Cancer Causes Control* 1991; 2: 419-25

Chu KC, Tarone RE, Chow WH, Hankey BF, Ries LAG. Temporal patterns in colorectal cancer incidence, survival, and mortality from 1950 through 1990. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86 (13): 997-1006

Chute CG, Willet WC, Colditz CA, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE. A prospective study of reproductive history and exogenous estrogens on the risk of colorectal cancer in women. *Epidemiology* 1991; 2: 201-7.

Clayton D, Schifflers E. Models of temporal variation in cancer rates II: age-period-cohort models. *Stat Med* 1987; 6 (4): 469-81

Coleman MP, Esteve J, Damiecki P, Arslan A, Renard H. Trends in Cancer Incidence and Mortality. IARC Scientific Publication n°121. Lyon: IARC Scientific Publications; 1993

Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, Esteve J, Sant M, Storm H y cols. EUROCARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncology* 2003; 14 (S5): S128-49

Cox B, Little J. Reduced risk of colorectal cancer among recent generations in New Zealand. *Br J Cancer* 1992; 66: 386-90

Cress RD, Morris CR, Wolfe BM. Cancer of the colon and rectum in California: trends in incidence by race/ethnicity, stage, and subsite. *Prev Med* 2000; 31 (4): 447-53

Crocetti E, Barchielli A, Buiatti E, Castiglione G, Zappa M. Colorectal cancer survival: population-based rates in the province of Florence. *Eur J Cancer Prev* 1996; 5: 189-95

Cucino C, Buchner AM, Sonnenberg A. Continued rightward shift of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 1035-40

Cuello C, Correa P, Haenzsel W. Trends in cancer incidence in Cali, Colombia. *J Natl Cancer Inst* 1983; 70: 635-41

DeCosse JJ, Ngoi SS, Jacobson JS, Cennerazzo WJ. Gender and colorectal cancer. *Eur J Cancer Prev* 1993; 2: 105-15

De Jong UW, Day NE, Muir CS, Barclay TH, Bras G, Foster FH y cols. The distribution of cancer within the large bowel. *Int J Cancer* 1972; 10 (3):463-77

Demers RY, Severson RK, Schottenfeld D, Lazar L. Incidence of colorectal adenocarcinoma by anatomic subsite. *Cancer* 1997; 79 (3): 441-7

Detsky AS. Screening for colon cancer. Can we afford colonoscopy? (editorial). *N Engl J Med* 2001; 345 (8): 607-8

Devesa SS, Silverman DT, Young JL Jr, Pollack ES, Brown CC, Horm JW y cols. Cancer incidence and mortality trends among whites in the United States, 1947-84. *J Natl Cancer Inst* 1987; 79: 701-45

Di Gregorio C, Fante R, Roncucci MG, Tamassia MG, Benatti P, Pedroni M y cols. Clinical features, frequency and prognosis of Dukes A colorectal carcinomas: a population-based investigation. *Eur J Cancer* 1996; 32A: 1957-62

Díaz-Rubio E, Aranda E. Càncer colorectal. En: Cortés-Funes H, Díaz-Rubio E, García-Conde J, Germá JR, Guillem V, López JJ y cols, editores. *Oncología Médica*. Madrid: Doyma; 1999. p. 585-636

Doll R, Payne P, Waterhouse JAH. *Cancer Incidence in Five Continents Volume I*. Berlin: Springer; 1966

Domergue J, Ismail M, Astre C. Colorectal carcinoma in patients younger than 40 years of age: Montpellier Cancer Institute experience with 78 patients. *Cancer* 1988; 61: 835-40

Dos Santos I, Swerdlow AJ. Sex differences in time trends of colorectal cancer in England and Wales: the possible effect of female hormonal factors. *Br J Cancer* 1996; 73: 692-7

Dubrow R, Bernstein J, Holford TR. Age-period-cohort modelling of large-bowel-cancer incidence by anatomic sub-site and sex in Connecticut. *Int J Cancer* 1993; 53 (6): 907-13

Dubrow R, Johansen C, Skov T. Age-period-cohort modelling of large bowel cancer incidence by anatomic subsite and sex in Denmark. *Int J Cancer* 1994; 58: 324-29

Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol Bact* 1932; 35: 323-32

Duran J, Gispert R. *Anàlisi de la mortalitat a Catalunya, 1983-1997*. Barcelona, Servei d'Informació i Estudis, Departament de Sanitat i Seguretat Social, 2000

Ederer F, Axell LM, Cutler SJ. The relative survival rate: a statistical methodology. National Cancer Institute Monographs 1961; 6: 101-29

Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. Lancet 1990, 336 (8711): 357-9

Ekbom A, Yuen J, Adami HO, McLaughlin JK, Chow WH, Devesa SS y cols. Cholecystectomy and colorectal cancer. Gastroenterology 1993; 105 (1): 142-7

Elsaleh H, Joseph D, Grieu F, Zeps N, Spry N, Iacopetta B. Association of tumor site and sex with survival benefit from adjuvant chemotherapy in colorectal cancer. Lancet 2000; 355 (9217): 1745-50

Ershler WB, Longo DL. Aging and cancer: issues of basic and clinical science. J Natl Cancer Inst 1997; 89: 1489-97

Esteve J, De Angelis G, Verdecchia A. Trends in cancer survival probability over the period 1978-89. En: Berrino F, Capocaccia R, Esteve J, Gatta G, Hakulinen T, Micheli A y cols. Survival of Cancer Patients in Europe. The EUROCARE-2 Study. IARC Scientific Publication n°151. Lyon: IARC Scientific Publications; 1999

Fajobi O, Yiu Y, Sen-Gupta SB, Boulos PB. Metachronous colorectal cancers (revisión). Br J Surg 1997; 85: 897-901

Fante R, Benatti P, di Gregorio C, de Pietri S, Pedroni M, Tamassia MG y cols. Colorectal carcinoma in different age groups: a population-based investigation. Am J Gastroenterol 1997; 92 (9): 1505-9

Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tomorogenesis. Cell 1990; 61: 759-63

Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a a source of misleading statistics for survival in cancer. N Eng J Med 1985; 312 (25): 1604-8

Ferguson LR, Harris PJ. The dietary fibre debate: more food for thought. Lancet 2003; 361 (9368): 1487-8

Fernandez E, Bosetti C, La Vecchia C, Levi F, Fioretti F, Negri E. Sex differences in colorectal cancer mortality in Europe, 1955-1996. *Eur J Cancer Prev* 2000; 9: 99-104

Fernandez E, La Vecchia C, Franceschi S, Braga C, Talamini R, Negri E y cols. Oral contraceptive use and risk of colorectal cancer. *Epidemiology* 1998; 9 (3): 295-300.

Finn-Faivre C, Maurel J, Benhamiche AM, Herbert C, Mitry E, Launoy G, Faivre J. Evidence of improving survival of patients with rectal cancer in France: a population-based study. *Gut* 1999, 44: 377-81

Finn-Faivre C, Benhamiche AM, Phelip JM, Manfredi S. Colon cancer in France: Evidence for improvement in management and survival. *Gut* 2002, 51 (1): 60-5

Foutch PG, Mai H, Pardy K, Disario JA, Manne RK, Kerr D. Flexible sigmoidoscopy may be ineffective for secondary prevention of colorectal cancer in asymptomatic, average risk men. *Dig Dis Sci* 1991; 36 (7): 924-8

Friedman GD, Goldhaber MK, Quensenberry CP Jr. Cholecystectomy and large bowel cancer. *Lancet* 1987; 1 (8538): 906-8

Froggatt NJ, Green J, Brassett C, Evans DGR, Bishop DT, Kolodner R y cols. A common MSH2 mutation in English and North American HNPCC families: origin, phenotypic expression and sex specific differences in colorectal cancer. *J Med Genet* 1999; 36: 97-102

Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Stampfer MJ, Rosner B y cols. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *N Engl J Med* 1999; 340 (3): 169-76

Gatta G, Capocaccia R, Sant M, Bell CM, Coebergh JW, Damhuis RAM y cols. Understanding variations in survival for colorectal cancer in Europe: a EURO CARE high resolution study. *Gut* 2000; 47 (4): 533-8

Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Coleman MP, Hakulinen T, Moller H y cols. Differences in colorectal cancer survival between european and US populations: the importance of subsite and morphology. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2214-22

Gatta G, Faivre J, Capocaccia R, Ponz de Leon M and the EURO CARE Working Group. Survival of Colorectal Cancer Patients in Europe During the Period 1978-1989. *Eur J Cancer* 1998; 34 (14): 2176-83

Gatta G, Sant M, Coebergh JW, Hakulinen T and the EURO CARE Working Group. Substantial variation in therapy for colorectal cancer across Europe: EURO CARE analysis of cancer registry data for 1987. *Eur J Cancer* 1996; (5): 831-5

Gerhardsson M, Steineck G, Norell SE. Colorectal cancer in Sweden. *Acta Oncologica* 1990; 29 (7): 855-61

Gervaez P, Bouzourene H, Cerottini JP, Chaubert P, Benhattar J, Secic M y cols. Dukes B colorectal cancer. Distinct genetic categories and clinical outcome based on proximal or distal tumor location. *Dis Colon Rectum* 2001; 44: 364-73

Giovannucci E. Epidemiologic Studies of folate and colorectal neoplasia: a review. *J Nutr* 2002; 132 (S1): S2350-5

Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter D, Rosner BA, Willett WC y cols (1994a). A prospective study of cigarette smoking and risk of colorectal adenoma and colorectal cancer in US women. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86 (3): 162-4

Giovannucci E, Egan KM, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC y cols. Aspirin and the risk of colorectal cancer in women. *N Engl J Med* 1995; 333 (10): 609-14

Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Kearney y cols (1994b). A prospective study of cigarette smoking and risk of colorectal adenoma and colorectal cancer in US men. *J Natl Cancer Inst* 1994; 86 (3): 183-91

Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Willet WC (1994c). Intake of fat, meat and fiber in relation to risk of colon cancer in men. *Cancer Res* 1994; 54 (9): 2390-7

Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Ascherio A, Willet WC (1994d). Aspirin use and the risk for colorectal cancer and adenoma in male health professionals. *Ann Intern Med* 1994; 121 (4): 241-6

Glinghammar B, Holmberg K, Rafter J. Effects of colonic luminal components on AP-1-dependent gene transcription in cultured human colon carcinoma cells. *Carcinogenesis* 1999; 20 (6): 969-76

Gonzalez EC, Roetzheim RG, Ferrante JM, Campbell R. Predictors of proximal versus distal colorectal cancers. *Dis Colon rectum* 2001; 44: 251-8

Greenberg ER, Baron JA, Tosteson TD, Freeman DH Jr, Beck GJ, Bond JH y cols. A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. Polyp Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331 (3): 141-7

Griffin PM, Liff JM, Greenberg RS, Clark WS. Adenocarcinoma of the colon and rectum in persons under 40 years old, a population based study. *Gastroenterology* 1991; 100: 1033-40

Groden J, Thliveris A, Samowitz W, Carlson M, Gelbert L, Albertsen H y cols. Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. *Cell* 1991; 66 (3): 589-600

Grodstein F, Martinez ME, Platz EA, Giovannucci E, Colditz GA, Kautzky M y cols. Postmenopausal hormone use and risk for colorectal cancer and adenoma. *Ann Intern Med* 1998; 128 (9): 705-12

Grupo EPIC de España. Evidencias y controversias de la asociación de la dieta y el cáncer. *Med Clin* 1996; 107: 224-30

Grupo EPIC de España. Consumption patterns and the principal sources of lipids and fatty acids in the spanish cohort of the European Prospective Investigation on Diet and Cancer (EPIC). *Med Clin* 1999; 112 (4): 138-9

Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, Aronson MD, Holowaty EJ, Bull SB y cols. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 342 (2): 69-77

Gual A, Colom J. Why has alcohol consumption declined in countries of southern Europe. *Addiction* 1997; 92 (S1): S21-31

Haenzel W, Correa P. Cancer of the colon and adenomatous polyps: a review of the epidemiological findings. *Cancer* 1971; 28: 14-24

Hamilton SR, Vogelstein B, Kudo S, Riboli E, Nakamura S, Hainaut P y cols. Tumors of the colon and rectum. En: Hamilton SR, Aaltonen LA. *World Health*

Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumors of the digestive system. Lyon: IARC Press; 2000. p. 103-20

Hardcastle JC, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW y cols. Randomized controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348: 1472-7

Hennekens CH; Buring JE; Manson JE, Stampfer M; Rosner B, Coolberg NR y cols. Lack of effect of long-term supplementation with beta caroteno on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 334 (18): 1145-9

Hill MJ. Prevention of colon cancer (editorial). *Eur J Cancer Prev* 1997; 6: 105-6

Holowaty EJ, Marrett LD, Parkes R, Fehringer G. Colorectal Cancer in Ontario 1971-1996 (monografía). Surveillance Unit Division of Preventive Oncology Cancer Care Ontario, 1998

Hope RL, Chu G, Hope AH, Newcombe RG, Gillespie PE, Williams SJ. Comparison of three faecal occult blood tests in the detection of colorectal neoplasia. *Gut* 1996; 39 (5): 722-5

Huls G, Koornstra JJ, Kleibeuker JH. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and molecular carcinogenesis of colorectal carcinomas. *Lancet* 2003; 362 (9379): 230-2

Iacopetta B. Are there two sides to colorectal cancer? (revisión). *Int J Cancer* 2002; 101: 403-8.

Imperiale TF. Aspirin and the prevention of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348 (10): 879-80

INE (homepage on the Internet). Madrid: Instituto Nacional de Estadística; c1980-2000. Disponible en: <http://www.ine.es>

Isbister WH, Fraser J. Survival following resection for colorectal cancer. A New Zealand National Study. *Dis Colon Rectum* 1985; 28: 725-7

Isbister WH, Fraser J. Larg-bowel cancer in the young: a national survival study. *Dis Colon Rectum* 1990; 33 (5): 363-6

Issa JP, Ottaviano YL, Celano P, Hamilton SR, Davidson NE, Baylin SB. Methylation of the oestrogen receptor CpG island links ageing and neoplasia in human colon. *Nat Genet* 1994; 7 (4): 536-40

Iwashyna TJ, Lamont EB. Effectiveness of adjuvant fluorouracil in clinical practice: a population-based cohort study of elderly patients with stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20 (19): 3992-8

Jackman RJ, Mayo CW. The adenoma-carcinoma sequence in cancer of the colon. *Surg Gynecol Obstet*, 1951; 93: 327-30

Jänne PA, Mayer RJ. Chemoprevention of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 342 (26): 1960-8

Jass JR. Subsite distribution and incidence of colorectal cancer in New Zealand 1974-1983. *Dis Colon Rectum* 1991; 34 (1): 56-9

Jensen OM. Different age and sex relationship for cancer of subsites of the large bowel. *Br J Cancer*. 1984;50 (6):825-9

Jensen OM, Storm HH. Reporting of results. En: Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir CS, Skeet RG, editores. *Cancer Registration: principles and methods*. IARC Scientific Publication n° 95. Lyon: IARC Scientific Publications; 1991

Jessup JM, McGinnis LS, Steele GR Jr, Menck HR, Winchester DP. The national cancer data base. Report on colon cancer. *Cancer* 1996; 78 (4): 918-26

Ji BT, Devesa SS, Chow WH, Jin F, Gao YT. Colorectal cancer incidence trends by subsite in urban Shanghai, 1972-1994. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998; 7: 661-6

Johansen C, Møller A, Skov T, Kjaergaard J, Lynge E. Colorectal cancer in Denmark 1943-1988. *Int J Colorectal Dis* 1993; 8 (1): 42-7

Kampman E, Giovannucci E, van't Veer P, Rimm E, Stampfer MJ, Colditz GA y cols. Calcium, vitamin D, dairy foods and the occurrence of colorectal adenomas among men and women in two prospective studies. *Am J Epidemiol* 1994; 139 (1): 16-29

Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Am Statist Assoc J* 1958; 457-81

Karlen P, Lofberg R, Bronstom O, Leijonmarck CE, Hellers G, Persson PG. Increased risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 1999; 94 (4): 1047-52

Kee F, Wilson RH, Gilliland R, Sloan JM, Rowlands BJ, Moorehead RJ. Changing site distribution of colorectal cancer. *BMJ* 1992; 305 (6846): 158

Kemppainen M, Riihinen I, Sourander L. A marked increase in the incidence of colorectal cancer over two decades in southwest Finland. *J Clin Epidemiol* 1997; 50 (2): 147-51

Kewenter J, Brevinge H, Engaras B, Haglund E, Ahren C. Results of screening, rescreening and follow-up in a prospective randomized study for detection of colorectal cancer by fecal occult blood testing. Results for 68.308 subjects. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29 (5): 468-73

Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for jointpoint regression with applications to cancer patients. *Statist Med* 2000; 19: 335-51

Kronborg O, Fenger K, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomized study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet* 1996; 348: 1467-71

Kune GA, Vitetta L. Alcohol consumption and the etiology of colorectal cancer: a review of the scientific evidence from 1957 to 1991. *Nutr Cancer* 1992; 18 (2): 97-111

Kune GA, Kune S, Field B. Survival in patients with large bowel cancer. A population-based investigation from the Melbourne colorectal cancer study. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 938-46

La Vecchia C, Franceschi S. Hormone replacement and cancer: an update. *Eur J Cancer Prev* 2003; 12: 3-4

La Vecchia C, Negri E, Decarli A, Franceschi S. Diabetes mellitus and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6 (12): 1007-10

Lambert R, Provenzale D, Ectors N, Vainio H, Atkin W, Wilson M y cols. Early diagnosis and prevention of sporadic colorectal cancer. *Endoscopy* 2001; 33 (12): 1042-64

Latarjet M, Ruiz Liard A. Anatomía del intestino grueso. En: Latarjet M. Anatomía Humana. Vol 2. Madrid: Editorial Panamericana; 1989.p. 1577-628.

Lennard-Jones JE, Morson BC, Ritchie JK, Williams CB. Cancer surveillance in ulcerative colitis. Experience over 15 years. Lancet 1983; 2 (8342): 149-52

Levi F, La Vecchia C. Age, cohort and period effects on large bowel cancer incidence. Eur J Cancer Prev 2002; 11: 515-7

Levi F, Randimbison L, La Vecchia C. Trends in subsite distribution of colorectal cancers and polyps from the Vaud Cancer Registry. Cancer 1993; 72 (1): 46-50

Levin B, Brooks D, Smith RA, Stone A. Emerging technologies in screening for colorectal cancer: CT colonography, immunochemical fecal occult blood tests and stool screening using molecular markers. CA A Cancer J Clin 2003; 53: 44-55

Levitt MD, Millar DM, Stewart JO. Rectal cancer after pelvic irradiation. J R Soc Med 1990; 83 (3): 152-4

Lieberman DA, Weiss DG for the Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. N Engl J Med 2001; 345 (8): 555-60

Linseisen J, Bergstrom E, Gafa L, Gonzalez CA, Thiebaut A, Trichopoulos A y cols (2002a). Consumption of added fats and oils in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) centres across 10 European countries as assessed by 24-hour dietary recalls. Public Health Nutr 2002; 5 (6B): 1227-42

Linseisen J, Kesse E, Slimani N, Bueno-de-Mesquita HB, Ocke MC, Skeie G y cols (2002b). Meat consumption in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohorts: results from 24-hour dietary recalls. Public Health Nutr 2002; 5 (6B): 1243-58

Loffeld R, Putten A, Balk A. Changes in the localization of colorectal cancer: implications for clinical practice. J Gastroenterol Hepatol 1996; 11: 47-50

Lynch H, Shaw M, Magnuson CW, Larsen AL, Krush AJ. Hereditary factors in cancer: study of two large midwestern kindreds. *Arch Intern Med* 1966; 117: 206-12.

Lynch HT, Watson P, Lanspa SJ, Marcus J, Smyrk T, Louis P y cols. Natural history of colorectal cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndromes I and II). *Dis Colon Rectum* 1988; 31: 439-44.

Malila N, Virtamo J, Virtanen M, Albanes D, Tangrea JA, Huttunen M. The effect of alpha-tocopherol and beta-carotene supplementation on colorectal adenomas in middle-aged male smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999; 8 (6): 489-93

Mamazza J, Gordon PH. The changing distribution of large intestinal cancer. *Dis Colon Rectum* 1982; 25: 558-62

Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM y cols. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study (fe de erratas en: *N Engl J Med* 1993; 329: 672). *N Engl J Med* 1993; 328: 1365-71

Mandel JS, Church TR, Ederer F, Bond JH. Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91 (5): 434-7

Mandel JS, Church TR, Bond J, Ederer F, Geisser MS, Mongin SJ y cols. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 1603-7

Marble K, Benerjee S, Greenwald L. Colorectal carcinoma in young patients. *J Surg Oncol* 1992; 51: 179-82

Martijn H, Voogd AC, van de Poll-Franse LV, Repelaer van Driel OJ, Rutten HJT and cols. Improved survival of patients with rectal cancer since 1980: a population-based study. *Eur J Cancer* 2003: 2073-9

Martin L, Assem M, Piard F. Are there several types of colorectal carcinomas?. Correlations with genetic data (revisión). *Eur J Cancer Prev* 1999; 8 (S1): S13-20

McCullough ML, Robertson AS, Rodriguez C, Jacobs EJ, Chao A, Carolyn J y cols. Calcium, vitamin D, dairy products and risk of colorectal cancer in the

Cancer Prevention study II Nutrition Cohort (United States). *Cancer Causes Control* 2003; 14 (1): 1-12

McGahren ED, Mills SE, Wilhem MC. Colorectal carcinoma in patients 30 years of age and younger. *Am Surg* 1995; 61 (1): 78-82

McLaughlin JR, Kreiger N, Marret LD. Cancer incidence registration and trends in Ontario. *Eur J Cancer* 1991; 27: 1520-4

McNeil NI, Rampton DS. Is the rectum usually empty?. A quantitative study in subjects with and without diarrhea. *Dis Colon Rectum* 1981; 24 (8): 595-9

Metzger U. Adjuvant therapy for colon and rectum cancer. NHI consensus development conference. *Eur J Cancer* 1990; 26: 753-5

Michels KB, Giovannucci E, Joshipura KJ, Rosner BA, Stampfer MJ, Fuchs CS y cols. Prospective Study of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectum cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92 (21): 1740-52

Mills SE, Allen MS Jr. Colorectal carcinoma in the first three decades of life. *Am J Surg Pathol* 1979; 3: 443-8

Minsky BD, Mies C, Rich TA, Recht A, Chaffey JT. Colloid carcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 1987; 60 (12): 103-12

Mitry E, Benhamiche AM, Couillault C, Roy P, Faivre-Finn C, Clinard F, y cols (2002a). Effect of age, period of diagnosis and birth cohort on large bowel cancer incidence in a well-defined french population, 1976-1995. *Eur J Cancer Prev* 2002; 11: 529-34

Mitry E, Benhamiche AM, Esteve J, Faivre J (2002b). Benefit of operative mortality reduction on colorectal cancer survival. *Br J Surg* 2002; 89: 1557-62

Monnet E, Faivre J, Raymond L, Garau I. Influence of stage at diagnosis on survival differences for rectal cancer in three european populations. *Br J Cancer* 1999; 81 (3): 463-8

Muir C, Waterhaus J, Mack T, Powell J, Whelan S. Cancer Incidence in Five Continents. Vol V. IARC Scientific Publication n° 88. Lyon: IARC Scientific Publications; 1987

Mulcahy MF, Benson AB. Posttreatment surveillance of colon and rectal cancers. En: American Society of Clinical Oncology Educational Book. New York: ASCO publishers; 2002. p. 646-50

Muto T, Bussey HJ, Morson BC. The evolution of cancer of the colon and rectum. *Cancer* 1975; 36: 2251-70

Muto T, Kamiya J, Sawada T, Konishi F, Sugihara K, Kubota Y y cols. Small "flat adenoma" of the large bowel with special reference to its clinicopathologic features. *Dis Colon Rectum* 1985; 28: 847-51

Nadel MR, Blackman DK, Shapiro JA, Seeff LC. Are people being screened for colorectal cancer as recommended? Results from the National Health Interview Survey. *Prev Med* 2002; 35: 199-206.

Nelson RL. Division of the colorectum into anatomic subsites: why and where? (editorial). *J Surg Oncol* 1998; 69 (1): 1-3

Nelson RL, Dollear T, Freels S, Persky V. The relation of age, race, and gender to the subsite location of colorectal carcinoma. *Cancer* 1997; 80 (2): 193-7

Nelson R, Persky V, Turyk M. Determination of factors responsible for the declining incidence of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1999; 42 (6): 741-52

Neugut AI, Fleischauer AT, Sundararajan V, Mitra N, Heitjan DF, Jacobson JS y cols. Use of adjuvant chemotherapy and radiation therapy for rectal cancer among the elderly: a population-based study. *J Clin Oncol* 2002; 20 (11): 2643-50

Newcomb PA, Storer BE. Postmenopausal Hormone Use and Risk of Large-Bowel Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87 (14): 1067-71

Newcomb PA, Norfleet RG, Storer BE, Surawicz TS, Marcus PM. Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84 (20): 1572-5

Newcomb PA, Storer BE, Morimoto LM, Templeton A, Potter JD. Long-term efficacy of sigmoidoscopy in the reduction of colorectal cancer incidence. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95 (8): 622-5

Newland RC, Dent OF, Chapuis PH, Bokey L. Survival after curative resection of lymph node negative colorectal carcinoma. A prospective study of 910 patients. *Cancer* 1995; 76: 564-71

Northover JMA, Arnott S, Jass R, Williams NS. Colorectal cancer. En: Souhami RL, Tannock I, Hohenberger P, Horiot JC. *Oxford Textbook of Oncology*. 2nd Edition. London: McCraw-Hill; 2001. p. 1545-6

O Brown M, Lanier AP, Becker TM. Colorectal cancer incidence and survival among Alaka natives, 1969-1993. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 388-96

Öhman U. Colorectal carcinoma in patients less than 40 years of age. *Dis Colon rectum* 1982; 209-14

Olschwang S, Hamelin R, Laurent-Puig P, Thuille B, De Rycke Y, Li YJ y cols. Alternative genetic pathways in colorectal carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94 (22): 1221-7

Oncoguía Colon y Recto. Barcelona: Instituto Catalán de Oncología; 2003.

Ore L, Hagoel L, Lavi I, Rennert G. Screening with faecal occult blood test (FOBT) for colorectal cancer: assessment of two methods that attempt to improve compliance. *Eur J Cancer Prev* 2001; 10 (3): 251-6

Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2001; 2: 533-43

Parkin DM, Chen VW, Ferlay J, Galceran J, Storm HH, Whelan SL. Comparability and quality control in cancer registration. IARC Technical Report n°19. Lyon: IARC Scientific Publications; 1994.

Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao Y-T, Ferlay J, Powell J. Cancer Incidence in Five Continents. Volumen VI. IARC Scientific Publication n° 120 Lyon: IARC Scientific Publications; 1992.

Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J. Cancer Incidence in Five Continents. Volumen VII. IARC Scientific Publication n° 143. Lyon: IARC Scientific Publications; 1997

Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. Cancer Incidence in Five Continents, Volumen VIII. IARC Scientific Publications, n° 145. Lyon, 2002

- Pascual E. Resultados de un servicio de endoscopias digestivas, 1982-2001. (comunicación personal). Reus, 2002
- Percy C, Stanek E, Ries GL. Accuracy of cancer death certificates and its effects on cancer mortality statistics. *Am J Public Health* 1981; 71: 242-50.
- Perucho M, Perez-Piteira J, Soto JL, Schwartz S, Gascon A, Yamamoto H. The discovery of the microsatellite mutator phenotype and the distinction of mutator and supressor pathways for colorectal cancer. *Rev Oncología* 1999; 1: 6-12
- Peters U, Sinha R, Chatterjee N, Subar AF, Ziegler RG, Kulldorff M y cols. Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme. *Lancet* 2003; 361: 1491-5
- Pietinen P, Malila N, Virtanen M, Hartman TJ, Tangrea JA, Albanes D y cols. Diet and risk of colorectal cancer in a cohort of Finnish men. *Cancer Causes Control* 1999; 10 (5): 387-96
- Pignone M, Saha S, Hoerger T, Mandelblatt J. Cost-effectiveness analyses of colorectal cancer screening: a systematic review for the US Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002; 137: 96-104
- Pitluk H, Poticha SM. Carcinoma of the colon and rectum in patients less than 40 years of age. *Surg Gynecol Obstet* 1983; 15: 335-7
- Ponz de Leon M, Antonioli A, Ascari A, Zanghieri G, Sacchetti C. Incidence and familial ocurrence of colorectal cancer and polyps in a health-care district of northern Italy. *Cancer* 1987; 60 (11): 1848-59
- Ponz de Leon M, Benatti P, Percesepe A, Di Gregorio C, Fante R, Losi L y cols. Epidemiology of cancer of the large bowel: the 12-year experience of a specialized registry in northern Italy. *Ital J Gastroenterol Hepatol* 1999; 31 (1): 10-8
- Ponz de Leon M, Di Gregorio C, Roncucci L, Benatti P, Fante R, Rossi G y cols. Epidemiology of tumors of the colon and rectum. Incidence, mortality, familiarity and survival in the health care district of Modena, 1984-1995 (monografía). Módena, 1998
- Potter JD. Colorectal cancer: molecules and populations (revisión). *J Natl Cancer Inst* 1999; 91 (11): 916-32

Potter JD, Slattery ML, Bostick RM, Gapstur SM. Colon cancer: a review of the epidemiology(revisión). *Epidemiol Rev* 1993; 15 (2): 499-545

Rabeneck L, El-Serag HB, Davila JA, Sandler RS. Outcomes of colorectal cancer in the United States: no change in survival (1986-1997). *Am J Gastroenterol* 2003; 98 (2): 471-7

Reddy BS, Sharma C, Simi B, Engle A, Laasko K, Puska P y cols. Metabolic epidemiology of colon cancer: effect of dietary fiber on fecal mutagens and bile acids in healthy subjects. *Cancer Res* 1987; 47 (2): 644-8

Rhodes JB, Holmes FF, Clark GM. Changing distribution of primary cancers in the large bowel. *JAMA* 1977; 238: 1641-3

Ries LG, Pollack ES, Young JL Jr. Cancer patient survival: Surveillance, Epidemiology and End Results program, 1973-79. *J Natl Cancer Inst* 1983; 70: 693-707.

Ries LA, Wingo PA, Miller DS, Howe HL, Weir HK, Rosenberg HM y cols. The annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1997, with a special section on colorectal cancer. *Cancer* 2000; 88 (10): 2398-424

Rifá J. Supervivencia y factores pronósticos del cáncer colorectal. Análisis del Registro Poblacional de Mallorca (tesis doctoral). Mallorca, 1990

Rodriguez-Artalejo F, Banegas JR, Graciani MA, Hernández-Vecino R, Rey-Calero J. Food and nutrient consumption in Spain in the period 1940-1988. Analysis of its consistency with the mediterranean diet. *Med Clin* 1996; 106 (5): 161-8

Roncucci L, Fante R, Losi L, di Gregorio C, Micheli A, Benatti P y cols. Survival for colon and rectal cancer in a population-based cancer registry. *Eur J Cancer* 1996; 32A (2): 295-302

Rubio CA. Differences in angiogenesis and collagenesis between exophytic and flat adenomas of the colorectal mucosa. *Anticancer Res*, 1997; 17: 737-42

Ruffin MT, Krishnan K, Rock CL, Normolle D, Vaerten MA, Peters-Golden M y cols. Suppression of human colorectal mucosal prostaglandines: determining the lowest effective aspirin dose. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89 (15): 1152-60

- Rutsgi AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and nonpolyposis syndromes. *N Engl J Med* 1994; 331 (25):1694-6
- Ryan D, Compton C, Mayer R. Carcinoma of the anal canal (revisión). *N Engl J Med* 2000; 342 (11): 792-800
- Samowitz WS, Curtin K, Ma KN, Schaffer D, Coleman LW, Leppert M y cols. Microsatellite instability in sporadic colon cancer is associated with an improved prognosis at the population level. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2001; 10 (9): 917-23
- Sadler TW. Embriología del Aparato Digestivo. En: Langman, Embriología Médica. 5° edición. Ciudad de México: Panamaricana; 1986. p. 239-48
- Sandler RS, Halabi S, Baron JA, Budinger S, Paskett E, Keresztes R y cols. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas patients with previous colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348 (10): 883-90
- Sankaranarayanan R, Black RJ, Parkin DM. Cancer survival in developing countries. IARC Scientific Publication n°145. Lyon: IARC Scientific Publications; 1998
- Sant M, Capocaccia R, Verdecchia A, Gatta G, Micheli A, Mariotto A y cols. Comparisons of colon-cancer survival among european countries: the EURO CARE Study. *Int J Cancer* 1995; 63: 43-8
- Schatzkin A, Lanza E, Corle D, Lance P, Iber F, Caan B y cols. Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. Polyp Prevention trial Study Group. *N Engl J Med* 2000; 342 (16): 1149-55
- Schiaffino A, Fernandez E, Borrell C, Salto E, Garcia M, Borrás JM. Gender and educational differences in smoking initiation in Spain from 1948 to 1992. *Eur J Public Health* 2003; 13 (1): 56-60
- Schottenfeld D, Winawer SJ. Cancers of the large intestine. En: Schottenfeld D, Fraumeni JE, editores. *Cancer Epidemiology and Prevention*. Nueva York: Oxford University Press, 1996. p. 813-40.
- Schrag D, Cramer LD, Bach PB, Begg CB. Age and adjuvant chemotherapy use after surgery for stage III colon cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93 (11): 850-7

Schub R, Steinheber FU. Rightward shift of colon cancer, a feature of the aging gut. *J Clin Gastroenterol* 1986; 8: 630-4

Segi M, Fukushima, Kurihara M. A proposal on a calculation method to be applied by geographical comparison of cancer mortality. *Tohoku J Exp Med* 1954; 60 (3-4): 307-10

Segnan N, Signore C, Andreoni B, Aste H, Bonelli L, Crosta C y cols. Baseline findings of the Italian multicenter randomized controlled trial of "once-only sigmoidoscopy"- SCORE. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94 (23): 1763-72

Serra-Majem LI. I Encuesta Catalana de Nutrición. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Barcelona: Generalitat de Catalunya, 1993

Serra-Majem LI. II Encuesta Catalana de Nutrición. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Barcelona: Generalitat de Catalunya, 2003

Sharpe CR, Siemiatycki JA, Rachet BP. The effect of smoking on the risk of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2002; 45: 1041-50

Situm M, Dogas Z, Vujnovic Z, Erceg m, Tercic J, Marusic J y cols. Increased incidence of colorectal cancer in the split-dalmatia county: epidemiological study. *Croat Med J* 2001: 42: 181-7

Skibber JM, Minsky BD, Hoff PM. Cancer of the colon. En: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editores. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 6th Ed. Philadelphia: JB Lippincolt Company; 2000. Vol 1. p. 1216-70

Slater G, Papatestas AE, Tartter PI, Mulvihill M, Aufses AH Jr. Age distribution of right and left sided colorectal cancers. *Am J Gastroenterol* 1982; 77: 63-6

Slattery ML, Friedman GD, Potter JD, Edwards S, Caan BJ, Samowitz W. A description of age, sex and site distribution of colon carcinoma in three geographic areas. *Cancer* 1996; 78: 1666-70

Slattery ML, Potter J, Caan B, Edwards S, Coates A, Ma KN y cols. Energy balance and colon cancer-beyond physical activity. *Cancer Res* 1997; 57 (1): 75-80

Snyder DN, Heston JF, Wister M, Meigs J. Changes in site distribution of colorectal carcinoma in Connecticut 1940-1973. *Dig Dis* 1977; 22: 791-7

- Solomon MJ, Schnitzel M. Cancer and inflammatory bowel disease: bias, epidemiology, surveillance and treatment. *World J Surg* 1998; 22 (4): 352-8
- Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB y cols. The effect of celecoxib, a ciclooxigenasa-2-inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Eng J Med* 2000; 342 (26): 1946-52
- Steinitz R, Parkin DM, Young JL, Bieber CA, Katz L. Cancer incidence in jewish migrants to Israel 1961-1981. IARC Scientific Publication n° 98. Lyon: IARC Scientific Publications; 1989
- Steinmetz KA, Kushi LH, Bostick RM, Folsom AR, Potter JD. Vegetables, fruits and colon cancer in the Iowa Women's Health Study. *Am J Epidemiol* 1994; 139 (1): 1-15
- St.John DJB, McDermott F, Hopper J, Debney EA, Johnson WR, Hughes ES. Cancer risk in relatives of patients with common colorectal cancer. *Ann Intern Med* 1993; 118: 785-90
- Stralka DJ, Strobel HW. Cytochrome P450 activity and distribution in the human colon mucosa. *Cancer* 1989; 64 (10): 2111-6
- Stryker SJ, Wolff BG, Culp CE, Libbe SD, Ilstrup DM, MacCarty RL. Natural history of untreated colonic polyps. *Gastroenterology* 1987; 93:1009-11
- Sturmer T, Glynn RJ, Lee IM, Christen WG, Hennekens CH. Lifetime cigarette smoking and colorectal cancer incidence in the Physicians' Health Study I. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92 (14): 1178-81
- Sturmer T, Glynn RJ, Lee IM, Manson JE, Buring JE, Hennekens C. Aspirin use and colorectal cancer: post-trial follow-up data from the Physicians' Health Study. *Ann Intern Med* 1998; 128 (9): 713-20
- Tamura K, Ishiguro S, Munakata A, Yoshida Y, Nakaji S, Sugawara K. Annual changes in colorectal carcinoma incidence in Japan. Analysis of survey data on incidence in Aomori Prefecture. *Cancer* 1996; 78 (6): 1187-94
- Terry P, Baron JA, Bergkvist L, Holmberg L, Wolk A. Dietary calcium and vitamin D intake and risk of colorectal cancer: a prospective cohort study in women. *Nutr Cancer* 2002; 43 (1): 39-46

Terry P, Giovanucci E, Michels KB, Bergkvist LF, Hansen H, Holmberg L y cols. Fruit, vegetables, dietary fiber and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93: 525-33

Thomas RM, Sobin LH. Gastrointestinal cancer. *Cancer* 1995; 75: 154-70

Thorn M, Bergstrom R, Kressner U, Sparen P, Zack M, Ekblom A. Trends in colorectal cancer incidence in Sweden 1959-93 by gender, localization, time period and birth cohort. *Cancer Causes Control* 1998; 9: 145-52

Thun MJ, Calle EE, Namboodiri MM, Flanders WD, Coates RJ, Bye T y cols. Risk factors for fatal colon cancer in a large prospective study. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84 (19): 1491-500

Thun M, Namboodiri MM, Heath CW Jr. Aspirin use and reduced risk of fatal colon cancer. *N Engl J Med* 1991; 325 (23): 1593-6

Towler B, Irwing L, Glasziou P, Kewenter J, Weller D, Silagy Ch. A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemoccult. *Brit Med J* 1998; 317: 559-65

Troisi RJ, Freedman AN, Devesa SS. Incidence of colorectal carcinoma in the U.S.: an update of trends by gender, race, age, subsite, and stage, 1975-94. *Cancer* 1999; 85 (8): 1670-6

UICC (Union International Contre le Cancer). TNM Classification of malignant tumours. 5° Edition. Paris: Wittekind; 1997

UK Flexible Sigmoidoscopy Screening Trial Investigators. Single flexible sigmoidoscopy screening to prevent colorectal cancer: baseline findings of a UK multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1291-300

Unidad de Consejo Genético en Cáncer HUSJ. Protocolo de Consejo genético en predisposición hereditaria al cáncer colorectal. Servicio de Oncología Hospital Universitario San Juan de Reus. Tarragona; 1999.

Unidad de Consejo Genético en Cáncer HUSJ. Casuística 1999-2002 (comunicación personal). Servicio de Oncología Hospital Universitario San Juan de Reus. Tarragona; 2003.

U.S.Department of Health and Human Services. National Cancer Institute, Surveillance, Epidemiology and End Results Programm. SEER Cancer Statistics Review 1973-1999. Bethesda: MD; 2002

U.S.Preventive Services Task Force. Screening for Colorectal Cancer: Recommendations and Rationale. Ann Intern Med 2002; 137: 129-31

Vasen HF, Mecklin JP, Khan PM, Lynch HT. The International Collaborative Group on Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer (ICG-HNPCC). Dis Colon Rectum 1991; 34 (5): 424-5

Verdecchia A, De Angelis R, Capocaccia R, Sant M, Micheli A, Gatta G y cols. The cure for colon cancer: results from the EURO CARE Study. Int J Cancer 1998; 77: 322-9

Viñes JJ, Ardanaz E, Arrazola A, Gaminde I. Epidemiología poblacional del cáncer colorectal: revisión de la causalidad. An Sist Sanit Navarra 2003; 26 (1): 79-97

Vobecky J, Leduc C, Devroede G. Sex differences in the changing anatomic distribution of colorectal carcinoma. Cancer 1984; 66: 2442-9

Vukasin AP, Ballantyne GH, Flannery JT, Lerner E, Modlin IM. Increasing incidence of cecal and sigmoid carcinoma: data from the Connecticut Tumor Registry. Cancer 1990; 66: 2442-9

Waddell WR, Loughry RW. Sulindac for polyposis of the colon. J Surg Oncol 1983; 24 (1): 83-87

Waterhouse JAH, Muir CS, Correa E. Cancer Incidence in Five continents Volume III. IARC Scientific Publication n°15. Lyon: IARC Scientific Publications; 1976

Waterhouse JAH, Muir CS, Shanmugaratnam K, Powell J. Cancer Incidence in Five continents Volume IV. IARC Scientific Publication n°42. Lyon: IARC Scientific Publications; 1982

Watson P, Lin K, Rodriguez-Bigas MA, Smyrk T, Lemon S, Shashidharan M y cols. Colorectal cancer survival among hereditary nonpolyposis colorectal cancer family members. Cancer 1998; 83: 259-66

Welch AA, Lund E, Amiano P, Dorronsoro B, Brustad M, Kumle M y cols. Variability of fish consumption within the 10 European countries participating in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Public Health Nutr* 2002; 5 (6B): 1273-85

WHO. International Classification of Diseases. 9ª Edición. Geneva: World Health Organization; 1977

WHO. International Classification of Diseases for Oncology. 1ª Edición. Geneva: World Health Organization; 1976

WHO. International Classification of Diseases for Oncology. 2ª Edición. Geneva: World Health Organization; 1990

Whynes DK, Nelson AR, Walker AR, Hardcastle JD. Faecal occult blood screening for colorectal cancer: is it cost-effective?. *Health Econ* 1998; 7: 21-9

Willet WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE. Relation of meat, fat and fiber intake to the risk of colon cancer in a prospective study among women. *N Engl J Med* 1990; 323 (24): 1664-72

Wilson JM, Jungner YG. Principles and practice of mass screening for disease. *Bol Oficina Sanit Panam* 1968; 65 (4): 281-393

Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J y cols. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003; 124 (2): 544-60

Winawer SJ, Zauber AJ, Gerdes H, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS y cols. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1996; 334: 82-7

Winawer SJ, Zauber AJ, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS y cols. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med* 1993; 329: 1977-81

Woodman CBJ, Gibbs A, Scott N, Haboubi NY, Collins S. Are differences in stage at presentation a credible explanation for reported differences in the survival of patients with colorectal cancer in Europe?. *Br J Cancer* 2001; 85 (6): 787-90

Wu K, Willett WC, Fuchs CS, Colditz GA, Giovannucci E. Calcium intake and risk of colon cancer in women and men. J Natl Cancer Inst 2002; 94 (6): 437-46

Yancik R, Wesley MN, Ries LA, Havlik RJ, Long S, Edwards BK y cols. Comorbidity and age as predictors of risk for early mortality of male and female colon carcinoma patients: a population-based study. Cancer 1998; 82 (11): 2123-34

Yeole BB, Sunny L, Swaminathan R, Sankaranarayanan, Parkin DM. Population-based survival from colorectal cancer in Mumbai (Bombay) India. Eur J Cancer 2001; 37: 1402-8

ANEXOS

ANEXO I: ESTUDIO JOINPOINT

Figura I. Tarragona 1980-98. Estudio de la tendencia por el método joinpoint. Cáncer de colon en hombres.

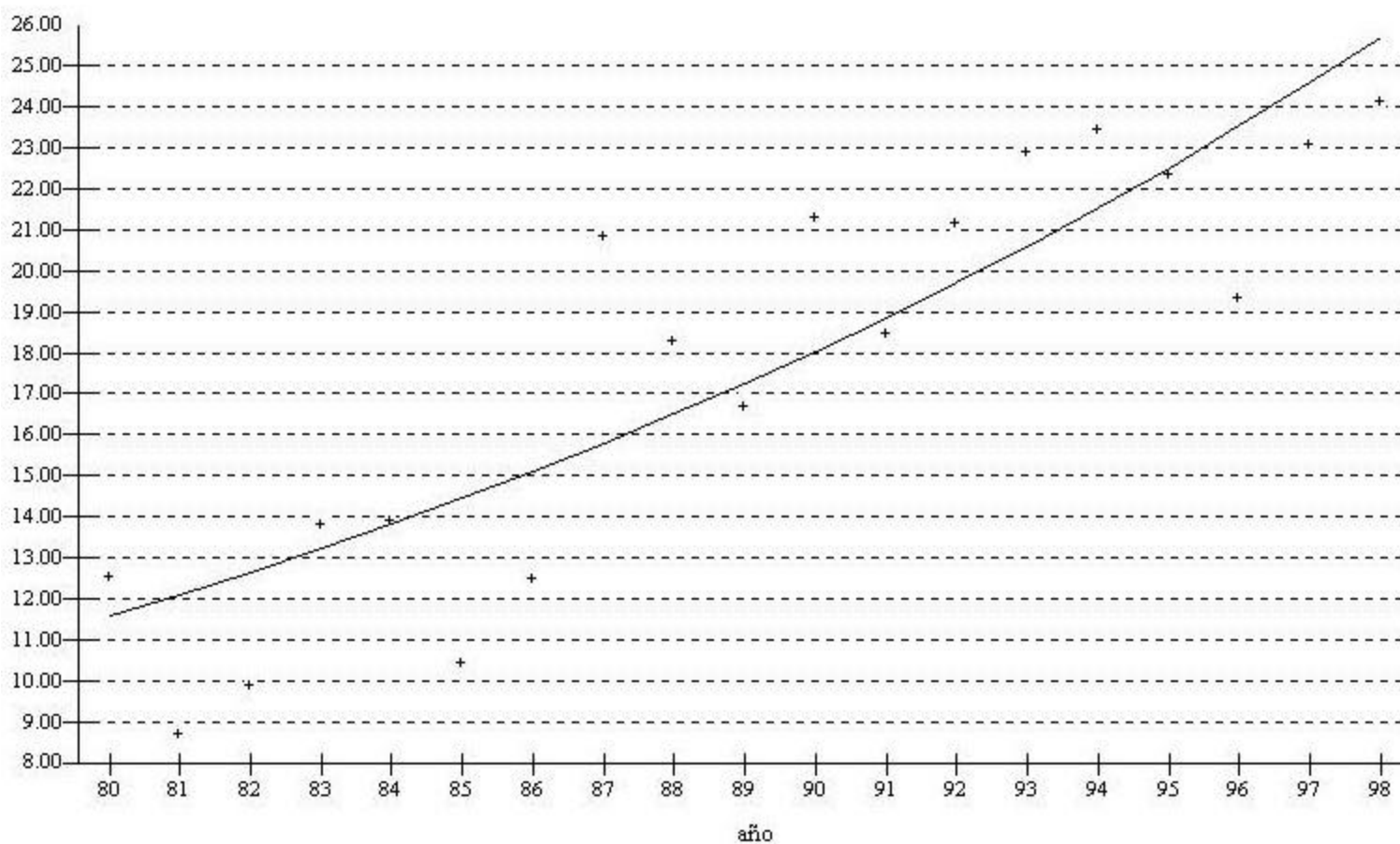


Figura II. Tarragona 1980-98. Estudio de la tendencia por el método joinpoint. Cáncer de colon en mujeres

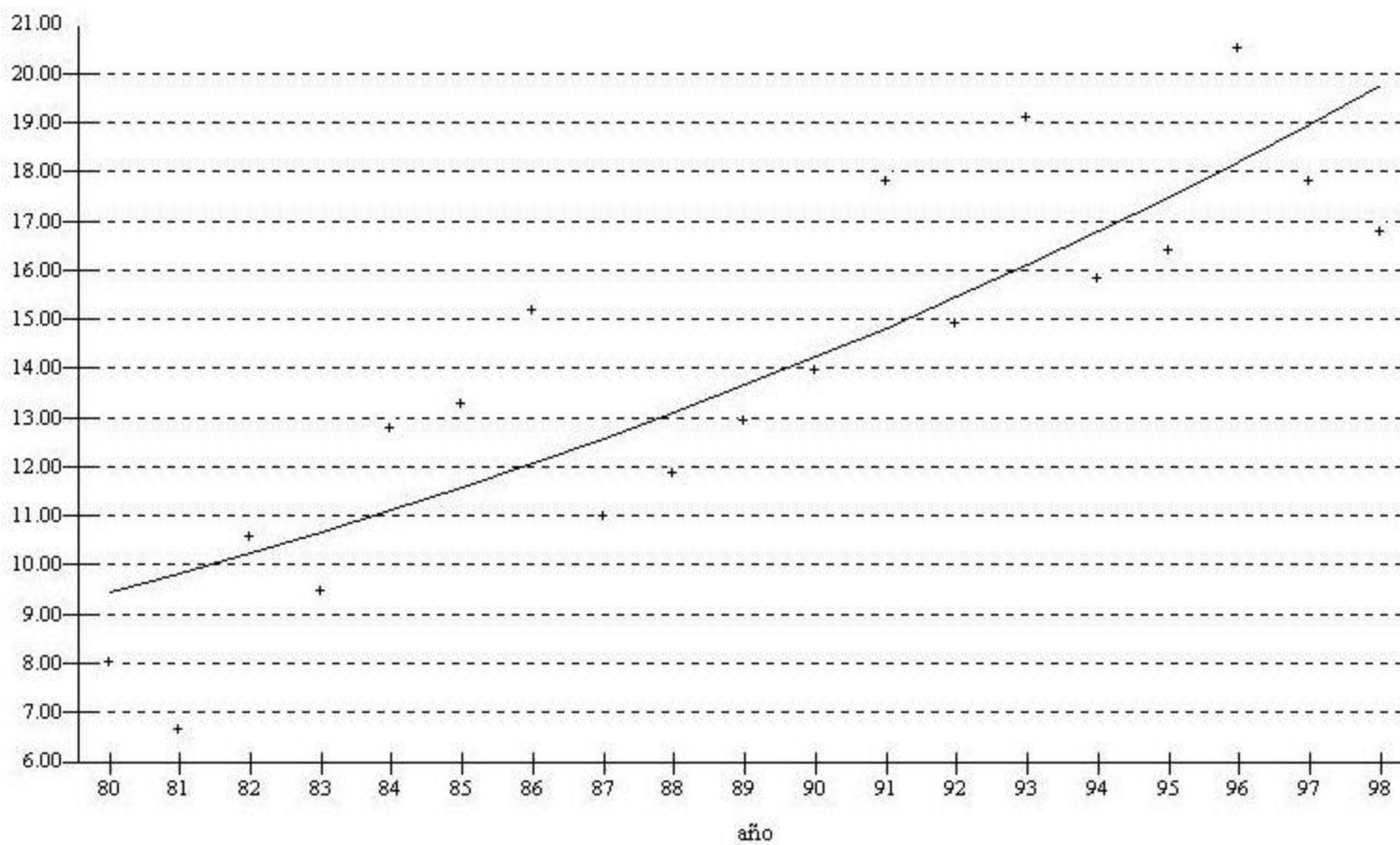


Figura III. Tarragona 1980-98. Estudio de la tendencia por el método joinpoint. Cáncer de recto en hombres.

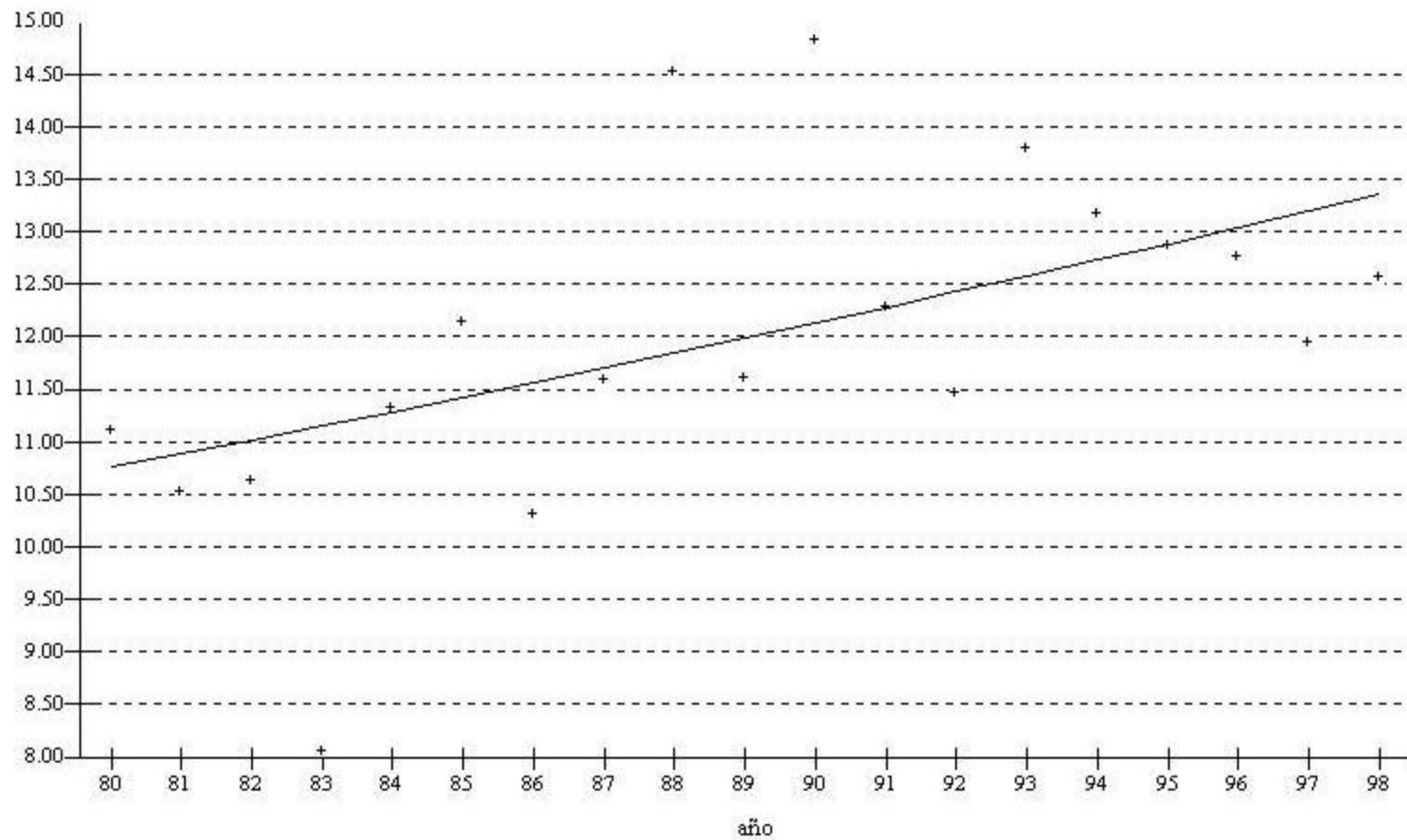
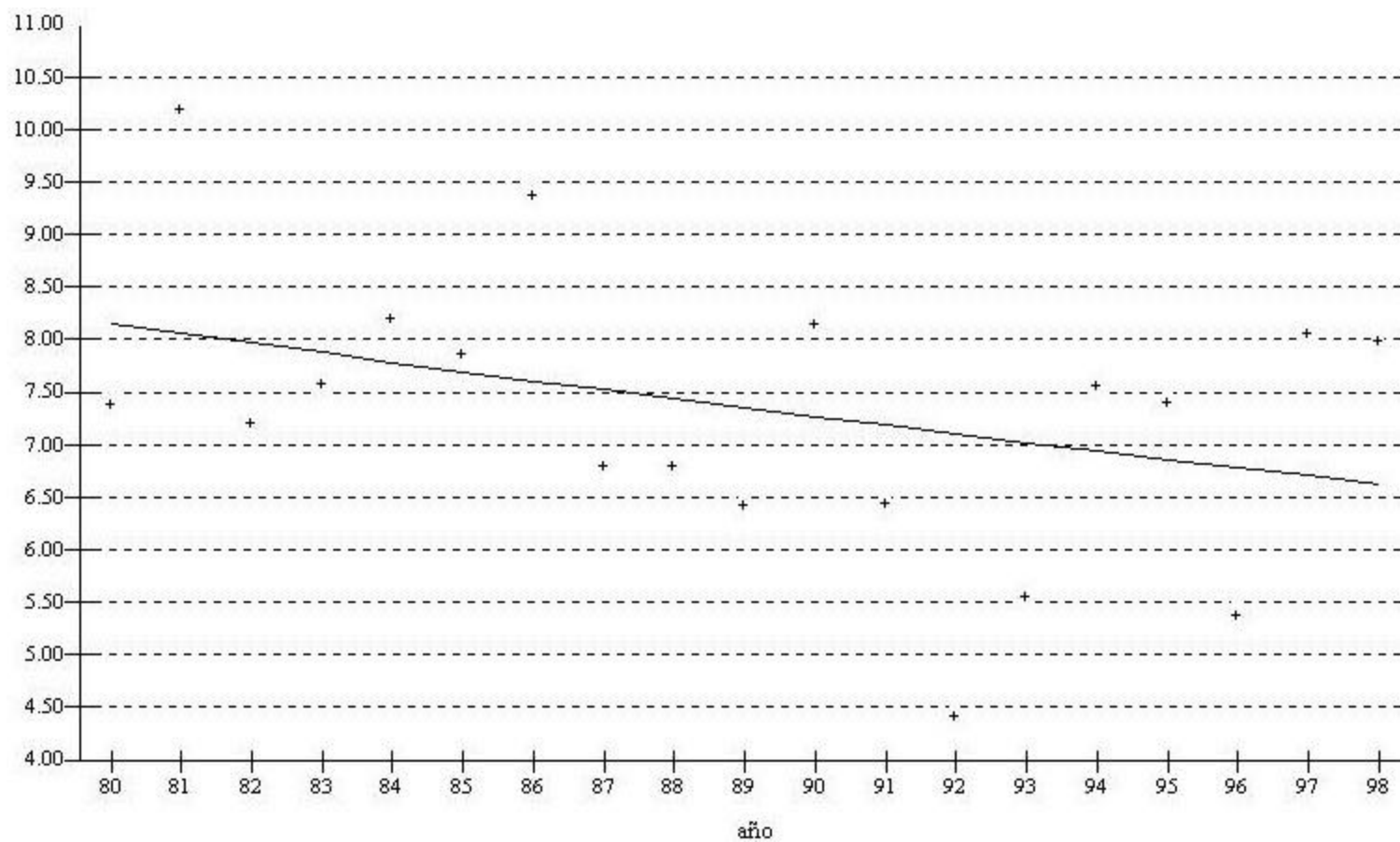


Figura IV. Tarragona 1980-98. Estudio de la tendencia por el método joinpoint. Cáncer de recto en mujeres.



ANEXO II. Hoja de recogida de datos del estudio
“Eurocare High Resolution on Colon and Rectum Cancer”

Figura V. Hoja de recogida de datos del estudio "Eurocare High Resolution on Colon and Rectum Cancer"

EUROCARE

EUROCARE STUDY ON COLON AND RECTUM CANCER (ICD-9 153-154)

(Please, don't fill in this field: _____)

1	Registry and country: _____	Identification code: _____																				
2	Other malignant tumours: (previous or synchronous) No ☐ ; If yes, site _____ ICD-9 code _____ Unknown ☐																					
3	Sex: Male ☐ ; Female ☐ ; Unknown or ambiguous ☐																					
4	Year of birth: _____																					
5	Date of diagnosis as recorded in the cancer registry _____ Date of 1st Hospital admission (or attendance as outpatient) in which the tumour was diagnosed _____																					
6	Marital status: Single ☐ ; Married ☐ ; Widower ☐ ; Separ./Divorced ☐ ; Unknown ☐																					
7	Occupation or social class of the patient (if unemployed or housewife, please enter the occupation of the breadwinner): Please, don't fill in this field (_____) Not available ☐																					
8	Site _____ ICD-9 code _____ Multifocal tumour: No ☐ ; Yes ☐																					
9	Morphology _____ ICD-O code _____ No morphology ☐ Histological confirmation Yes ☐ ; No ☐ ; Unknown ☐ from biopsy ☐ from surgical specimen ☐																					
10	Is the patient included in a clinical trial? Yes ☐ ; No or not specified ☐																					
11	<table style="width: 100%;"> <tr> <th style="text-align: left;">STAGE</th> <th style="text-align: left;">As indicated:</th> <th style="text-align: left;">As reconstructed:</th> <th style="text-align: left;">(Write "X" if a variable is not available)</th> </tr> <tr> <td>Pathological TNM</td> <td>pT _____ pN _____ M _____</td> <td>pT _____ pN _____ M _____</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Dukes' stage</td> <td>_____</td> <td>Limited to the bowel wall (A) ☐</td> <td>With nodal involvement (C) ☐</td> </tr> <tr> <td></td> <td></td> <td>Extended beyond the bowel wall (B) ☐</td> <td>With distant metastasis (D) ☐</td> </tr> <tr> <td>No information on stage ☐</td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </table>		STAGE	As indicated:	As reconstructed:	(Write "X" if a variable is not available)	Pathological TNM	pT _____ pN _____ M _____	pT _____ pN _____ M _____		Dukes' stage	_____	Limited to the bowel wall (A) ☐	With nodal involvement (C) ☐			Extended beyond the bowel wall (B) ☐	With distant metastasis (D) ☐	No information on stage ☐			
STAGE	As indicated:	As reconstructed:	(Write "X" if a variable is not available)																			
Pathological TNM	pT _____ pN _____ M _____	pT _____ pN _____ M _____																				
Dukes' stage	_____	Limited to the bowel wall (A) ☐	With nodal involvement (C) ☐																			
		Extended beyond the bowel wall (B) ☐	With distant metastasis (D) ☐																			
No information on stage ☐																						
12	Number of metastatic lymph nodes _____ Not available ☐ Total number of lymph nodes examined _____ Not available ☐																					
DIAGNOSTIC EXAMINATIONS																						
13	<table style="width: 100%;"> <tr> <th style="text-align: left;">Done</th> <th style="text-align: left;">Not done because of explicitly mentioned medical contraindications</th> <th style="text-align: left;">Not done because of patient's refusal or death</th> <th style="text-align: left;">Not done for other or unspecified reasons</th> <th style="text-align: left;">Unknown if done or not</th> </tr> <tr> <td>Colonoscopy or Sigmoidoscopy ☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> </tr> </table>					Done	Not done because of explicitly mentioned medical contraindications	Not done because of patient's refusal or death	Not done for other or unspecified reasons	Unknown if done or not	Colonoscopy or Sigmoidoscopy ☐	☐	☐	☐	☐							
Done	Not done because of explicitly mentioned medical contraindications	Not done because of patient's refusal or death	Not done for other or unspecified reasons	Unknown if done or not																		
Colonoscopy or Sigmoidoscopy ☐	☐	☐	☐	☐																		
14	<table style="width: 100%;"> <tr> <td>Barium Enema ☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> </tr> </table>					Barium Enema ☐	☐	☐	☐	☐												
Barium Enema ☐	☐	☐	☐	☐																		
15	<table style="width: 100%;"> <tr> <td>Chest X-Ray or C.T. ☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> </tr> </table>					Chest X-Ray or C.T. ☐	☐	☐	☐	☐												
Chest X-Ray or C.T. ☐	☐	☐	☐	☐																		
16	<table style="width: 100%;"> <tr> <td>Liver Ultrasound or C.T. ☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> </tr> </table>					Liver Ultrasound or C.T. ☐	☐	☐	☐	☐												
Liver Ultrasound or C.T. ☐	☐	☐	☐	☐																		
17	<table style="width: 100%;"> <tr> <td>Surgical exploration ☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> <td>☐</td> </tr> </table>					Surgical exploration ☐	☐	☐	☐	☐												
Surgical exploration ☐	☐	☐	☐	☐																		

EUROPEAN CANCER REGISTRIES

COORDINATING CENTRE:
SINGAPORE & EPIDEMIOLOGY

ISTITUTO NAZIONALE TUMORI
VIA VENIZIANA 1, 20133 MILANO-ITALY
TEL. +39-2-234001-502460
FAX. +39-2-2340175
eurocare@istitutotumori.mi.it

18	SURGERY Yes ☐ 1 No ☐ 2 Unknown ☐ 3			For COLON cancers: Right hemicolectomy ☐ 1 Segmental colectomy or left hemicolectomy ☐ 2 Total colectomy ☐ 3			For RECTAL cancers: Anterior resection ☐ 1 Abdomino-perineal resection ☐ 2			For both COLON and RECTUM cancers: Endoscopic Polypectomy ☐ 3 Other specified resections ☐ 4 Resection not otherwise specified ☐ 5 Palliative surgery without tumour resection ☐ 6		
19	COLOSTOMY OR ILEOSTOMY Not done ☐ 1 Done, temporary ☐ 2 Done, permanent ☐ 3 Done, unspec. if temp. or perm. ☐ 4 Not specified if done or not ☐ 5											
20	RESIDUAL TUMOR explicitly mentioned in the description of surgery or in the pathology report No: Primary intestinal tumour entirely resected ☐ 1 Yes: tumour not entirely resected ☐ 2 No surgery ☐ 3 Surgical and pathology reports not available ☐ 4											
21	IF SURGERY HAS BEEN PERFORMED: date of surgery day month year Was surgery: Planned ☐ 1 Unplanned (e.g. emergency) ☐ 2 Unknown if planned or not ☐ 3 NO SURGERY HAS BEEN PERFORMED BECAUSE OF: Explicitly mentioned medical contraindications ☐ 1 Patient's refusal to be treated or death ☐ 2 Other or unspecified reasons ☐ 3											
22	CHEMOTHERAPY Yes ☐ 1 No ☐ 2 Unknown ☐ 3 Date of beginning of chemotherapy day month year NO CHEMOTHERAPY HAS BEEN PERFORMED, BECAUSE OF: Explicitly mentioned medical contraindications ☐ 1 Patient's refusal to be treated or death ☐ 2 Other or unspecified reasons ☐ 3											
23	RADIOTHERAPY Yes ☐ 1 No ☐ 2 Unknown ☐ 3 Date of beginning of radiotherapy day month year NO RADIOTHERAPY HAS BEEN PERFORMED, BECAUSE OF: Explicitly mentioned medical contraindications ☐ 1 Patient's refusal to be treated or death ☐ 2 Other or unspecified reasons ☐ 3											
24	FOLLOW-UP Local/regional recurrences Yes ☐ 1 Date day month year No ☐ 2 Unknown ☐ 3 Distant metastasis Yes ☐ 1 Date day month year No ☐ 2 Unknown ☐ 3 Second primary tumour Yes ☐ 1 Date day month year No ☐ 2 Unknown ☐ 3 Site: ICD-9 code											
25	STATUS OF THE PATIENT AND DATE OF LAST CLINICAL INFORMATION: Alive ☐ 1 Dead ☐ 2 Date day month year (if dead, date of death) Cause of death ICD-9 code											
26	HAVE ALL THE BLOCKS ABOVE BEEN DULY FILLED IN WITH AT LEAST ONE ANSWER? Yes ☐ 1 No ☐ 2											

ANEXO III: Registros de Cáncer

1. REGISTROS DE CÁNCER

Los Registros de Cáncer son sistemas de información sobre los casos de cáncer que se producen en una población determinada. Su actividad comporta la recogida de datos continuada y sistemática, el tratamiento de esta información y la elaboración de resultados. Podemos distinguir dos tipos de registro según la información en la que se basan para conformar sus bases de datos: los registros de incidencia de cáncer y los registros de mortalidad.

1.1. REGISTROS DE INCIDENCIA

El planteamiento de un registro de incidencia de cáncer puede hacerse de dos formas que, si bien tienen un funcionamiento y objetivos parcialmente diferentes, se complementan mutuamente: el registro de tumores hospitalario y el registro de cáncer de base poblacional (RCBP).

- El Registro de Tumores Hospitalario contempla todos los casos que acuden a un centro sanitario o servicio especializado, independientemente de su lugar de residencia.
- El RCBP tiene como finalidad identificar todos los casos nuevos de cáncer, así como una serie de información prefijada, a partir de una fecha determinada, que aparecen entre los habitantes de un área demográfica bien definida, natural ó administrativa.

Algunos registros están solamente interesados en estudiar alguna localización tumoral, como por ejemplo, en el caso del cáncer colorectal, los registros de Mallorca (Grupo d'estudi del cáncer colorectal, 1988) ó de Módena (Ponz de León y cols, 1998). A este tipo de registros selectivos se les suele denominar Registros Monográficos y pueden ser tanto de base hospitalaria como poblacional. Otros registros reúnen y homogeneizan la información de varios registros que cubren áreas diferentes, denominándose entonces Registros Centrales de Cáncer, que pueden ser también de base hospitalaria (como el Veterans Affair en USA (Cucino y cols, 2002)), poblacional (como el SEER en USA (US Department of Health and Human Services, 2002)) o mixta. En algunos países que cubren amplias zonas de población, especialmente si los registros son de base poblacional, estos

registros centrales se convierten en Registros Nacionales, como es el caso de Dinamarca, Suecia ó Finlandia (Jensen y cols, 1991).

1.2. REGISTROS DE MORTALIDAD

Los Registros de Mortalidad, paralelamente a los de incidencia, miden la magnitud, características y distribución de las defunciones por cáncer, siendo su existencia del todo necesaria para complementar al RCBP.

Las primeras estadísticas de mortalidad son los antecedentes históricos más antiguos de la epidemiología descriptiva del cáncer. Los datos de mortalidad, imprescindibles para calcular la supervivencia en un RCBP, se obtienen a través de los diferentes organismos nacionales responsables . En el caso de Tarragona, lo datos actualizados para cada año los proporciona el Registro de Mortalidad de Cataluña.

2.REGISTROS DE CÁNCER DE BASE POBLACIONAL (RCBP)

El principal objetivo del RCBP es determinar la incidencia de cáncer en la comunidad, su distribución por edad, género y localización tumoral, así como la evolución de dicha incidencia en el tiempo o tendencia secular. De esta manera, el RCBP se convierte en un pilar fundamental para la epidemiología descriptiva. Si, además, se dispone de un seguimiento suficiente, también será un objetivo del RCBP el estudio de la supervivencia e, indirectamente, de la prevalencia. En cuanto a la utilidad del RCBP, ésta radica en poder medir la magnitud y características del cáncer en la comunidad para colaborar en descubrir sus causas, promover medidas preventivas y asistenciales y evaluar los efectos de estas medidas una vez introducidas.

El RCBP es también un pilar fundamental de la epidemiología analítica, sugiriendo hipótesis etiológicas, especialmente por las diferencias entre registros y el análisis de las tendencias seculares. Sus resultados anuales constituirán un seguimiento indirecto, pero fiable, de las medidas de control adoptadas: asistenciales (supervivencia, mortalidad), de prevención primaria (incidencia) o de cribado (mortalidad, incidencia).

El primer registro de cáncer como tal fue el de Hamburgo en 1929, aunque su finalidad principal era más de tipo clínico que no epidemiológica.

Poco tiempo después aparecieron los primeros registros con finalidades puramente epidemiológicas: Connecticut en EEU, Saskatchewan en Canadá y el de Dinamarca (Jensen y cols, 1991).

Desde 1950 la Organización Mundial de la Salud (OMS) dio recomendaciones para el establecimiento de registros de cáncer epidemiológicos y en 1965 fundó la *International Agency for Research on Cancer (IARC)*, con centro en Lyon. La proliferación de registros de cáncer de base poblacional desde entonces ha sido amplia (Figura XV). Asimismo, en 1970, se crea la *International Association of Cancer Registries (IACR)* que, junto con la IARC, realizan la coordinación y supervisión de la metodología y publicación de resultados de los diferentes registros.

En cuanto a la publicación de los resultados, aparte de las publicaciones individuales de cada uno de los registros, existe una publicación internacional de gran prestigio que recoge los datos de incidencia de todos los registros de cáncer del mundo que cumplen una serie de estándares internacionales, para diferentes períodos de tiempo, en distintos volúmenes, denominada "*Cancer Incidence in Five Continents*". Los dos primeros volúmenes fueron editados por la *Union International Contre le Cancer (UICC)* (Doll y cols, 1966, 1970) y los últimos en colaboración entre la IARC y la *International Association of Cancer Registries (IACR)* (Waterhouse y cols, 1976, 1982; Muir y cols, 1987; Parkin y cols, 1992, 1997, 2002).

Con respecto a España, el primer registro publicado en *Cancer Incidence in Five Continents* va a ser el de Zaragoza, que se inició en 1960. El Registro de Navarra, iniciado en 1970, fue el segundo. Y el de Tarragona, con los resultados desde el año 1980 fue el tercero. Posteriormente, han aparecido otros registros (por orden alfabético): Albacete, Asturias, Cuenca, Gerona, Granada, Mallorca, Murcia y País Vasco.

Por otra parte, en el ámbito europeo, existe un proyecto para analizar y publicar datos de supervivencia por cáncer a nivel poblacional, en el cual participan algunos registros españoles, como el Registro de Tarragona. Se trata del "*Proyecto EURO CARE*", del cual se han realizado ya tres publicaciones monográficas (Berrino y cols, 1995, 1999 y 2003) (Figura XVII). Asimismo, diversos registros de EEUU publican datos unificados bajo las directrices del Programa *SEER* (Figura XVI).

3. EL REGISTRO DE CÁNCER DE TARRAGONA (RCT)

El RCT es un registro de cáncer de base poblacional y tiene como objetivo registrar todos los casos nuevos de cáncer que inciden anualmente entre los habitantes que residen en la provincia de Tarragona, hayan sido diagnosticados en su territorio o fuera de él. El RCT es un registro pasivo, basándose en los datos proporcionados por 4 fuentes principales: informes de los servicios de Anatomía Patológica, informes de las altas hospitalarias con el diagnóstico de cáncer, casos de registros hospitalarios y certificados de defunción. El RCT incluye todos los casos de tumores malignos invasivos según el código de comportamiento 3, 6 y 9 de la "*International Classification of Disease for Oncology*" (ICD-O). La primera edición de la ICD-O fue utilizada para codificar los cánceres del período 1980-1992 y posteriormente se ha utilizado la 2ª edición (ICD-O-2ª) (WHO, 1990).

Siguiendo normativas de convención internacionales sobre registros de cáncer, el RCT registra tumores y no personas, asumiendo que un individuo puede presentar dos o más tumores. Diferentes tumores en un mismo órgano (multifocalidad) son registrados como un único tumor, así como los tumores bilaterales en órganos paralelos, excepto en el caso de los tumores de mama.

La clasificación utilizada para el registro de localizaciones y sublocalizaciones tumorales es la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología 1ª Edición (ICD-O-1) de la Organización Mundial de la Salud (WHO, 1976). El colon y el recto son considerados 2 localizaciones diferentes y, por tanto, las personas que presentan un tumor en el colon y otro en el recto son contabilizados como casos de neoplasias múltiples. Por el contrario, un paciente que presente 2 tumores con la misma histología en diferentes partes del colon, sincrónica o metacrónicamente, es contabilizado como un solo caso de cáncer. La definición de neoplasia (primaria) múltiple corresponde, pues, a la existencia de diferentes tumores primarios en un mismo individuo en diferentes órganos o en el mismo órgano pero con diferente histología.

Las variables que aparecen para cada registro en el RCT son de dos tipos: variables sobre la persona que presenta el tumor y variables sobre el tumor (Tabla I). Algunas de las variables sobre la persona se utilizan como variables identificativas del caso.

Tabla I. Variables registradas por el RCT

Variables sobre el paciente	Variables sobre el tumor
1- Género	1- Localización (ICD-9°)
2- Fecha nacimiento	2- Tipo histológico (ICD-O)
3- Lugar de nacimiento	3- Fecha diagnóstico
4- N° Seguridad Social	4- Estadío (TNM)
5- Fecha de defunción	

El RCT, como todo registro de cáncer, tiene la obligación de evaluar la calidad de sus datos. Para ello, es primordial la estimación de los índices de calidad. En el RCT la calidad se evalúa, entre otros modos, con diversos índices estándar utilizados por la mayoría de los registros, y con la observación y análisis de ciertas características epidemiológicas. Entre los primeros se encuentran:

- Porcentaje de "death certificate only" (%DCO): porcentaje de casos registrados a partir de un certificado de defunción exclusivamente, con respecto al total de casos registrados.
- Porcentaje de verificación histológica (%VH): porcentaje de casos con verificación histológica del tumor con respecto al total de casos registrados.
- Cociente entre la mortalidad y la incidencia (M/I)
- Porcentaje de casos con edad desconocida(%SE)
- Porcentaje de casos sin sublocalización conocida (%.9)

Por último, se ha de tener en cuenta que el proceso de medición del cáncer a través de un registro se puede encontrar con diversas situaciones tanto de sub-registro, por la no notificación o no identificación, en última instancia, en las diferentes fuentes de información, o de sobre-registro, por duplicación de casos, inclusión de no residentes en el área estudiada.o por otras causas. Para evitar estas situaciones en la medida de lo posible, el personal del RCT realiza tareas de control de calidad continuas.

Figura VI. Registros de cáncer del mundo

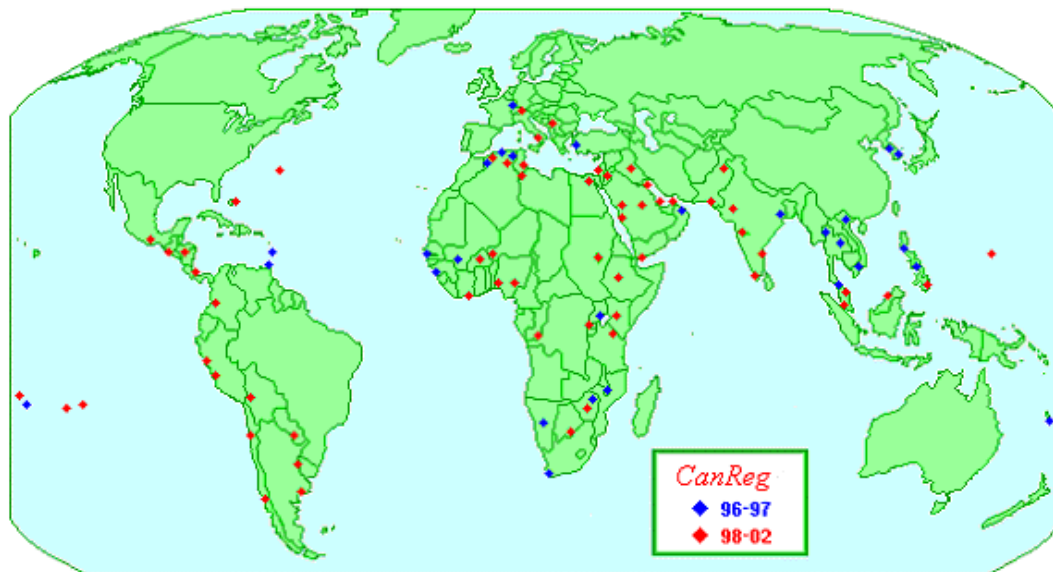


Figura VII. Registros de cáncer agrupados en el programa SEER. Estados Unidos

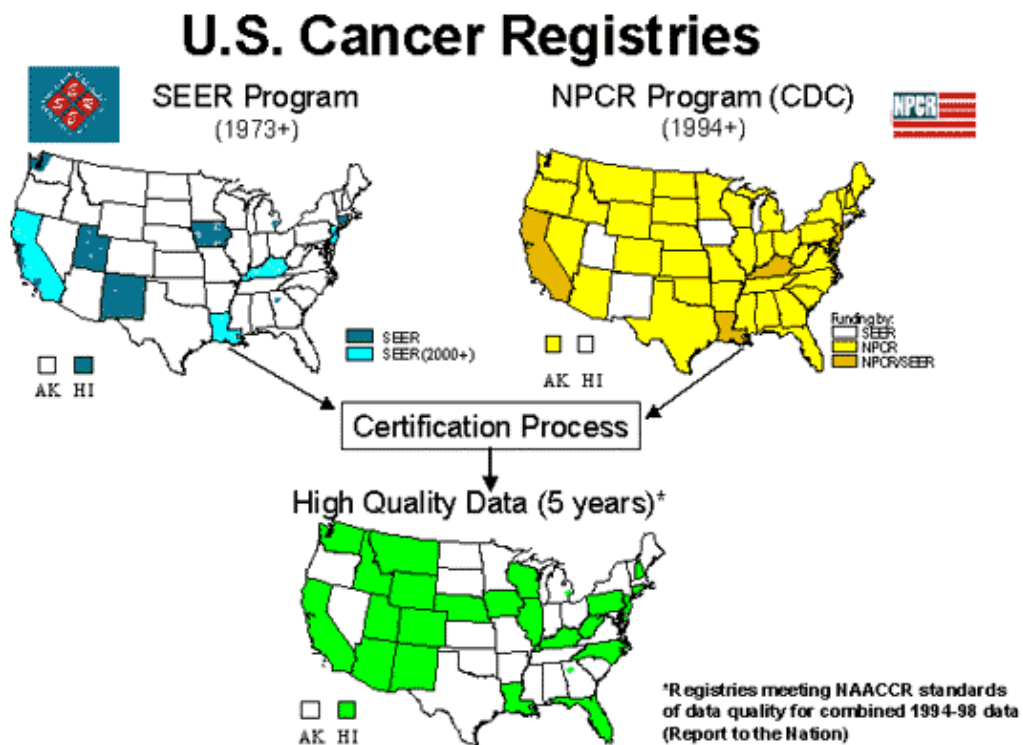


Figura VIII. Registros europeos agrupados en el proyecto EUROCARE



ANEXO IV. ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS POR CAPÍTULOS

Tablas y Figuras	Páginas
------------------	---------

CAPÍTULO 2: INTRODUCCIÓN

Figura 2.1. Anatomía del intestino grueso.....	11
Figura 2.2. Hemicolectomía derecha e izquierda.....	12
Tabla 2.1. Características de los tumores proximales y distales de colon.....	14
Figura 2.3. Carcinogénesis colorectal. Secuencia adenoma-carcinoma.....	26
Tabla 2.2. Genes implicados en la carcinogénesis colorectal	26
Tabla 2.3. Frecuencia de síntomas y signos clínicos en el CCR	52
Tabla 2.4. Pruebas para el diagnóstico de certeza y extensión del CCR	54
Tabla 2.5. Equivalencia entre clasificación de Dukes modificada y TNM	54
Tabla 2.6. Principios de un programa de cribado	55
Tabla 2.7. Test utilizados en el cribado del CCR	58

CAPÍTULO 4: MATERIAL Y MÉTODOS

Tabla 4.1. Clasificación histológica de la WHO para CCR (ICD-O 2°)	80
Tabla 4.2. Clasificación del CCR por sublocalizaciones (ICD-9°Ed)	81
Tabla 4.3. Clasificación de Dukes	82
Tabla 4.4. Clasificación TNM de la UICC	82
Tabla 4.5. Censos poblacionales de Tarragona 1981 y 1991	83
Tabla 4.6. Población de Tarragona 1996	84
Tabla 4.7. Población mundial estándar	84
Figura 4.1. Pirámide de población de Tarragona 1981	85
Figura 4.2. Pirámide de población de Tarragona 1991	85
Figura 4.3. Pirámide de población de Tarragona 1996	86
Figura 4.4. Pirámide de población estándar	86

CAPÍTULO 5: RESULTADOS

5.1. Índices de calidad

Tabla 5.1. Tarragona 1993-1997. Número de casos (N), %VH, cociente M/I y %DCO de los cánceres más frecuentes por género (excluidos cánceres de piel no melanoma y carcinomas <i>in situ</i>).	99
Tabla 5.2. Tarragona 1993-1997. Número de casos (N), %VH, cociente M/I y %DCO de los cánceres digestivos por género	99

Tabla 5.3. Tarragona 1993-1997. %VH, %DCO, porcentaje de pacientes con edad desconocida al diagnóstico (%SE), cociente mortalidad/incidencia (M/I) y porcentaje de casos sin sublocalización conocida (%.9) del cáncer de colon, de recto y colorectal por género..... 100

Tabla 5.4. Tarragona 1993-1997. Porcentaje de verificación histológica (%VH) y porcentaje de casos registrados sólo por certificado de defunción (%DCO) por grandes grupos de edad y género para el cáncer de colon, de recto y colorectal. 100

Tabla 5.5. Tarragona 1980-1998. Evolución del porcentaje de verificación histológica (%VH), del porcentaje de casos registrados sólo por certificado de defunción (%DCO) y del cociente mortalidad/incidencia (M/I) del cáncer colorectal por género. 101

Figura 5.1. Tarragona 1980-1998. Evolución del %DCO, del %VH y del cociente M/I por género y año, del cáncer colorectal. 102

5.2. Incidencia del cáncer colorectal

Tabla 5.6. Tarragona 1980-1998. Distribución de todos los casos de cáncer según el número de cánceres de cada paciente (excluidos cánceres de piel no melanoma y carcinomas *in situ*)..... 105

Tabla 5.7. Tarragona 1980-1998. Distribución de todos los cánceres y del cáncer colorectal por períodos.y géneros (excluidos cáncer de piel no melanoma y carcinoma *in situ*)..... 105

Tabla 5.8. Tarragona 1993-1997. Cánceres más frecuentes en ambos géneros juntos: número de casos (N) y frecuencia relativa (FR) (excluidos cáncer de piel no melanoma y carcinomas *in situ*). 106

Figura 5.2. Tarragona 1993-1997. Cánceres más frecuentes en ambos géneros juntos (excluidos cánceres de piel no melanoma y carcinomas *in situ*). 106

Tabla 5.9. Tarragona 1993-1997. Número de casos (N), frecuencia relativa (%) y tasa ajustada (TA) de los cánceres más frecuentes por género (excluidos cáncer de piel no melanoma y carcinomas *in situ*). 107

Figura 5.3. Tarragona 1993-1997. Cánceres más frecuentes en hombres (excluidos cáncer de piel no melanoma y carcinomas *in situ*)..... 107

Figura 5.4. Tarragona 1993-1997. Cánceres más frecuentes en mujeres (excluidos cáncer de piel no melanoma y carcinomas *in situ*)..... 108

Tabla 5.10. Tarragona 1993-1997. Distribución de los cánceres del aparato digestivo por género: número de casos (N), frecuencia relativa (%) y tasa ajustada (TA). 108

Figura 5.5. Tarragona 1993-1997. Distribución de los cánceres del aparato digestivo en hombres y mujeres..... 109

Tabla 5.11. Tarragona 1993-1997. Cánceres más frecuentes por género: número de casos (N), edad media al diagnóstico (Edad), desviación estándar (DE) y rango (Rango). (excluidos cáncer de piel no melanoma y carcinomas *in situ*)..... 110

Tabla 5.12. Tarragona 1993-1997. Incidencia del cáncer de colon, de recto y colorectal por géneros: número de casos (N), tasa bruta (TB), tasa ajustada

(TA), tasa truncada (Ttr), tasa acumulada (Tac), promedio anual de casos (Media anual), porcentaje (%) sobre el total de cánceres, %sobre el total de cánceres digestivos y % sobre el total de cánceres colorectales.....	110
Figura 5.6. Tarragona 1993-1997. Distribución por géneros de la incidencia de cáncer colorectal, de colon y de recto.....	111
Tabla 5.13. Tarragona 1993-1997. Incidencia del CCR: número de casos (N) y porcentaje (%) y TEE	111
Figura 5.7. Tarragona 1993-1997. Incidencia cáncer colorectal según grupos de edad. Número de casos y tasas específicas por edad (TEE).....	112
Figura 5.8. Tarragona 1993-1997. Incidencia cáncer colorectal según grupos de edad y género. Número de casos y (TEE).....	112
Tabla 5.14. Tarragona 1993-1997. Incidencia del CCR por grandes grupos de edad: número de casos (N) y porcentaje (%).....	113
Figura 5.9. Tarragona 1993-1997. Incidencia de cáncer colorectal por grandes grupos de edad y género. Número de casos y (TEE).....	113
Tabla 5.15. Tarragona 1993-1997. Comparación de las tasas de incidencia de CCR, CC y CR entre géneros y grandes grupos de edad	114
Tabla 5.16. Tarragona 1993-1997 y 1996-97. Incidencia cáncer colorectal según sublocalizaciones agrupadas. Número de casos (N) y porcentajes (%). Hombres, mujeres y ambos géneros.....	114
Tabla 5.17. Tarragona, 1996-1997. Incidencia cáncer colorectal según sublocalizaciones de la ICD-9° (WHO, 1976). Número de casos (N) y porcentaje (%). Ambos géneros juntos.....	115
Figura 5.10. Tarragona, 1996-97 revisado. Incidencia CCR según sublocalizaciones. Porcentajes del número de casos. Ambos géneros juntos.	115
Tabla 5.18. Tarragona, 1996-1997. Incidencia cáncer colorectal según sublocalizaciones y género después de la revisión de historias clínicas. Número de casos y porcentaje.	116
Figura 5.11. Tarragona, 1996-97. Incidencia cáncer colorectal según sublocalizaciones y género antes y después de la revisión de historias clínicas. Porcentajes del número de casos.....	116
Tabla 5.19. Tarragona, 1996-97. Distribución del cáncer colorectal según sublocalizaciones antes y después de revisión de historias	117
Figura 5.12. Tarragona, 1996-1997. Incidencia cáncer colorectal según sublocalizaciones y géneros.	118
Tabla 5.20 Tarragona, 1996-1997. Razón de géneros por sublocalizaciones	118
Tabla 5.21. Tarragona, 1993-1997. Comparación de las tasas de incidencia de cáncer colorectal según sublocalizaciones y géneros.....	119
Tabla 5.22. Tarragona, 1993-1997. Incidencia de cáncer colorectal según sublocalizaciones y grandes grupos de edad.....	119
Figura 5.13. Tarragona, 1996-1997. Curvas de edad del cáncer colorectal según sublocalizaciones	120

Tabla 5.23. Tarragona 1993-1997. Incidencia CCR por histologías. Número de casos (N) y porcentaje (%). Hombres, mujeres y ambos géneros.....	121
Figura 5.14. Tarragona 1993-1997. Incidencia cáncer colorectal por histologías. Distribución porcentual. Ambos géneros.....	121
Figura 5.15. Tarragona, 1996-1997. Incidencia cáncer colorectal por histología. Porcentajes (%).....	122
Tabla 5.24. Tarragona 1993-1997. Distribución de los tipos histológicos más frecuentes de cáncer colorectal según grandes grupos de edad. Ambos géneros juntos.....	122
Tabla 5.25. Tarragona 1993-1997. Distribución de los tipos histológicos más frecuentes de CCR según sublocalizaciones. Ambos géneros juntos.....	123
Figura 5.16. Tarragona, 1996-1997. Incidencia cáncer colorectal por histología y sublocalizaciones: porcentajes. Ambos géneros.....	123
Tabla 5.26. Tarragona, 1996-1997. Incidencia cáncer colorectal por estadíos de Dukes. Hombres, mujeres y ambos géneros.....	124
Figura 5.17. Tarragona, 1996-1997. Incidencia cáncer colorectal por estadíos de Dukes. Distribución porcentual. Ambos géneros.....	124
Tabla 5.27. Tarragona, 1996-1997. Incidencia cáncer colorectal por estadíos de Dukes y grandes grupos de edad: número de casos (N) y porcentajes (%). Ambos géneros.....	125
Figura 5.18. Tarragona, 1996-1997. Incidencia CCR por estadíos de Dukes y grandes grupos de edad: número de casos. Ambos géneros.....	125
Tabla 5.28. Tarragona, 1996-1997. Incidencia cáncer colorectal por estadíos de Dukes y sublocalizaciones. Ambos géneros.....	126
Figura 5.19. Tarragona, 1996-1997. Incidencia cáncer colorectal por estadíos de Dukes y sublocalizaciones: porcentajes. Ambos géneros.....	126

5.4. Tendencias de la incidencia del cáncer colorectal

Figura 5.20. Tarragona 1980-1998. Incidencia cáncer colorectal por años. Número de casos. Hombres y mujeres.....	129
Figura 5.21. Tarragona 1980-1998. Incidencia cáncer colorectal por años. Tasas ajustadas. Hombres y mujeres.....	129
Tabla 5.29. Tarragona 1980-1997. Incidencia cáncer colorectal por períodos: promedio anual de casos (N/año) y tasas ajustadas (TA). Hombres, mujeres y ambos géneros.....	130
Tabla 5.30. Tarragona 1980-1998. N°casos (N), porcentaje anual de cambio (PAC) e intervalo de confianza 95% del PAC (IC95%) por géneros del cáncer de colon, recto y colorectal.....	130
Tabla 5.31. Tarragona 1980-1997. Evolución de la edad media al diagnóstico Hombres y mujeres.....	131
Tabla 5.32. Tarragona 1980-1998. Tendencia de la incidencia de cáncer de colon, de recto y colorectal por grupos de edad: Porcentaje anual de cambio	

(PAC) e intervalo de confianza 95% del PAC (IC95%). Hombres, mujeres y ambos géneros.....	131
Figura 5.22. Tarragona 1980-1998. Incidencia cáncer colorectal por grandes grupos de edad. Evolución de las tasas específicas anuales por edad (TEE).....	132
Tabla 5.33. Tarragona 1980-97. Tasa de incidencia por edad, período y cohorte de nacimiento de cáncer colorectal en hombres.....	133
Tabla 5.34. Tarragona 1980-97. Tasa de incidencia por edad, período y cohorte de nacimiento de cáncer colorectal en mujeres.....	133
Figura 5.23. Tarragona 1980-97. Cáncer colorectal: riesgo generacional. Cohorte de nacimiento entre 1908-12 y 1938-42. Hombres.....	134
Figura 5.24. Tarragona 1980-97. Cáncer colorectal: riesgo generacional. Cohorte de nacimiento entre 1908-12 y 1938-42. Mujeres.....	134
Tabla 5.35. Tarragona 1980-1997. Incidencia de cáncer colorectal por sublocalizaciones. Evolución por períodos: promedio anual de casos(N/año), porcentaje(%) y tasa ajustada(TA).....	135
Figura 5.25. Tarragona 1980-1998. Incidencia de cáncer colorectal por sublocalizaciones. Evolución por período de las tasas ajustadas (TA). Ambos géneros juntos.....	135
Tabla 5.36 Tarragona 1980-1997. Incidencia de cáncer colorectal por sublocalizaciones. Evolución por períodos: promedio anual de casos(N/año), porcentajes (%) y tasas ajustadas (TA). Hombres y mujeres.....	136
Figura 5.26. Tarragona 1980-1998. Incidencia de cáncer colorectal por sublocalizaciones. Evolución por período de las tasas ajustadas (TA). Hombres y mujeres.....	136
Tabla 5.37. Tarragona 1980-1998. Tendencia de la incidencia de CCR por sublocalizaciones. Porcentaje anual de cambio (PAC) e intervalo de confianza 95% del PAC(IC95%). Hombres, mujeres y ambos géneros.....	137
Tabla 5.38. Tarragona 1980-1997. Incidencia CCR por sublocalizaciones. Razón de géneros (RG) por períodos y sublocalizaciones.....	137
Figura 5.27. Tarragona 1980-1997. Incidencia cáncer de colon, de recto y colorectal. Evolución de la razón de géneros por períodos	137
Tabla 5.39. Tarragona 1980-1998. Tendencia de la incidencia de CCR por sublocalizaciones y grupos de edad. Porcentaje anual de cambio (PAC) e intervalo de confianza 95% del PAC(IC95%). Hombres y mujeres	138
Figura 5.28. Tarragona 1980-97. Cáncer colon y recto: riesgo generacional. Cohorte de nacimiento entre 1908-12 y 1938-42. Hombres.....	139
Figura 5.29. Tarragona 1980-97. Cáncer colon y recto: riesgo generacional. Cohorte de nacimiento entre 1908-12 y 1938-42. Hombres.....	139
Figura 5.30. Tarragona 1980-97. Cáncer colon y recto: riesgo generacional. Cohorte de nacimiento entre 1908-12 y 1938-42. Hombres.....	140
Figura 5.31. Tarragona 1980-97. Cáncer colon y recto: riesgo generacional. Cohorte de nacimiento entre 1908-12 y 1938-42. Mujeres	140

Tabla 5.40. Tarragona 1980-1997. Incidencia de CCR por histologías. Evolución por períodos. Promedio anual de casos (N/año) y porcentajes (%). 141

Figura 5.32. Tarragona 1980-97. Evolución por períodos del porcentaje de casos de CCR según diferentes histologías. Ambos géneros juntos..... 141

Tabla 5.41. Tarragona 1980-1998. Tendencia de la incidencia de CCR por histologías. Porcentaje anual de cambio (PAC) e intervalo de confianza 95% del PAC (IC95%). Hombres, mujeres y ambos géneros..... 142

5.4. Supervivencia del cáncer colorectal

Tabla 5.42. Tarragona 1990-1994. Supervivencia a 1, 3, 5 y 8 años de CCR por género..... 145

Figura 5.33. Tarragona 1990-1994. Supervivencia relativa a 1, 3, 5 y 8 años de pacientes con CCR. Hombres, mujeres y ambos géneros..... 145

Figura 5.34. Tarragona 1990-1994. Supervivencia relativa a 1, 3, 5 y 8 años de pacientes con cáncer de colon y recto. Ambos géneros..... 146

Figura 5.35. Tarragona 1990-1994. Supervivencia relativa a 1, 3, 5 y 8 años de pacientes con cáncer de colon y recto. Hombres, mujeres..... 146

Tabla 5.43. Tarragona 1990-1994. Supervivencia relativa a 1, 3, 5 y 8 años de pacientes con CCR por grandes grupos de edad. Ambos géneros juntos..... 147

Figura 5.36. Tarragona 1990-1994. Supervivencia relativa a 1, 3, 5 y 8 años de pacientes con CCR por grandes grupos de edad. Ambos géneros juntos..... 147

Tabla 5.44. Tarragona 1990-1994. Supervivencia relativa a 1, 3, 5 y 8 años de pacientes con CCR por sublocalizaciones. Ambos géneros juntos..... 148

Figura 5.37. Tarragona 1990-1994. Supervivencia relativa a 1, 3, 5 y 8 años de pacientes con CCR por sublocalizaciones. Ambos géneros juntos..... 148

Figura 5.38. Tarragona 1990-1994. Supervivencia relativa a 1, 3, 5 y 8 años de pacientes con CCR por sublocalizaciones. Hombres y mujeres..... 149

Tabla 5.45. Tarragona 1990-1994. Supervivencia relativa a 1, 3, 5 y 8 años de cáncer colorectal por histologías. Ambos géneros..... 150

Figura 5.39. Tarragona 1990-1994. Supervivencia relativa a 1, 3, 5 y 8 años de pacientes con cáncer colorectal por histologías. Ambos géneros juntos..... 150

Tabla 5.46. Tarragona, 1996-1997. Supervivencia a 1, 3, y 5 años de cáncer colorectal por estadíos. Ambos géneros juntos..... 151

Figura 5.40. Tarragona, 1996-1997. Supervivencia a 1, 3, y 5 años de cáncer colorectal por estadíos. Ambos géneros juntos 151

Tabla 5.47. Tarragona, 1996-1997. Supervivencia a 1, 3, y 5 años de cáncer colorectal por estadíos y géneros 152

Figura 5.41. Tarragona, 1996-1997. Supervivencia a 1, 3, y 5 años de cáncer colorectal por estadíos y géneros 152

Tabla 5.48. Tarragona, 1996-1997. Supervivencia a 1, 3, y 5 años de cáncer colorectal por estadíos y grupos de edad 153

Tabla 5.49. Tarragona, 1996-1997. Modelo de riesgos proporcionales de Cox para la SV del CCR	153
Figura 5.42. Tarragona, 1996-1997. Supervivencia a 1, 3, y 5 años de cáncer colorectal por estadios y grupos de edad	154
Tabla 5.50. Tarragona, 1996-1997. Supervivencia a 1, 3, y 5 años de cáncer colorectal por estadios y sublocalizaciones	155
Figura 5.43. Tarragona, 1996-1997. Supervivencia a 1, 3, y 5 años de cáncer colorectal por estadios y sublocalizaciones.....	156

5.5. Tendencias de la supervivencia del cáncer colorectal

Tabla 5.51. Tarragona 1985-1998. Evolución de la supervivencia relativa a 1, 3, 5 y 8 años del cáncer colorectal por períodos . Ambos géneros juntos.....	159
Figura 5.44. Tarragona 1985-1998. Evolución de la SV a 1, 3, 5 y 8 años del cáncer colorectal por períodos. Ambos géneros juntos.....	159
Figura 5.45. Tarragona 1985-1998. Evolución de la supervivencia relativa a 1, 3, 5 y 8 años de pacientes con cáncer colorectal. Hombres y mujeres.....	160
Tabla 5.52. Tarragona 1985-1998. Evolución por períodos de la supervivencia relativa a 1, 3, 5 y 8 años de cáncer colorectal por grandes grupos de edad. Ambos géneros juntos.....	161
Figura 5.46. Tarragona 1985-1998. Evolución de la supervivencia relativa a 1, 3, 5 y 8 años de pacientes con CCR por grupos de edad.....	162
Tabla 5.53. Tarragona 1985-1998. Evolución de la supervivencia relativa a 1, 3, 5 y 8 años del CCR por sublocalizaciones. Ambos géneros juntos.....	163
Figura 5.47. Tarragona 1985-1998. Evolución de la supervivencia relativa a 1, 3, 5 y 8 años de pacientes con cáncer colorectal por sublocalizaciones.....	164
Tabla 5.54. Tarragona 1990-1994. Evolución de la supervivencia a 1, 3, 5 y 8 años de CCR por histologías. Ambos géneros juntos.....	165
Figura 5.48. Tarragona 1985-1998. Evolución de la supervivencia relativa a 1, 3, 5 y 8 años de pacientes con cáncer colorectal por histologías	166

CAPÍTULO 6: DISCUSIÓN

Tabla 6.1. Incidencia del cáncer colorectal en el mundo 1993-97. Indices de calidad	174
Tabla 6.2. Incidencia del cáncer colorectal, cáncer de colon y de recto en el mundo 1993-97. Tasas ajustadas.....	177
Figura 6.1 Incidencia del CCR en el mundo 1993-97. Tasas ajustadas	178
Tabla 6.3. Razón de géneros de la incidencia del cáncer colorectal, cáncer de colon y de recto en el mundo 1993-97. Tasas ajustadas.....	187
Tabla 6.4. Incidencia del CCR en el mundo 1978-97. Tasas ajustadas.....	194
Figura 6.2 Tendencias de la incidencia del CCR en el mundo 1978-97...	195-198

Tabla 6.5. Número de colonoscopias en HUSJ y nº de cánceres diagnosticados. 1980-1998	203
Tabla 6.6. Número de visitas en la Unidad de Consejo Genético en HUSJ ...	203
Tabla 6.7. Supervivencia del cáncer colorectal en el mundo 1990-94.....	215
Figura 6.3 Supervivencia del cáncer colorectal en el mundo 1990-94.....	216
Tabla 6.8. Tarragona 1996-97. Número de casos operados y porcentaje de mortalidad postoperatoria de CCR por sublocalizaciones y géneros	220
Tabla 6.9. Tarragona 1996-97. Número de casos operados de forma planeada y de urgencia y porcentaje de mortalidad postoperatoria de CCR	222
Tabla 6.10. Tarragona 1996-97. Porcentaje de pacientes con CCR por grupos de edad y estadio y porcentaje de pacientes con Dukes C que reciben QT adyuvante	222
Tabla 6.11. Tarragona 1996-97. Porcentaje de pacientes con CCR por grupos de edad y estadio y porcentaje de pacientes con Dukes B y C que reciben RT adyuvante	222
Tabla 6.12. Tarragona 1996-97 y EEUU 1992-96 Porcentaje de pacientes con CCR por estadios y supervivencia a 5 años por estadios	227
Figura 6.4 Tarragona 1996-97 y EEUU 1992-96 Porcentaje de pacientes con CCR por estadios y supervivencia a 5 años por estadios	228
Tabla 6.13. Porcentaje de pacientes con CCR por estadios y y supervivencia a 5 años por estadios en 3 registros europeos: Mallorca, Ginebra y Cote d'Or ...	229
Tabla 6.14. Supervivencia del cáncer colorectal en el mundo 1978-94.....	233
Figura 6.5. Supervivencia del cáncer colorectal en el mundo 1978-94.....	234

ANEXOS

Figuras I-IV. Tarragona 1980-98. Estudio de tendencias por el método joinpoint. Cáncer de colon y recto en hombres y mujeres	277-280
Figura V. Hoja de recogida de datos del estudio "Eurocare High Resolution on Colon and Rectum Cancer"	283-284
Tabla I. Variables recogidas por el registro de Cáncer de Tarragona	291
Figura VI. Registros de Cáncer del mundo.....	292
Figura VII. Registros de Cáncer del programa SEER en EEUU.....	292
Figura VIII. Registros de Cáncer de Europa del proyecto EUROCARE	293