

Efecto de la cohorte de nacimiento, período de diagnóstico y de la edad en la incidencia de cáncer en Navarra, 1973-1997

Effect of birth cohort, period of diagnosis and age on cancer incidence in Navarra, 1973-1997

P. González Diego¹, M. T. Jiménez Buñuales², J. J. Viñes¹

RESUMEN

Fundamento. Los registros de cáncer poblacionales son una fuente única de información sobre la incidencia de cáncer. El estudio sistemático de la incidencia en una determinada población es una herramienta fundamental para estimar la magnitud actual y futura del cáncer y aporta elementos de decisión en la asignación de recursos de salud. El objeto del presente trabajo ha sido investigar el patrón de la tendencia temporal de la incidencia de cáncer en Navarra en el período comprendido entre 1973 y 1997, e identificar los componentes edad, período de diagnóstico y cohorte de nacimiento como determinantes de la tendencia temporal de la incidencia observada.

Material y métodos. Estudio descriptivo de incidencia de cáncer mediante modelos edad-período-cohorte. Seguimiento de una cohorte dinámica durante 25 años. Se calculan indicadores sumarizadores clásicos de incidencia. Se utilizan modelos log-lineales de Poisson para cuantificar el riesgo de cáncer, así como la tendencia relativa anual. Se ajustan modelos edad-período-cohorte para conocer el efecto sobre la tendencia temporal de los componentes edad, período de diagnóstico y cohorte de nacimiento.

Resultados. La tasa estandarizada de incidencia para todas las localizaciones –excepto piel no melanoma– es máxima para el quinquenio 1993-1997, en hombres: 304,1 casos nuevos por cada 100.000 personas-año y en mujeres: 190,6 casos nuevos por cada 100.000 personas-año. El cambio medio de la incidencia es del 1,88% (IC del 95%: 1,69 a 2,07) en hombres y del 1,32% (IC del 95%: 1,09 a 1,54) en mujeres para cada uno de los 25 años de seguimiento de la serie estudiada. En las mujeres el incremento de la incidencia es más acusado en el rango de edad de 35 a 64 años: 2,1% (IC del 95%: 1,76 a 2,45), hecho que debe alertar sobre la evolución futura del cáncer en la mujer. En el análisis de los componentes de la tendencia, se observan incrementos sostenidos del riesgo de cáncer para las generaciones sucesivas de varones nacidos en Navarra desde 1900. En las mujeres el riesgo asociado al año de nacimiento aumenta notablemente en las generaciones nacidas después de 1930-1940.

Conclusiones. Se ha producido un notable incremento en la incidencia de cáncer en Navarra a lo largo del período 1973-1997, en hombres y en mujeres. El patrón de la incidencia de cáncer en Navarra no muestra todavía signos de estabilización.

Palabras clave. Cáncer. Tendencias temporales. Regresión de Poisson. Modelos edad-período-cohorte. Navarra. España.

ABSTRACT

Background. Population-based registers are one source of information about cancer incidence. Systematic study of its incidence in a specific population is a fundamental tool for estimating the present-day and future magnitude of cancer and provides elements for taking decisions with regard to the allocation of health resources. The aim of this article was to investigate the time trend in the incidence pattern of cancer in Navarre during the period 1973-1997, and to identify the components of age, diagnosis period and birth cohort as determinants of the time trend of cancer incidence.

Methods. Descriptive study of cancer incidence through age-period-cohort models. Monitoring of dynamic cohort over 25 years. Classical incidence summarizing indicators were analysed. Log-linear Poisson models were developed to quantify cancer risk and the relative annual trend. Age-period-cohort models were adjusted in order to ascertain the effect on the time trend exerted by the respective age, diagnosis period and birth cohort components.

Results. The age-standardized rate incidence for all sites –except non melanoma skin tumours– is maximum in the five-year period 1993-1997, in men: 304,1 new cases per 100,000 person-years, and in women: 190,6 new cases per 100,000 person-years. The average incidence changes for each of the 25 years of monitoring of the set data studied is 1.88% (95% CI 1.69 to 2.07) in men and 1.32% (95% CI 1.09 to 1.54) in women. The cancer increase in women is more pronounced from 35 to 64 years, a fact which should alert health authorities about the future evolution of cancer incidence in women. In the analysis of the trend components sharp increases are observed for the consecutive generations of males born in Navarre since 1900. In women, the risk associated with the year of birth increases markedly in the generations born after 1930-1940.

Conclusions. There was an important increase in cancer incidence in Navarre from 1973 to 1997, in men and women. The cancer incidence pattern in Navarre does not yet show signs of stabilization.

Key words. Cancer. Time trends. Poisson regression. Age-period-cohort models. Navarre. Spain.

An. Sist. Sanit. Navar. 2005; 28 (3): 389-402.

1. Servicio de Docencia, Investigación y Desarrollo Sanitarios. Departamento de Salud. Gobierno de Navarra.

2. Unidad de Medicina Preventiva. Fundación Hospital Calahorra. La Rioja.

Aceptado para su publicación el 29 de julio de 2005.

Correspondencia:

Paulino González Diego
Servicio de Docencia, Investigación y Desarrollo Sanitarios. Departamento de Salud.
Recinto "Hospital de Navarra"
C/ Irunlarrea, 3
31008 Pamplona
Tfno.: 848 42 26 24
Fax: 848 42 20 09
E-mail: riesgo.vascular@cfnavarra.es

INTRODUCCIÓN

El cáncer constituye un factor determinante de la carga de morbimortalidad y discapacidad a nivel mundial, y lo será cada vez más en las próximas décadas^{1,3}. La prevención y el control del cáncer figuran entre los retos científicos y de salud pública más importantes de nuestra época.

El cáncer es la segunda causa de muerte en el conjunto de la población española y representa el 26% de todas las defunciones⁴. En hombres es la primera causa de muerte para el conjunto de España y para las Comunidades Autónomas de Aragón, Asturias, Cantabria, Castilla-León, Galicia, Madrid, País Vasco, La Rioja y Navarra. En mujeres, si bien se sitúa en segundo lugar después de las enfermedades cardiovasculares, el cáncer muestra una tasa truncada ajustada (35-64 años) tres veces mayor que aquéllas, y provoca el mayor número de años potenciales de vida perdidos⁵. Se estima que actualmente se diagnostican en España unos 162.000 casos de cáncer al año (excluidos piel-no melanoma)⁶.

El análisis de las tendencias de las tasas de incidencia por cáncer es uno de los instrumentos de los que disponemos para monitorizar su evolución temporal. Su análisis puede ser de ayuda en el conocimiento de los factores etiológicos del cáncer⁷, del impacto de las intervenciones para su prevención y aporta elementos de decisión en política sanitaria.

Una aproximación inicial al análisis de las tendencias temporales que permite identificar la información contenida en los datos de incidencia es una adecuada exploración visual mediante técnicas gráficas, que en algunas ocasiones ayuda a identificar relaciones no evidentes con técnicas más formales⁸⁻¹⁰.

El estudio clásico de la evolución de la incidencia mediante el cálculo de indicadores sumarios como las tasas ajustadas por edad y sexo sufre de limitaciones, importantes detalles de las tendencias pueden perderse puesto que las tasas ajustadas por edad describen en general la incidencia de las personas mayores, ignorando implícitamente los efectos en los grupos de edad más jóvenes¹¹⁻¹³. Si deseamos interpretar correctamente las tenden-

cias recientes e identificar el patrón de cambio futuro debemos prestar más atención a estos grupos de edad. El análisis de las tasas específicas agrupadas por generaciones de nacimiento –efecto cohorte– es un factor importante para comprender mejor las tendencias temporales del cáncer¹⁴. Esta estrategia de análisis considera las edades como distintas etapas en la vida de las personas y no como distintos grupos de edad coexistiendo en un mismo momento. Lo más común es que el análisis de las tasas específicas por edad se realice agrupándolas desde una óptica transversal, de este modo se desaprovecha la oportunidad de entender las tendencias recientes de cáncer como una consecuencia de los cambios vividos desde el nacimiento por las diferentes generaciones. Desde un punto de vista etiológico, es más lógico agrupar a la población en función de la generación a la que pertenece, pues la cohorte de nacimiento determina la probabilidad y el grado de exposición a muchos factores causales. La validez de la información así obtenida del análisis de los datos se aproxima al obtenido mediante el abordaje metodológico correspondiente a los estudios observacionales de cohortes¹⁵⁻¹⁶.

Se han desarrollado técnicas estadísticas basadas en modelos de regresión que permiten cuantificar la contribución de los fenómenos asociados a las cohortes de nacimiento en la variabilidad observada en las tasas de incidencia de cáncer a lo largo de los años; son los llamados modelos edad–período–cohorte. Los modelos edad–período–cohorte nos permiten estudiar igualmente, la variabilidad observada en las tasas debidas a fenómenos asociados a la edad y al año de diagnóstico¹¹⁻¹⁴. El efecto de la edad representa el cambio en las tasas asociadas a la edad cronológica. La edad tiene un papel fundamental en la mayoría de las enfermedades. El efecto período o efecto calendario representa las variaciones observadas en las tasas debidas a factores que se localizan en un momento específico en el tiempo o a lo largo de un período de tiempo y que influyen de forma simultánea a todos los grupos de edad de una población o a una parte significativa de la misma –independientemente de la generación de pertenencia¹⁴⁻¹⁷–.

La corta vida de la mayoría de los registros de cáncer poblacionales de España hace difícil, por el momento, investigar la evolución temporal de la incidencia en la mayoría de ellos. El registro de Navarra constituye una notable excepción, y gracias a sus 35 años de existencia hace posible la realización del presente estudio. El objetivo de este trabajo es investigar el patrón de la tendencia temporal de la incidencia por cáncer en Navarra en el período comprendido de 1973 a 1997 e identificar los componentes edad, período de diagnóstico y cohorte de nacimiento como determinantes de la tendencia temporal de la incidencia observada para ayudar a conocer lo que nos depara el futuro desde la perspectiva epidemiológica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Estudio epidemiológico descriptivo de incidencia de cáncer mediante modelos edad-período-cohorte. La base poblacional de este estudio es la experiencia de cáncer de la población de la Comunidad Foral de Navarra desde 1973 a 1997. Se trata de una cohorte dinámica, con entradas y salidas a lo largo del período de estudio seguida durante 25 años.

Información sobre los casos de cáncer

Los datos de incidencia proceden del Registro de Cáncer de la Comunidad Foral de Navarra. El Registro de Cáncer de Navarra (RCN) está acreditado por la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC), que publica sus datos en los volúmenes de la serie *Cancer Incidence in Five Continents*¹⁸. El RCN recoge desde el año 1970 los tumores malignos, infiltrantes e *in situ*, diagnosticados en personas residentes en Navarra¹⁹. Se incluyen en el presente estudio todos los tumores malignos infiltrantes, incidentes entre los años 1973 y 1997. No se han considerado aquellos tumores anteriores a 1973, para dar mayor validez al estudio. Se excluyen los tumores *in situ* y los tumores de malignidad incierta. Se estudia la evolución temporal de todas las localizaciones globalmente con-

sideradas –según la novena edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades²⁰– (CIE-9: 140-208) y todas las localizaciones excluyendo los tumores de piel no melanoma (CIE-9: 140-172, 174-208), para hombres y mujeres, en ambos casos.

Indicadores de control de calidad del registro de cáncer de Navarra. La calidad de un registro de cáncer depende directamente de la calidad de sus datos. La calidad del proceso de registro (exhaustividad y precisión)^{21,22} a lo largo de la serie se evalúa mediante el indicador DCO (Death Certificate Only) o casos cuya única fuente de información es el certificado de defunción y el porcentaje de casos con confirmación histológica.

Población a riesgo. Los datos de población proceden del Instituto de Estadística de Navarra, centro colaborador del Instituto Nacional de Estadística en la elaboración del Movimiento Natural de la Población. Las fuentes estadísticas de estos datos son operaciones de carácter censal: Censos de Población y Padrones Municipales de Habitantes. Como base para el cálculo de las distintas poblaciones se han utilizado las Poblaciones de Derecho de los Censos de 1981 y 1991, los Padrones de 1975 y 1986 y la Estadística de Población de Navarra de 1996²³.

Medidas sumarizadoras

Se calcula la tasa cruda de incidencia para todos los grupos de edad, para hombres y mujeres, y por períodos calendario de cinco años de amplitud de la serie temporal 1973-1997 (1973-1977, 1978-1982, ...1993-1997). Las tasas específicas de incidencia se calculan por rangos de edad de cinco años (0-4, 5-9, 10-14, 15-19 ...80-84, 85 y más).

Estandarización de las tasas. Se calculan las tasas ajustadas para todos los grupos de edad y truncadas para los grupos de edad de 35 a 64 años. Se han utilizado como poblaciones de referencia la Población Estándar Mundial, Población Estándar Nueva Mundial y Población Estándar Europea. Las tasas específicas, tasa cruda y tasas ajustadas de incidencia se expresan en tanto por 100.000 para

hombres y mujeres, y por períodos calendario.

Riesgo acumulado. Se calcula el riesgo acumulado entre los 0 y 74 años de edad²⁴.

Modelos de Poisson

Se ajustan modelos multivariantes log-lineales de Poisson para el cálculo de la razón de tasas y de la tendencia relativa anual, asumiendo que la variable dependiente –el número de casos incidentes de cáncer– sigue una distribución de Poisson. El modelo para el cálculo de la razón de tasas incluye las variables edad y período como factor –variables independientes– y el logaritmo de las personas-año como “*offset*”, en términos estadísticos. El modelo para el cálculo de la tendencia relativa anual incluye la variable período como continua. Para el ajuste de los modelos y las estimaciones de los parámetros se ha empleado el método de máxima verosimilitud mediante la función *glm()* de *S-Plus*²⁵.

Modelos edad-período-cohorte

Con el fin de calcular el efecto de los componentes edad, período de diagnóstico y cohorte de nacimiento como determinantes de la tendencia temporal observada se ajustan modelos edad-período-cohorte. Se parte de la matriz de tasas específicas de incidencia por edad y período. Para la inclusión en la matriz se elige como límite inferior el grupo de edad que presenta al menos cinco casos con el fin de reducir la variabilidad aleatoria debida al pequeño número de casos nuevos en las edades más jóvenes. Como límite superior se elige el rango de edad de 80-84 años para aumentar la fiabilidad diagnóstica. Se ajustan modelos de forma secuencial, siguiendo los criterios formulados por Clayton y Schiffrers^{26,27}. La importancia del período y de la cohorte se valoran mediante el test de la razón de máxima verosimilitud, que compara la bondad del ajuste de los modelos anidados mediante la comparación de su lejanía (*deviance*) y los grados de libertad. Existe una dificultad al intentar el ajuste del modelo máximo, ya que las variables utilizadas: edad al diagnóstico, año de diagnóstico y generación de nacimiento están relaciona-

das entre sí algebraicamente. La relación lineal exacta existente entre las tres variables explicativas implica en la práctica que se pueden obtener infinitos modelos máximo-verosímiles con diferentes grupos de parámetros, es decir, diferentes estimaciones de los efectos de la edad, período y cohorte. Este hecho es conocido como problema de “*identificabilidad*”. En nuestro estudio se ha optado por las soluciones propuestas por Osmond y Gardner y por Decarli y La Vecchia^{11,12}.

Se estudian, además, la curvatura de los efectos¹⁴ y la tendencia lineal o cambio neto (*net-drift*)^{26,27}, funciones estimables no afectadas por el problema de la identificabilidad de los parámetros. Se presentan las dos soluciones extremas que adjudican toda la tendencia lineal, alternativamente al efecto período o al efecto cohorte. Estas dos alternativas trazan una “banda de confianza” en torno a la solución elegida.

Variabilidad extra-Poisson

La utilización de la distribución de Poisson en los modelos de regresión impone una condición especialmente importante, como es que la media y la varianza de la distribución del fenómeno que se estudia sean iguales. Esta condición a veces no es satisfecha por variables que representan conteos tales como el número de casos incidentes de cáncer, donde la media suele ser menor que la varianza. Este fenómeno es conocido en la literatura como sobre-dispersión o variancia extra-Poisson²⁸. El modelo de regresión binomial negativa (BN) constituye la alternativa “flexible” a la regresión de Poisson, puesto que incorpora un nuevo parámetro que controla la sobre-dispersión de la variable respuesta. Se ha comprobado la existencia de sobre-dispersión sobre los modelos más complejos mediante el procedimiento descrito por Dean²⁹.

Modelos aditivos generalizados (GAM). Estimación del efecto de la generación o cohorte de nacimiento

Al analizar los modelos edad-período-cohorte nos encontramos con modelos donde el efecto de las variables explicativas se introducen de forma paramétrica. Podríamos considerar que la relación paramétri-

ca especificada para alguna de las variables explicativas es muy restrictiva pudiendo resultar más adecuado introducir el efecto de estas variables de una forma no paramétrica. Los modelos aditivos generalizados exploran la forma de esta relación, y cuantifican, desde el punto de vista estadístico, el componente “no lineal” mediante funciones de suavización³⁰.

Con el fin de describir el patrón de evolución del riesgo de desarrollar un cáncer en función de la generación o cohorte de nacimiento ajustamos modelos aditivos generalizados de Poisson. La variable respuesta considerada es el número de casos observados, como variable explicativa se introduce la cohorte de nacimiento y como variable de confusión, la edad. Se ajustan modelos aditivos generalizados mediante *smoothing splines cubic*. La estimación de los grados de libertad se realiza mediante la función incluida en la librería *mgvc* de R, selección del parámetro de suavizado mediante validación cruzada generalizada “*multiple smoothing parameter selection by generalized cross-validation (GCV)*”³¹.

La utilización de estos modelos en este estudio pretende complementar la informa-

ción obtenida mediante modelos edad-período-cohorte, con el fin de corroborar las conclusiones de forma más robusta. Esta metodología puede ser de utilidad para el análisis de datos de poblaciones pequeñas como comunidades autónomas o registros poblacionales de cáncer uniprovinciales.

RESULTADOS

En Navarra se registraron un total de 14.024 casos nuevos de cáncer en el quinquenio 1993-1997, de los que 8.223 fueron diagnosticados en hombres (58,6%) y 5.801 en mujeres (41,4%). Excluidos los tumores de piel-no melanoma, los tumores malignos más frecuentemente diagnosticados en los hombres en el período 1993-1997 fueron: próstata (16,4%), pulmón (16,2%), colon y recto (13%), vejiga (7,7%) y estómago (7,3%). El cáncer de mama es el tumor maligno de más elevada incidencia entre las mujeres (27,4%), en segundo lugar, el cáncer colorrectal (13,4%). Les siguen en frecuencia los tumores de cuerpo de útero (6,0%), estómago (5,8%), ovario (4,0%) y linfomas no Hodgkin (3,6%).

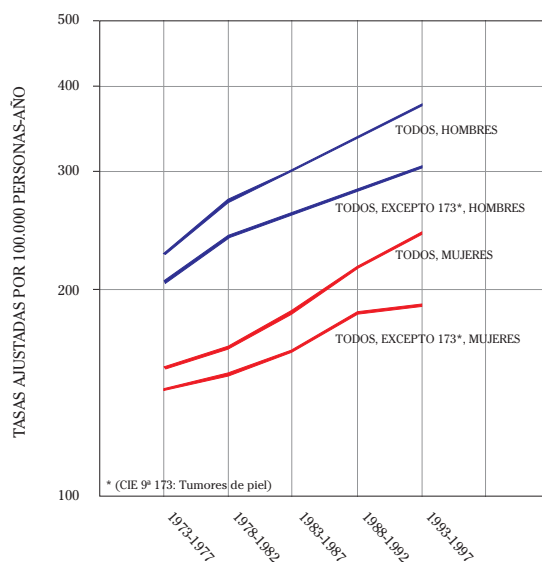


Figura 1. Evolución de las tasas de incidencia ajustadas por edad. Todos los tumores malignos y todos los tumores excepto piel-no melanoma. Por 100.000 personas-año. Población Estándar Mundial. Todas las edades. Período 1973-1997.

En la figura 1 se presenta la evolución de las tasas de incidencia ajustadas por edad. Excluyendo los tumores de piel-no melanoma, y tomando como referencia la población estándar mundial, la tasa estandarizada de incidencia es máxima en el quinquenio 1993-1997; para hombres 304,1 casos nuevos por cada 100.000 personas-año y para mujeres 190,6 casos nuevos por cada 100.000 personas-año. La razón de las tasas de incidencia hombres/mujeres (ajustadas por edad por la población mundial) fue para el período 1993-1997 de 1,62. La evolución de las tasas ajustadas de incidencia presenta un incremento sostenido a lo largo de toda la serie con una magnitud de 206,3 casos nuevos por 100.000 en 1973-1977 y de 304,1 por 100.000 en 1993-1997 en los hombres y de 143,3 a 190,6 en mujeres para los quinquenios citados (Tabla 1 y Fig. 1).

Globalmente, la incidencia de cáncer en Navarra muestra un aumento promedio de 1,88% en hombres y 1,32% en mujeres para cada uno de los 25 años de seguimiento (1973-1997) –considerada la localización cáncer de piel-no melanoma, la incidencia ha aumentado el 2,4% en hombres y el 2,2% en las mujeres–. En el mismo período, el riesgo de sufrir un cáncer se ha incrementado el 48,4% en hombres y el 27,9% en las mujeres (Figs. 2 y 4 y Tabla 2).

La evolución de las tasas específicas por grupos de edad muestra de nuevo el mismo fenómeno observado en las tasas ajustadas. El patrón por edad presenta aumentos en prácticamente todos los grupos, si bien, el ascenso en las tasas se produce de forma más acentuada a partir de los 30 años, tanto en hombres como en mujeres (Tabla 1). Las tasas de incidencia son siempre más elevadas en los varones excepto en la franja de 30 a 50 años, donde el riesgo de ser diagnosticado de un cáncer es mayor entre las mujeres, a expensas del cáncer de mama³².

El riesgo acumulado para el quinquenio 1993-1997 para todas las localizaciones excepto piel no melanoma fue de un 29,69% para los hombres y de un 18,35% para las mujeres, lo que supone que aproximadamente uno de cada tres hombres y una de cada cinco mujeres residentes en Navarra

serán diagnosticados de un cáncer antes de los 75 años, si las tendencias no se modifican y en ausencia de mortalidad por otras causas competitivas. En cuanto a la tendencia temporal, el riesgo acumulado sufre un incremento mantenido a lo largo del período 1973-1997 (Tabla 1).

En las figuras 2-5 se ilustra gráficamente el análisis de los componentes de la tendencia temporal para todas las localizaciones excluyendo los tumores de piel-no melanoma (CIE-9: 140-172, 174-208), para hombres y mujeres. Cada estudio consta de una tabla y tres gráficos (Figs. 2 y 4). La tabla muestra la bondad de ajuste (*Goodness of fit*) de los modelos mediante la lejanía (*deviance*) y los grados de libertad. El primer gráfico integra las representaciones gráficas de los efectos cohorte y período referidos a años calendario. Las representaciones gráficas de los efectos cohorte y período muestran la solución de Osmond-Gardner mediante línea continua y la solución de Decarli mediante línea discontinua. En forma de sombra, el espacio determinado por dos líneas en las que una de ellas corresponde a la asunción de que toda la tendencia o cambio neto fuese atribuible al efecto cohorte y la otra si fuese atribuible al período. Los efectos cohorte y período están promediados a la unidad y se representan utilizando una escala semi-logarítmica. El segundo gráfico corresponde al efecto edad, representado en escala logarítmica. Puede ser interpretado en términos de tasa por 100.000 personas-año. Esta estimación, está ajustada por los efectos período y cohorte, por lo cual puede diferir de la tasa real. El tercero gráfico muestra las tasas específicas por edad frente al año central de nacimiento de la generación a la que pertenecen. Las tasas correspondientes a un mismo grupo de edad se han unido con una línea en la que en su extremo derecho se especifica el grupo de edad que representa. Las figuras 3 y 5 muestran la curva de riesgo dosis-respuesta del efecto cohorte en forma de logaritmo del riesgo relativo, obtenida mediante modelos aditivos generalizados no paramétricos.

En el análisis de los componentes de la tendencia temporal, el efecto cohorte presenta incrementos sostenidos del riesgo

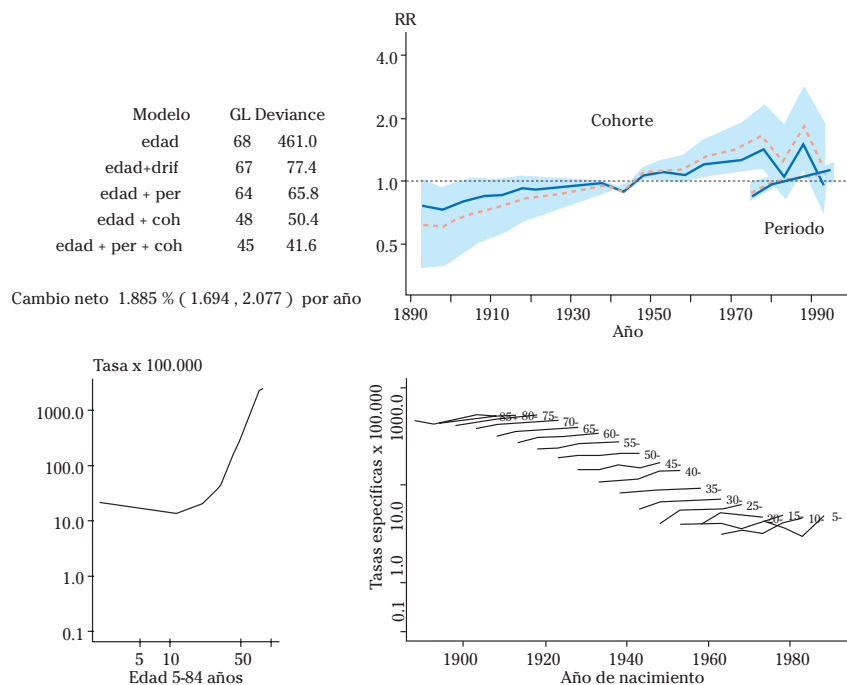


Figura 2. Efectos de los componentes edad, período y cohorte en la incidencia de cáncer en Navarra. Todas las localizaciones excepto tumores de piel-no melanoma. Hombres.

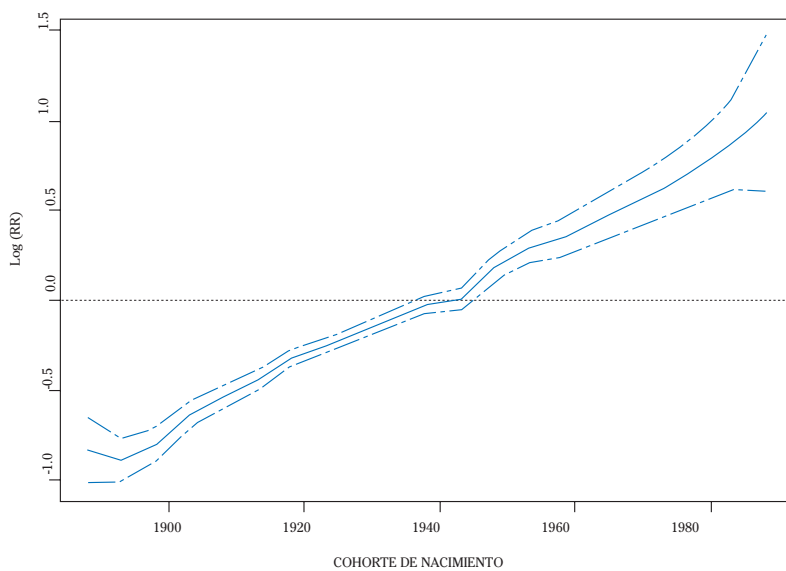


Figura 3. Curva de la relación dosis-respuesta respecto a la cohorte de nacimiento. Estimación del $\log(RR)$ con intervalo de confianza al 95%. Todas las localizaciones excluidos los tumores de piel-no melanoma. Hombres.

de cáncer para las generaciones sucesivas de varones nacidos en Navarra desde 1900 (Figs. 2-3). En las mujeres tras un período de estabilización o suave incremento, muestra la tendencia observada en las tasas específicas por edad para las cohortes nacidas a partir de los años cuarenta, el riesgo aumenta notablemente en las generaciones nacidas después de la década de 1930-1940 (Figs. 4-5). De la tabla de bondad de ajuste se deduce que el incremento observado es debido principalmente al efecto cohorte (Figs. 4).

El efecto asociado al año de diagnóstico aumenta en los hombres de forma constante durante todo el período estudiado. En las mujeres experimenta más oscilaciones presentando un máximo en el quinquenio 1988-1992 para estabilizarse posteriormente (Figs. 2 y 4). La puesta en marcha del programa de cribado de cáncer de mama en el año 1990 se hace notar en la marcada elevación del riesgo que se observa en el quinquenio 1988-1992³².

El efecto edad presenta un patrón bimodal en ambos sexos. Existe un primer máximo que se produce en las edades más tempranas de la vida. Un segundo cénit se produce en las edades más avanzadas (75-79 en hombres, 85 y más años en mujeres). El punto de ruptura se observa antes en las mujeres que en los hombres, si bien, la pendiente de ascenso es más acusada en los hombres (Figs. 2 y 4).

En la tabla 3 se muestran el porcentaje de casos con verificación histológica y el porcentaje de casos registrados únicamente a partir del certificado de defunción para todos los tumores (CIE-9: 140-208) en hombres y mujeres. A lo largo del período de estudio (1973-1997) se observa una mejora en dichos indicadores: descenso en la proporción de casos identificados únicamente por el certificado de defunción del 26% (hombres) y del 24% (mujeres) en 1973 al 4% y 3% respectivamente en 1997 y un aumento en el porcentaje de casos con confirmación histológica del 54% (hombres) y 58% (mujeres) en 1973 al 91% y 90% en 1997.

Tabla 2. Tendencia relativa anual y razón de tasas. Período 1973-1997. Todos los tumores excepto piel-no melanoma.

MUJERES	TRA* 1973-1997	RT** (1993-1997) (1973-1977)
TODAS LAS EDADES	1,013(1,0109-1,0154)	1,279(1,2180-1,3447)
EDAD DE 35-64 AÑOS	1,021(1,0176-1,0245)	1,435(1,3305-1,5491)
HOMBRES		
TODAS LAS EDADES	1,018(1,0169-1,0207)	1,484(1,4227-1,5499)
EDAD DE 35-64 AÑOS	1,017(1,0142-1,0203)	1,439(1,3437-1,5413)

* TRA Tendencia relativa anual, intervalo de confianza al 95%.

** RT Razón de tasas, intervalo de confianza al 95%.

Tabla 3. Indicadores de calidad del proceso de registro. Porcentaje de casos con verificación histológica (% Hist.) y porcentaje de casos registrados únicamente a partir del certificado de defunción (% C. Def.). Todos los tumores. Período 1973-1997.

PERÍODO	HOMBRES		MUJERES	
	% Hist	% C def	% Hist	% C def
1973-1977	54	26	58	24
1978-1982	77	11	73	13
1983-1987	85	6	83	8
1988-1992	88	7	88	8
1993-1997	91	3	90	4

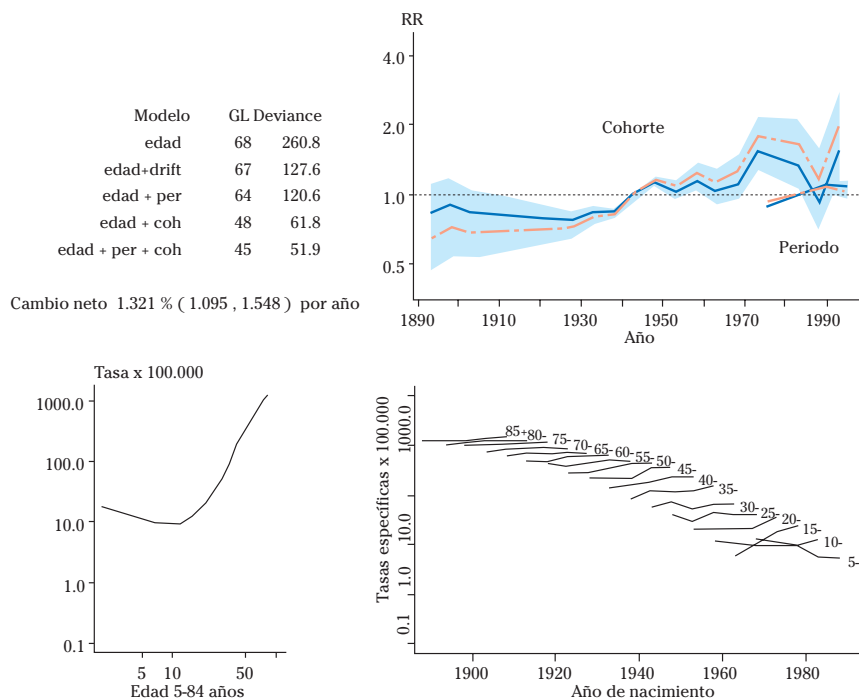


Figura 4. Efectos de los componentes edad, período y cohorte en la incidencia de cáncer en Navarra. Todas las localizaciones excepto tumores de piel-no melanoma. Mujeres.

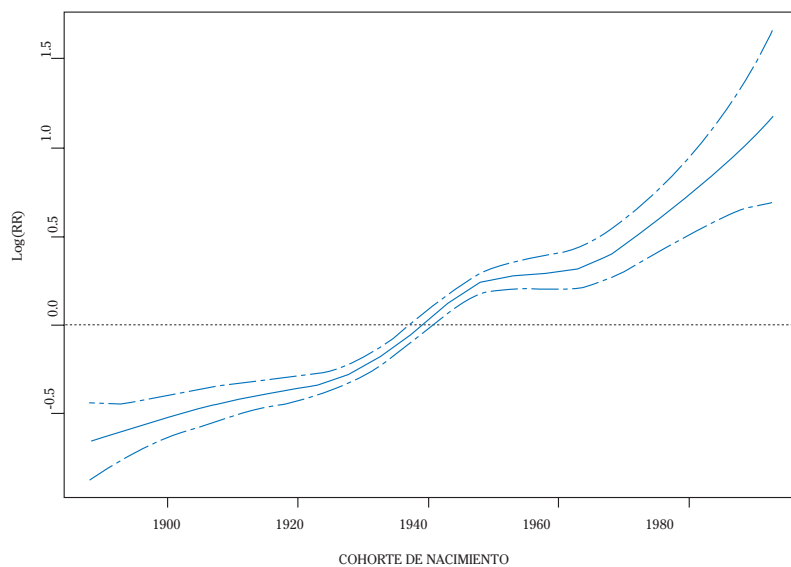


Figura 5. Curva de la relación dosis-respuesta respecto a la cohorte de nacimiento. Estimación del $\log(RR)$ con intervalo de confianza al 95%. Todas las localizaciones excluidos los tumores de piel-no melanoma. Mujeres.

DISCUSIÓN

El estudio conjunto de los tumores malignos permite subrayar el notable incremento habido en la incidencia de cáncer en Navarra en el período 1973-1997, tanto en hombres como en mujeres. La incidencia de cáncer en Navarra muestra un aumento medio anual de 1,88% en hombres y 1,32% en mujeres. En las mujeres en el rango de edad 35 a 64 años se observan incrementos anuales de la incidencia más acusados –incremento medio anual 2,11% (IC del 95%: 1,76 a 2,45)–, hecho ligado a un aumento notable del riesgo asociado al año de nacimiento en las generaciones nacidas desde 1930-1940. Todo ello debe de alertar sobre la evolución futura del cáncer en la mujer de Navarra. En los varones se observan incrementos sostenidos del riesgo para las generaciones sucesivas nacidas desde 1900. El patrón de evolución de las tasas ajustadas de incidencia observado en Navarra tiene similitud con el importante incremento habido en la incidencia de cáncer en el resto de los registros poblacionales de cáncer de España^{6,18,33,34}.

En el análisis de las tendencias temporales mediante modelos edad-período-cohorte se han propuesto diversos desarrollos metodológicos que intentan aproximarse a la solución del problema de “identificabilidad”. En nuestro estudio se ha optado por las soluciones propuestas por Osmond y Gardner y por Decarli y La Vecchia^{11,12} que se basan en criterios estadísticos. Así para estimar los parámetros del modelo máximo se obtiene una función de penalización que minimiza la suma de las distancias euclidianas, en el espacio de parámetros, entre los tres modelos de dos factores (edad-período, edad-cohorte, período-cohorte) y el modelo de tres factores edad-período-cohorte. La utilización de un método de ponderación, basado en la bondad de ajuste de cada uno de los modelos parciales, hace que el modelo final se aproxime más al mejor modelo de dos factores. No obstante, las asunciones estadísticas propuestas en ambas soluciones tienden a atribuir al efecto cohorte un mayor peso frente al efecto período¹⁴. Esta preponderancia del efecto cohorte es en general adecuada, puesto que las generaciones de nacimiento guardan mayor rela-

ción con los factores etiológicos que motivan los cambios en las tendencias. Sin embargo, podría no ser la solución más apropiada para aquellos tumores en los que el efecto período explique de forma predominante la tendencia temporal –importantes avances en técnicas diagnósticas, programas de cribado...–. Por otra parte, la utilización de modelos aditivos generalizados pretende complementar la información obtenida mediante los modelos edad-período-cohorte, siendo especialmente válida en aquellos modelos que presentan un efecto cohorte predominante.

El estudio de la mortalidad es el instrumento más empleado en la evaluación de las tendencias temporales del cáncer. No obstante, las mejoras diagnósticas y sobre todo los avances terapéuticos (y por tanto la mejora de la supervivencia) hacen que sea importante contrastar las tendencias de la mortalidad con los datos de incidencia. El análisis de la tendencia de la mortalidad por cáncer en Navarra en los hombres a lo largo del período 1973-1997 muestra un suave incremento junto a un proceso de estabilización de la supervivencia relativa a los cinco años –todos los cánceres (140-208)^{35,36}–. Al analizar la tendencia de la mortalidad en el mismo período, se manifiesta un dato alentador en las mujeres; la mortalidad global por cáncer muestra un patrón de moderado descenso de las tasas ajustadas, si bien en buena parte, debido al importante descenso habido de la mortalidad por cáncer de estómago. Igualmente se observa una mejora de la supervivencia relativa a los cinco años según los datos más recientes^{35,36}. La evolución de la mortalidad por cáncer puede producir una equívoca tranquilidad mientras observamos que el patrón de la incidencia es de continuo incremento.

Indicar que si bien, el estudio conjunto de los tumores malignos no es un buen indicador para analizar la evolución de la frecuencia de cáncer en una población, es muy utilizado con el fin de proporcionar un único índice que refleje la situación de forma global. La evolución de unos tumores puede contrarrestar la de otros y el uso de un único índice, a veces, puede ocultar el verdadero sentido o magnitud de la tendencia.

Un análisis comparado con la incidencia y mortalidad observada en el resto de registros poblacionales de cáncer de España, Europa y el mundo nos permite tener una visión más completa de la magnitud del cáncer en Navarra y comprender mejor el impacto en la salud pública. Si analizamos la incidencia de cáncer en la Comunidad de Navarra, tomando como referencia España, los hombres presentan magnitud de tasas sólo superadas por el registro de Mallorca, y algo superiores que las observadas en Gerona y Asturias. Las tasas de incidencia observadas en las mujeres son las tasas más elevadas para el conjunto de los registros de España. Los registros de Tarragona y Gerona presentan tasas cercanas o similares^{18,34}.

La incidencia y mortalidad por cáncer de los hombres de Navarra presenta magnitud de tasas ajustadas superiores a las del promedio de la Unión Europea, por encima de la observada en países como Portugal o Grecia e incluso algunos del norte de Europa como Inglaterra, Suecia, Finlandia o Noruega; países que han registrado en los últimos años un descenso de sus tasas de mortalidad por cáncer. Las mujeres de Navarra presentan un riesgo global de desarrollar o morir por un tumor maligno más bajo que el promedio de las mujeres de la Unión Europea^{18,37}. Respecto al contexto mundial, para todas las localizaciones excepto piel-no melanoma, Navarra ocupa la zona intermedia-alta del rango en hombres y la zona baja del rango en mujeres¹⁸.

Sin embargo, cuando se hacen comparaciones, hay que tener en cuenta algunos aspectos relevantes. La comparación de las tasas globales de cáncer puede ser engañosa en determinadas circunstancias. La existencia de programas de detección precoz y el grado de implantación de los mismos puede influir en las diferencias observadas en la incidencia de ciertos tumores y afectar a las tasas globales de incidencia. Así en España, se observan notables diferencias en las tasas ajustadas de tumores tales como: mama, colorrecto o próstata, que afectan consecuentemente a las tasas globales de incidencia^{18,6}. El ignorar las prácticas locales lleva a sospechar un aumento del riesgo de cáncer, en lugar de un aumento de la detección de la enfermedad en una

población asintomática. Otros aspectos que pueden subyacer a las diferencias encontradas entre registros son la aplicación de criterios diferentes de inclusión de casos de cáncer y la calidad de la información de cada uno de ellos –exhaustividad del registro de cáncer y la exactitud de la información recogida–. La inclusión en el registro de cáncer de tumores no invasivos o de tumores de comportamiento incierto en algunas localizaciones anatómicas es una norma variable entre los registros, que puede repercutir en la magnitud de las tasas de incidencia. Esto puede afectar por ejemplo al cáncer de vejiga, debido a las diferentes clasificaciones utilizadas por los patólogos y a las normas seguidas por los distintos registros de cáncer para la inclusión de estos tumores.

Resulta difícil valorar la influencia de la mejora de la calidad del registro de cáncer de Navarra en las tendencias observadas. El Registro de Cáncer de Navarra publica sus datos en la serie sobre Incidencia de Cáncer en Cinco Continentes, que edita la Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer y forma parte de la Red Europea de Registros de Cáncer. Todo ello garantiza la aplicación de normas estandarizadas y significa que los datos son sometidos a un control de calidad antes de su publicación. La calidad del Registro de Cáncer de Navarra es comparable con la de otros registros del mundo, siendo semejante a la de los registros de otros países europeos como Francia, Suiza y el Reino Unido^{18,33,34}. A lo largo del período de estudio el Registro de Cáncer de Navarra muestra una mejora en los indicadores de exhaustividad y validez. Un análisis global para todos los tumores presenta un descenso en la proporción de casos identificados únicamente por el certificado de defunción y una mejora en el porcentaje de casos con confirmación histológica (Tabla 3). Cabe preguntarse si la mejora de la calidad de registro a lo largo del período de 25 años puede haber influido en la tendencia observada de los tumores estudiados, parece lógico pensar, que si bien puede explicar una pequeña parte de la magnitud de cambio no modifica los patrones de evolución.

El patrón de evolución de las tasas de incidencia de cáncer en Navarra no muestra todavía signos claros de estabilización ni en hombres ni en mujeres. El cáncer es en la actualidad uno de los principales problemas de salud pública en la Comunidad de Navarra. Aunque es indudable el esfuerzo que se está haciendo, se evidencia la necesidad de fortalecer las estrategias de prevención y control del cáncer en Navarra.

Agradecimientos

Este estudio ha sido posible gracias al esfuerzo de las personas del Registro Poblacional de Cáncer de Navarra. Deseamos expresar nuestro más sincero agradecimiento a todos los servicios y profesionales del Sistema Sanitario de Navarra, de centros públicos y privados, que de una u otra manera han colaborado y colaboran con el Registro de Cáncer de Navarra. Mencionar de forma singular la ayuda de la Dra. D^a Eva Ardanaz.

BIBLIOGRAFÍA

- SHIBUYA K, MATHERS CD, BOSCHI-PINTO C, LOPEZ AD, MURRAY CJ. Global and regional estimates of cancer mortality and incidence by site: II. results for the global burden of disease 2000. *BMC Cáncer* 2002; 2: 37. [Citado: 1 de junio de 2004]. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/2/37>.
- BOYLE P, FERLAY J. Cancer incidence and mortality in Europe, 2004. *Ann Oncol* 2005; 16: 481-488. [Citado: 10 de mayo de 2006]. Disponible en: <http://annonc.oupjournals.org/cgi/content/full/16/3/481>.
- The Global Burden of Disease and Injury Series. Looking Ahead: The Health of the World in 2020. [Citado: 25 de abril de 2005]. Disponible en: http://www.hsph.harvard.edu/organizations/bdu/GBDseries_files/gbdsum6.pdf.
- Centro Nacional de Epidemiología. Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Mortalidad por cáncer y otras causas en España 2002. [Citado 18 junio de 2005]. Disponible en: <http://cne.isciii.es/cancer/mort2002.txt>.
- LLÁCER A. Años potenciales de vida perdidos por causa 1989-1998. Centro Nacional de Epidemiología 2002. [Citado 18 junio de 2005]. Disponible en: <http://www.cne.isciii.es/mortal/APVPcau8998.htm>.
- LÓPEZ-ABENTE G, POLLÁN M, ARAGONÉS N, PÉREZ GÓMEZ B, HERNÁNDEZ BARRERA V, LOPE V et al. Situación del Cáncer en España: Incidencia. *An Sist Sanit Navar* 2004; 27: 165-173. [Citado: 7 de junio de 2004]. Disponible en: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol27/n2/pdf/02-Situación%20del%20cáncer.pdf>.
- DOLL R, PETO R. The causes of cancer: Quantitative estimates of avoidable risk of cancer in the United States today. *JNCI* 1981; 66: 1191-1308.
- FROST WH. The age selection of mortality from tuberculosis in successive decades. *Am J Hyg* 1939; 30: 91-96.
- CASE RAM. Cohort analysis of mortality rates as a historical or narrative technique. *Br J Prev Soc Med* 1956; 10: 159-171.
- ROBERTSON C, BOYLE C. Age-period-cohort models of chronic disease rates. II: graphical approaches. *Stat Med* 1998; 17: 1325-1340.
- OSMOND C, GARDNER MJ, ACHESON ED, ADLSTEIN AM. Trends in cancer mortality 1951-1980: analysis by period of birth and death. London: Her Majesty's Stationery Office 1983.
- DECARLI A, LA VECCHIA C, CISLAGHI C, FASOLI M, MEZZANOTTE G, NEGRI E. La mortalità per tumori in Italia 1955-1979: Effetti dell'età, della generazione di nascita e del período di morte. Milan: Lega Italiana per la lotta contro i tumori 1986.
- DECARLI A, LA VECCHIA C. Age, period and cohort models: review of knowledge and implementation in GLIM. *Revista di Statistica Applicata* 1987; 20: 397-410.
- HOLFORD T. Understanding the effects of age, period, and cohort on incidence and mortality rates. *Annu Rev Publ Health* 1991; 12: 425-427.
- BRESLOW NE, DAY NE. Statistical Methods in Cancer Research. Vol. II: Design and Analysis of Cohort Studies. Scientific Publication Series. No. 82. International Agency for Research on Cancer. Lyon, France 1987.
- LÓPEZ-ABENTE G, POLLÁN M, ARAGONÉS N, PÉREZ B, LLÁCER A, PÉREZ J et al. Tendencias de la mortalidad en España, 1952-1996. Efecto de la edad, de la cohorte de nacimiento y del período de muerte. Instituto de Salud Carlos III. Madrid 2002. [Citado: 7 de junio de 2004]. Disponible en: <http://cne.isciii.es/cancer/tendencias.pdf>.

17. SZKLO M, NIETO FJ. Basic Study Designs in Analytical Epidemiology. En: Szklo M, Nieto FJ, editores. Epidemiology: beyond the basics. Gaithersburg: Aspen Publishers 2000: 3-51.
18. PARKIN DM, WHELAN SL, FERLAY J, TEPPLO L, THOMAS DB. Cancer Incidence in Five Continents Vol. VIII. Nº 155; Lyon: IARC Scientific Publications 2002.
19. VIÑES RUEDA JJ. Incidencia de Cáncer en Navarra. Aplicación del método epidemiológico al conocimiento de los tumores malignos. Anales. Instituto Médico de Beneficencia. Tema monográfico. Pamplona: Diputación Foral de Navarra 1981.
20. Clasificación Internacional de Enfermedades. 9ª Revisión. Ministerio de Sanidad y Consumo. Instituto Nacional de Salud 1988.
21. JENSEN OM, PARKIN DM, MACLENNAN R, MUIR CS, SKEET RG. Registros de Cáncer: Principios y Métodos. IARC publicaciones científicas Nº 95. Lyon: IARC, 1995.
22. PARKIN DM, CHEN VW, FERLAY J, GALCERÁN J, STORM HH, WHELAN SL. Comparabilidad y Control de Calidad en los Registros de Cáncer. IARC Informe técnico Nº 19. Lyon: IARC, 1995.
23. MARINA LS. Estimaciones intercensales-padronales de la población de Navarra de 1976 a 1996. Pamplona: Instituto de Estadística de Navarra 2001.
24. DAY NE. Cumulative rate and cumulative risk. En: Parkin DM, Muir CS, Whelan SL, Gao YT, Ferlay J, Powell J, editores. Cancer Incidence in Five Continents, vol. VI. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1992; 862-864.
25. Mathsoft, Inc. 1999. S-Plus 2000. Modern Statistics and Advanced Graphics. Seattle, WA: Mathsoft, Inc. Sram RJ.
26. CLAYTON D, SCHIFFLERS E. Models for temporal variation in cancer rates. I: Age-period and age-cohort models. Stat Med 1987; 6: 449-467.
27. CLAYTON D, SCHIFFLERS E. Models for temporal variation in cancer rates. II: Age-period-cohort models. Stat Med 1987; 6: 469-481.
28. BRESLOW NE. Extra-Poisson variation in log-linear models. Applied Statistics 1984; 33: 38-44.
29. DEAN CB. Testing for overdispersion in Poisson and binomial regression models. J Am Stat Assoc 1992; 87: 451-457.
30. HASTIE TJ. Generalized Additive Models. En: Chambers JM, Hastie TJ (ed). Statistical Models in S. Chapman & Hall Computer Science Series. Chapman & Hall. New York.
31. SIMON W. MGCV: GAMs with GCV smoothness estimation and GAMMs by REML/PQL. [Citado: 25 de octubre de 2004]. Disponible en: <http://www.stats.gla.ac.uk/~simon/mgcv.html>.
32. GONZÁLEZ-DIEGO P. Tendencia temporal de la incidencia de cáncer en Navarra (1973-1997): efecto de la edad, período de diagnóstico y cohorte de nacimiento (Tesis doctoral). Pamplona: Universidad Pública de Navarra 2004.
33. PARKIN DM, MUIR CS, WHELAN SL, GAO YT, FERLAY J, POWELL J. Cancer Incidence in five continents. Vol. VI. Nº 120; Lyon: IARC Scientific Publications, 1992.
34. PARKIN DM, WHELAN SL, FERLAY J, RAYMOND L, YOUNG J. Cancer Incidence in Five Continents Vol. VII. Nº 143; Lyon: IARC Scientific Publications 1997.
35. ARDANAZ E, MORENO C, PÉREZ DE RADA ME, EZPONDA C, AGORRETA A, FLORISTÁN Y et al. Incidencia y mortalidad por cáncer en Navarra, 1993-1997. Tendencias en los últimos 25 años. An Sist Sanit Navar 2001; 24: 339-362. [Citado: 1 de junio de 2004]. Disponible en: <http://www.cfnavarra.es/salud/anales/textos/vol24/n3/salud1a.html>.
36. MORENO C, ARDANAZ E. Supervivencia de los pacientes diagnosticados de cáncer en Navarra entre 1985-1994. Monografía Ciencias Aplicadas Nº 2. An Sist Sanit Navar 2004. [Citado: 15 de octubre de 2004]. Disponible en: http://www.cfnavarra.es/salud/docencia.inv.estigacion/textos/Monograf_3/Supervivencia_cancer.pdf.
37. FERLAY J, BRAY F, SANKILA R, PARKIN DM. EUCAN: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence in the European Union 1998, version 5.0. IARC CancerBase No 4. Lyon, IARC Press 1999.