

## Epidemiología poblacional de cáncer colorrectal: revisión de la causalidad

### *Population-based epidemiology of colorectal cancer: causality review*

J.J. Viñes<sup>1,3</sup>, E. Ardanaz<sup>2</sup>, A. Arrazola<sup>3</sup>, I. Gaminde<sup>3</sup>

#### RESUMEN

El número de casos nuevos estimados al año de cáncer colorrectal en España (19.166) es superior al del resto de localizaciones tumorales. Se registran 1,56 veces más de cáncer de colon que de recto y 1,44 veces más en hombres que en mujeres. La incidencia y la mortalidad son inferiores al promedio de los países europeos; en series históricas (1973-1999) se observa un incremento según la edad, el período y las cohortes de nacimiento entre 1898 y 1932. Por el contrario, en EE.UU. se observa una reducción de la mortalidad desde 1973 a 1999 (-20,8%) y de la incidencia (-7,4%) desde 1985 a 1999. En España, la duración promedio en años de la enfermedad es de 4,29, inferior a la de la comunidad europea (4,57) y el 72% respecto al país más favorable (5,93).

Varios factores dietéticos, ambientales y de estilos de vida se muestran asociados al cáncer colorrectal, pero el riesgo o la protección de tales factores son de escasa fuerza y los resultados de los estudios son a veces contradictorios.

La reducción de la incidencia en EE.UU. plantea que es posible la intervención para un cambio de la tendencia, previsiblemente a través de la prevención secundaria.

Palabras clave. Cáncer colorrectal. Causalidad. Cohorte de nacimiento. Incidencia. Prevalencia.

#### ABSTRACT

The estimated number of new cases of colorectal cancer per year in Spain (no. 19,166) is higher than other tumour locations. 1.56 times more cases of colon cancer are registered than of the rectum, and there are 1.44 times more cases in men than in women. Incidence and mortality are lower than the average for European countries; in historical series (1973-1999) an increase can be observed by age, period and birth cohorts between 1898 and 1932. On the contrary, in the USA a reduction of mortality can be observed from 1973 to 1999 (-20.8%) and of incidence from 1985 to 1999 (-7.4%). In Spain, the average duration of the disease in years is 4.29, lower than that of the European Community (4.57), and 72% of the figure for the most favourable country (5.93). Relative survival after five years in Spain is lower than in the USA (61.9% vs. 54%).

Several dietary, environmental and lifestyle factors appear to be associated with colorectal cancer, but the risk or protection of these factors are of little weight and the results of studies are at times contradictory.

The reduction of incidence in the USA indicates that intervention is possible to bring about a change of trend, predictably by means of secondary prevention.

Key words. Colorectal cancer. Causality. Birth cohort. Epidemiology. Risk factors. Incidence. Mortality. Prevalence.

*ANALES Sis San Navarra 2003; 26 (1): 79-97.*

1. Departamento de Ciencias de la Salud. Universidad Pública de Navarra.
2. Registro de Cáncer. Instituto de Salud Pública. Gobierno de Navarra.
3. Servicio de Docencia, Investigación y Desarrollo Sanitarios. Departamento de Salud. Gobierno de Navarra.

Correspondencia  
José Javier Viñes Rueda  
Servicio de Docencia, Investigación y Desarrollo Sanitarios  
Departamento de Salud  
Pabellón de Docencia  
Recinto Hospital de Navarra  
Irunlarrea, 3  
31008 Pamplona  
Tfno. 948 422006  
Fax 948 422009  
E-mail: jvinesru@cfnavarra.es

## INTRODUCCIÓN

### Identificación clínico epidemiológica

La clasificación anatómo-epidemiológica del cáncer colorrectal se realiza por la Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS 9ª Revisión (CIE 9ª)<sup>1</sup>, y que referida a la topografía de los tumores incluye el código 153 para el cáncer de colon y el 154 para el cáncer de recto, sigma y ano, con las especificaciones ana-

tómicas que se indican en la tabla 1. La referencia conjunta de cáncer colorrectal (CCR) se refiere de forma simultánea a los códigos 153 y 154.

La clasificación clínica del desarrollo del Tumor para Tamaño, Nódulos y Metastasis (TNM) se realiza como es habitual en esta clasificación, a la vez que se mantiene también para el CCR la clasificación de estadios de Dukes con las equivalencias<sup>2</sup> de la tabla 2.

Tabla 1. Códigos anatómicos del Cáncer Colorrectal (CIE 9ª Rev).

153. Neoplasia maligna de colon
153.1 Flexura hepática
153.2 Colon transversal
153.3 Colon descendente Colon izquierdo
153.4 Colon sigmoideal Sigmoideal (flexura) <i>Excluye: Unión rectosigmoideal (154.0)</i>
153.5 Ciego Válvula ileocecal
153.6 Apéndice
153.7 Colon ascendente Colon derecho
153.8 Flexura esplénica
153.9 Otros sitios especificados del intestino grueso Neoplasia maligna de sitios contiguos o solapados del colon cuyo punto de origen no puede determinarse <i>Excluye: Válvula ileocecal (153.4) Unión rectosigmoide (154.0)</i>
153.10 Colon sin especificar Intestino grueso NEOM
154. Neoplasia maligna de recto, unión rectosigmoideal y ano
154.0 Unión rectosigmoideal Colon con recto Rectosigmoideal (colon)
154.1 Recto Ampolla rectal
154.2 Canal anal Esfínter anal <i>Excluye: Piel del ano (172.5, 173.5)</i>
154.3 Ano, sin especificar <i>Excluye: ano: Margen (172.5, 173.5) Piel (172.5, 173.5) Piel perianal (172.5, 173.5)</i>
154.8 Otras Anorrecto Zona cloacogénica Neoplasia maligna de sitios contiguos o solapados del recto, unión rectosigmoideal y ano cuyo punto de origen no puede determinarse

Tabla 2. Equivalencia entre Estadios de la Clasificación TNM y de la de Dukés.

Estadios de Dukés		Estadios TNM
A	=	T1NOM0 T2NOM0
B	=	T3NOM0 T4NOM0
C	=	T*N1M0 T*N2M0
C2	=	T*N3M0
D	=	T*N*M1

Fuente: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA<sup>2</sup>.

\* Cualquiera

La clasificación histológica de los tumores colorrectales se realiza por la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O)<sup>3</sup>.

#### La epidemiología aplicada al cáncer colorrectal

Consideramos como epidemiología del cáncer colorrectal el análisis numérico del proceso del cáncer primario invasivo, que se desarrolla en el tracto digestivo del colon, recto, sigma y ano, expresado tanto por la repercusión o impacto que el proceso representa en la población o grupo a la que pertenece la persona afectada, como por el análisis numérico del proceso en el propio individuo desde el inicio de la enfermedad hasta su resolución, que comprende el diagnóstico, tratamiento, evolución y resultado. Esta distinción nos adentra por un lado en la epidemiología poblacional, y por otro nos sitúa ante la epidemiología clínica en su vertiente individual.

La epidemiología poblacional tiene carácter descriptivo y proporciona una estimación directa de la probabilidad que una persona tiene de morir por cáncer colorrectal (tasa de mortalidad); o de adquirir la enfermedad de cáncer colorrectal en un período de tiempo predeterminado (tasa de incidencia); o de estar enfermo en un momento concreto (tasa de prevalencia) por el hecho de formar parte de una colectividad o grupo. El medir la enfermedad en los colectivos no tiene más objeto que el hacer comparaciones del impacto o cantidad de enfermedad entre las distintas poblaciones o entre la misma

población a lo largo de períodos de tiempo de varios lustros (series históricas), o en cohortes poblacionales de nacimiento o de distintas exposiciones a factores de riesgo, con el fin de ver si la enfermedad varía entre ellas, establecer hipótesis sobre las causas que generan las diferencias entre las poblaciones, entre los colectivos o entre las generaciones. La comparabilidad entre colectivos requiere la estandarización de las variables que pueden sesgar la conclusión, como sucede con el envejecimiento, sesgo obligado a corregir en el cálculo de las tasas. Una tasa ajustada por edad 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 de 100.000 (10<sup>5</sup>) o de millón (10<sup>6</sup>) de habitantes. Si la probabilidad real de enfermar de varios colectivos (tasa bruta) los llevamos a la población teórica (mundial, europea o EE.UU.), con la misma estructura etaria, podremos comparar la diferencia entre las probabilidades teóricas de enfermar. Sólo las tasas ajustadas por edad en consecuencia, permiten comparar el impacto del cáncer colorrectal entre poblaciones y entre períodos de tiempo, sexo, raza u otros parámetros.

Los estudios descriptivos poblacionales permiten también conocer la evolución en el tiempo (series históricas), así como el efecto de la presentación de la enfermedad en la población según la edad, el sexo, la raza u otras variables como la tendencia en el período de tiempo observado y en las

cohortes de nacimiento; de tal modo que una variación en series históricas del cáncer poblacional, puede deberse al envejecimiento (efecto edad), a la mejora diagnóstica y de recogida de información en el transcurso del tiempo (efecto período), o al incremento real de factores de riesgo o causales que actúan en las sucesivas generaciones (cohorte de nacimiento). El conocimiento de la probabilidad o del riesgo de padecer la enfermedad que tiene una persona a lo largo de la vida o antes de los 75 años (incidencias acumuladas) es otro indicador de riesgo individual de alto interés epidemiológico.

Para ello, la Epidemiología poblacional requiere disponer de registros de cáncer donde se vuelquen los datos de todos los casos diagnosticados en un área geográfica y, en consecuencia, de todos los centros asistenciales del área del registro y cuya información reúna los estándares exigidos que permitan la acreditación del registro por parte de la IACR (*International Association of Cancer Register*) y de la OMS-IARC (*International Agency for Research on Cancer*). Ello permite disponer de informaciones agrupadas de un número de registros como en el *National Cancer Institute-Surveillance Epidemiology and End Results* (NCI-SEER, 9 u 11 registros) de EE.UU.; o las recopilaciones de *Cancer Incidence in Five Continents* por parte de la IARC, así como las recopilaciones de este organismo: *Globocan 2000*; *EUCAN 1997*; *The EUROCARE-2 Study*; y el *European Cancer Incidence and Mortality Data base* (EUROCIM). En la actualidad la IARC publica datos de 187 registros de tumores correspondientes a 57 países<sup>4</sup>. En España, están acreditados los registros correspondientes a Albacete, Asturias, Canarias, Cuenca, Gerona, Granada, Mallorca, Murcia, Navarra, País Vasco, Tarragona y Zaragoza. En ellos puede disponerse de datos de calidad del cáncer colorrectal a partir de los cuales se estima la morbilidad en toda España (IARC EUCAN 1997 y IARC Globocan 2000).

La Epidemiología descriptiva nos aporta otro conocimiento que es la prevalencia; esto es, la probabilidad de las personas de un colectivo de tener la enfermedad en un día dado sin tener en cuenta el tiempo en el que fue diagnosticada. Esta información

aporta conocimiento a las estrategias asistenciales tanto preventiva (probabilidad previa al diagnóstico) o curativa (recursos necesarios). En la actualidad, el conocimiento directo de la prevalencia de personas con cáncer colorrectal es prácticamente inexistente, y está disponible a través de las deducciones indirectas de incidencia y mortalidad o de incidencia acumulada (IARC Globocan 2000 y EURO-PREVAL, 2002).

La formulación de las hipótesis de causalidad derivada de la epidemiología descriptiva ofrece a la epidemiología analítica el corroborar o no dichas hipótesis por medio de los estudios epidemiológicos transversales, los estudios caso/control, o los estudios de cohortes que requieren una investigación en el terreno sobre los individuos, si bien considerados no ya como un número, sino como "caso" objeto de estudio retrospectivo, transversal o prospectivo en un intento de encontrar asociaciones estadísticas de causalidad de acuerdo a las variables individuales en los mismos. La asociación estadística entre enfermedad y factor ofrece indicadores de proporción de riesgo entre grupos expuestos y no expuestos, expresados como riesgo relativo (RR) en los estudios prospectivos de cohortes como la razón (ratio) entre dos incidencias; o la ventaja (*Odds*) de adquirir la enfermedad al usar o no un factor en los casos o en los controles y la proporción entre ambos: esto es, el *Odds ratio* (OR) o razón de ventaja. Ambos supuestos (RR y OR) se expresan en términos de razones, de probabilidad con su correspondiente intervalo de confianza en el 95%. La razón entre dos incidencias o entre dos *Odds* ha de ser superior o inferior a 1. En el primer supuesto, el factor será de riesgo y en el segundo caso de protección y tendrán significación estadística si todo el IC 95% se mantiene por encima o por debajo de 1. La profusión de estos estudios en la bibliografía hace imposible el analizar todos y cada uno de ellos, y obliga a consultar las bases de datos de análisis de la evidencia de acuerdo a su diseño metodológico (niveles de evidencia), pues en caso contrario, nos lleva a continuas confusiones de su veracidad y en la mayor parte a la oscuridad etiológica,

a conclusiones confusas o a intervenciones ineficientes. Por ello, un factor de riesgo o de pronóstico no adquiere valor de causalidad si no cumple estrictas comprobaciones como los criterios de causalidad de Hill<sup>5</sup> y de Evans<sup>6</sup>. Debemos hacer énfasis en la validez del concepto de causalidad determinista modificada de Rothman<sup>7</sup> para comprender el valor limitado en la causalidad de los factores de riesgo conocidos en el cáncer colorrectal y que en cada enfermo juegan como factores de riesgo y de pronóstico personales y propios difíciles de determinar. Y en consecuencia, las posibilidades de intervención van a trasladarse a la epidemiología clínica que nos mide numéricamente el desarrollo de la enfermedad en los distintos períodos de la historia natural o curso clínico<sup>8</sup> y a través de la prevención secundaria.

#### INCIDENCIA DEL CÁNCER COLORRECTAL

En España se registraron en el año 1997, 19.166 casos nuevos de CCR con una tasa bruta de 58,9 por 100.000 en hombres y 46,59 en mujeres<sup>9</sup>. El número de tumores colorrectales nuevos diagnosticados en Navarra en el quinquenio 1993-1997 para ambos sexos, supera al número de casos de cáncer de pulmón, al de próstata y al de cáncer de mama, si bien referidos por sexos, en las mujeres se sitúa como la

segunda localización más frecuente detrás del cáncer de mama y en los hombres en tercera posición detrás del cáncer de pulmón y de próstata<sup>10</sup>.

Los nuevos casos de cáncer colorrectal (153 y 154 CIE 9<sup>a</sup> Rev) se recogen en los registros de cáncer. En España, la información al respecto está disponible en los registros de: Albacete (1991-97), Asturias (1987-94), Canarias (1993-95), Cuenca (1993-97), Gerona (1994-97), Granada (1985-97), Mallorca (1988-96), Murcia, (1984-95), Navarra (1973-1997) y Zaragoza (1968-1990), desde las fechas indicadas<sup>11</sup>.

En el período 1988-1992 la incidencia disponible en los registros de cáncer españoles<sup>4</sup> nos indica notables variaciones en las tasas ajustadas por edad por áreas geográficas y por sexos (Tabla 3, Fig. 1).

En cuanto a los datos disponibles de incidencia en los países europeos, sitúan a España en una posición por debajo de la media europea con una tasa ajustada por edad de 35,54 (10<sup>3</sup>) en hombres y 16,46 (10<sup>3</sup>) en mujeres (Fig. 2). Salvo Finlandia, Suecia y Grecia, el resto de países presentan mayor incidencia de cáncer colorrectal<sup>9</sup> que España.

Las tasas mundiales de incidencia ajustada por edad más elevadas conocidas corresponde a Detroit (EE.UU.) en hombres (blancos 46,5 por 100.000 y negros

Tabla 3. Tasas por 100.000 ajustadas\* por edad de cáncer de colon (153) y recto (154) en España. Período 1988-1992.

Registros	Colon CIE 9 153		Recto CIE 9 154	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Tarragona	18,6	14,0	12,3	6,1
Mallorca	18,4	15,5	13,0	7,6
País Vasco	17,1	10,6	13,5	6,4
Asturias	17,0	11,1	11,1	5,7
Navarra	16,5	13,0	12,8	6,5
Murcia	13,8	10,7	11,9	7,8
Zaragoza	12,9	10,2	11,1	6,4
Granada	10,3	9,0	8,8	5,6
Albacete	10,2	8,9	9,1	5,7

\*Ajustadas a la población mundial  
Fuente: WHO-IARC, 1997

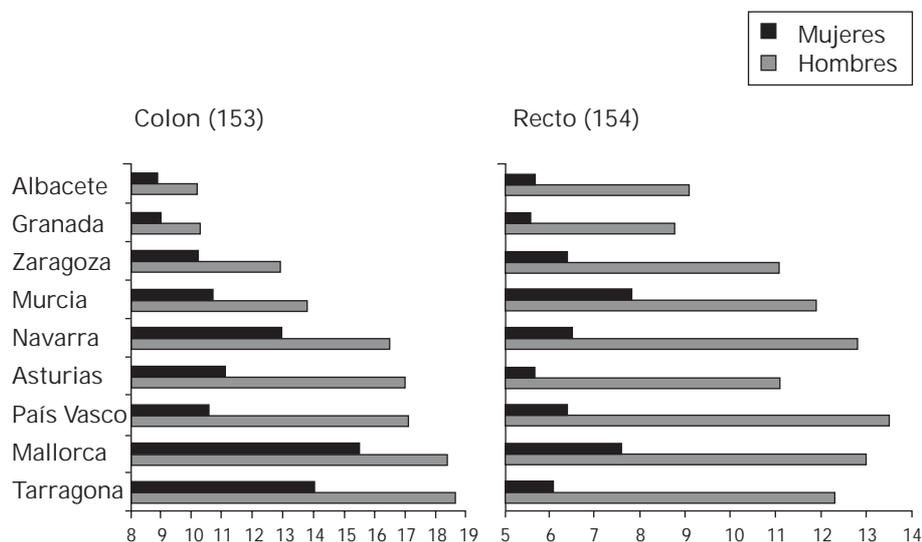


Figura 1. Tasas de incidencia por 100.000 ajustadas\* por edad de cáncer de colon (153) y recto (154). Período 1988-1992.

\*Ajustadas a población mundial.

Fuente: OMS IARC, 1997<sup>9</sup>.

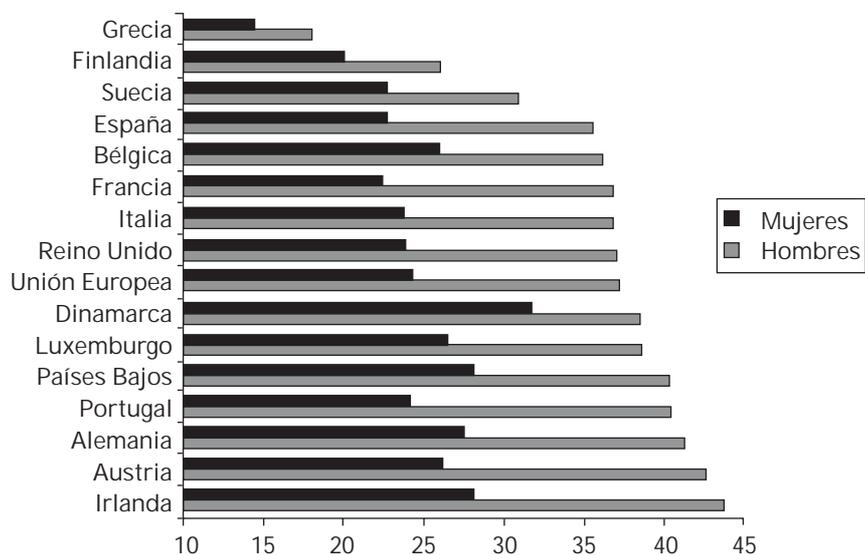


Figura 2. Tasas de incidencia de cáncer colorrectal ajustadas por edad a la población mundial. Europa 1997.

Fuente: IARC-EUCAN, 1997<sup>9</sup>.

48,3) y en mujeres (blancas 30,1 y negras 36,6 por 100.000). La menor incidencia corresponde a los países africanos y a la India. Hong Kong, población asiática presenta una incidencia similar a las tasas occidentales más elevadas (35,1 por 100.000 en hombres, 28,0 en mujeres), muy superiores a las habituales en China (Tianjin 12,8 corresponden a hombres, 10,5 a mujeres)<sup>4</sup>.

También las diferencias de género estimadas a través de la razón de tasas (RT) hombre/mujer son ostensibles en cáncer de colon superiores en los hombres que en mujeres (Navarra = 1,3; Detroit = 1,5; Ontario = 1,4; Torino = 1,5) y también en recto (Navarra = 2; Detroit = 1,6; Ontario = 1,8; Torino = 1,5).

La edad constituye un marcador de riesgo a partir de los 50 años, incrementándose cada década entre 1,5 y 2 veces. El 92,5% de los casos se producen por encima de los 50 años de edad y el 78% se registran antes de los 80 años de edad<sup>10</sup>.

La incidencia acumulada en Navarra en el período 1993-97 nos indica que un varón cada 24 adquirirá cáncer colorrectal antes de los 75 años de edad, y una mujer cada 46, lo que expresa la probabilidad individual de adquirir el CCR durante ese período. La probabilidad de morir se sitúa para los hombres de uno cada 62 y para las mujeres una cada 113.

Se observa una tendencia temporal de incremento de la incidencia del cáncer de colon y recto. En Navarra, en el período de observación de 1973 a 1997, alcanzó este incremento un porcentaje de cambio del 93,2% en los hombres, y del 53,5% en las mujeres (Fig. 3) lo que significa un incremento de un 3% anual en el período ( $p < 0,01$ )<sup>10</sup>.

La tendencia al incremento del cáncer colorrectal se constata en otros países occidentales. Sin embargo, en EE.UU. a través de *Surveillance Epidemiology and End Results SEER, 9 Registres\**, 1973-1999<sup>12</sup> se ha manifestado un cambio de tendencia en la

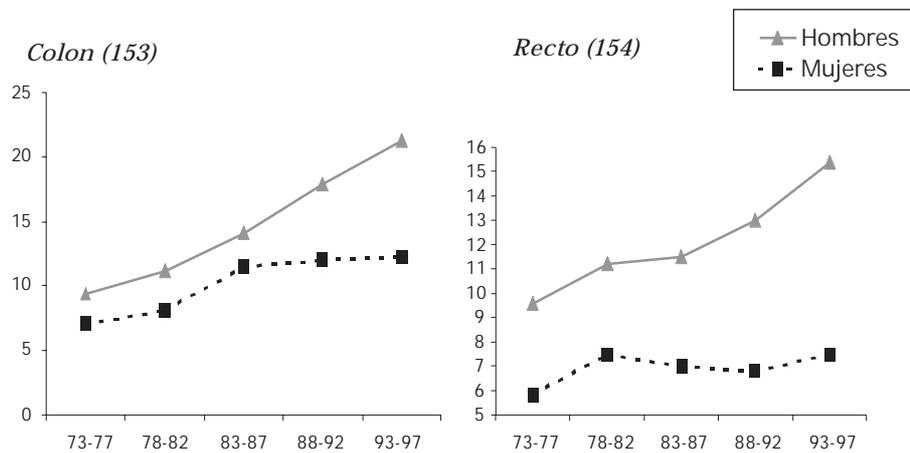


Figura 3. Tendencia de las tasas de incidencia en Navarra por cáncer de colon y recto ajustadas por edad a la población mundial. Tasas por 100.000.

Fuente: Registro de Cáncer. Instituto de Salud Pública. Navarra, 2001<sup>12</sup>.

\* Registros de Atlanta, Connecticut Detroit, Hawaii, Iowa, New Mexico, San Francisco, Oakland, Seattle-Puget Sound y Utah.

morbilidad en la población blanca con un descenso sostenido desde 1985 hasta 1995, como también un efecto favorable de descenso en la mortalidad (Fig. 4). Hasta 1985 se produjo un incremento del 1,09% anual ( $p < 0,05$ ) en tanto que el descenso desde 1985 ha sido del 2,28% ( $p < 0,05$ ). En la población negra este descenso no se manifiesta por el momento, si bien se ha obtenido la estabilización desde 1985 cambiando la tendencia anterior.

Por el contrario, en España<sup>10</sup> tanto en la incidencia como en la mortalidad se comprueba la tendencia al crecimiento progresivo en el período 1973-1997 (Fig. 5).

La disponibilidad de información de los registros de cáncer permite, por otro lado, conocer el efecto que en la tendencia tiene la edad, el período y la cohorte de nacimiento.

Tanto en hombres como en mujeres, el efecto del período de 1973 a 1997 por quinquenios es de incremento, que evidencia un mayor número de casos en parte por las mejoras diagnósticas. Así mismo, el efecto edad manifiesta un progresivo

incremento para todas las edades en cada quinquenio, en especial a partir de los 65 años. El máximo interés es el efecto de las cohortes de nacimiento que expresa un mayor riesgo para las generaciones sucesivas, debido a que éstas vienen incorporando una mayor exposición a los factores de causalidad (Tabla 4, Fig. 6).

Las diferencias observadas indican que la causalidad del cáncer colorrectal se presenta de manera diferente en las distintas áreas geográficas, y que la inducción de los factores de riesgo es también diferente en ambos sexos y en las sucesivas generaciones, posiblemente asociadas a estilos de vida y condiciones medio ambientales.

#### MORTALIDAD

En el año 2000 en España se produjeron 10.952 muertes por cáncer colorrectal (5.951 en hombres y 5.001 en mujeres)<sup>13</sup>, siendo la segunda causa de mortalidad por cáncer considerados ambos sexos, detrás del cáncer de pulmón (ambos sexos), siendo la tercera causa de muerte por cáncer en los hombres y segunda en las mujeres.

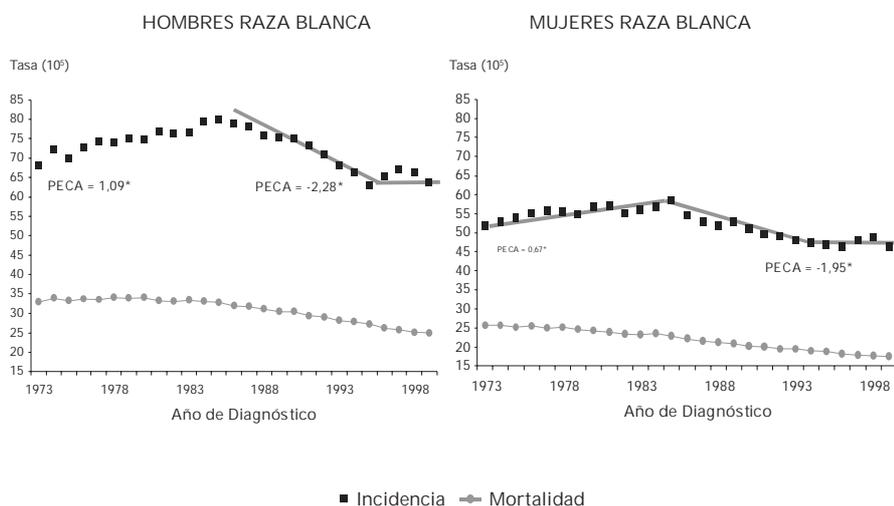


Figura 4. Tendencia de la incidencia y mortalidad de cáncer colon y recto en EE.UU. Tasas por 100.000 ajustadas por edad\*.

\*  $p < 0,05$ .

PECA: Porcentaje estimado de cambio anual.

Fuente: NCI SEER 9 áreas, 2002<sup>12</sup>.

EPIDEMIOLOGÍA POBLACIONAL DE CÁNCER COLORRECTAL: REVISIÓN DE LA CAUSALIDAD

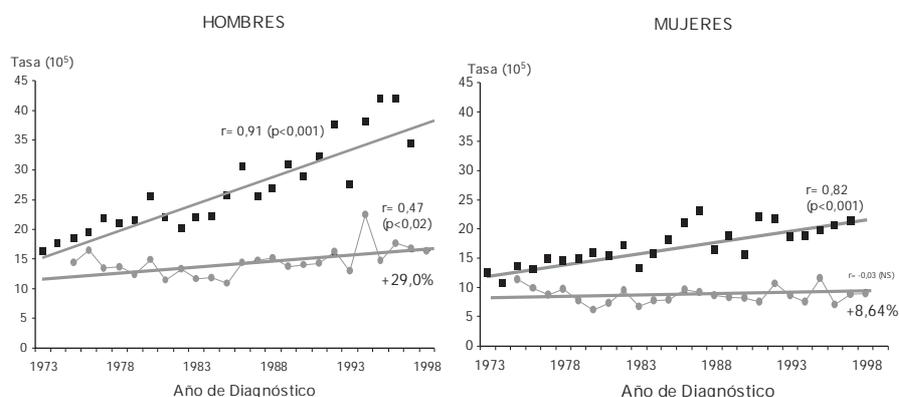


Figura 5. Tendencia de la incidencia y mortalidad de cáncer colon y recto en Navarra. Tasas por 100.000 ajustadas por edad.

Fuente: Registro de Mortalidad de Navarra. IEN, 2002.

Tabla 4. Cáncer colorrectal en Navarra. Tasas de incidencia por edad, período y cohorte de nacimiento (1973-97)\*.

HOMBRES

Período	Grupos de edad											
	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85 y +	
1973-77	3,0	2,6	19,5	23,4	39,7	66,1	100,4	184,6	232,8	248,4	280,0	1888-92
1978-82	11,0	10,3	14,2	35,4	52,4	75,3	132,4	169,3	252,0	293,1	278,7	1893-97
1983-87	2,3	10,0	21,4	40,2	64,6	91,5	139,4	200,7	275,2	328,4	332,7	1898-02
1988-92	8,8	19,4	21,0	48,8	80,4	104,1	177,4	238,9	352,4	401,5	479,8	1903-07
1993-97	10,0	27,9	35,8	45,4	99,0	144,0	187,1	278,2	437,8	414,8	444,4	
						1938-42	1933-37	1928-32	1923-27	1918-22	1913-17	1908-12

MUJERES

Período	Grupos de edad											
	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	80-84	85 y +	
1973-77	6,2	8,2	14,5	20,7	28,8	42,1	71,2	99,6	120,0	130,5	113,7	1888-92
1978-82	3,9	6,2	18,8	23,7	33,5	63,7	81,1	115,0	135,0	167,0	218,4	1893-97
1983-87	8,4	17,2	18,9	30,1	43,2	65,7	88,9	128,5	178,5	222,3	188,3	1898-02
1988-92	7,0	4,7	14,5	32,7	64,7	70,5	102,7	148,6	179,3	199,8	225,2	1903-07
1993-97	8,3	12,8	16,5	34,5	66,6	66,6	99,1	128,5	235,7	213,9	251,2	
						1938-42	1933-37	1928-32	1923-27	1918-22	1913-17	1908-12

\* Fuente: Registro de Cáncer de Navarra. Instituto de Salud Pública, 2002

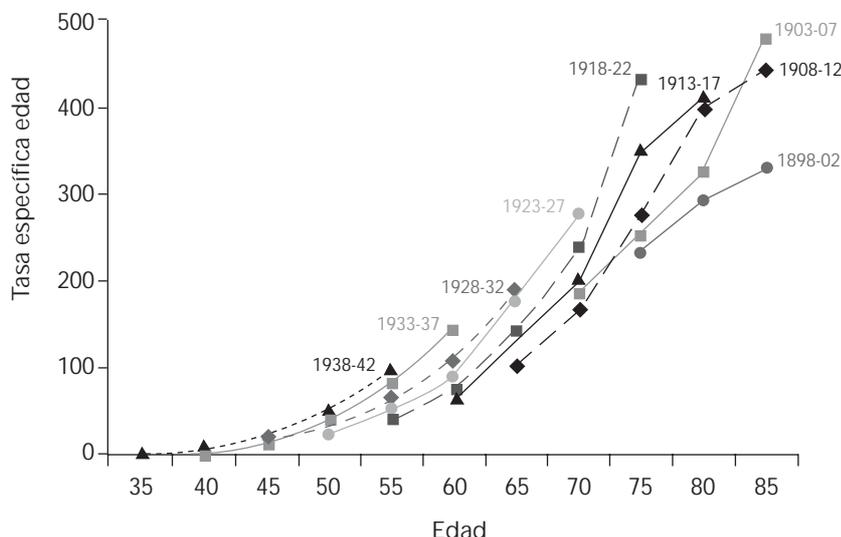


Figura 6. Cáncer colorrectal en hombres 1973-1999. Riesgo generacional. Cohortes nacimientos. 1898-1902 a 1938-42.

Fuente: Registro de Cáncer de Navarra. ISP. 2002

Comparado con el número de casos nuevos, 19.166 en el mismo año, se constata una razón anual entre casos y fallecidos de 1,75. Esta razón varía en las diferentes provincias en España (en Navarra<sup>10</sup> es de 2,03), cuya razón o ratio también difiere en los diferentes países.

La mortalidad en España en los varones equivale a la media europea, en tanto que en las mujeres se sitúa por debajo del promedio<sup>9</sup> (Fig. 7). A pesar de tener una incidencia inferior a la media europea (Fig. 2), la letalidad [mortalidad/incidencia (%)] sitúa a España en peor posición (51%) frente a países como Francia (48%) o Portugal (49%) y muy distante de Suecia (46%) e Italia (45%). Del mismo modo sucede en las mujeres con ratios, mortalidad/ incidencia (letalidad %), siendo en España del 52%, en Dinamarca del 61% y del 47% en Grecia. Estos desfases van derivar a una menor supervivencia como indicador asistencial.

La mortalidad en España con una tasa ajustada por edad de 12,02 por 10<sup>5</sup> en hombres y 8,99 en mujeres en el período 1988-1992, presenta gran variabilidad entre las

diferentes provincias tanto en el cáncer de colon, con rangos entre 15,51 x 10<sup>5</sup> en Gerona (hombres) y 6,56 x 10<sup>5</sup> en Cuenca (mujeres), como respecto al cáncer de recto cuya tasa de mortalidad promedio ajustada por edad en España fue de 6,69 x 10<sup>5</sup> en hombres y 4,14 x 10<sup>5</sup> en mujeres con rangos por provincias entre 9,04 en Lugo (varones) y 2,8 en Huelva (mujeres)<sup>14</sup>.

La tendencia temporal de mortalidad conocida en Navarra a partir de los datos del registro de mortalidad del Instituto Estadístico de Navarra nos indica un incremento en el período 1973-1997 de la mortalidad en los hombres +29,0% de cambio, en tanto que en las mujeres se observa una estabilización de la mortalidad (Fig. 5). En España, en serie disponible más corta (1993-97) la tendencia temporal es equivalente a Navarra.

Esta tendencia de incremento de la mortalidad en España y en Europa sorprende frente al descenso de la mortalidad del -20,8% en EE.UU. superior al descenso de la incidencia que lo fue en -7,4%<sup>12</sup> en el período 1973-1999, lo que se justificaría por el diagnóstico del CCR en estadios más

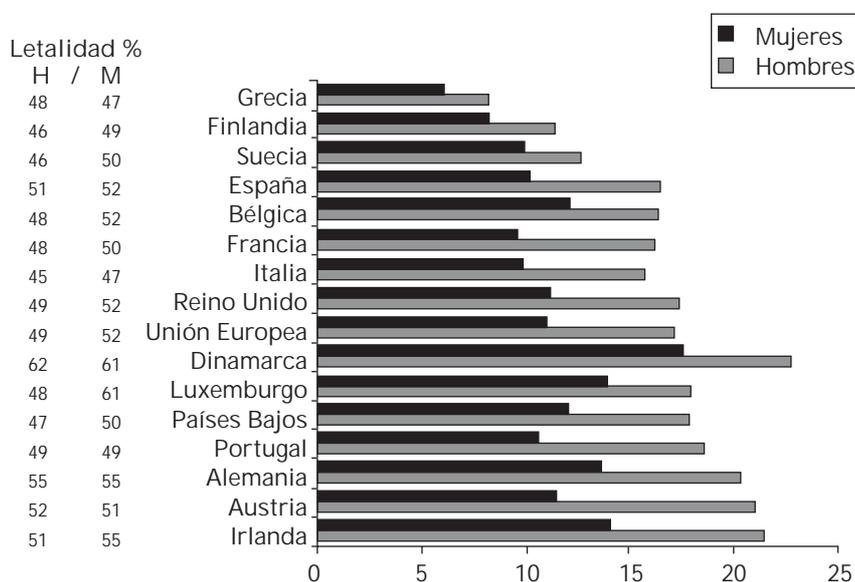


Figura 7. Tasas de mortalidad de cáncer colorrectal ajustadas por edad a la población mundial. Europa 1997.

Fuente: IARC-EUCAN, 1997<sup>11</sup>.

tempranos y a los tratamientos más efectivos (o agresivos) en EE.UU., ambos supuestos pendientes de ser confirmados.

### PREVALENCIA

La tasa de prevalencia estima en una población el número de personas por 100.000 que en un momento dado padecen la enfermedad (acumulación de enfermos), y está condicionada por la incidencia, pero también por la calidad de la asistencia sanitaria, tanto la detección precoz como la eficacia terapéutica que deciden la supervivencia. El ratio entre prevalencia y la incidencia estima la duración promedio (D) de la enfermedad en años, siendo deseable en el CCR el mayor tiempo posible. A partir de los datos de la reciente publicación del estudio EUROPREVAL 2002, realizado con datos de 38 registros de 17 regiones europeas<sup>15</sup> a 31 de diciembre de 1992, pone en evidencia las variaciones de la prevalencia en las diferentes áreas, con variaciones entre 123,2 por 100.000 en Alemania y 12,0 en Finlandia

(Tabla 5). La prevalencia en España es de 67,8 por 10<sup>5</sup>. Estimada la duración (D) en cada país, considerando la incidencia del período 1988-92, las diferencias oscilan entre 5,93 años en Suecia como más favorable y 3,70 años en Estonia, situándose España en índice (D) poco favorable –con 4,29– por debajo de la media europea (4,57). La ratio entre la duración promedio de cada país (D<sub>n</sub>) y la duración promedio de Europa (D<sub>EU</sub>) refleja las diferencias como un indicador de la efectividad asistencial, más ostensibles para el cáncer de colon que de recto, quedando España con un indicador de bajos resultados asistenciales (Fig. 8). El indicador de duración promedio de España es el 72% del de Suecia.

Como conclusión de la epidemiología poblacional, el cáncer colorrectal debe considerarse con una atención prioritaria tanto por parte de los oncólogos y cirujanos como por los servicios de salud, tanto en España como en Europa dada su alta incidencia y mortalidad como su progresi-

Tabla 5. Tasa de incidencia por 100.000 ajustada por edad y ratio entre duración promedio de la enfermedad en los diferentes países ( $D_n$ ) y duración promedio de la enfermedad de los registros europeos ( $D_{EU}$ ).

PAIS	COLON		RECTO	
	Incid.	$D_n/D_{EU}$	Incid.	$D_n/D_{EU}$
Alemania	22,2	1,21	13,5	1,26
Escocia	22,1	0,91	10,8	0,94
Italia	20,3	0,90	10,9	1,06
Dinamarca	20,1	0,99	13,3	1,02
Austria	18,2	1,02	11,4	0,97
Suiza	18,1	1,09	10,9	1,24
Inglaterra	18,1	0,93	11,0	0,98
Media UE	17,1	1,00	11,1	1,00
Suecia	16,6	1,30	10,0	1,26
Francia	16,4	1,24	13,0	1,05
España	15,8	0,94	9,4	1,02
Eslovaquia	15,8	0,94	15,1	0,94
Islandia	15,4	1,28	5,2	1,24
Estonia	12,3	0,83	8,9	1,00
Finlandia	12,0	1,12	8,1	1,07
Polonia	11,8	0,49	8,5	0,61

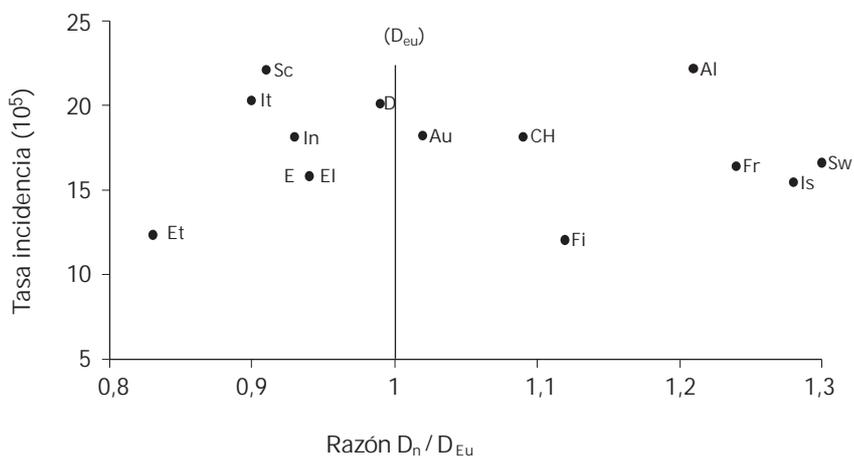


Figura 8. Razón entre la duración promedio de la enfermedad en diferentes países ( $D_n$ ) y la duración promedio de los registros europeos ( $D_{EU}$ ). Representación de acuerdo a su tasa de incidencia.

Fuente: Micheli A y col<sup>15</sup>.

EU: Europa; AI: Alemania; Fr: Francia; Sw: Suecia; Is: Islandia; CH: Suiza; Fi: Finlandia; Au: Austria; D: Dinamarca; El: Eslovaquia; E: España; In: Inglaterra; Sc: Escocia; It: Italia; Et: Estonia.

vo incremento de riesgo en los últimos lustros y en las generaciones sucesivas. Las intervenciones deben orientarse hacia los objetivos alcanzados en EE.UU. en donde han conseguido reducir la incidencia y la mortalidad, y aumentar la supervivencia relativa.

### CAUSALIDAD DEL CÁNCER COLORRECTAL

Las diferencias observadas en la incidencia del CCR entre las áreas geográficas, la evidencia del distinto riesgo generacional y la modificación de la incidencia en los emigrantes, plantea una causalidad basada primordialmente en factores medio ambientales, sociales o culturales.

La profusión de estudios epidemiológicos han estado basados en hipótesis sobre múltiples factores de causalidad que, si bien muchos alcanzan asociación con significación estadística, por el momento ninguno de ellos sustenta con fuerza una causalidad incontestable, extendiéndose una sombra de duda, tanto por los resultados contradictorios de los estudios, como por tener carácter de asociación indirecta o no estar suficientemente controlados los sesgos a pesar de su evidencia estadística, no cumpliendo los necesarios criterios de coherencia, dosis-respuesta, plausibilidad ni consistencia<sup>5,6</sup>.

Además, la multiplicidad de factores asociados al CCR y de las hipótesis que las sustentan, hace imposible precisar en cada enfermo una causa suficiente<sup>7</sup>, por lo que no se pueden proponer intervenciones individuales o colectivas de prevención primaria más allá de recomendar una vida saludable en alimentación y estilos de vida.

Los factores asociados a la poliposis, adenoma y al CCR según revisiones sistemáticas recientes<sup>16-19</sup> se resumen en cuatro grupos: factores biológicos (hereditarios, patología intestinal y otros); factores medio-ambientales o sociales (de riesgo o de protección); intervenciones médicas y factores etio-patogénicos que se sintetizan en la tabla 6.

La herencia<sup>16,18</sup> tiene escaso impacto en la incidencia poblacional (alrededor de un 5% de los casos de CCR), si bien en el 1%

de los casos de poliposis adenomatosa familiar (PAF), y entre el 2 y el 6% de los casos de cáncer colorrectal hereditario no poliposis (CCRHNP), 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. El 50% de los descendientes de estos enfermos son portadores de las anomalías genéticas.

Por otro lado, el CCR hereditario, que afecta solamente a parientes en primer grado, sólo hijo o hermano (RR = 1,7), acumula el 20% de los casos CCR<sup>20</sup>, lo que puede justificar el seguimiento sistemático preventivo en estas personas. Los demás parientes tienen la misma probabilidad individual de padecer pólipos adenomatosos, adenomas y cáncer que la población en general. Por otro lado, los enfermos que han sido resecados padecen un segundo cáncer colorrectal primario entre el 1,5 y 3%<sup>18</sup> en los 5 primeros años del post-operatorio. Del mismo modo los pólipos adenomatosos presentan un RR entre 3,5 y 6,5 de desarrollar CCR<sup>17</sup>.

El resto de factores biológicos (Tabla 6) tiene escasa repercusión epidemiológica, sin perjuicio del interés del seguimiento clínico individual como en el caso del mayor riesgo de las enfermas diabéticas puesto en evidencia en dos estudios prospectivos (RR = 1,43 y RR = 1,55), no existiendo riesgo incrementado en los hombres diabéticos. También en los colicestomizados el riesgo está incrementado (RR = 1,16)<sup>17</sup>. Del mismo modo la historia personal incrementa el riesgo para el cáncer de mama (RR = 1,1), cáncer de endometrio (RR = 3,4) y de ovario (RR = 3,7)<sup>19</sup>. Todo ello hace que el 40% de los cánceres colorrectales que se registran lo sean en personas de alto riesgo, vinculado al conjunto de factores biológicos, sin perjuicio de que en éstos concurren otros factores no biológicos, en cuyos pacientes la carga genética representa un factor componente sin carácter de causa ni suficiente ni necesaria.

### Factores medio-ambientales

La intervención de la dieta<sup>16-18</sup> constituye la hipótesis más sólida de la causalidad.

Tabla 6. Causalidad del cáncer colorrectal (CCR).

A	Factores biológicos (de riesgo)
1.	Hereditarios
-	Poliposis cólica familiar (PCF)
-	CCR hereditario no poliposis (CCRHNP)
-	CCR hereditario
2.	Patología intestinal
-	Pólipos
-	Displasia
-	Cáncer colorrectal previo
3.	Otros
-	Diabetes
-	Secreción ácidos biliares
-	Colecistectomía
-	Radiación pélvica
-	Acromegalia
-	Anastomosis uretero-cólica (stoma)
-	Cáncer de ovario, endometrio y mama
B.	Factores medio ambientales y culturales
1.	Factores de riesgo
-	Dieta
	Consumo de grasas animales/colesterol
	Consumo de carne
	Preparación alimentos
-	Tabaco
-	Alcohol
2.	Factores protectores
-	Dieta
	Consumo de fibra vegetal en alimentos
	Frutas, hortalizas y legumbres
	Vitaminas E y retinoides
	Calcio
-	Actividad física
C.	Intervenciones médicas (protectores)
-	Administración de AINE
-	Suplementos vitaminas y ácido fólico
-	Suplementos de calcio
-	Extirpación pólipos intestinales
-	Detección precoz según recomendaciones
-	Terapia hormonal sustitutiva
-	Terapia antiolesterol
D.	Factores etiopatogénicos

El consumo elevado de grasa total, colesterol, proteínas, calorías, alcohol y carne (tanto roja como blanca), y la dieta baja en calcio y ácido fólico se asocian al incremento de la incidencia del cáncer colorrectal puesto en evidencia por algunos estudios prospectivos y de caso-control. Sin embargo, buena parte de los estudios

sobre dieta entran en contradicción con estos resultados al no ser siempre comparables metodológicamente y por no estar ajustados todos los factores de confusión<sup>17</sup>. No obstante, las evidencias más contrastadas sobre la dieta son: el consumo alto en grasas/colesterol incrementa el riesgo de recidiva de adenoma en polipecc-

tomizados; y la mayor proporción de secreción de ácidos biliares en intestino en coherencia directa con la ingesta de grasa puede dar origen a carcinógenos, que se asocian también al incremento de incidencia de CCR<sup>16</sup>.

La evidencia de que la fibra vegetal<sup>16-18</sup> de la dieta ejerce un efecto protector, ha sido constatado en varios estudios caso-control para todas las localizaciones tumorales del CCR, y áreas geográficas tanto en mujeres como en hombres y, en especial, la fibra de celulosa y de salvado de cereales<sup>17,18</sup>. El efecto dosis-respuesta también está demostrado por el consumo de legumbres<sup>21</sup>, según sea de 1 ó 2 veces por semana (RR = 0,53; IC 95% 0,33-0,86). Sin embargo, no fue encontrado este efecto en el estudio prospectivo *Nurse's Health Study*<sup>22</sup> de alta valoración metodológica en su diseño (RR = 0,95; IC 95% 0,73-1,25).

Los datos preliminares (2002) del *European Prospective Investigation of Cancer* (EPIC), pendientes de publicación, ponen de nuevo en evidencia el efecto protector del alto consumo de fibra vegetal respecto al bajo consumo (RR ajustado 0,75,  $p \leq 0,005$ ). La alta ingesta puede reducir en un 40% el riesgo de padecer cáncer colorrectal. España presenta el consumo más alto de fibra vegetal con 25,52 gramos por día entre los países participantes del EPIC.

La administración de fibra no ha tenido efecto protector en el adenoma recurrente, lo que sugiere que la fibra vegetal es un marcador de otros factores protectores que la acompañan contenidos en vegetales, frutas y legumbres, y frutos secos<sup>17</sup> y cuyo consumo, debido bien a la fibra, o a las vitaminas antioxidantes, al ácido fólico, al selenio, a otros micro nutrientes, flavonas, o a constituyentes de tales alimentos, se estiman como protectores para altos consumidores de estos alimentos frente a un bajo consumo (RR = 0,5). Este efecto protector de los alimentos citados no está comprobado sin embargo en los estudios prospectivos *Nurse's Health Study* (88.764 mujeres)<sup>22</sup> y en el *Health Professionals' Follow up study* (47.325 hombres)<sup>23</sup>.

También ha merecido atención la preparación de alimentos, el cocinado, asado o fritura, lo que forma parte de hábito ali-

mentario y de gustos personales muy diferenciados, tanto individual como colectivos, pudiendo tenerse en cuenta la incorporación de cancerígenos en la pirrolisis de las carnes asadas o fritas<sup>18</sup>. Del mismo modo, la acción bacteriana sobre los compuestos nitrados de los alimentos se hipotetiza pueda derivar en cancerígenos de actuación en el tracto digestivo<sup>17</sup>.

En cuanto a los estilos de vida<sup>16,17</sup>, el consumo de alcohol y el hábito tabáquico se asocian al incremento del CCR en varios estudios epidemiológicos en tanto que la actividad física se manifiesta como protectora. El consumo de tabaco, basándose en periodos de inducción muy largos de 20 a 35 años o más, y en las personas "grandes fumadores", es factor de riesgo para el cáncer colorrectal tanto en estudios en EE.UU. evaluado en un incremento del 50% (un paquete de cigarrillos respecto a no fumadores)<sup>24,25</sup>, o del 57 a 71% en grandes fumadores en Finlandia, o de tres veces más para el cáncer rectal entre gemelos, según hábito tabáquico<sup>17</sup>, lo que sugiere la intervención de los cancerígenos del tabaco en la secuencia adenoma/carcinoma<sup>26</sup>.

Sin embargo, no se encuentra efecto del hecho de fumar en las recidivas de los adenomas a los cuatro años de la primera colonoscopia con extirpación de pólipos.

En relación con el consumo de alcohol existe también evidencia respecto al cáncer colorrectal, aunque con asociación de carácter débil<sup>17</sup>, y del mismo modo se asocia con la incidencia de grandes adenomas.

La actividad física<sup>17</sup>, tanto laboral como de ocio, se manifiesta como factor protector del cáncer colorrectal; sin embargo, esta asociación se encuentra sometida a factores de confusión como es el sedentarismo y la dieta, el consumo de grasas, la masa corporal y otros factores de estilos de vida asociados a la propia actividad física, como el bajo consumo de tabaco y alcohol.

#### Intervenciones médicas

La administración de ácido acetil salicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como el sulindac o piroxican en enfermos con patología inflamatoria

intestinal se han manifestado en algunos estudios, no en todos, como protectores del desarrollo de CCR<sup>17</sup>, reduciéndose en personas con consumo habitual en un 40% la mortalidad por CCR en el caso de la aspirina<sup>27</sup>, encontrándose mayor efecto con dosis menores de 80 mg<sup>28</sup> que con las habituales de 325 mg, recomendadas para la prevención de enfermedades cardiovasculares, y el descenso de mortalidad en el 37% en personas con artritis reumatoide. Otros estudios bien diseñados no han observado este beneficio.

El efecto beneficioso de los AINE se observa en relación a la recidiva de adenomas en los polipectomizados y en la reducción del tamaño y número de adenomas en la poliposis familiar. Ello sitúa a los AINE en la posibilidad de actuar en una prevención primaria no comprobada en personas de alto riesgo. Sin embargo, como prescripción preventiva individual deben ser valorados los efectos adversos: úlceras gastrointestinales o *shock* hemorrágico según la susceptibilidad individual.

La terapia hormonal sustitutiva se manifiesta en las mujeres con tratamiento continuo asociada a un descenso entre el 20 y 34% en el riesgo de CCR<sup>16</sup> y desaparece el efecto a los cinco años de abandonar la terapia.

En un estudio prospectivo de cohorte<sup>29</sup> de más de 35.000 mujeres se observó efecto protector el suministro de vitamina E para el cáncer colorrectal (RR = 0,3; IC 95% 0,19-0,59) y el ácido fólico (RR = 0,69; IC 95% 0,52-0,93) para dosis elevadas superiores a 400 mg/día. En el mismo sentido se ha observado relación inversa entre administración de vitamina D y cáncer colorrectal<sup>30</sup>.

Se ha puesto en evidencia el efecto protector en el CCR de los inhibidores de la reductasa HMG-CoA que reducen los niveles de colesterol, lo que corrobora a este lípido como factor de riesgo para el CCR e inductor de adenomas. La droga indicada reduce la apoptosis e inhibe la proliferación de las células de cáncer de colon en estudios experimentales<sup>16</sup>.

La administración de suplemento de calcio se ha manifestado para los cánceres distales solamente como protector, con

efecto para dosis diarias superiores a 1.200 mg/día *versus* 500 mg/día. (RR = 0,65; IC 95% 0,43-0,98)<sup>31</sup>.

Dosis superiores de 3.000 mg/día de calcio aparece de forma discreta como quimioprevención de recidivas de adenomas (RR = 0,81; IC 95% 0,67-0,99)<sup>29</sup>.

La extirpación de pólipos consigue una reducción superior al 75% de la incidencia en las personas sometidas a la colonoscopia<sup>32</sup> y la previa intervención con el test de sangre oculta en heces (TSOH), somete al 85% de los positivos a colonoscopia o a doble enema de bario, lo que reduce la incidencia de CCR a los 18 años de seguimiento en un 20% cuando se lleva a cabo el *screening* anual y el 17% si el *screening* es bianual. Respecto la mortalidad, el TSOH consigue reducciones del 33%<sup>33</sup>.

### Etiopatogenia

Los hallazgos en los estudios epidemiológicos aportan posibles hipótesis etiopatogénicas sobre factores genéticos o bioquímicos a escala celular. En el caso de las grasas animales se supone que son los metabolitos del colesterol y, con más evidencia, el incremento de secreción de sales biliares y su transformación al igual que los fosfolípidos en diacylglycerol, lo que estimula a la proteína-quinasa C dentro de las células intestinales<sup>34</sup>.

El cocinado de carnes y pescados puede dar origen a carcinógenos<sup>17,18</sup>, así como a la formación de aminas heterocíclicas, contribuyendo al riesgo de CCR, hipótesis no confirmada en otros estudios<sup>35,36</sup>.

El mecanismo de actuación de la fibra vegetal se considera sirve de sustrato a la acción bacteriana para generar cadenas cortas de ácidos grasos como butirato con capacidad anticarcinógena, originando una reducción de la actividad mutagénica de los componentes de la masa fecal<sup>17</sup>. Otro mecanismo de actuación de la fibra sería combinarse con los ácidos biliares, aumentar la masa fecal por imbibición de agua y, con ello, disminuir el tiempo de tránsito en colon, aumentando la rápida excreción de ácidos biliares y reduciendo el tiempo de inducción de los cancerígenos en sigma y recto<sup>37</sup>.

Las frutas, vegetales, legumbres, disponen de nutrientes antioxidantes o anticancerígenos (compuestos fenólicos, compuestos sulfurados y flavonas) que se implican en la hipótesis de actuación protectora<sup>38</sup>. Para el ácido fólico el efecto protector se implica por la actuación sobre un enzima reductor implicado en su metabolismo<sup>39</sup>.

El efecto protector del calcio puede depender de un genotipo para los receptores de la vitamina D, y por otro lado por efecto quelante de los ácidos biliares, neutralizando su efecto cancerígeno<sup>40</sup>.

La acción de los AINE se pretende explicar por reducir el contenido de prostaglandina en la mucosa del colon y recto<sup>41,42</sup>.

La acción de alcohol se justifica basándose en la hipótesis de que puede actuar estimulando la proliferación celular, activando procancerígenos intestinales e impedir la absorción de potenciales carcinógenos<sup>43</sup>, en tanto que el consumo de tabaco se justifica por la ingestión por vía digestiva de cancerígenos del humo del tabaco.

Se concluye de la revisión de los factores de la causalidad que, si bien se ha evidenciado en los estudios epidemiológicos factores de riesgo y factores protectores, tanto dietéticos, como de estilos de vida y genéticos, ninguno de ellos justifica una posible intervención preventiva individual o colectiva mas allá de la recomendación de una vida saludable: dieta equilibrada, baja en grasas por debajo del 20% de las calorías y ejercicio físico sin consumo de alcohol y sin hábito tabáquico, por cuanto que no existe una causalidad de suficiente fuerza, coherencia, consistencia, dosis efecto, ni plausibilidad que permita una intervención eficaz.

Puede recomendarse la administración diaria de AAS (de preferencia 80 mg) y de calcio para personas asintomáticas (prevención primaria) o intervenidas por pólipos-adenomas (prevención secundaria), especialmente a personas con alto riesgo de padecer CCR, valorando en todo caso los efectos individuales adversos potenciales de hemorragias en el tracto digestivo.

La evidente reducción de la incidencia en EE.UU. plantea que sería posible en España la intervención para un cambio de la tendencia, previsiblemente a través de la prevención secundaria, lo que ha sido objeto de una reciente revisión<sup>44</sup>.

#### Agradecimientos

Celina Equiza y Maribel Vidaurre, por el apoyo en la transcripción y preparación del manuscrito.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Clasificación internacional de Enfermedades. 9ª Revisión MC. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo (2ª ed) 1984.
2. DE VITA VT JR, HELLMAN S, ROSENBERG SA. Cancer Principles and Practice of Oncology. 4th Ed. Philadelphia: JB Lippincot Company, 1993; Vol 1 p. 941.
3. WHO. International Classification of Diseases of Oncology (ICD-O). Sc Ed. Geneva: World Health Organisation, 1990.
4. WHO-IARC. Cancer incidence in five Continents. Vol VII. Lyon: International Agency for Research of Cancer, 1997.
5. HILL AB. The environmental an disease: Asociation or causation? Proc Roy Soc Med 1965; 58: 295-300.
6. EVANS AS. Causation and Disease: a cronological journey. Am J Epidemiol 1978; 108: 249-257.
7. ROTHMAN KJ. Epidemiología moderna. Madrid: Ediciones Díaz Santos S.A., 1987.
8. JENICEK M. Epidemiología, la lógica de la medicina moderna. Barcelona: Masson, S.A., 1996.
9. FERLAY J, BRAY F, SANKILA R, PARKIN DM. EUCAN: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence in the European Union 1997, version 4.0. IARC Cancer Base No.4. Lyon: IARC Press, 1999. Limited version available from: URL: <http://www-dep.iarc.fr/eucan/eucan.htm>. Last update on 17/01/2002.
10. Registro de Cáncer de Navarra. Incidencia y mortalidad por cáncer en Navarra, 1993-1997. Tendencias en los últimos 25 años. ANALES Sis San Navarra 2001; 24: 339-362.
11. MARTINEZ C, SÁNCHEZ MJ. Registros de Cáncer de Población en los Países Europeos de lengua latina del Sur de Europa. Comunicación en XXVII Reunión del Grupo de Epidemiología y Registros de Cáncer de

- países de lengua latina. Nápoles, mayo 2002. [Poster nº 42].
12. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and End Results: colon and rectum cancer. [http://seer.cancer.gov/faststats/html/inc\\_colorectal.html](http://seer.cancer.gov/faststats/html/inc_colorectal.html).
  13. FERLAY J, BRAY F, PISANI P, PARKIN DM. GLOBOCAN 2000: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide, Version 1.0. IARC CancerBase No.5, Lyon, IARC Press, 2001. Limited version available from: URL: <http://www-dep.iarc.fr/globocan/globocan.htm>.
  14. LÓPEZ-ABENTE G, POLLÁN M, ESCOLAR A, ERREZOLA M, ABRAIRA V. Atlas de mortalidad por cáncer y otras causas en España 1978-1992. Madrid: Instituto de Salud de Carlos III. 2001.
  15. MICHELI A, MUGNO E, KROGH V, QUINN MJ, COLEMAN M, HAKULINEN T et al. Cancer prevalence in European registry areas. *Ann Oncol* 2002; 13: 840-865.
  16. MATZAKOS T, LAWRENCE SP, AHNEN DJ. Epidemiological and Risk factors for colorectal cancer. 2002 Up to Date. <http://www.uptodate.com>.
  17. National Cancer Institute. Colorectal Cancer Prevention. <http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/prevention/colorectal/healthprofessional>.
  18. COHEN AM, MINSKY BA, SCHILSKY RL. Cáncer de Colon. En: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 4<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: JB Lippincot Company, 1993; Vol 1 p. 929-979.
  19. PIGNONE MP, RICH M, TEATSCH S, BERG A, LORH K. Screening for colorectal cancer in Adults. Agency for Healthcare And Quality. Systematic Evidence Review. Pub nº 02-5003.
  20. RUSTGI AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and non polyposis sindrom En es. *Ngl J Med* 1994; 331: 1694-1700.
  21. SINGH PN, FRASER GE. Dietary risk factor for colon cancer in a low risk population. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 761-774.
  22. FUCHS CS, GIOVANNUCI EL, GOLDITZ GA, HUNTER DJ, STAMPFER MJ, ROSNER B et al. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *N Engl J Med* 1999; 340: 169-176.
  23. MICHELS KB, GIOVANNUCI EL, JOSHIPURA KJ, ROSNER BA, STAMPFER MJ, FUSCH CS et al. Prospective study of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 7740-7752.
  24. KNEKT P, HAKAMA M, JARVINEN R, PUKKALA E, HELIOVAARA H et al. Smoking and risk of colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998; 78: 136-139.
  25. BARON JA, SANDLER RS, HAILE RW, MANDEL JS, MOLT JA, GREENBERG ER. Folate intake, alcohol consumption, cigarette smoking and risk of colorectal adenoma. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 57-62.
  26. BOUTRON MC, FAIVRE J. Alcohol, tabaco and the adenoma carcinoma sequence: a case control study in Burgundy France. *Gastroenterology* 1993; 104 (4 Suppl): A-390.
  27. STURMER T, GLYNN RJ, LEE IM, MANSON JE, BURING JE, HENNEKENS CH et al. Aspirine use and colorectal cancer: post trial follow-up data from the Physician's Health Study. *Ann Intern Med* 1998; 128: 713-720.
  28. National Cancer Institute. Aspirin may reduce risk of colon polyps. <http://www.cancer.gov/clinicaltrials/results/aspirin0402>. Acceso: 04/09/2002.
  29. BOSTICK RM, POTTERS ID, MCKENZIE DR, SELLERS TA, KUSHI LH, STEINMETZ KA et al. Reduced risk of colon cancer with high intake of vitamin E: The Iowa Womens Health Study. *Cancer Res* 1993; 53: 4230-4237.
  30. PRITCHARD RS, BARON JA, GERHARDSSON DE VERDIER M. Dietary calcium, vitamina D and risk of colorectal cancer in Stockholm, Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 897-900.
  31. BARON JA, BEACH M, MANDEL JS, VAN STOLK RU, HAILE RW, SANDLER RS et al. The calcium Polyp Prevention Study: Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. *N Engl J Med* 1999; 340: 101-107.
  32. WINAWER SJ, ZAUBER AG, HO MN, O'BRIEN MJ, GOTTLIEB LS, STERNBERG SS et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Work group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1977-1981.
  33. MANDEL JS, CHURCH TR, BOND JH, EDERER F, GEISSER MS, MONGIN SJ et al. The effect of fecal occult-blood screening on the incidence of colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 343: 1603-1607.
  34. MAROTOMI M, GUILLEM JG, LOGERFO P, WEINSTEIN IB. Production of diacylglycerol, an activator of protein Kinase C, by human intestinal microflora. *Cancer Res* 1990; 50: 3595-3599.
  35. AUGUSTSSON K, SKOG K, JAGERSTAD M, DICKMAN PW, STEINECK G. Dietary heterocyclic amines and cancer of the colon, rectum, bladder, and kidney: a population-based study. *Lancet* 1999; 353: 703-707.

36. FORMAN D. Meat and cancer: a relation in search of a mechanism. *Lancet* 1999; 353: 686-687.
37. LACOLES LR. Fiber and colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 7: 747-760.
38. HOWE GR, BENITO E, CASTELLETO R, CORNEE J, ESTEVE J, GALLAGHER RP et al. Dietary intake of fiber and decreased risk of cancers of the colon and rectum: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1887-1896.
39. GIOVANNUCCI E, STAMPFER MJ, COLDITZ GA, HUNTER DJ, FUCHS C, ROSNER BA et al. Multivitamin use, folate, and colon cancer in women in the Nurse's Health Study. *Ann Intern Med* 1998; 129: 517-524.
40. WARGOVICH MJ, ENG VW, NEWMARK HL, BRUCE WR. Calcium ameliorates the toxic effect of deoxycholic acid on colonic epithelium. *Carcinogenesis* 1983; 4: 1205-1207.
41. EARNEST DL, HIXSON LJ, FENNERTY MB. Inhibition of prostaglandin synthesis: potential for chemoprevention of human colon cancer. *Cancer Bull* 1991; 43: 561-568.
42. EARNEST DL, HIXSON LJ, ALBERTS DS. Piroxicam and other cyclooxygenase inhibitors: potential for cancer chemoprevention. *J Cell Biochem* 1992; (Supl.) 161: 156-166.
43. KUNE GA, VITETLA L. Alcohol consumption and the etiology of colorectal cancer: a review of the scientific evidence from 1957 to 1991. *Nutr Cancer* 1992; 18: 97-111.
44. VIÑES JJ, ARDANAZ E, ARRAZOLA A, GAMINDE I. Epidemiología clínica del cáncer colorrectal: la detección precoz. *Cir Esp* 2003; 73: 2-8.

