

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

FACULTAD DE MEDICINA



GRADO EN MEDICINA

Curso 2014/2015

**“Tendencia de mortalidad del cáncer colorrectal en
España y Aragón desde el año 2.000 hasta el año
2.012”**

Autora:

Rebeca Madrigal Sánchez

Tutores:

Dra. Milagros Bernal Pérez

Dr. Juan José Sebastián Domingo

ÍNDICE

PÁGINAS

- AGRADECIMIENTOS	
- RESUMEN	
- INTRODUCCIÓN	1
○ CÁNCER: PROBLEMA DE SALUD DE PRIMER ORDEN	
○ CÁNCER COLORRECTAL	
○ JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO	
- MATERIAL Y MÉTODOS	12
- RESULTADOS	15
○ CÁNCER DE COLON Y RECTO EN ESPAÑA	
○ CÁNCER DE COLON Y RECTO EN ARAGÓN	
○ COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN ESPAÑA Y ARAGÓN	
- DISCUSIÓN	19
- CONCLUSIONES	26
- ANEXOS: TABLAS	
- ANEXOS: FIGURAS	
- BIBLIOGRAFÍA	

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Milagros Bernal, jefe de servicio de medicina preventiva del Hospital Clínico Lozano Blesa, a quien debo la posibilidad de realizar esta obra, sabiendo orientarme en la realización de la misma, brindándome su apoyo y confianza en todo momento.

Al Dr. Juan José Sebastián, jefe del servicio de digestivo del Hospital Royo Villanova, por haber accedido a ayudarme en este proyecto. Sin su trabajo, dedicación e interés por el mismo, este trabajo nunca habría cobrado esta forma final.

A los profesores de la Universidad de Medicina de Zaragoza por otorgarme sabiduría, conocimiento y capacidad de entender la gran responsabilidad y sacrificio que significa la carrera de Medicina.

A mis padres y mis hermanos, por iluminar mi alma cuando lo he necesitado, por darme su fuerza, cariño y apoyo de forma constante.

Y a todas las personas, compañeros y amigos, que de una manera u otra me impulsaron a seguir hacia delante y a luchar por los objetivos trazados.

“Tendencia de mortalidad del cáncer colorrectal en España y Aragón desde el año 2.000 hasta el año 2.012”

Resumen

Introducción: Las tasas de mortalidad del cáncer colorrectal (CCR) parecen estar aumentando. Para investigar este hecho hemos analizado las tasas de mortalidad en España y Aragón entre 2.000 y 2.012. **Métodos:** Hemos calculado las tasas de mortalidad del cáncer de colon y recto, así como la tendencia por el método de Joinpoint. **Resultados:** Se observa un porcentaje anual de cambio (APC) del cáncer de colon de 1,15 en España y 1,55 en Aragón, ambos estadísticamente significativos, y el aumento es más acusado en hombres que en mujeres. En cambio, el cáncer de recto aumenta en España, con un APC 0,86, pero disminuye en Aragón (APC -1,55), aunque no es estadísticamente significativo. **Conclusiones:** La mortalidad del CCR en España está aumentando, en contraposición con otros países desarrollados como Estados Unidos. Es recomendable seguir vigilando la tendencia de mortalidad, implementar medidas de prevención primaria y no retrasar la implantación de pruebas cribado en aquellas comunidades donde todavía no está en marcha.

Palabras clave: neoplasia de colon; tendencia; mortalidad; epidemiología.

“Tendency of mortality the colorectal cancer in Spain and Aragón since 2.000 until the year 2.012”

Abstract

Background: The rate of colorectal cancer mortality appear to be increasing. In order to investigate trends in colorectal cancer mortality rates we analyzed data between 2.002 and 2.012 in Aragón and Spain. **Methods:** We Calculated mortality rates of colon and rectal cancer, and the tendency by the method of Joinpoint. **Results:** The analysis found an annual percentage of change (APC) in colon cancer of 1,15 in Spain and 1,55 in Aragón, both statistically significant. Instead rectal cancer increases in Spain with 0.86 APC and decreased in Aragon with -1,51 APC, although not statistically significant. **Conclusions:** The trend of mortality significant increase of colon cancer in Spain, as opposed to other developed countries as the United States. We suggest follow monitoring of cancer mortality, raise primary prevention measures and the implementation of screening test in Communities where already it is not running.

Key words: colonic neoplasm; tendency; mortality; epidemiology.

INTRODUCCIÓN

CÁNCER: PROBLEMA DE SALUD DE PRIMER ORDEN.

El cáncer es un amplio grupo de enfermedades que pueden afectar a cualquier parte del organismo. Su característica principal es la multiplicación rápida de células anormales que se extienden más allá de sus límites habituales, pudiendo invadir partes adyacentes del cuerpo o propagarse a otros órganos, produciendo metástasis. ¹

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo. En 2.012 causó 8,2 millones de defunciones, representando la segunda causa de muerte, por detrás de las enfermedades cardiovasculares. Es, por tanto, un problema de salud prioritario. Se prevé que, a nivel mundial, la mortalidad por cáncer aumentará un 45% entre 2.007 y 2.030, debido, en parte, al crecimiento demográfico y al envejecimiento de la población. Se estima que, durante ese mismo periodo, el número de casos nuevos de cáncer aumentará de 11,3 millones en 2.007 a 15,5 millones en 2.030. ²

En España, según la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), el número de defunciones por cáncer en 2.012 fue de 102.762 casos (3/4 partes mayores de 65 años. La predicción para 2.015 es de 108.390 muertes por cáncer en España, con un crecimiento mayor para la población de más de 65 años. Por sexos, la mortalidad por cáncer es mayor en hombres que en mujeres. ³

Según los datos publicados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) el 31 de enero de 2.014, en el año 2.012 los tumores fueron la segunda causa de muerte en ambos sexos, por detrás de las enfermedades del sistema circulatorio. Por sexo, los tumores fueron la primera causa de muerte en los hombres y la segunda en las mujeres. ⁴

En la actualidad, tener cáncer no implica una sentencia de muerte, ya que un porcentaje alto es curable con un diagnóstico oportuno y tratamiento adecuado; por eso, es imprescindible que los gobiernos cuenten con programas de salud pública enfocados a la detección temprana. Además, es primordial asegurar el tratamiento y un trato humanitario para los pacientes en fase terminal, por medio de cuidados paliativos como atención médica y fortalecimiento de redes de apoyo, así como tratamientos físicos, psicológicos e, incluso, de tipo espiritual, con la finalidad de dar una mejor calidad de vida a la población en la última fase de la enfermedad.⁵

CÁNCER COLORRECTAL.

Según los datos de GLOBOCAN, en 2012 se produjeron 694.000 muertes por cáncer colorrectal en el mundo, 374.000 en hombres y 320.000 en mujeres. El cáncer colorrectal (CCR), a nivel mundial, es el tercer cáncer más común en los hombres, después del cáncer de pulmón y de próstata, y la segunda en mujeres, después del cáncer de mama. Es el cáncer con mayor incidencia y el segundo con mayor mortalidad en ambos sexos, después del cáncer de pulmón. Casi el 55% de los casos ocurren en las regiones más desarrolladas. Existe una gran variabilidad geográfica en la incidencia en todo el mundo. Los patrones geográficos son muy similares en hombres y mujeres y las tasas de incidencia varían hasta diez veces en ambos sexos en todo el mundo. Las tasas de incidencia más altas están en Australia y Nueva Zelanda, y las más bajas en el África Occidental. Respecto a la mortalidad, hay menos variabilidad en todo el mundo: seis veces en los hombres frente a cuatro en las mujeres. Las tasas de mortalidad más altas en ambos sexos se dan en Europa Central y Oriental, y las más bajas, en el África Occidental.⁶ (Figura.1)

Aunque las tasas de incidencia son menores en las regiones menos desarrolladas del mundo, en éstas existe una mayor mortalidad, reflejando una peor supervivencia en estas regiones, por los menores recursos sanitarios disponibles.

En España, en 2012 se produjeron 14.700 muertes por cáncer colorrectal: 8.742 en hombres y 5.958 en mujeres. Es el cáncer con mayor incidencia y el segundo con mayor mortalidad en ambos sexos, después del cáncer de pulmón. En hombres es la segunda causa de muerte por cáncer, después del cáncer de pulmón. También lo es en las mujeres, después del cáncer de mama.³

La incidencia y mortalidad en España son sustancialmente menores que las de los países del norte de Europa. Nuestras tasas están por debajo de las tasas promedio de Europa, pero con una mortalidad superior a la de Francia, Italia y Reino Unido, y con una tendencia temporal en aumento.⁷

En Europa hay una variación de la tasa de incidencia de hasta cinco veces, siendo las tasas más bajas en la Península balcánica: Bosnia Herzegovina, Grecia y Albania. Las tasas más elevadas se dan en los países de Europa Central: Eslovaquia, Hungría y República Checa, en los hombres, y en Noruega, Dinamarca y los Países Bajos, en las mujeres. La mortalidad suele seguir los patrones geográficos que se han destacado en las tasas de incidencia, aunque es alta también en algunos países con tasas relativamente bajas de incidencia, como Moldavia, Rusia, Montenegro, Polonia y Lituania. En la Unión Europea, de forma global, las tasas más bajas de mortalidad corresponden a Grecia, Finlandia y Suecia, y las más altas a Dinamarca, Luxemburgo y Alemania.⁸

La variabilidad de la mortalidad en España, por comunidades, es muy baja y similar en ambos sexos. Existe un cierto patrón norte-sur, siendo más evidente en los hombres.⁹ (Figura. 2).

La incidencia del CCR se dispara a partir de los 50 años y la edad media de presentación es 69 años, pero no hay que olvidar que también puede aparecer en personas más jóvenes, sobre todo en las formas hereditarias. La forma más frecuente es el de tipo esporádico (70%), mientras que una pequeña proporción de ellos corresponde a formas con historia familiar (25%) y hereditaria (5%) como son síndrome de Lynch (2-5%), poliposis adenomatosa familiar (PAF; menos del 1%) y síndromes de poliposis hamartomatosa (0,1%).¹⁰ Por tanto, la mayoría del CCR proviene de pólipos,

refiriéndonos con este término a una masa circunscrita que protruye en la luz intestinal, tratándose de lesiones premalignas con capacidad de transformación en adenocarcinomas. La secuencia adenoma-carcinoma tiene un periodo de latencia de alrededor de 10 años desde que aparece el pólipo, lo que permite tener un margen de tiempo de unos 10 años para la prevención. Según los datos de cribado utilizando colonoscopia, la prevalencia de los pólipos adenomatosos está en el rango de 18 a 36%.¹¹

En el estudio microscópico, el adenocarcinoma es el tipo histológico más frecuente (90-95%), seguido de la variante adenocarcinoma coloide o mucinoso (10%). Otros tipos histológicos, como el carcinoma epidermoide, tumores carcinoides, sarcomas, melanomas o linfomas, son excepcionales.¹² En nuestro estudio no los hemos diferenciado según el tipo histológico.

Los tumores de colon y recto suelen analizarse conjuntamente. Sin embargo, la distribución anatómica del CCR varía en las series estudiadas, siendo útil estudiarlas por separado: ano, recto, región rectosigmoide y cáncer de colon. La localización de los tumores se distribuye según la siguiente frecuencia: colon ascendente y ciego (25%), sigmoide (25%), recto (20%), colon transverso (15%), rectosigma (10%) y colon descendente (5%)¹³ (Figura 3.)

Se estima que, en el momento del diagnóstico, el 80% de los tumores serán potencialmente curable; de éstos, el 40% desarrollará recidivas locales o a distancia, el 20% de éstas serán resecables, y la probabilidad de resección curativa será directamente proporcional al tiempo de detección de ésta. En cualquier caso, y de manera global, la mitad de los pacientes con carcinomas de colon y recto vivirá más de 5 años, la recidiva la causa de la mayoría de las defunciones tras la cirugía con intención curativa.¹⁴

El riesgo de CCR varía de un país a otro, e incluso dentro de un mismo país, y también varía entre los individuos según su dieta, estilo de vida y factores hereditarios. Como ya hemos dicho, la mayoría de los CCR son esporádicos y, aunque se desconoce la causa exacta, existen factores de riesgo y factores protectores:

La edad las probabilidades aumentan significativamente después de los 50 años de edad. Como hemos dicho anteriormente, una historia familiar de cáncer de colorrectal está relacionada con un aumento del riesgo de desarrollar este tipo de cáncer. Si un familiar de primer grado tiene cáncer de colon, el riesgo de padecerla aumenta hasta tres veces más¹⁵.

La evidencia de que la fibra vegetal de la dieta ejerce un efecto protector, ha sido considerada en varios estudios caso-control para todas las localizaciones tumorales del CCR en ambos sexos, en especial la fibra de celulosa y el salvado de cereales¹⁶. Sin embargo, 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. El mecanismo de actuación de la fibra vegetal se considera que 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 fecal¹⁷. Otro mecanismo de actuación de la fibra sería combinarse con los ácidos biliares, aumentar la masa fecal por reabsorción de agua a la luz del colon, produciendo una rápida excreción de ácidos biliares y reduciendo el tiempo de inducción de los cancerígenos en sigma y recto¹⁸.

El consumo alto en grasas/colesterol incrementa el riesgo de recidiva de adenoma en polipectomizados 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 CCR¹⁹.

También ha merecido atención la preparación de alimentos, pudiendo tenerse en cuenta que el cocinado de carnes y pescados puede dar origen a carcinógenos, así como a la formación de aminas heterocíclicas, contribuyendo al riesgo de CCR^{20,21}.

En cuanto a los estilos de vida, el consumo de alcohol y el hábito tabáquico se asocian al incremento del CCR y la actividad física se manifiesta como factor protector.

El consumo de tabaco, basándose en períodos de inducción muy largos de 20 a 35 años o más y en las personas “grandes fumadores”, es un factor de riesgo para el CCR, encontrándose un incremento de la incidencia del 50% en Estados Unidos o del 57% en Finlandia^{22,23}. Lo que sugiere la intervención de los cancerígenos del tabaco en la secuencia adenoma-carcinoma²⁴.

En relación con el consumo de alcohol existe una asociación de carácter débil con la incidencia de grandes adenomas colorrectales. La acción de alcohol se justifica basándose en la hipótesis de que puede actuar estimulando la proliferación celular, activando procancerígenos intestinales²⁵.

La actividad física se manifiesta como factor protector del CCR; 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 alcohol²⁶.

La administración de ácido acetil salicílico y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en enfermos con patología inflamatoria intestinal se han manifestado en algunos estudios, no en todos, como protectores del desarrollo de CCR. Reduciéndose en un 40% la mortalidad por CCR en personas con consumo habitual en el caso de la aspirina²⁷. La acción de los AINE se pretende explicar por reducir el contenido de prostaglandina en la mucosa del colon y recto^{28,29}.

Cuando se utilizaba la terapia hormonal sustitutiva manifestó un descenso del riesgo del CCR de entre el 20% y 34% en las mujeres con tratamiento continuo, desapareciendo el efecto a los cinco años de abandonar la terapia³⁰.

La administración de suplemento de calcio se ha manifestado como factor protector solamente para los cánceres distales³¹. Las dosis superiores de 3.000 mg/día de calcio aparece de forma discreta como quimioprevención de recidivas de adenomas³². 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 cancerígeno³³.

La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn se asocian con displasia y lesiones malignas. El riesgo de que se desarrolle el proceso maligno se correlaciona con la duración de la enfermedad.

El CCR es una entidad susceptible de cribado, dado que constituye un problema de salud importante por su elevada incidencia y morbimortalidad asociada, se conoce su historia natural, se dispone de pruebas de cribado que permiten detectar la enfermedad en las fases iniciales, y el tratamiento es más efectivo cuando la lesión se diagnostica en un estadio temprano (Condiciones de Frame y Carlson). El objetivo del cribado del CCR es reducir la incidencia (mediante la detección precoz y la resección de las lesiones precursoras, fundamentalmente el adenoma) y la mortalidad por esta causa. Consiste en la realización de una serie de exploraciones diagnósticas en individuos asintomáticos. En la actualidad se dispone distintas pruebas:³⁴

- **Prueba de detección de sangre oculta en heces (SOH):** La primera prueba de detección de SOH fue Hemocult II® (detecta a partir de 600 µg Hb/g de heces) en el año 1970. Más tarde, en 1988, se diseñó Hemocult Sensa® con la finalidad de ofrecer una mayor sensibilidad (detecta a partir de 300 µg Hb/g de heces) y mejorar la reproducibilidad. Ambas se basan en la oxidación del guayaco (SOHg). Como alternativa a estos métodos químicos, en los últimos años se han introducido los métodos inmunológicos (SOHi) que tienen como diana la molécula de hemoglobina humana (detectan entre 20 y 300 µg Hb/g de heces) y no requieren restricciones dietéticas en los días previos ni durante la realización de las pruebas.
- **Análisis del ADN fecal:** mediante el cual es posible identificar alteraciones moleculares presentes en las células de los adenomas y CCR. Poco utilizado por el elevado coste y la peor relación-coste efectividad.
- **Sigmoidoscopia:** La sigmoidoscopia flexible se realiza con un endoscopio que permite examinar la superficie mucosa hasta 60 cm del margen anal (recto, colon sigmoide y parte del colon descendente). Esta exploración se realiza tras la limpieza del colon con un enema o la administración de laxantes, y sin necesidad

de sedación. Un resultado positivo (se detectan adenomas) obliga a efectuar un examen completo del colon mediante colonoscopia. En nuestro país no se utiliza.

- **Enema opaco:** El enema de bario con doble contraste es una prueba radiológica que consiste en la administración de bario y aire a presión en el colon. Esta exploración se realiza previo lavado del colon, con un enema o administración de laxantes, y sin necesidad de sedación. Habitualmente, permite la visualización completa del colon. Ante un resultado positivo se requiere un examen completo del colon mediante colonoscopia.
- **Colonoscopia:** Se realiza con un endoscopio que permite examinar la superficie mucosa de la totalidad del colon. Para considerarla completa debe llegar al ciego (visualización de la válvula ileocecal o del orificio apendicular), hecho que se consigue en el 80-95% de las exploraciones. La colonoscopia se debe realizar bajo sedación, utilizando fármacos intravenosos. Requiere seguir una dieta baja en residuos los días previos a la exploración y limpieza anterógrada del colon, mediante la administración de laxantes e ingesta abundante de agua. Se debe efectuar una exploración minuciosa durante la retirada del endoscopio.
- **Colonografía por tomografía computada o colonoscopia virtual:** Consiste en la obtención de imágenes tomográficas tras la insuflación del colon con aire o dióxido de carbono, y su posterior reconstrucción por ordenador en 2 o 3 D (dimensiones). La prueba requiere la misma preparación que para la colonoscopia, pero sin necesidad de sedación. En la actualidad se está evaluando la eficacia de realizar la colonografía TC sin limpieza del colon y con marcaje fecal mediante contraste oral. Si el resultado es positivo, si se detectan adenomas, es preceptivo realizar una colonoscopia, idealmente el mismo día o el posterior, para evitar una nueva preparación intestinal.

Según la última actualización, de 2009, de la Guía de Práctica Clínica en Prevención de cáncer colorrectal de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), el cribado debe realizarse ajustándose al riesgo de la población: ³⁵

- **Población de riesgo medio:**

- Individuos de edad ≥ 50 años sin factores de riesgo adicionales: Se recomienda el cribado de CCR mediante detección de sangre oculta en heces anual o bienal y/o sigmoidoscopia cada 5 años, o colonoscopia cada 10 años.

- **Población de alto riesgo:**

- Si la persona tiene dos o más familiares de primer grado (padre, hermano, hijo) con cáncer o pólipos, o bien uno solo, pero que lo sufrió antes de los 60 años, se debería hacer una colonoscopia cada 5 años desde los 40 de edad, o desde una edad 10 años menor que la del familiar con cáncer cuando éste se detectó y cada 5 años.
- Si la persona tiene dos o más familiares de segundo grado (abuelos, tíos y sobrinos) con cáncer o pólipos, o uno solo de primer grado pero que lo sufrió después de los 60 años, se hará el cribado como en las personas de riesgo medio (sin antecedentes familiares), pero empezando a los 40 años, y cada 10 años.
- Si la persona tiene un solo familiar de segundo grado o familiares de tercer grado (bisabuelos y primos) con cáncer o pólipos, se hará el cribado como en las personas de riesgo medio (inicio a los 50 años, y cada 10 años).
- Si se trata de una familia con poliposis o cáncer colorrectal hereditario, o de un paciente con colitis ulcerosa o con enfermedad de Crohn de larga evolución, debe ser estudiada por el digestólogo y seguir recomendaciones especiales de cribado.

La implantación del cribado del CCR en España es todavía escasa y está condicionada por la baja aceptación de las recomendaciones por los propios usuarios, por la sobrecarga de trabajo que supone a los profesionales implicados y por la mayor o menor concienciación de las autoridades sanitarias al respecto. Sin embargo, cada vez hay un mayor consenso acerca de la necesidad de avanzar hacia la implantación de las recomendaciones de cribado poblacional del CCR, aunque hoy por hoy se realiza de manera descoordinada y más lenta de lo deseable.

El Ministerio de Sanidad y las Comunidades Autónomas acordaron, en 2.009, que en 2.015 la cobertura de la técnica preventiva de detección de cáncer de colon alcanzaría el 50% de la población diana, es decir, a cinco millones de personas de entre los 50 y los 69 años.³⁶ La implantación de programas de cribado con SOH comenzó en Cataluña en el año 2.000, en Hospitalet de Llobregat. Le siguieron Valencia, en 2.005, y Murcia, en 2.006. En España, a finales del 2.014, había once Comunidades Autónomas con programas de cribado implantados, dos con programas piloto, tres que han iniciado este año el programa piloto y una que no tiene ningún programa instaurado. Por tanto, había seis Comunidades Autónomas (Andalucía, Asturias, Baleares, Castilla-La Mancha, Extremadura y Madrid) que no contaban con un programa establecido de cribado³⁷. (Figura.4) En nuestra Comunidad, Aragón, el cribado poblacional está en plena fase de implantación.

El cribado del CCR es más coste-efectivo que muchas otras intervenciones sanitarias realizadas de forma rutinaria, ya que, si la enfermedad se detecta en una etapa temprana, puede proporcionarse un tratamiento eficaz, reducir los costes sanitarios y la morbi-mortalidad por el mismo, lo cual recomienda avanzar en el desarrollo de programas poblacionales de cribado de cáncer de colon.

JUSTIFICACIÓN:

En los últimos años, se está produciendo un aumento aparente de la incidencia de cáncer CCR en nuestro país, al implantarse pruebas de cribado de dicha enfermedad. Ello nos ha llevado a realizar este estudio para analizar, la tendencia de mortalidad del cáncer colorrectal en los últimos años. Además, podremos comprobar si las tendencias de estudios anteriores se están confirmando o no.

El **OBJETIVO** de este estudio es analizar la tendencia de la mortalidad por cáncer de colon, recto, porción recto-sigmoidea y ano en hombres y mujeres en España y Aragón, entre los años 2.000 – 2.012.

Como **objetivos secundarios** pretendemos analizar los factores de riesgo conocidos para los cánceres objeto de estudio y contribuir a la toma de decisiones en cuanto a la implantación de estrategias de prevención, tanto primarias como secundarias, actualmente disponibles y efectivas para el cáncer, dirigidas a las poblaciones que están en mayor riesgo de sufrir estos tipos específicos de cáncer.

MATERIAL Y MÉTODOS

Los datos se han obtenido del apartado de Defunciones según la Causa de Muerte de la página del Instituto Nacional de Estadística (INE)⁴, que proporciona información anual sobre los fallecimientos ocurridos dentro del territorio nacional según causa de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE) de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Es un sistema de clasificación que codifica según la localización anatómica.

La codificación del cáncer colorrectal según la décima edición (CIE-10) corresponde con los siguientes: tumor maligno de colon C18 y tumor maligno de recto, porción rectosigmoidea y del ano C19-C21 (Tabla 1.), que se corresponden con los códigos 153 y 154 de la novena edición³⁸.

El criterio de inclusión ha sido el lugar de residencia y la causa de muerte, es decir, se analizan todas las defunciones por cáncer de colon, recto, porción rectosigmoidea y ano por sexos de España y Aragón durante los años del período estudiado.

Las tasas de mortalidad de España por cáncer colorrectal por sexo entre los años 2.000 y 2.012 han sido obtenidas directamente de las estadísticas oficiales que recoge anualmente el INE, viene dado en tasas de incidencia ajustadas por 100.000 habitantes para cada grupo de edad.

La tasa de mortalidad de Aragón por cáncer colorrectal ha sido calculada a partir de los datos recogidos en el INE de las defunciones por cáncer colorrectal en Aragón desde 2.000 a 2.012 por sexos y los datos demográficos de la población de Aragón por sexos para dichos años. Con estos datos hemos calculado la tasa de mortalidad por cada 100.000 habitantes.

El método utilizado para la estimación de la tendencia de mortalidad por cáncer colorrectal entre los años 2.000 y 2.012 ha sido *el software* estadístico “Joinpoint”, que utiliza el análisis de regresión de puntos de inflexión para analizar la tendencia del cáncer. Por tanto permite observar la tendencia de esta enfermedad a partir de las tasas

de incidencia en un periodo de tiempo. Elige los mejores puntos de fijación (los "joinpoints") donde cada punto de intersección informa de un cambio significativo de tendencia. El análisis comienza con el número mínimo de puntos de intersección (por ejemplo, 0 joinpoints, que es una línea recta, en una escala logarítmica), y comprueba si hay más "joinpoints" que sean estadísticamente significativos y deban ser añadidos al modelo.³⁹

Así el *software* permite la visualización de un gráfico para cada modelo de puntos de intersección. Utiliza como test de significación el Modelo Monte Carlo. Proporciona también el porcentaje anual estimado de cambio (APC) que se calcula para cada una de las tendencias por medio de modelos lineales generalizados, asumiendo una distribución de Poisson.

El propósito de regresión de puntos de intersección es doble, en primer lugar, es útil para detectar puntos en momento en el que se producen cambios significativos en las tendencias. En segundo lugar, se puede estimar la magnitud de los cambios observados en cada intervalo. Estas son las ventajas que tiene sobre cualquier programa en el estudio de la tendencia del cáncer.

El Software "Joinpoint" es el método utilizado por el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos y se proporciona gratuitamente en su página web. (<http://srab.cancer.gov/joinpoint/>).⁴⁰

Para la recuperación de artículos científicos utilizados en la revisión bibliográfica se ha buscado en la base de datos Medline de Pubmed (www.pubmed.gov). Utilizando los términos o descriptores MeSH (Medical Subject Headings):

- Colonic neoplasms
- Epidemiology
- Mortality
- Tendency (éste último no es un descriptor MeSH)

La relación entre los diferentes términos MeSH utilizados se ha realizado con los operadores booleanos AND, OR y NOT.

A su vez los límites han sido los tipos de artículos limitándolo a revisiones, metaanálisis, ensayos clínicos aleatorizados o guías de práctica clínica. De la misma manera se han procurado, siempre que ha sido posible, contar con un texto completo gratuito. Finalmente el límite de años de publicación han sido los comprendidos en el estudio, es decir, de 2.000 a 2.012.

RESULTADOS

CÁNCER DE COLON Y RECTO EN ESPAÑA:

Las tasas de mortalidad anuales en el cáncer de colon en España han pasado de 21,78 en el año 2000 a 25,33 en 2011. Las de cáncer de recto de 6,92 en 2007 a 8,2 en 2012.

Las tasas más elevadas en cáncer de colon han sido en hombres siendo 30,08 en 2012, y la tasa más baja en cáncer de colon se da en mujeres siendo 19,17 en 2006 (Tabla.2).

En el cáncer de recto ocurre lo mismo: la tasa más alta se da en hombres, siendo 10,51 en 2012 y la más baja se da en mujeres siendo 5,07 en 2007 (Tabla.3).

Además, se ha estudiado la tendencia de mortalidad de cáncer de colon y recto en España.

Cáncer de colon en España:

En el total de casos de cáncer de colon se ha visto un aumento estadísticamente significativo (ES) con un APC de 1,15 (IC: 0,75-1,57) (Figura 4.). En la gráfica con 1 *Joinpoints* se observa un segmento de 2000-2007 un descenso no significativo; sin embargo el segundo segmento de 2007 a 2012 existe un incremento significativo, con un APC de 2,36 (Figura 5.).

En el caso de los hombres también hay un incremento ES con un APC de 1,68 (IC: 1,13-2,23) (Figura 6.). En las gráficas con 1 y 2 *Joinpoints* se observa un ascenso de 2005 a 2012 con un APC de 2,52 y 2,6, respectivamente. (Figura 7.).

En mujeres hay aumento significativo, con un APC de 0,49 (IC: 0,14-0,82) (Figura 8.). En la gráfica con 1 *Joinpoint* se puede ver un incremento ES en el segundo segmento de 2006 a 2012 con un APC de 1,15 (Figura 9.).

Cáncer de recto en España:

En el total de casos se ha visto un aumento significativo con un APC de 0,86 (IC: 0,15-1,57) (Figura 10.). La gráfica con 2 *Joinpoints* muestra un descenso no significativo en el

primer segmento de 2000-2008 y un incremento ES en el segundo segmento de 2008-2012 con un APC de 4,09 (Figura 11.).

En el caso de los hombres también se puede ver un aumento estadísticamente significativo, con un APC de 1,26 (IC: 0,58-1,92) (Figura 12.). Las gráficas con 1 y 2 *Joinpoints* nos muestran un incremento en el periodo de 2008 a 2012, con un APC de 4,39 y 4,55, respectivamente, ES (Figura 13.).

Sin embargo, en el caso de las mujeres existe un incremento no estadísticamente significativo, con un APC de 0,19 (Figura 14.). El único dato ES en las mujeres se encuentra en la gráfica con 2 *Joinpoints*, en el segmento entre 2007 y 2012, con un APC de 3,60 (Figura 15.).

Por tanto, en colon se observa un aumento ES, tanto en hombres como en mujeres con un APC de 1,68 y 0,49, respectivamente, que demuestra un aumento significativo del cáncer de colon en España. Sin embargo, el cáncer del recto evoluciona de una manera diferente en ambos sexos, con un aumento significativo en hombres con un APC de 1,26, pero no significativo en el caso de las mujeres, con un ACP de 0,19.

CÁNCER DE COLON Y RECTO EN ARAGÓN:

Las tasas de mortalidad anuales en el cáncer de colon en Aragón han aumentado de 24,48, en el año 2004, a 31,49 en 2011. En cáncer de recto, de 7,27 en 2010 a 10,91 en 2001.

Las tasas más elevadas en cáncer de colon se han encontrado en hombres, siendo 36,76 en 2012. La tasa más baja en cáncer de colon se da en mujeres, siendo 21,03 en 2000 (Tabla.4).

En el cáncer de recto ocurre lo mismo: la tasa más alta se da en hombres siendo 14,00 en 2001, y la más baja se da en mujeres siendo 5,14 en 2008 (Tabla.5).

Además, también se ha estudiado la tendencia de mortalidad tanto del cáncer de colon como de recto.

Cáncer de colon en Aragón:

En el total de casos de cáncer de colon se ha visto un aumento significativo, con un APC de 1,55 (IC: 0,66-2,43) (Figura 16.). En todas las gráficas de *Joinpoint* se observa un incremento en el segmento de 2008-2012, siendo sólo significativo en la gráfica con 3 *Joinpoints*, con un APC de 4,48 (Figura 17.).

En el caso de los hombres, también hay un incremento ES, con un APC de 2,12 (IC: 0,74-3,51) (Figura 18.), aumentando también en todas las gráficas en el segmento 2008-2012, pero siendo ES solo en la de 3 *Joinpoints*, con un APC de 5,77 (Figura 19.).

En mujeres no se observa ningún dato ES, aunque hay un incremento con un APC de 0,86 (IC: 0,34-2,07) (Figura 20).

Cáncer de recto en Aragón:

En el total de casos se ha visto un descenso no ES, con un APC de -1,51 (IC: -3,32-0,33) (Figura 21.). La gráfica con 3 *Joinpoints* nos muestra datos significativos en tres segmentos: segundo segmento de 2002-2007, con un descenso con un APC de -1,83; tercer segmento de 2007-2010, con un descenso más acusado, con un APC de -6,84; por último, un cuarto segmento de 2010-2012, con un gran aumento, con una APC de 12,37 (Figura 22.)

En el caso de los hombres, también se puede ver un descenso no ES con un APC de -0,9 (IC: -3,37- -1,56) (Figura 23.). El único dato significativo se observa en la gráfica con 2 *Joinpoints* en el segmento de 2002-2010, con un descenso con APC de -4,26 (Figura 24.).

Y en el caso de las mujeres, el descenso tampoco es ES, con un APC de -2,05 (Figura 25.).

Por tanto, en el cáncer de colon en Aragón se observa un aumento ES tanto en casos totales como en hombres con un APC de 1,55 y 2,12, respectivamente; sin embargo, en mujeres, el aumento no es ES. En el cáncer de recto en Aragón, en todos grupos hay un descenso no ES, si bien, tanto en casos totales como en hombres hay un descenso significativo en el periodo de 2002-2010, suponiendo un cambio de tendencia hacia el aumento a partir del año 2010.

COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS OBTENIDOS EN ESPAÑA Y ARAGÓN

En España, se observa que la tendencia de mortalidad por cáncer de colon está aumentando en ambos sexos; sin embargo, en Aragón, el aumento en las mujeres no es ES. Además, hay que destacar que el aumento es ligeramente más acusado en Aragón que en España, y mayor en hombres que en mujeres.

Respecto al cáncer de recto, se observa un gran diferencia entre España y Aragón, ya que en España muestra un ligero aumento de la tendencia de mortalidad mientras que en Aragón hay un descenso en todos, aunque no es ES.

DISCUSIÓN

Los datos de la presente investigación, realizada a nivel de Aragón y de España, han revelado un aumento en la tendencia de mortalidad por cáncer de colon en ambos sexos, entre 2.000 y 2.012. Esto concuerda con los datos de otros estudios españoles revisados⁴¹. Cabe destacar que el aumento es ligeramente más acusado en Aragón (APC 1,55) que en España (APC 1,15).

Sin embargo, los datos son muy diferentes en España y Aragón para la tendencia de mortalidad por cáncer de recto: en España se observa un aumento de la mortalidad (APC 0,86) por el mismo, mientras que en Aragón se aprecia un descenso (APC -1,55), aunque no es ES. Con todo, la tendencia de mortalidad por cáncer de recto es confusa, puesto que los datos de los estudios españoles revisados revelan que en algunos aumenta, en otros disminuye y, en otros, la tendencia es estable.

A pesar de esta diferencia en la tendencia de la mortalidad en el cáncer de recto, en ambas poblaciones existe un gran aumento de la mortalidad en los últimos años estudiados, en España con un APC de 4,09, y en Aragón con un APC de 12,37, entre 2.010 y 2.012.

Gracias al software utilizado, podemos establecer diferentes periodos con sus correspondientes puntos de corte. Se observa que los APC más elevados se encuentran en los últimos años de estudio, tanto en colon como en recto. Esto nos hace suponer que estos cambios se están produciendo de una manera más frecuente también en el momento actual.

En contraposición con nuestros resultados, varios estudios muestran una propensión hacia la estabilización de la tendencia en los últimos años en España^{42,43}. Incluso, algunos apuntan hacia el descenso⁴⁴. Esta evolución favorable que muestran otros estudios, en los últimos años, puede estar indicando una mejora en el acceso a las herramientas diagnósticas y en el tratamiento.

Actualmente, existe una tendencia de aumento de la mortalidad del cáncer CCR en España⁴⁵. Aumenta en ambos sexos, aunque de forma más marcada en hombres,

probablemente por los efectos de la mayor exposición a factores de riesgo, como el tabaco, el alcohol, el sobrepeso y la diabetes⁴⁶. Además, la terapia hormonal sustitutiva con estrógenos, utilizada en su momento, fue propuesta como un factor protector en las mujeres⁴⁷.

Los estudios de tendencias y proyecciones para el CCR parecen demostrar que, en los próximos años, se va a producir un ligero aumento de la mortalidad en hombres y un ligero descenso, con tendencia a la estabilización, en mujeres⁴⁸.

En cuanto a los datos manejados, la mortalidad es el único con carácter universal del que disponíamos, y permite hacer comparaciones temporales y espaciales. Sin embargo, los datos de mortalidad no reflejan la verdadera situación de la enfermedad, ya que varios estudios apuntan hacia una mejoría de la supervivencia en los últimos años⁴⁹. Se debería analizar de forma conjunta la incidencia, mortalidad y supervivencia para describir la tendencia del CCR, evitando sesgos en la interpretación de los datos por separado.

La tendencia de la mortalidad del CCR varía notablemente en todo el mundo. La mortalidad por CCR ha disminuido en varias zonas del mundo, en concreto en los países económicamente desarrollados, como Estados Unidos, Canadá, Nueva Zelanda, mientras que se ha estabilizado en Australia y la mayoría de Europa Occidental.

En Estados Unidos, ha disminuido la tasa de mortalidad para ambos sexos. Las recomendaciones de detección de CCR comenzaron por primera vez en 1.997⁵⁰, aunque se han estado utilizando pruebas para el cribado desde principios de 1.980⁵¹. Entre 1.987 y 2.003, las tasas de incidencia aumentaron del 27% al 45%.

En dicho país, en los últimos años, la colonoscopia ha sido la prueba de cribado más utilizada⁵², lo que ha contribuido a la referida disminución de las tasas de mortalidad^{53,54}.

En Canadá y Nueva Zelanda, las tasas de mortalidad han disminuido en las mujeres, permaneciendo estables en hombres. En ambos países, las directrices nacionales del

cribado del CCR comenzaron en 2.001^{55,56}. Por lo tanto, es poco probable que las prácticas de cribado hayan contribuido a la disminución de la mortalidad por CCR en las mujeres, observada hasta el año 2.002 en estos países.

Las tasas de mortalidad de CCR en otras regiones desarrolladas del mundo, como Australia y Europa Occidental, en general, se han estabilizado en los últimos años, con la excepción de Grecia, Portugal y España, donde las tasas siguen aumentando⁵⁷.

El cribado de CCR está actualmente en marcha en diecinueve de los veintisiete países miembros de la Unión Europea: Finlandia, Francia, Hungría, Letonia, Portugal, Rumanía, Eslovenia, España, Suecia, Reino Unido, Bulgaria y Republica Checa. En los ocho estados restantes (Bélgica, Dinamarca, Estonia, Irlanda, Lituania, Luxemburgo, Malta y los Países Bajos) no se ha aplicado todavía. Alemania fue el primer país en introducir un programa de cribado poblacional en 1.976, basado en el test de sangre oculta en heces (SOH) anual para las personas de más de 44 años de edad. A partir de 2.002, se ha estado ofreciendo a los participantes la posibilidad de elegir entre una colonoscopia a los 55 años de edad y SOH a intervalos anuales entre los 50 y 55 años de edad. En el Reino Unido, Francia, Italia y Finlandia comenzaron entre 2.003 y 2.006⁵⁸.

La mayoría de países europeos utilizan como cribado el test de SOH⁵⁹. Las tasas de mortalidad decrecientes en la UE pueden ser el resultado de la detección precoz posiblemente debido al cribado, si bien también pueden reflejar mejoras en los tratamientos del CCR que aumenten la supervivencia.

España se mantuvo en un aislamiento económico después de la Segunda Guerra Mundial, retrasándose notablemente la occidentalización del país. Así, los programas de cribado en nuestro país comenzaron en Cataluña en el año 2.000; sin embargo, a finales de 2.014 aún había seis Comunidades Autónomas sin un programa de cribado establecido⁶⁰. Esto, junto al aumento de la prevalencia de obesidad en los últimos años, podría explicar el aumento de la mortalidad por CCR en nuestro país^{61,62}.

En contraste con la situación de países económicamente desarrollados, las tasas de mortalidad de CCR aumentaron en los países en transición económica, especialmente aquellos que una vez fueron parte de la Unión Soviética, como la República Checa y Eslovaquia. De hecho, las tasas de incidencia en hombres en estos países supera las tasas máximas observadas entre los hombres en países con altos ingresos, como Estados Unidos. Los cambios en los factores de riesgo en estos países durante la transición, para abrir las economías de mercado, podrían explicar en parte esta observación.

Se ha detectado una alta prevalencia de obesidad en la República Checa y Eslovaquia⁶³, lo que podría haber el resultado de la mayor disponibilidad de productos alimenticios^{64,65}. Además, la elevada prevalencia de tabaquismo, con una elevada tasa de mortalidad por cáncer de pulmón en estos países, puede jugar un papel importante también en las elevadas tasas de mortalidad por CCR. El efecto conjunto de la alta prevalencia de tabaquismo y obesidad puede haber contribuido al incremento de las tasas de CCR en la República Checa y Eslovaquia⁶⁶. Los programas de cribado del CCR en estas regiones con economías en transición son limitadas o se han implementado sólo recientemente y, por lo tanto, tienen poca influencia en el aumento de las tasas de mortalidad⁶⁷.

Japón, un país desarrollado con una de las economías más fuertes de todo el mundo, ha registrado un aumento espectacular en la mortalidad en los últimos decenios^{68,69}. -Lo más probable es que sea debido a la modificación de la dieta entre los japoneses, incluyendo el aumento de la ingesta de alimentos de tipo occidental, como las carnes rojas, que contribuye también al aumento de la obesidad en Japón^{70,71}.

Al igual que en Asia y Europa del Este, se han observado tasas de mortalidad crecientes para el CCR en la mayoría de los países de Sudamérica. Sin embargo, las tasas de incidencia actuales en estos países siguen estando entre las más bajas del mundo, reflejando hábitos alimenticios favorables⁷². El aumento de mortalidad podría deberse a la carencia de recursos diagnósticos y terapéuticos, puesto que la

información relativa a los programas de cribado de CCR en América del Sur es escasa. La alta mortalidad por CCR en Argentina es consistente con el alto consumo de carne roja en este país, con el conocido papel de la misma en la carcinogénesis colorrectal⁷³.

Singapur e Israel son dos países en los que también se está produciendo un aumento en la mortalidad por CCR, si bien existen variaciones en las tasas del mismo por las diferencias culturales y étnicas en sus poblaciones. Las tasas de mortalidad han ido aumentando en todos los grupos étnicos en Singapur, si bien la población china exhibe mayores tasas en comparación con la población malaya⁷⁴. La diferencia en la mortalidad entre estas poblaciones puede ser debida al papel que los factores genéticos desempeñan en la etiología del CCR, puesto que ambos grupos étnicos emigraron a Singapur hace más de tres generaciones^{75,76}. Una combinación de ambos factores, ambientales y genéticos, se cree que es también responsable de las diferentes tasas de mortalidad por CCR en Israel, donde, a pesar de aumentar entre judíos y no judíos, los judíos tienen tasas mucho más altas⁷⁷.

Las tasas de incidencia del cáncer CCR en África son unas de las más bajas del mundo; sin embargo, las tasas de mortalidad por el mismo son muy altas y van en aumento. Los sistemas de recogida de datos son pobres, lo que significa que las estadísticas disponibles pueden estar subestimando las tasas de incidencia. El aumento de la mortalidad puede ser debido a los escasos servicios de salud disponibles, que hacen que se retrasen el diagnóstico y tratamiento del mismo⁷⁸.

El aumento de la tendencia de mortalidad en estos países puede ser un reflejo de la falta de programas de cribado para la detección precoz de CCR, de los cambios en el estilo de vida y de la occidentalización de la dieta de los países en transición económica.

Al igual que ocurre en España, se puede observar que en todos los registros con tendencias crecientes, el incremento es mayor en hombres que en mujeres. Este menor incremento en las tasas de mortalidad en las mujeres, en todo el mundo,

puede reflejar la adopción más lenta de ciertos comportamientos de riesgo asociados con el CCR, como el consumo regular de tabaco, que comenzó, tradicionalmente, varias décadas después en las mujeres, siendo la prevalencia de tabaquismo menor en las mujeres en la mayoría de los países⁷⁹.

La obesidad y la grasa abdominal son factores de riesgo en el CCR. Los hombres tienden a acumular más grasa a nivel abdominal, en comparación con las mujeres, en las que se tiende a acumular a nivel de muslos y caderas^{80,81}.

Las principales causas que pueden haber contribuido a la variación de la mortalidad por CCR en todo el mundo son los cambios en los factores de riesgo, los programas de cribado y las mejoras en los tratamientos disponibles⁸².

La evidencia científica ha demostrado que las medidas de prevención primaria son las estrategias más eficaces en la disminución de la incidencia del CCR, además de ser la medida más barata⁸³. Sin embargo, aunque se ha evidenciado la existencia de factores de riesgo y factores protectores, tanto dietéticos como de estilos de vida, ninguno de ellos justifica una posible intervención preventiva individual o colectiva más allá de la recomendación de una vida saludable: dieta equilibrada, baja en grasas (que supongan menos del 20% de las calorías totales) y ejercicio físico, así como evitar el consumo de alcohol y tabaco⁸⁴.

La presencia o ausencia de programas de cribado de CCR se debe tener en cuenta. A corto plazo, aumenta la incidencia de CCR debido al aumento de la detección de casos prevalentes⁸⁵; sin embargo, a largo plazo, reduce la incidencia del mismo gracias a la eliminación de pólipos precancerosos^{86,87}. Por lo tanto, con el tiempo, el cribado reduce la mortalidad por CCR al reducir la incidencia y/o al detectar tumores en etapas precoces, por lo que tienen mejor pronóstico⁸⁸⁻⁹⁰. De hecho, el aumento del uso del cribado se ha postulado como uno de los factores más importantes responsable de la reciente disminución de las tasas de mortalidad por CCR en Estados Unidos^{91,92}.

A nivel internacional, la modalidad elegida como prueba de cribado varía, siendo el coste y la disponibilidad de los recursos los principales factores que influyen en el diseño del programa. Aunque la colonoscopia se puede considerar el "patrón de oro" para la detección del CCR, se requiere un examinador calificado, implica un mayor coste y ocasiona molestias al paciente⁹³. Por ello, se ha surgido un test de cribado alternativo para países con recursos limitados, como es el análisis de sangre oculta en heces (SOH), que, aunque es menos sensible, tiene un bajo coste y es fácil de realizar, siendo la prueba de detección del CCR más factible en muchas áreas del mundo.

Un estudio de coste-efectividad realizado en España concluye que el cribado del CCR es coste-efectivo y que la estrategia de cribado con una mejor relación es la prueba de SOHi con periodicidad anual, que tiene un coste incremental de 2.154 euros por año de vida ajustado por calidad (AVAC) ganado. Sin embargo, otras estrategias de cribado tienen costes incrementales similares: SOHg anual, 2.211 euros; SOHg bienal, 2.322 euros; SOHi bienal, 2.233 euros; sigmoscopia cada 5 años, 2.305 euros, y colonoscopia cada 10 años, 2.369 euros por AVAC ganado⁹⁴.

La implantación de pruebas de cribado en España se está realizando de manera más lenta de lo esperado. A finales de 2.014, aún había seis Comunidades Autónomas que no contaban con ningún programa de cribado establecido. En Aragón fue implantado en 2.014. Por tanto, no tiene ninguna relación ni influencia con las tendencias encontradas en nuestro estudio y la implantación del mismo.

CONCLUSIÓN

En conclusión, durante el periodo de estudio, entre 2.000-2.012, en Aragón y España se observa un incremento de la tendencia de mortalidad por cáncer de colon en ambos sexos. Por contra, el comportamiento del cáncer de recto es diferente en España y Aragón, aunque se observa un incremento más acusado de ambos en los últimos años.

Se prevé que la mortalidad por cáncer CCR aumente en hombres y descienda, con tendencia a la estabilización, en mujeres, en los próximos años. Por lo tanto, es una enfermedad que seguirá teniendo un alto impacto en el sistema sanitario en los próximos años. En este sentido, sería positivo plantear medidas de prevención primaria, que deben ir siempre acompañadas de medidas de prevención secundaria, como es el cribado, para ayudar a disminuir esta tendencia en el futuro.

En cuanto a las medidas de prevención del CCR, se debe recomendar una vida saludable: dieta equilibrada, baja en grasas (que supongan menos del 20% de las calorías) y ejercicio físico, sin consumo de alcohol ni tabaco.

La implantación del cribado en nuestro país se está llevando a cabo de una manera más lenta de lo esperado. Sería deseable no retrasar la implantación, ya que se ha comprobado que el cribado del CCR ha contribuido a la disminución de la tendencia de mortalidad en algunos países desarrollados, como Estados Unidos. La estrategia más coste- efectiva en España sería la prueba de SOHi con una periodicidad anual, seguida de colonoscopia en los casos positivos.

ANEXOS: TABLAS

Tabla 1. Codificación del cáncer colorrectal según la décima edición CIE-10.

C18 Neoplasia maligna de colon

Excluye 1:

- *Tumores carcinoides malignos de colon (C7A.02-)*

C19 Neoplasia maligna de unión rectosigmoidea

Neoplasia maligna de colon con recto

Neoplasia maligna de rectosigmoide (colon)

Excluye 1:

- *Tumores carcinoides malignos de colon (C7A.02-)*

C20 Neoplasia maligna de recto

Neoplasia maligna de ampolla rectal

Excluye 1:

- *Tumor carcinoide maligno de recto (C7A.026)*

C21 Neoplasia maligna de ano y canal anal

Excluye 2:

- *Melanoma maligno de margen anal (C43.51)*

- *Melanoma maligno de piel de ano (C43.51)*

- *Melanoma maligno de piel perianal (C43.51)*

- *Otra neoplasia maligna y la no especificada de margen anal (C44.500, C44.510, C44.520, C44.590)*

- *Otra neoplasia maligna y la no especificada de piel de ano (C44.500, C44.510, C44.520, C44.590)*

- *Otra neoplasia maligna y la no especificada de piel perianal (C44.500, C44.510, C44.520, C44.590)*

- *Tumores carcinoides malignos de colon (C7A.02-)*

Tabla 2. Tasa de mortalidad anual de cáncer de colon por sexos en España.

AÑOS	TOTAL	HOMBRES	MUJERES
2000	21.7	24.03	19.62
2001	22.3	25.29	19.61
2002	22.0	24.91	19.36
2003	22.55	25.51	19.59
2004	22.96	26.41	19.62
2005	22.71	24.04	19.49
2006	22.53	25.97	19.17
2007	22.19	26.70	19.77
2008	23.25	26.53	20.06
2009	23.61	27.63	19.69
2010	24.39	28.75	20.16
2011	25.33	29.47	21.33
2012	25.16	30.08	20.37

Tabla 3. Tasa de mortalidad anual de cáncer de recto por sexos en España.

AÑOS	TOTAL	HOMBRES	MUJERES
2000	7.15	8.74	5.63
2001	7.18	8.93	5.50
2002	7.46	9.18	5.81
2003	7.16	8.82	5.55
2004	7.42	8.90	5.98
2005	7.08	8.92	5.30
2006	7.19	9.01	5.42
2007	6.92	8.82	5.07
2008	7.04	8.94	5.19
2009	7.38	9.25	5.55
2010	7.90	10.08	5.78
2011	8.01	10.17	5.92
2012	8.20	10.51	5.95

Tabla 4. Tasa de mortalidad anual de cáncer de colon por sexos en Aragón.

AÑOS	TOTAL	HOMBRES	MUJERES
2000	25.04	29.17	21.03
2001	26.00	26.48	25.53
2002	26.85	30.67	23.11
2003	25.28	27.85	22.74
2004	24.48	28.99	20.04
2005	28.05	31.95	24.18
2006	25.20	26.85	23.56
2007	28.07	34.00	22.16
2008	25.47	27.24	25.22
2009	28.39	33.83	22.92
2010	28.43	34.16	22.70
2011	30.30	35.60	25.03
2012	31.49	36.76	26.27

Tabla 5. Tasa de mortalidad anual de cáncer de recto por sexos en Aragón.

AÑOS	TOTAL	HOMBRES	MUJERES
2000	8.90	8.53	9.27
2001	10.91	14.00	7.90
2002	10.67	12.10	9.27
2003	9.26	12.61	5.96
2004	9.44	11.75	7.15
2005	9.69	12.02	7.37
2006	9.70	12.09	7.33
2007	10.48	12.36	8.61
2008	7.38	9.93	5.14
2009	8.62	9.79	7.44
2010	7.27	8.61	5.93
2011	9.50	11.91	7.11
2012	9.04	11.01	7.08

ANEXOS: FIGURAS

Figura 1. Tasa de incidencia y mortalidad del CCR en el mundo en 2012. (GLOBOCAN).

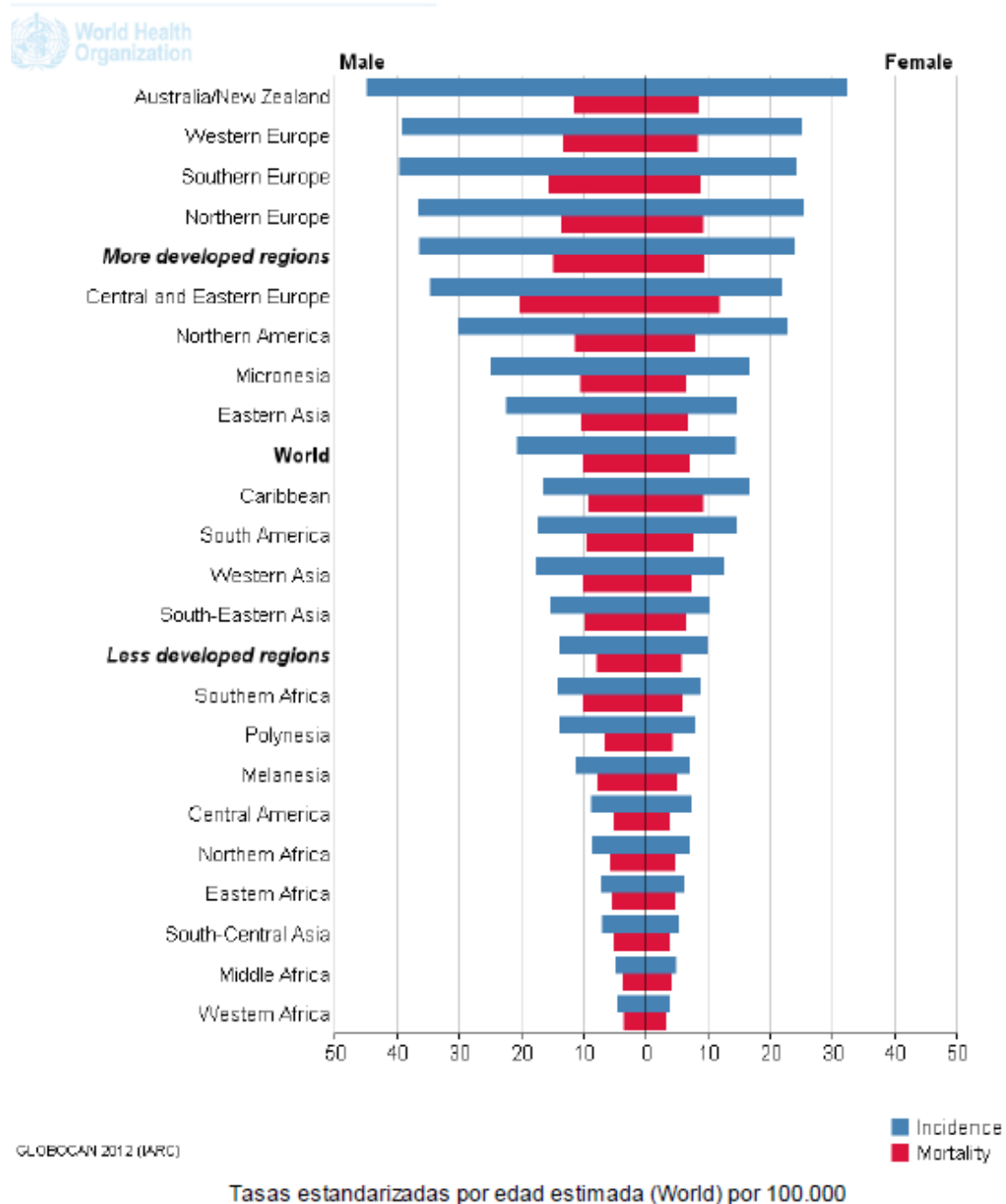


Figura 2. Distribución geográfica provincial de la mortalidad por cáncer colorrectal en España en hombres y mujeres. Periodo 1996-2000. (EUROCARE 3).

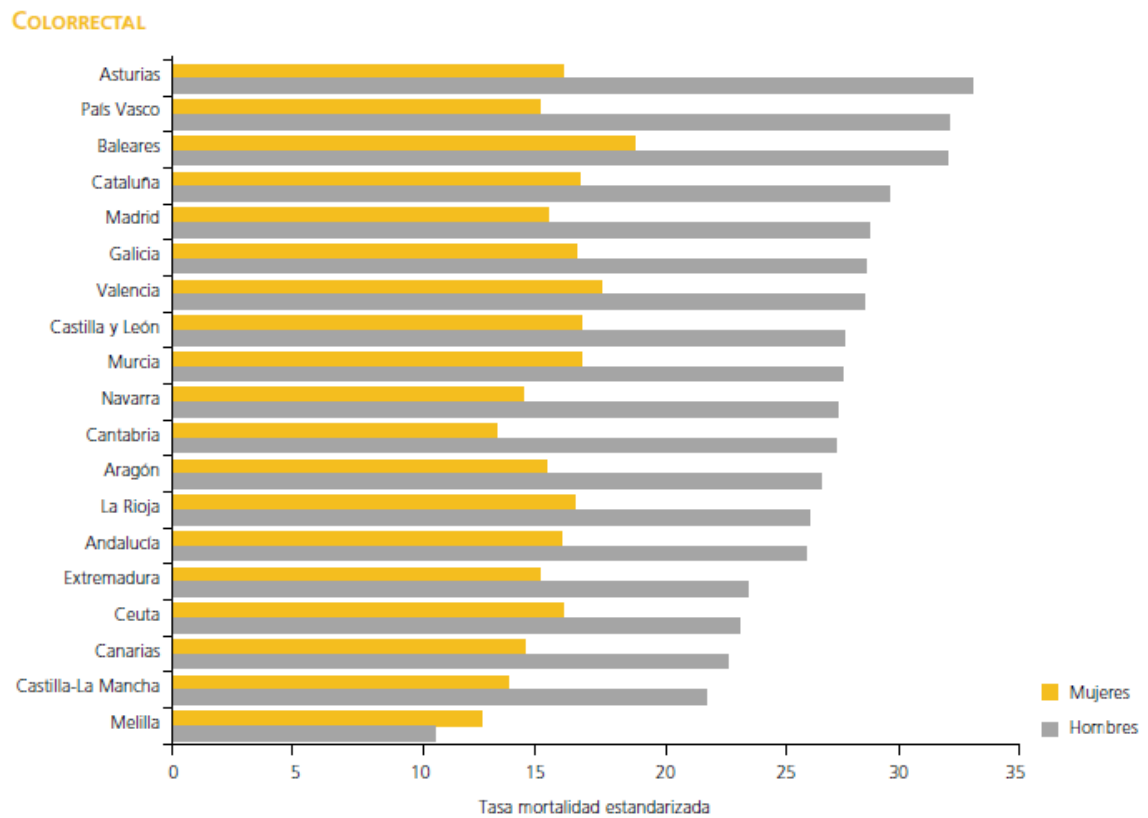


Figura.3. Localización del CCR según su frecuencia.¹¹

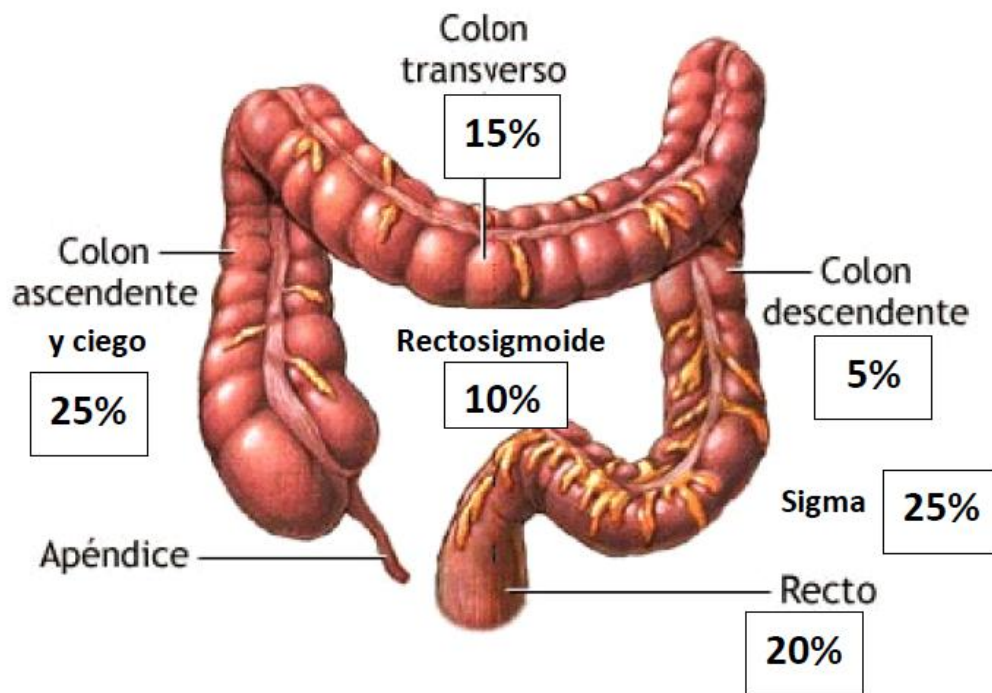


Figura 3. Cribado del cáncer de colon en España 2014.¹⁸

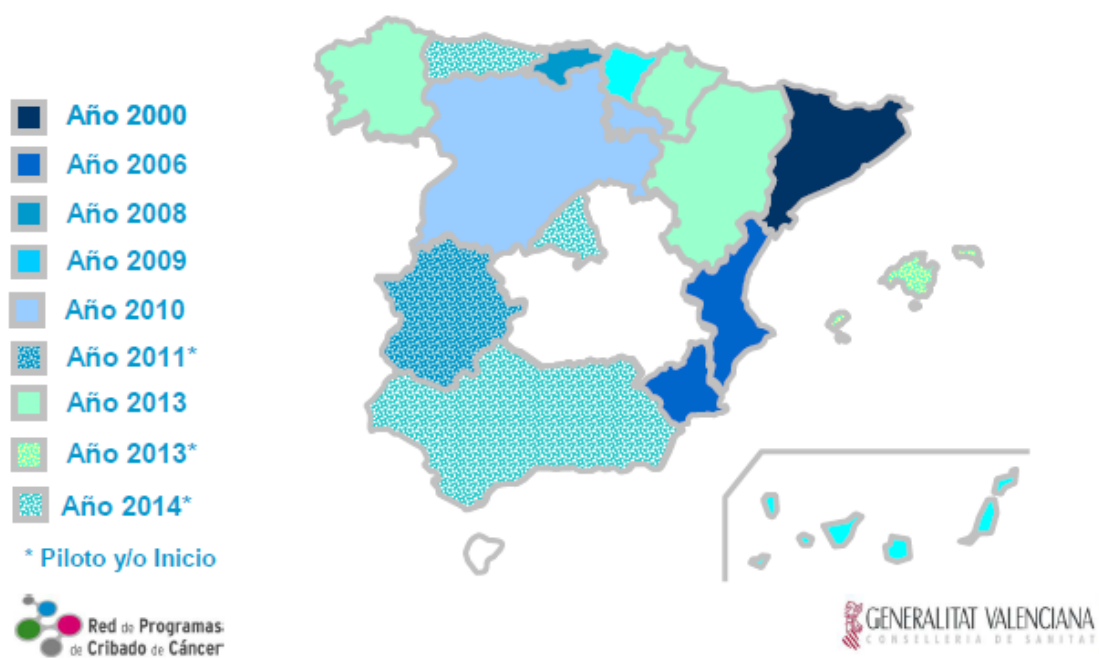


Figura 4. Cáncer de colon totales en España.

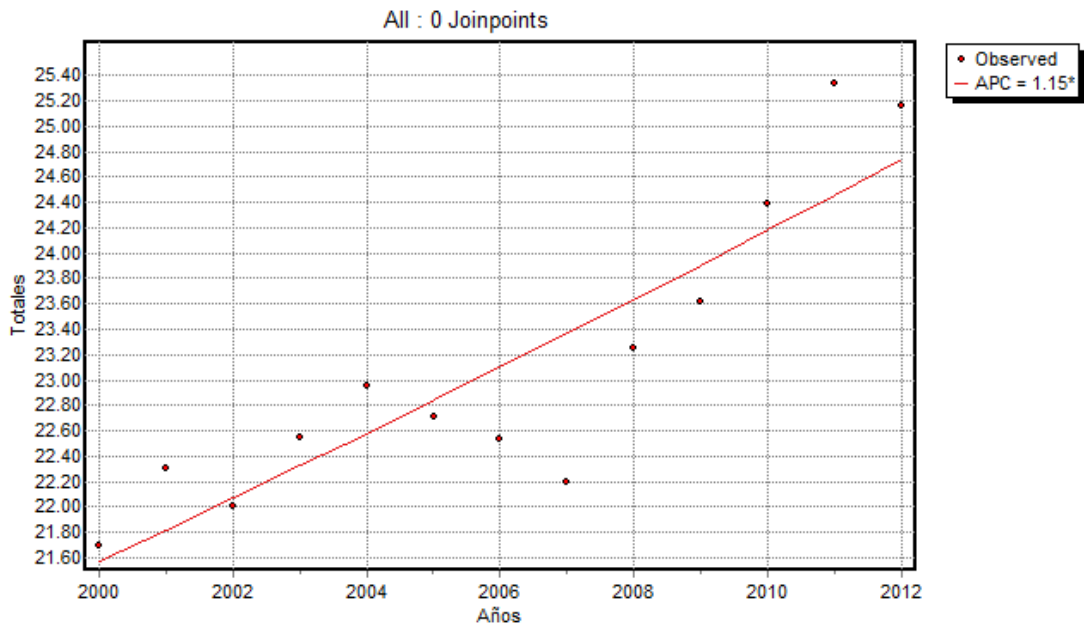


Figura 5. Cáncer de colon totales en España con 1 Joinpoint.

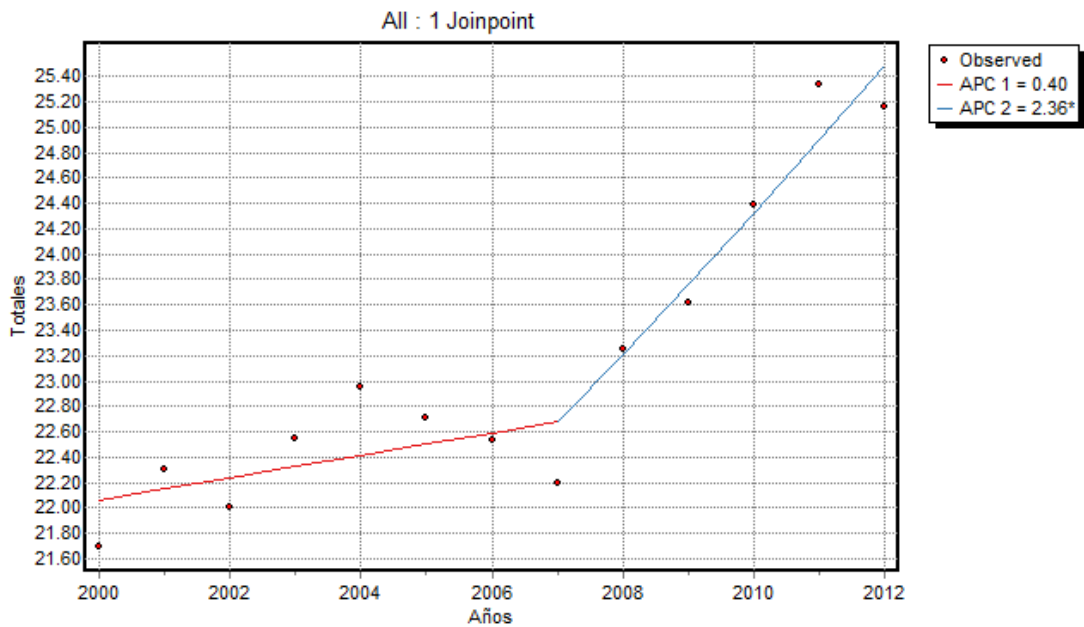


Figura 6. Cáncer de colon hombre en España.

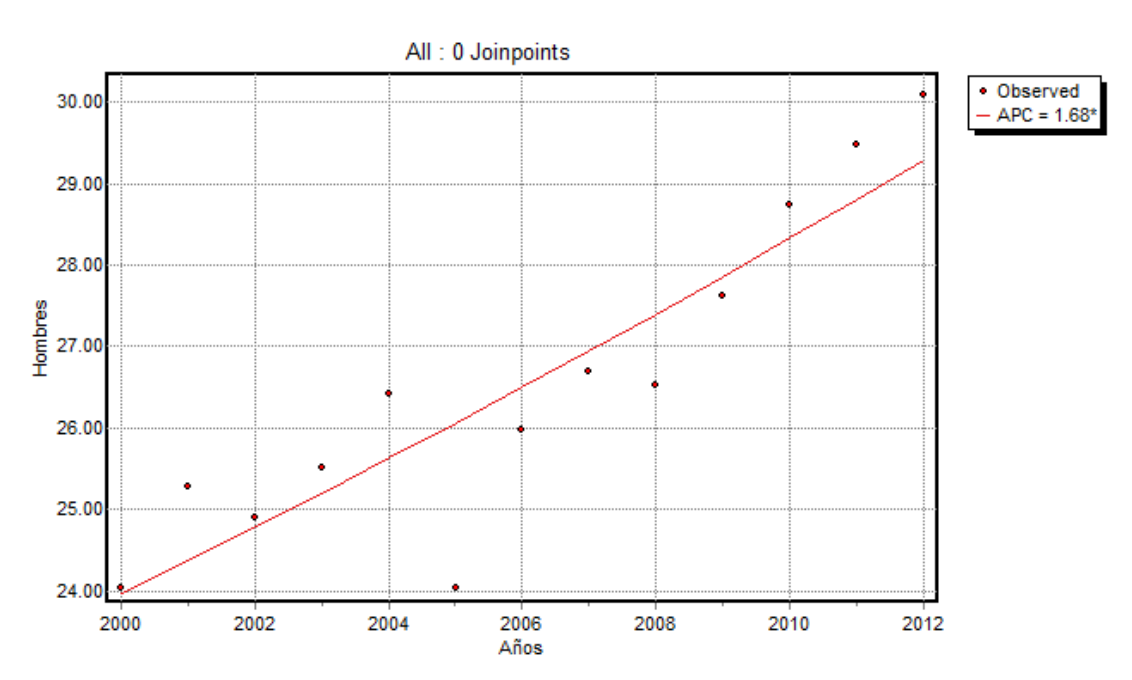


Figura 7. Cáncer de colon hombres España con 1 y 2 Joinpoints.

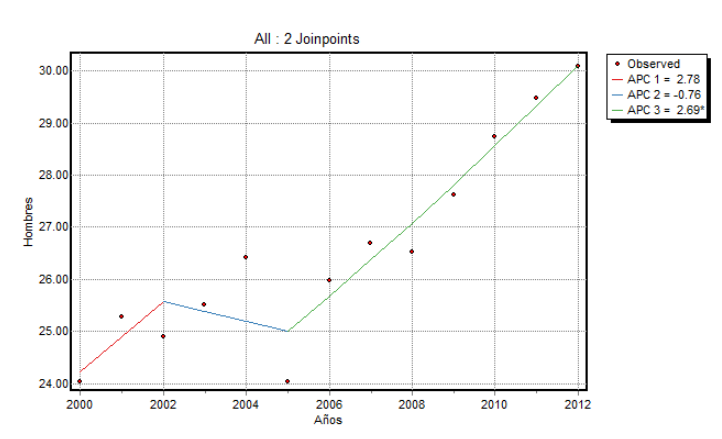
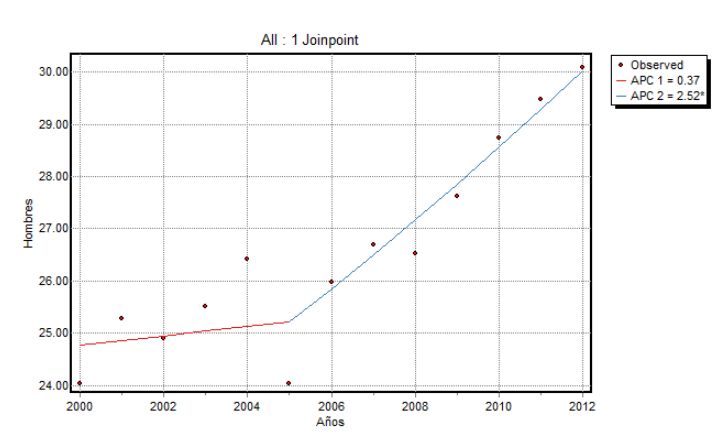


Figura 8. Cáncer de colon mujeres en España.

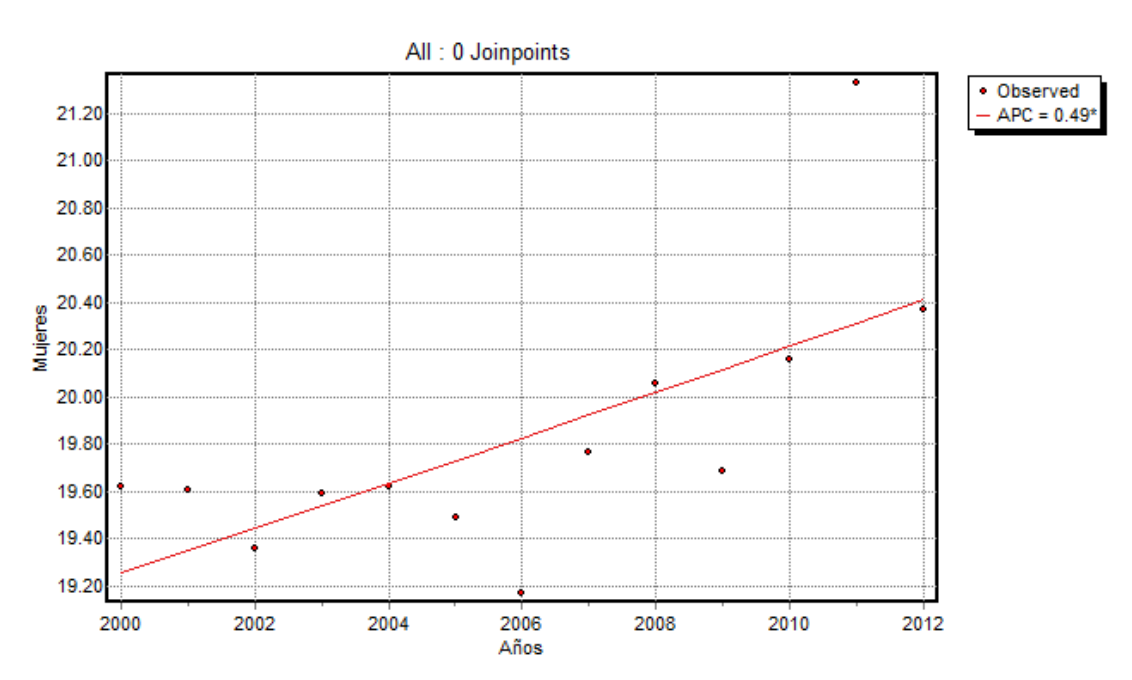


Figura 9. Cáncer de colon mujeres en España con 1 y 2 Joinpoints.

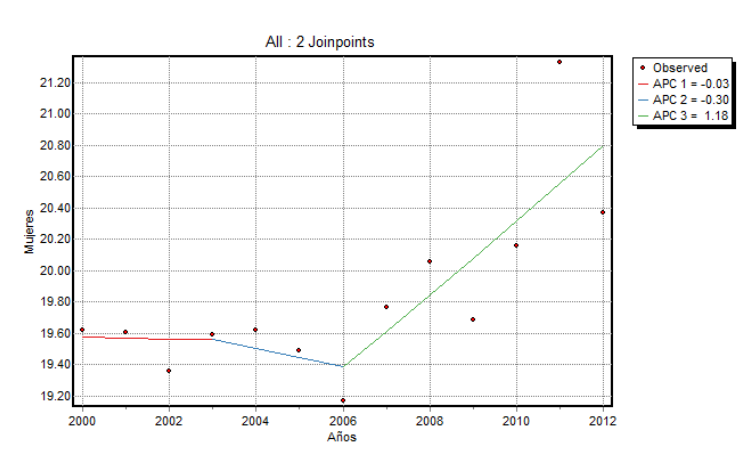
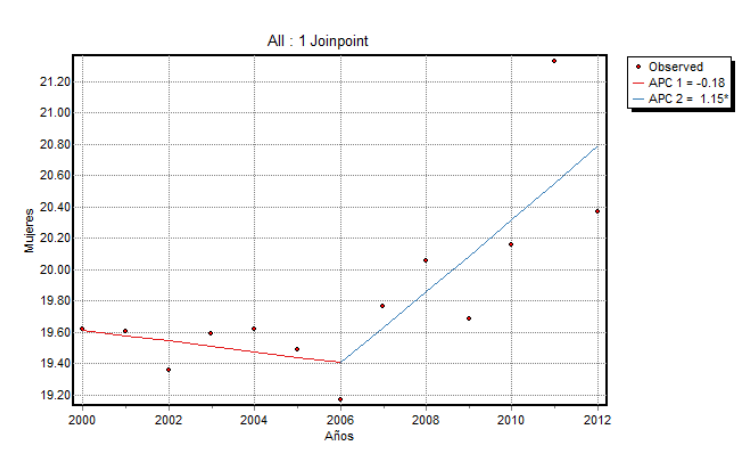


Figura 10. Cáncer de recto en España.

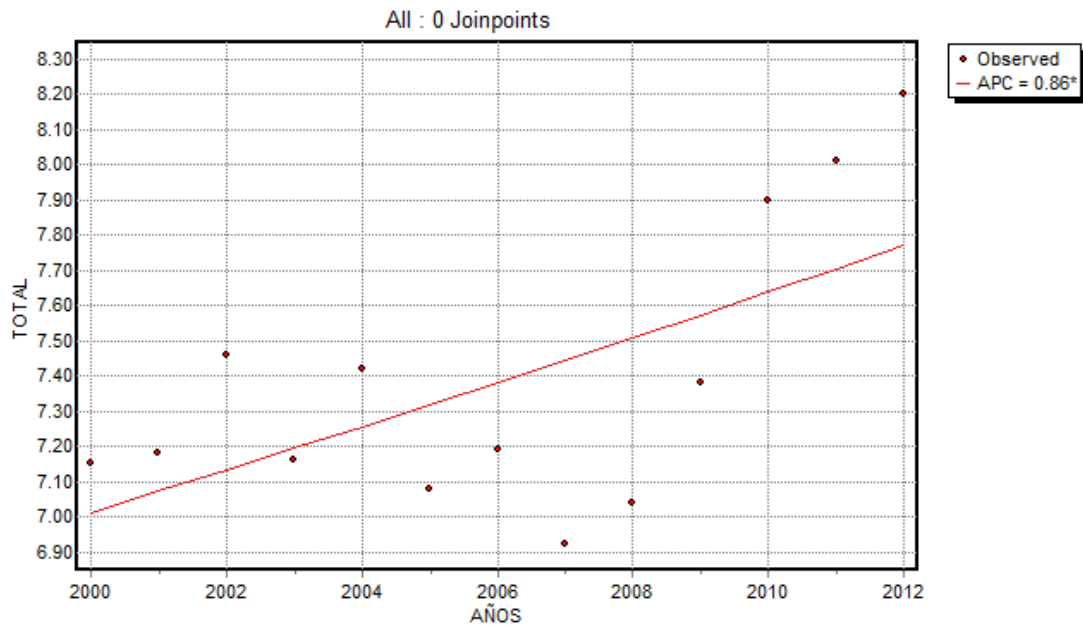


Figura 11. Cáncer de recto en España 1 Joinpoint.

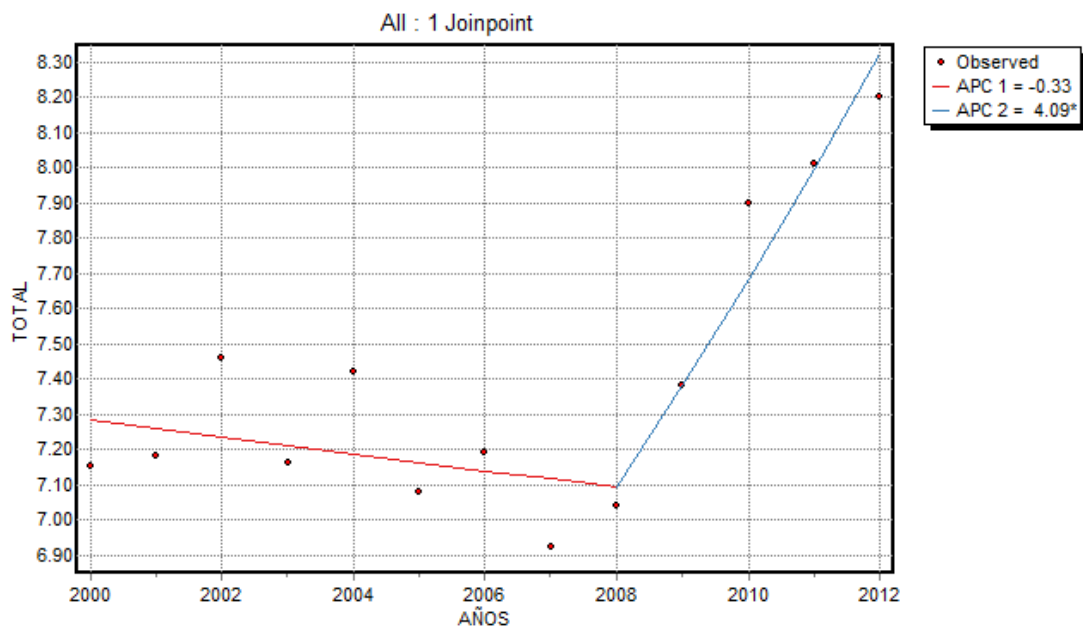


Figura 12. Cáncer de recto hombres en España.

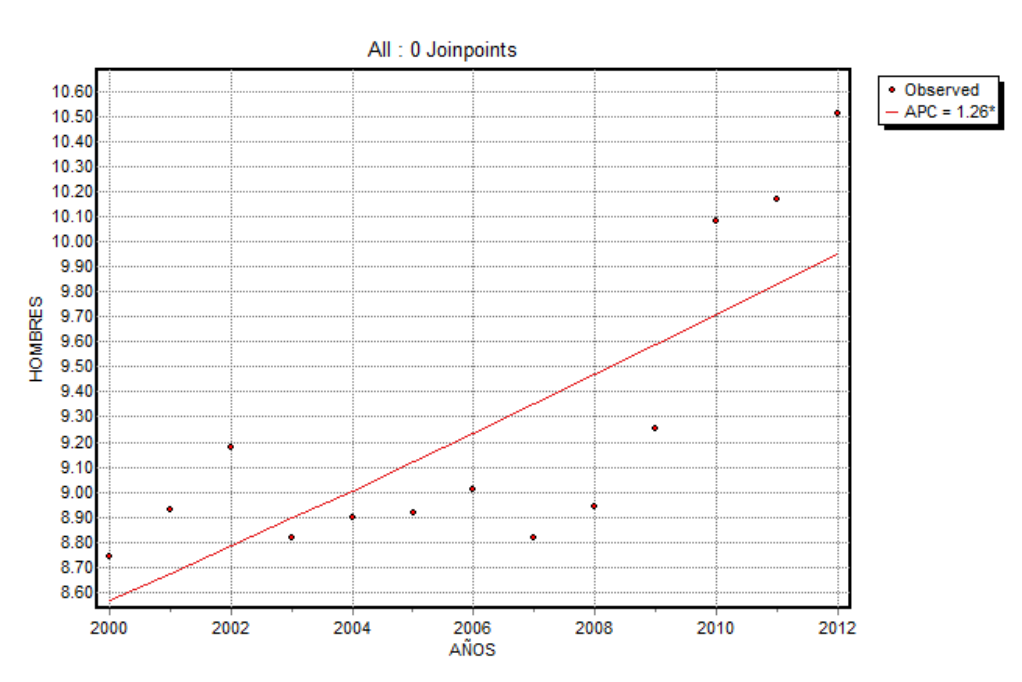


Figura 13. Cáncer de recto hombres en España 1 y 2 Joinpoints.

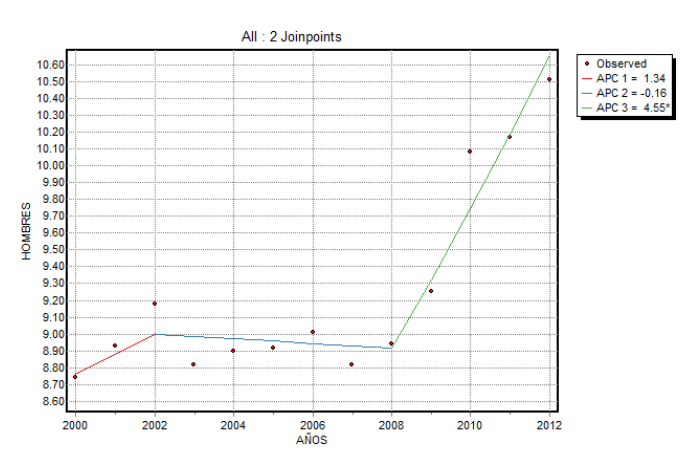
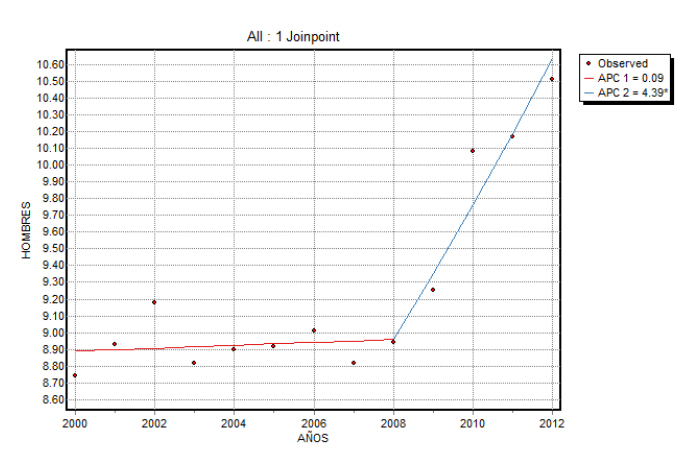


Figura 14. Cáncer de recto mujeres en España.

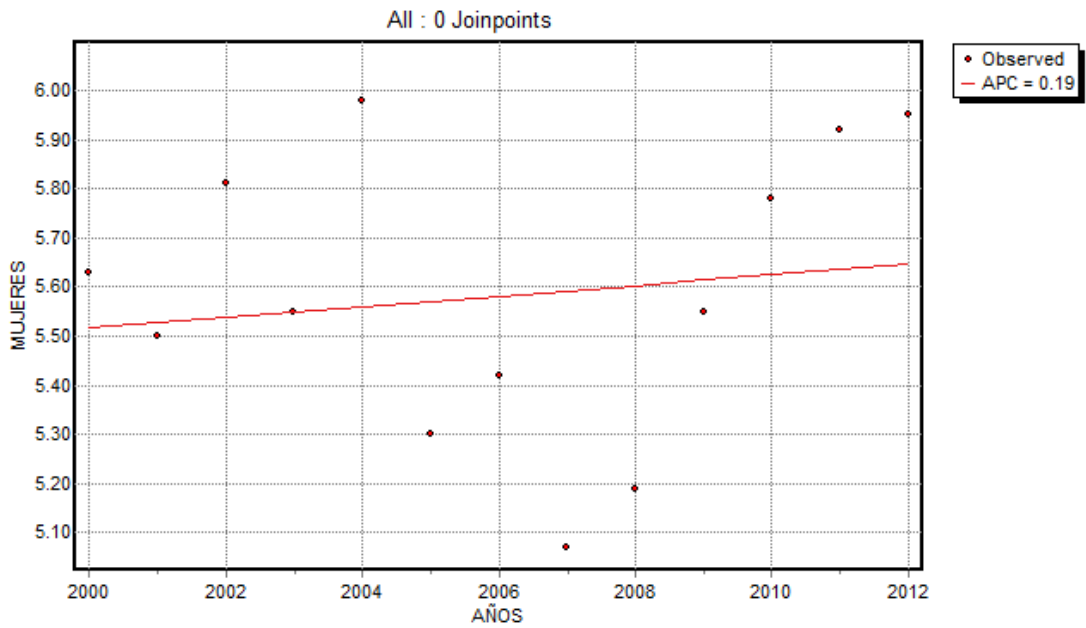


Figura 15. Cáncer de recto mujeres en España 2 Joinpoint.

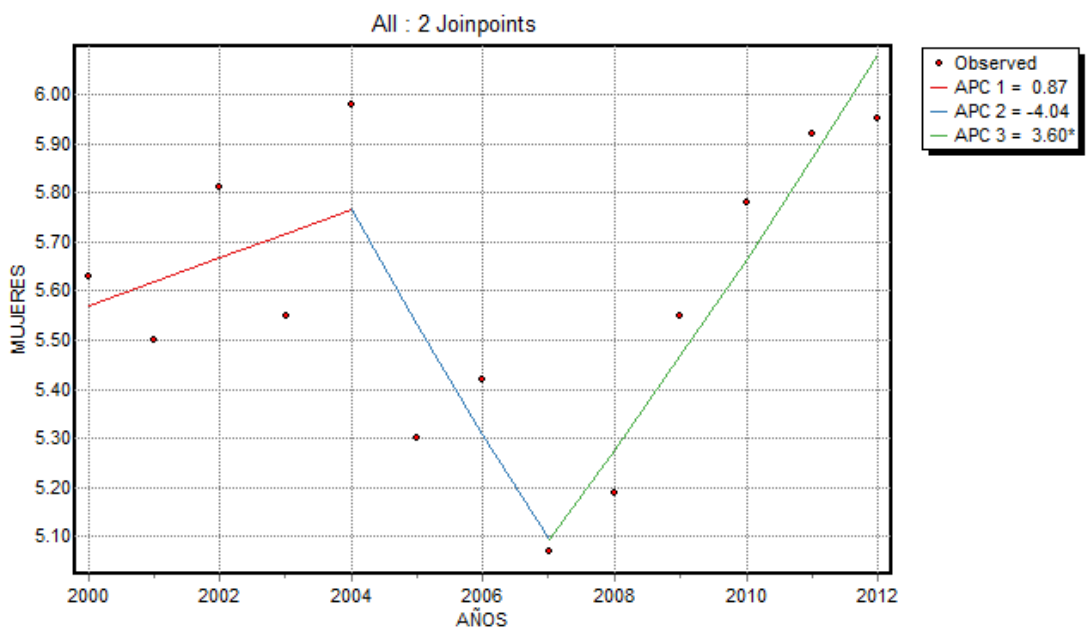


Figura 16. Cáncer de colon totales en Aragón.

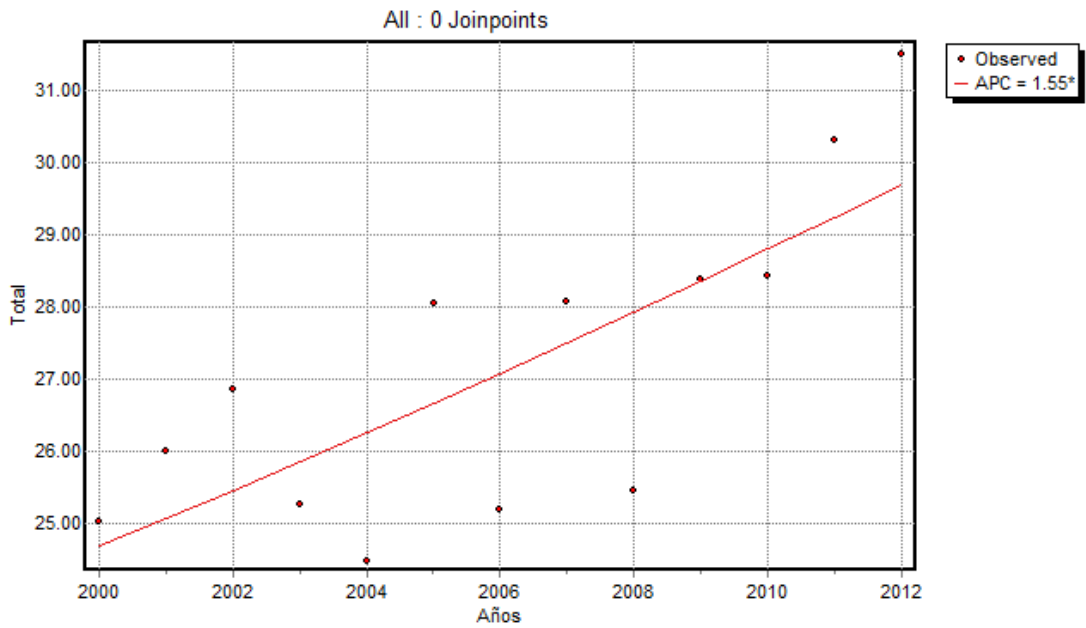


Figura 17. Cáncer de colon totales en Aragón 3 Joinspoint.

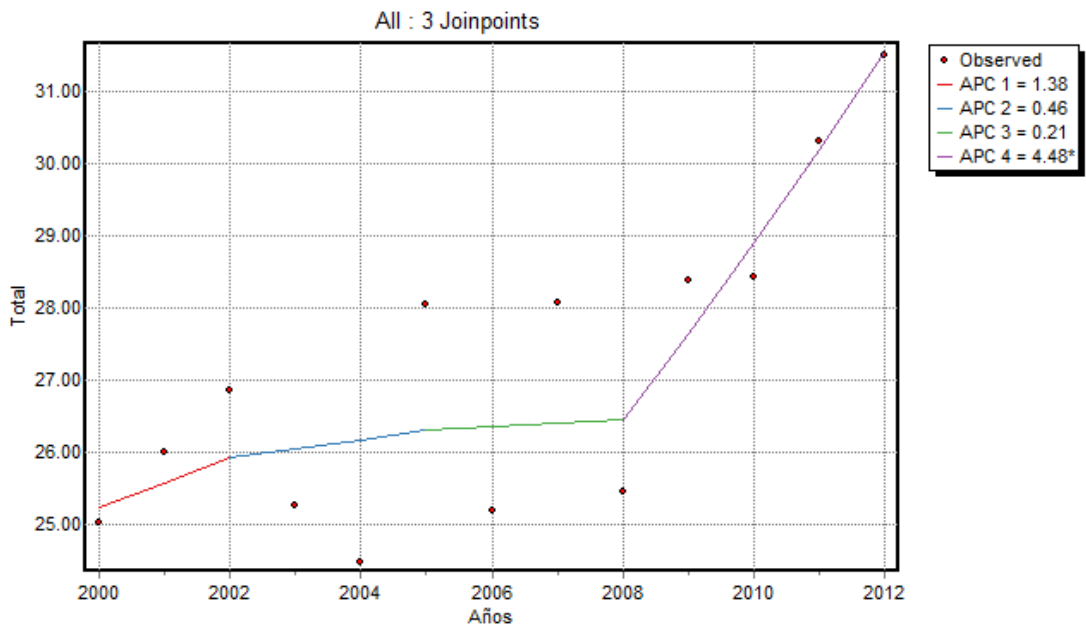


Figura 18. Cáncer de colon hombres en Aragón.

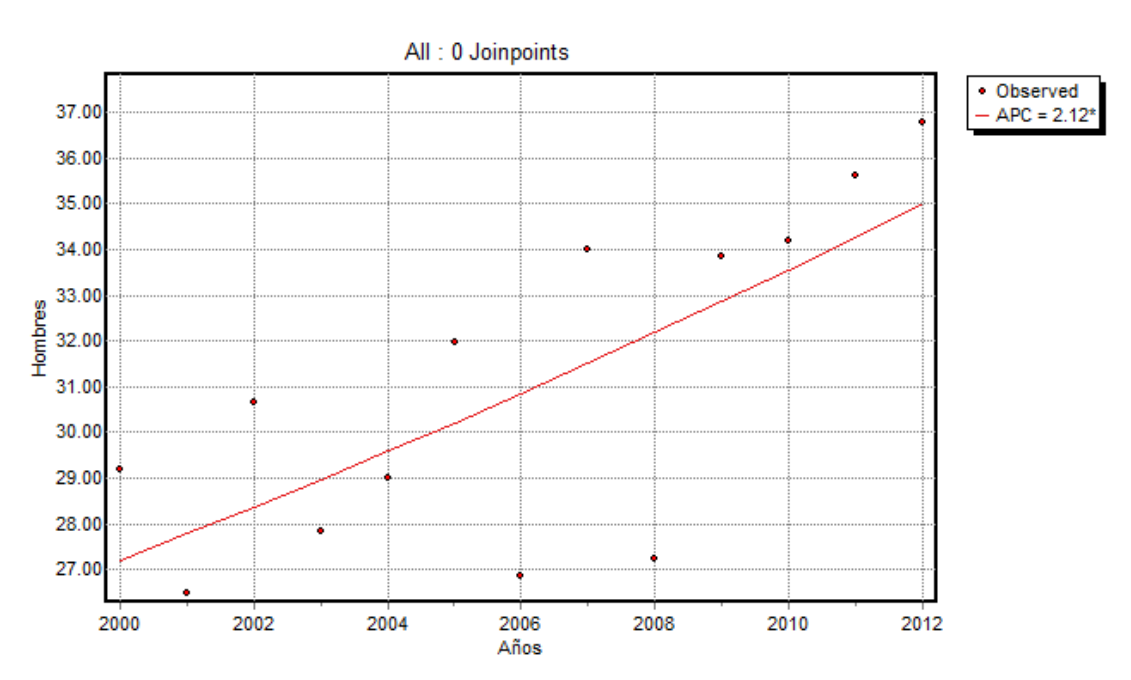


Figura 19. Cáncer de colon hombres en Aragón 3 Joinpoint.

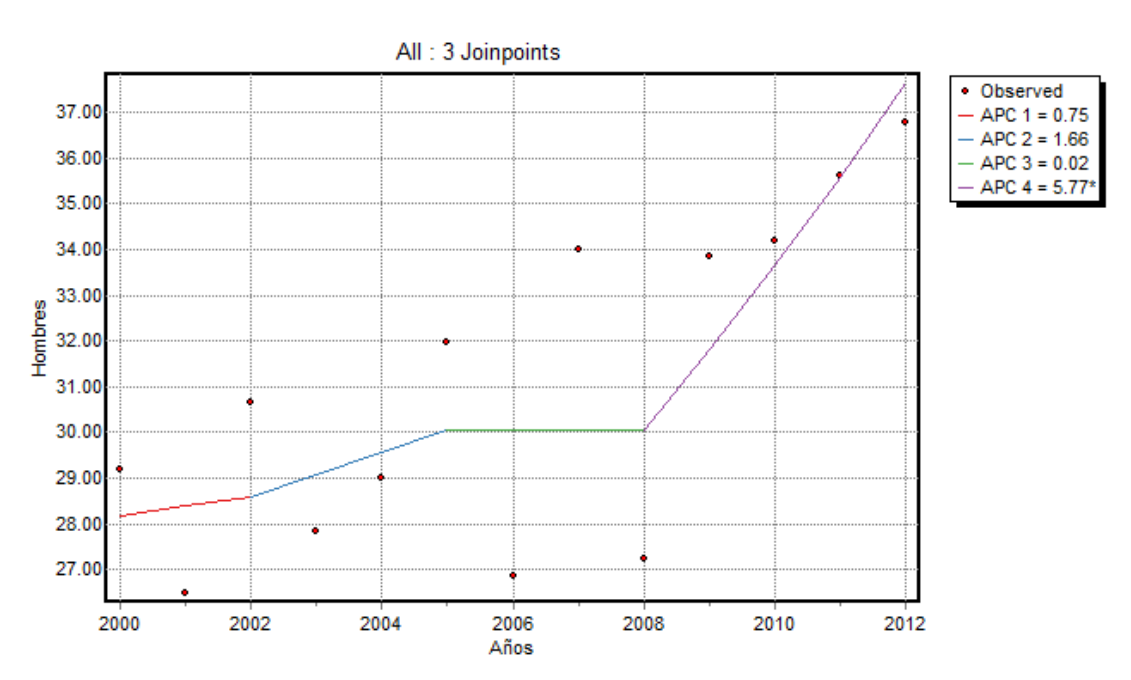


Figura 20. Cáncer de colon mujeres en Aragón.

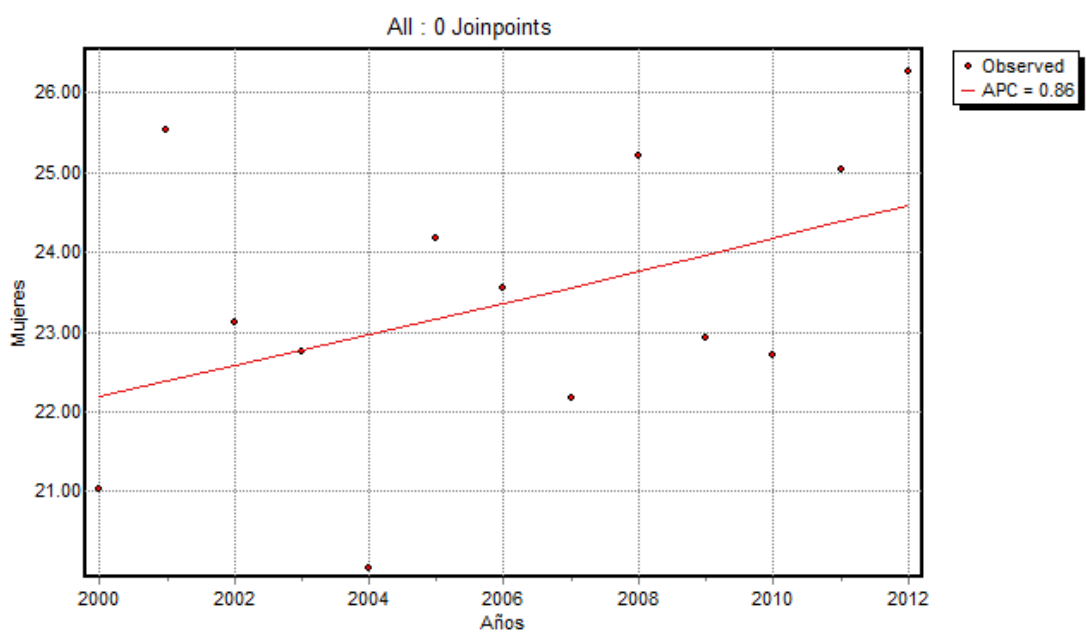


Figura 21. Cáncer de recto totales en Aragón.

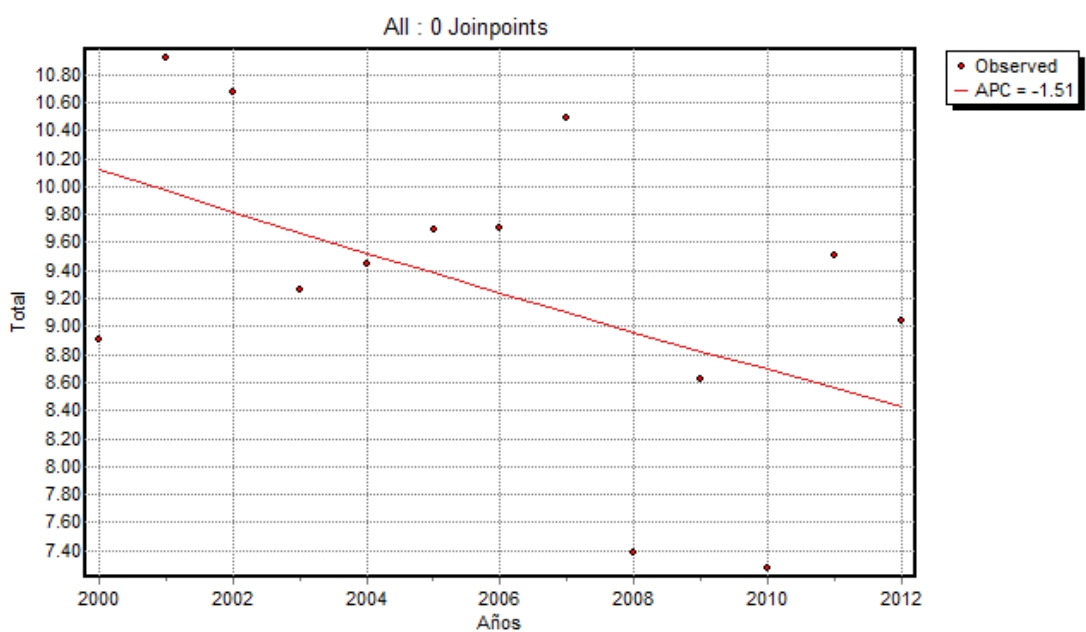


Figura 22. Cáncer de recto totales Aragón 3 Joinpoint.

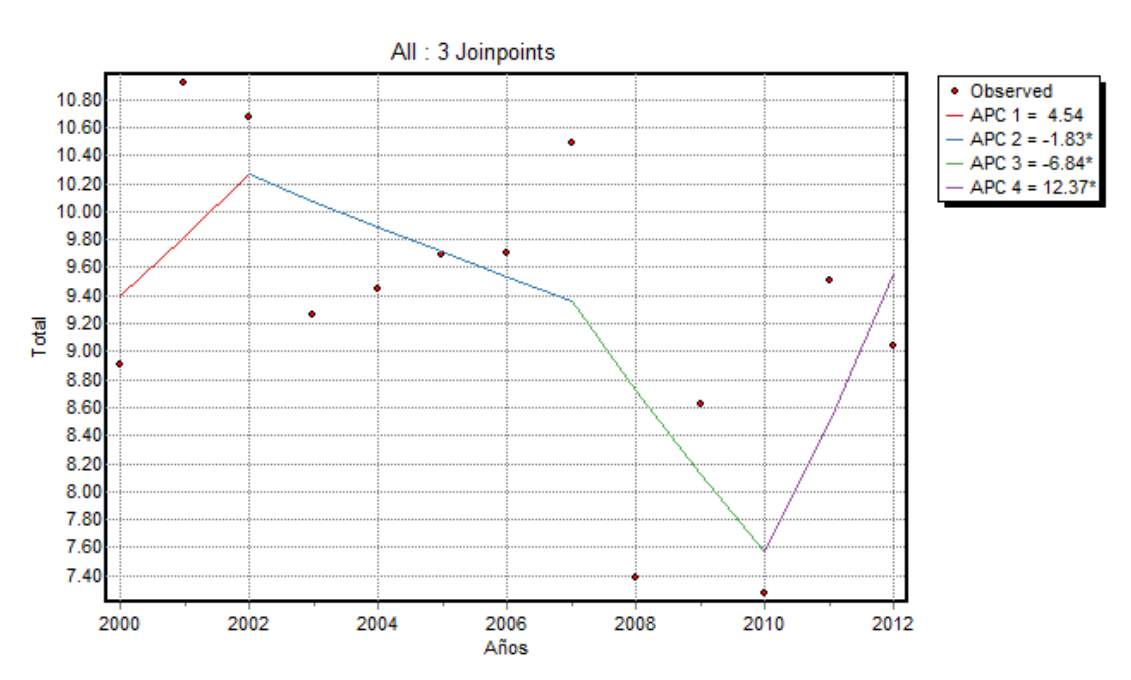


Figura 23. Cáncer de recto hombres en Aragón.

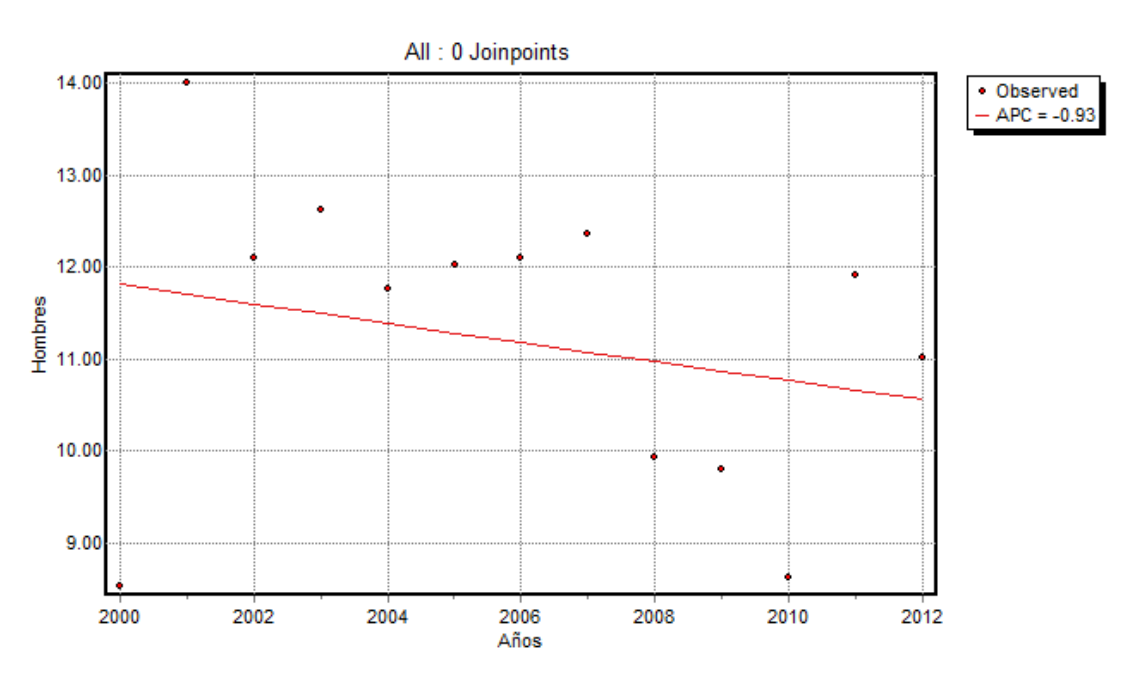


Figura 24. Cáncer de recto hombres en Aragón 3 Joinpoint.

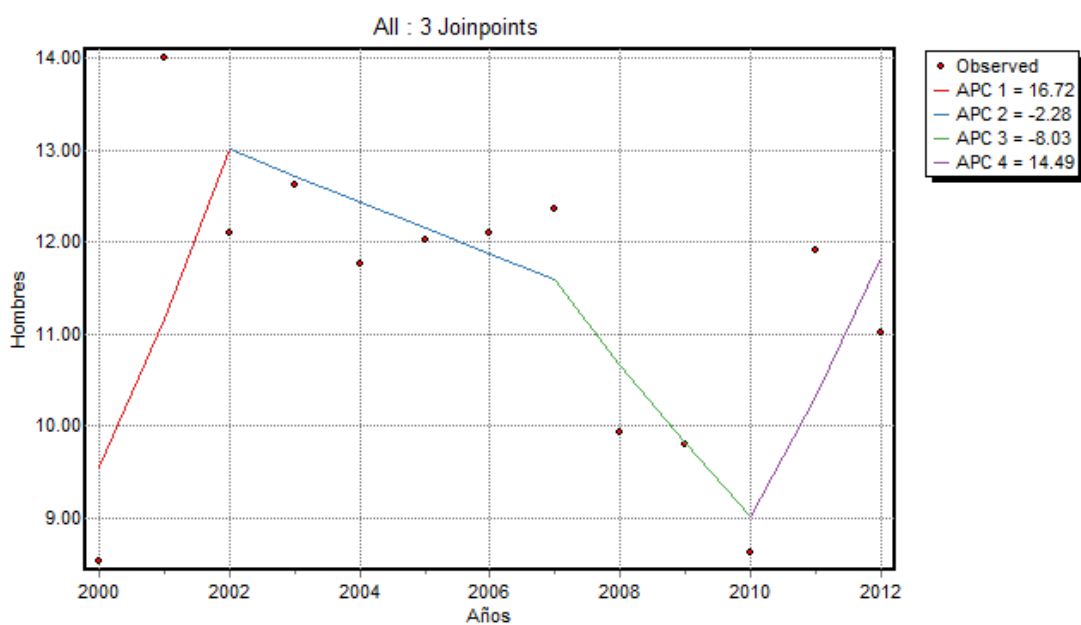
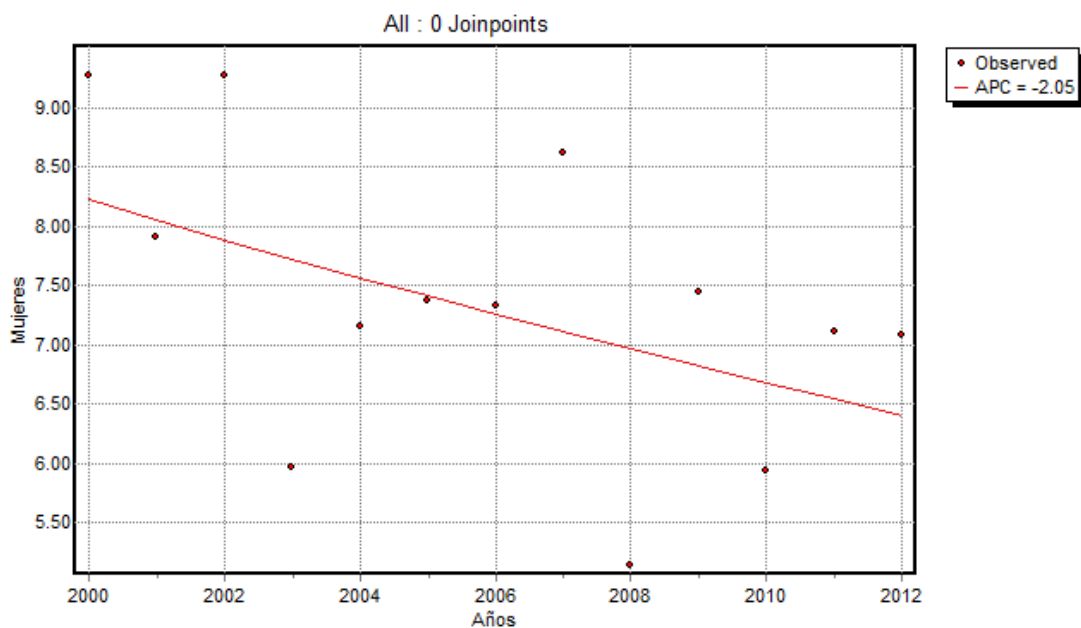


Figura 25. Cáncer de recto mujeres en Aragón.



BIBLIOGRAFÍA

1. «What is the cancer?» Cancer definition. Washington D. C.: National Cancer Institute.
2. WHO. España: Organización Mundial de la Salud. (www.who.org)
3. SEOM. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2014. (www.seom.org)
4. INE. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según causa de muerte 2012. (www.ine.es)
5. Cuidados paliativos al portador de cáncer: reflexiones según la visión de Paterson y Zderad. Conceição M, Freitag LM, Carvalho AF. Rev. Latino-Am. Enfermagem vol.15 Nº2 Mar./Apr. 2007
6. GLOBOCAN 2012. Colorectal Cancer. Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. (<http://globocan.iarc.fr>)
7. Ferlay J, Parkin DM, Curado MP, Bray F, Edwards B, Shin HR, et al. Cancer incidence in five continents, volumes I to IX: IARC Cancer Base Nº 9 [internet]. Lyon, France International Agency for Research on Cancer; 2010.
8. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, Forman D, Bray F. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer. 2013 Apr; 49 (6): 1374-403.
9. La situación del cáncer en España. Grupo de trabajo que desarrolló el proyecto: Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer Centro Nacional de Epidemiología Instituto de Salud Carlos III.
10. Schottenfeld D, Winawer SJ. Los cánceres de intestino grueso cáncer. Epidemiología y Prevención 1996. New York: Oxford University Press; 813-840. Schottenfeld D, Fraumeni JF Jr (eds) 2º ed, pp.
11. Tamizaje del cáncer colorrectal. Organización Mundial de Gastroenterología 2007. Guías Prácticas de la Alianza Internacional para Cáncer Digestivo.
12. Pinol V, Andreu M, Castells A, Paya A, Bessa X, Rodrigo J. Frequency of hereditary nonpolyposis colorectal cancer and other colorectal cancer familial

- forms in Spain: a multicentre, prospective, nationwide study. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004; 16: 39-45.
13. Robert S. Bresalier. Neoplasias malignas del intestino grueso. En: Sleisenger & Fordtran. *Enfermedades gastrointestinales y hepáticas. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento*. Cap. 115. 7ª Edición. Editorial médica Panamericana. 2004 (Español).
 14. Ramirez Rodriguez, JM. Aguilera-Diago, V. Recidiva local en el cáncer de colon y recto Sección de Coloproctología. Servicio de Cirugía B. Hospital Clínico Universitario. Zaragoza. España.
 15. Ryan DP. Cáncer de colon. En: Chabner BA, Lynch TJ, Longo DL. *Harrison - Manual de oncología*. México: McGraw-Hill: 2009. p. 423-429.
 16. National Cancer Institute. Colorectal Cancer Prevention. <http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/prevention/colorectal/healthprofessional>.
 17. Cohen AM, Minsky BA, Schilsky RL. Cáncer de Colon. En: De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA. *Cancer Principles and Practice of Oncology*. 4th Ed. Philadelphia: JB Lippincot Company, 1993; Vol 1 p. 929-979.
 18. Lacoles LR. Fiber and colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 7: 747-760.
 19. Matzakos T, Lawrence SP, Ahnen DJ. Epidemiological and Risk factors for colorectal cancer. 2002 Up to Date. <http://www.uptodate.com>.
 20. 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.
 21. Forman D. Meat and cancer: a relation in search of a mechanism. *Lancet* 1999; 353: 686- 687.
 22. 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.
 23. 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.

24. 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.
25. 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: 97-11127. 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.
26. Na, H.-K., & Oliynyk, S. (2011). Effects of physical activity on cancer prevention. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1229, 176–83.
27. National Cancer Institute. Aspirin may reduce risk of colon polyps. (www.cancer.gov/clinicaltrials/results/aspirin0402).
28. Earnest DL, Hixson LJ, Fennerty MB. Inhibition of prostaglandin synthesis: potential for chemoprevention of human colon cancer. *Cancer Bull* 1991; 43: 561- 568.
29. Earnest DL, Hixson LJ, Alberts DS. Piroxicam and other cyclooxygenase inhibitors: potential for cancer chemoprevention. *J Cell Biochem* 1992; (Supl.) 161: 156-166.
30. Liang W: Age, sex and the risk of grade-specific second primary colorrectal cancer: evidence for the protective effect of female hormone. *Eur J Cancer* 2007; 43: 1856-61
31. Baron JA, Beach M, Mandel JS, Van Stolk RU, Haile RW, SAndler RS et al. The calcium Polyp Prevention Study: Calcium suplaments for the prevention of colorectal adenomas. *N Engl J Med* 1999; 340: 101-107.
32. 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
33. Wargovich MJ, Eng VW, Newmark HL, Bruce WR. Calcium ameliorates the toxic effect of deoxycholic acid on colonic epithelium. *Carcinogenesis* 1983; 4: 1205-1207.

34. National Cancer Institute. Colorectal Cancer Prevention. (<http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/prevention/colorectal/healthprofessional>)
35. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal. Actualización 2009. Guía de práctica clínica. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, y Centro Cochrane Iberoamericano; 2009. Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada: 4.
36. Ministerio de Sanidad y Política Social. Estrategia en cáncer del sistema nacional de salud. Actualización aprobada por el consejo territorial del Sistema Nacional de Salud, el 29 de octubre de 2009, 2010.
37. El cribado del cáncer de colon en España: Situación 2006-2014. Dolores Salas Trejo. Red de Programas de Cribado. Jefa de Servicio Plan Oncológico Conselleria Sanitat. Comunitat Valenciana. (<http://www.cribadocancer.com>)
38. CIE-O. Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología. Génova; 1990.
39. Kim HJ, Fay MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation test for joinpoint regression with applications to cancer rates. Stat Med 2000; 19: 335-51 (correction: 2001; 20: 655)
40. Joinpoint Regression Program, Version 4.0.1. January 2013. Statistical Research and Applications Branch, National Cancer Institute. (<http://srab.cancer.gov/joinpoint/>).
41. M. Bernal, G.J Gómez, F. Gómez. Tendencia de cáncer colorrectal en una zona del norte de España. Acta Gastroenterol Latinoam. 2007; Vol 37 Nº2 : 84-90.
42. Cayuela A, Rodríguez-Domínguez S, Garzón M, Pizarro-Moreno A, Giráldez-Gallego A, Cordero C. Study of mortality from colorectal cancer in the Andalusian population. Rev Esp Enferm Dig 2011; 103 (6): 289-93.
43. Chirlaque MD, Salmerón D, Valera I, Tortosa J, Cirera L, Martínez C, Párraga E, Navarro C. Cáncer de colon y recto. Situación en la región de Murcia. Estudio del periodo 1983-2007. Murcia: Consejería de Sanidad y Política Social, 2013.

44. G. López-Abente, E. Ardanaz, A. Torrella-Ramos, A. Mateos, C. Delgado-Sanz and M. D. Chirlaque. Changes in colorectal cancer incidence and mortality trends in Spain. *Annals of Oncology* 2010; 21 (Supl 3): 76-82.
45. M. Ruiz-Ramos, A. Escolar Pujolar and T. Hermosín Bono. Mortality from colorectal cancer in Andalusia: findings in favor of mass screening. *Rev Esp Enferm Dig (Madrid)* 2005; 97 (2): 104-114.
46. Luis Béjar, Miguel Gili, Verónica Díaz, Gloria Ramírez, Julio López, Juan L. Cabanillas and Aurelio Cayuela. Predictions and estimations of colorectal cancer mortality, prevalence and incidence in Aragon, Spain, for the period 1998-2022. *2009; 18: 436-444.*
47. V. Adán, M. Bernal. Evaluación de la tendencia de cáncer colorectal, en una zona norte de España durante 5 años (2.007-2.011). *Medicina Naturista* 2014; Vol 8 Nº1 : 35-41.
48. D. Bezerra-de-Souza, M. Bernal, F. Gómez and GJ Gómez. Predictions and estimations of colorectal cancer mortality, prevalence and incidence in Aragon, Spain, for the period 1998-2022. *REV ESP ENFERM DIG (Madrid)* 2012; Vol 104 Nº10:518-523.
49. J. Ribes, M. Navarro, R. Cléries, L. Esteban, L. Pareja, G. Binefa, M. Peris, E. Fernández, and J. Maria Borrás. Colorectal cancer mortality in Spain: trends and projections for 1985–2019. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2009, 21: 92-100.
50. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997;112:594–642.
51. Winawer SJ, Fleisher M, Baldwin M, Sherlock P. Current status of fecal occult blood testing in screening for colorectal cancer. *CA Cancer J Clin* 1982;32:100–12.
52. Meissner HI, Breen N, Klabunde CN, Vernon SW. Patterns of colorectal cancer screening uptake among men and women in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:389–94.
53. Espey DK, Wu XC, Swan J, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2004, featuring cancer in American Indians and Alaska Natives. *Cancer* 2007;110:2119–52.

54. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin* 2008;58:130–60.
55. McGregor SE, Hilsden RJ, Li FX, Bryant HE, Murray A. Low uptake of colorectal cancer screening 3 yr after release of national recommendations for screening. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1727–35.
56. Frizelle FA. Colorectal cancer in New Zealand. *N Z Med J* 2007;120: U2628. 25. Parry S, Richardson A, Green T, et al. Prospects for population colorectal cancer screening in New Zealand. *N Z Med J* 2007;120:U2633.
57. Quinn MJ. Cancer trends in the United States, a view from Europe. *J Natl Cancer Inst.* 2003 Sep 3;95(17):1258-61.
58. Zavoral M, Suchanek S, Zavada F, Dusek L, Muzik E, Seifert B y Fric P. La detección del cáncer colorrectal en Europa. *Mundial J Gastroenterol.* 2009 21 de diciembre; 15 (47): 5.907-5915.
59. West NJ, Boustiere C, Fischbach W, Parente F, Leicester RJ. Colorectal cancer screening in Europe: differences in approach; similar barriers to overcome. *Int J Colorectal Dis.* 2009;24:731–740.
60. Gemma Binefa-Rodríguez. Colorectal cancer mortality trends in Spain. What shall we do?. *REV ESP ENFERM DIG (Madrid)* Vol. 103, N.º 6, pp. 285-288, 2011.
61. Basterra-Gortari FJ, Bes-Rastrollo M, Seguí-Gomez M, Forga L, Martínez JA, Martínez-González MA. Trends in obesity, diabetes mellitus, hypertension and hypercholesterolemia in Spain (1997–2003). *Med Clin (Barc)* 2007;129:405–8.
62. Martín JJ, Hernández LS, González MG, Méndez CP, Rey Galán C, Guerrero SM. Trends in childhood and adolescent obesity prevalence in Oviedo (Asturias, Spain) 1992–2006. *Acta Paediatr* 2008; 97:955–8.
63. Knai C, Suhrcke M, Lobstein T. Obesity in Eastern Europe: an overview of its health and economic implications. *Econ Hum Biol* 2007;5: 392–408.
64. Baillie K. Health implications of transition from a planned to a freemarket economy-an overview. *Obes Rev* 2008;9 Suppl 1:146–50.

65. Popkin BM. The nutrition transition: an overview of world patterns of change. *Nutr Rev* 2004;62:S140–3.
66. Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M, Heath C, Jr., Doll R. Mortality from smoking worldwide. *Br Med Bull* 1996;52:12–21.
67. Benson VS, Patnick J, Davies AK, Nadel MR, Smith RA, Atkin WS. Colorectal cancer screening: a comparison of 35 initiatives in 17 countries. *Int J Cancer* 2008;122:1357–67.
68. Minami Y, Nishino Y, Tsubono Y, Tsuji I, Hisamichi S. Increase of colon and rectal cancer incidence rates in Japan: trends in incidence rates in Miyagi Prefecture, 1959–1997. *J Epidemiol* 2006;16:240–8.
69. Yiu HY, Whittemore AS, Shibata A. Increasing colorectal cancer incidence rates in Japan. *Int J Cancer* 2004;109:777–81.
70. Matsushita Y, Takahashi Y, Mizoue T, Inoue M, Noda M, Tsugane S. Overweight and obesity trends among Japanese adults: a 10-year follow-up of the JPHC Study. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:1861–7.
71. Saito H. Screening for colorectal cancer: current status in Japan. *Dis Colon Rectum* 2000;43:S78–84.
72. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends.
73. Bosetti C, Malvezzi M, Chatenoud L et al. Trends in cancer mortality in the Americas, 1970-2000. *Ann Oncol* 2005; 16: 489-511.
74. Lim G, Lim T, Yahaya H, editors. The first report of the National Cancer Registry: cancer incidence in Malaysia 2002. Kuala Lumpur: National Cancer Registry of Malaysia; 2002.
75. Sung JJ, Lau JY, Goh KL, Leung WK. Increasing incidence of colorectal cancer in Asia: implications for screening. *Lancet Oncol* 2005;6:871–6.
76. Wang H, Seow A, Lee HP. Trends in cancer incidence among Singapore Malays: a low-risk population. *Ann Acad Med Singapore* 2004; 33:57–62.
77. Central Intelligence Agency. Israel. In: *The World Fact Book*. Accessed 10/06/2008. Available from: <https://www.cia.gov/library/publications/the-world-factbook/geos/is.html>. 43. Locker GY, Lynch HT. Genetic factors and colorectal cancer in Ashkenazi Jews. *Fam Cancer* 2004;3:215–21.

78. Graham A, Adeloje D, Grant L, Theodoratou E, and Campbell H. Estimating the incidence of colorectal cancer in Sub-Saharan Africa: A systematic analysis. *J Glob Health*. 2012 Dec; 2(2): 020404.
79. Mackay J, Amos A. Women and tobacco. *Respirology* 2003;8:123–30.
80. Frezza EE, Wachtel MS, Chiriva-Internati M. Influence of obesity on the risk of developing colon cancer. *Gut* 2006;55:285–91.
81. Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med* 2008;359:2105–20.
82. Caiazza F, Ryan EJ, Doherty G, Winter DC, Sheahan K. Estrogen receptors and their implications in colorectal carcinogenesis. *Front Oncol*. 2015 Feb 2;5:19.
83. Platz EA, Willett WC, Colditz GA, Rimm EB, Spiegelman DL, Giovannucci EL (2000). Proportion of colon cancer risk that might be preventable in a cohort of middle-aged US men. *Cancer Causes Control* 11:579–588.
84. Viñes JJ, Ardanaz E, Arrazola A, Gaminde I. Epidemiología poblacional de cáncer colorrectal: revisión de la causalidad. *ANALES Sis San Navarra* 2003; 26 (1): 79-97.
85. Barendregt JJ, Looman CW, van der Maas PJ. Diverging trends in colorectal cancer morbidity and mortality. Earlier diagnosis comes at a price. *Eur J Cancer*. 1995; 31A: 1665–1671
86. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*. 1993; 329: 1977–1981.
87. Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R, Barcherini S, Crespi M. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut*. 2001; 48: 812–815.
88. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol*. 2008; 103: 1541–1549.
89. Walsh JM, Terdiman JP. Colorectal cancer screening: scientific review. *JAMA*. 2003; 289: 1288–1296.
90. Baxter NN, Goldwasser MA, Paszat LF, et al. Association of colonoscopy and death from colorectal cancer. *Ann Intern Med*. 2009;150: 1–8.

91. Espey DK, Wu XC, Swan J, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2004, featuring cancer in American Indians and Alaska Natives. *Cancer*. 2007; 110: 2119–2152
92. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin*. 2008; 58: 130–160.
93. Winawer SJ. The multidisciplinary management of gastrointestinal cancer. Colorectal cancer screening. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007; 21: 1031–1048.
94. López-Bastida J. Análisis coste-efectividad de diferentes estrategias de cribado de cáncer colorrectal en población general. Simposio “Avanzando hacia el cribado del cáncer colorrectal en España”, Santa Cruz de Tenerife, 8 de noviembre de 2008, Asociación Española de Gastroenterología.