

- 6 17268023

S TD B/117

- 6 11132494

i 21500678

T.D.
B/117

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
DEPARTAMENTO CIENCIAS SOCIO-SANITARIAS

ANÁLISIS DE LA MORBILIDAD Y
MORTALIDAD POR CÁNCER
COLORRECTAL EN ESPAÑA DURANTE LA
SEGUNDA MITAD DEL SIGLO XX.

Luis María Béjar Prado.
Sevilla, 2.004.



016

266

22-11-04.

Alena de Joffe

MIGUEL GILI MINER, Profesor Titular de Medicina Preventiva y Salud Pública de la Universidad de Sevilla.

CERTIFICA: Que D. Luis María Béjar Prado, ha realizado bajo su dirección el trabajo titulado "ANÁLISIS DE LA MORBILIDAD Y MORTALIDAD POR CÁNCER COLORRECTAL EN ESPAÑA DURANTE LA SEGUNDA MITAD DEL SIGLO XX", considerando que reúne las condiciones necesarias para ser presentado como Tesis Doctoral.

Lo que a instancia del interesado firma en Sevilla a once de noviembre de dos mil cuatro.

Fdo. Prof. Dr. Miguel Gili Miner.

Fdo: Luis María Béjar Prado

Mi más sincero agradecimiento a todos los compañeros y compañeras del Departamento de Ciencias Socio-Sanitarias de la Universidad de Sevilla y del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Universitario Virgen del Rocío y, muy especialmente, al Prof. Miguel Gili Miner y al Dr. Aurelio Cayuela Domínguez.

A mis queridos padres, a Juanmi, a Manolo, al Chiquitín, a Justo, a María, a Verónica y a mi Ángela por el apoyo, el estímulo y la comprensión incansables que me demostraron durante la realización de este trabajo, sin los cuales aún hoy no tendría fin, y por la alegría sincera que me regalaron al terminarlo que me hizo sentir una persona muy querida entre las personas más queridas por mí.

ÍNDICE

1. <u>INTRODUCCIÓN</u>	1.
1.1. Importancia actual del cáncer colorrectal	1.
1.2. Epidemiología del cáncer colorrectal	5.
1.2.1. Cáncer colorrectal y dieta	6.
1.2.1.1. Estudios generales sobre cáncer colorrectal y dieta.....	6.
1.2.1.2. Cáncer colorrectal y fibra.....	12.
1.2.1.3. Cáncer colorrectal y fibra en pacientes con adenomas previos.....	18.
1.2.1.4. Cáncer colorrectal y carne.....	21.
1.2.1.5. Cáncer colorrectal y antioxidantes.....	24.
1.2.1.6. Cáncer colorrectal y café.....	27.
1.2.1.7. Cáncer colorrectal, vitaminas y calcio.....	29.
1.2.1.8. Cáncer colorrectal, dieta, insulina y diabetes mellitus.....	31.
1.2.1.9. Cáncer colorrectal y dieta: posible mecanismo de relación.....	34.
1.2.2. Cáncer colorrectal y alcohol	36.

1.2.3. Cáncer colorrectal y tabaco.....	39.
1.2.4. Cáncer colorrectal, grupo racial y nivel socio-económico.....	44.
1.2.5. Cáncer colorrectal y nivel de actividad física.....	49.
1.2.6. Cáncer colorrectal y otros factores.....	50.
1.2.7. Cáncer colorrectal y genética.....	52.
1.2.7.1. Genes implicados.....	52.
1.2.7.2. Base genética de la neoplasia colónica.....	54.
1.2.7.3. Colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn.....	62.
1.3. Ciclo-oxigenasas.....	63.
1.4. Historia natural del cáncer colorrectal. Evolución de la enfermedad. Etiología.....	64.
2. <u>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</u>	68.
3. <u>MATERIAL Y MÉTODO</u>	73.
3.1. Material.....	73.

3.1.1. Defunciones.....	73.
3.1.2. Morbilidad.....	76.
3.1.3. Datos de población.....	80.
3.2. Método.....	81.
3.2.1. Mortalidad por cáncer colorrectal.....	81.
3.2.1.1. Mortalidad proporcional.....	81.
3.2.1.2. Mortalidad general. Tasas crudas y estandarizadas.....	83.
3.2.1.3. Mortalidad específica por grupos de edad.....	85.
3.2.2. Cálculo de poblaciones.....	86.
3.2.3. Metodología de los estudios de cohortes de mortalidad. Efecto edad- periodo-cohorte.....	88.
3.2.3.1. Justificación del uso de modelos edad-periodo-cohorte en el cáncer.....	95.
3.2.4. Regresión de Poisson.....	98.
3.2.5. Metodología de los A.P.V.P.....	102.
3.2.6. Metodología de los estudios ecológicos.....	108.

3.2.6.1. Bases epidemiológicas.....	108.
3.2.6.2. Falacia ecológica.....	113.
4. <u>RESULTADOS</u>	115.
4.1. Mortalidad	115.
4.1.1. Mortalidad proporcional.....	115.
4.1.2. Tasas crudas y estandarizadas.....	117.
4.1.3. Mortalidad específica por grupos de edad.....	119.
4.1.4. Efecto edad-periodo-cohorte.....	120.
4.2. Regresión de Poisson	121.
4.3. Cálculo de A.P.V.P.	122.
4.3.1. Tasas ajustadas de A.P.V.P. por cáncer colorrectal.....	122.
4.3.2. Media de A.P.V.P. por cáncer colorrectal.....	123.
4.3.3. Proporción de A.P.V.P. por cáncer colorrectal en relación a A.P.V.P. por todos los tumores y a A.P.V.P. por todas las causas.....	124.

4.4. Morbilidad	126.
4.5. Morbilidad asistida	127.
4.6. Estudios ecológicos. Estudios de tendencias	129.
4.6.1. Consumo de carne de ave.....	131.
4.6.2. Consumo de carne de cerdo.....	132.
4.6.3. Consumo de carne de ternera.....	133.
4.6.4. Consumo de carne de ovino- caprino.....	134.
4.6.5. Desarrollo de ejercicio físico.....	135.
4.6.6. Consumo de cigarrillos.....	136.
4.6.7. Consumo de alcohol.....	137.
5. <u>DISCUSIÓN</u>	138.
6. <u>CONCLUSIONES</u>	154.
7. <u>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</u>	156.
8. <u>FIGURAS</u>	187.

9. TABLAS.....240.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1.

Registros de Cáncer de España y Portugal. 1.997.....187.

Figura 2.

Registros de Cáncer de distintos países europeos. 1.997.....188.

Figura 3.

Registros de Cáncer de Europa Central y Europa del Este. 1.997.....189.

Figura 4.

Registros de Cáncer de Suiza. 1.997.....190.

Figura 5.

Registros de Cáncer de Francia. 1.997.....191.

Figura 6.

Registros de Cáncer de Italia. 1.997.....192.

Figura 7.

Registros de Cáncer de Reino Unido e Irlanda. 1.997.....193.

Figura 8.

Registros de Cáncer de los EE.UU. 1.997.....194.

Figura 9.

Registros de Cáncer de Canadá. 1.997.....195.

Figura 10.

Registros de Cáncer de Oceanía. 1.997.....196.

Figura 11.

Mortalidad proporcional por cáncer colorrectal respecto a todos los tumores.

Varones, mujeres y ambos sexos. España 1.951-1.999.....197.

Figura 12.

Mortalidad proporcional por cáncer colorrectal respecto a todas las causas.

Varones, mujeres y ambos sexos. España 1.951-1.999.....198.

Figura 13.

Mortalidad por cáncer colorrectal. Tasas crudas por 100.000. Varones, mujeres y

ambos sexos. España 1.951-1.999.....199.

Figura 14

Mortalidad por cáncer colorrectal. Tasas estandarizadas por 100.000. Varones, mujeres y ambos sexos. España 1.951-1.999.....200.

Figura 15.

Mortalidad por cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000. Varones. España 1.951-1.970.....201.

Figura 16.

Mortalidad por cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000. Mujeres. España 1.951-1.970.....202.

Figura 17.

Mortalidad por cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000. Ambos sexos. España 1.951-1.970.....203.

Figura 18.

Mortalidad por cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000. Varones. España 1.971-1.999.....204.

Figura 19.

Mortalidad por cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000. Mujeres. España 1.971-1.999.....205.

Figura 20.

Mortalidad por cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000. Ambos sexos. España 1.971-1.999.....206.

Figura 21.

Mortalidad por cáncer colorrectal. Varones. España, 1.951 y 1.999. Tasas específicas por edad.....207.

Figura 22.

Mortalidad por cáncer colorrectal. Mujeres. España, 1.951 y 1.999. Tasas específicas por edad.....208.

Figura 23.

Mortalidad por cáncer colorrectal. Ambos sexos. España, 1.951 y 1.999. Tasas específicas por edad.....209.

Figura 24.

Mortalidad por cáncer colorrectal. Varones. Tasas específicas por edad. España, 1.951-1.999.....210.

Figura 25.

Mortalidad por cáncer colorrectal. Mujeres. Tasas específicas por edad. España, 1.951-1.999.....211.

Figura 26.

Mortalidad por cáncer colorrectal. Ambos sexos. Tasas específicas por edad. España, 1.951-1.999.....212.

Figura 27.

Mortalidad por cáncer colorrectal. Varones. Tasas específicas por edad. España, 1.951-1.999. Cohortes de nacimiento.....213.

Figura 28.

Mortalidad por cáncer colorrectal. Mujeres. Tasas específicas por edad. España, 1.951-1.999. Cohortes de nacimiento.....214.

Figura 29.

Mortalidad por cáncer colorrectal. Ambos sexos. Tasas específicas por edad. España, 1.951-1.999. Cohortes de nacimiento.....215.

Figura 30.

Tasas ajustadas de A.P.V.P. por cáncer colorrectal en varones, mujeres y ambos sexos. España. Periodo comprendido entre 1.951 y 1.999.....216.

Figura 31.

Media de A.P.V.P. por cáncer colorrectal en varones, mujeres y ambos sexos. España. Periodo comprendido entre 1.951 y 1.999.....217.

Figura 32.

Proporción de A.P.V.P. por cáncer colorrectal en varones, mujeres y ambos sexos respecto a A.P.V.P. por todos los tumores. España. Periodo comprendido entre 1.951 y 1.999.....218.

Figura 33.

Proporción de A.P.V.P. por cáncer colorrectal en varones, mujeres y la población total respecto a A.P.V.P. por todas las causas. España. Periodo comprendido entre 1.951 y 1.999.....219.

Figura 34.

Incidencia de cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000. Varones. Registros de Cáncer de España.....220.

Figura 35.

Incidencia de cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000. Mujeres. Registros de Cáncer de España.....221.

Figura 36.

Incidencia de cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000. Varones. Registros de Cáncer de Zaragoza. Periodo 1.973-1.995.....222.

Figura 37.

Incidencia de cáncer colorrectal. Tasas crudas por 100.000. Varones. Registros de Cáncer de Zaragoza. Periodo 1.973-1.995.....223.

Figura 38.

Incidencia de cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000. Mujeres. Registros de Cáncer de Zaragoza. Periodo 1.973-1.995.....224.

Figura 39.

Incidencia de cáncer colorrectal. Tasas crudas por 100.000. Mujeres. Registros de Cáncer de Zaragoza. Periodo 1.973-1.995.....225.

Figura 40.

Incidencia de cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000. Varones. Registros de Cáncer de Navarra. Periodo 1.973-1.997.....226.

Figura 41.

Incidencia de cáncer colorrectal. Tasas crudas por 100.000. Varones. Registros de Cáncer de Navarra. Periodo 1.973-1.997.....227.

Figura 42.

Incidencia de cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000. Mujeres. Registros de Cáncer de Navarra. Periodo 1.973-1.997.....228.

Figura 43.

Incidencia de cáncer colorrectal. Tasas crudas por 100.000. Mujeres. Registros de Cáncer de Navarra. Periodo 1.973-1.997.....229.

Figura 44.

Ingresos por cáncer colorrectal. Varones, mujeres y ambos sexos. España. C.M.B.D. Por edades. 1.999.....230.

Figura 45.

Estancias medias por cáncer colorrectal. Varones, mujeres y ambos sexos. España. C.M.B.D. Por grupos de edad. 1.999.....231.

Figura 46.

Estancias totales por cáncer colorrectal. Varones, mujeres y ambos sexos. España. C.M.B.D. Por grupos de edad. 1.999.....232.

Figura 47.

Consumo medio de carne de ave en Kilogramos por persona y año. España.
Periodo 1.961-2.001.....233.

Figura 48.

Consumo medio de carne de cerdo en Kilogramos por persona y año. España.
Periodo 1.961-2.001.....234.

Figura 49.

Consumo medio de carne de ternera en Kilogramos por persona y año. España.
Periodo 1.961-2.001.....235.

Figura 50.

Consumo medio de carne de ovino y caprino en Kilogramos por persona y año.
España. Periodo 1.961-2.001.....236.

Figura 51.

Ejercicio físico. España 1.993-2.001.....237.

Figura 52.

Consumo medio de cigarrillos por habitante de 15 años o más y año. España.

Periodo 1.965-1.995.....238.

Figura 53.

Consumo medio de alcohol en kilogramos por persona y año. España. Periodo

1.961-2.001.....239.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.

Mortalidad proporcional por cáncer colorrectal respecto a todos los tumores.
Varones, mujeres y ambos sexos. España 1.951-1.999.....240.

Tabla 2.

Mortalidad proporcional por cáncer colorrectal respecto a todas las causas.
Varones, mujeres y ambos sexos. España 1.951-1.999.....242.

Tabla 3.

Mortalidad por cáncer colorrectal. Tasas crudas por 100.000. Varones, mujeres y
ambos sexos. España 1.951-1.999.....244.

Tabla 4.

Mortalidad por cáncer colorrectal. Tasas estandarizadas por 100.000. Varones,
mujeres y ambos sexos. España 1.951-1.999.....246.

Tabla 5.

Mortalidad por cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por
100.000. Varones. España 1.951-1.970.....248.

Tabla 6.

Mortalidad por cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000. Mujeres. España 1.951-1.970.....250.

Tabla 7.

Mortalidad por cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000. Ambos sexos. España 1.951-1.970.....252.

Tabla 8.

Mortalidad por cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000. Varones. España 1.971-1.999.....254.

Tabla 9.

Mortalidad por cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000. Mujeres. España 1.971-1.999.....256.

Tabla 10.

Mortalidad por cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000. Ambos sexos. España 1.971-1.999.....258.

Tabla 11.

Tasas ajustadas de A.P.V.P. por cáncer colorrectal en varones, mujeres y ambos sexos. España. Periodo comprendido entre 1.951 y 1.999.....260.

Tabla 12.

Media de A.P.V.P. por cáncer colorrectal en varones, mujeres y ambos sexos. España. Periodo comprendido entre 1.951 y 1.999.....261.

Tabla 13.

Proporción de A.P.V.P. por cáncer colorrectal en varones, mujeres y ambos sexos respecto a A.P.V.P. por todos los tumores. España. Periodo comprendido entre 1.951 y 1.999.....262.

Tabla 14.

Proporción de A.P.V.P. por cáncer colorrectal en varones, mujeres y la población total respecto a A.P.V.P. por todas las causas. España. Periodo comprendido entre 1.951 y 1.999.....263.

Tabla 15.

Incidencia de cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000. Varones. Registros de Cáncer de España.....264.

Tabla 16.

Incidencia de cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000. Mujeres. Registros de Cáncer de España.....265.

Tabla 17.

Incidencia de cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad y tasas crudas por 100.000. Varones. Registros de Cáncer de Zaragoza. Periodo 1.973-1.995.....266.

Tabla 18.

Incidencia de cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad y tasas crudas por 100.000. Mujeres. Registros de Cáncer de Zaragoza. Periodo 1.973-1.995.....267.

Tabla 19.

Incidencia de cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad y tasas crudas por 100.000. Varones. Registros de Cáncer de Navarra. Periodo 1.973-1.997.....268.

Tabla 20.

Incidencia de cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad y tasas crudas por 100.000. Mujeres. Registros de Cáncer de Navarra. Periodo 1.973-1.997.....269.

Tabla 21.

Ingresos por cáncer colorrectal. Varones, mujeres y ambos sexos. España. C.M.B.D. Por edades. 1.999.....270.

Tabla 22.

Estancias medias por cáncer colorrectal. Varones, mujeres y ambos sexos.

España. C.M.B.D. Por grupos de edad. 1.999.....273.

Tabla 23.

Estancias totales por cáncer colorrectal. Varones, mujeres y ambos sexos.

España. C.M.B.D. Por grupos de edad. 1.999.....274.

1. INTRODUCCIÓN.

1.1. IMPORTANCIA ACTUAL DEL CÁNCER COLORRECTAL.

En el año 2.000, en España, más del 60% de la mortalidad ajustada por edad se debió a tumores y causas circulatorias¹, aunque en distinto orden de importancia por sexo; en los varones los tumores constituyeron la primera causa de mortalidad, agrupando al 32% de todas las causas y, en las mujeres, constituyeron la segunda causa de mortalidad, por detrás de la mortalidad por causas circulatorias, que supuso el 36% de todas las causas.

El cáncer colorrectal, que incluye los códigos 153,0 y 154,0 de la Clasificación Internacional de Enfermedades y Causas de Muerte, es uno de los tumores con mayor incidencia y mortalidad en los países desarrollados, estableciéndose como un importante problema de salud.

En el año 1.999, en España, este tipo de tumor representó el 3,04% de las defunciones del total de causas de muerte teniendo en cuenta la población general². En los varones representó el 3,23% de las defunciones y en las mujeres el 2,84%. El cáncer colorrectal ocupó el segundo lugar en cuanto a defunciones por cáncer en ambos sexos, con el 11,95% de las mismas, sólo por detrás del

tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón. En los varones, ese segundo lugar lo ocupó tras el cáncer de pulmón y en las mujeres, después del cáncer de mama^{2,3}, representando el 10,66% y 14,12% del total de defunciones provocadas por cáncer, respectivamente.

La mortalidad por cáncer colorrectal ha ido en aumento en España durante los últimos 20 años^{2,4}. En 1.980 sólo representaba el 7,8% de todas las defunciones por tumores y el 1,6% de todas las causas de muerte.

En Andalucía, en el año 1.999, las muertes atribuidas al cáncer colorrectal representaron el 2,49% de las defunciones por todas las causas de muerte para el total de la población. En los varones, representó el 2,63%, y en las mujeres, el 2,34%. Las defunciones por cáncer colorrectal representaron el 10,57% del total de defunciones por cáncer, para los varones el 9,25% y para las mujeres el 14,90%. Este tipo de cáncer para el total de la población ocupó el segundo lugar en cuanto a defunciones por tumores, sólo por detrás del tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón. En varones, el cáncer colorrectal ocupó el segundo lugar por detrás del tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón. En las mujeres, ocupó el segundo lugar por detrás del tumor maligno de mama.

También en Andalucía, la mortalidad por cáncer colorrectal ha ido en aumento en los últimos 20 años². En 1.980 representaba el 6,42% del total de defunciones por tumores y el 1,23% del total de causas de muerte.

De igual manera, la incidencia en España ha ido en aumento durante estos últimos años tal como lo demuestran los datos de los Registros de Cáncer. En 1.995 se produjeron 161.932 nuevos casos de cáncer colorrectal, 9.185 casos en varones y 7.747 en mujeres ocupando el segundo lugar tras el cáncer de tráquea, bronquios y pulmón, en varones, y el cáncer de mama, en mujeres.

La tasa de incidencia de cáncer colorrectal en España es una de las más bajas de los países desarrollados (en 1.995, cruda para ambos sexos: 43,2 por 100.000; estandarizada para la población europea: 35,2 por 100.000), pero muestra una tendencia a seguir aumentando.

El número de nuevos casos de cáncer colorrectal en todo el mundo ha aumentado rápidamente desde 1.975, llegando a representar en la actualidad el 9,4% de todos los cánceres incidentes en varones y el 10,1% en mujeres. Pero su distribución no es homogénea a lo largo del globo. En los EE.UU., Europa, Australia y Nueva Zelanda, el cáncer colorrectal representa el 12,6% de todos los cánceres incidentes en varones y el 14,1% en mujeres. En otras partes del mundo el cáncer colorrectal representa el 7,7% y 7,9% de todos los casos incidentes en varones y mujeres, respectivamente⁵. Constituye la cuarta forma más común de cáncer ocurrida en todo el mundo, con 783.000 nuevos casos diagnosticados en 1.990, con unos 401.000 nuevos casos anuales en varones y 381.000 en mujeres⁵. En 1.996, esa cifra ascendió a 875.000 nuevos casos⁶.

En cuanto a la mortalidad atribuible al cáncer colorrectal, en 1.996, se estimó en 510.000 casos, lo que representó el 7,2% de las muertes por todos los cánceres⁶. En la actualidad, se estima que ocurren unas 394.000 muertes anuales por cáncer colorrectal en todo el mundo siendo la segunda causa de muerte por cualquier tipo de cáncer en varones en la Unión Europea⁵.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL.

Boyle y col⁵. demostraron que poblaciones de una misma comunidad pero con distintos estilos de vida presentaban diferentes incidencias de cáncer colorrectal e incluso se ha establecido que los grupos de nómadas pierden rápidamente el riesgo de cáncer colorrectal asociado a su comunidad de origen, adquiriendo los patrones de la nueva comunidad, comenzando este fenómeno, a menudo, dentro de la misma generación de llegada. Todo esto unido a diferencias étnicas y raciales sugirió un papel ambiental importante en la etiología del cáncer colorrectal. Judíos varones de Israel llevados a Europa o los EE.UU. presentan un mayor riesgo de cáncer colorrectal que aquellos llevados a África o Asia. El riesgo en los descendientes de poblaciones japonesas que han emigrado a los EE.UU. presentan en la actualidad un acercamiento al de la población del país de destino, incluso sobrepasa en tres o cuatro veces al riesgo de los japoneses en Japón. Por estas razones, se cree que el cáncer colorrectal está íntimamente relacionado con factores ambientales, prácticas culturales, sociales y de estilo de vida, y se estima que el 70-80% de estos tumores pueden deberse a dichos aspectos, y por ello, se identifica al cáncer colorrectal como una de las neoplasias principales en cuanto a la posibilidad de identificar sus causas y, en un porcentaje considerable, prevenirlo.

1.2.1. CÁNCER COLORRECTAL Y DIETA.

1.2.1.1. ESTUDIOS GENERALES SOBRE CÁNCER COLORRECTAL Y DIETA.

Willet⁷, realizó una espléndida revisión sobre cual es la situación del cáncer en el comienzo del nuevo milenio. Las amplias diferencias en las proporciones de cáncer entre los países, los llamativos cambios en estas proporciones entre las poblaciones emigrantes y los cambios rápidos en el tiempo dentro de un mismo país indican que algún aspecto del estilo de vida o del ambiente es principalmente responsable para los cánceres comunes en los países occidentales.

La grasa dietética se ha supuesto como un factor importante ya que el consumo nacional está correlacionado con las diferencias internacionales, pero estas correlaciones se confunden con otros aspectos del estilo de vida occidental. Sin embargo, los análisis detallados de los grandes estudios prospectivos no han apoyado el supuesto papel de importancia la grasa dietética.

En cambio, un balance de energía positivo, reflejado a edad temprana, y ganancia de peso como adulto, es un importante determinante de cánceres de mama consecuente con los numerosos estudios en animales.

La inactividad física también ha mostrado ser un factor de riesgo para estas enfermedades.

Aunque el porcentaje de calorías en forma de grasa consumidas en la dieta no parece estar relacionada con el desarrollo de cáncer del colon, se han observado los mayores riesgos con el consumo excesivo de carnes rojas.

En numerosos estudios de casos y controles un consumo elevado de frutas y verduras ha estado asociado con un riesgo reducido de diversos tipos de cáncer, aunque recientes estudios prospectivos sugieren que estas asociaciones han podido haberse exagerado.

Entre los factores compartidos con el consumo de frutas y verduras que han sido examinados con respecto al riesgo de cáncer se ha vislumbrado un beneficio del ácido fólico, reduciendo los riesgos de padecer cáncer de colon y mama. Estos resultados se han sostenido por la asociación entre la incidencia de cáncer de colon y un polimorfismo en el gen para la metilentetrahidrofolato reductasa, una enzima involucrada en el metabolismo del ácido fólico.

Key y cols⁸. estudiaron la asociación causal existente entre dieta y distintos tipos de enfermedades comunes. Para ello, combinaron los datos obtenidos a partir de cinco estudios de cohortes prospectivos, dos en California, dos en el Reino Unido y uno en Alemania, en los que el desenlace final era la muerte por cualquiera de las enfermedades estudiadas. En los cinco estudios se diferenció entre la dieta correspondiente a “vegetarianos” de la correspondiente a “no vegetarianos” y se consideraron enfermedades como la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular, así como, distintos tipos de cáncer. Participaron un total de 76.172 personas, 27.808 “vegetarianos” y 48364 “no vegetarianos”, con estilos de vida similares, con edades comprendidas entre los 16 y los 89 años y con un seguimiento medio de 10,6 años. El riesgo de mortalidad por cáncer colorrectal atribuible a los diferentes tipos de dieta no presentó diferencias en este estudio. Es muy posible que la ingesta de carne pueda asociarse más con la incidencia del cáncer colorrectal que con su mortalidad o, únicamente, puede que sea un factor de riesgo importante en aquellas personas con un consumo de fibra dietética bajo.

Terry y cols⁹. indagaron en la asociación causal establecida entre dieta y cáncer colorrectal en un estudio de cohortes prospectivo en el que el desenlace final era la aparición de la enfermedad. En el estudio se diferenciaron tres tipos de patrones dietéticos: saludable, occidental y bebedor. Participaron 61.463 mujeres de Suecia central, con edades comprendidas entre los 40 y los 74 años,

quienes tuvieron un seguimiento medio de 9,6 años, entre 1.987 y 1.998. No se encontró que el riesgo de padecer cáncer colorrectal mostrara diferencias claras entre los distintos tipos de patrones dietéticos aunque los datos sugirieron que el patrón dietético etiquetado como saludable se asociaba a un riesgo creciente de cáncer colorrectal. Esta asociación era más evidente en mujeres con edades inferiores a 50 años aunque el número de casos de cáncer en esta categoría de edad fue bajo por lo que las interpretaciones a este respecto deben hacerse con cautela.

Chiu y col¹⁰. inquirieron sobre la asociación causal establecida entre dieta y cáncer colorrectal mediante un estudio de casos y controles en el que el desenlace final era la muerte por este tumor. En el estudio participaron 346 camareros y 306 cocineros varones fallecidos a causa de cáncer colorrectal, trabajadores de restaurantes chinos en Hong Kong, con un seguimiento entre 1.986 y 1.995, siendo los controles un total de 153.615 fallecidos por todas las causas de muerte, a excepción de todos los cánceres, durante ese mismo período de tiempo. En el estudio se encontró que existe un mayor riesgo de morir por cáncer colorrectal entre los camareros de restaurantes chinos frente a la población general de Hong Kong. Por el contrario, para los cocineros se observa nulidad de efecto entre las variables analizadas. Hay que tener en cuenta que los camareros considerados en el estudio constituyen un grupo ocupacional con un estatus socio-económico bajo, lo que pudo haber condicionado el estudio. Según los investigadores la principal razón de este

mayor riesgo de mortalidad recae sobre una dieta poco saludable caracterizada por cenas muy tempranas para poder afrontar el trabajo sin pausas y que fueron proporcionadas por parte de los superiores. Además, una vez finalizado el trabajo, debido a la dura jornada laboral, los camareros se alimentaban de las sobras del restaurante; comidas con mucha grasa y, normalmente, compuestas por carne de cerdo o pato. En definitiva, se encontró un mayor riesgo de mortalidad por cáncer colorrectal en un grupo de trabajadores caracterizados por llevar a cabo una dieta definida como poco saludable. Por otra parte, el hábito de fumar pareció también tener un papel relevante en este aumento del riesgo entre los camareros con respecto a la población general.

Kushi y col¹¹. condujeron una revisión de aquellos artículos publicados entre 1.980 y 1.999, y que cumplieron con los criterios de inclusión, buscando las recomendaciones dietéticas a realizar asociadas con diferentes tipos de cáncer. Disminuir el consumo de carne roja y de productos procesados procedentes de la carne, particularmente de carne de vaca, puede disminuir el riesgo de cáncer colorrectal, así como, el de otros tipos de cánceres, como el de próstata o el de mama. El total de recomendaciones indicadas para el cáncer colorrectal son: llevar a cabo una actividad física regular evitando el consumo excesivo de energía, consumir una buena variedad de granos, de vegetales y de frutas enteras y, como ya ha sido citado, reducir el consumo de carne roja.

Fleischauer y cols¹². consideraron la asociación causal establecida entre el consumo de ajo y el cáncer colorrectal mediante la realización de un meta-análisis a partir de la literatura epidemiológica disponible con referencias entre consumo de ajo y riesgo de cáncer de estómago, colon, cabeza y cuello, pulmón y próstata. La búsqueda bibliográfica tuvo lugar en agosto de 1.999 y comprendió a aquellos artículos que trataran la relación estudiada disponibles en la base de datos MEDLINE, publicados entre 1.966 y 1.999, finalmente se incluyeron cuatro estudios de casos y controles y tres estudios de cohortes llevados a cabo en distintos países como los EE.UU., Holanda y China, entre otros. Para el caso de cáncer de colon y estómago se llevó a cabo un meta-análisis separado del resto de cánceres respecto al consumo de ajo, diferenciando ajo exclusivamente crudo, ajo únicamente cocinado o ambos indistintamente. Se encontró que una ingesta elevada de ajo puede asociarse con un menor riesgo de incidencia de cáncer de estómago, colon y recto.

1.2.1.2. CÁNCER COLORRECTAL Y FIBRA.

Fuchs y cols¹³. analizaron la asociación causal creada entre consumo de fibra y cáncer colorrectal en un estudio de cohortes prospectivo donde el desenlace final era la aparición de este tipo de tumor. En el estudio de base nacional en los EE.UU. participaron 88.757 mujeres (enfermeras), con edades comprendidas entre los 34 y los 59 años, que se siguieron durante 16 años, desde 1.980 hasta 1.996. En este estudio no se encontró un menor riesgo de enfermar por cáncer colorrectal entre aquellas mujeres que consumieron mayor cantidad de fibra.

Michels y cols¹⁴. examinaron la asociación causal instituida entre consumo de fibra y cáncer colorrectal mediante dos estudios de cohortes prospectivos en los que el desenlace final era la aparición de la enfermedad. En los estudios participaron 88.764 mujeres (enfermeras), con edades comprendidas entre 34 y 59 años, quienes se siguieron durante 16 años, desde 1.980 hasta 1.996 y 47.325 varones (profesionales de la salud), con edades comprendidas entre 40 y 75 años, quienes se siguieron durante 10 años, desde 1.986 hasta 1.996. En el estudio se encontró que aunque las frutas y vegetales pueden constituirse como factores de protección frente a algunas enfermedades crónicas como enfermedades cardiovasculares e incluso otros tipos de cánceres, no lo hacen para el cáncer colorrectal, encontrándose riesgos de incidencia

similares entre los distintos grupos de estudio establecidos en función del mayor o menor consumo de fibra.

Flood y cols¹⁵. comentaron ampliamente el artículo anteriormente citado de Michels y cols. exponiendo que parece razonable concebir, teniendo en cuenta las limitaciones metodológicas propias de toda investigación, que los estudios epidemiológicos prospectivos no han llegado aún a una conclusión sobre si el consumo de frutas y verduras está o no asociado a un menor riesgo de cáncer colorrectal. Dicho consumo, debería mantenerse en la dieta, aparte de por los beneficios contrastados que se reportan en numerosas enfermedades, hasta que finalicen los estudios que se están llevando a cabo para intentar esclarecer esta relación entre fibra y cáncer colorrectal.

Willet y cols¹⁶. investigaron la asociación causal establecida entre la ingesta de fibra y el cáncer colorrectal en un estudio de cohortes prospectivo en el que el desenlace final era la aparición de la enfermedad. En el estudio participaron 88.751 mujeres (enfermeras), con edades comprendidas entre 34 y 59 años, con un seguimiento desde 1.976 hasta 1.986. Se encontró que el riesgo de incidencia de cáncer era mayor entre aquellas mujeres con una menor ingesta de fibras procedentes de frutas pero que dicha relación era dependiente de la ingesta de carne.

Voorrips y cols¹⁷. estudiaron la asociación causal instituida entre la ingesta de vegetales y frutas y el cáncer colorrectal en un estudio de cohortes prospectivo en el que el desenlace final era la aparición de este tipo de tumor. En el estudio participaron 62.573 mujeres y 58.279 varones con edades comprendidas entre los 55 y los 69 años, a quienes se les llevó a cabo un seguimiento durante 6,3 años, entre 1.986 y 1.992, en los Países Bajos. Respecto a varones no se encontró ninguna asociación causal estadísticamente significativa entre la enfermedad y la ingesta total de vegetales o frutas. Sin embargo, entre las mujeres se observó una asociación inversa respecto a la ingesta de vegetales y frutas combinados frente al cáncer de colon, pero no así para el cáncer de recto. Entre las mujeres y, en menor grado, entre los varones, estas asociaciones inversas fueron más consistentes para los tumores de colon distal que para los tumores de colon proximal. Para el cáncer rectal no se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa para el consumo de vegetales o frutas.

Terry y cols¹⁸. inquirieron en la asociación causal existente entre el consumo de fruta, vegetales y fibra dietética y el cáncer colorrectal en un estudio de cohortes prospectivo donde el desenlace final era la aparición de la enfermedad. Durante 9,6 años de seguimiento, entre los años 1.987 y 1.998, se llevó a cabo este estudio en Suecia Central. Participaron 61.463 mujeres de entre 40 y 74 años de edad. En la población total de estudio la ingesta total de fruta y vegetales se asoció inversamente al riesgo de aparición de cáncer colorrectal siendo dicha asociación más destacada en referencia concreta al cáncer rectal.

La asociación era más fuerte y el efecto dosis-respuesta era más evidente entre los participantes que consumieron cantidades más bajas de fruta y vegetales de manera que entre aquellas mujeres que consumieron unas cantidades de fruta y vegetales más pequeñas se observó un mayor riesgo de aparición de la enfermedad.

Bingham y cols¹⁹. analizaron la asociación causal establecida entre el consumo de fibras y adenomas o cánceres colorrectales en un estudio de cohortes prospectivo cuyo desenlace final era la aparición de adenomas o cáncer. En el estudio participaron 519.978 adultos de diversos países europeos, con edades comprendidas entre los 25 y los 70 años, ambos sexos, que completaron el seguimiento entre los años 1.992 y 1.998. Observaron un efecto protector del consumo de fibra frente a adenomas y cáncer de colon, sobre todo si la fibra procedía de granos, cereales y fruta.

Howe y cols²⁰. consideraron la asociación causal existente entre consumo de fibra y cáncer colorrectal. Para ello utilizaron los datos obtenidos de trece estudios de casos y controles en los que el desenlace final era la aparición de la enfermedad. Participaron 5.287 casos y sus correspondientes controles, en concreto, 10.470. Se encontró un gradiente inverso dosis-efecto entre ambas variables. El riesgo de incidencia de cáncer colorrectal era menor entre quienes consumían mayor cantidad de fibra. Esta asociación fue observada en doce de los trece estudios, con magnitudes similares en cuanto a las diferentes

localizaciones del tumor, colon o recto, fueran varones o mujeres e independientemente del grupo de edad. Se estimó que el cáncer colorrectal en los EE.UU. podría reducirse en un 31%, unos 50.000 casos anuales, con una ingesta de fibras adecuada.

Thun y cols²¹. estudiaron la asociación causal creada entre diversas variables de exposición actuando de manera simultánea, tales como dieta, actividad física, obesidad, historia familiar y consumo de aspirinas, y el cáncer colorrectal en un estudio prospectivo de casos y controles anidado donde el desenlace final era la muerte por este tipo de tumor. En el estudio de base poblacional participaron 1.185.124 adultos que tras exclusiones quedaron 764.343 adultos, 337.505 varones y 426.838 mujeres, con un promedio de edad en el momento del enrolamiento de 57 años, quienes fueron seguidos entre los años 1.982 y 1.988. En ese intervalo de tiempo se identificaron 1.150 muertes que constituirían los casos, 611 varones y 539 mujeres, y que fueron emparejados por edad, raza y sexo con sus correspondientes controles, en concreto 5.746. En el estudio se encontró que el riesgo de mortalidad por cáncer colorrectal fue menor entre aquellos participantes con un mayor consumo de fibra, de la misma manera ocurre con el consumo de aspirinas.

Peters y cols²². desarrollaron una línea de investigación dirigida a estudiar la asociación causal entre el consumo de fibras y adenomas o cáncer colorrectal mediante estudios de casos y controles prospectivos en los que el

desenlace final era el desarrollo tanto de adenomas como de cáncer. En los estudios participaron 33.971 controles y 3.591 casos diagnosticados, varones y mujeres, con un seguimiento que va desde 1.993 hasta 2.000. Encontraron que la fibra, especialmente la procedente de granos, cereales y fruta, presenta un efecto protector frente a adenomas y cáncer de colon.

1.2.1.3. CÁNCER COLORRECTAL Y FIBRA EN PACIENTES CON ADENOMAS PREVIOS.

Schatzkin y cols²³. examinaron la asociación causal creada entre la ingesta de fibras y los adenomas colorrectales mediante un estudio experimental, ensayo clínico controlado con asignación aleatoria, en el que el desenlace final era la aparición de nuevos adenomas colorrectales. En el estudio participaron 2.079 adultos, de los cuales completaron el estudio 1.905, 958 formaron parte del grupo de estudio y 947 formaron parte del grupo control, varones y mujeres, mayores de 35 años, a quienes se les había extirpado uno o más adenomas colorrectales histológicamente confirmados en el plazo de los seis meses previos al estudio. En este estudio se encontró que el riesgo de desarrollar adenomas colorrectales recurrentes no estaba influido por una mayor o menor ingesta de fibras. Los investigadores llevaron a cabo una serie de indicaciones a tener en cuenta. Por un lado, consideraron que adoptar una dieta rica en fibra, frutas y vegetales puede afectar sólo al crecimiento de adenomas pequeños hasta adenomas grandes o a la transformación de adenomas grandes en carcinomas y no a la aparición de nuevos adenomas pequeños. Por otro lado, pudo ser que la intervención dietética fuera inadecuada y que se necesitara de un mayor consumo de fibra, frutas y vegetales para observar el esperado efecto protector de la fibra frente a adenomas recurrentes. Otro aspecto a tener en cuenta es la edad media de los casos, 61 años, y que, como los factores alimenticios influyen en

acontecimientos críticos en neoplasia colorrectal transcurridos en momentos tempranos de la vida, un cambio en la dieta del adulto pudo resultar ineficaz, y más aún, si tenemos en cuenta el periodo relativamente corto de intervención dietética, sólo cuatro años.

Alberts y cols²⁴. consideraron la asociación causal existente entre consumo de fibras y adenomas colorrectales en un ensayo clínico controlado con asignación aleatoria, doble ciego, en el que el desenlace final era la aparición de nuevos adenomas colorrectales. En el estudio participaron 1.429 adultos, varones y mujeres, de los cuales terminaron el estudio 1.303, 719 fueron asignados al grupo de elevado consumo en fibra y 584 al grupo de consumo escaso de fibra. Sus edades estaban comprendidas entre los 40 y 80 años y habían presentado unos o más adenomas colorrectales histológicamente confirmados y eliminados en el plazo de los tres meses previos al reclutamiento del estudio. Se encontró que todos los participantes, tanto los que consumían mayor cantidad de fibra como los de menor consumo de la misma, presentaban un riesgo de recurrencia de adenomas similar. Hay que tener en cuenta que en este estudio hay una distribución equilibrada respecto a edad y sexo, pero desequilibrios en términos de la exposición al tabaco, consumo de alcohol y consumo total de grasa. Sin embargo, después del ajuste para todas las variables anteriormente citadas no se demostró un efecto significativo protector de la complementación dietética con fibra de salvado de trigo frente a la recurrencia de adenomas colorrectales. Según los autores tres años pueden

resultar un periodo de tiempo relativamente corto como para poder obtener conclusiones más finas e incluso se podría discutir la cantidad total de fibra dietética y de cereales necesaria para proteger contra adenomas recurrentes. Por otro lado, se puede pensar que el uso de los suplementos de fibras puede proteger solamente contra la progresión de adenomas grandes a los carcinomas y no en la aparición de nuevos adenomas pequeños.

MacLennan y cols²⁵. desarrollaron una línea de investigación para dilucidar la asociación causal establecida entre ingesta de fibras y adenomas colorrectales. Se llevó a cabo un ensayo clínico controlado con asignación aleatoria, doble ciego, con siete grupos de estudio y un grupo control y en el que el desenlace final era la aparición de nuevos adenomas colorrectales. Participaron en el estudio 424 adultos con edades comprendidas entre los 30 y los 74 años, con adenomas colorrectales confirmados y extirpados con anterioridad al comienzo del estudio, que fueron seguidos entre 24 y 84 meses. Se encontró que la combinación de una dieta rica en fibras y pobre en grasas reduce el riesgo de adenomas recurrentes.

1.2.1.4. CÁNCER COLORRECTAL Y CARNE.

Sinha y cols²⁶. investigaron la asociación causal creada entre el consumo de carnes “muy hechas” y los adenomas colorrectales en un estudio de casos y controles en el que el desenlace final era la aparición de adenomas. En el estudio participaron 146 adultos con adenomas colorrectales, casos, diagnosticados mediante sigmoidoscopia o colonoscopia, y 228 adultos, controles, que no presentaron adenomas colorrectales en sigmoidoscopia. Concluyeron el estudio encontrando un mayor riesgo de sufrir adenomas colorrectales entre aquellos participantes que presentaron un consumo elevado de ciertas aminas heterocíclicas, compuestos mutagénicos generados al cocinar las carnes a elevada temperatura en mayor o menor medida según la técnica de cocinado, temperatura utilizada, tiempo de preparación y tipo de carne.

Le Marchand y cols²⁷. estudiaron la asociación causal instituida entre el consumo de carne “muy hecha” y el cáncer colorrectal, especialmente en individuos con el fenotipo rápido para CYP1A2 y NAT2, mediante un estudio de casos y controles de base poblacional donde el desenlace final era la aparición de cáncer colorrectal. En el estudio participaron 349 adultos con cáncer colorrectal, casos, y 467 adultos libres de tumor colorrectal, controles. En ambos grupos se incluyeron tanto a varones como a mujeres, con un seguimiento entre los años 1.994 y 1.998. Los efectos combinados de la carne roja “muy hecha”, fumador, la N-n-Acetiltransferasa rápida y el fenotipo

CYP1A2 aumentaron el riesgo de cáncer colorrectal debido a que las aminor heterocíclicas son los agentes carcinógenos sospechosos formados en la carne cuando se cocina a elevada temperatura y durante cierto tiempo. No se encontró ninguna asociación estadísticamente significativa del efecto de la carne roja sobre el cáncer colorrectal en el genotipo rápido NAT2, el fenotipo rápido CYP1A2 o el alelo NAT1. Sin embargo, en fumadores, la preferencia por la carne roja “muy hecha” se asoció con un riesgo creciente de cáncer colorrectal entre aquellos con fenotipos rápidos NAT2 y CYP1A2, comparados con los fumadores con actividades bajas NAT2 y CYP1A2. No se encontró ninguna asociación similar entre los no fumadores y no había riesgo creciente para la carne “muy hecha” entre fumadores con un fenotipo rápido para solamente una de estas enzimas o para los fumadores con ambos fenotipos rápidos.

Sandhu y cols²⁸. indagaron en la asociación causal existente entre el consumo de carne y el cáncer colorrectal para lo cual revisaron los estudios observacionales prospectivos disponibles en la literatura relacionando ambas variables encontrados a partir de búsquedas electrónicas en las bases de datos MEDLINE, EMBASE, y los bancos de datos de CANCERLIT. Se incluyeron trece estudios para el meta-análisis que utilizó los modelos de “efectos fijos” y “efectos aleatorios” para estimar la asociación global y para investigar posibles fuentes de heterogeneidad entre los estudios. Los resultados agrupados indicaron un gradiente dosis-efecto donde un aumento periódico de 100 g de carne roja se asoció con un significativo aumento de riesgo de cáncer colorrectal

en un 12-17%. Este aumento del riesgo se elevó hasta el 49% para un aumento diario de 25 g de carne procesada.

Norat y cols²⁹. inquirieron en la asociación causal establecida entre el consumo de carne y el cáncer colorrectal mediante un meta-análisis. Los artículos seleccionados, cumpliendo con los criterios de inclusión establecidos, documentaban la información recogida a partir de estudios epidemiológicos, estudios de casos y controles o estudios de cohortes, que analizaban la relación entre consumo de carne total, carne roja o carne procesada, y cáncer colorrectal, en varones, mujeres o ambos sexos, bien estudios de incidencia o bien de mortalidad, publicados en inglés entre 1.973 y 1.999 y presentes en la base de datos MEDLINE. En este estudio se encontró que una ingesta elevada de carne roja, particularmente de carne procesada, se asocia con un aumento moderado pero significativo del riesgo de cáncer colorrectal.

1.2.1.5. CÁNCER COLORRECTAL Y ANTIOXIDANTES.

Goldbohm y cols³⁰. analizaron la asociación causal creada entre el consumo de té negro y distintos tipos de cánceres, entre ellos el cáncer colorrectal, en un estudio de cohortes prospectivo en el que el desenlace final era la aparición del tumor. En el estudio de base poblacional participaron 58.279 varones y 62.573 mujeres, de 55 a 69 años de edad, comenzando en 1.986 y con 4,3 años de seguimiento. No encontraron diferencias en cuanto al riesgo de sufrir ninguno de los distintos tipos de cáncer estudiados en relación a los diferentes quintiles de consumo de té establecidos.

Su y col³¹. examinaron la asociación causal instituida entre ingesta de folatos y cáncer de colon para lo cual realizaron un estudio de cohortes prospectivo con 14.407 participantes, que tras exclusiones por información incompleta quedaron 3.913 varones y 6.098 mujeres, con edades medias de 53 y 48 años, respectivamente, que se siguieron durante 20 años. Se observó una reducción significativa del riesgo de cáncer de colon con respecto a la ingesta de folatos tras el ajuste para potenciales variables de confusión como edad, raza, sexo, educación, uso de aspirinas, minerales, alcohol y vitaminas, masa corporal e historia familiar de cáncer de colon. Esta reducción del riesgo se hace más patente entre los varones que entre las mujeres. Encontraron un riesgo significativamente elevado entre los varones que consumieron poco folato y poca metionina y a su vez con un consumo elevado de alcohol comparados con

aquellos varones no bebedores que consumieron elevadas cantidades de folato y metionina.

Giovannucci³² estudió la asociación causal entre ingesta de tomates y varios tipos de cáncer, entre ellos, el cáncer colorrectal mediante la revisión de todos los artículos disponibles y publicados en inglés que hicieran referencia a ambas variables encontrados en las bases de datos de MEDLINE o de CANCERLIT. Entre los setenta y dos estudios identificados, cincuenta y siete encontraron asociaciones inversas entre el consumo de tomate y el riesgo de cáncer en un lugar anatómico concreto; treinta y cinco de estas asociaciones fueron estadísticamente significativas. Ningún estudio indicó que la ingesta de tomates aumentara, de manera estadísticamente significativa, el riesgo de cáncer en cualquiera de las localizaciones investigadas. La evidencia de un efecto protector era más fuerte para los cánceres de próstata, pulmón y estómago. Los datos sugerían también cierta ventaja para los cánceres de páncreas, colon, recto, esófago, cavidad bucal, mama y cérvix.

Nkondjock y cols³³. consideraron la asociación causal existente entre la ingesta o concentración de ácidos grasos específicos en tejido fino adiposo, eritrocitos, plasma o heces y el cáncer colorrectal mediante la revisión de la literatura disponible en bases de datos electrónicas, concretamente en CURRENT CONTENTS y MEDLINE, entre los años 1.986 y 2.002. Se estableció que las grasas dietéticas están asociadas a un mayor riesgo de cáncer colorrectal y que el efecto de las mismas no sólo de la cantidad sino también de su

composición en ácidos grasos específicos. Las concentraciones crecientes de ácidos grasos de cadena corta y ácido eicosanopentanoico confirieron protección contra cáncer colorrectal. Las concentraciones crecientes de ácidos grasos de la cadena media y el ácido araquidónico se pudieron asociar a un riesgo creciente de cáncer colorrectal. Los ácidos grasos saturados de cadena larga no tuvieron relación con el cáncer colorrectal.

Bartoli y cols³⁴. investigaron la asociación causal establecida entre el aceite de oliva y el cáncer colorrectal en un ensayo clínico llevado a cabo en ratas. Propusieron un posible mecanismo de acción que relacionara ambas variables mediante la modulación del metabolismo del ácido araquidónico y la síntesis local de la prostaglandina E2. Estos estudios en animales han demostrado que el cáncer colorrectal no sólo va a depender de la cantidad de grasa ingerida en la dieta sino también de la composición del ácido graso, concretamente, en el cáncer colorrectal se estudió el efecto de los ácidos grasos insaturados en el carbono 9 presentes en el aceite de oliva. Se encontró que el aceite de oliva previene el desarrollo de focos de criptas aberrantes, así como, de carcinomas colorrectales en ratas, sugiriendo que el aceite de oliva puede tener actividad quimioprotectora contra la carcinogénesis colorrectal, efectos que pueden ser, en parte, debidos a la modulación del metabolismo del ácido araquidónico y de la síntesis local PGE2.

1.2.1.6. CÁNCER COLORRECTAL Y CAFÉ.

Terry y cols³⁵. estudiaron la asociación causal creada entre el consumo de café y el cáncer colorrectal en un estudio de cohortes prospectivo en el que el desenlace final era la aparición de la enfermedad. Tomaron parte en el estudio 61.463 mujeres suecas con edades comprendidas entre los 40 y 74 años, a quienes se les practicó un seguimiento durante un promedio de 9,6 años. En este estudio no se encontró que el consumo de café aumentara o disminuyera el riesgo de cáncer colorrectal, de igual manera, no encontraron ninguna evidencia que indicara que esta asociación pudiera variar según los estratos de edad, índice de masa corporal o factores dietéticos.

Giovannucci³⁶ investigó la asociación causal instituida entre el consumo de café y el cáncer y los adenomas colorrectales en un meta-análisis llevado a cabo a partir de cinco estudios de cohortes y doce estudios de casos y controles. Se encontró que los estudios de cohortes no apoyaron una asociación protectora del consumo de café mientras que sí se observó una disminución del riesgo de cáncer colorrectal entre los que consumían mayores cantidades de café dentro de los estudios de casos y controles. Los resultados combinados establecieron una asociación protectora del consumo de café frente al cáncer colorrectal, asociación que fue independiente de la localización, sexo y selección geográfica de los participantes y que persistió inalterada en los estudios que ajustaron las potenciales variables de confusión. Por otra parte, también quedó establecida

una asociación inversa, aún más fuerte, entre el consumo de café y adenomas. El menor riesgo de cáncer colorrectal entre bebedores sustanciales de café se observó en los estudios llevados a cabo en Asia, norte y centro de Europa y los EE.UU.

Ekblom³⁷ quiso destacar mediante este comentario las dificultades a que se enfrentan los investigadores en la determinación del impacto del café en la salud a largo plazo; dificultad para conseguir un ambiente controlado, dificultad para asegurar que los controles no estén expuestos a ningún producto derivado del café y dificultad para calcular la energía total aportada por la dieta. El autor comentó también ampliamente el meta-análisis llevado a cabo por Giovannucci.

1.2.1.7. CÁNCER COLORRECTAL, VITAMINAS Y CALCIO.

Martínez y cols³⁸. inquirieron en la asociación causal existente entre el consumo de calcio y vitamina D y el cáncer colorrectal en un estudio de cohortes prospectivo en el que el desenlace final era la aparición de la enfermedad. En el estudio participaron 89.448 mujeres sanas, con edades comprendidas entre los 34 y los 59 años, enfermeras, que se siguieron entre 1.980 y 1.992. Se excluyeron del estudio aquellas mujeres que presentaban un cambio en el consumo de leche, fuente primaria de calcio y vitamina D, en los 10 años previos a 1.980. Se encontró que el consumo de calcio y vitamina D no supuso una sustancial reducción del riesgo de cáncer de colon. En cuanto al cáncer rectal sí se observó una fuerte reducción del riesgo y, en mayor medida, en relación con el consumo de vitamina D frente al de calcio.

Jacobs y cols³⁹. examinaron la asociación causal creada entre el consumo regular, de al menos 4 veces por semana, de complejos vitamínicos que contenían ácido fólico y el cáncer colorrectal mediante un estudio de cohortes donde el desenlace era la aparición del tumor. En el estudio de base poblacional participaron 145.260 varones y mujeres, mayores de 30 años, con un seguimiento entre 1.992 y 1.997. Se incluyó información sobre el uso de complejos vitamínicos, vitamina A, beta-carotenos, vitamina C, vitamina E y calcio diferenciándose varias categorías según la cantidad consumida aunque

no se determinaron los periodos de uso de estos suplementos según dichas categorías. Después del ajuste para el ejercicio y factores dietéticos no se asoció el uso regular de complejos vitamínicos con una modificación en el riesgo del cáncer colorrectal. Sin embargo, un uso regular en los 10 años anteriores al enrolamiento sí estuvo asociado con una reducción de riesgo, reducción similar para aquellos participantes que continuaban con este uso regular de complejos vitamínicos y para aquellos que ya no los consumían.

Ma y cols⁴⁰. analizaron la asociación causal establecida entre el consumo de leche y productos lácteos y el cáncer colorrectal en un estudio de casos y controles entre profesionales de la salud en el que el desenlace final era la aparición del tumor. En el estudio participaron 14.916 adultos, con edades comprendidas entre los 40 y los 84 años, varones, quienes contestaron a cuestionarios dietéticos y de quienes se tomó muestras de suero entre los años 1.982 y 1.983. Se encontró una asociación inversa, moderada y estadísticamente no significativa entre el consumo de leche o calcio y productos lácteos con poca grasa y riesgo de cáncer colorrectal. El consumo de productos lácteos, especialmente leche desnatada, se asoció positiva y moderadamente con un aumento de los niveles plasmáticos de IGF-I, de IGFBP-3, y de IGF-I / IGFBP-3, entre los varones del grupo control y, a su vez, como se ha indicado anteriormente, se asoció a un menor riesgo de cáncer colorrectal, particularmente entre individuos con IGF-I/IGFBP-3 elevado.

1.2.1.8. CÁNCER COLORRECTAL, DIETA, INSULINA Y DIABETES MELLITUS.

Weiderpass y cols⁴¹. desarrollaron una línea de investigación con la idea de esclarecer la asociación causal existente entre diabetes mellitus y cáncer colorrectal mediante un estudio de cohortes de base poblacional en el que el desenlace final era la aparición del tumor. En el estudio participaron 153.852 adultos quienes padecían diabetes mellitus diagnosticada en hospitales de Suecia entre 1.965 y 1.983 y a quienes se les realizó un seguimiento hasta 1.989. En el estudio se encontró que el riesgo de incidencia de cáncer colorrectal era mayor entre aquellos participantes que padecían diabetes mellitus. En cualquier caso en los nuevos estudios que se realicen será necesario analizar en profundidad esta asociación para determinar si es debida a la diabetes o a factores compartidos con ella, tales como, obesidad, dieta o inactividad física.

Nelson y cols⁴². comentaron el artículo anterior de Weiderpass y cols., así como, un informe del mismo grupo de trabajo que le siguió en un corto espacio de tiempo estableciendo relación entre diabetes mellitus y hepatoma en la misma cohorte. Sugirieron que el acoplamiento entre diabetes mellitus y hepatoma fuera debido, muy probablemente, a la hemocromatosis hereditaria, al igual que entre diabetes mellitus y cáncer intestinal. El mayor riesgo de desarrollar cáncer colorrectal entre aquellas personas que padecen diabetes

mellitus se ha establecido entre los heterocigóticos para la hemocromatosis hereditaria comparados con los no portadores del gen.

En respuesta, Weiderpass y cols⁴³. alegaron que la hemocromatosis hereditaria es una enfermedad recesiva autosómica con una prevalencia estimada en la población sueca del 0,5% y la frecuencia de heterocigóticos es del 13,8%. Si se asumiera un riesgo creciente del 28% para el cáncer colorrectal entre heterocigóticos, todos los casos en esta cohorte estudiada necesitarían tener por lo menos un alelo para la hemocromatosis hereditaria, lo que parece inverosímil. Aunque esta enfermedad podría ser un factor contribuyente, no podría explicar totalmente estos resultados.

Terry y cols⁴⁴. examinaron la asociación causal instituida entre la glucemia en dietas con gran cantidad de almidón refinado y el cáncer colorrectal en un estudio de cohortes prospectivo donde el desenlace final era la aparición del tumor. En el estudio participaron 89.835 mujeres de entre 40 y 59 años de edad. Tras exclusiones quedaron 49.124 mujeres que se siguieron durante 16,5 años desde 1.982. No encontraron que las dietas que condujeran a una elevada glucemia llevaran asociada un aumento del riesgo de cáncer colorrectal.

Nomura y cols⁴⁵. consideraron la asociación causal existente entre el factor de crecimiento análogo a la insulina I (IGF-I) y la proteína ligante IGFBP-3 con el cáncer colorrectal en un estudio de casos y controles en el que el

desenlace final era la aparición de la enfermedad. En el estudio participaron 9.345 varones americanos de origen japonés con edades comprendidas entre 45 y 68 años con un seguimiento entre 1.971 y 1.977. En el estudio se encontró un débil aumento del riesgo de cáncer de colon entre aquellos participantes con niveles de IGF-I mayores, no encontrándose variación del riesgo de cáncer de recto en función de los niveles de IGF-I. Se observó una reducción del riesgo de cáncer colorrectal entre aquellas personas con un menor cociente $IGF-I / IGFBP-3$ aunque los datos no fueron estadísticamente significativos. En cuanto a los niveles de IGFBP-3 tampoco los datos obtenidos fueron estadísticamente significativos aunque el mayor riesgo de cáncer colorrectal se estableció para aquellos participantes con unos niveles más altos para esta proteína.

1.2.1.9. CÁNCER COLORRECTAL Y DIETA: POSIBLE MECANISMO DE RELACIÓN.

Alberts y cols⁴⁶. investigaron la asociación causal establecida entre fibra dietética, calcio y ácidos biliares fecales con los adenomas recurrentes de colon mediante un ensayo clínico controlado con asignación aleatoria, doble ciego, en el que el desenlace final era la aparición de este tipo de tumor. En el estudio participaron 144 personas que recibieron durante 3 meses un placebo. De esos pacientes 100 fueron seleccionados para recibir el tratamiento durante 9 meses, tratamiento que finalizaron 95 de dichos pacientes. Encontraron que uno de los caminos por los que una dieta rica en fibras y calcio puede reducir el riesgo de recurrencia de adenomas en el colon es mediante la acción sobre las concentraciones de ácidos biliares fecales, reduciéndolas.

Stone y col⁴⁷. revisaron aquellos estudios recientes que relacionan vitamina E y cáncer colorrectal. Las evidencias sugieren que el riesgo de este tipo cáncer se ve aumentado por las acciones mutagénicas de los radicales libres producidos durante las reacciones de oxidación. Los factores dietéticos, la flora intestinal (bacterias) y los metabolitos endógenos contribuyen a la producción de radicales libres en el colon y recto aumentando el riesgo de cáncer colorrectal. En contra, los antioxidantes dietéticos, tales como vitamina E, reducen los niveles de estos productos generadores de daño, los radicales libres, disminuyendo el riesgo de cáncer colorrectal.

Bruce y cols⁴⁸. propusieron dos posibles mecanismos implicados en la relación entre cáncer de colon y dieta. El primer mecanismo habla de una asociación entre resistencia a la insulina, adenomas y cánceres colónicos. Una dieta hipercalórica conduce al desarrollo de resistencia a la insulina desencadenada por los elevados niveles circulantes de dicha hormona, de triglicéridos y de ácidos grasos no esterificados. Las células epiteliales colónicas están sujetas a estos factores circulantes, a proliferación de estímulos y a intermedios reactivos del oxígeno. Estas exposiciones, a largo plazo, dan lugar a la promoción de cáncer colorrectal. El segundo mecanismo nos habla de la continua identificación de agentes que inhiben perceptiblemente la carcinogénesis experimental en el cáncer colorrectal. Una pérdida focal de función epitelial que resulta de una falta de diferenciación terminal da lugar al escape de una toxina, actualmente no definida, y de una respuesta inflamatoria focal caracterizadas por la evidencia de la activación de la enzima COX-2, así como, de una tensión oxidativa con el lanzamiento de intermedios reactivos del oxígeno. La proliferación y la mutagénesis focales que resultan dan lugar a focos de criptas aberrantes y a adenomas. Este mecanismo es local, actuando inicialmente en la progenie de una célula en una cripta aberrante. El proceso se inhibe por agentes antiinflamatorios o antioxidantes confinados en el lumen colónico y que reparan la superficie. Los dos mecanismos, resistencia a la insulina, que actúa a nivel de todo el cuerpo y, falta de función epitelial focal, que actúa localmente, obrando de manera conjunta, pueden describir la mayoría de las relaciones sabidas entre dieta y riesgo de cáncer colorrectal.

1.2.2. CÁNCER COLORRECTAL Y ALCOHOL.

Baron y cols⁴⁹. investigaron la asociación causal instituida entre ingesta de folatos, consumo de alcohol y de tabaco y adenomas colorrectales en un ensayo clínico donde el punto final de desenlace era la detección de adenomas. En el estudio participaron 864 adultos con al menos un adenoma en el intestino grueso eliminado en el plazo de 3 meses previos a la entrada al estudio, de los cuales, 751 presentaron una información completa del seguimiento. Los sujetos del estudio fueron los participantes de un ensayo clínico multicéntrico sobre beta-carotenos (25 miligramos diarios) y una combinación de vitamina C (1 g diario) y de vitamina E (400 miligramos diarios) como agentes preventivos contra la aparición de adenomas recurrentes en el intestino grueso y en el que, al comienzo del mismo, los participantes aportaban información sobre dieta, consumo de tabaco y de alcohol. Después del ajuste para la aportación calórica, el consumo de folatos reducía el riesgo de repetición de adenomas. Sin embargo, esta asociación se vio atenuada con el ajuste adicional para el consumo de fibra y grasa dietética, por lo que el consumo de folato no se asoció finalmente con una reducción del riesgo de incidencia de adenomas. El consumo de alcohol se asoció con un mayor riesgo de recurrencia de adenomas. El tabaquismo, incluso para aquellos fumadores que comenzaron a fumar muy atrás en el tiempo, no se relacionó con un mayor riesgo de recurrencia de adenomas.

Bardou y cols⁵⁰. estudiaron la asociación causal creada entre el consumo de alcohol y el cáncer o los adenomas colorrectales en tres estudios de casos y controles en los que el desenlace final era la aparición de adenomas o cánceres dependiendo del estudio. Participaron en los estudios: 401 varones y mujeres con un consumo de alcohol elevado, 152 varones y mujeres con síndrome de intestino irritable y 108 varones y mujeres con antecedentes familiares de adenoma o cáncer colorrectal. En el primer estudio participaron 84 casos, pacientes con al menos un pólipo adenomatoso de más de 10 milímetros, y 489 controles, pacientes con pólipos adenomatosos con un tamaño menor a 10 milímetros y sin alto grado de displasia o cáncer. En el segundo estudio participaron 172 casos, pacientes con al menos un pólipo colorrectal de alto riesgo (mayor de 10 milímetros y/o con un componente veloso y/o con alto grado de displasia) o un cáncer colorrectal histológicamente comprobado, y 489 controles, pacientes con adenomas de tamaño menor a 10 milímetros y sin alto grado de displasia, componente veloso, o cáncer colorrectal. En el tercer estudio participaron 37 casos, pacientes con alto grado de displasia o cáncer colorrectal, y 624 controles, pacientes con pólipos adenomatosos independientemente del tamaño. Después del ajuste por edad y sexo se encontró que aquellas personas que presentaban un elevado consumo de alcohol tenían un mayor riesgo de padecer un adenoma de tamaño mayor a 10 milímetros, un adenoma con alto grado de displasia o cáncer colorrectal frente a las personas con intestino irritable o con antecedentes familiares de adenoma o cáncer colorrectal.

Sharpe y cols⁵¹. inquirieron en la asociación causal existente entre el consumo de alcohol y el cáncer colorrectal en un estudio de casos y controles donde el desenlace final era la aparición del tumor. En el estudio, llevado a cabo entre 1.979 y 1.985, participaron 585 casos con adenocarcinoma intestinal con edades comprendidas entre 35 y 70 años y 500 controles emparejados por edad. El consumo diario de alcohol, de cualquier tipo, fue asociado a un riesgo elevado de cáncer de colon distal y rectal pero no en el caso de cáncer de colon proximal. Considerando el tipo de bebida de manera independiente, la cerveza mostró el mayor riesgo de cáncer en cualquier localización en comparación con los destilados, que mostraron un riesgo intermedio, y el vino, que mostró nulidad de efecto.

1.2.3. CÁNCER COLORRECTAL Y TABACO.

Nyrén y cols⁵². analizaron la asociación causal existente entre consumo de tabaco y cáncer colorrectal en un estudio de cohortes retrospectivo en el que el desenlace final era la aparición del tumor. En el estudio participaron 135.000 varones, trabajadores suecos de la construcción, que se siguieron durante una media de 17,6 años, entre 1.971 y 1.991. No se encontró un mayor riesgo de padecer la enfermedad entre los fumadores.

Norstein⁵³ puso de manifiesto que los resultados obtenidos por Nyrén y cols. discrepaban de los obtenidos en otros estudios llevados a cabo en los EEUU. En el estudio realizado por Nyrén y cols. en el momento del establecimiento de la cohorte se recogió una detallada historia sobre el hábito de fumar pero no se menciona la exposición oral al rapé, un tipo de tabaco particularmente consumido en Suecia, donde en algunos grupos de edad más del 30% de los varones suecos han utilizado el rapé durante el período de realización de este estudio, y que se ha demostrado estar asociado con el cáncer colorrectal. Por ello, Norstein cuestiona los resultados del estudio de Nyrén y cols.

En respuesta a las objeciones de Norstein, Nyrén y col⁵⁴. expusieron que la posible alteración de los resultados de su estudio debido a que la información del uso del rapé no estuvo recogida es inverosímil por dos razones. Primero, el

rapé no es un factor de riesgo establecido para el cáncer colorrectal y, segundo, fumar y usar rapé coincidía en un alto grado en Suecia. En las investigaciones llevadas a cabo sobre el rapé se encontró que aproximadamente un 25% de los miembros de la cohorte del estudio indicó su uso. Sin embargo, entre los no fumadores, esta proporción era únicamente del 5%. Por lo tanto, si el uso de rapé es un factor de riesgo para el cáncer colorrectal, debería haber inflado, en lugar de cancelar, la asociación entre fumar y cáncer colorrectal en este estudio.

Sturmer y cols⁵⁵. examinaron la asociación causal presente entre el consumo de tabaco y el cáncer colorrectal en un estudio de cohortes en el que el desenlace final era la aparición del tumor. En el estudio participaron 22.011 médicos varones de entre 40 y 84 años de edad, con un seguimiento por más de 12 años, comenzando en 1.982. Los participantes indicaron detalladamente su situación, en el presente y en el pasado, en cuanto al hábito del tabaco. En el estudio se encontró un gradiente dosis-efecto. El riesgo mayor se estableció entre aquellos fumadores actuales de 20 cigarrillos o más por día. Los fumadores actuales tenían un riesgo casi doble de cáncer colorrectal en comparación con aquellos participantes que no habían fumado jamás. La exposición acumulada bien ininterrumpidamente de por vida o bien durante distintos períodos de tiempo conllevaron un aumento del riesgo del cáncer colorrectal.

Chao y cols⁵⁶. consideraron la asociación causal creada entre el consumo de tabaco y el cáncer colorrectal en un estudio de cohortes prospectivo en el que

el desenlace final era la muerte por este tumor. En el estudio, de base poblacional, participaron 1.184.657 adultos, de 30 o más años de edad. Después de las exclusiones quedaron 312.333 varones y 469.016 mujeres, que se siguieron durante el periodo 1.982-1.996. En el estudio se encontró que el riesgo de mortalidad por cáncer colorrectal atribuible al tabaquismo era elevado, aún controlando diversas variables de confusión. Se encontró un gradiente dosis-efecto. El riesgo era mayor entre quienes fumaban más cantidad y durante más tiempo. El riesgo era menor entre los exfumadores y disminuía progresivamente cuánto mayor era el número de años que no fumaban. Tras el ajuste de múltiples variables de confusión se encontró que un 12% de todas las defunciones por cáncer colorrectal en los EE.UU. son atribuibles al hábito de fumar.

Giovannucci⁵⁷ investigó la asociación causal existente entre el consumo de tabaco y el cáncer colorrectal llevando a cabo una revisión actualizada de los artículos disponibles identificados a través de búsqueda electrónica en MEDLINE hasta marzo de 2.001. En los estudios realizados en los años 50 y 60 no se encontró ninguna asociación entre fumar y cáncer colorrectal, incluso entre fumadores con un consumo elevado de cigarrillos. En ese momento, pocos varones y especialmente aún menos mujeres habían excedido cuatro décadas como fumador. El hecho de permanecer durante cuatro décadas como fumador se alcanzaría alrededor de 1.970 para los varones y de 1.990 para las mujeres. En aquellos estudios realizados a partir de los años 70, en varones, y los 90, en

mujeres, se encontró un mayor riesgo de cáncer colorrectal entre los fumadores con un marcado gradiente dosis-respuesta entre el consumo de tabaco y el cáncer colorrectal, teniendo en cuenta el número de cigarrillos fumados y los años de hábito, la intensidad del consumo, la historia de fumador en un pasado distante y la edad del comienzo del hábito de fumar. El mayor riesgo de cáncer colorrectal lo presentan aquellos fumadores de un número elevado de cigarrillos durante un largo plazo de tiempo. Aquellas personas que comenzaron a fumar a edades tempranas tienden a experimentar riesgos cada vez mayores a medida que avanzan sus vidas debido a que es de suma importancia la dosis consumida y la duración del hábito. La mayoría de los datos sugieren que persiste en aquellos exfumadores un mayor riesgo de forma indefinida y sólo un estudio ha presentado que este exceso de riesgo tiende a cero después de que pasen más de 20 años como exfumador. En los EE.UU., hasta uno de cada cinco casos de cáncer colorrectal puede ser atribuible al consumo del tabaco.

Neugut y col⁵⁸. estudiaron la asociación causal creada entre el consumo de tabaco y el cáncer colorrectal y en concreto en aquellos que presentan inestabilidad de microsatélite (MSI) mediante la revisión de la literatura disponible. La asociación entre tabaco y MSI va a estar presente con más claridad no en las primeras etapas del adenoma sino en la secuencia de adenoma a carcinoma. Se encontró un mayor riesgo de padecer cáncer

colorrectal MSI-positivos entre aquellas personas fumadores. No se estableció un mayor riesgo de cáncer colorrectal MSI-negativos entre los fumadores.

Slattery y cols⁵⁹. investigaron la asociación causal existente entre el tabaco y el cáncer de colon MSI-positivo en un estudio de casos y controles en el que el punto final de desenlace era la aparición del tumor. En el estudio participaron 1.510 casos, varones y mujeres, con edades comprendidas entre los 30 y los 79 años, con diagnóstico de cáncer de colon entre 1.991 y 1.994 y sus correspondientes controles, en concreto 2.410. Se encontró un riesgo elevado de incidencia de cáncer colónico MSI-positivo entre aquellos participantes con un mayor consumo de tabaco. El riesgo de incidencia del tumor presentó una tendencia lineal creciente con respecto a la cantidad fumada de cigarrillos por lo que aquellos participantes con un consumo de cigarrillos por encima de los 20 diarios, que comenzaron a fumar a edad temprana, fumando durante 35 años o más y que en la actualidad eran fumadores o lo habían dejado hacía menos de 15 años presentaron el mayor riesgo de todos. Estimaron que aproximadamente el 21% de tumores de colon con MSI-positivo puede ser atribuible al tabaquismo.

1.2.4. CÁNCER COLORRECTAL, GRUPO RACIAL Y NIVEL SOCIO-ECONÓMICO.

Dignam y cols⁶⁰. analizaron la asociación causal establecida entre grupo racial y cáncer de colon en cinco series de ensayos clínicos con distribución aleatoria en los que el desenlace final era la supervivencia libre de recurrencias, supervivencia libre de enfermedad (recurrencia, cáncer primario o muerte) o la supervivencia (muerte por cualquier causa) entre los participantes. Participaron 663 adultos afro-americanos y 5.969 adultos caucásicos. Teniendo en cuenta todos los ensayos combinados se encontró que el número de nodos positivos era similar entre los pacientes afro-americanos y los caucásicos; entre los afro-americanos se observó un 8% más de recurrencias de cáncer de colon y un 21% más de muertes por esta causa. La eficacia del tratamiento fue similar para ambos grupos. En definitiva, el riesgo de recurrencias de cáncer de colon fue considerablemente similar entre afro-americanos y caucásicos no así el riesgo de muerte, sugiriendo que el uso de una terapia de detección precoz adecuada podría mejorar apreciablemente el pronóstico de cáncer de colon para los afro-americanos ya que esta disparidad en cuanto al riesgo de muerte por cáncer de colon se ha atribuido a la diagnosis de la enfermedad en una etapa más tardía entre otras características desfavorables, como son, tratamiento inadecuado de la enfermedad y factores socio-económicos.

Hodgson y cols⁶¹. analizaron la asociación causal creada entre el grupo racial o social y el cáncer colorrectal realizando una revisión de los estudios disponibles publicados en inglés entre los años 1.980 y 2.000 encontrados mediante búsquedas electrónicas en MEDLINE. El pronóstico y el desarrollo del cáncer colorrectal son, en gran parte, dependientes de características clínicas como la etapa en la que se produce la diagnosis de la enfermedad pero se han observado variaciones en el tratamiento y el desenlace dependiendo del grupo racial que no han sido explicadas por estos factores clínicos. Entre estas variaciones destacan la aplicación de una terapia menos agresiva para los pacientes afro-americanos en comparación con los caucásicos lo que conduce a un mayor riesgo de mortalidad entre los primeros, mayor riesgo que se reduce e incluso se elimina cuando todos los pacientes reciben un tratamiento similar o la menor probabilidad de acceder a quimioterapia entre los pacientes de más edad frente a aquellos más jóvenes.

Mayberry y cols⁶². examinaron la asociación causal instituida entre grupo racial y cáncer colorrectal mediante un estudio de cohortes prospectivo en el que el desenlace final era la muerte por este tipo de tumor. El estudio incluyó a 454 afro-americanos y 521 caucásicos, con edades comprendidas entre los 20 y 79 años, con cáncer de colon diagnosticado en 1.985-1.986, quienes se siguieron hasta 1.990. Se encontró, después del ajuste para múltiples factores, que los afro-americanos presentan un mayor riesgo de mortalidad por cáncer colorrectal que los caucásicos considerando a la etapa de la enfermedad en la

que tiene lugar la diagnosis como la variable que agudiza en mayor medida este riesgo.

Tavani y cols⁶³. consideraron la asociación causal presente entre nivel socio-económico y cáncer colorrectal en un estudio de casos y controles llevado a cabo en seis centros italianos entre 1.985 y 1.996. En el estudio participaron 3.533 casos, menores de 79 años de edad, 2.180 con cáncer de colon y 1.353 con cáncer de recto confirmados, y 7.062 controles. Este estudio mostró un mayor riesgo de incidencia de cáncer de colon entre los varones de un nivel social alto pero no así para el cáncer de recto.

Satia-Abouta y cols⁶⁴. investigaron la asociación causal existente entre grupo racial y cáncer de colon, concretamente, la asociación entre ingesta de macronutrientes y energía total en distintos grupos raciales y su relación con dicha enfermedad, en un estudio de casos y controles en el que el desenlace final era la aparición del tumor. El estudio se llevó a cabo entre los años 1.996 y 2.000, con adultos afro-americanos y caucásicos de entre 40 y 80 años de edad, 613 casos con cáncer histológicamente confirmado de cáncer de colon y 996 controles que fueron emparejados por edad, sexo y raza. En el estudio se encontró que entre los caucásicos una elevada ingesta de energía total, incluyendo las distintas fuentes individuales de carbohidratos, grasas y proteínas, estuvo asociada con un riesgo de 2 a 3 veces superior de cáncer de colon, en aquellos modelos que no ajustaban la energía total. Cuando sí se ajustó la energía ese riesgo no pudo ser observado. Entre los afro-americanos,

tanto en modelos que se ajustaba la energía como en los que no, se producía este hecho, se asoció un aporte de energía elevado con un mayor riesgo de cáncer de colon. En cuanto al estudio del consumo de macronutrientes de manera individual se encontraron de igual modo diferencias raciales; una ingesta de fibra elevada estuvo asociado con una reducción del riesgo de cáncer de colon del 50-60% entre afro-americanos y del 30% entre caucásicos; en cuanto al consumo de alcohol no se asoció con el riesgo de cáncer de colon en ninguno de ambos grupos raciales.

Kinney y cols⁶⁵. examinaron si la implicación religiosa y el apoyo emocional estaban o no asociados con el cáncer de colon mediante un estudio de base poblacional de casos y controles en el que el desenlace final era la aparición del tumor llevado a cabo entre afro-americanos y caucásicos en Carolina del Norte. Los casos, concretamente 637, presentaron un adenocarcinoma invasivo histológicamente confirmado, emparejados con sus correspondientes controles, 1.043, por edad, sexo y raza. Los participantes del estudio tenían edades comprendidas entre los 40 y los 80 años. Los lazos sociales establecidos proporcionan unas determinadas pautas de conducta de vida que se pueden constituir como factores de riesgo o de protección frente a la enfermedad. La asistencia infrecuente a los servicios religiosos estuvo asociada entre los caucásicos con una diagnosis del tumor en una etapa avanzada, pero no así entre los afro-americanos. Entre estos últimos, un apoyo emocional mínimo estuvo fuertemente asociado con un elevado riesgo de cáncer de colon

y a su vez, entre los caucásicos, se observó nulidad de efecto entre ambas variables. En definitiva, los datos recogidos sugieren que las conductas relacionadas con ciertos lazos sociales influyen en el riesgo y el pronóstico del cáncer de colon.

1.2.5. CÁNCER COLORRECTAL Y NIVEL DE ACTIVIDAD FÍSICA.

Slattery y cols⁶⁶. estudiaron la asociación causal establecida entre actividad física y cáncer rectal en un estudio de casos y controles en el que el desenlace final era la aparición de la enfermedad. Participaron 952 casos y sus correspondientes controles emparejados por edad y sexo, en concreto 1.205, varones y mujeres, que se siguieron entre los años 1.997 y 2.002. Se estableció que la actividad física se asocia con una reducción del riesgo del cáncer rectal tanto en varones como en mujeres. Se encontró que esta asociación presenta un gradiente dosis-efecto. El menor riesgo se observó para una actividad física vigorosa por un periodo de tiempo de alrededor de 20 años, una reducción del riesgo más moderada se asignó a una actividad física vigorosa pero llevada a cabo durante un periodo de tiempo más reducido y, por último, la menor reducción del riesgo se atribuyó a la actividad física moderada.

1.2.6. CÁNCER COLORRECTAL Y OTROS FACTORES.

Coogan y cols⁶⁷. indagaron en la asociación causal creada entre laxantes conteniendo fenolftaleina y cáncer colorrectal mediante un estudio de casos y controles con el que se intentaba analizar no sólo esta asociación sino las relaciones entre distintos tipos de medicamentos y tumores en diversas localizaciones. El estudio se llevó a cabo entre 1.976 y 1.999, con adultos de edades comprendidas entre los 21 y los 79 años. Participaron 18.163 casos con cáncer primario diagnosticado dentro del año antes a la admisión al estudio y 12.204 controles libres de cáncer. Tras el ajuste para múltiples factores se encontró que el uso de laxantes con fenolftaleina no aumenta el riesgo de padecer ninguno de los distintos tipos de cáncer implicados en los estudios animales, entre ellos, el cáncer colorrectal.

Terry y cols⁶⁸. inquirieron en la asociación causal instituida entre obesidad y cáncer colorrectal usando los datos obtenidos a partir de un cribado multicéntrico de base poblacional controlado con asignación aleatoria para el estudio de mamografías en una investigación sobre el cáncer de mama. Participaron 89.835 mujeres con edades comprendidas entre 40 y 59 años, que se siguieron durante una media de 10.6 años. El desenlace final del estudio en referencia al cáncer colorrectal era la aparición de la enfermedad. Se encontró que la obesidad estuvo asociada a un riesgo creciente, aproximadamente del doble, para el cáncer colorrectal entre aquellas mujeres pre-menopáusicas no

encontrándose asociación entre las mujeres post-menopáusicas y sólo una débil asociación positiva entre la cohorte completa.

Schernhammer y cols⁶⁹. establecieron una línea de investigación para analizar la relación presente entre el trabajo en el turno de noche y el cáncer colorrectal mediante un estudio de cohortes prospectivo donde el desenlace final era la aparición del tumor. En el estudio participaron 78.586 mujeres (enfermeras), seguidas entre 1.988 y 1.998. Se encontró que trabajar con rotaciones en el turno de noche, al menos tres noches al mes, durante 15 años o más, aumenta el riesgo de cáncer colorrectal.

Pitari y cols⁷⁰. examinaron la asociación causal existente entre la enterotoxina bacteriana producida por *Escherichia coli* y el cáncer de colon. Las células expuestas a la toxina tuvieron un ciclo celular más largo, dividiéndose de forma mucho más lenta que las células que no recibieron la citada toxina. Esto sugiere que se puede obtener una nueva alternativa para el tratamiento del cáncer de colon mediante estas enterotoxinas bacterianas.

1.2.7. CÁNCER COLORRECTAL Y GENÉTICA.

1.2.7.1. GENES IMPLICADOS.

El cáncer se considera como una enfermedad donde confluyen factores ambientales y genéticos. La transformación neoplásica va a ser, en parte, el resultado de la acumulación de varias alteraciones genéticas que comportan la activación de oncogenes y la inactivación de genes supresores tumorales^{71, 72}.

Los oncogenes son las formas activadas de genes, proto-oncogenes, que juegan un papel importante en el control de la proliferación y diferenciación de la célula normal. Su activación condiciona la aparición de la neoplasia de forma dominante.

Los genes supresores tumorales regulan de forma negativa estos procesos y es la ausencia de su función, es decir, su inactivación, la que permite el desarrollo de la neoplasia.

Son diversas las alteraciones genéticas (translocaciones, amplificaciones, deleciones, mutaciones puntuales) que pueden resultar en la activación de los oncogenes o en la inactivación de los genes supresores tumorales. Las mutaciones puntuales, cambios en la secuencia de un sólo par de bases, y las

pérdidas alélicas son las que se encuentran con mayor frecuencia en los tumores humanos.

Estas alteraciones genéticas son el resultado de la inestabilidad genómica característica de la célula tumoral y comportan la aparición, de forma continuada, de células heterogéneas. Estas células son seleccionadas y desarrollan subclones en función de que su comportamiento biológico les confiera ventajas selectivas de crecimiento: capacidad de invasión vascular, potencial metastático, resistencia a las drogas, etc⁷³.

Estas alteraciones genéticas en las células tumorales contribuyen a la disrupción en la organización del material genético, que acompaña a la progresión tumoral⁷⁴.

El cáncer colorrectal es un modelo excelente para el estudio de alteraciones genéticas implicadas en la tumorigénesis por varias razones como, poseer una lesión premaligna claramente definida como es el caso del adenoma aunque recientemente se ha identificado un nuevo tipo de lesión microscópica en el epitelio colónico, los focos de criptas aberrantes. Otra razón es la de poder obtener, con facilidad, tejido fresco de tumores en diferentes estadios de progresión tumoral, desde adenomas a carcinomas avanzados y sus metástasis y por último el que existan formas familiares (poliposis cólica familiar y cáncer colorrectal hereditario no poliposis) que permiten el análisis comparado de las alteraciones genéticas presentes en los tumores esporádicos y familiares⁷².

1.2.7.2. BASE GENÉTICA DE LA NEOPLASIA COLÓNICA.

La tumorigénesis colorrectal es el resultado de la acumulación progresiva de alteraciones moleculares específicas; el oncogén K-ras y varios genes supresores tumorales, como p53, DCC y APC, están implicados de forma consistente en el desarrollo de estos tumores⁷².

Aunque, con frecuencia, las alteraciones genéticas ocurren en una secuencia temporal determinada, la acumulación de las alteraciones más que el orden en que tienen lugar es la que determina las características biológicas de la célula tumoral. Las alteraciones moleculares más frecuentes en el cáncer colorrectal humano son las mutaciones en los genes supresores APC, p53 y en el oncogén K-ras^{75, 76}.

El gen APC (Adenomatous Polyposis Coli), identificado inicialmente como el responsable de la poliposis cólica familiar, juega un papel muy importante en los estadios iniciales de la tumorigénesis cólica. El gen APC codifica una proteína de 2.844 aminoácidos, cuya función es parcialmente conocida, y se ha relacionado con los procesos de comunicación intercelular y de inhibición del crecimiento celular por contacto⁷⁷.

Su función se inactiva mediante la presencia de mutaciones puntuales que resultan, en el 90% de los casos, en la síntesis de una proteína truncada⁷⁸.

Como mínimo entre un 50% y un 70% de los carcinomas colorrectales esporádicos contienen mutaciones en el gen APC, principalmente pequeñas deleciones y mutaciones puntuales⁷⁹.

El 65% de estas mutaciones se concentran en una pequeña región del exón 15 designada MCR, codón 1.286-1.513⁸⁰.

La presencia de mutaciones en el gen APC se ha asociado al grado de displasia presente en los adenomas y focos de criptas aberrantes⁸¹.

En esta situación el gen APC sería la alteración genética que condicionaría la capacidad de una lesión premaligna de progresar a la malignidad.

Las mutaciones en los genes ras se adquieren, de forma mayoritaria, en los estadios precoces de la tumorigénesis cólica. El gen K-ras, junto a los genes H-ras y N-ras, son los tres miembros de la familia de genes ras que desempeñan un papel fundamental en la transmisión de señales intracelulares⁸².

Los genes ras son los oncogenes que, con mayor frecuencia, se encuentran activados en tumores humanos⁸³.

Su potencial maligno se activa mediante mutaciones puntuales en los codones 12, 13 y 61 que condicionan cambios de un solo aminoácido que activan, de forma constitutiva, la proteína. Entre un 40% y un 50% de los carcinomas de colon contienen mutaciones en los oncogenes ras, la mayoría en el gen K-ras. Estas mutaciones parecen influir de forma significativa en la biología del tumor colorrectal. El oncogén K-ras condiciona la secuencia adenoma-carcinoma. Esta alteración se ha asociado al crecimiento del adenoma, un 60% de los adenomas mayores de 2 cm contienen mutaciones, y al desarrollo del fenotipo veloso, hasta el 90% de los adenomas velosos son ras positivos⁸⁴.

La mutación en el gen K-ras no parece ser la alteración genética inicial para el desarrollo del adenoma⁸⁵.

Además, una proporción variable, que va desde el 13% al 95%, de los focos de criptas aberrantes contienen mutaciones en el codón 12 del gen K-ras^{81, 86, 87}.

La presencia de mutaciones en lesiones de potencial maligno desconocido abre interrogantes sobre el papel que las mutaciones K-ras en los estadios más precoces de la tumorigénesis. El potencial de crecimiento (progresión o regresión) de estas lesiones dependería de la adquisición de otras alteraciones genéticas, como las mutaciones en el gen APC⁸¹.

Una vez establecido el carcinoma, la presencia de estas mutaciones condiciona otras características del tumor. Así, las mutaciones en el gen K-ras, que están presentes en el 40% de los carcinomas, se han asociado al fenotipo bien diferenciado y a la aparición del componente mucinoso⁸⁸.

Las mutaciones en el gen supresor p53 son las alteraciones genéticas más frecuentemente detectadas en tumores humanos⁸⁹.

Este gen codifica una fosfoproteína nuclear que se expresa de forma constitutiva en la mayoría de tejidos y controla la transcripción de diferentes genes. Su función se inactiva por medio de mutaciones puntuales en los dominios conservados (exones V al IX) del gen que resultan, en la mayoría de los casos, en una substitución de un sólo aminoácido de la proteína. El mecanismo por el cual p53 inhibe el crecimiento celular no está totalmente dilucidado pero parece regular la transcripción de genes implicados en el control del ciclo celular⁹⁰.

El p53 parece tener un papel importante en el mantenimiento de la integridad del genoma frente a la agresión por agentes genotóxicos⁹¹.

El 60-80% de los tumores colorrectales contienen mutaciones en el gen p53 y la presencia de estas mutaciones se ha asociado a la transición adenoma-carcinoma⁹².

Recientemente se ha identificado un subgrupo de carcinomas colorrectales que representan una nueva vía de tumorigénesis relativamente independiente de la acumulación de alteraciones en oncogenes y genes supresores. Entre un 13% y un 28% de los tumores colorrectales presentan errores múltiples de replicación del ADN, unas 100 veces más que en un tejido normal y que en el resto de tumores colorrectales, en secuencias cortas repetidas [(A)_n, (CA)_n y (CAG)_n]^{93, 94}.

Estas alteraciones clonales ocurren en los estadios iniciales de la tumorigénesis y son seleccionadas durante los diferentes estadios de la progresión y diseminación tumoral⁹⁵.

Sin embargo, su incidencia en adenomas esporádicos es muy inferior a la de los carcinomas lo que sugiere que estos tumores poseen una transición adenoma-carcinoma rápida. Estos errores de replicación caracterizan una nueva vía molecular que parece ser independiente de alteraciones en los genes ras y p53 y que sería la primera evidencia de la existencia de un fenotipo mutador en el cáncer^{96, 97}.

La acumulación de estos múltiples errores de replicación parece ser secundaria a alteraciones en genes implicados en la reparación de errores

simples de apareamiento durante la replicación del ADN como hMSH2, hMLH1, hPMS1 y hPMS2 o en las ADN polimerasas^{98,99}.

Cole y col¹⁰⁰. indicaron que antes de 1.990 el papel de los factores hereditarios en la etiología del cáncer del adulto despertó relativamente poco interés entre médicos y población general, aunque la adenomatosis familiar (síndrome dominante autosómico de cáncer de colon) fuera una excepción a este respecto. En la última década el interés ha aumentado de una manera clara. A pesar de la estimación de que el 5-10% de cánceres colorrectales tiene una base hereditaria, sólo un porcentaje pequeño de familias referidas tiene mutaciones en uno de los genes actualmente identificados. Es importante acentuar a las familias que aunque existan unos antecedentes familiares extensos de cáncer (a menos que esté presente en ambos lados), una persona siempre tendrá una probabilidad mayor del 50% de no desarrollar un tumor particular. Esto puede sorprender pero tranquilizar a las familias de una manera importante. La poliposis familiar adenomatosa constituye menos del 1% de todos los cánceres colorrectales y tiene una incidencia de 1/10.000. Se caracteriza por la presencia de 100 o más adenomas tubulovelloso en el colon. Se suelen diagnosticar durante la adolescencia y casi todos los portadores del gen tienen pólipos a la edad de 40 años. Si estos pólipos no se tratan la evolución maligna es inevitable. Esta condición es un desorden dominante autosómico proporcionando a los descendientes del individuo un 50% de probabilidad de ser portadores del gen. La diagnosis de la poliposis adenomatosa familiar debe dar lugar siempre a una evaluación cuidadosa y

completa de los antecedentes familiares. La prueba molecular se ofrece generalmente cuando el riesgo es elevado en niños de 10-14 años antes de comenzar con sigmoidoscopia anual. Sin embargo, la presión por parte de los padres para probar de forma precoz (antes de que el niño puede dar su consentimiento) no es infrecuentes en estos estudios. Con mayor conocimiento clínico, vigilancia regular, y el advenimiento de la investigación molecular, casi todas las muertes por cáncer colorrectal en casos hereditarios de poliposis adenomatosa familiar pueden ser evitadas. En el cáncer hereditario de colon no polipósico, también conocido como síndrome de Lynch, se desarrollan un número pequeño de adenomas tubulovelloso, no más que 100. La proporción de cánceres colorrectales debido al cáncer hereditario de colon no polipósico es polémica, estimándose entre el 1% hasta el 20%; se sugiere cerca del 2%. Su diagnóstico se hace a través de antecedentes familiares. En 1994 el primero de los genes para este tipo de cáncer (hMSH2 en el cromosoma 2) fue reproducido y se han identificado desde entonces cuatro genes más. La falta de reparaciones de las mutaciones en genes supresores del tumor en algunos casos da lugar a la iniciación de la secuencia adenoma a carcinoma. Los estudios moleculares demostraron que los cerca de 30% de cánceres colorrectal con inicio precoz (a edades por debajo de los 35 años) son debido a genes de reparación, siendo la edad de comienzo típica para el cáncer hereditario de colon no polipósico. La frecuencia óptima de vigilancia todavía no se ha definido en familias con estos cánceres. El método de opción es la colonoscopia frente a sigmoidoscopia flexible, el 80% de cánceres están próximos al recto. El intervalo de

investigación debe estar en torno a los tres años y probablemente cada 18-24 en portadores del gen. La dificultad de alcanzar el intestino ciego debe contrarrestarse mediante un examen por enema de bario, aunque la vigilancia usando técnicas radiológicas se debe utilizar lo menos posible debido a las consecuencias mutagénicas teóricas en pacientes con defectos de la reparación de la ADN que provocan.

1.2.7.3. COLITIS ULCEROSA Y ENFERMEDAD DE CROHN.

La colitis ulcerosa extensa padecida durante muchos años aumenta el riesgo de incidencia y mortalidad por cáncer colorrectal^{101, 102, 103, 107} por lo que se sugiere la vigilancia a través de colonoscopias frecuentes y regulares como medio para reducir la morbilidad y mortalidad relacionadas con el cáncer¹⁰⁵.

En función de la distribución geográfica se encontró un mayor riesgo entre los habitantes de los EE.UU. frente a otros países como Escandinavia o Reino Unido¹⁰³.

Este riesgo de morbimortalidad se hace aún mayor entre pacientes con colitis ulcerosa si ésta se padece de manera conjunta con colangitis esclerosante primaria^{100, 103} o pancolitis de larga duración¹⁰⁶.

Los pacientes con enfermedad de Crohn durante muchos años presentan un riesgo similar de incidencia y mortalidad por cáncer colorrectal que aquellos pacientes con colitis ulcerosa¹⁰⁵.

1.3. CICLO-OXIGENASAS.

Las prostaglandinas son sustancias derivadas del ácido araquidónico, localizadas en las paredes de las células y relacionadas directamente con el origen de inflamaciones y dolor.

Las ciclo-oxigenasas son responsables de la generación de prostaglandinas y, por tanto, son enzimas que están vinculadas con el origen del dolor y la inflamación.

Existen dos tipos de ciclo-oxigenasas: COX-1, activa en múltiples tejidos como el estómago, intestinos y plaquetas donde desempeñan funciones fisiológicas importantes como, por ejemplo, proteger la mucosa gástrica contra los ácidos del estómago e intervenir en la coagulación de la sangre, y, COX-2, que media en el desarrollo de la inflamación y el dolor.

La COX-2 se encuentra sobreexpresada en un amplio número de lesiones precancerosas y de tumores, como son, cáncer de colon, pulmón, mama y próstata.

Se han desarrollado nuevos medicamentos como el Celecoxib, un inhibidor de la COX-2, que estimula la muerte de las células cancerígenas sin dañar a aquellas sanas.

1.4. HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER COLORRECTAL. EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD. ETIOLOGÍA.

Está aceptado que el cáncer es una enfermedad multifactorial donde confluyen estilo de vida, factores ambientales y factores genético-hereditarios.

Desde el punto de vista de la etiología de la enfermedad se establecen factores extrínsecos e intrínsecos relacionados.

Tal como se ha revisado previamente, entre los factores extrínsecos se encuentran dieta, alcohol, tabaco, nivel socio-económico, actividad física y diversos aspectos difícilmente encuadrables en otro apartado y, entre los intrínsecos, la genética de la enfermedad.

El cáncer colorrectal posee una lesión premaligna claramente definida y muy frecuente, el adenoma colorrectal. Esta idea está ampliamente aceptada y aunque la evidencia de la secuencia adenoma-cáncer es indirecta está respaldada por varios tipos de estudios^{108, 109, 110}.

Por ejemplo, los cánceres y los adenomas suelen tener la misma distribución anatómica.

Es muy raro que los cánceres se desarrollen en ausencia de adenomas, y la edad media de inicio de cánceres es considerablemente mayor que la edad media de inicio de los adenomas.

Los pacientes con uno o más adenomas de 1 cm tienen mayor riesgo de padecer cáncer y la mayor parte de estos cánceres se desarrollan en el sitio donde se han dejado estos grandes adenomas.

Los pacientes con síndromes genéticos que conllevan la formación de muchos pólipos tienen mayor riesgo de padecer cáncer.

La detección y escisión de los pólipos disminuye la incidencia de cáncer colorrectal.

Un tercio de las personas mayores de 55 años presentan uno o más adenomas. Sólo una pequeña proporción todos ellos, entre el 3% y 5%, malignizarán. Se desconoce la tasa de diferenciación de un adenoma a cáncer colorrectal pero se estima que en promedio un adenoma de 1 cm puede tardar 10 años en transformarse en cáncer colorrectal invasivo, y que, excepto contadas ocasiones, esta transformación no tendrá lugar antes de 3 años. Los pólipos se van a clasificar en neoplásicos, dentro de los cuales vamos a diferenciar entre benignos y malignos, y no neoplásicos. Los malignos se dividen en adenomas

con carcinoma "in situ" y adenomas con carcinoma invasivo. Entre los Benignos encontramos adenomas tubulares, de un tamaño menor de 1 cm y con una malignización aproximada del 1%, adenomas tubulovelloso, de un tamaño comprendido entre 1 y 2 cm, con una evolución maligna del 10% y adenomas vellosos, mayores de 2 cm y con un 40% de probabilidades de evolucionar a cáncer. En definitiva, el riesgo de malignización aumenta cuando el adenoma es mayor de 1 cm o posee un componente velloso.

En la actualidad, se considera que uno de los mejores marcadores del estatus proliferativo de la mucosa cólica es la presencia de un adenoma.

Recientemente se ha identificado un nuevo tipo de lesión microscópica en el epitelio colónico: los focos de criptas aberrantes.

Se caracterizan por un aumento del diámetro glandular, epitelio engrosado hipercelular y alteraciones en la mucina citoplasmática. Se han considerado lesiones preneoplásicas pero microscópicamente su aspecto es heterogéneo y la mayoría son hiperplásicos y no asociados con displasia.

Los focos de criptas aberrantes sin displasia son más comunes en pacientes con cáncer colorrectal síncrono, apoyando la sugerencia de que los focos de criptas aberrantes tienen un papel como marcador preneoplásico.

La demostración de mutaciones en K-ras en los focos de criptas aberrantes apoya la hipótesis de transformación adenomatosa de las lesiones hiperplásicas¹¹¹.

Takayama y cols¹¹². investigaron la asociación causal establecida entre los focos de criptas aberrantes y los adenomas y cánceres colorrectales mediante el estudio de endoscopias analizando predominio, número, tamaño y características displásicas de estos focos de criptas aberrantes y su distribución según edad en 171 pacientes normales, 131 pacientes con adenoma y 48 pacientes con cáncer colorrectal. Se observó un predominio y un mayor número de focos de criptas aberrantes en función del aumento de edad, así como, correlaciones significativas entre el número de focos de criptas aberrantes, la presencia de focos displásicos, tamaño de los focos y número de adenomas. En conclusión, postularon que los focos de criptas aberrantes, particularmente los de gran tamaño y con características displásicas, pueden ser precursores tanto del adenoma como del cáncer colorrectal.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Según la Organización Mundial de la Salud en el año 2.002 se produjeron 7,1 millones de muertes por cáncer¹¹³.

En 2.020, en las regiones donde tradicionalmente se registran tasas de mortalidad por cáncer pequeñas podrían observarse aumentos alarmantes de las mismas. Regiones como África del Norte, América del Sur, Caribe, Asia Occidental y Sudoriental podrían acusar aumentos bruscos de más del 75% en el número de defunciones por cáncer en comparación con 2.000.

Si se mantienen las tendencias actuales, en 2.020, 15 millones de personas descubrirán que tienen cáncer, dos tercios de ellas en países recientemente industrializados y países en desarrollo.

Estas predicciones se basan en los siguientes puntos^{114, 115}:

1. Modificaciones en el espectro sanitario y en la estructura demográfica de la población.

Hace referencia al esfuerzo que están realizando los países en vías de desarrollo para disminuir el número de muertes prematuras, con lo cual, aumentará la expectativa de vida, siendo cada vez mayor el número de

personas que alcancen la etapa adulta y, de este modo, aumentará el número de personas expuestas a los distintos factores de riesgo del cáncer.

2. Modificaciones del estilo de vida y del medio ambiente.

Debido al desarrollo socio-económico que ocurre actualmente en diversos lugares del mundo se están produciendo, paralelamente, grandes modificaciones en el comportamiento y estilo de vida en las diversas poblaciones.

Los patrones generales sobre la distribución de diversos tipos de cánceres en el mundo, observados en distintos estudios, muestran una mayor frecuencia de cáncer de pulmón, colorrectal, de mama y útero, entre otros, en países europeos y los EE.UU. frente a países de Asia y África^{116, 117, 118, 119}.

Esta distinta distribución sugiere la presencia de ciertos factores medioambientales y de estilo de vida como el consumo de alcohol, tabaco, tipo de dieta, etc., que actuarían de manera diferente según las diversas partes del mundo.

Sin embargo, pueden proponerse otras hipótesis para explicar las variaciones que han ocurrido en la incidencia y en mortalidad por cáncer de mama, ovario y útero, como son los cambios reproductivos¹¹⁴.

Por lo tanto, teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, la lucha contra el cáncer debería tener una amplia base que abarcara el problema desde distintos puntos de vista. Estos podrían ser las investigaciones sobre la etiología, establecimiento y evaluación de los programas de lucha, estudios sobre el impacto del cáncer en la comunidad y los estudios comparativos sobre las consecuencias sociales y económicas de la enfermedad.

La Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) y la Unión Internacional contra el Cáncer (U.I.C.C.) estiman que si se tomaran medidas inmediatas podrían salvarse al menos 2 millones de vidas para 2.020 y 6,5 millones para 2.040. La O.M.S. y la U.I.C.C. exhortan a las organizaciones internacionales, gobiernos, instituciones públicas y privadas e individuos de todos los sectores a colaborar para revertir las tendencias mediante una reducción de los factores de riesgo comunes, la administración del tratamiento recomendado y una planificación eficaz a nivel nacional y regional.

Para ello, la O.M.S., dentro de su programa sobre las estadísticas del cáncer, ha propuesto los siguientes objetivos fundamentales¹¹⁵:

a) Recoger y difundir datos sobre la magnitud, la distribución y las tendencias del cáncer como problema de salud mundial y sobre los recursos asignados a los servicios de lucha contra el cáncer.

b) Fomentar el establecimiento y el uso de sistemas nacionales de estadísticas del cáncer, normas, definiciones y procedimientos internacionales con el fin de mejorar la calidad, la comparabilidad y la utilidad de las estadísticas del cáncer.

c) Estimular, coordinar y apoyar estudios estadísticos sobre la epidemiología del cáncer, evaluaciones de los tratamientos y de las medidas de lucha contra el cáncer.

Es decir, los objetivos de las estadísticas sobre el cáncer son informar sobre los problemas del cáncer en un país determinado y comparar las características de ese país con las de otros países. Además, la O.M.S. recomienda que los datos obtenidos sobre el cáncer se relacionen con otros datos estadísticos para poder elaborar índices o tasas útiles.

Basándonos en lo expuesto, los objetivos planteados en este estudio son:

a) Realizar un análisis descriptivo de la mortalidad por cáncer colorrectal en España. Este análisis se realizará mediante el estudio de:

Las tasas crudas y estandarizadas.

Las tasas específicas por grupos de edad.

Los años potenciales de vida perdidos.

b) Realizar un estudio de cohortes.

Modelos edad-periodo-cohorte. Regresión de Poisson.

c) Analizar la evolución de la morbilidad por cáncer colorrectal en España, estudiando la incidencia de este tumor en los Registros de Cáncer de base poblacional y la morbilidad asistida en el Sistema Nacional de Salud.

d) Realizar un estudio de tendencias.

En este estudio se han estudiado las tendencias seguidas por las variables consumo de carnes, desarrollo de ejercicio físico, consumo de tabaco y consumo de alcohol respecto al tiempo comparándolas con la tendencia seguida por la incidencia y mortalidad por cáncer colorrectal también con respecto al tiempo.

3. MATERIAL Y MÉTODO.

3.1. MATERIAL.

3.1.1. DEFUNCIONES.

Las cifras de defunciones por cáncer colorrectal se obtuvieron de las estadísticas de defunciones de los Movimientos Naturales de la Población del Instituto Nacional de Estadística (I.N.E.) entre 1.951 y 1.979¹²⁰ y de la base de datos TEMPUS² entre 1.980 y 1.999, centrada en los códigos 153.0 y 154.0 de las Clasificaciones Internacionales de Enfermedades y Causas de Muerte (C.I.E., 6^a, 7^a, 8^a y 9^a revisión).

A partir de 1.951, con la introducción en España de la Sexta Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades, Traumatismos y Causas de Muerte (C.I.E.), comienza la publicación de los datos de mortalidad por grupos de edad en la nomenclatura detallada.

Las rúbricas utilizadas han sido las siguientes:

a) Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades, C.I.E.-6¹²¹, 1.948, rúbricas:

Total General de Defunciones.

140-239: Tumores.

153.0: Tumor maligno de colon.

154.0: Tumor maligno de recto.

b) Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades, C.I.E.-7¹²², 1.957,

rúbricas:

Total General de Defunciones.

140-239: Tumores.

153.0: Tumor maligno de colon.

154.0: Tumor maligno de recto.

c) Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades, C.I.E.-8¹²³, 1.967,

rúbricas:

Total General de Defunciones.

140-239: Tumores.

153.0: Tumor maligno de colon.

154.0: Tumor maligno de recto.

d) Revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades, C.I.E.-9¹²⁴, 1.977,

rúbricas:

Total General de Defunciones.

140-239: Tumores.

153.0: Tumor maligno de colon.

154.0: Tumor maligno de recto.

3.1.2. MORBILIDAD.

Las estadísticas de morbilidad se obtuvieron de los datos publicados por los Registros de Cáncer españoles y por las estadísticas de morbilidad hospitalaria contenidas en los Conjuntos Mínimos de Bases de Datos (C.M.B.D.) de los Hospitales de España.

Los Registros de Cáncer españoles no están presentes en todas las provincias. En la actualidad los Registros supervisados por la International Agency for Research on Cancer (I.A.R.C.) son los de Albacete, Asturias, Cuenca, Euskadi, Gerona, Granada, Islas Canarias, Mallorca, Murcia, Navarra, Tarragona y Zaragoza, siendo los más antiguos los de Navarra y Zaragoza y los de más reciente creación los de Cuenca, Gerona e Islas Canarias. En cada uno de ellos se recoge información sobre el número de habitantes, densidad de población, superficie de la zona geográfica que abarcan, año de creación y primer año en el que suministran datos. En este estudio se excluyeron los resultados de los Registros de Albacete, Cuenca, Gerona e Islas Canarias debido a que su cobertura poblacional es todavía muy pequeña. Estos registros cubren aproximadamente un cuarto de la población española pero, al estar situadas en zonas geográficamente diferentes, proporciona una visión de la situación y de las variaciones en la localización tumoral, en las tasas de incidencia y de mortalidad, en la razón hombre/mujer, en las tendencias, así como, permite la comparación con otros estados de la Unión Europea o cualquier otro país a

nivel mundial que cuente con Registros de Cáncer similares. Por otro lado, los datos de los Registros de Cáncer van a representar un importante papel en las investigaciones de los principales factores de riesgo y protección frente al cáncer siendo esencial conocer la magnitud y distribución del cáncer en la población para una adecuada planificación y para el establecimiento de medidas preventivas y asistenciales óptimas.

La distribución de los Registros de Cáncer según los distintos países del mundo no es homogénea. Se diferencian países con Registros de Cáncer de base poblacional y países con Registros de Cáncer localizados en determinadas regiones o ciudades a las que dan cobertura y que se distribuyen irregularmente por su geografía. Centrados en el marco europeo, en España, como ya se ha comentado, se encuentran distribuidos en 12 provincias, lo mismo ocurre en otros países como Alemania, Italia, Francia y Suiza donde los Registros de Cáncer se localizan en determinadas provincias, concretamente 1 en Alemania, 16 en Italia, 10 en Francia y 9 en Suiza. En el Reino Unido, los Registros de Cáncer dan cobertura a casi la totalidad de la población y en el caso de países como Holanda, Suecia, Finlandia, Islandia, República Checa y Dinamarca, entre otros, los Registros de Cáncer tienen una base poblacional. En cuanto a América, Canadá dispone de Registros de Cáncer que proporcionan cobertura a nivel nacional a diferencia de los EE.UU. donde sólo se da cobertura a la población de 8 estados. En Oceanía, los Registros de Cáncer de Australia y Nueva Zelanda son de base poblacional (Figuras 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 y 10).

Los datos obtenidos por los Registros de Cáncer de todo el mundo son publicados periódicamente por la I.A.R.C. en *Cancer Incidence in Five Continents*^{116, 117, 118, 119} donde los ocho volúmenes publicados hasta la fecha abarcan el periodo comprendido entre 1.960 y 1.997, pasando de analizar los datos procedentes de 32 Registros de Cáncer en 29 países en su primer volumen a analizar los procedentes de 186 Registros de Cáncer repartidos en 57 países en su última publicación. Además, en el caso de España, se dispone de otras publicaciones, editadas bien por la I.A.R.C.¹²⁶, bien por los Gobiernos Autonómicos^{127, 128}.

La información sobre los pacientes ingresados en la red hospitalaria del Sistema Nacional de Salud se codifica en el Conjunto Mínimo de Bases de Datos (C.M.B.D.) que está disponible en las Comunidades Autónomas y en el Ministerio de Sanidad y Consumo. El C.M.B.D. incluye 15 datos mínimos que se refieren, entre otros aspectos, a la identificación del paciente y hospital, al sexo, el diagnóstico principal y las patologías asociadas. Esta información debe ser exhaustiva, siendo necesario recoger los datos de todos los pacientes ingresados, y homogénea, en cuanto al tipo de variables a recoger, su codificación y la calidad de la información.

El Ministerio de Sanidad y Consumo facilitó directamente los datos de cáncer colorrectal (códigos 153.0 y 154.0) de los años 1.997, 1.998, 1.999 y 2.000

que han sido utilizados. Estos datos deben analizarse con prudencia, ya que un mismo paciente puede tener dos o más ingresos durante el mismo año, por lo tanto, no puede considerarse cada ingreso como un caso. Las variables a recopilar eran la codificación de la enfermedad con el máximo detalle, la edad, el sexo, localidad del centro, la fecha de ingreso en el hospital, la fecha de alta en el hospital y el motivo del alta.

3.1.3. DATOS DE POBLACIÓN.

Los datos sobre población se han obtenido de los censos de la población realizados y publicados por el I.N.E¹²⁵. La utilización directa de estos datos presenta dos inconvenientes. En primer lugar, los censos sólo proporcionan información sobre la población cada diez años, siendo necesarias las poblaciones intercensales para la realización de las tasas. En segundo lugar, los censos se realizan con fecha de 31 de diciembre de cada año censal, a excepción de los censos de 1.981 y 1.991 que se realizaron con fecha 1 de marzo, con lo que no se dispone de la información sobre la población expuesta en la mitad del periodo de estudio, 1 de julio, ya que se han utilizado periodos de un año.

Las poblaciones intercensales se obtuvieron del I.N.E. o se calcularon a partir de las estadísticas de censos poblacionales.

3.2. MÉTODO.

3.2.1. MORTALIDAD POR CÁNCER COLORRECTAL.

3.2.1.1. MORTALIDAD PROPORCIONAL.

Este indicador se utiliza para valorar el peso específico o importancia que tiene la muerte por una determinada causa en relación al conjunto de todas las muertes.

Como el numerador siempre está incluido en el denominador, el valor de este indicador será siempre inferior a 1, por lo cual, para comprenderlo mejor se suele multiplicar por 100, expresándolo en porcentajes. De esta manera se pueden comparar dos o más grupos o poblaciones de tamaño diferente, ya que a ambos se les asigna la base común de 1 o 100 según el caso.

En este estudio vamos a analizar los siguientes indicadores:

a) Mortalidad proporcional por cáncer colorrectal en relación a las defunciones por todas las causas.

Para el numerador se han utilizado las cifras de mortalidad por cáncer colorrectal para todas las edades. Para el denominador se han utilizado las cifras de las defunciones por todas las causas para todas las edades.

b) Mortalidad proporcional por cáncer colorrectal en relación a la mortalidad por tumores malignos.

El numerador ha sido el mismo utilizado anteriormente. Para el denominador se han utilizado las cifras de defunciones por tumores malignos correspondientes a todas las edades.

3.2.1.2. MORTALIDAD GENERAL. TASAS CRUDAS Y ESTANDARIZADAS.

En todos los estudios demográficos el tiempo es una de las más importantes variables que puede ser observada. Proporciona una visión dinámica de los cambios que han ocurrido en un determinado evento.

Para materializar esta visión dinámica y a la vez global de la mortalidad por cáncer colorrectal se utilizan las tasas crudas. El estudio de estas tasas proporciona información acerca del riesgo que presenta una persona de morir por cáncer colorrectal en cada año de estudio.

Los datos necesarios para formar el numerador de la tasa, es decir, el número de muertes por cáncer colorrectal, se han obtenido de los Movimientos Naturales de la Población del Instituto Nacional de Estadística (I.N.E.) y de la base de datos TEMPUS, según el año de estudio y las rúbricas mencionadas anteriormente en el apartado de Material. Para el denominador se han utilizado las poblaciones totales de ambos sexos, de varones y de mujeres en cada año de estudio, de igual manera, como se ha indicado en el apartado correspondiente de Material.

No obstante, el estudio de las tasas crudas de mortalidad presenta un serio sesgo, y es que estas tasas se encuentran muy influenciadas por el número

de personas ancianas que forman parte de la población y que obviamente presentan mayor riesgo de morir. Este sesgo aumenta de intensidad con el paso del tiempo, ya que en los países desarrollados la estructura poblacional cambia aumentando el número de personas de mayor edad, distorsionando cada vez más la tasa cruda.

Para evitar este sesgo lo que se ha hecho es transformar o normalizar la estructura poblacional de cada año en una estructura-tipo válida para todos los años estudiados.

Para cada año se ha calculado el número de muertes esperadas según esta estructura poblacional estándar y se ha dividido por el número total de esta población estándar obteniendo un nuevo indicador, la tasa estandarizada, que permite comparar, obviado ya el problema del cambio de la estructura poblacional con el paso del tiempo, el período global de estudio.

La población escogida como estándar ha sido la Población Mundial Estándar según varones, mujeres y ambos sexos¹⁴⁴ y el método utilizado ha sido el método directo de estandarización.

3.2.1.3. MORTALIDAD ESPECÍFICA POR GRUPOS DE EDAD.

Para el estudio de este indicador, se han realizado las tasas específicas para los siguientes grupos de edad (expresados en años): 0-4, 5-9, 10-14, 15-19, 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74, 75-79 y mayor o igual de 80, para el período comprendido entre 1.951 y 1.970, ambos inclusive, y esos mismos grupos de edad, a excepción del último, a los que se añaden los grupos de 80-84 y mayor o igual de 85, para el período comprendido entre 1.971 y 1.999, ambos inclusive. En todos los grupos de edad las tasas están referidas a 100.000 personas.

3.2.2. CÁLCULO DE POBLACIONES.

Para obtener los datos de mortalidad se requieren las poblaciones intercensales para todos y cada uno de los años calendarios estudiados, referidas a 1 de julio. Como se ha comentado con anterioridad las poblaciones intercensales se obtuvieron del I.N.E. o se calcularon a partir de las estadísticas de censos poblacionales. Posteriormente dichas poblaciones se han agrupado en cada uno de los grupos de edad establecida y las cifras totales resultan de sumar las poblaciones de cada uno de los años que constituyen un grupo.

Para aquellos años en los que ha sido necesario calcular la población intercensal existen varios métodos pero se ha asumido, por ser más exacto, que la población cambia según una progresión geométrica. Por ello, el método de cálculo ha sido la interpolación geométrica que también es utilizada por el Instituto Nacional de Estadística (I.N.E.) en el cálculo de poblaciones, y se corresponde con las siguientes expresiones matemáticas:

$$R = \sqrt[n-1]{a_n/a_1}$$

donde:

r = razón de crecimiento o decrecimiento anual de la población.

a_1 = población censal del primer año conocido.

a_n = población censal del último año conocido.

n = número de años o meses intercensales más los años o meses censales en estudio.

Una vez conocido el valor de " r ", el cálculo de la población para cada año se realiza de acuerdo a la expresión:

$$A_x = a_1 \cdot r^{x-1}$$

siendo " x " el año expresado por el lugar de orden que ocupa en relación a " a_1 ".

3.2.3. METODOLOGÍA DE LOS ESTUDIOS DE COHORTES DE MORTALIDAD. EFECTO EDAD-PERODO-COHORTE.

El estudio de la mortalidad es el instrumento más utilizado en la evaluación de las tendencias temporales de diferentes enfermedades por los siguientes motivos¹³⁶:

- a) Universalidad de su registro.

- b) Estabilidad relativa en el tiempo de los criterios de clasificación y codificación.

- c) Calidad de la información sobre la causa de muerte para un gran número de rúbricas.

- d) Disponibilidad de los datos.

El estudio sistemático de las tendencias temporales de las diferentes patologías pone de manifiesto fenómenos que ayudan a comprender la etiopatogenia de la enfermedad y constituye una actividad de vigilancia epidemiológica especializada que permite alertar en muchos casos sobre su

importancia futura. En este sentido, es interesante contrastar los cambios en la mortalidad por cáncer con los producidos en la exposición a diferentes agentes ambientales.

El registro de la mortalidad es prácticamente la única fuente universal de información sobre las distintas enfermedades. Para su registro y codificación se utilizan procedimientos protocolizados en los que las decisiones se toman siguiendo algoritmos comunes en todos los centros de codificación. Estos criterios son revisados y mejorados a lo largo de los años, poniendo especial cuidado en conservar la homogeneidad de las series temporales.

En España es todavía muy difícil estudiar las tendencias temporales de la incidencia de las diferentes patologías. En el caso del cáncer, se dispone de datos sobre incidencia gracias a la existencia de los Registros de Cáncer¹³⁶. Aunque la corta vida de los estos Registros de Cáncer hace difícil, por el momento, investigar la evolución temporal de la incidencia, la información proporcionada por los mismos es de inestimable valor, entre otras cosas, también para la interpretación de los datos de mortalidad, ya que ambas informaciones son complementarias. Por otro lado, la evaluación de las tendencias basadas únicamente en la mortalidad, en el caso de algunos tumores malignos, tiene el inconveniente de transmitir una falsa esperanza, ya que, si bien la mortalidad puede verse parcialmente atenuada por las mejoras en los tratamientos, la incidencia continúa aumentando.

Las tendencias temporales pueden proporcionar información sobre los efectos de los programas de prevención, de detección precoz o de las nuevas pautas de tratamiento. La correcta interpretación de las tendencias orienta sobre la evolución futura de la enfermedad y aporta elementos de decisión en la distribución de recursos.

Las tres variables de observación indispensables en todo estudio epidemiológico son el tiempo, el lugar y la persona.

El estudio del tiempo en relación a la mortalidad puede ser estudiado desde tres puntos de vista distintos^{131, 138}.

En primer lugar, se puede estudiar la mortalidad en un año calendario determinado, por ejemplo, la mortalidad por cáncer colorrectal durante 1.951 en todos los grupos de edad.

En segundo lugar, se pueden estudiar los cambios de la mortalidad en un determinado grupo de edad durante un período de tiempo. Por ejemplo, la mortalidad en el grupo de edad de 40-44 años, desde 1.951 hasta 1.999.

En tercer lugar, con estos dos datos, año de fallecimiento y edad en que ocurre, se puede calcular la fecha aproximada de nacimiento de aquellas

personas que fallecieron formando parte de un determinado grupo de edad. Así, las personas que murieron con 40-44 años en 1.951, nacieron entre los años 1.907 y 1.911. La comparación de las tasas específicas por edad en cohortes de nacimiento sucesivas nos permite evaluar como puede haber cambiado la incidencia de una generación a otra.

Estos conceptos pueden resumirse fácilmente en el ya clásico Diagrama de Lexis, cuyas aplicaciones fueron descritas brillantemente por Case en 1.956¹³⁸.

A partir de los datos contenidos en la rejilla, se pueden analizar los siguientes efectos:

- a) Efecto edad.
- b) Efecto periodo.
- c) Efecto cohorte, de generación o nacimiento.

a) Efecto edad, tendencias seculares o tendencia temporal por grupos de edad.

Consiste en analizar la mortalidad que aparece en todos y cada uno de los grupos de edad en un año calendario determinado. Se ha denominado mortalidad periódica por año calendario. Este efecto representa el riesgo relativo que tienen las personas que forman parte de un determinado grupo de edad de morir debido a una determinada enfermedad.

Este efecto está influenciado sobre todo por cambios intrínsecos relacionados con la diferenciación y maduración del organismo, independientes de los efectos periodo y cohorte.

b) Efecto periodo.

Consiste en analizar la mortalidad que aparece en un determinado grupo de edad durante un periodo de tiempo.

Este efecto está influenciado por factores localizados en un momento determinado, principalmente por las alteraciones medioambientales, que afectan a todos los grupos de edad de la población en un tiempo determinado o tiempo de observación. Esta población está formada por un conjunto de supervivientes de generaciones anteriores. Así, la población en riesgo en el año 1.951 está formada por los supervivientes de las cohortes de 1.915-19, 1.920-24,

1.925-29, etc. Este método es particularmente útil cuando se quiere determinar si ha habido algún factor o factores que hayan afectado de una manera parecida a todos los grupos de edad de la población en estudio como puede ser la introducción de nuevos tratamientos.

Al estudiar este efecto se asume que las alteraciones o cambios aparecen simultáneamente en todos y cada uno de los grupos de edad, sin tomar en consideración los posibles efectos edad y cohorte que pudiera haber.

Una variante del estudio de este efecto es analizar la mortalidad, que aparece en cada grupo de edad, en relación con el año de nacimiento en lugar del año de fallecimiento.

c) Efecto cohorte o generación.

Se le denomina mortalidad de las cohortes según año de nacimiento. Los efectos analizados hasta ahora, forman parte de las denominadas curvas de sección transversal ya que cortan a cada cohorte en un momento determinado, proporcionando una instantánea de la mortalidad en dicho momento. Como ha sido señalado anteriormente, otra forma de estudiar la mortalidad, es analizar, basándose en el año de nacimiento, las diagonales del Diagrama de Lexis. A esto es a lo que se denomina cohorte de nacimiento. El estudio de este efecto refleja el conjunto de influencias, que desde el nacimiento de una persona,

contribuyen al desarrollo, a una edad determinada, de una enfermedad, conduciendo eventualmente a la muerte.

Desafortunadamente, desde un punto de vista puramente estadístico, hay siempre una limitación inherente en cualquier análisis de cohorte. Esta limitación es debida a la dependencia lineal de cada variable o efecto respecto a las otras dos. Los problemas relacionados con esta dependencia se analizaran detenidamente en la discusión.

3.2.3.1. JUSTIFICACIÓN DEL USO DE MODELOS EDAD-PERÍODO-COHORTE EN EL CÁNCER.

En la mayor parte de los tumores con un componente etiológico medioambiental se produce un intervalo de varias décadas entre la primera exposición al principal agente causal y la aparición clínica de la enfermedad. Consecuentemente, cambios en las tendencias temporales observados en los datos recientes se corresponden con variaciones en las exposiciones producidas hace años cuando los sujetos que están padeciendo las tasas de incidencia más altas eran jóvenes. Por este motivo, el análisis de los datos, prestando especial atención a las tasas específicas por edad agrupadas por cohortes de nacimiento, resulta muy útil en la interpretación de las tendencias recientes y ayuda a explicar extraños fenómenos observados en las tasas de un periodo de defunción concreto. Desde un punto de vista etiológico, tiene más sentido agrupar a la población en función de la generación a la que pertenece, dado que la cohorte de nacimiento marca la probabilidad y la intensidad de exposición a muchos factores. Esta forma de proceder se aproxima al abordaje metodológico correspondiente a los estudios de cohortes observacionales mientras que la tradicional agrupación en función del año de muerte resulta más arbitraria.

Existen, además, elementos que afectan a la mortalidad por cáncer en un corto período de tiempo y a todos los grupos de edad; es el caso de las mejoras terapéuticas que conllevan un aumento de la supervivencia en algunos

tumores. Otros factores que tienen una influencia inmediata en la mortalidad registrada, afectando a todos los grupos de edad, son la adopción de nuevas técnicas diagnósticas y/o los cambios en los criterios de la Clasificación Internacional de Enfermedades (C.I.E.). Estos fenómenos, que se manifiestan como alteraciones en las tendencias asociadas al año de fallecimiento (efecto período), evidencian el interés que, a pesar de lo expuesto en el párrafo anterior, sigue manteniendo el periodo de defunción. Por otra parte, en el campo de la carcinogénesis medioambiental, existen agentes con efectos no permanentes, que por sí solos no producen cáncer, y únicamente participan en el proceso de carcinogénesis cuando ya se han puesto en marcha sus mecanismos. La inclusión o desaparición de estos agentes en una comunidad pueden producir efectos ligados al período de observación.

La utilización exclusiva de medidas sumarizadoras, como las tasas ajustadas por edad y sexo, en la evaluación de las tendencias temporales conlleva una visión muchas veces incorrecta. La tasa ajustada, al ser una media ponderada, se desplaza hacia los grupos de mayor edad, reflejando el patrón de evolución de estos grupos. Las tasas ajustadas por edad en general describen la mortalidad de los viejos, ignorando implícitamente los efectos cohorte. Si lo que queremos es identificar el patrón de cambio futuro de la mortalidad debemos prestar atención a los grupos de edad más jóvenes. En consecuencia, las tasas específicas por grupos de edad deben ser el componente central de estudio. Además, el efecto cohorte es un factor importante para comprender las

tendencias de muchas enfermedades, no siendo aconsejable el uso de estrategias de análisis que lo ignoren sistemáticamente.

Con las matrices de tasas específicas de cada causa es posible hacer tres representaciones gráficas diferentes¹³⁶:

a) Según los años de defunción, uniendo los puntos correspondientes a un mismo grupo de edad. Este gráfico es útil para conocer los efectos asociados al año de defunción, ya que suelen afectar a prácticamente todos los grupos de edad.

b) Según el año de nacimiento y, al igual que antes, uniendo los puntos correspondientes a un mismo grupo de edad. Esta forma de representación gráfica permite ver los efectos asociados a la cohorte de nacimiento y separar mejor las curvas de los diferentes grupos de edad debido a su desplazamiento escalonado. Esta última gráfica es la adoptada en el presente trabajo.

c) Representando las tasas específicas por grupos de edad, uniendo los puntos correspondientes a una misma cohorte de nacimiento, lo que permite identificar los desplazamientos correspondientes a los efectos cohorte.

3.2.4. REGRESIÓN DE POISSON.

Los años estudiados abarcan de 1.951 a 1.999, diez quinquenios, en los que se han producido varias revisiones de la Clasificación Internacional de Enfermedades. En 1.951 se comenzó a utilizar la 6ª revisión, en 1.961 la 7ª, en 1.968 se implantó la 8ª y en 1.980 la 9ª. Se han utilizado las estimaciones de la población a mitad de cada quinquenio estudiado (poblaciones a 1 de julio de los años 1.953, 1.958, 1.963, 1.968, 1.973, 1.978, 1.983, 1.988, 1.993 y 1.998).

A partir de estos datos para cada sexo, se han obtenido las tasas de mortalidad específicas para cada período calendario y grupo de edad, ambos con una amplitud de cinco años. En el análisis edad-periodo-cohorte no se han tenido en cuenta las defunciones de personas mayores de 80 años, por corresponder a un intervalo de edad abierto. Como criterio general para situar el límite de edad inferior incluido en el modelo se ha elegido aquel grupo para el cual constasen al menos cinco defunciones en cada quinquenio.

Las denominadas cohortes de nacimiento se identifican normalmente por su año central de nacimiento. Por ejemplo, la cohorte de nacimiento de 1.951 contiene a aquellos hombres nacidos durante el periodo de 10 años desde 1.946 a 1.955. Debido a que los años de nacimiento para cada cohorte se estiman a partir de la edad y del periodo calendario, las cohortes adyacentes se superponen inevitablemente, es decir, tiene años de nacimiento comunes.

Se parte de las matrices de tasas específicas de mortalidad por edad y sexo. Cada tasa de esta matriz está referida a:

Un grupo de edad (filas).

Un año (o quinquenio) de defunción (columnas).

Una cohorte de nacimiento (diagonales de la matriz).

Los datos iniciales pueden, por tanto, ser vistos de varias maneras:

La forma habitual de los ficheros utilizados en análisis de datos es rectangular. Esto quiere decir que cada fila del fichero es una observación y cada columna es una variable diferente. La matriz de tasas específicas puede ser transformada en un fichero rectangular donde cada fila sea una observación y cada columna una variable. Las variables serían: número de defunciones, personas-año, grupo de edad, año de defunción y cohorte de nacimiento.

El análisis que se ha hecho con estos ficheros es un análisis de regresión múltiple, en el que la variable dependiente (el número de defunciones) sigue una distribución de Poisson. Son, por tanto, modelos de Poisson log-lineales que han sido ajustados a los datos utilizando el paquete S-plus. Existe, sin embargo, una dificultad al intentar el ajuste, ya que las variables utilizadas (edad, año de defunción y generación) están relacionadas entre sí matemáticamente. Esto supone que pueden obtenerse infinitas soluciones de

estimadores para el modelo que incluya los tres factores. La interdependencia de las variables es conocida como el problema de la "identificabilidad" y para solventarlo se han propuesto diversas soluciones. Se han utilizado las formuladas por Decarli y cols¹³⁷, de carácter estadístico, que utilizan el modelo de tres factores (modelo final: edad/período/cohorte) que minimiza la suma de las distancias euclidianas desde este modelo a los tres posibles modelos de dos factores (modelos parciales: edad/período, edad/cohorte, período/cohorte). La utilización de un método de ponderación, basado en la bondad de ajuste de cada uno de los modelos parciales, hace que el modelo final se aproxime más al mejor modelo de dos factores. En los modelos parciales las dos variables son independientes entre sí, por lo que no está presente el problema de la identificabilidad. Los valores período y cohorte están promediados a la unidad y los efectos edad equivaldrían a un promedio de las tasas específicas por edad de todo el período estudiado.

Los valores extremos de los efectos cohorte (la cohorte más vieja y la más joven) están estimados con una única celdilla de la matriz de tasas, por lo que son muy poco estables, especialmente los de la cohorte más reciente en el caso de los tumores, puesto que en la mayor parte de los mismos corresponde a muy pocos casos. Por tanto, los cambios bruscos en los extremos de los efectos cohorte no deben ser tenidos en consideración.

La utilización de la distribución de Poisson para modelizar los numeradores de las tasas condiciona la variabilidad permitida de las tasas, dado que bajo la distribución de Poisson la varianza es igual al valor esperado.

Los resultados de los modelos utilizados son un complemento a la lectura de las tendencias a partir de las tasas específicas y no deben ser considerados como un sustituto.

3.2.5. METODOLOGÍA DE LOS A.P.V.P.

La mayoría de los índices o indicadores de mortalidad han sido diseñados para comparar la mortalidad en diferentes áreas geográficas, grupos ocupacionales, grupos de edad, etc. El mayor inconveniente de estos indicadores es que están muy influenciados por las tasas de mortalidad en los grupos de edad más avanzados y por tanto, no serán de utilidad cuando se quiera medir la mortalidad prematura^{139, 140}.

Dentro de la amplia gama de indicadores diseñados para dar un mayor peso a la mortalidad prematura se ha elegido el de los años potenciales de vida perdidos utilizando un límite de edad fijo, 70 años (A.P.V.P. a los 70 años).

Sin embargo, el concepto de A.P.V.P. apareció con el objetivo primordial de comparar la importancia relativa de las diferentes causas de muerte dentro de una determinada población. Fue utilizado por primera vez por Dempsey en 1.947, con el objeto de comparar la mortalidad debida a la tuberculosis con las provocadas por enfermedades del corazón y cáncer¹⁴¹.

Este método se basa en considerar que una persona que fallece a una determinada edad ha dejado de vivir una serie de años que van desde la edad en la que ha fallecido hasta un límite determinado (como se ha indicado anteriormente, en este estudio el límite lo establece la edad de 70 años).

El método de cálculo consiste en¹³⁹:

$$\text{A.P.V.P.} = \sum_{i=1}^{69} (70-i-0.5) \cdot d_i = \sum_{i=1}^{69} a_i \cdot d_i$$

donde:

$a_i = 70$ menos la edad en la clase i .

$d_i =$ número de defunciones en la clase i .

Como puede observarse, los A.P.V.P. no son más que una función de la edad media de la muerte para las muertes comprendidas entre 1 y 70 años. Otra característica es que se pueden sumar para las diferentes causas de muerte, así:

$$\text{A.P.V.P. (enfermedad A+B)} = \text{A.P.V.P. (enf. A)} + \text{A.P.V.P. (enf. B)}$$

Esto facilita la agrupación o reagrupación de diversas causas de muerte sin necesidad de hacer nuevos cálculos.

Sin embargo, este método presenta dos inconvenientes¹⁴²:

a) Se basa en la independencia entre las diferentes causas de mortalidad.

b) Cuando las poblaciones son pequeñas, menores de 25.000 habitantes, presentan inestabilidad en sus tasas, y por lo tanto grandes intervalos de confianza. Por lo que se recomienda utilizar en grandes poblaciones o utilizar datos de mortalidad correspondientes a varios años consecutivos¹⁴⁰.

De la misma manera que ocurre con los datos de mortalidad, si se quiere comparar los A.P.V.P. de dos poblaciones que presentan diferentes tamaños se deben utilizar las tasas de A.P.V.P.:

$$\frac{\sum_{i=1}^{69} a_i \cdot d_i \cdot 1000}{N}$$

donde:

N = número de personas comprendidas entre 1 y 70 años en cada población.

Otro método para calcular las tasas de A.P.V.P es utilizar el número total de A.P.V.P. en un año, como denominador¹⁴³:

$$\frac{\text{Nº de A.P.V.P. en un año por la causa específica}}{\text{Nº de A.P.V.P. en un año por todas las causas}} \cdot \text{coeficiente}$$

En concreto, para este estudio:

$$\frac{\text{N}^\circ \text{ de A.P.V.P. en un año por c\u00e1ncer colorrectal}}{\text{N}^\circ \text{ de A.P.V.P. en un a\u00f1o por todas las causas}} \cdot \text{coeficiente}$$

Una variante ser\u00eda utilizar como denominador el total de A.P.V.P. por tumores en lugar de por todas las causas:

$$\frac{\text{N}^\circ \text{ de A.P.V.P. en un a\u00f1o por c\u00e1ncer colorrectal}}{\text{N}^\circ \text{ de A.P.V.P. en un a\u00f1o por todos los tumores}} \cdot \text{coeficiente}$$

El coeficiente aplicado en este caso para la optimizaci\u00f3n de los valores en cuanto a su comparaci\u00f3n fue 1.000.

Este cociente indica la proporci\u00f3n de A.P.V.P. en un a\u00f1o por una causa determinada, en este estudio, en relaci\u00f3n bien a todas las causas, bien en relaci\u00f3n a todos los tumores. Con este m\u00e9todo se obtienen los mismos resultados que con la mortalidad proporcional.

Cuando se compara la mortalidad entre dos o m\u00e1s poblaciones, normalmente se utilizan las tasas estandarizadas de mortalidad para eliminar el efecto de las diferentes estructuras de edad en las distintas poblaciones. El c\u00e1lculo de las tasas ajustadas de A.P.V.P. por el m\u00e9todo directo, es¹³⁹:

⁶⁹

$$\left(\sum_{i=1} (A_i \cdot D_i / P_i) \right) \cdot (P_{ir}) / N_r \cdot \text{coeficiente}$$

_{i=1}

donde:

A_i = 70 menos la edad en la clase i .

D_i = número de defunciones en la clase i .

P_i = población estudiada en la clase i .

P_{ir} = población estándar en la clase i .

N_r = población estándar de 1 a 70 años.

El coeficiente aplicado en este caso para la optimización de los valores en cuanto a su comparación fue 100.000.

Como población estándar se ha utilizado la Población Mundial Estándar según varones, mujeres y ambos sexos.

Además de estos índices, para completar el estudio, se ha calculado la media de A.P.V.P.¹⁴²:

$$\frac{\text{N}^\circ \text{ de años perdidos en 1 año por una determinada causa}}{\text{N}^\circ \text{ muertes por dicha causa en 1 año}}$$

Con este indicador se quiere estudiar el número medio de A.P.V.P. que ha dejado de vivir cada persona en cada uno de los años estudiados por una determinada causa, en este estudio se estudia el número medio de A.P.V.P. que

ha dejado de vivir cada persona entre los años 1.951 y 1.999 por cáncer colorrectal.

3.2.6. METODOLOGÍA DE LOS ESTUDIOS ECOLÓGICOS.

3.2.6.1. BASES EPIDEMIOLÓGICAS.

El principal objetivo de cualquier estudio epidemiológico es estudiar la relación entre ciertas variables independientes o de exposición, como pudiera ser el consumo de alcohol, tabaco, carnes rojas, etc., con la aparición o prevalencia de una variable dependiente o desenlace, como son enfermedad, muerte, mejoría o curación. Este objetivo se puede abordar desde dos puntos de vista distintos: desde el punto de vista individual y desde el punto de vista colectivo.

Dentro del primer grupo se dispone de los estudios de cohortes, de casos y controles y transversales. Aunque diseño y metodología son claramente distintos en estos estudios, tienen en común que se estudian las variables dependientes e independientes en todos y cada uno de los individuos que participan en dichos estudios. El principal inconveniente de estos estudios es la dificultad que presentan en el diseño, así como, en la evaluación de los resultados.

Dentro del segundo grupo se encuentran los estudios ecológicos que difieren de los estudios epidemiológicos individuales en que los individuos expuestos y no expuestos no están realmente identificados ^{129, 130, 131}.

Los objetivos principales de los estudios ecológicos son:

- a) Generar hipótesis etiológicas.
- b) Evaluar la efectividad de programas preventivos o de intervención a nivel comunitario.

Los distintos tipos de estudios ecológicos disponibles son:

- a) Estudios descriptivos o exploratorios.
- b) Comparación de tendencias estacionales.
- c) Estudios comparativos entre varios grupos.
- d) Estudios de correlación ecológica simple.
- e) Estudios de tendencias o de series temporales.

a) Estudios descriptivos o exploratorios.

En estos estudios se lleva a cabo una descripción o comparación de la incidencia o mortalidad por una determinada enfermedad en distintas áreas geográficas. Su único objetivo es buscar patrones geográficos que puedan sugerir algunas hipótesis etiológicas que expliquen dichas diferencias geográficas.

b) Comparación de tendencias estacionales.

Test de Edwards.

c) Estudios comparativos entre varios grupos.

En este tipo de estudios se mide la asociación existente entre el nivel medio de exposición al hipotético factor de riesgo o factor de protección y la incidencia o la mortalidad de la enfermedad entre los distintos grupos de estudio.

d) Estudios de correlación ecológica simple.

Este grupo de estudios se utiliza con la finalidad de formular y, en algunos casos, intentar verificar hipótesis etiológicas entre niveles de exposición e incidencia de morbilidad o de mortalidad.

e) Estudios de tendencias o series anuales.

Estos estudios tienen por finalidad analizar la relación existente entre las modificaciones en los niveles de exposición media del hipotético factor de riesgo o factor de protección y los cambios acaecidos en la incidencia o mortalidad de la enfermedad que se está estudiando^{129, 130}. En este estudio se han estudiado las tendencias seguidas por cada una de las variables analizadas, consumo de tabaco, de alcohol, de carnes rojas, etc., respecto al tiempo comparándolas con la tendencia seguida por la incidencia y mortalidad por cáncer colorrectal también con respecto al tiempo.

Para estudiar la tendencia temporal de las variables se ha utilizado el método analítico que consiste en obtener una función matemática que exprese dicha tendencia. Para ello, se ha supuesto que entre las variables y el tiempo existe una dependencia o relación unilateral, tomándose el tiempo como variable independiente (x).

Para medir esta dependencia o covariación, se ha utilizado la regresión, para intentar encontrar una línea o función matemática que se ajuste de forma homogénea a dicha covariación.

Para el análisis de las distintas variables utilizadas se ha utilizado la función lineal ($y = a + bx$) ya que la dispersión real de los valores se ajusta bien a dicha función¹³². Para el cálculo de los parámetros "a" (ordenada en el origen) y "b" (pendiente o coeficiente de regresión) se ha utilizado el método de los mínimos cuadrados¹³³.

Para medir el grado de relación lineal entre las dos variables (dependiente e independiente) se ha utilizado el coeficiente de correlación de Pearson o "r". Este coeficiente toma siempre valores comprendidos entre +1 y -1, cuyos extremos corresponden respectivamente a la relación lineal inversa o directa perfectas, correspondiendo el valor cero a la ausencia total de correlación.

A partir del coeficiente de correlación (r) se obtiene el coeficiente de determinación (r^2) que nos indica qué parte de la variación total de la variable independiente (y) puede explicarse por la variable independiente (x) mediante el empleo de este modelo¹³⁴.

3.2.6.2. FALACIA ECOLÓGICA.

La observación de una relación entre dos variables a nivel poblacional no implica necesariamente que la misma relación se mantenga a nivel individual. Esto se conoce como falacia ecológica.

Aunque son varios los tipos de sesgos los que componen la falacia ecológica, en este estudio se han podido cometer los siguientes^{129, 135}.

a) Sesgo de agregación.

En un estudio ecológico, los niveles de exposición representan los niveles medios para cada grupo de población. Debido a que el interés real reside en el riesgo individual determinado por la exposición individual, los estudios ecológicos sólo están justificados en la situación ideal en la cual cada individuo dentro de un grupo presenta el mismo nivel de exposición. Esto es así en muchas exposiciones ambientales tales como la contaminación del aire, la radiación natural y la calidad del agua. No obstante, muchas veces la exposición es heterogénea dentro de un grupo porque algunos individuos no están expuestos y es probable que los expuestos lo estén a diferentes niveles. En estas situaciones, la relación exposición-respuesta observada a nivel del grupo no refleja necesariamente la relación exposición-respuesta a nivel individual.

b) Sesgo de especificación.

Es el equivalente al sesgo de confusión de los estudios de observación, pero a nivel ecológico. En este tipo de sesgo, un factor extraño, que está correlacionado simultáneamente con la enfermedad y con el factor de exposición que estamos estudiando, se distribuye desigualmente en los distintos grupos y produce una distorsión y falseamiento en las estimaciones de la magnitud del efecto, sobrevalorándolo, subestimándolo o incluso, anulándolo.

4. RESULTADOS.

4.1. MORTALIDAD.

4.1.1. MORTALIDAD PROPORCIONAL.

El objetivo de este estudio era analizar las tendencias de mortalidad por cáncer colorrectal en España durante la segunda mitad del siglo XX y sus proyecciones futuras.

En 1.999 habían fallecido en España 11.330 personas por estos tumores, lo que representó un 12,0% de todas las defunciones por tumores y un 3,0% del total de causas de muerte de ese año. En los varones se produjeron 6.311 defunciones y fue la segunda causa de defunción por tumores después del tumor de tráquea, bronquios y pulmón. En las mujeres se produjeron 4.989 defunciones y ocupó también el segundo lugar después del cáncer de mama. Desde 1.951, donde la muerte por cáncer colorrectal representó el 6,0% de las defunciones por tumores y el 0,5% de las defunciones por todas las causas, hasta 1.999 el incremento de la mortalidad proporcional ha sido constante. La magnitud de la mortalidad por este tipo de cáncer era, obviamente, importante

como muestran los datos obtenidos tras el cálculo de este indicador (Figuras 11 y 12 y Tablas 1 y 2).

4.1.2. TASAS CRUDAS Y ESTANDARIZADAS.

El estudio de las tasas crudas proporciona información acerca del riesgo que presenta una persona de morir por cáncer colorrectal en cada año de estudio. Pero interesaba estudiar las tendencias de esta mortalidad en cada grupo de edad y sexo, si había un efecto edad, periodo o cohorte, y si en los últimos años se había producido o no un cambio en la tendencia, tal como el aparecido en los EE.UU. a partir de 1.986.

Por ello, se decidió no sólo calcular las tasas de incidencia de mortalidad cruda sino también las tasas estandarizada (por la Población Mundial Estándar) para varones, mujeres y ambos sexos, las tasas de mortalidad por grupos de edad y sexo según el año de fallecimiento, las tasas de mortalidad por edad y sexo según el año de nacimiento de cada cohorte.

En la evolución de las tasas de mortalidad cruda de cáncer colorrectal en España para varones, mujeres y ambos sexos durante el periodo 1.951-1.999 se aprecia un marcado aumento de la mortalidad, sin señales de estabilización, siendo el incremento más acusado durante los últimos 15 años del estudio (Figura 13 y Tabla 3).

Las tasas de mortalidad estandarizada por edad (por la Población Mundial Estándar) de cáncer colorrectal en España para varones, mujeres y ambos sexos aumentan durante el periodo 1.951-1.999 de manera similar a lo ocurrido con las tasas crudas, sin señales claras de estabilización, y menos aún, de disminución (Figuras 14 y Tabla 4).

4.1.3. MORTALIDAD ESPECÍFICA POR GRUPOS DE EDAD.

El paso siguiente fue la elaboración de las tasas de mortalidad de cáncer colorrectal en España por edades y sexo durante el periodo 1.951-1.999. Puede apreciarse que en España, al igual que en el resto de países, la mortalidad aumenta progresivamente con la edad, y ello acontece en ambos sexos. También, que la mortalidad ha aumentado en ambos sexos para todos los grupos de edad durante la segunda mitad del siglo XX (Figuras 15, 16, 17, 18, 19 y 20 y Tablas 5, 6, 7, 8, 9 y 10).

4.1.4. EFECTO EDAD-PERIODO-COHORTE.

Al representar las tasas de mortalidad por 100.000 de cáncer colorrectal en España por edades para varones, mujeres y ambos sexos para los años que constituyen los límites del periodo de estudio 1.951-1.999 se pone de manifiesto, de manera clara y evidente, el incremento progresivo de las tasas con respecto a la edad y al comparar cualquier grupo de edad en los años 1.951 y 1.999. Por tanto, es observable el efecto edad que sufre el cáncer colorrectal en cualquiera de los años que conforman el intervalo de estudio, así como, el efecto periodo para cualquier grupo de edad en el que centremos el análisis. Ambos efectos son observables en varones, mujeres y ambos sexos (Figuras 21, 22 y 23).

Por otra parte, para demostrar el efecto edad resulta más conveniente graficar las tasas de mortalidad de cada grupo de edad según el año de fallecimiento para el periodo 1.951-1.999 (Figuras 24, 25 y 26).

Para estudiar un posible efecto de cohortes se graficaron las tasas de mortalidad en relación al año de nacimiento de los afectados. En todas estas gráficas se aprecia un efecto de cohorte de mortalidad, que acompaña los efectos edad y periodo (Figuras 27, 28 y 29).

4.2. REGRESIÓN DE POISSON.

A partir de los datos necesarios de mortalidad y población para cada sexo y año, se han obtenido las tasas de mortalidad específicas para cada período calendario y grupo de edad, ambos con una amplitud de cinco años, a partir del grupo de edad de 25 a 29 años como límite inferior en varones y 20 a 24 años en mujeres, y a partir del año 1.951 hasta 1.999.

El modelo de Poisson que mejor explica la tendencia creciente de las tasas específicas por grupos de edad es el que incluye los efectos edad, periodo y cohorte simultáneamente, con 80 grados de libertad tanto en varones como en mujeres y con desviaciones escalares de 10,33 en varones y 11,27 en mujeres.

4.3. CÁLCULO DE A.P.V.P.

4.3.1. TASAS AJUSTADAS DE A.P.V.P. POR CÁNCER COLORRECTAL.

En varones las cifras de A.P.V.P. pasaron de 40,26 en 1.951 a 93,11 en 1.999, siendo este último valor el máximo en el periodo 1.951-1.999.

En cuanto a las mujeres las cifras de A.P.V.P. pasaron de 38,21 en 1.951 a 62,99 en 1.999, con un máximo en 1.991 correspondiente al valor de 68,68.

Considerando a ambos sexos los valores de A.P.V.P. pasaron de unas cifras de 39,18 en 1.951 a unas de 77,62 en 1.999, siendo este último valor el máximo en el periodo de estudio (Figura 30 y Tabla 11).

4.3.2. MEDIA DE A.P.V.P. POR CÁNCER COLORRECTAL.

En cuanto a los varones la media de A.P.V.P. por cáncer colorrectal en 1.951 fue de 13,44 y en 1.999 de 9,18, siendo el valor máximo el correspondiente al año 1.951.

En las mujeres la media de A.P.V.P. por cáncer colorrectal pasó de 12,31 en 1.951 a 10,42 en 1.999. De igual manera a lo acaecido en varones y población total, en las mujeres el máximo se corresponde con el valor de 1.951.

Teniendo en cuenta a ambos sexos en 1.951 la media de A.P.V.P. por cáncer colorrectal era de 12,83 y en 1.999 de 9,65, siendo la máxima la correspondiente al año 1.951 (Figura 31 y Tabla 12).

4.3.3. PROPORCIÓN DE A.P.V.P. POR CÁNCER COLORRECTAL EN RELACIÓN A A.P.V.P. POR TODOS LOS TUMORES Y A A.P.V.P. POR TODAS LAS CAUSAS.

En varones la proporción de A.P.V.P. por cáncer colorrectal respecto a A.P.V.P. por todos los tumores pasó de 44,71 en 1.951 a 75,58 en 1.999, siendo este último valor el máximo en el intervalo de estudio.

En mujeres esta proporción pasó de 48,72 en 1.951 a 86,99 en 1.999. El valor de 1.999 representa el máximo en el intervalo de estudio.

En referencia a ambos sexos la proporción en 1.951 era de 46,71 frente a la de 1.999 que era de 79,85, y de igual manera a lo ocurrido en varones y mujeres este último valor representa la máxima proporción en el intervalo 1.951-1.999 (Figura 32 y Tabla 13).

En varones la proporción de A.P.V.P. por cáncer colorrectal respecto a los A.P.V.P. por todas las causas pasó de 2,40 en 1.951 a 22,24 en 1.999, constituyendo este último valor el máximo en el intervalo de estudio.

En mujeres la proporción de A.P.V.P. por cáncer colorrectal respecto a los A.P.V.P. por todas las causas pasó de 3,16 en 1.951 a 37,82 en 1.999, siendo la proporción correspondiente al año 1.999 la mayor en el intervalo de estudio.

En ambos sexos esta proporción en 1.951 tomaba el valor de 2,74 y en el año 1.999 de 26,73, constituyendo este último valor la máxima proporción en el intervalo comprendido entre 1.951 y 1.999 (Figura 33 y Tabla 14).

4.4. MORBILIDAD.

La incidencia de cáncer colorrectal por grupos de edad en varones y mujeres en cada uno de los Registros de Cáncer españoles (exceptuando Albacete, Cuenca, Gerona e Islas Canarias como se justificó en Métodos) muestra un aumento progresivo en función de la edad, al igual que en el resto de países. Este mismo aumento se observa en referencia a mortalidad como se ha recogido en el apartado correspondiente (Figuras 34 y 35 y Tablas 15 y 16).

La evolución de las tasas de incidencia de cáncer colorrectal por grupos de edad calculadas a partir de los datos obtenidos de los Registros de Cáncer de Zaragoza (el más antiguo de España) y de Navarra en varones y mujeres verifica la tendencia alcista en la incidencia de estos tumores y el efecto edad (Figuras 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42 y 43 y Tablas 17, 18, 19 y 20).

4.5. MORBILIDAD ASISTIDA.

El número total de casos ingresados por cáncer colorrectal en España durante el año 1.999, por edades en varones, mujeres y ambos sexos muestra un aumento progresivo con la edad hasta aproximadamente los 75 años a partir de los cuales experimenta un descenso hasta los 99 años. El número de casos en varones es sustancialmente mayor comparado con el correspondiente al de mujeres, en todas las edades (Figura 44 y Tabla 21).

Las estancias medias de los ingresos por cáncer colorrectal en España durante el año 1.999, por grupos de edad en varones, mujeres y ambos sexos establecen, dentro de los grupos de edad que van desde los 40 a 44 años hasta los 85 o más años, que son los más interesantes desde el punto de vista analítico para el estudio de la incidencia del cáncer colorrectal, un aumento en función de la edad en todos los grupos de edad excepto en el último, correspondiente a 85 años o más, tanto en varones, como en mujeres, así como, en ambos sexos. Las estancias medias de los ingresos son muy similares en varones y mujeres, en todas las edades (Figura 45 y Tabla 22).

En cuanto a las estancias totales por ingresos por cáncer colorrectal en España durante 1.999, por grupos de edad en varones, mujeres y ambos sexos, y considerando los mismos grupos de edad que para las estancias medias, se observa un aumento de estas estancias en función de la edad para varones,

mujeres y ambos sexos. El número de estancias totales, al igual que ocurriera con el número de ingresos, es mayor en varones que en mujeres, en todas las edades (Figura 46 y Tabla 23).

4.6. ESTUDIOS ECOLÓGICOS. ESTUDIOS DE TENDENCIAS.

Kleinbaum, Kupper y Morgenstein¹³¹ señalan como objetivos de la Investigación Epidemiológica los siguientes:

- a) Descubrir el Estado de Salud de las Poblaciones.
- b) Explicarla etiología de las enfermedades.
- c) Predecir el número de casos de una enfermedad y la distribución del Estado de Salud dentro de las Poblaciones.

En este estudio sobre la mortalidad de cáncer colorrectal se analiza el comportamiento de un gran número de cohortes de varones y mujeres que nacieron entre 1.864 y 1.999. En estos más de 100 años de diferencia han tenido lugar numerosos cambios sociales, económicos y medioambientales que sin duda han tenido una gran influencia sobre la mortalidad por cáncer colorrectal. Así pues, se ha de integrar en el estudio de esta neoplasia la evolución ocurrida en diversos factores, que según la bibliografía están relacionados con la morbilidad y mortalidad por cáncer colorrectal, como son, consumo de carnes, de alcohol, de cigarrillos y desarrollo de actividad física.

El aumento en el nivel social y económico observado en España en los últimos años ha llevado unido paralelamente un incremento en el consumo de carnes, destacando la progresión alcista en el consumo de carne de cerdo, así como, de alcohol y tabaco debido a la ausencia de medidas educativas y legislativas adecuadas que limiten y reduzcan estos consumos.

4.6.1. CONSUMO DE CARNE DE AVE.

La función lineal ($y = a + bx$), calculada por el método de los mínimos cuadrados, que mejor se ajusta a la dispersión real de los valores es:

$$y = - 1014, 723 + 0,522 x.$$

Para medir el grado de relación lineal entre las dos variables (dependiente e independiente) se ha utilizado el coeficiente de correlación de Pearson o "r" que en este caso toma el valor de:

$$r = 0,928.$$

El coeficiente de determinación que nos indica qué parte de la variación total de la variable independiente puede explicarse por la variable independiente obtenido es:

$$r^2 = 0,862$$

(Figura 47).

4.6.2. CONSUMO DE CARNE DE CERDO.

La función lineal ($y = a + bx$) que mejor se ajusta a la dispersión real de los valores es:

$$y = - 3058,471 + 1,561 x.$$

Tomando el coeficiente de correlación de Pearson o "r" el valor de:

$$r = 0,986.$$

El coeficiente de determinación toma el valor de:

$$r^2 = 0,973.$$

(Figura 48).

4.6.3. CONSUMO DE CARNE DE TERNERA.

La función lineal ($y = a + bx$) que mejor se ajusta es:

$$y = - 284,453 + 0,150 x.$$

El coeficiente de correlación de Pearson o “r” toma el valor de:

$$r = 0,840.$$

El coeficiente de determinación toma el valor de:

$$r^2 = 0,706.$$

(Figura 49).

4.6.4. CONSUMO DE CARNE DE OVINO- CAPRINO.

La función lineal ($y = a + bx$) es:

$$y = - 149,915 + 0,078 x.$$

El coeficiente de correlación de Pearson o “r” obtenido toma el valor de:

$$r = 0,915.$$

El coeficiente de determinación toma el valor de:

$$r^2 = 0,836.$$

(Figura 50).

4.6.5. DESARROLLO DE EJERCICIO FÍSICO.

En este caso no se obtuvo una función lineal que se ajustara al desarrollo de ejercicio físico por la población española ya que se disponen de datos pertenecientes a un periodo muy corto que va desde 1.997 a 2.000 y, además, se disponen para dichos años de varios datos distintos como son la realización de ejercicio varias veces a la semana, varias veces al mes, ejercicio ocasional o nunca.

Se observa un descenso en el porcentaje de personas que no hacen ejercicio físico desde 1.993 hasta 1.997. A partir de ese momento el porcentaje de personas que no hacen ejercicio físico se mantuvo constante e incluso en 2.000 aumentó.

El porcentaje de personas que realizan ejercicio físico varias veces a la semana aumentó desde 1.993 hasta 1.999 pero en 2.000 sufrió un marcado descenso.

(Figura 51).

4.6.6. CONSUMO DE CIGARRILLOS.

La función lineal ($y = a + bx$) calculada que mejor se ajusta a los valores obtenidos es:

$$y = - 40821,45 + 21,776 x.$$

Con un coeficiente de correlación de Pearson o “r” de:

$$r = 0,750.$$

El coeficiente de determinación toma el valor de:

$$r^2 = 0,563.$$

(Figura 52).

4.6.7. CONSUMO DE ALCOHOL.

La función lineal ($y = a + bx$) es:

$$y = - 1293,550 + 0,750 x.$$

Con un coeficiente de correlación de Pearson o "r" de:

$$r = 0,676.$$

El coeficiente de determinación toma el valor de:

$$r^2 = 0,456.$$

(Figura 53).

5. DISCUSIÓN.

Durante la segunda mitad del siglo XX, en España, ha tenido lugar un aumento de la mortalidad por varios tipos de cáncer tanto en varones como en mujeres. En los varones se ha visto incrementada la mortalidad por cáncer de pulmón, colorrectal, próstata, vejiga, cavidad oral, faringe y páncreas y en las mujeres por cáncer de mama, colorrectal, ovario, pulmón, páncreas y leucosis.

Desde 1994, el cáncer fue la primera causa de mortalidad en los varones, seguida por las enfermedades cardiovasculares, mientras que se situó en segundo lugar en las mujeres¹⁴⁵. Esto introduce un cambio significativo en la importancia del cáncer en nuestro país.

En 1.999, el cáncer colorrectal ocupó el segundo lugar en cuanto a defunciones por cáncer en ambos sexos sólo por detrás del tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón y por delante del cáncer de estómago. En los varones, ese segundo lugar lo ocupó tras el cáncer de tráquea, bronquios y pulmón y por delante del cáncer de próstata y en las mujeres, después del cáncer de mama y por delante del cáncer de estómago^{2,3}.

Las tendencias presentan diferencias según el sexo. En los varones, la mortalidad por cáncer ha aumentado globalmente debido, en primer lugar, al incremento muy notable de los tumores relacionados con el tabaco, como son el

cáncer de pulmón, de páncreas o de cavidad oral; cabe destacar la estabilización de la mortalidad por cáncer de laringe, posiblemente relacionada con las mejoras en el tratamiento de este tumor. En segundo lugar, el ascenso del cáncer colorrectal ha sido espectacular en estos años. Otro factor reseñable y contrapuesto a estas tendencias es el descenso del cáncer de estómago, similar aunque con cierto retraso al observado en el resto de países europeos¹⁴⁶, debido principalmente a mejoras higiénicas como el retraso en la infección por *Helicobacter pylorii* y dietéticas en términos de mayor consumo de fruta fresca y verduras, así como a mejoras en la conservación de los alimentos desde los años cincuenta. En mujeres, sin embargo, la tasa de mortalidad para todas las localizaciones tumorales en su conjunto se ha mantenido estable en el período de estudio, debido acaso al descenso en la mortalidad por cáncer de estómago y cuello de útero. Otro aspecto destacable es el notable incremento del cáncer de mama, junto con el de ovario. Se ha observado un aumento de la incidencia de ambos en España¹⁴⁷ en las sucesivas generaciones de mujeres (efecto cohorte), similar al observado en la mortalidad en algunos países de nuestro entorno¹⁴⁸.

La situación en nuestro país es desalentadora en comparación al conjunto europeo, en el que se ha constatado un patrón favorable en la mortalidad en la mayoría de tumores en los últimos años, con la excepción del cáncer de pulmón en mujeres¹⁴⁹, aunque se partía de tasas de mortalidad considerablemente inferiores a la media europea^{150, 151}.

En 15 países de la Unión Europea, en varones, la mortalidad por cáncer de pulmón se ha reducido en los últimos años, la mortalidad por cáncer colorrectal, de páncreas y de vejiga se ha mantenido estable, con un persistente descenso de la mortalidad por cáncer de estómago y un aumento de la mortalidad por cáncer de próstata. En las mujeres, sin embargo, las muertes por cáncer de pulmón han continuado en aumento, las tasas de mortalidad por cáncer de ovario y páncreas se han mantenido estables, y se han observado descensos en la mortalidad por cáncer de mama, colorrectal y útero (cuerpo y cuello¹⁴⁹).

A pesar de que en España las tasas de mortalidad por cáncer de pulmón en varones son inferiores a la de la mayoría de los países europeos, no se observa todavía el descenso iniciado hace 10-20 años en esos países. Sin embargo, parece insinuarse el aumento de la incidencia y de la mortalidad por cáncer de pulmón en mujeres¹⁵². Estas tendencias no hacen sino reflejar la diferente fase de la epidemia de tabaquismo y de sus consecuencias en la que nos encontramos con un particular patrón de consumo de tabaco: una incorporación tardía de las mujeres al hábito pareja al descenso de la prevalencia entre los varones, fenómeno iniciado con retraso respecto a otros países europeos¹⁵³.

Entre las potenciales limitaciones del presente estudio destacan las relacionadas con la calidad de los datos de las estadísticas de mortalidad,

información que se obtiene de los Boletines Estadísticos de Defunción y que puede estar sujeta a errores de certificación y codificación. La fiabilidad de las causas de muerte en España, sin embargo, es similar a la de los países de nuestro entorno¹⁵⁴.

Este análisis de las tendencias de la mortalidad por cáncer concuerda con el análisis de las tendencias temporales de la incidencia, basado en la información recogida mediante registros poblacionales¹⁴⁷.

El aumento sostenido de la morbimortalidad por cáncer colorrectal en España se encuentra tanto al hacer un análisis directo¹⁵⁵ como un análisis basado en modelos matemáticos¹⁵⁶.

La situación en España no sólo contrasta con lo ocurrido en Europa sino de igual manera con las tendencias que han tenido lugar en los últimos años tanto en los EE.UU. como en Canadá.

En los EE.UU. los datos indican que la mortalidad por cáncer disminuyó durante 1.990-2.000 en la mayoría de las poblaciones cuando se analiza según sexo, raza étnica y localización geográfica. Existen múltiples factores incluyendo tabaquismo, cambios en la dieta y conducta, cribado de cáncer, distintas opciones de tratamiento eficaz que van a presentar influencia en la tendencia seguida por la mortalidad por cáncer.

Las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en los EE.UU. han sufrido un extraordinario descenso en las últimas décadas aunque con notables diferencias según la clase social atribuible a los distintos patrones de consumo y conducta de cada una de ellas¹⁵⁷.

En el año 2.000, en los EE.UU., el cáncer colorrectal ocupó el segundo lugar en cuanto a defunciones por cáncer en ambos sexos sólo por detrás del tumor maligno de tráquea, bronquios y pulmón y por delante del cáncer de mama. En varones ocupó el tercer lugar tras el cáncer de tráquea, bronquios y pulmón y el cáncer de próstata que ocuparon el primer y segundo lugar respectivamente y en las mujeres, de la misma manera, ocupó el tercer lugar tras el cáncer de tráquea, bronquios y pulmón y el cáncer de mama, primero y segundo, respectivamente.

Se observa que las distribuciones de la mortalidad según los distintos tipos de cáncer difieren en cuanto a España y los EE.UU.

En varones el cáncer colorrectal en España ocupa el segundo lugar en cuanto a mortalidad por cáncer con una tasa para el año 1.997 de 25,94 por 100.000 habitantes (tasa ajustada a la población estándar europea) por detrás del cáncer de tráquea, bronquios y pulmón con una tasa para ese mismo año de 69,91 por 100.000 habitantes (tasa ajustada a la población estándar europea) y

por delante del cáncer de próstata con una tasa en 1.997 de 23,48 por 100.000 habitantes (tasa ajustada a la población estándar europea). En los EE.UU. el cáncer colorrectal en varones representa la tercera causa de mortalidad por cáncer con una tasa ajustada a la población estándar estadounidense de 28,0 (datos referidos a 1.998), por detrás del cáncer de tráquea, bronquios y pulmón, con una tasa de 91,4 (tasa ajustada a la población estándar estadounidense. Datos referidos a 1.998) y del cáncer de próstata, con una tasa de 30,6 (tasa ajustada a la población estándar estadounidense. Datos referidos a 1.998).

Durante el periodo 1.990-2.000 la mortalidad por cáncer colorrectal ha descendido un 2,0%/año entre varones y un 1,7%/año entre mujeres (con una tasa de 30,8 en 1.990 y de 25,2 en 2.000 para varones; 20,6 en 1.990 y 17,6 en 2.000 para las mujeres). Estos descensos son estadísticamente significativos. En 2.000, las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal eran aproximadamente 1,4 veces mayores entre los varones que entre las mujeres (25,2 frente 17,6). La detección de sangre oculta en heces (DSOH) y las investigaciones mediante sigmoidoscopia/colonoscopia proporcionan las mejores oportunidades en cuanto a una detección precoz del cáncer colorrectal. En 2.001, aproximadamente el 37% de la población mayor de 50 años fue sometida a una sigmoidoscopia/colonoscopia en el periodo de 5 años previo a dicho año y aproximadamente el 31% de esa misma población mayor de 50 años fue sometida a una DSOH pero, en el caso de esta prueba, en el periodo de 2 años previo a dicho año¹⁶⁵. El uso de estos métodos de investigación, que pueden

detectar precozmente el cáncer colorrectal^{158, 159, 160} y de la disponibilidad de tratamientos más eficaces¹⁶⁶ ha podido contribuir a la disminución de la mortalidad por cáncer colorrectal. No obstante, los cambios en otros patrones de conducta como la dieta, el consumo de tabaco y alcohol, y el ejercicio físico pueden haber jugado también un papel importante.

Durante 1.990-2.000, en los EE.UU., se observó también un descenso en la mortalidad por cáncer de tráquea, bronquios y pulmón y cáncer de próstata

El descenso en mortalidad por cáncer bronquial y de pulmón entre varones es, probablemente, resultado de la reducción en el consumo de tabaco^{158, 159, 160} que comenzó en los años 60, según el primer informe publicado U.S. Surgeon General's sobre el hábito tabáquico y salud¹⁶¹.

El descenso en la mortalidad por cáncer de próstata en todos los grupos étnicos de la población es posiblemente resultado del cribado por antígenos séricos prostático-específicos aunque la eficacia del cribado en la reducción de la mortalidad por cáncer de próstata aún no ha sido establecida¹⁶². Los avances en el tratamiento, como por ejemplo radioterapia o más recientemente terapia hormonal^{163, 164}, han podido contribuir de igual manera a la reducción de la mortalidad por cáncer de próstata.

En las mujeres el descenso de la mortalidad es mitad resultado de una detección precoz de la enfermedad y mitad resultado de mejoras en el tratamiento^{158, 159, 160}.

En Canadá, el cáncer colorrectal es una enfermedad importante entre varones y mujeres ya que representa el tercer cáncer considerando tanto incidencia como mortalidad en referencia a varones y a mujeres.

En cuanto a mortalidad en ambos sexos el cáncer colorrectal ocupa el segundo lugar entre los canadienses, sólo superado por el cáncer de tráquea, bronquios y pulmón y por delante del cáncer de próstata. En los varones ocupa el segundo lugar tras el cáncer de pulmón y por delante del cáncer de próstata y en las mujeres el tercer lugar tras el cáncer de pulmón y el cáncer de mama, primero y segundo, respectivamente. Así, el cáncer colorrectal es responsable del mayor número de muertes por cáncer no debidas fundamentalmente al consumo del tabaco (sólo entre el 12-20%).

Las tasas de incidencia y mortalidad estandarizadas por edad para este tipo de tumor declinan desde 1.985. Sin embargo, debido al crecimiento y envejecimiento de la población, el número de nuevos casos ha continuado aumentando constante y perceptiblemente tanto en varones como en mujeres. Las tasas de mortalidad estandarizadas por edad han presentado un descenso total de casi un 25% entre varones desde 1.972 y de casi un 50% entre mujeres.

Las tasas de incidencia estandarizadas por edad entre varones ascendieron hasta 1.985 descendiendo desde entonces un 8%. Entre mujeres, las tasas de incidencia también aumentaron hasta 1.985 cayendo desde entonces un 19%.

Estos patrones y tendencias tienen varias interpretaciones e importantes implicaciones.

Las razones de las tendencias combinadas de las tasas de incidencia y mortalidad no se conocen con certeza, probablemente se presentan por un efecto compuesto por cambios en la enfermedad y mejoras en la detección de la misma. Las mejoras en el tratamiento podrían influir en las tasas de mortalidad pero no así en las de incidencia si se consideran por separado.

Sin embargo, hay un hallazgo crucial. Desde mediados de los años ochenta, las semejanzas en las tendencias de las tasas de incidencia y mortalidad sugieren que una parte importante del descenso observado sea, probablemente, debido a la reducción en la incidencia de la enfermedad. De una manera similar, el descenso más marcado en la mortalidad entre mujeres frente a varones se debe en parte a un mayor descenso en la incidencia entre mujeres frente a varones. Patrones similares en cuanto a género se han descrito en los Estados Unidos¹⁶⁷ y éstos pueden ser debidos a cambios en la exposición a factores de riesgo (por ejemplo, dieta, hormonas exógenas, actividad física¹⁶⁸)

o a programas de prevención que presentaron mayores beneficios a mujeres frente a varones.

En cuanto a la localización concreta las diferencias en las tendencias por cáncer colorrectal entre varones y mujeres son fundamentalmente debidas a las tendencias en la incidencia para cánceres localizados en el recto y colon distal puesto que el declive en las tasas en ambas localizaciones era mayor entre mujeres que entre varones y mayores que en el colon proximal.

Debe ser tenida en cuenta en el proceso de recogida y análisis de los datos la calidad de los mismos. Sin embargo, aunque a veces sea difícil para médicos y registros de cáncer diagnosticar y localizar correctamente los casos, esto sería una explicación inverosímil para los patrones y tendencias observadas en cuanto a género, edad y localización.

Los patrones específicos proporcionan pistas sobre las causas subyacentes y ayudan a formular las hipótesis que se probarán en las investigaciones adicionales que tengan lugar.

Una posible explicación en cuanto a la reducción en las tasas de incidencia por cáncer colorrectal observadas, particularmente entre mujeres en las cuales el riesgo se redujo en todos los grupos de edad y especialmente para los cánceres localizados en recto y colon distal y, consecuentemente, en las de

mortalidad, son los cambios en las exposiciones a los factores de riesgo. Se ha propuesto que los cánceres que se localizan en diferentes puntos pueden tener diversas causas subyacentes, y particularmente en aquellos localizados en puntos distales pueden ser más sensibles al efecto de factores de riesgo externos¹⁶⁹. Muchos canadienses han modificado su dieta sobre todo en los últimos 20 años (por ejemplo, reducción de la ingesta de grasas procedentes de la carne); de este modo la dieta es un ejemplo de cambio en las exposiciones a factores de riesgo que pueden ser en parte responsables de las tendencias observadas y que pudieron haber beneficiado en mayor medida a mujeres que a varones. Además, investigaciones recientes¹⁷⁰ han sugerido que las drogas antiinflamatorias no esteroideas se constituyen como factor de protección frente al cáncer colorrectal. Es posible que el incremento en el uso de estos medicamentos durante las 2 últimas décadas pudiera contribuir al descenso en la incidencia.

Debe considerarse también si la disminución observada en las tasas pudo ser debida a una detección precoz de la enfermedad. Los procedimientos utilizados para una detección precoz del cáncer colorrectal incluyen el análisis de sangre oculta en heces, para lo cual se ha demostrado mediante ensayos clínicos con asignación aleatoria una reducción de la mortalidad de alrededor del 20% en personas de unos 50 años¹⁷¹; sigmoidoscopia y colonoscopia, procedimientos que permiten la visualización directa del colon y recto; y un procedimiento indirecto mediante radiografías y enema de bario. Con estos

procedimientos se intenta detectar el cáncer en sus primeros estadios cuando puede ser tratado con mayor eficacia.

Una característica importante del cáncer colorrectal es la presencia de pólipos o lesiones precancerosas que si son detectadas y eliminadas daría lugar a una reducción de las tasas de mortalidad y posiblemente de incidencia. Aunque no hay evidencias mediante ensayos clínicos controlados con asignación aleatoria, las publicaciones sobre sigmoidoscopia muestran una reducción tanto en incidencia¹⁷² como en mortalidad¹⁷³. Hay que considerar que este procedimiento detectará la enfermedad únicamente en colon distal y recto. Aunque la colonoscopia y el enema de bario detectarán tumores a lo largo del colon aún no se conoce su eficacia ya que los ensayos controlados no han concluidos.

La detección precoz pudo afectar a la incidencia y mortalidad en Canadá; sin embargo, esto no explica las diferencias observadas entre varones y mujeres. Así, las investigaciones adicionales que tratarán de responder estas cuestiones son aún necesarias.

La observación de una relación entre dos variables a nivel poblacional no implica necesariamente que la misma relación se mantenga a nivel individual. Esto se conoce como falacia ecológica.

Aunque son varios los tipos de sesgos los que componen la falacia ecológica, en este estudio se han podido cometer los siguientes^{129, 135}.

a) Sesgo de agregación.

b) Sesgo de especificación.

No obstante, estos sesgos serían aplicables si se hubiese pretendido demostrar la asociación causa-efecto a partir de ellos. En este caso, las asociaciones entre dieta, ejercicio físico, tabaco, y otros factores exógenos y el cáncer colorrectal se han demostrado en estudios observacionales de cohortes.

Tal como se analizaba en la Introducción, en España no se ha producido un descenso en el consumo de carnes de cerdo, vacuno y cordero, sino todo lo contrario (Figuras 48, 49 y 50). La desidia de los Servicios de Salud Pública y de los políticos en la elaboración de programas educativos y medidas legislativas ha sido asombrosa y contrasta con las medidas llevadas a cabo en otros países de la UE, los EE.UU. y Canadá.

Lo mismo puede decirse del ejercicio físico y del consumo de tabaco (Figuras 51 y 52). Este país va a la cola de los países de la UE en lo que concierne a los programas que promuevan el ejercicio físico y reduzcan el consumo de tabaco.

Las medidas de prevención primaria que se han analizado y aplicado exitosamente en aquellos países que presentan estas tasas de morbimortalidad descendentes son^{7, 174}:

- Consumir frutas y verduras todos los días, y aumentar el consumo de vegetales ricos en ácido fólico. Lo ideal es un consumo diario de 400 mcg/día.
- Tomar suplementos vitamínicos en los que haya ácido fólico hasta alcanzar los 400 microgramos al día.
- Un mínimo de 30 minutos diarios de ejercicio físico, aunque sea moderado.
- Evitar el sobrepeso.
- Reducir el consumo de carnes rojas (vacuno, cerdo, cordero) a un máximo de tres platos a la semana. Aún mejor si sólo son dos.
- Reemplazar las carnes rojas por:

Pescado.

Pollo y pavo.

Legumbres.

- Consumir el mínimo de leche y derivados lácteos.
- Usar suplementos de calcio sólo si es médicamente necesario.
- Reducir el consumo de alcohol a menos de 30 gr/día en varones y menos de 15 gr/día en mujeres. Mejor: 20 o menos gr/día en varones y menos de 10 gr/día en mujeres.
- Suplementos de ácido fólico si se bebe más.
- Reducir el consumo de tabaco hasta 0.
- No iniciarse en el hábito del tabaquismo.
- Si es preciso: programas de deshabituación.
- El grupo de bajo riesgo ideal (3,1% de la población de los EEUU):

Índice de masa corporal (IMC) < 25 kg/m².

30 o + minutos de ejercicio físico al día.

< 15 gr/día de alcohol o 15-30 gr/día + folatos.

Consumo diario de 400 mcg de ácido fólico.

No fumador.

< 3 platos de carne roja por semana.

En España no hay un programa nacional de detección precoz de cáncer colorrectal, ni tampoco en ninguna Comunidad Autónoma, lo cual también contribuye al exceso de defunciones por esta enfermedad.

Ambos, el pésimo control de los factores de riesgo y la inexistencia de un programa de detección precoz, se conjugan para explicar el aumento sostenido de la incidencia y mortalidad. No obstante, el más importante es ciertamente el control de los factores de riesgo para reducir la incidencia, ya que como mínimo precisa de 15 años para comenzar a surtir efecto¹⁷⁴.

6. CONCLUSIONES.

1ª. La incidencia de cáncer colorrectal ha aumentado en España en ambos sexos y en todos los grupos de edad según todos los Registros de Cáncer en España.

2ª. La mortalidad por cáncer colorrectal ha aumentado en ambos sexos y en todos los grupos de edad según los datos de defunciones registradas en el I.N.E. en la segunda mitad del siglo XX.

3ª. En el análisis de la mortalidad se detecta un efecto edad, cohorte y periodo en ambos sexos, que se verifica en el modelo de Poisson.

4ª. Estas tendencias ascendentes de incidencia y mortalidad contrastan con las de la mayoría de los países de la UE, los EE.UU. y Canadá, que son descendentes.

5ª. Estas diferencias de incidencia y de mortalidad son paralelas a las de los consumos de tabaco, alcohol, grasas animales y de carne de cerdo, vacuno y cordero, en claro contraste con lo acaecido en Europa Occidental, los EE.UU. y Canadá en los mismos periodos.

6ª. Hasta hoy, y a diferencia de lo ocurrido en otros países, en España no hay ningún programa nacional de detección precoz de cáncer colorrectal (DSOH o

rectosigmoidoscopia) ni tampoco ningún programa de base poblaciones en ninguna Comunidad Autónoma.

7ª. Es prioritario y urgente que se desarrollen y apliquen medidas educativas, legislativas y asistenciales orientadas a:

a) Reducir eficazmente el consumo de alcohol y tabaco.

b) Disminuir el consumo de grasas animales.

c) Bajar en consumo de carne de cerdo, vacuno y cordero, y sustituirlo por el pollo y el pescado.

d) Aumentar el consumo de frutas y verduras ricas en ácido fólico, e inclusive recomendar dosis suplementarias de ácido fólico, particularmente entre quienes consumen bebidas alcohólicas.

e) Aumentar el ejercicio físico.

f) Aplicar programas nacionales de detección precoz de cáncer colorrectal.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. **Llácer A, Fernández-Cuenca R.** Mortalidad en España en 1.999 y 2.000 (I). **Boletín Epidemiológico Semanal 2003; 11: 109-12.**
2. **Instituto Nacional de Estadística (I.N.E.).** Base de datos TEMPUS: Estadística de Defunciones por Causas en España. Actualizado hasta 2.001. (Acceso en enero de 2.004 en: www.ine.es).
3. **Ferlay J, Bray F, Sankila R, Parkin DM.** EUCAN: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence in the European Union (Edición en CD). **Lyon: International Agency for Research on Cancer. 1999.**
4. **López-Abente G, Pollan M, Vergara A, Moreno C, Moreo P, Ardanez E, Aragonés N.** Age-period-cohort Modeling of Colorectal Cancer Incidence and Mortality in Spain. **Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention 1997; 6: 999-1005.**
5. **Boyle P, Langman JS.** ABC of Colorectal Cancer Epidemiology. **British Medical Journal. 2000; 321: 805-8.**

6. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: Global Perspective. Washington. 1997.
7. Willett WC. Diet and Cancer: One View at the Start of the Millennium. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* 2001; 10: 3-8.
8. Key JT, Fraser EG, Thorogood M, Appleby PN, Beral V, Reeves G, Burr ML, Chang-Claude J, Frentzel-Beyme R, Kuzma JW, Mann J, McPherson K. Mortality in Vegetarians and Nonvegetarians: Detailed Findings from a Collaborative Analysis of 5 Prospective Studies. *American Journal of the Clinical Nutricional* 1999; 70(suppl): 516S-24S.
9. Terry P, Hu FB, Hansen H, Wolk A. Prospective Study of Major Dietary Patterns and Colorectal Cancer Risk in Women. *American Journal of Epidemiology* 2001; 154: 1143-9.
10. Chiu YL, Yu TIS. Colorectal Cancer Among Chinese Restaurant Waiters. *Occupational Medicine* 2001; 51: 343-6.
11. Kushi L, Giovannucci E. Dietary Fat and Cancer. *The American Journal of Medicine* 2002; 113: 63S-70S.

12. **Fleischauer AT, Poole C, Arab L.** Garlic Consumption and Cancer Prevention: Meta-analyses of Colorectal and Stomach Cancers. **The American Journal of Clinical Nutrition** 2000; 72: 1047-52.

13. **Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Willett WC.** Dietary Fiber and the Risk of Colorectal Cancer and Adenoma in Women. **The New England Journal of Medicine** 1999; 340: 169-76.

14. **Michels KB, Giovannucci E, Joshipura KJ, Rosner BA, Stampfer MJ, Fuchs CS, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC.** Prospective Study of Fruit and Vegetable Consumption and Incidence of Colon and Rectal Cancers. **Journal of the National Cancer Institute** 2000; 92: 1740-52.

15. **Flood A, Schatzkin A.** Colorectal Cancer: Does It Matter if You Eat Your Fruits and Vegetables?. **Journal of the National Cancer Institute** 2000; 92: 1706-7.

16. **Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Rosner BA, Speizer FE.** Relation of Meat, Fat, and Fiber Intake to the Risk of Colon Cancer in a Prospective Study Among Women. **The New England Journal of Medicine** 1990; 323: 1664-72.

17. **Voorrips LE, Goldbohm RA, van Poppel G, Sturmans F, Hermus RJJ, van den Brandt PA.** Vegetable and Fruit Consumption and Risks of Colon and

Rectal Cancer in a Prospective Cohort Study. The Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. *American Journal of Epidemiology* 2000; 152: 1081-92.

18. Terry P, Giovannucci E, Michels KB, Bergkvist L, Hansen H, Holmberg L, Wolk A. Fruit, Vegetables, Dietary Fiber, and Risk of Colorectal Cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2001; 93: 525-33.

19. Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T, Clavel-Chapelon F, Kesse E, Nieters A, Boeing H, Tjønneland A, Overvad K, Martínez C, Dorronsoro M, Gonzalez CA, Key TJ, Trichopoulou A, Naska A, Vineis P, Tumino R, Krogh V, Bas Bueno-de-Mesquita H, Peeters PHM, Berglund G, Hallmans , Lund E, Skeie G, Kaaks R, Riboli E. Dietary Fibre in Food and Protection against Colorectal Cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (E.P.I.C.): an Observational Study. *Lancet* 2003; 361: 1496-501.

20. Howe GR, Benito E, Castelleto R, Cornée J, Estéve J, Gallagher RP, Iscovich JM, Deng-ao J, Kaaks R, Kune GA, Kune S, L'Abbé KA, Lee HP, Lee M, Miller AB, Peters RK, Potter JD, Riboli E, Slattery ML, Trichopoulos D, Tuyns A, Tzonou A, Whittmore AS, Wu-Williams AH, Shu Z. Dietary Intake of Fiber and Decreased Risk of Cancers of the Colon and Rectum: From the Combined Análisis of 13 Case-Control Studies. *Journal of the National Cancer Institute* 1992; 1887-96.

21. Thun MJ, Calle EE, Namboodiri MM, Flanders WD, Coates RJ, Byers T, Boffetta P, Garfinkel L, Heath CW. Risk Factors for Fatal Colon Cancer in a Large Prospective Study. *Journal of the National Cancer Institute* 1992; 84: 1491-500.

22. Peters U, Sinha R, Chatterjee N, Subar AF, Ziegler RG, Kulldorff M, Bresalier R, Weissfeld JL, Flood A, Schatzkin A, Hayes RB. Dietary Fibre and Colorectal Adenoma in a Colorectal Cancer Early Detection Programme. *Lancet* 2003; 361: 1491-5.

23. Schatzkin A, Lanza E, Corle D, Lance P, Iber F, Caan B, Shike M, Weissfeld J, Burt R, Cooper MR, Kikendall JW, Cahill J. Lack of Effect of a Low-fat High-fiber Diet on the Recurrence of Colorectal Adenomas. *The New England Journal of Medicine* 2000; 342: 1149-55.

24. Alberts DS, Martínez ME, Roe DJ, Guillén-Rodríguez JM, Marshall JR, van Leeuwen JB, Reid ME, Ritenbaugh C, Vargas PA, Bhattacharyya AB, Earnest DL, Sampliner RE. Lack of Effect of a High-fiber Cereal Supplement on the Recurrence of Colorectal Adenomas. *The New England Journal of Medicine* 2000; 342: 1156-62.

25. MacLennan R, Macrae F, Bain C, Battistutta D, Chapuis P, Gratten H, Lambert J, Newland RC, Ngu M, Russell A, Ward M, Wahlqvist ML. Randomized Trial of Intake of Fat, Fiber, and Beta Carotene to Prevent

Colorectal Adenomas. **Journal of the National Cancer Institute** 1995; 87: 1760-6.

26. **Sinha R, Kulldorff M, Chow WH, Denobile J, Rothman N.** Dietary Intake of Heterocyclic Amines, Meat-derived Mutagenic Activity, and Risk of Colorectal Adenomas. **Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention** 2001; 10: 559-62.

27. **Le Marchand L, Hankin JH, Wilkens LR, Pierce LM, Franke A, Kolonel LN, Seifried A, Custer LJ, Chang W, Lum-Jones A, Donlon T.** Combined Effects of Well-done Red Meat, Smoking, and Rapid N-Acetyltransferase 2 and CYP1A2 Phenotypes in Increasing Colorectal Cancer Risk. **Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention** 2001; 10: 1259-66.

28. **Sandhu MS, White IR, McPherson K.** Systematic Review of the Prospective Cohort Studies on Meat Consumption and Colorectal Cancer Risk: A Meta-Analytical Approach. **Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention** 2001; 10: 439-46.

29. **Norat T, Lukanova A, Ferrari P, Riboli E.** Meat Consumption and Colorectal Cancer Risk: Dose-Response Meta-analysis of Epidemiological Studies. **International Journal of Cancer** 2002; 98: 241-56.

30. Goldbohm RA, Hertog MGL, Brants HAM, van Poppel G, van den Brandt PA. Consumption of Black Tea and Cancer Risk: a Prospective Cohort Study. *Journal of the National Cancer Institute* 1996; 88: 93-100.
31. Su LJ, Arab L. Nutritional Status of Folate and Colon Cancer Risk: Evidence from NHANES I Epidemiologic Follow-up Study. *Annals of Epidemiology* 2001; 11: 65-72.
32. Giovannucci E. Tomatoes, Tomato-Based Products, Lycopene, and Cancer: Review of the Epidemiologic Literature. *Journal of the National Cancer Institute* 1999; 91: 317-31.
33. Nkondjock A, Shatenstein B, Maisonneuve P, Ghadirian P. Specific Fatty Acids and Human Colorectal Cancer: an Overview. *Cancer Detection and Prevention* 2003; 27: 55-66.
34. Bartoli R, Fernández-Bañares F, Navarro E, Castellà E, Mañé J, Alvarez M, Pastor C, Cabré E, Gassull MA. Effect of Olive Oil on Early and Late Events of Colon Carcinogenesis in Rats: Modulation of Arachidonic Acid Metabolism and Local Prostaglandin E2 Synthesis. *Gut* 2000; 46: 191-9.
35. Terry P, Bergkvist L, Holmberg L, Wolk A. Coffee Consumption and Risk of Colorectal Cancer in a Population Based Prospective Cohort of Swedish Women. *Gut* 2001; 49: 87-90.

36. **Giovannucci E.** Meta-analysis of Coffee Consumption and Risk of Colorectal cancer. **American Journal of Epidemiology** 1998; 147: 1043-52.
37. **Ekbom A.** Commentary. Review: Substantial Coffee Consumption Was Associated with a Lower Risk of Colorectal Cancer in the General Population. **Gut** 1999; 44: 597.
38. **Martínez ME, Giovannucci EL, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter DJ, Speizer FE, Wing A, Willett WC.** Calcium, Vitamin D, and the Occurrence of Colorectal Cancer Among Women. **Journal of the National Cancer Institute** 1996; 88: 1375-82.
39. **Jacobs EJ, Connell CJ, Chao A, McCullough ML, Rodríguez C, Thun MJ, Calle EE.** Multivitamin Use and Colorectal Cancer Incidence in a US Cohort: Does Timing Matter?. **American Journal of Epidemiology** 2003; 158: 621-8.
40. **Ma J, Giovannucci E, Pollak M, Chan JM, Gaziano JM, Willett W, Stampfer MJ.** Milk Intake, Circulating Levels of Insulin-Like Growth Factor-I, and Risk of Colorectal Cancer in Men. **Journal of the National Cancer Institute** 2001; 93: 1330-6.

41. Weiderpass E, Gridley G, Nyrén O, Ekblom A, Persson I, H Adami. Diabetes Mellitus and Risk of Large Bowel Cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 1997; 89: 659-60.
42. Nelson R, Persky V, Davis F. Re: Diabetes Mellitus and Risk of Large Bowel Cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 1997; 89: 1232.
43. Weiderpass E, Gridley G, Nyrén O, Ekblom A, Persson I, H Adami. Response. Re: Diabetes Mellitus and Risk of Large Bowel Cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 1997; 89: 1232-3.
44. Terry PD, Jain M, Miller AB, Howe GR, Rohan TE. Glycemic Load, Carbohydrate Intake, and Risk of Colorectal Cancer in Women: A Prospective Cohort Study. *Journal of the National Cancer Institute* 2003; 95: 914-6.
45. Nomura AM, Stemmermann GN, Lee J, Pollak MN. Serum Insulin-like Growth Factor I and Subsequent Risk of Colorectal Cancer among Japanese-American Men. *American Journal of Epidemiology* 2003; 158: 424-31.
46. Alberts DS, Ritenbaugh C, Story JA, Aickin M, Rees-McGee S, Buller MK, Atwood J, Phelps J, Ramanujam PS, Bellapralu S, Patel J, Bettinger L, Clark L. Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Study of Effect of Wheat Bran Fiber and Calcium on Fecal Bile Acids in Patients with Resected

Adenomatous Colon Polyps. **Journal of the National Cancer Institute** 1996; 88: 81-92.

47. Stone WL, Papas AM. Tocopherols and the Etiology of Colon Cancer. **Journal of the National Cancer Institute** 1997; 89: 1006-14.

48. Bruce WR, Giacca A, Medline A. Possible Mechanisms Relating Diet and Risk of Colon Cancer. **Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention** 2000; 9: 1271-9.

49. Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Mandel JS, Mott LA, Greenberg ER. Folate Intake, Alcohol Consumption, Cigarette Smoking, and Risk of Colorectal Adenomas. **Journal of the National Cancer Institute** 1998; 90: 57-62.

50. Bardou M, Montembault S, Giraud V, Balian A, Borotto E, Houdayer C, Capron F, Chaput J-C, Naveau S. Excessive Alcohol Consumption Favours High Risk Polyp or Colorectal Cancer Occurrence Among Patients with Adenomas: a Case Control Study. **Gut** 2002; 50: 38-42.

51. Sharpe CR, Siemiatycki J, Rachet B. Effects of Alcohol Consumption on the Risk of Colorectal Cancer Among Men by Anatomical Subsite (Canadá). **Cancer Causes and Control** 2002; 13: 483-91.

52. Nyrén O, Bergstrom R, Nystrom L, Engholm G, Ekbon A, Adami HO, Knutsson A, Stjernberg N. Smoking and Colorectal Cancer: a 20-Year Follow-up Study of Swedish Construction Workers. **Journal of the National Cancer Institute** 1996; 88: 1302-7.
53. Norstein J. Re: Smoking and Colorectal Cancer: a 20-Year Follow-up Study of Swedish Construction Workers. **Journal of the National Cancer Institute** 1997; 89: 95.
54. Nyrén O, Adami HO. Response. Re: Smoking and Colorectal Cancer: a 20-Year Follow-up Study of Swedish Construction Workers. **Journal of the National Cancer Institute** 1997; 89: 95-6.
55. Sturmer T, Glynn RJ, Lee IM, Christen WG, Hennekens CH. Lifetime Cigarette Smoking and Colorectal Cancer Incidence in the Physicians' Health Study I. **Journal of the National Cancer Institute** 2000; 92: 1178-81.
56. Chao A, Thun MJ, Jacobs EJ, Henley SJ, Rodriguez C, Calle EE. Cigarette Smoking and Colorectal Cancer Mortality in the Cancer Prevention Study II. **Journal of the National Cancer Institute** 2000; 92: 1888-96.
57. Giovannucci E. An Updated Review of the Epidemiological Evidence that Cigarette Smoking Increases Risk of Colorectal Cancer. **Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention** 2001; 10: 725-31.

58. Neugut AI, Terry MB. Cigarette Smoking and Microsatellite Instability: Causal Pathway or Marker-Defined Subset of Colon Tumors?. **Journal of the National Cancer Institute** 2000; 92: 1791-3.
59. Slattery ML, Curtin K, Anderson K, Ma KN, Ballard L, Edwards S, Schaffer D, Potter J, Leppert M, Samowitz WS. Associations Between Cigarette Smoking, Lifestyle Factors, and Microsatellite Instability in Colon Tumors. **Journal of the National Cancer Institute** 2000; 92: 1831-6.
60. Dignam JJ, Colangelo L, Tian W, Jones J, Smith R, Wickerham DL, Wolmark N. Outcomes Among African-Americans and Caucasians in Colon Cancer Adjuvant Therapy Trials: Findings From the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. **Journal of the National Cancer Institute** 1999; 91: 1933-40.
61. Hodgson DC, Fuchs CS, Ayanian JZ. Impact of Patient and Provider Characteristics on the Treatment and Outcomes of Colorectal Cancer. **Journal of the National Cancer Institute** 2001; 93: 501-15.
62. Mayberry RM, Coates RJ, Hill HA, Click LA, Chen VW, Austin DF, Redmond CK, Fenoglio-Preiser CM, Hunter CP, Haynes MA. Determinants of Black/White Differences in Colon Cancer Survival. **Journal of the National Cancer Institute** 1995 ; 87: 1686-93.

63. Tavani A, Fioretti F, Franceschi S, Gallus S, Negri E, Montella M, Conti E, La Vecchia C. Education, Socioeconomic Status and Risk of Cancer of the Colon and Rectum. *International Journal of Epidemiology* 1999; 28: 380-5.
64. Satia-Abouta J, Galanko JA, Potter JD, Ammerman A, Martin CF, Sandler RS. Associations of Total Energy and Macronutrients with Colon Cancer Risk in African Americans and Whites: Results from the North Carolina Colon Cancer Study. *American Journal of Epidemiology* 2003; 158: 951-62.
65. Kinney AY, Bloor LE, Dudley WN, Millikan RC, Marshall E, Martin C, Sandler RS. Roles of Religious Involvement and Social Support in the Risk of Colon Cancer among Blacks and Whites. *American Journal of Epidemiology* 2003; 158: 1097-107.
66. Slattery ML, Edwards S, Curtin K, Ma K, Edwards R, Holubkov R, Schaffer D. Physical Activity and Colorectal Cancer. *American Journal of Epidemiology* 2003; 158: 214-24.
67. Coogan PF, Rosenberg L, Palmer JR, Strom BL, Zauber AG, Stolley PD, Shapiro S. Phenolphthalein Laxatives and Risk of Cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2000; 92: 1943-4.

68. Terry PD, Miller AB, Rohan TE. Obesity and Colorectal Cancer Risk in Women. *Gut* 2002; 51: 191-4.
69. Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willett WC, Hunter DJ, Kawachi I, Fuchs CS, Colditz GA. Night-Shift Work and Risk of Colorectal Cancer in the Nurses' Health Study. *Journal of the National Cancer Institute* 2003; 95: 825-8.
70. Pitari GM, Di Guglielmo MD, Park J, Schulz S, Waldman SA. Guanylyl Cyclase C Agonists Regulate Progression Through the Cell Cycle of Human Colon Carcinoma Cells. *PNAS* 2001; 98: 7846-51.
71. Bishop JM. Molecular Themes in Oncogenesis. *Cell* 1991; 64: 235-48.
72. Fearon and Vogelstein. A Genetic Model for Colorectal Tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759-67.
73. Loeb LA. Microsatellite Instability: Marker of a Mutator Phenotype in Cancer. *Cancer Research* 1994; 54: 5059-63.
74. Kern SE, Fearon ER, Tersmette KWF, Enterline JP, Leppert M, Nakamura Y, White R, Vogelstein B, Hamilton SR. Allelic Loss in Colorectal Carcinoma. *JAMA* 1989; 261: 3099-103.

75. Miyaki M, Konishi M, Kikuchi-Yanoshita R, Enomoto M, Igari T, Tanaka K, Muraoka M, Takahashi H, Amada Y, Fukayama M, Maeda Y, Iwama T, Mishima Y, Mori T, Koike M. Characteristics of Somatic Mutation of the Adenomatous Polyposis Coli Gene in Colorectal Tumors. **Cancer Research** 1994; 54: 3011-20.

76. Peinado MA, Fernandez M, Capellá G, Wilson L, Perucho M. Mutations in the p53 Tumor Suppressor Gene in Human Colorectal Tumors: Frequency, Spectrum and Relation with c-K-ras Oncogene Mutations. **International Journal of Oncology** 1993; 2: 123-34.

77. Su L-K, Vogelstein B, Kinzler KW. Association of the APC Tumor Suppressor Protein with Catenins. **Science** 1993; 262: 1734-7.

78. Cottrell S, Bicknell D, Kaklamanis L, Bodmer WF. Molecular Analysis of APC Mutations in Familial Adenomatous Polyposis and Sporadic Colon Carcinomas. **Lancet** 1992; 340: 626-30.

79. Powell SM, Zilz N, Beazer-Barclay Y, Bryan TM, Hamilton SR, Thibodeau SN, Vogelstein B, Kinzler KW. APC Mutations Occur Early During Colorectal Tumorigenesis. **Nature** 1992; 359: 235-7.

80. Miyoshi Y, Nagase H, Ando H, Horii A, Ichii S, Nakatsuru S, Aoki T, Miki Y, Mori T, Nakamura Y. Somatic Mutations of the APC Gene in Colorectal

Tumors: Mutation Cluster Region in the APC Gene. **Human Molecular Genetics** 1992; 1: 229-33.

81. Jen J, Powell SM, Papaopoulos N, Smith KJ, Hamilton SR, Vogelstein B, Kinzler KW. Molecular Determinants of Dysplasia in Colorectal Lesions. **Cancer Research** 1994; 54: 5523-6.

82. Barbacid M. Ras Genes. **Annual Review of Biochemistry** 1987; 56: 779-827.

83. Bos JL. Ras Oncogenes in Human Cancer: A Review. **Cancer Research** 1989; 49: 4682-9.

84. Capellá G, Lluís F, Sancho F, Perucho M. Activation of the c-K-ras Gene in the Colon Adenoma-Carcinoma Sequence. **Surgical Forum** 1990; 26: 459-61.

85. Schaeffer J, Shibata D, Capellá G, Perucho M. Genetic Heterogeneity of the c-K-ras Locus in Colorectal Adenomas but not in Adenocarcinomas. **Journal of the National Cancer Institute** 1993; 85: 1058-63.

86. Pretlow TP, Brasitus TA, Fulton NC et al: K-ras Mutations in Putative Preneoplastic Lesions in Human Colon. **Journal of the National Cancer Institute** 1993; 85: 2004-7.

87. Smith AJ, Stern HS, Penner M, Hay K, Mitri A, Bapat BV, Gallinger S. Somatic APC and K-ras Codon 12 Mutations in Aberrant Crypt Foci from Human Colons. *Cancer Research* 1994; 54: 5527-30.
88. Laurent-Puig L, Olschwang S, Delattre O, Validire P, Melot T, Mosseri V, Salmon RJ, Thomas G. Association of Ki-ras Mutation with Differentiation and Tumor-formation Pathways in Colorectal Carcinoma. *International Journal of Ccancer* 1991; 49: 220-3.
89. Greenblat MS, Bennet WP, Hollstein M, Harris CC. Mutations in the p53 Tumor Suppressor Gene: Clues to Cancer Etiology and Molecular Pathogenesis. *Cancer Research* 1994; 54: 4855-78.
90. Vogelstein B, Kinzler K. p53 Function and Dysfunction. *Cell* 1992; 70: 523-26.
91. Hartwell LH, Kastan MB. Cell Cycle Control and Cancer. *Science* 1994; 266: 1821-8.
92. Kikuchi-Yanoshita R, Konishi M, Ito S, Seki M, Tanaka K, Maeda Y, Iino H, Fukayama M, Koike M, Mori T, Sakuraba H, Fukunari H, Iwama T, Miyaki M. Genetic Changes of Both p53 Alleles Associated with the Conversion from Colorectal Adenoma to Early Carcinoma in Familial

Adenomatous and Non-familial Adenomatous Polyposis Patients. **Cancer Research** 1992; 52: 3965-71.

93. Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, Shibata D, Perucho M. Ubiquitous Somatic Mutations in Simple Repeated Sequences Reveal a New Mechanism for Colonic Carcinogenesis. **Nature** 1993; 363: 558-61.

94. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D. Microsatellite Instability in Cancer of the Proximal Colon. **Science** 1993; 260: 816-19.

95. Shibata D, Peinado MA, Ionov Y, Malkhosyan S, Perucho M. Genomic Instability in Repeated Sequences is an Early Somatic event in Colorectal Tumorigenesis that Persists after Transformation. **Nature Genetics** 1994; 6: 273-81.

96. Kim H, Jen J, Vogelstein B, Hamilton SR. Clinical and Pathological Characteristics of Sporadic Colorectal Carcinomas with DNA Replication Errors in Microsatellite Sequences. **American Journal of Pathology** 1994; 14: 148-56.

97. Loeb LA. Mutator Phenotype may be Required for Multistage Arcinogenesis. **Cancer Research** 1991; 51: 3075-9.

98. Fishel R, Lescoe MK, Rao MRS, Copeland NG, Jenkins NA, Garber J, Kane M, Kolodner R. The Human Mutator Gene Homolog MHS2 and its

Association with Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer. *Cell* 1993; 75: 1027-83.

99. Nicolaides NC, Papadopoulos N, Liu B, Wei Y-F, Carter KC, Ruben SM, Rosen GC, Haseltine WA, Fleischmann RD, Fraser CM, Adams MD, Venter JG, Dunlop MG, Hamilton SR, Petersen GM, de la Chapelle A, Vogelstein B, Kinzler KW. Mutations of the Two PMS Homologues in Hereditary Nonpolyposis Colon Cancer. *Nature* 1994; 371: 75-80.

100. Cole TRP, Sleightholme HV. The Role of Clinical Genetics in Management. *British Medical Journal* 2000; 321: 943-6.

101. Hardy RG, Meltzer SJ, Jankowski JA. Molecular Basis For Risk Factors. *British Medical Journal* 2.000; 321: 886-9.

102. Potter JD. Colorectal Cancer: Molecules and Populations. *Journal of the National Cancer Institute* 1999; 91: 916-32.

103. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The Risk of Colorectal Cancer in Ulcerative Colitis: a Meta-Analysis. *Gut* 2001; 48: 526-35.

104. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased Risk of Colorectal Neoplasia in Patients with Primary Sclerosing

Cholangitis and Ulcerative Colitis: a Meta-Analysis. **Gastrointestinal Endoscopy** 2002; 56: 48-54.

105. Judge TA, Lewis JD, Lichtenstein GR. Colonic Dysplasia and Cancer in Inflammatory Bowel Disease. **Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America** 2002; 12: 495-523.

106. Lashner BA. Colorectal Cancer Surveillance for Patients with Inflammatory Bowel Disease. **Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America** 2002; 12: 135-43.

107. Delco F, Sonnenberg A. The Unsolved Problem of Surveillance for Colorectal Cancer in Ulcerative Colitis. **Canadian Journal of Gastroenterology** 1999; 13: 655-60.

108. Stryker SJ, Wolff BG, Culp CE, Libbe SD, Ilstrup DM, MacCarty RL. Natural History of Untreated Colonic Polyps. **Gastroenterology** 1987; 93: 1009-13.

109. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term Risk of Colorectal Cancer After Excision of Rectosigmoid Adenomas. **New England Journal of Medicine** 1992; 326: 658-62.

110. Gazelle GS, McMahon PM, Scholz FI. Screening for Colorectal Cancer. *Radiology* 2000; 215: 327-35.
111. Yamashita N, Minamoto T, Ochiai A, Onda M, Esumi H. Frequent and Characteristic K-ras Activation and Absence of p53 Protein Accumulation in Aberrant Crypt Foci of the Colon. *Gastroenterology* 1995; 108: 434-40.
112. Takayama T, Katsuki S, Takahashi Y, Ohi M, Nojiri S, Sakamaki S, Kato J, Kogawa K, Miyake H, Niitsu Y. Aberrant Crypt Foci of the Colon as Precursors of Adenoma and Cancer. *The New England Journal of Medicine* 1998; 339: 1277-84.
113. Informe sobre la salud en el mundo 2002. Reducir los riesgos y promover una vida sana. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2002.
114. International Agency for Research on Cancer. Annual Report 1979. World Health Organization. Lyon 1979.
115. Informe de Comité de Expertos de la O.M.S. / CIIC. Estadísticas sobre el cáncer. Organización mundial de la Salud. Serie de Informes técnicos 632. Ginebra 1979.
116. Waterhouse J, Muir C, Correa P y cols. Cancer Incidence In Five Continents. Vol. III. IARC Scientific Publications. Lyon. 1976.

117. Waterhouse J, Shanmugaratnan K, Muir C, Powell J. Cancer Incidence In Five Continents. Vol. IV. IARC Scientific Publications. Lyon. 1982.

118. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J. Cancer Incidence in Five Continents, vol. VII. IARC Scientific Publications n° 143. Lyon, 1997.

119. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. Cancer Incidence in Five Continents, vol. VIII. IARC Scientific Publications n° 155. Lyon, 2002.

120. Instituto Nacional de Estadística. Dirección General de estadística. Movimiento Natural de la Población de España, años 1.950-1.979. Madrid 1952-1984.

121. VI Conferencia de Revisión, 1.948. Manual de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades, Traumatismos y Causas de Muerte. Organización Mundial de la Salud. Ginebra 1948.

122. VII Conferencia de Revisión, 1.955. Manual de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades, Traumatismos y Causas de Muerte. Organización Mundial de la Salud. Ginebra 1957.

123. VIII Conferencia de Revisión, 1.965. Manual de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades, Traumatismos y Causas de Muerte. Organización Mundial de la Salud. **Ginebra 1967.**

124. IX Conferencia de Revisión, 1.975. Manual de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades, Traumatismos y Causas de Muerte. Organización Mundial de la Salud. **Ginebra 1977.**

125. Instituto Nacional de Estadística. Censos de la Población Española, desde 1.900 a 1.991. **Madrid 1901-1993.**

126. Miñaro R, Black RJ, Martínez C, Navarro c, Garau I, Izarzugaza I, Ardanaz E, Vergara A, Galcerán J, Alonso R, Mateos A, Rodríguez M. Cancer Incidente and Mortality in Spain, Patterns and Trens. **IARC Technical Report n° 36. Lyon, 2000.**

127. Diputación General de Aragón, Departamento de Sanidad y Consumo, Dirección General de Salud Pública. Incidencia de Cáncer en Zaragoza 1983-1986, Resultados del Registro de Cáncer de Zaragoza.

128. Diputación General de Aragón, Departamento de Sanidad, Bienestar Social y Trabajo, Dirección General de Salud Pública. Incidencia de Cáncer en Zaragoza 1987-1990, Informe de Resultados del Registro de Cáncer de Zaragoza.

129. **Morgenstein H.** Uses of Ecologic Analysis in Epidemiologic Research. **American Journal of Public Health 1982; 72: 1336-44.**
130. **Gili M, Vilches A, Garcia C y cols.** Bases Epidemiológicas de los Estudios Ecológicos. **Rev San Hig Pub 1986; 60: 237-50.**
131. **Kleimbaum DG, Kupper LL. Morgenstein H.** Epidemiologic Research: Principles and Quantitative Methods. **Lifetime Learning Publications. Belmont CA 1982.**
132. **kleimbaum DG, Kupper LL.** Applied Regression analysis and other multivariable Methods. **Duxbury Press. Boston 1978.**
133. **Snedecor GW, Cochran WG.** Métodos Estadísticos. **Compañía Editorial Continental S.A. México 1984.**
134. **Barbancho AG.** Estadística Elemental Moderna. **Ariel Economía S.A. Barcelona 1983.**
135. **Gili M, Alvarez M, Cortes M y cols.** Factores Determinantes de la Falacia Ecológica y Procedimientos para su Control. **Rev San Hig Pub 1986; 60: 297-307.**

136. López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez B, Llácer A, Pérez J, Nedrano MJ, Boix R, Diez M, González P, Navas A, Almazán J, Jiménez MT, de Pedro J. Tendencias de la Mortalidad en España, 1.952-1.996. Efecto de la Edad, de la cohorte de nacimiento y del periodo de muerte. **Centro Nacional de Epidemiología. Instituto Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 2002.**

137. Decarli A, La Vecchia C, Mezzanotte G, Cislighi C. Birth cohort, time, and age effects in Italian cancer mortality. **Cancer 1987; 59:1221-32.**

138. Case RAM. Cohort Analysis of Mortality Rates as an Historical or Narrative Technique. **British Journal of Preventive & Social Medicine 1956; 10: 159-71.**

139. Romeneder JM, McWhinnie JR. Potential Years of Life Lost between Ages 1 and 70: An Indicator of Premature Mortality for Health Planning. **International Journal of Epidemiology 1977; 6: 143-51.**

140. Kleinman JC. Age-Adjusted Mortality Indexes for Small Areas: Applications to Health Planning. **American Journal of Public Health 1977; 67: 834-40.**

141. Dempsey M. Decline in Tuberculosis: The Death Rate Fails to Tell the Entire Story. **American Review of Tuberculosis 1947; 86-147.**

142. Company A. Metodología y Aplicaciones de los Años Potenciales de Vida Perdidos. En: IV Reunión Anual y II Seminario Científico de la Sociedad Española de Epidemiología. "Aplicaciones Sanitarias de las Estadísticas Vitales". Granada 1984.

143. Hill GB. The Use of Vital Statistic and Demographic Information in the Measurement of Health and Health Care need. In: Sackett and Baskin (eds). **Methods of Health Care Evaluation. Chapter 2. McMaster University 1971.**

144. khan Ha. An Introduction to Epidemiologic Methods. Oxford University Press. New York 1983.

145. López-Abente Ortega G, Pollán Santamaría M, Ruiz Tovar M, Aragonés Sanz N. Mortalidad por cáncer en España. Año 1994. **Boletín Epidemiológico Semanal 1997; 5: 177-180.**

146. Franceschi S, Levi F, La Vecchia C. Epidemiology of gastric cancer in Europe. **European Journal of Cancer Prevention 1994; 3 (Supl 2): 5-10.**

147. López-Abente G, Pollán M, Vergara A, Ardanaz E, Moreo P, Moreno C et al. Tendencia temporal de la incidencia de cáncer en Navarra y Zaragoza. **Gaceta Sanitaria 1999; 14.**

148. La Vecchia C, Negri E, Levi F, Decarli A, Boyle P. Cancer mortality in Europe: effects of age, cohort of birth and period of death. **European Journal of Cancer** 1998; 34: 118-41.
149. Levi F, Lucchini F, La Vecchia C, Negri E. Trends in mortality from cancer in the European Union. **Lancet** 1999; 354: 508-9.
150. La Vecchia C, Lucchini F, Negri E, Boyle P, Maisonneuve P, Levi F. Trends of cancer mortality in Europe, 1955-1989: I, digestive sites; II, respiratory tract, bone connective and soft tissue sarcomas, and skin; III, breast and genital sites; IV, urinary tract, eye, brain and nerves, and thyroid; V, lymphohaemopoietic and all cancers. **European Journal of Cancer** 1992; 28: 132-235, 514-99, 927- 98, 1213-81, 1509-81.
151. Bolumar F, Vioque J, Cayuela A. Changing mortality patterns for major cancers in Spain, 1951-85. **International Journal of Epidemiology** 1991; 20: 20-5.
152. Borràs J, Moreno V, Espinàs JA, Galcerán J, Borràs JM, Sánchez V et al. Tendencias de la incidencia de los cánceres relacionados con el tabaco en las mujeres. **Gaceta Sanitaria** 1999; 13 (Supl 2): 112.
153. Borràs JM, Fernández E, Schiaffino A, Borrell C, La Vecchia C. Pattern of smoking initiation in Catalonia (Spain) from 1948 to 1992. **American Journal of Public Health** 2000.

154. Pañella H, Borrell C, Rodríguez C, Roca J. Validación de la causa básica de defunción en Barcelona, 1985. *Medicina Clínica (Barcelona)* 1989; 92: 129-134.
155. López-Abente Ortega G, Pollán M, Ruiz M, Aragonés N. Mortalidad por cáncer en España. Año 1.994. *Boletín Epidemiológico Semanal* 2003; 11: 109-12.
156. Moreno V, González JR, Soler M, Bosch FX, Kogevinas M, Borràs JM. Estimación de la incidencia de cáncer en España: período 1.993-1.996. *Gaceta Sanitaria* 2001; 15: 380-8.
157. Singh GK, Millar BA, Hankey BF. Changing Area Socioeconomic Patterns in U.S. Cancer Mortality, 1950-1998: Part II—Lung and Colorectal Cancers. *Journal of the National Cancer Institute* 2002; 94: 916-25.
158. Edwards BK, Howe HL, Ries LAG, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1973-1999, featuring implications of age and aging on U.S. cancer burden. *Cancer* 2002; 94: 2766-92.
159. Howe HL, Wingo PA, Thun MJ et al. Annual report to the nation on the status of cancer (1973 through 1998), featuring cancers with recent increasing trends. *Journal of the National Cancer Institute* 2001; 93: 824-42.

160. Weir HK, Thun MJ, Hankey BF, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2000, featuring the uses of surveillance data for cancer prevention and control. **Journal of the National Cancer Institute** 2003; 95: 1276-99.

161. U.S. Public Health Service. Smoking and health. Report of the Advisory Committee to the Surgeon General of the Public Health Service. Washington, DC: US Department of Health, Education and Welfare, Public Health Service, Centers for Disease Control, 1964.

162. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for prostate cancer: recommendation and rationale. **Annals of International Medicine** 2002; 137: 915-6.

163. Messing EM, Manola J, Sarosdy M, Wilding G, Crawford ED, Trump D. Immediate hormonal therapy compared with observation after radical prostatectomy and pelvic lymphadenectomy in men with nodepositive prostate cancer. **The New England Journal of Medicine** 1999; 341: 1781-8.

164. Bolla M, Collette L, Blank L, et al. Long-term results with immediate androgen suppression and external irradiation in patients with locally advanced prostate cancer (an EORTC study): a phase II randomized trial. **Lancet** 2002; 360: 103-8.

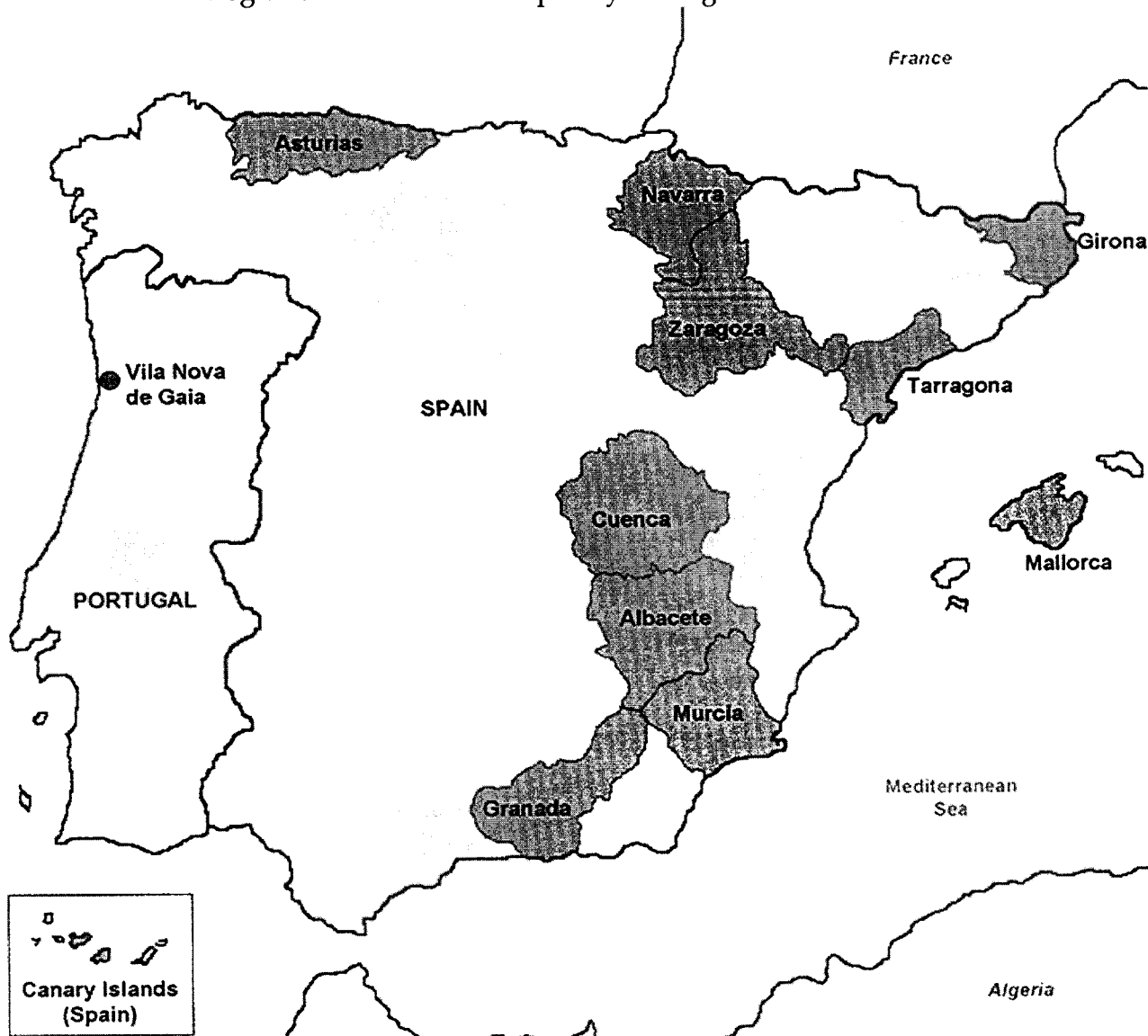
165. Ahluwalia IB, Mack KA, Murphy W, Mokdad AH. State-specific prevalence of selected chronic disease-related characteristics – Behavioral Risk Factor Surveillance System, 2001. In: **Surveillance Summaries, August 22, 2003. MMWR 2003; 52(No. SS-8):1-80.**
166. Moertel CG. Chemotherapy for colorectal cancer. **The New England Journal of Medicine 1994;330:1136-42.**
167. Troisi RJ, Freedman AN, Devesa SS. Incidence of colorectal carcinoma in the US – an update of trends by gender, race, age, subsite and stage – 1975-1994. **Cancer 1999; 85: 1670-6.**
168. De Cosse JJ, Ngoi SS, Jacobsen JS et al. Gender and colorectal cancer. **European Journal of Cancer Prevention 1993; 2: 105-15.**
169. Bufill J. Colorectal cancer: evidence for distinct genetic categories based on proximal or distal tumour location. **Annals of Medicine 1990; 113: 779-88.**
170. Reddy BS, Hirose Y, Lubet R et al. Chemoprevention of colon cancer by specific Cyclooxygenase-2 Inhibitor, Celecoxib, administered during different stages of carcinogenesis. **Cancer Research 2000; 60: 293-7.**

171. Towler B, Irwig L, Gasziou P et al. A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the fecal occult blood test, hemoccult. **British Medical Journal 1998; 317: 559-65.**
172. Gilbertson V. Proctosigmoidoscopy and polypectomy in reducing the incidence of rectal cancer. **Cancer 1984; 34: 936-9.**
173. Newcomb P, Norfleet R, Storer B et al. Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality. **Journal of the National Cancer Institute 1992; 84: 1572-5.**
174. Willett WC. Goals for Nutrition in the Year 2.000. **CA: a Cancer Journal for Clinicians 1999 ; 49 : 331-52.**

8. FIGURAS.

Figura 1.

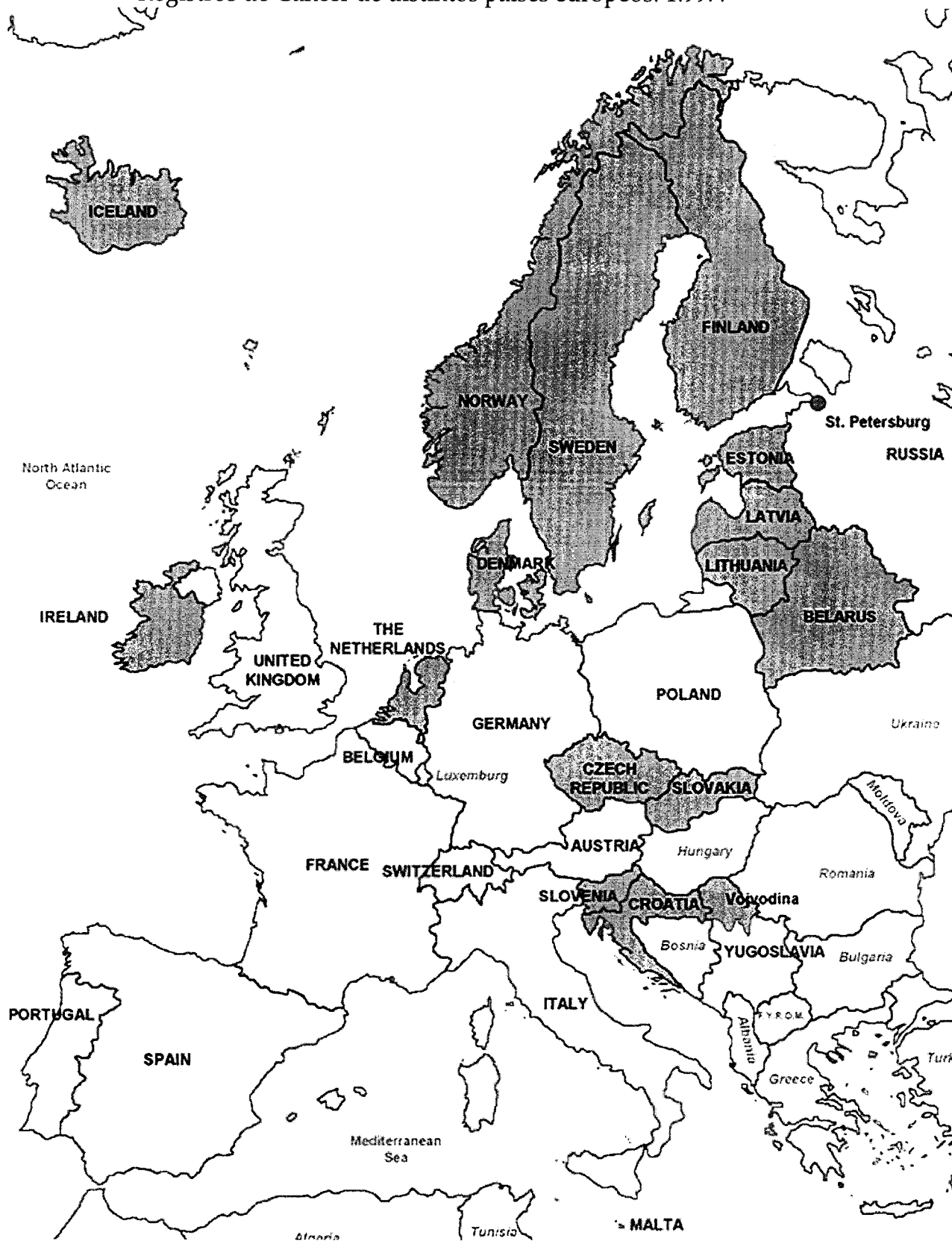
Registros de Cáncer de España y Portugal. 1.997.



Fuente: I.A.R.C. Cancer Incidence in Five Continents Vol. VIII.

Figura 2.

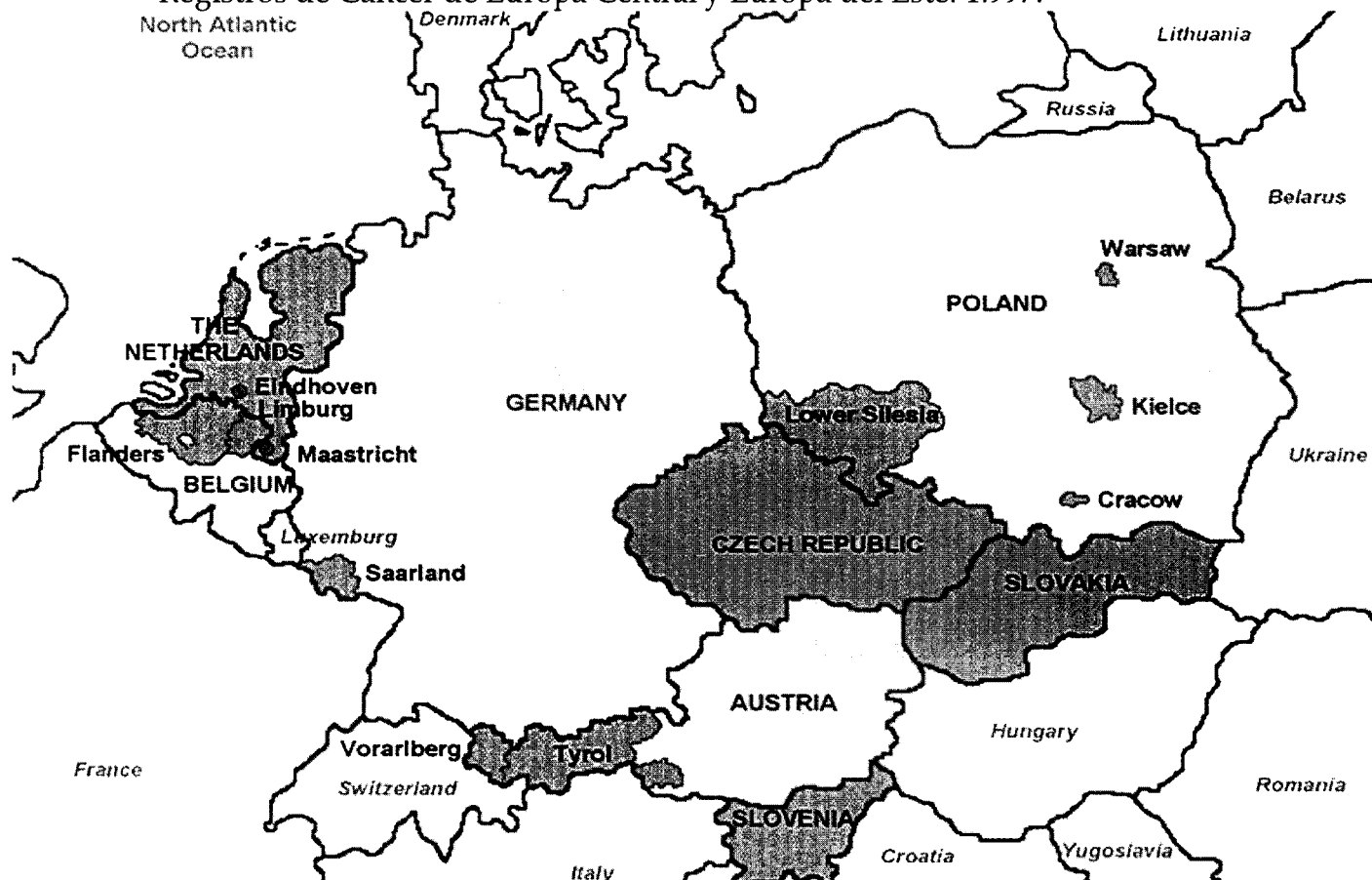
Registros de Cáncer de distintos países europeos. 1.997.



Fuente: I.A.R.C. Cancer Incidence in Five Continents Vol. VIII.

Figura 3.

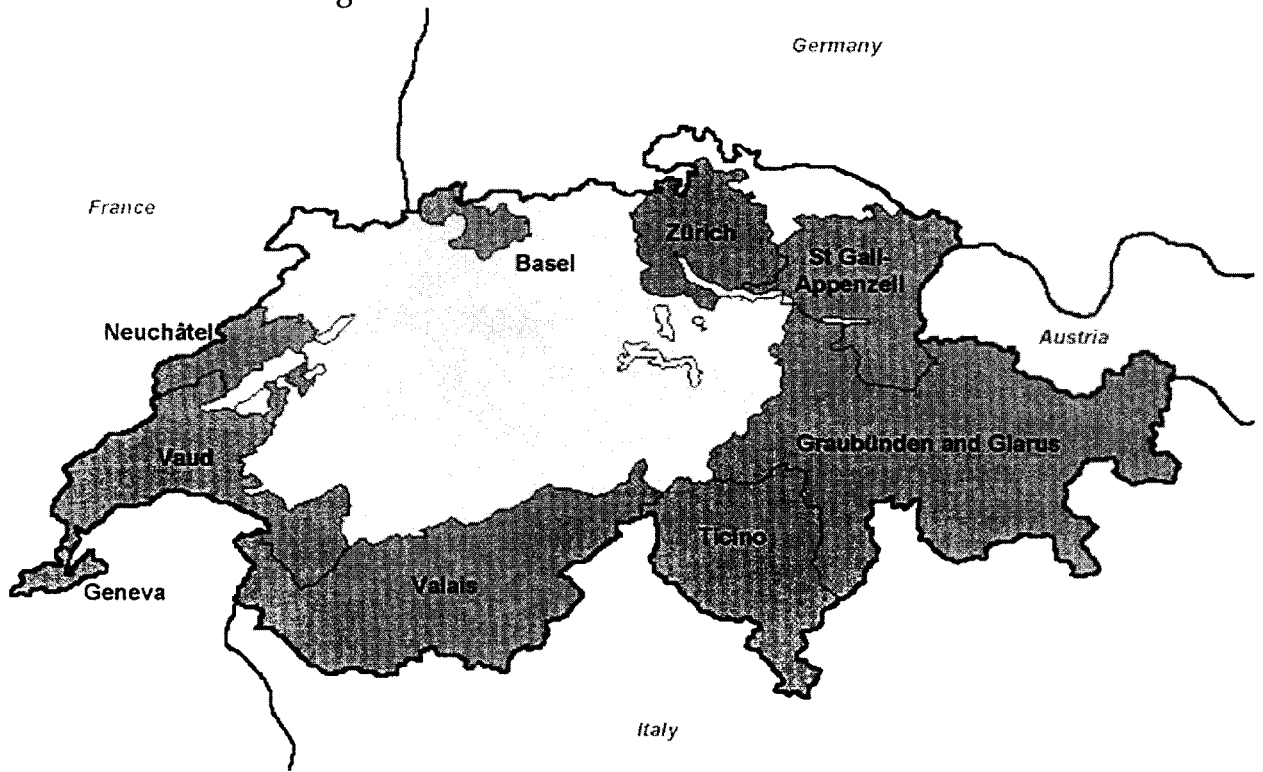
Registros de Cáncer de Europa Central y Europa del Este. 1.997.



Fuente: I.A.R.C. Cancer Incidence in Five Continents Vol. VIII.

Figura 4.

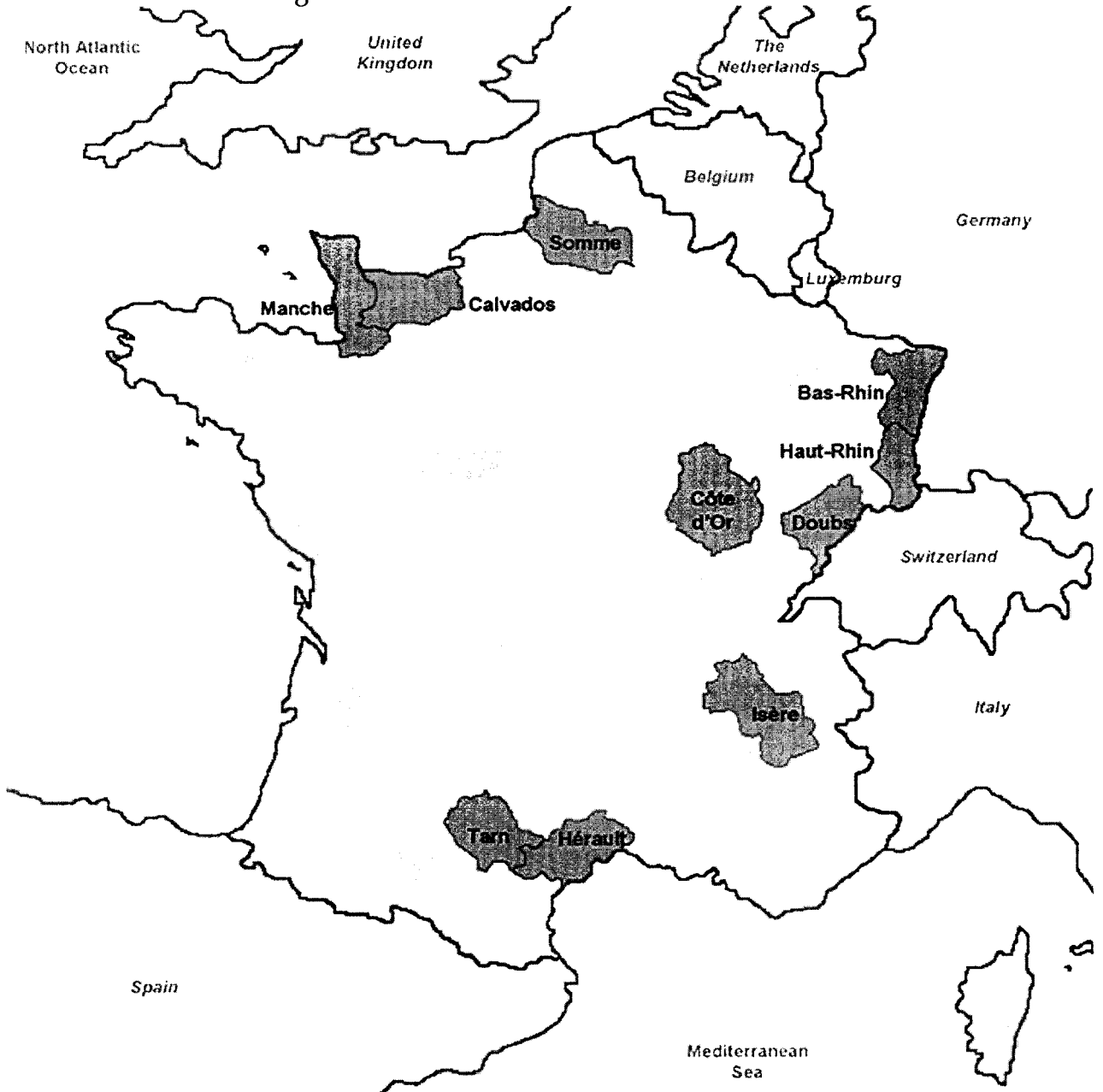
Registros de Cáncer de Suiza. 1.997.



Fuente: I.A.R.C. Cancer Incidence in Five Continents Vol. VIII.

Figura 5.

Registros de Cáncer de Francia. 1.997.



Fuente: I.A.R.C. Cancer Incidence in Five Continents Vol. VIII.

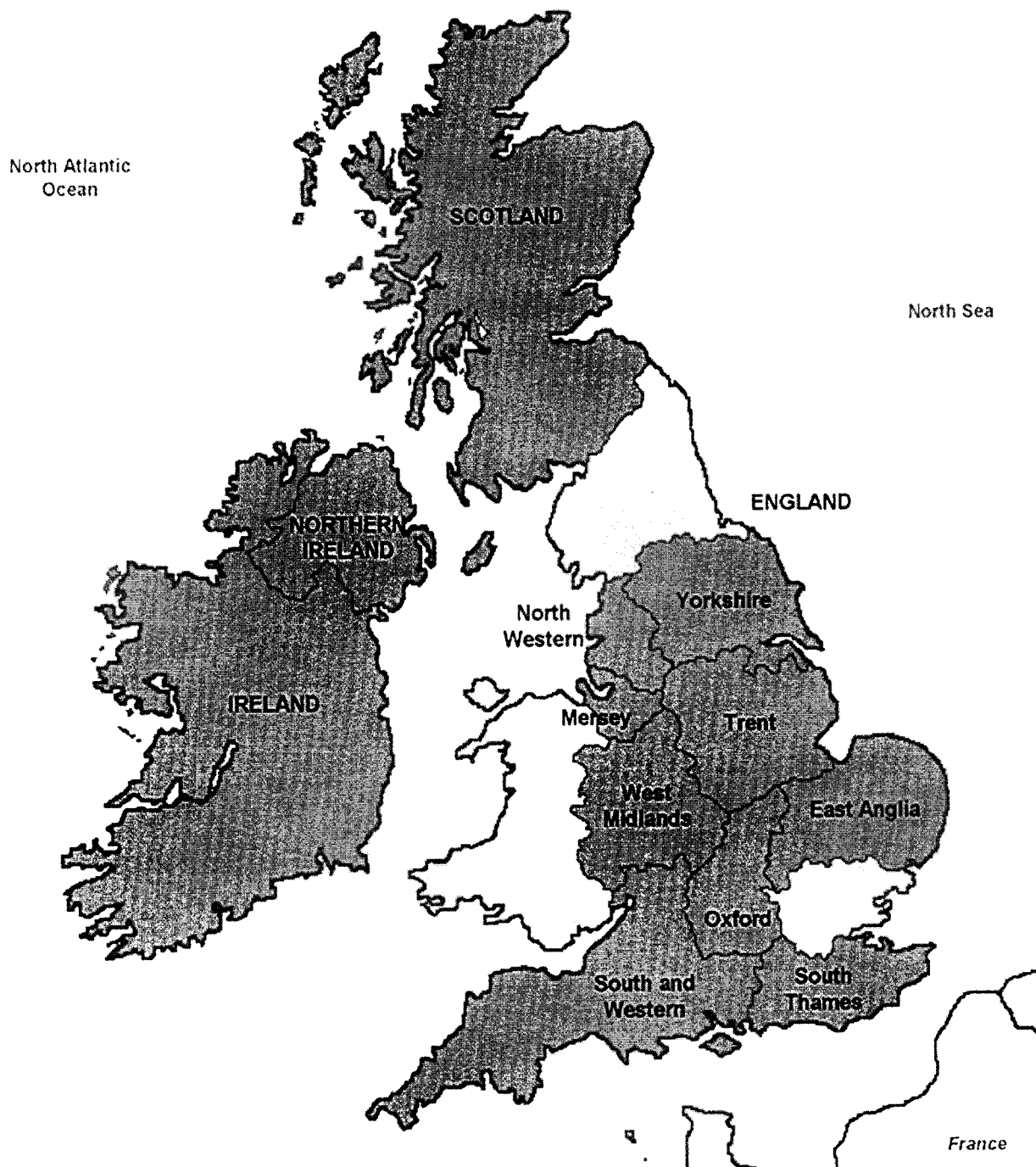
Figura 6.



Fuente: I.A.R.C. Cancer Incidence in Five Continents Vol. VIII.

Figura 7.

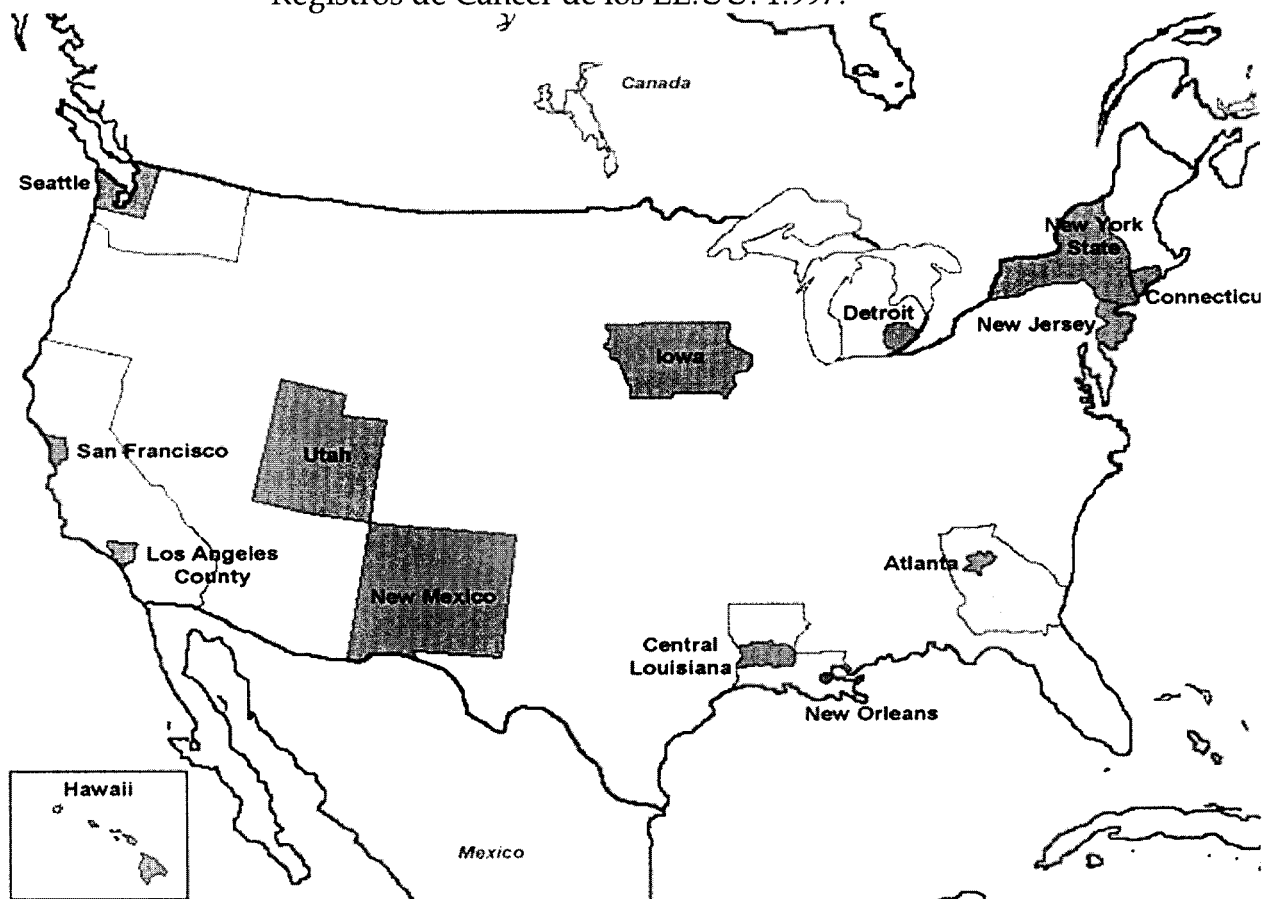
Registros de Cáncer de Reino Unido e Irlanda. 1.997.



Fuente: I.A.R.C. Cancer Incidence in Five Continents Vol. VIII.

Figura 8.

Registros de Cáncer de los EE.UU. 1997.



Fuente: I.A.R.C. Cancer Incidence in Five Continents Vol. VIII.

Figura 9.

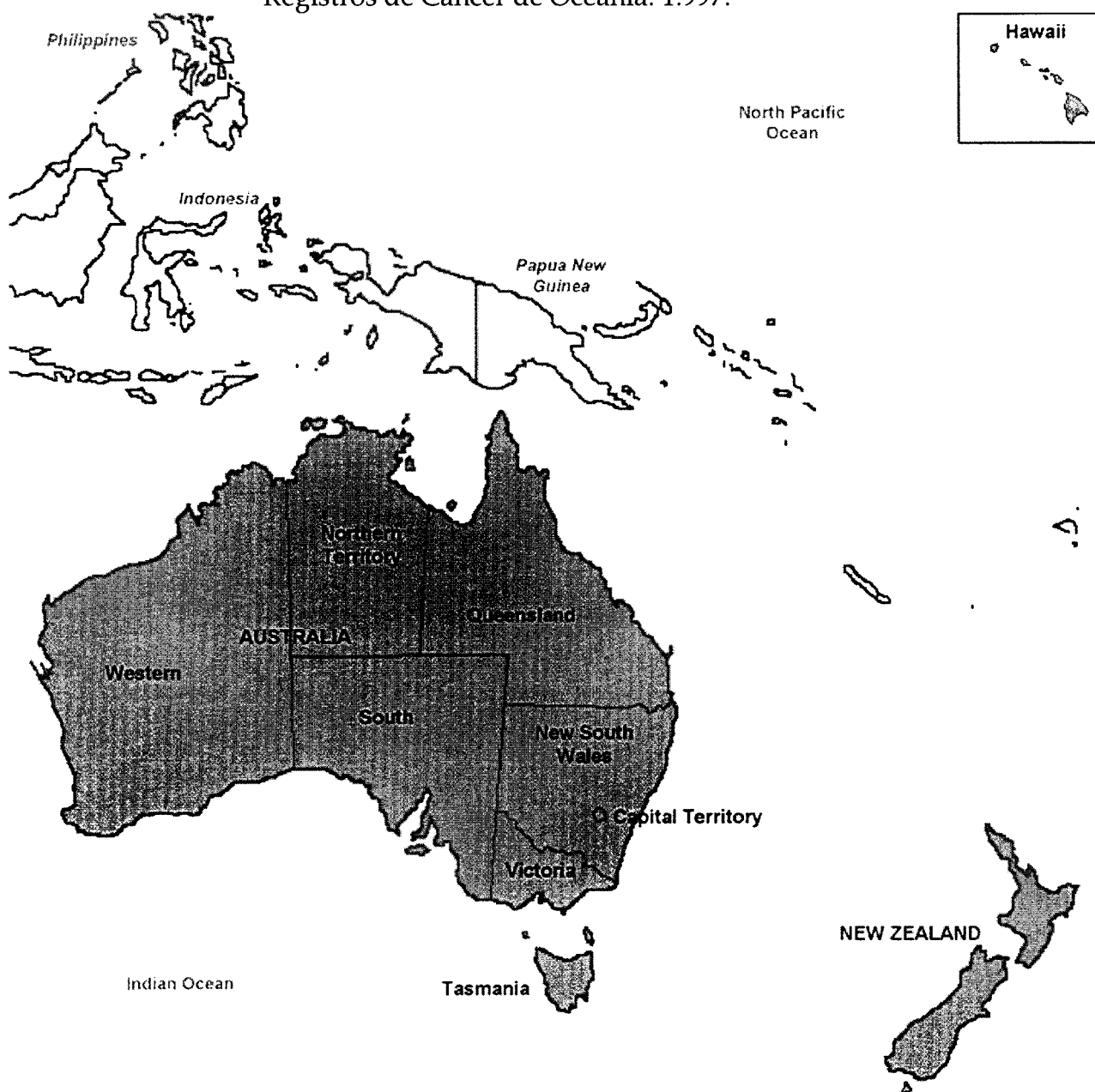
Registros de Cáncer de Canadá. 1.997.



Fuente: I.A.R.C. Cancer Incidence in Five Continents Vol. VIII.

Figura 10.

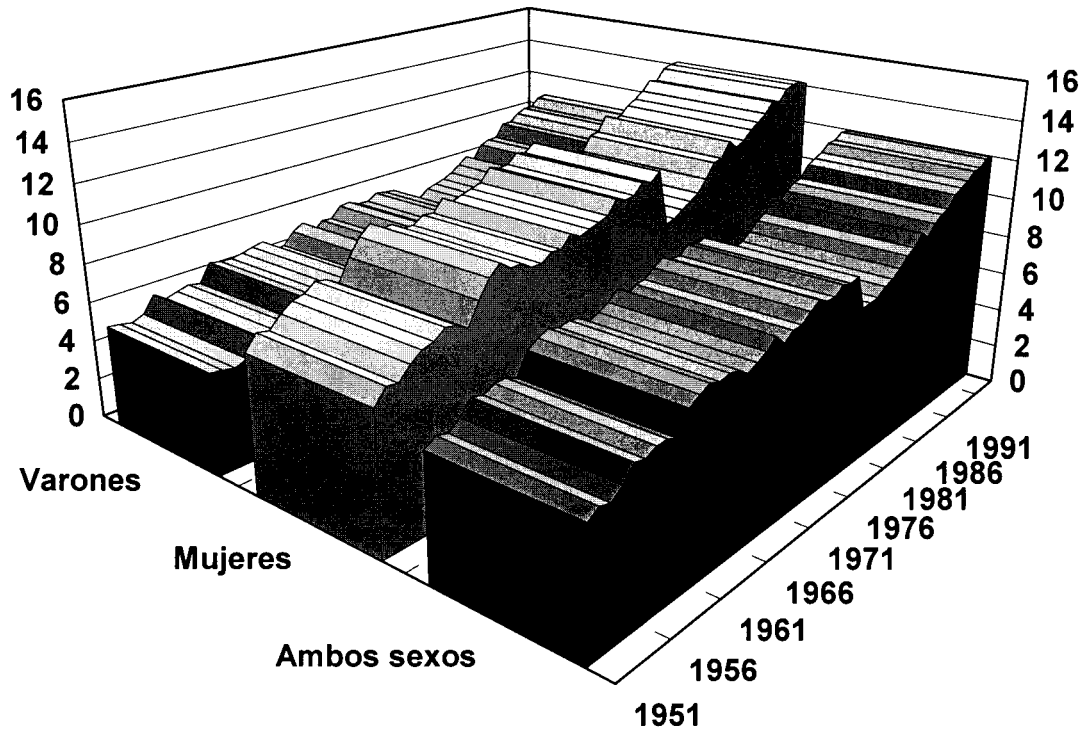
Registros de Cáncer de Oceanía. 1.997.



Fuente: I.A.R.C. Cancer Incidente in Five Continents Vol. VIII.

Figura 11.

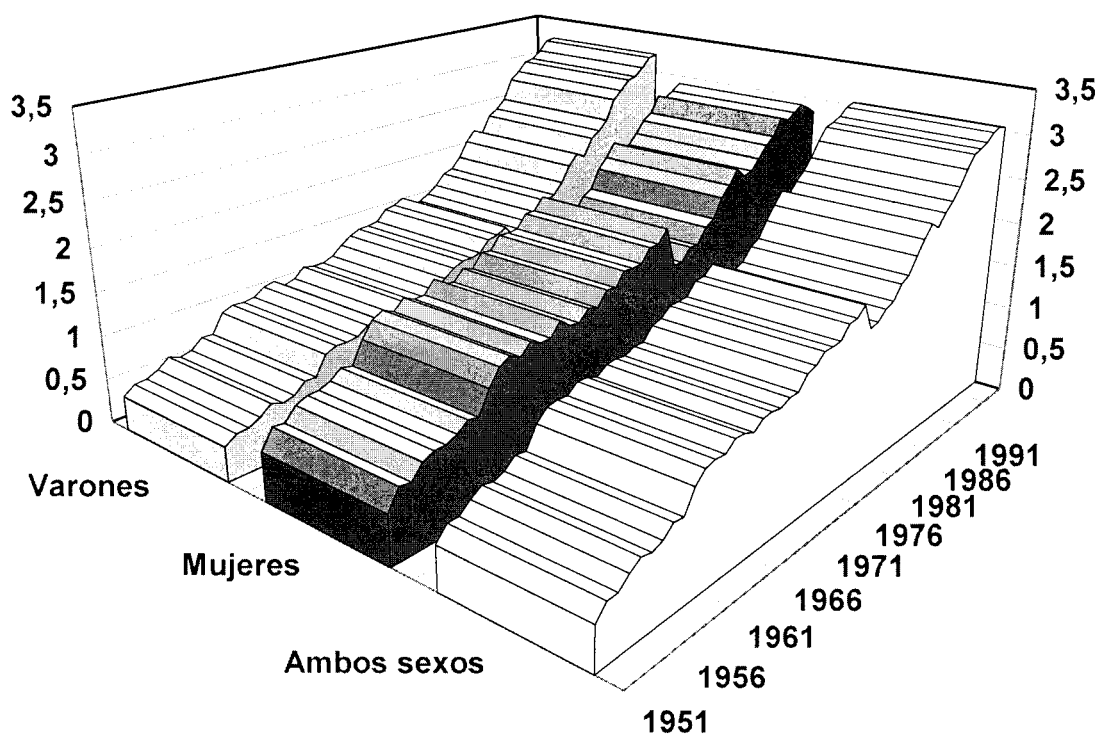
Mortalidad proporcional por cáncer colorrectal respecto a todos los tumores.
Varones, mujeres y ambos sexos. España 1.951-1.999.



Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población.
Elaboración propia.

Figura 12.

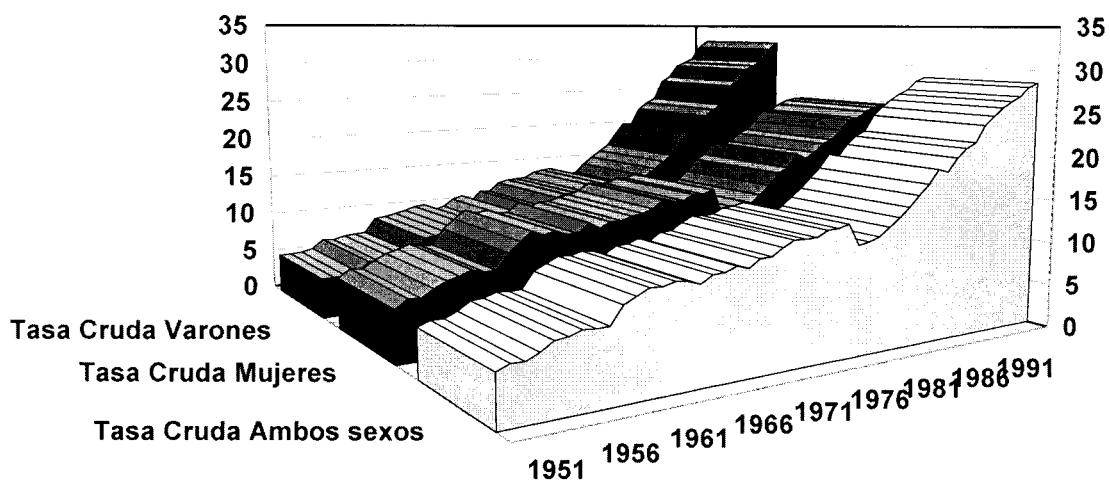
Mortalidad proporcional por cáncer colorrectal respecto a todas las causas.
Varones, mujeres y ambos sexos. España 1.951-1.999.



Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población.
Elaboración propia.

Figura 13.

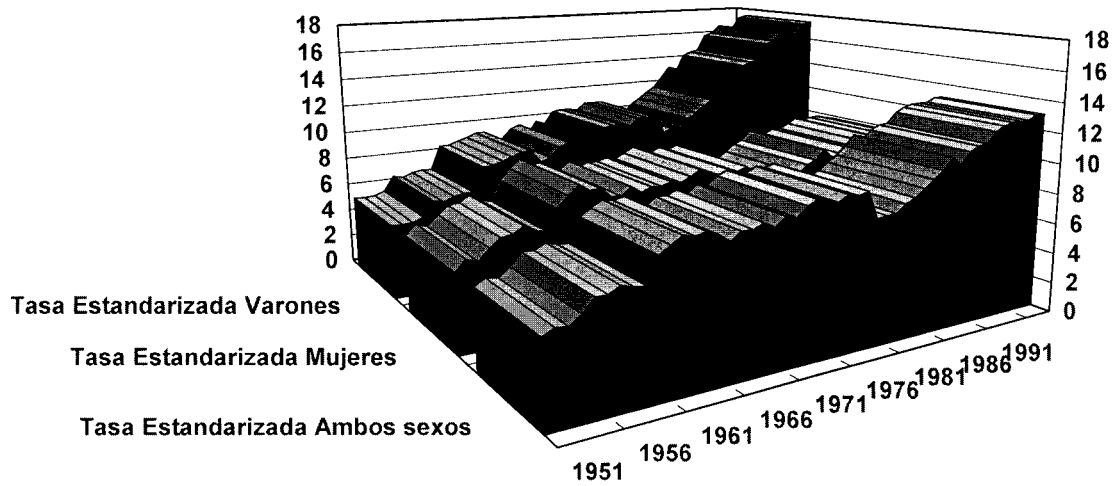
Mortalidad por cáncer colorrectal. Tasas crudas por 100.000. Varones, mujeres y ambos sexos. España 1.951-1.999.



Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población. Elaboración propia.

Figura 14

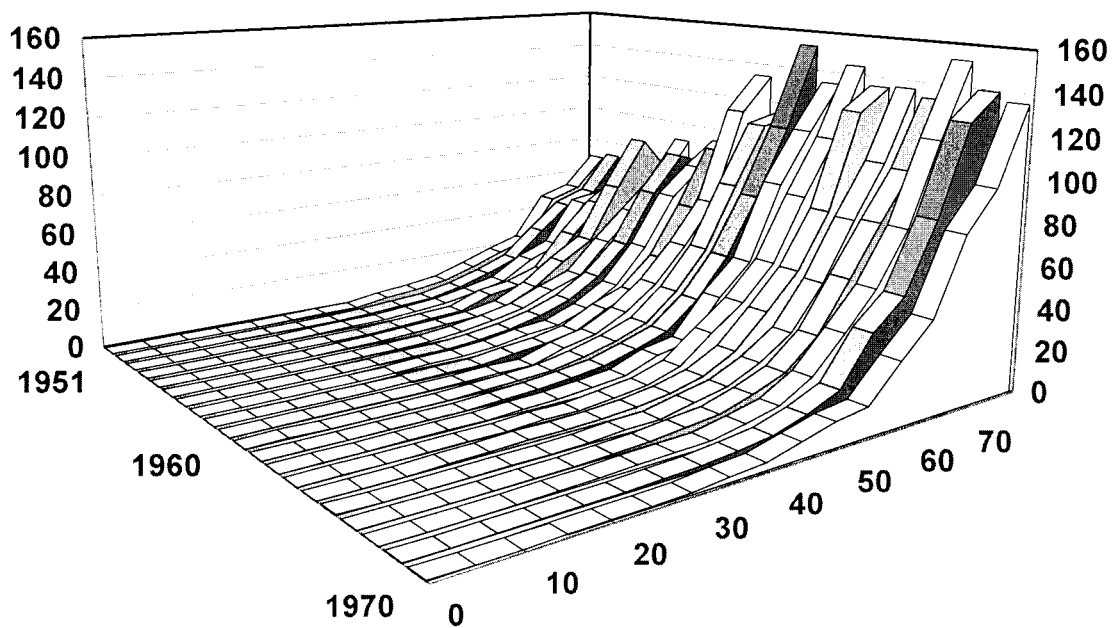
Mortalidad por cáncer colorrectal. Tasas estandarizadas por 100.000. Varones, mujeres y ambos sexos. España 1.951-1.999.



Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población. Elaboración propia.

Figura 15.

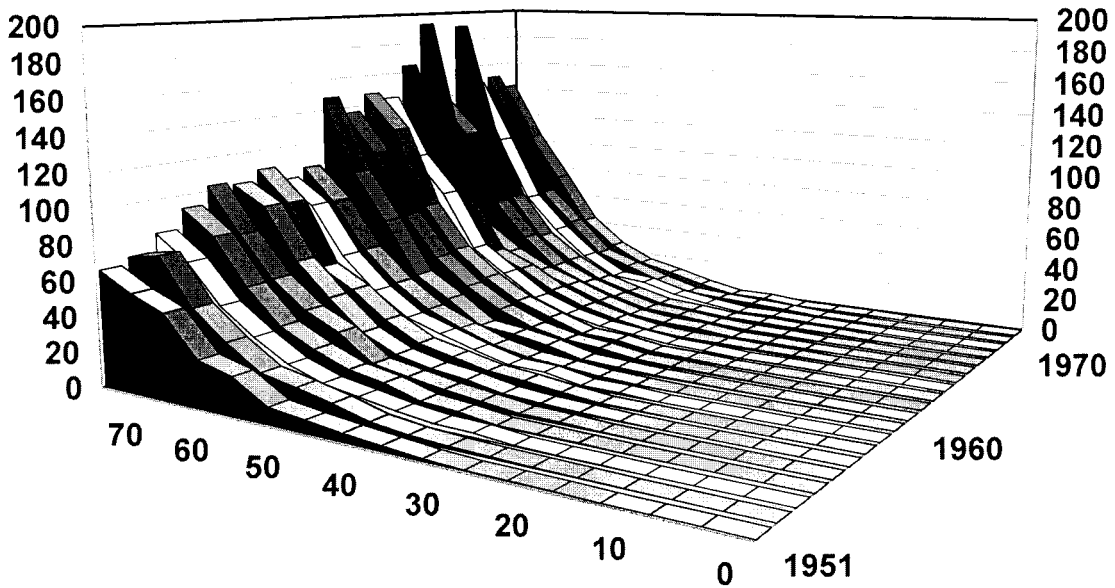
Mortalidad por cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000. Varones. España 1.951-1.970.



Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población.
Elaboración propia.

Figura 16.

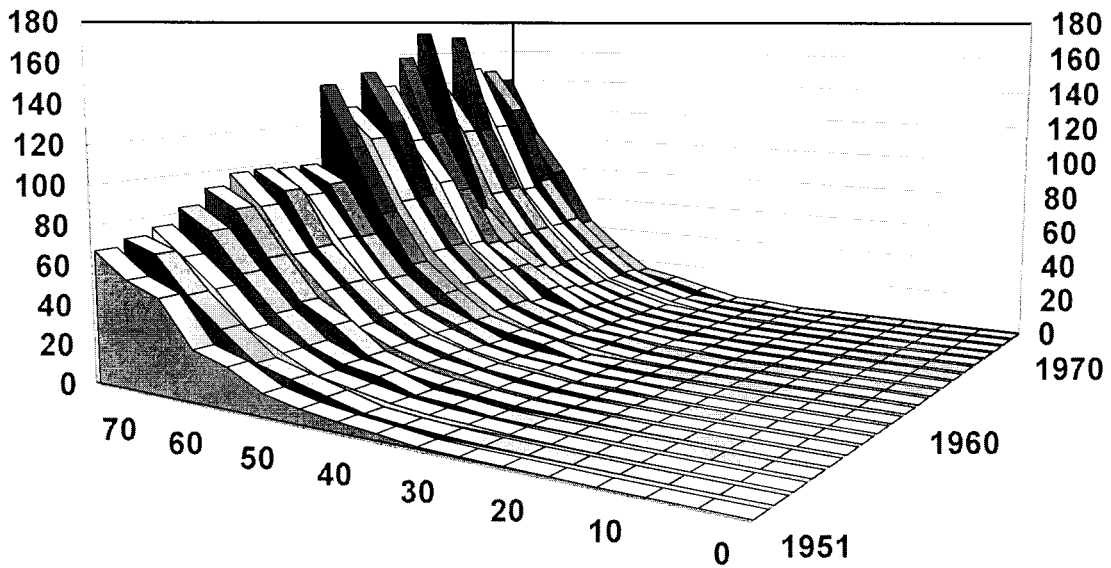
Mortalidad por cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000. Mujeres. España 1.951-1.970.



Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población.
Elaboración propia.

Figura 17.

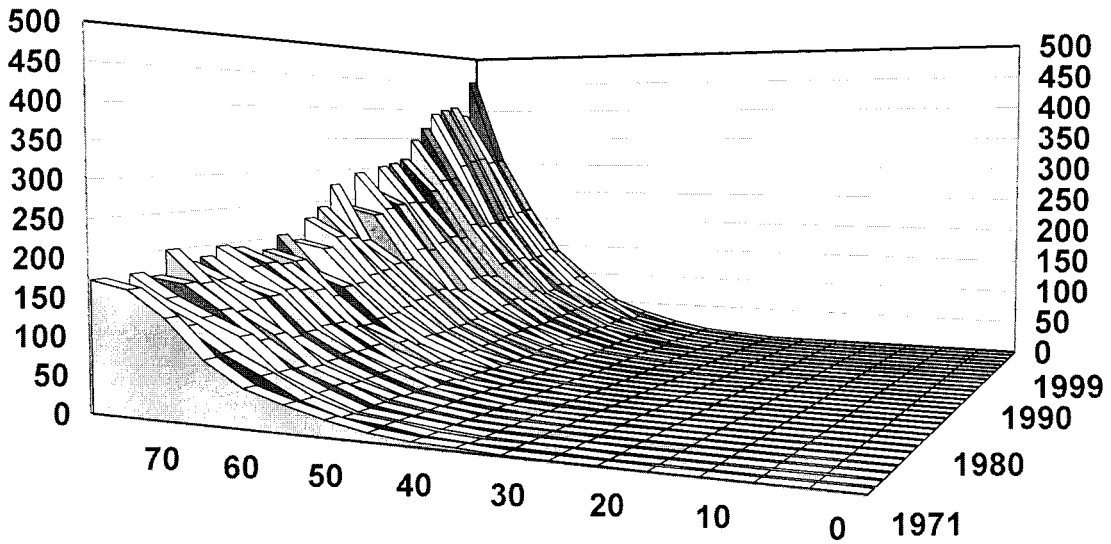
Mortalidad por cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000. Ambos sexos. España 1.951-1.970.



Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población. Elaboración propia.

Figura 18.

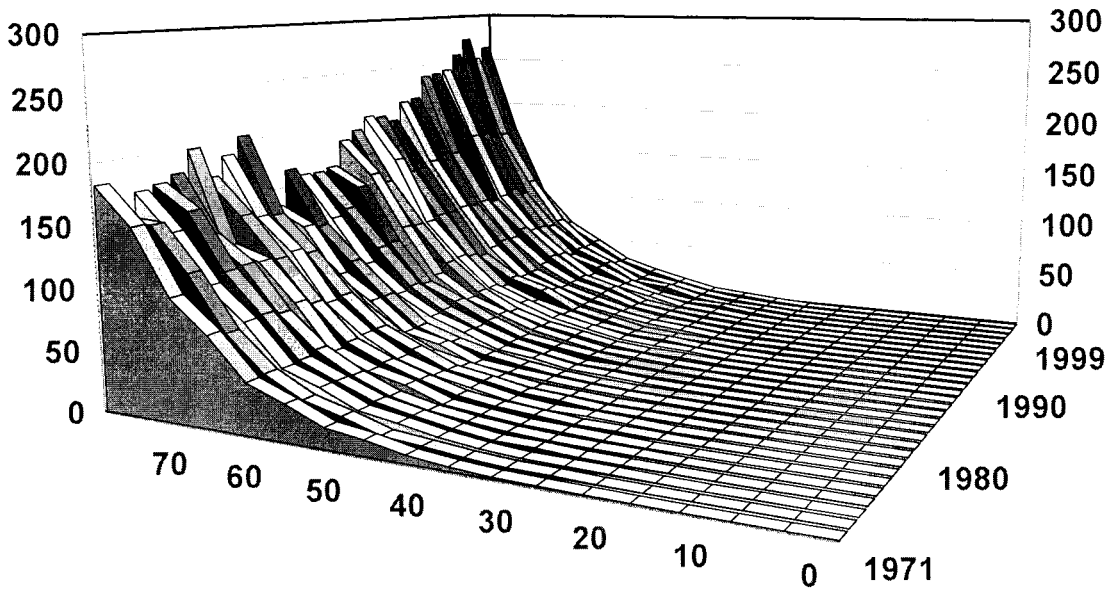
Mortalidad por cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000. Varones. España 1.971-1.999.



Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población.
Elaboración propia.

Figura 19.

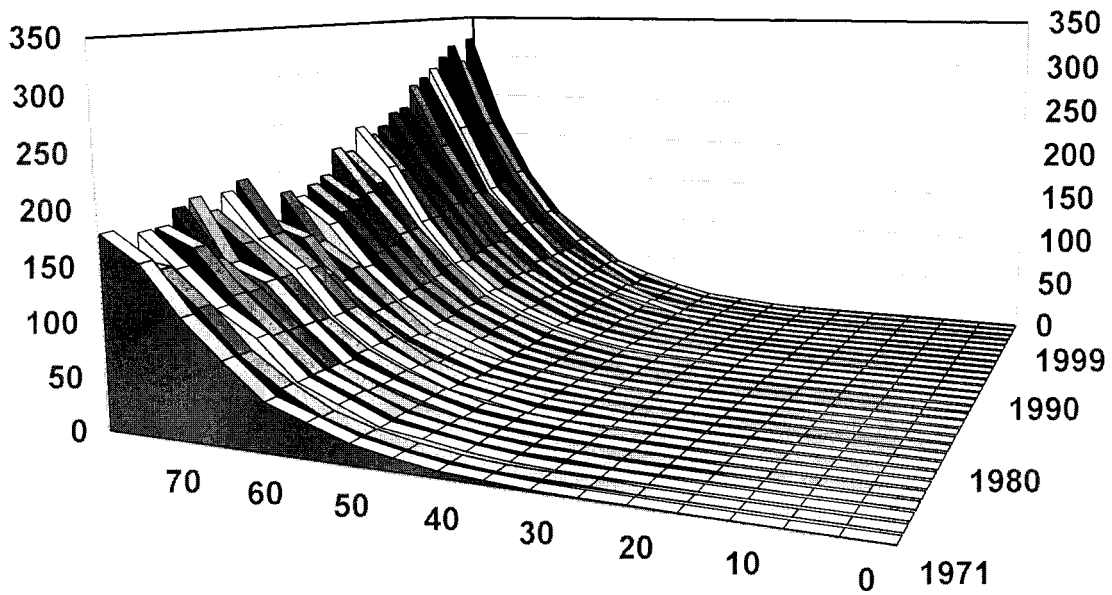
Mortalidad por cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000. Mujeres. España 1.971-1.999.



Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población.
Elaboración propia.

Figura 20.

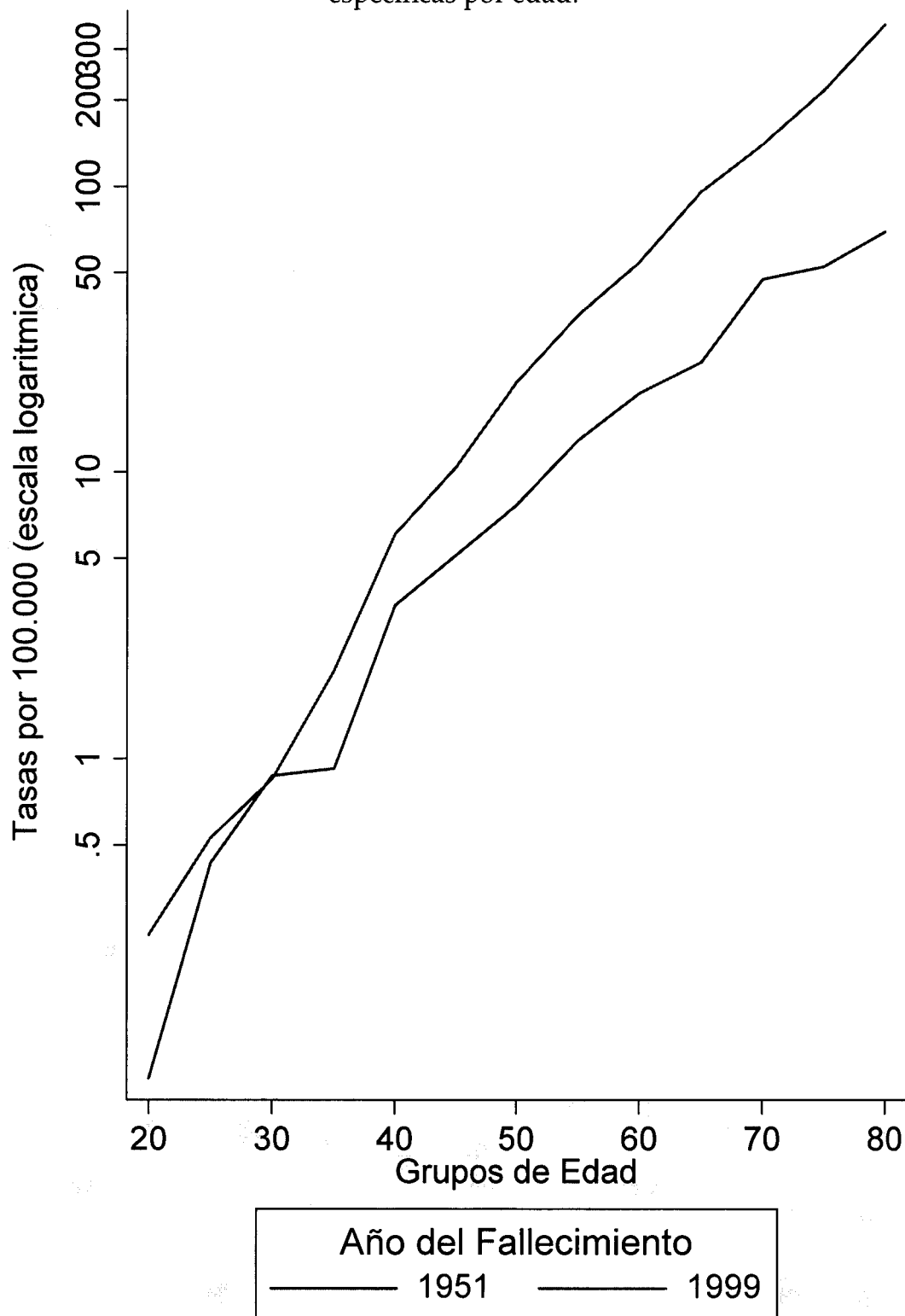
Mortalidad por cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000. Ambos sexos. España 1.971-1.999.



Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población.
Elaboración propia.

Figura 21.

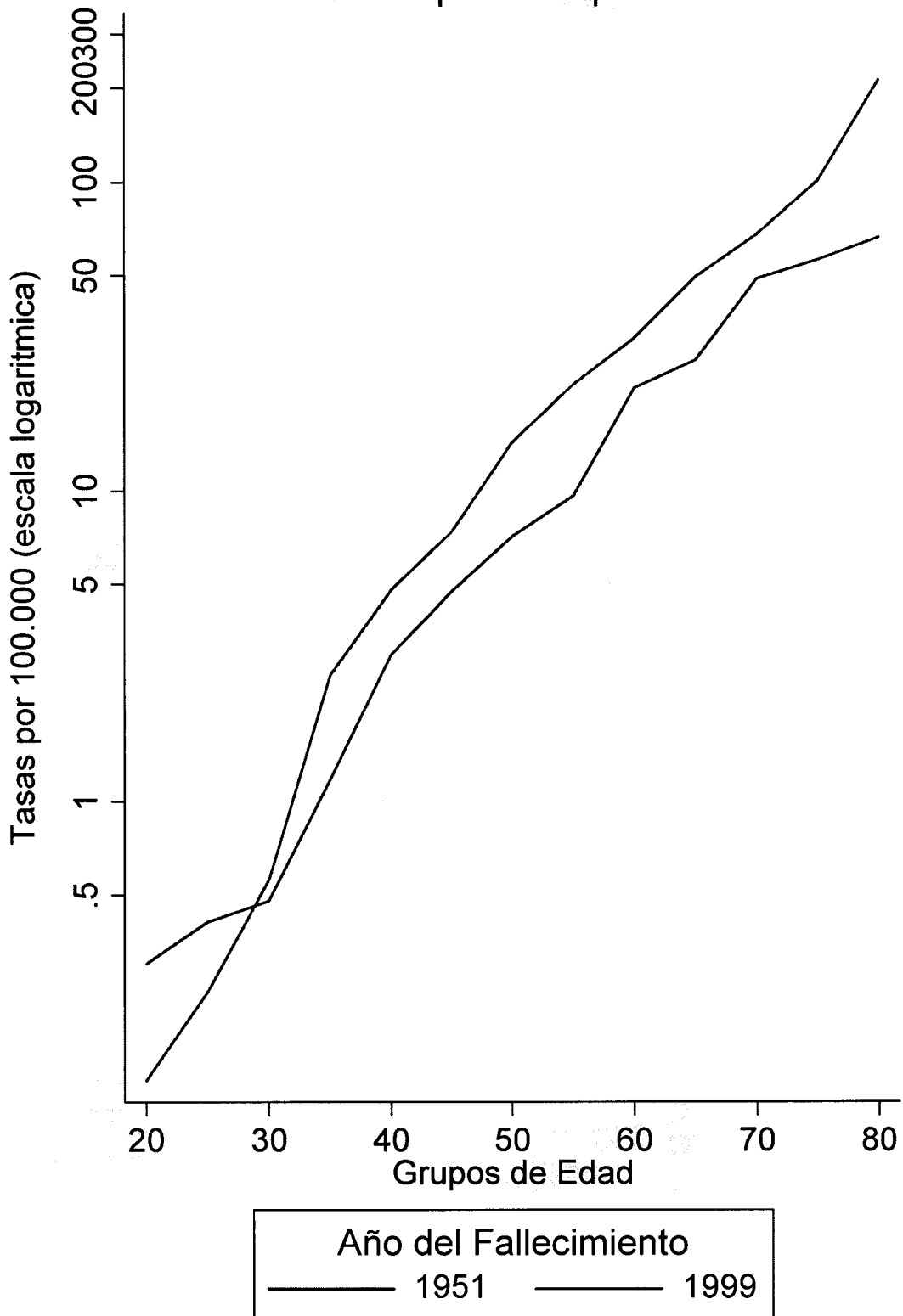
Mortalidad por cáncer colorrectal. Varones. España, 1.951 y 1.999. Tasas específicas por edad.



Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población. Elaboración propia.

Figura 22.

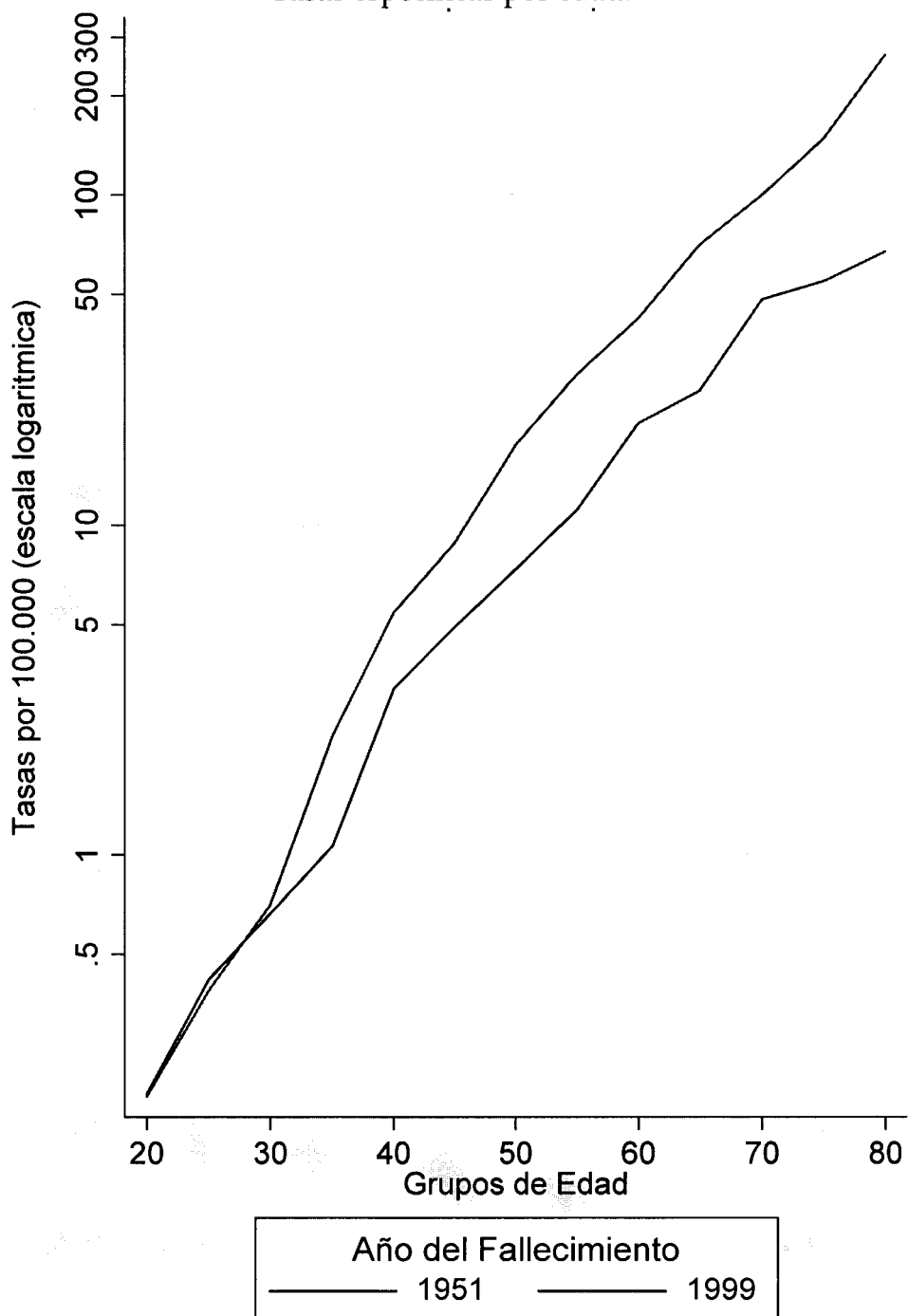
Mortalidad por cáncer colorrectal. Mujeres. España, 1.951 y 1.999. Tasas específicas por edad.



Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población.
Elaboración propia.

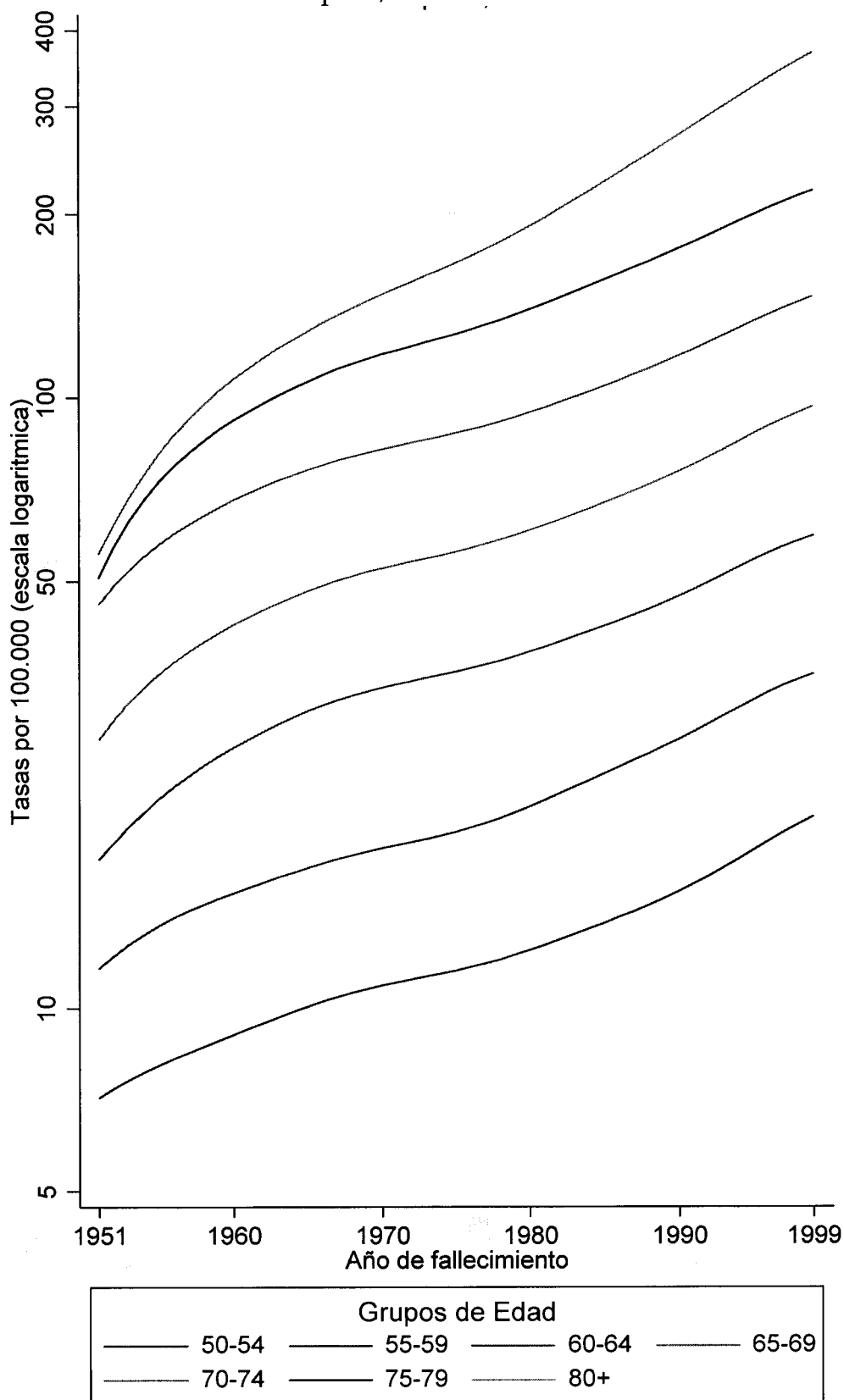
Figura 23.

Mortalidad por cáncer colorrectal. Ambos sexos. España, 1.951 y 1.999.
Tasas específicas por edad.



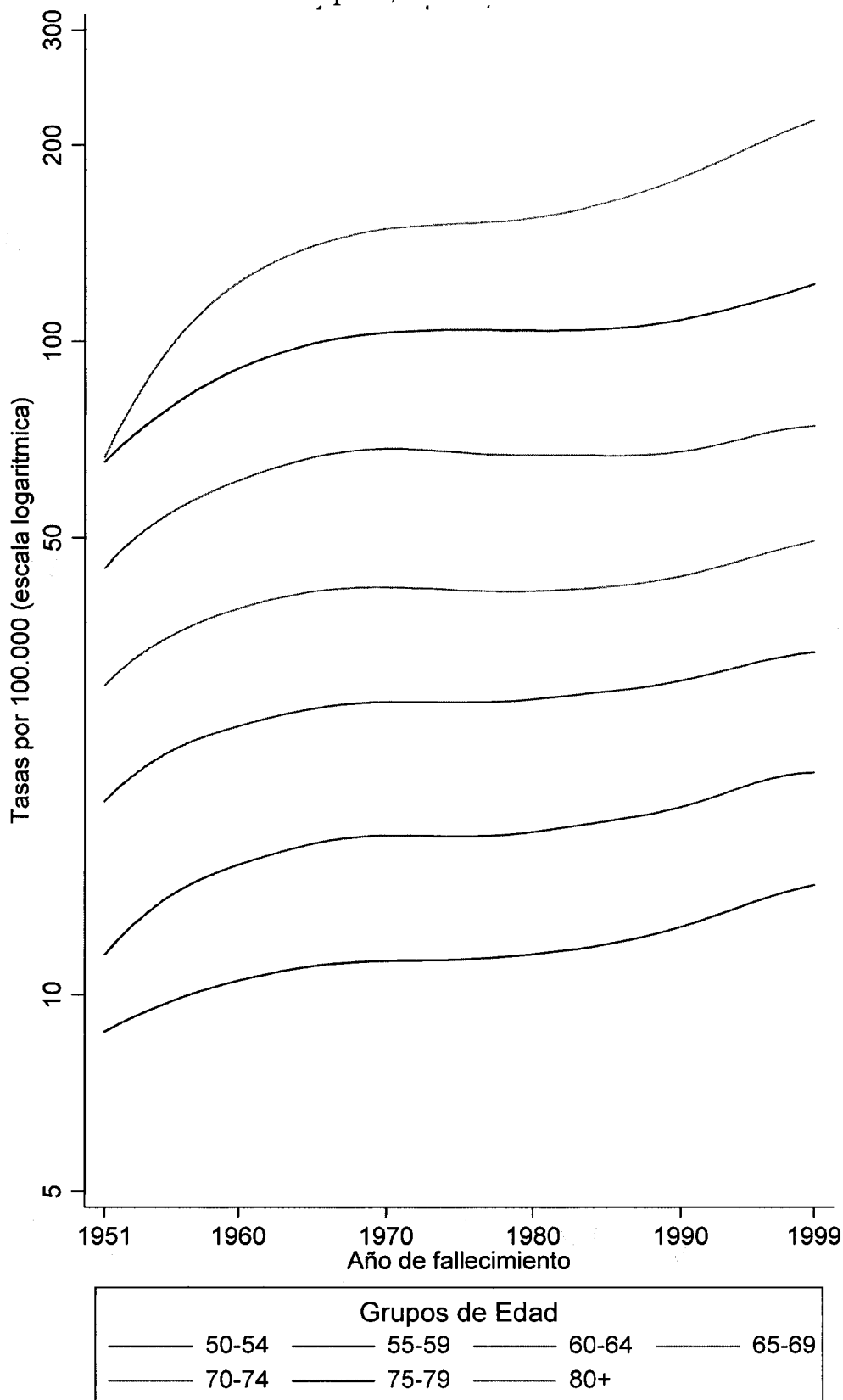
Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población. Elaboración propia.

Figura 24.
Mortalidad por cáncer colorrectal. Varones. Tasas específicas por edad.
España, 1.951-1.999.



Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población. Elaboración propia.

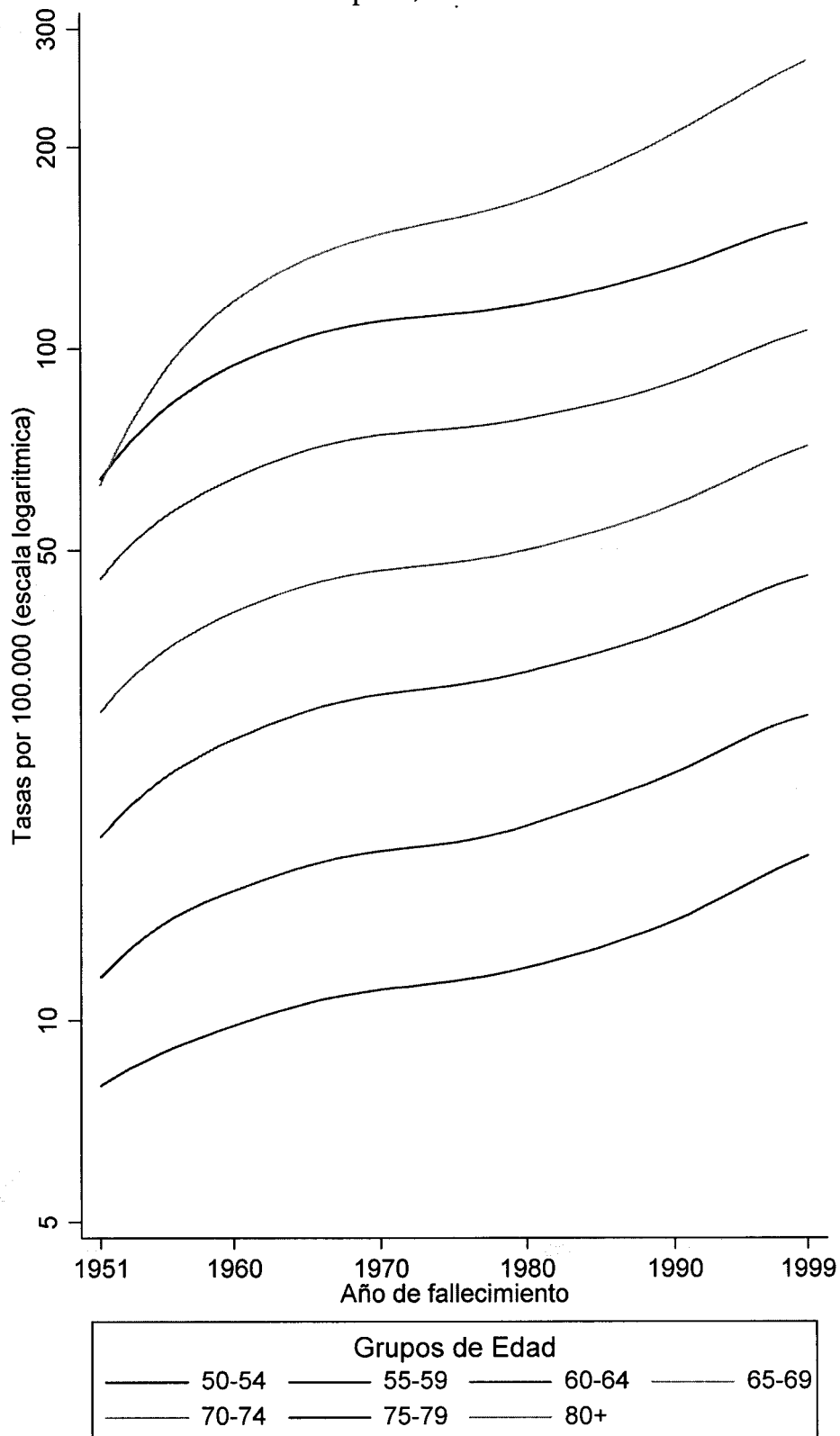
Figura 25.
Mortalidad por cáncer colorrectal. Mujeres. Tasas específicas por edad.
España, 1.951-1.999.



Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población. Elaboración propia.

Figura 26.

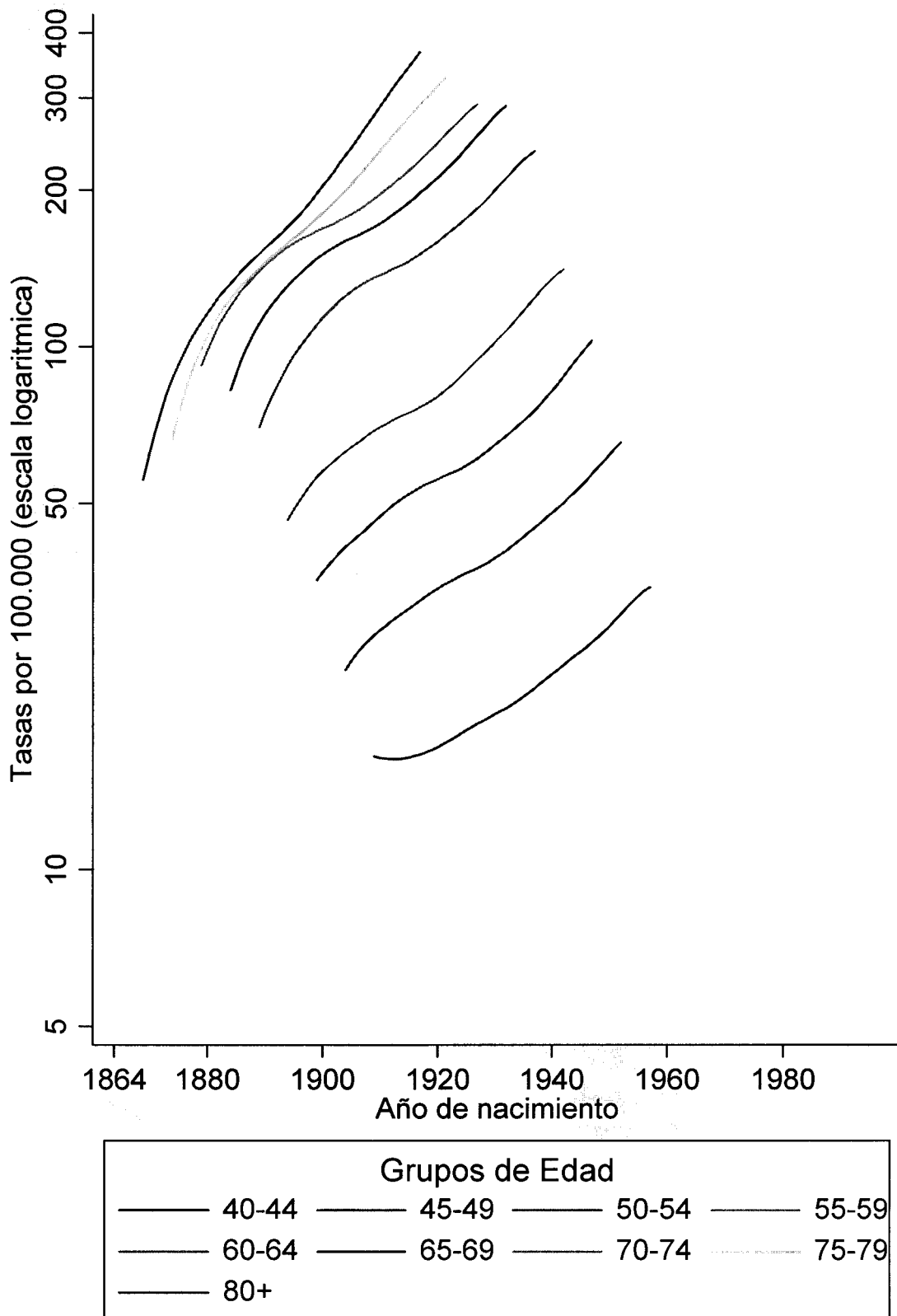
Mortalidad por cáncer colorrectal. Ambos sexos. Tasas específicas por edad. España, 1.951-1.999.



Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población. Elaboración propia.

Figura 27.

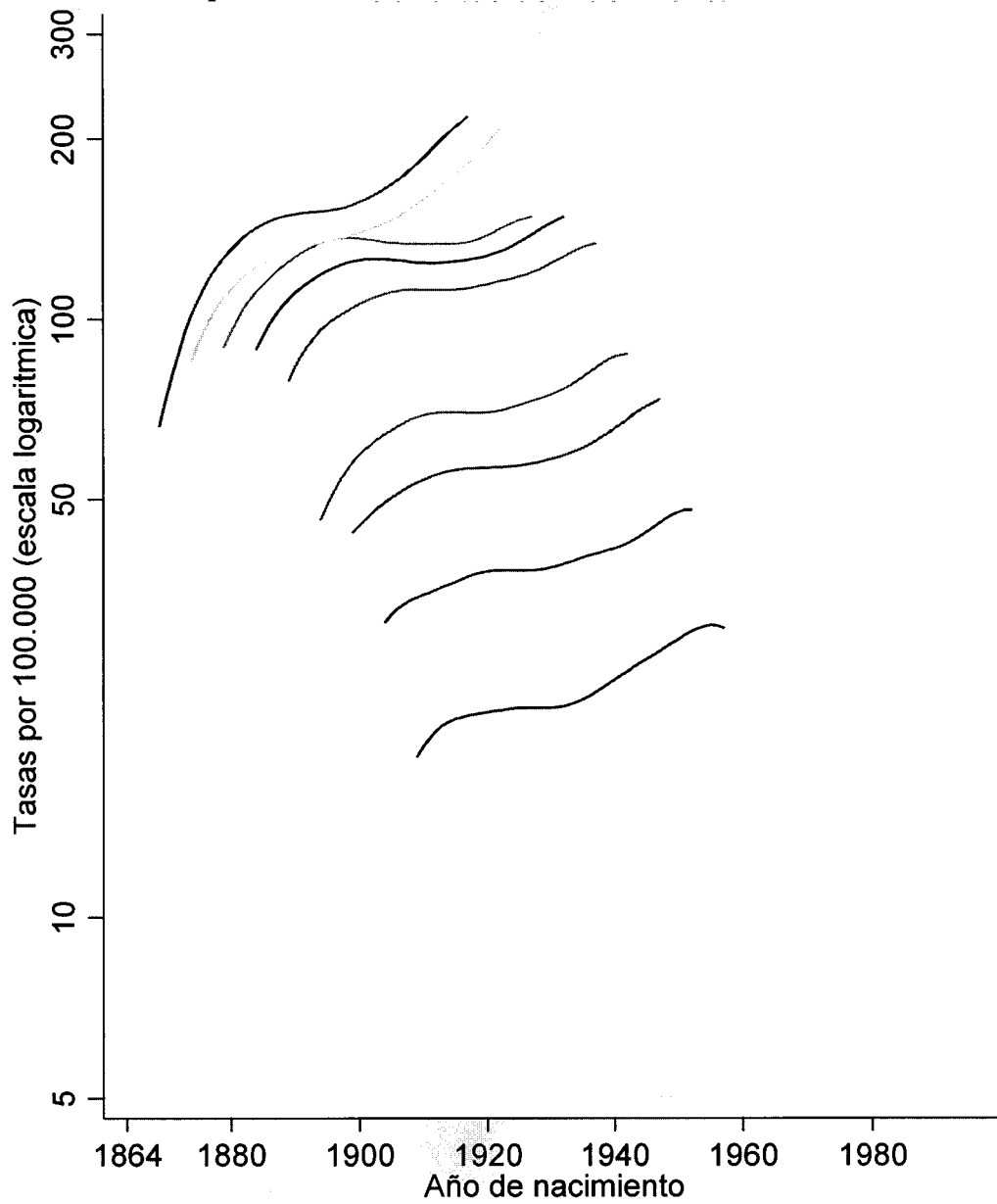
Mortalidad por cáncer colorrectal. Varones. Tasas específicas por edad. España, 1.951-1.999. Cohortes de nacimiento.



Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población. Elaboración propia.

Figura 28.

Mortalidad por cáncer colorrectal. Mujeres. Tasas específicas por edad.
España, 1.951-1.999. Cohortes de nacimiento.

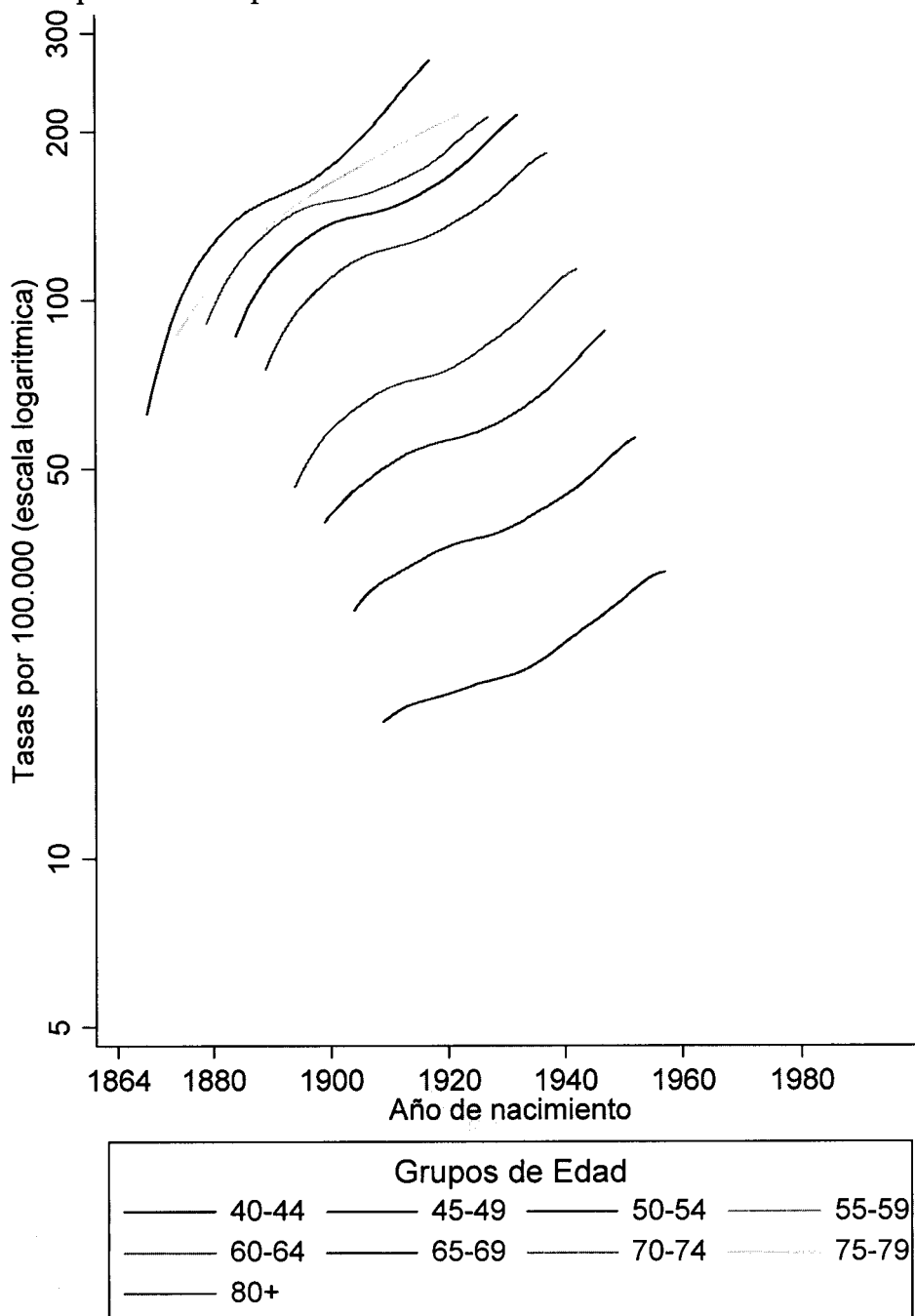


Grupos de Edad			
40-44	45-49	50-54	55-59
60-64	65-69	70-74	75-79
80+			

Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población. Elaboración propia.

Figura 29.

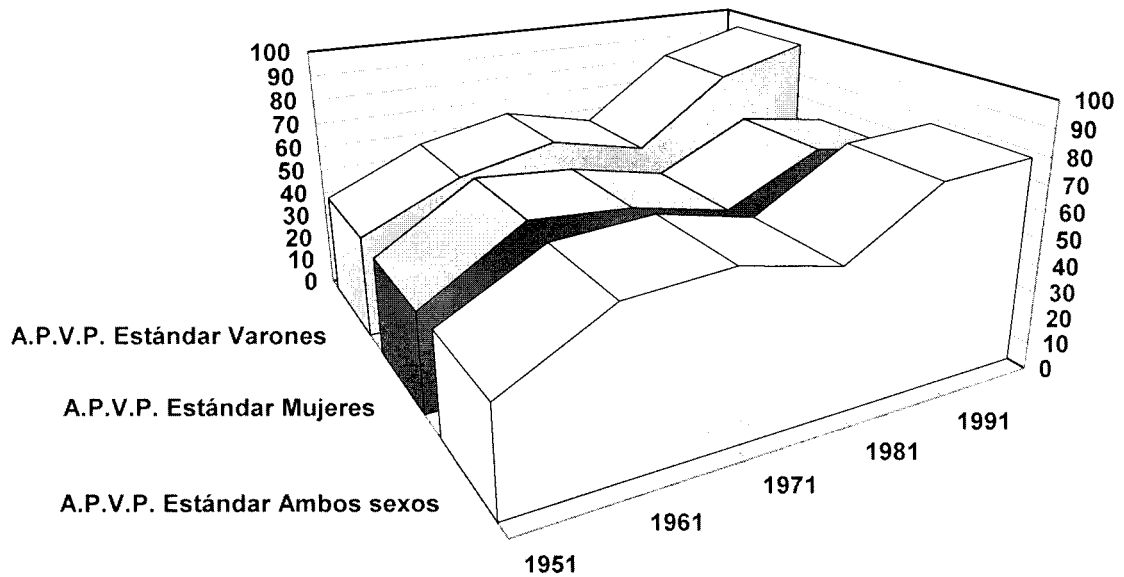
Mortalidad por cáncer colorrectal. Ambos sexos. Tasas específicas por edad. España, 1.951-1.999. Cohortes de nacimiento.



Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población. Elaboración propia.

Figura 30.

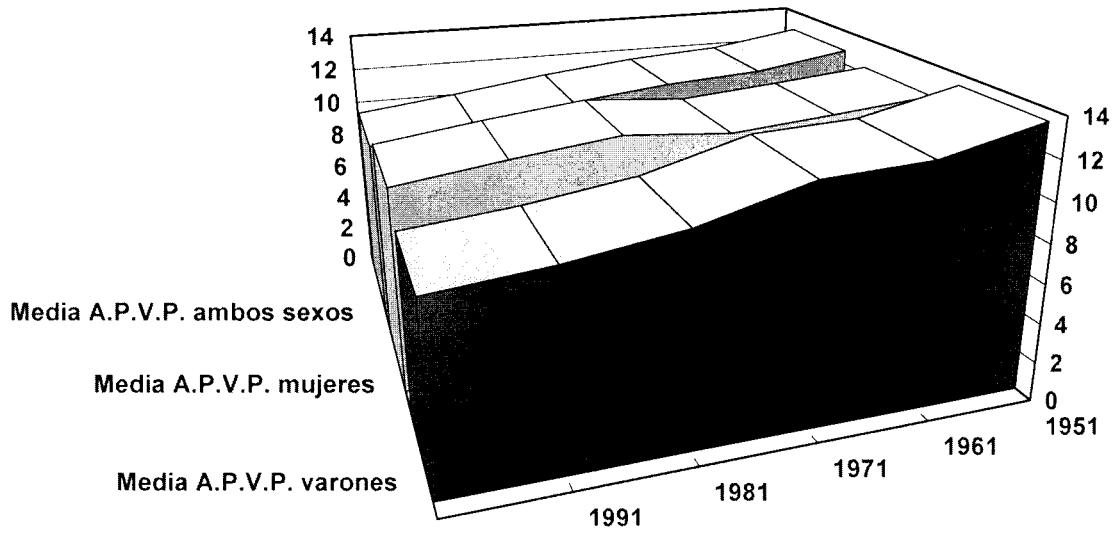
Tasas ajustadas de A.P.V.P. por cáncer colorrectal en varones, mujeres y ambos sexos. España. Periodo comprendido entre 1.951 y 1.999.



Fuente: Movimientos Naturales de la Población y base de datos TEMPUS.
Instituto Nacional de Estadística (I.N.E.). Elaboración propia.

Figura 31.

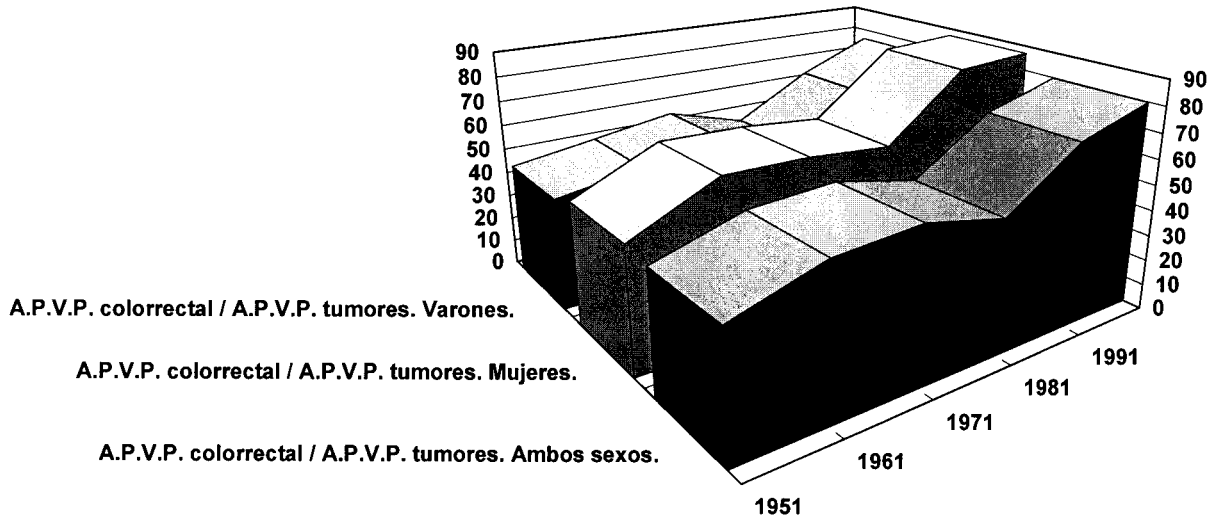
Media de A.P.V.P. por cáncer colorrectal en varones, mujeres y ambos sexos.
España. Periodo comprendido entre 1.951 y 1.999.



Fuente: Movimientos Naturales de la Población y base de datos TEMPUS.
Instituto Nacional de Estadística (I.N.E.). Elaboración propia.

Figura 32.

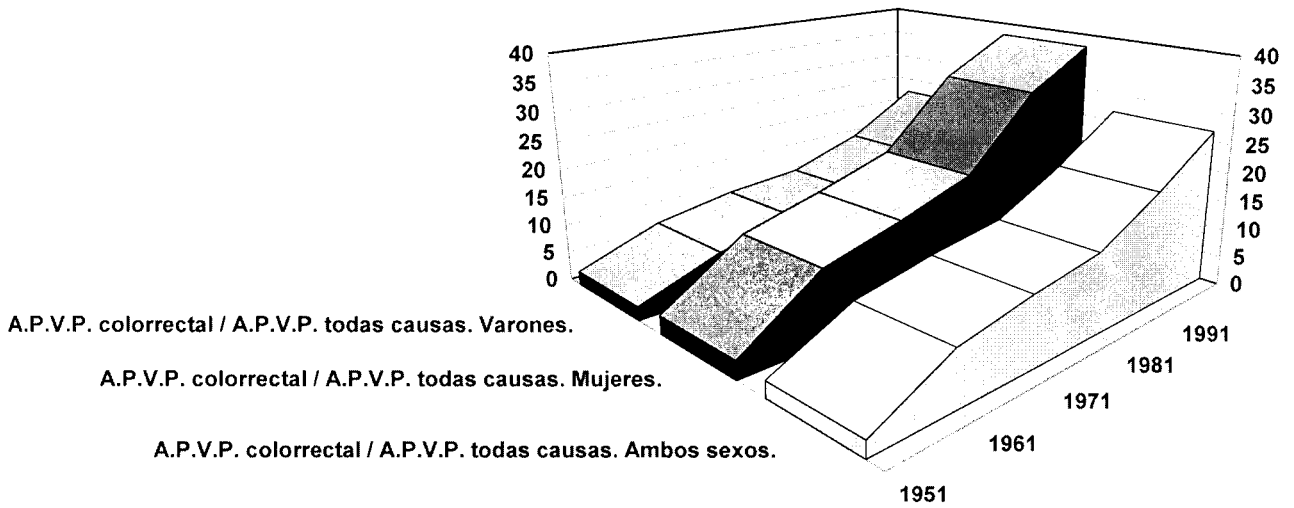
Proporción de A.P.V.P. por cáncer colorrectal en varones, mujeres y ambos sexos respecto a A.P.V.P. por todos los tumores. España. Periodo comprendido entre 1.951 y 1.999.



Fuente: Movimientos Naturales de la Población y base de datos TEMPUS. Instituto Nacional de Estadística (I.N.E.). Elaboración propia.

Figura 33.

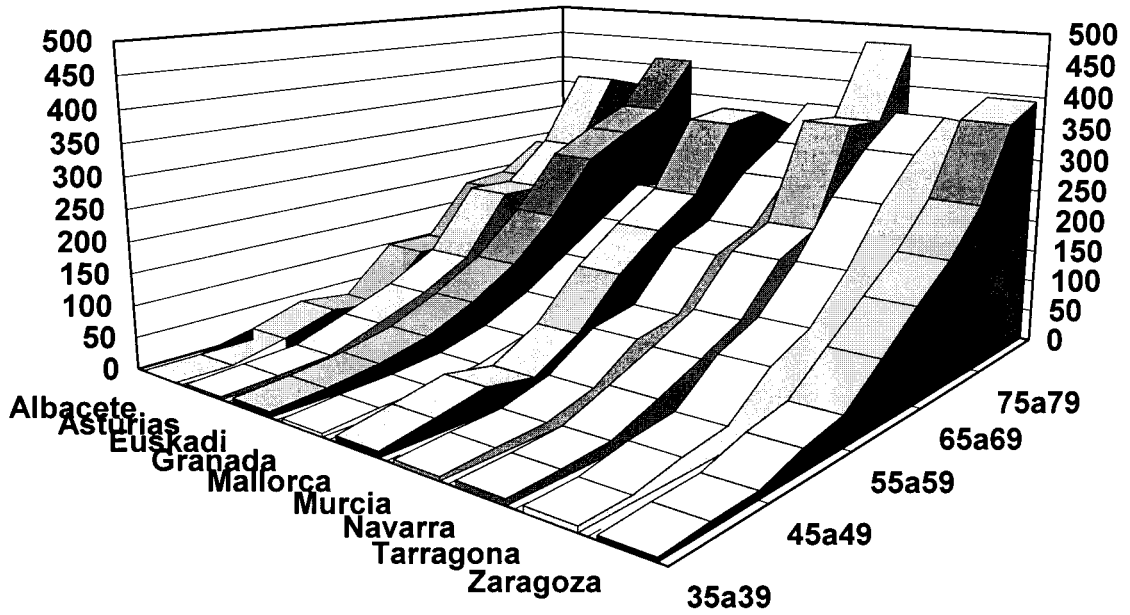
Proporción de A.P.V.P. por cáncer colorrectal en varones, mujeres y la población total respecto a A.P.V.P. por todas las causas. España. Periodo comprendido entre 1.951 y 1.999.



Fuente: Movimientos Naturales de la Población y base de datos TEMPUS. Instituto Nacional de Estadística (I.N.E.). Elaboración propia.

Figura 34.

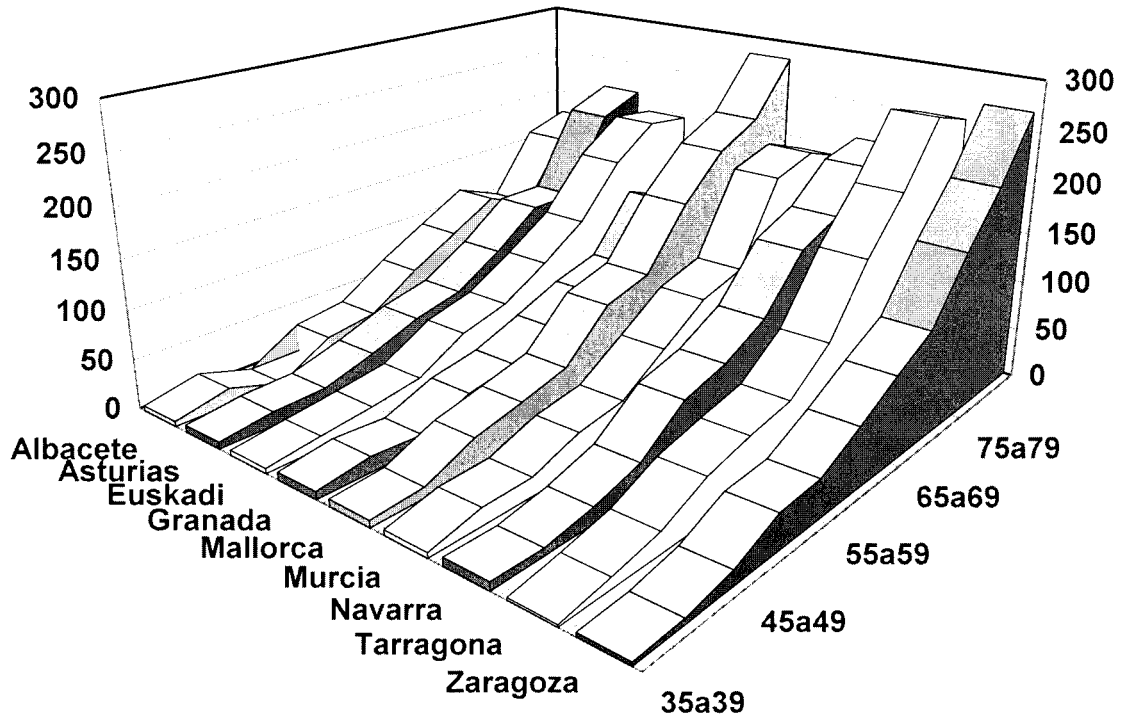
Incidencia de cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000. Varones. Registros de Cáncer de España.



Fuente: IARC. Cancer Incidence in Five Continents Vol. VII. Elaboración propia.

Figura 35.

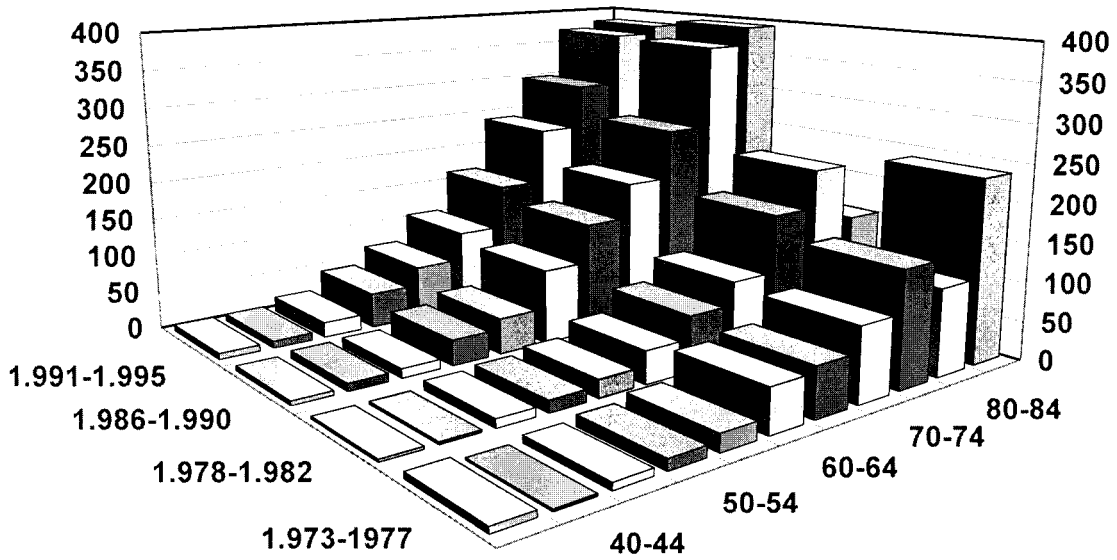
Incidencia de cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000. Mujeres. Registros de Cáncer de España.



Fuente: IARC. Cancer Incidence in Five Continents Vol. VII. Elaboración propia.

Figura 36.

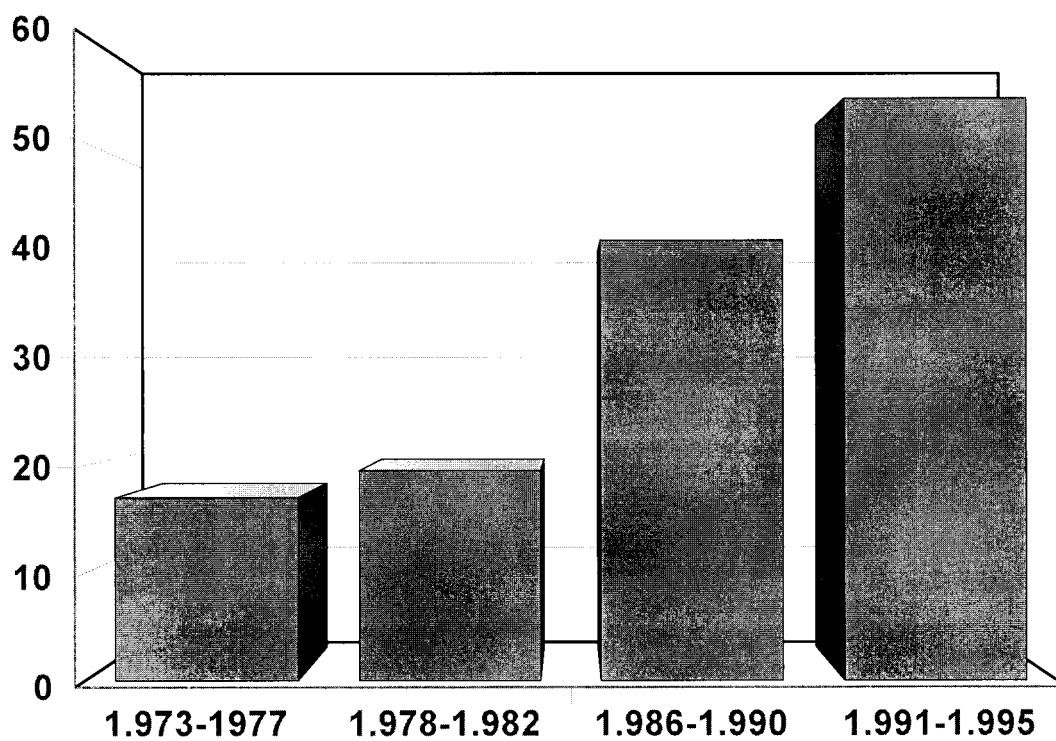
Incidenia de cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000. Varones. Registros de Cáncer de Zaragoza. Periodo 1.973-1.995.



Fuente: Diversas publicaciones del Registro de Cáncer de Zaragoza.
Elaboración propia.

Figura 37.

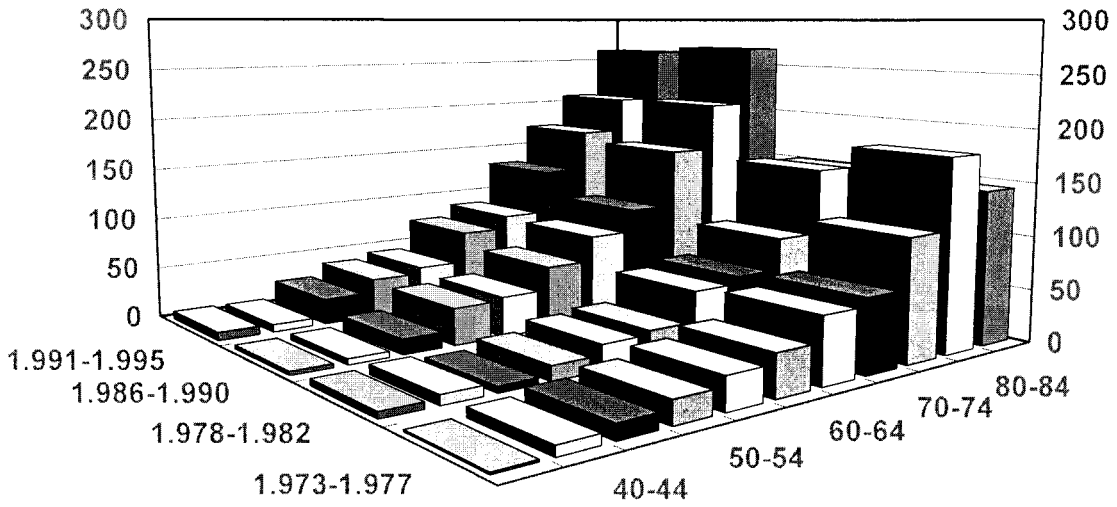
Incidencia de cáncer colorrectal. Tasas crudas por 100.000. Varones. Registros de Cáncer de Zaragoza. Periodo 1.973-1.995.



Fuente: Diversas publicaciones del Registro de Cáncer de Zaragoza.
Elaboración propia.

Figura 38.

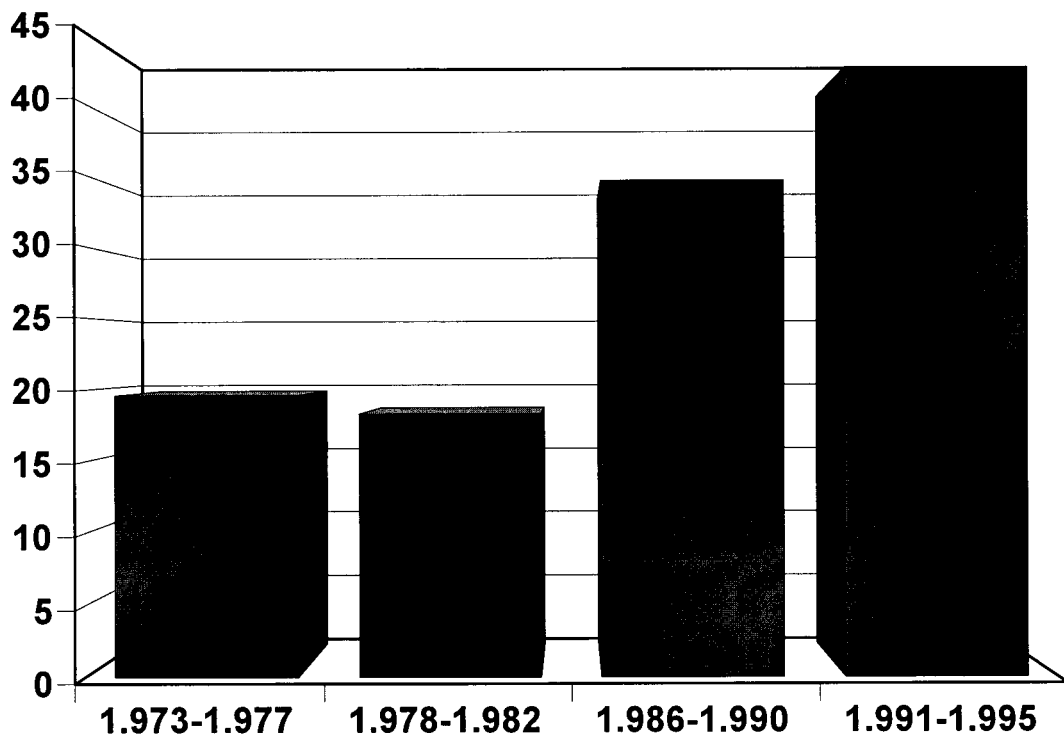
Incidencia de cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000. Mujeres. Registros de Cáncer de Zaragoza. Periodo 1.973-1.995.



Fuente: Diversas publicaciones del Registro de Cáncer de Zaragoza.
Elaboración propia.

Figura 39.

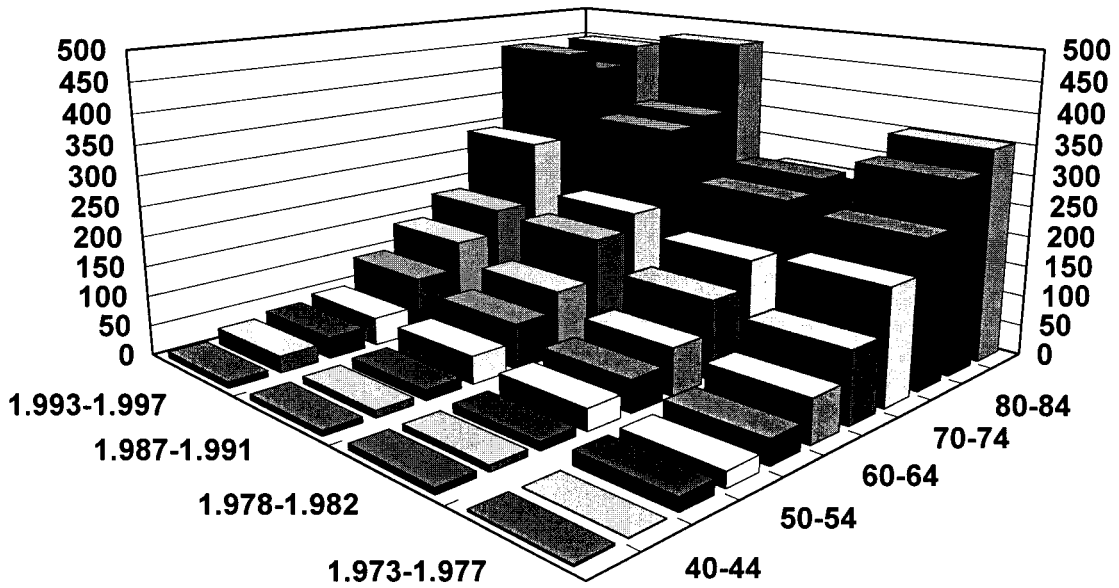
Incidencia de cáncer colorrectal. Tasas crudas por 100.000. Mujeres. Registros de Cáncer de Zaragoza. Periodo 1.973-1.995.



Fuente: Diversas publicaciones del Registro de Cáncer de Zaragoza.
Elaboración propia.

Figura 40.

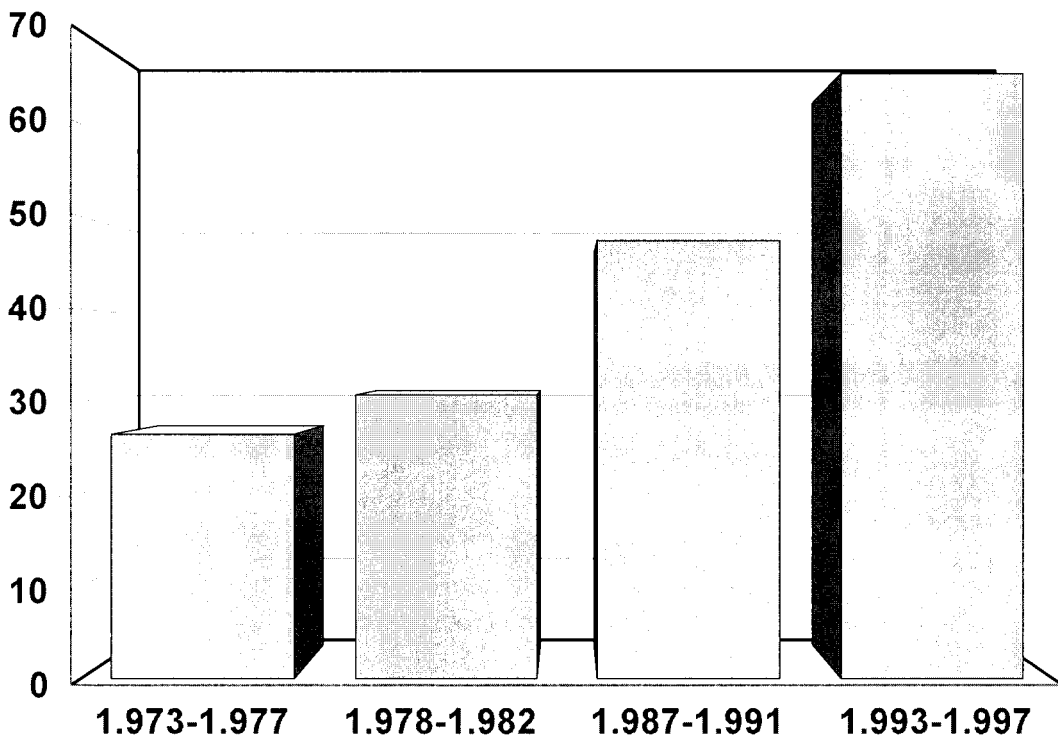
Incidencia de cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000. Varones. Registros de Cáncer de Navarra. Periodo 1.973-1.997.



Fuente: Diversas publicaciones del Registro de Cáncer de Navarra. Elaboración propia.

Figura 41.

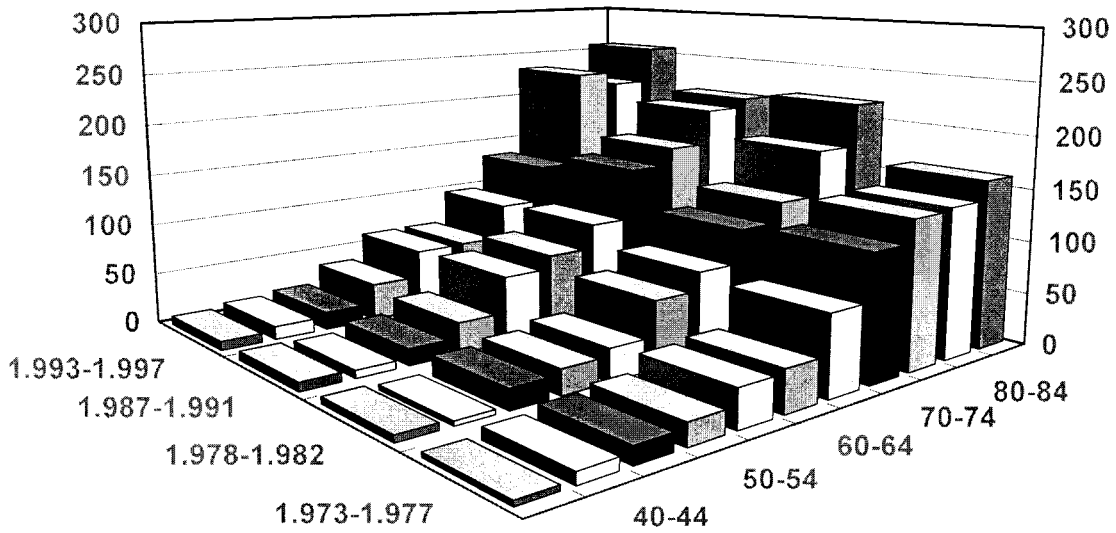
Incidencia de cáncer colorrectal. Tasas crudas por 100.000. Varones. Registros de Cáncer de Navarra. Periodo 1.973-1.997.



Fuente: Diversas publicaciones del Registro de Cáncer de Navarra. Elaboración propia.

Figura 42.

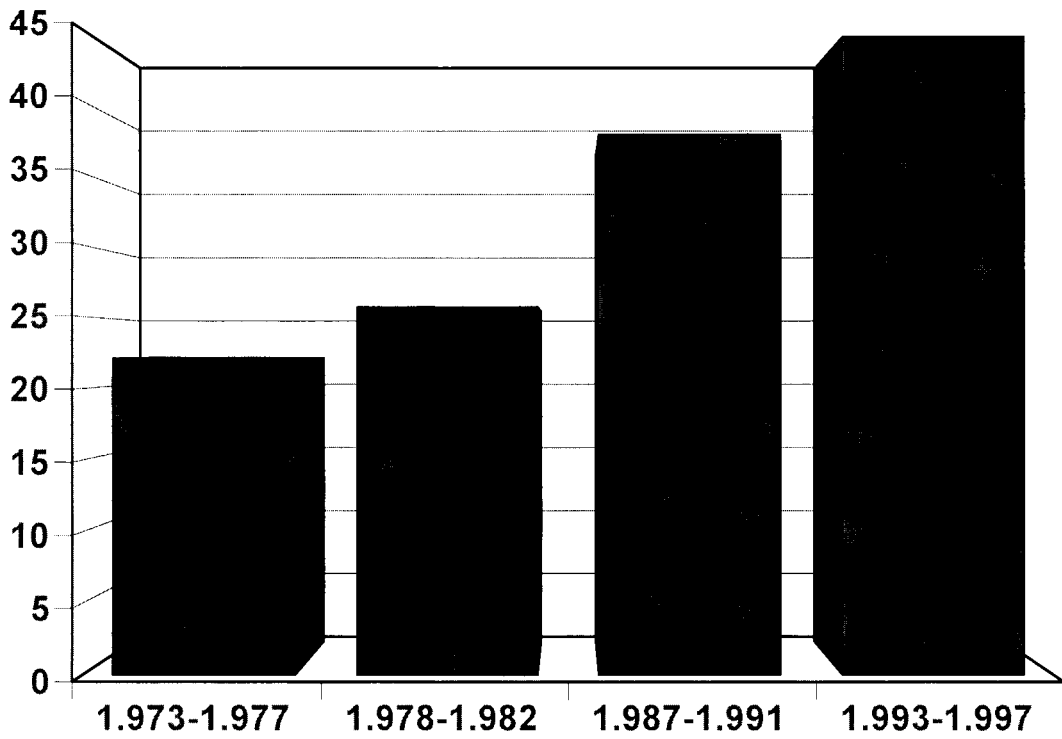
Incidencia de cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000. Mujeres. Registros de Cáncer de Navarra. Periodo 1.973-1.997.



Fuente: Diversas publicaciones del Registro de Cáncer de Navarra. Elaboración propia.

Figura 43.

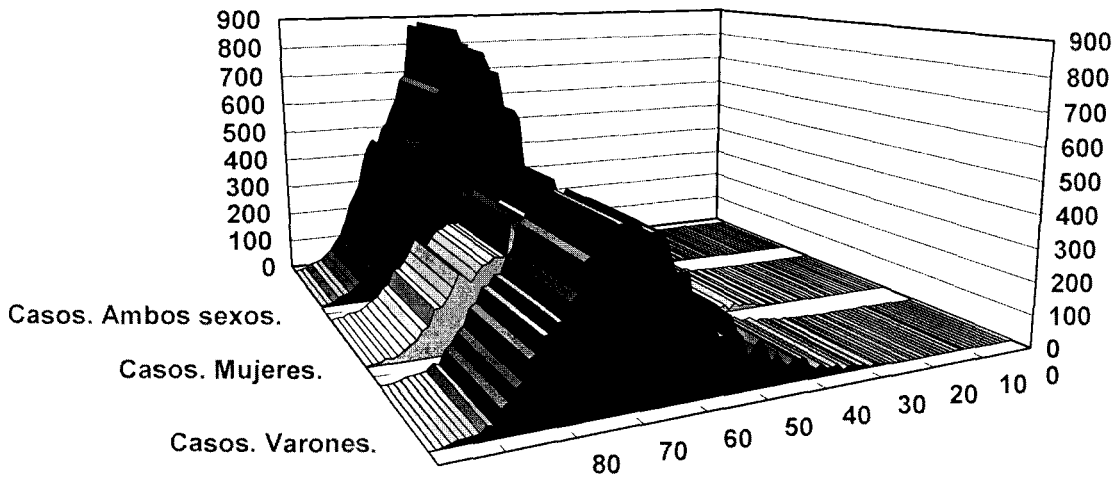
Incidenca de cáncer colorrectal. Tasas crudas por 100.000. Mujeres. Registros de Cáncer de Navarra. Perodo 1.973-1.997.



Fuente: Diversas publicaciones del Registro de Cáncer de Navarra. Elaboración propia

Figura 44.

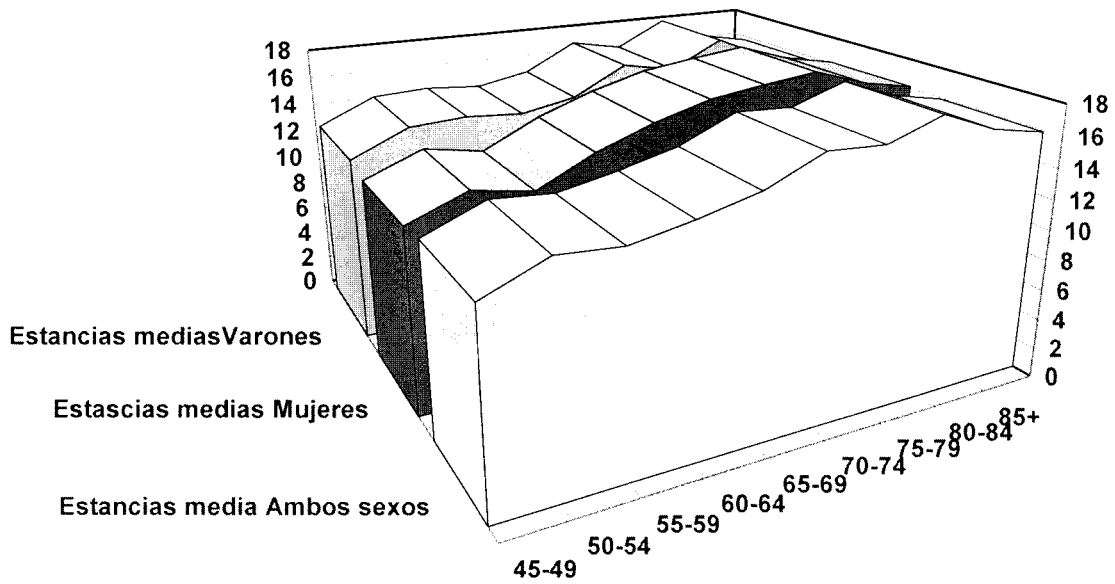
Ingresos por cáncer colorrectal. Varones, mujeres y ambos sexos. España.
C.M.B.D. Por edades. 1.999.



Fuente: Ministerio de Sanidad y Consumo. C.M.B.D.

Figura 45.

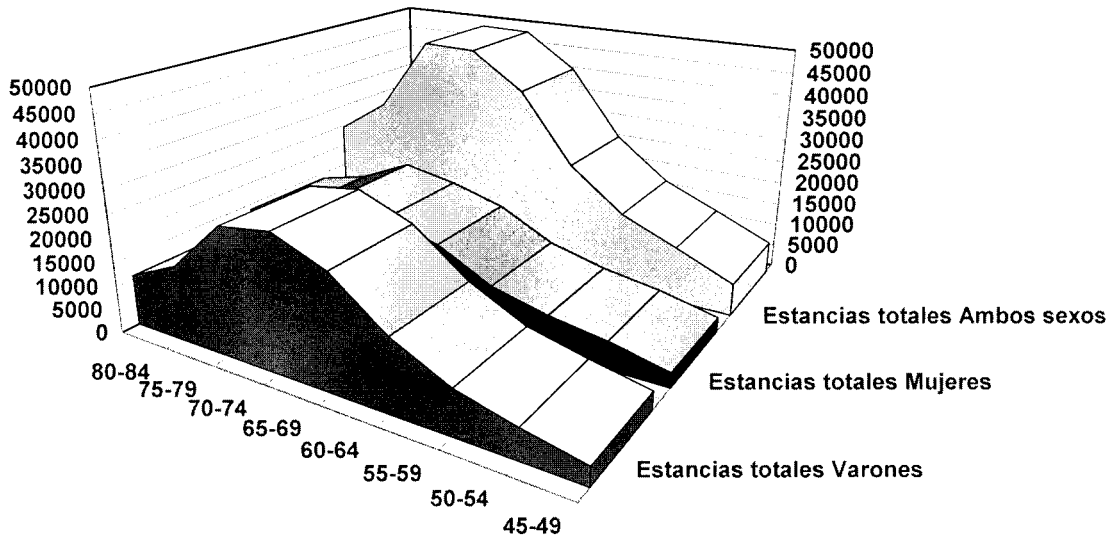
Estancias medias por cáncer colorrectal. Varones, mujeres y ambos sexos.
España. C.M.B.D. Por grupos de edad. 1.999.



Fuente: Ministerio de Sanidad y Consumo. C.M.B.D.

Figura 46.

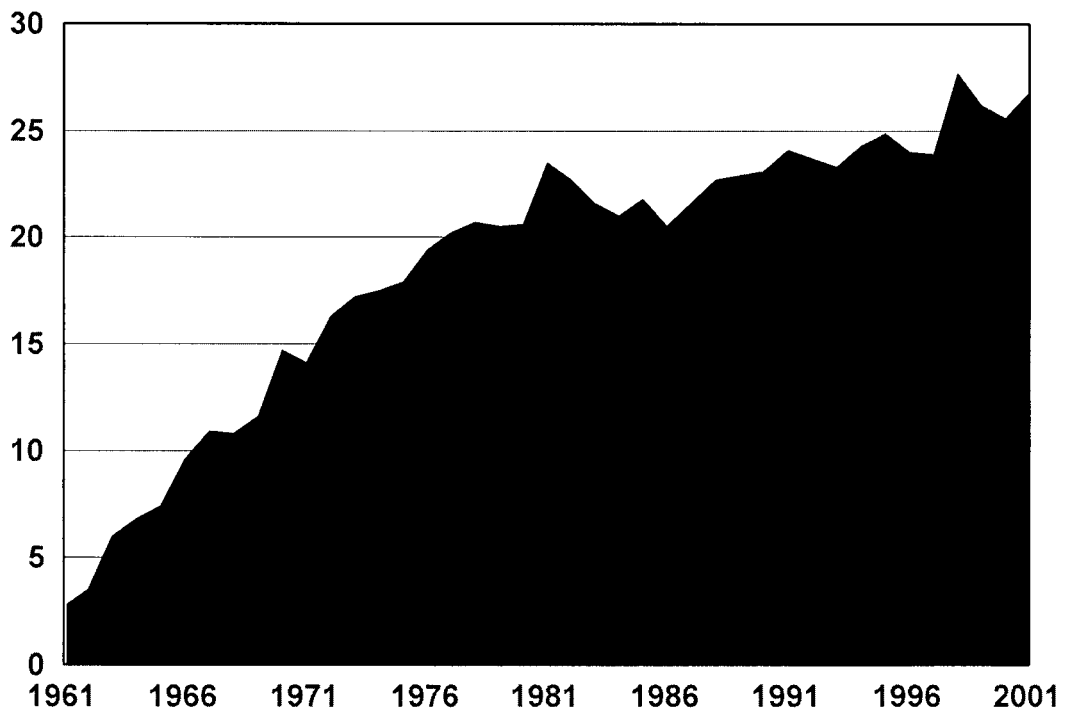
Estancias totales por cáncer colorrectal. Varones, mujeres y ambos sexos.
España. C.M.B.D. Por grupos de edad. 1.999.



Fuente: Ministerio de Sanidad y Consumo. C.M.B.D.

Figura 47.

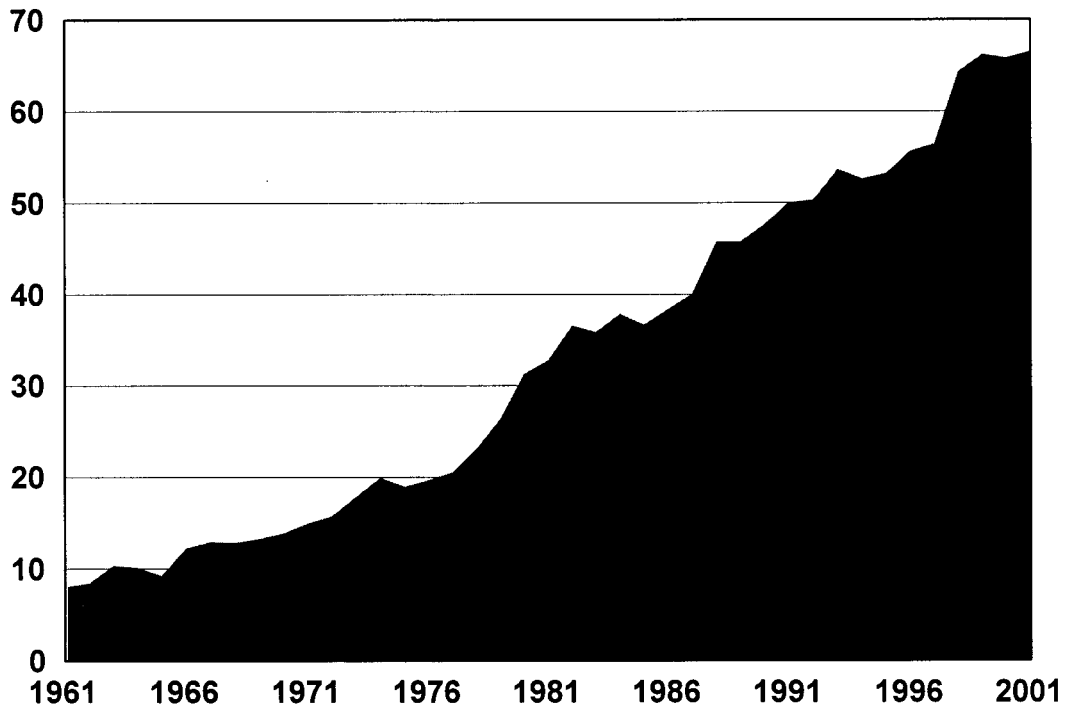
Consumo medio de carne de ave en Kilogramos por persona y año. España.
Periodo 1.961-2.001.



Fuente: FAO. Elaboración propia.

Figura 48.

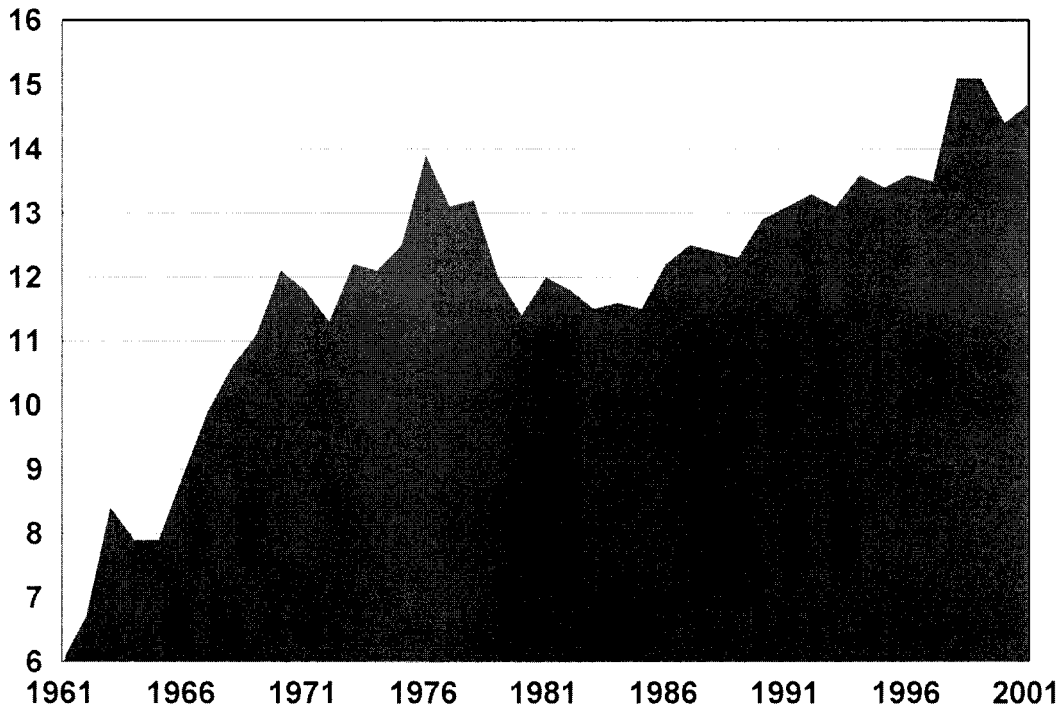
Consumo medio de carne de cerdo en Kilogramos por persona y año. España.
Periodo 1.961-2.001.



Fuente: FAO. Elaboración propia.

Figura 49.

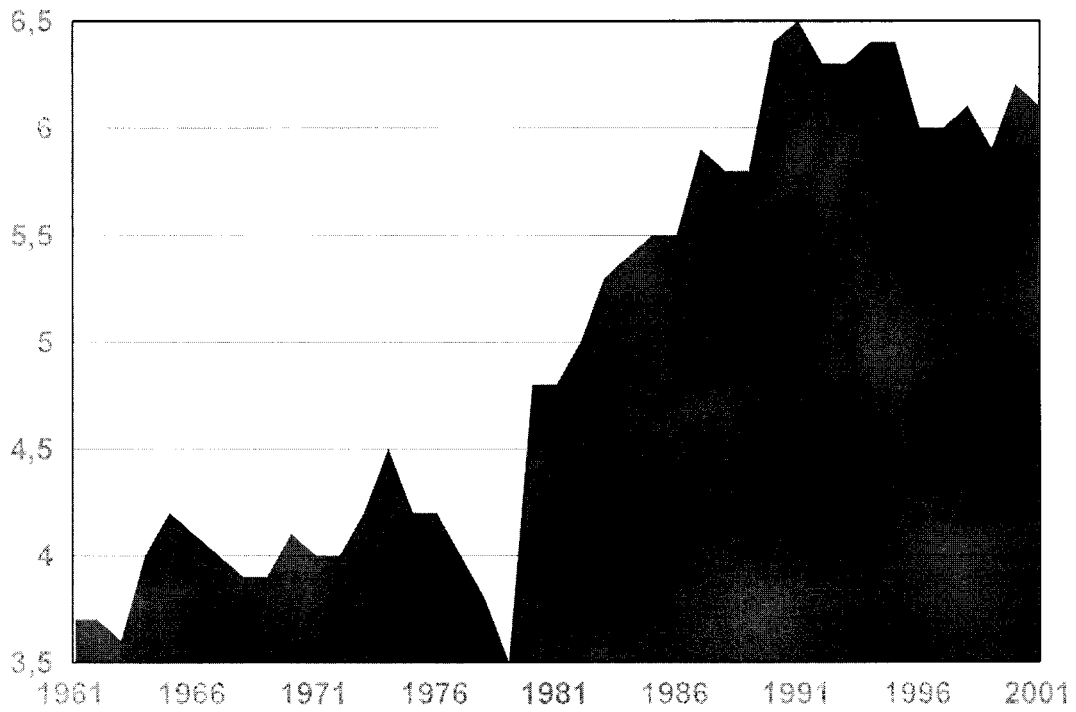
Consumo medio de carne de ternera en Kilogramos por persona y año. España.
Periodo 1.961-2.001.



Fuente: FAO. Elaboración propia.

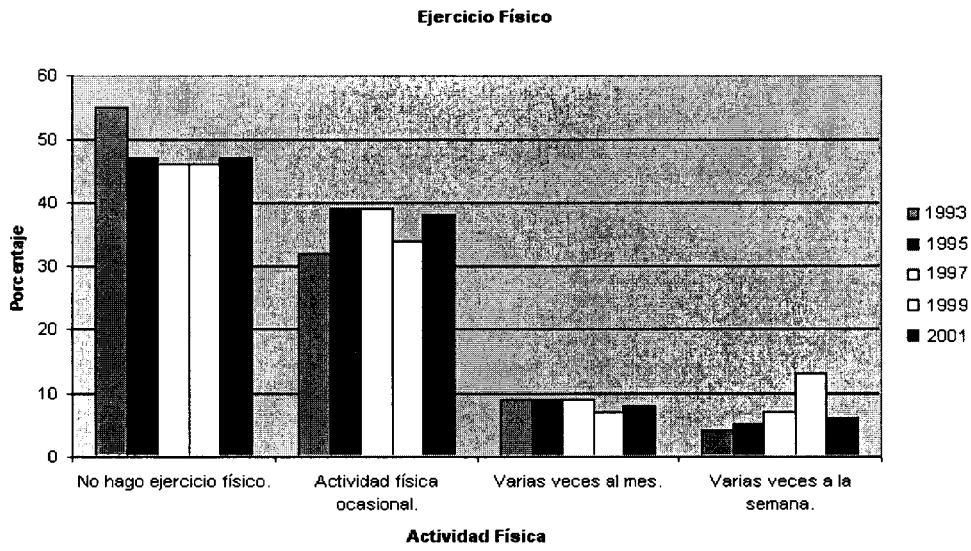
Figura 50.

Consumo medio de carne de ovino y caprino en Kilogramos por persona y año.
España. Periodo 1.961-2.001.



Fuente: FAO. Elaboración propia.

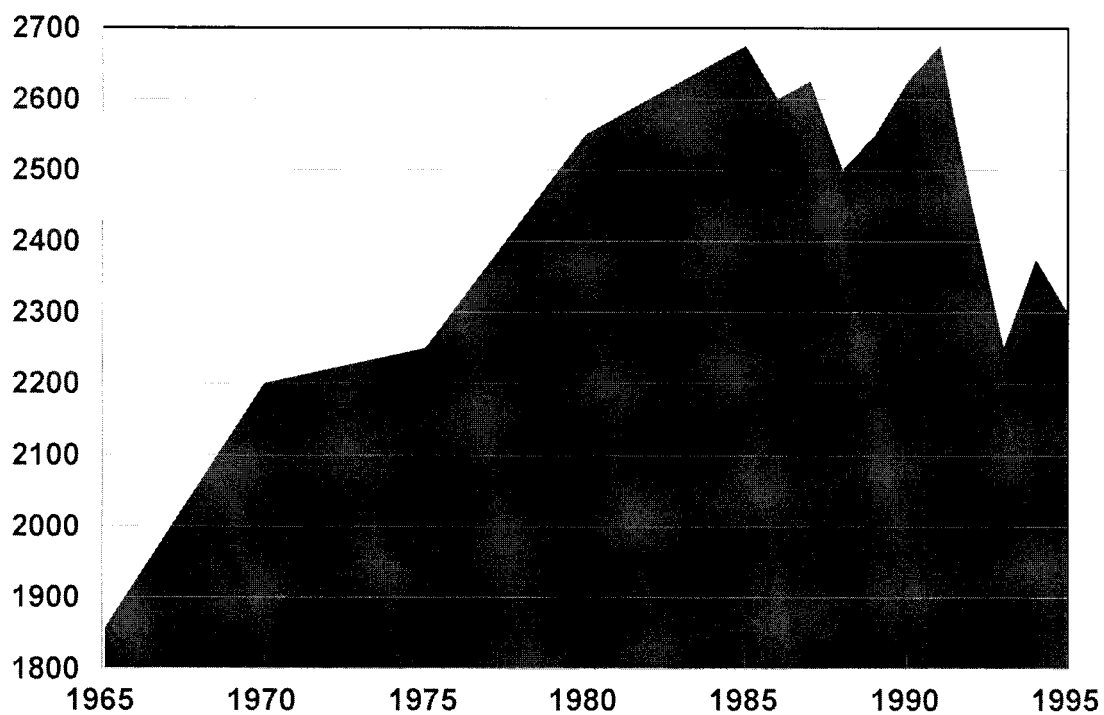
Figura 51.



Fuente: Encuesta Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo.
Elaboración propia.

Figura 52.

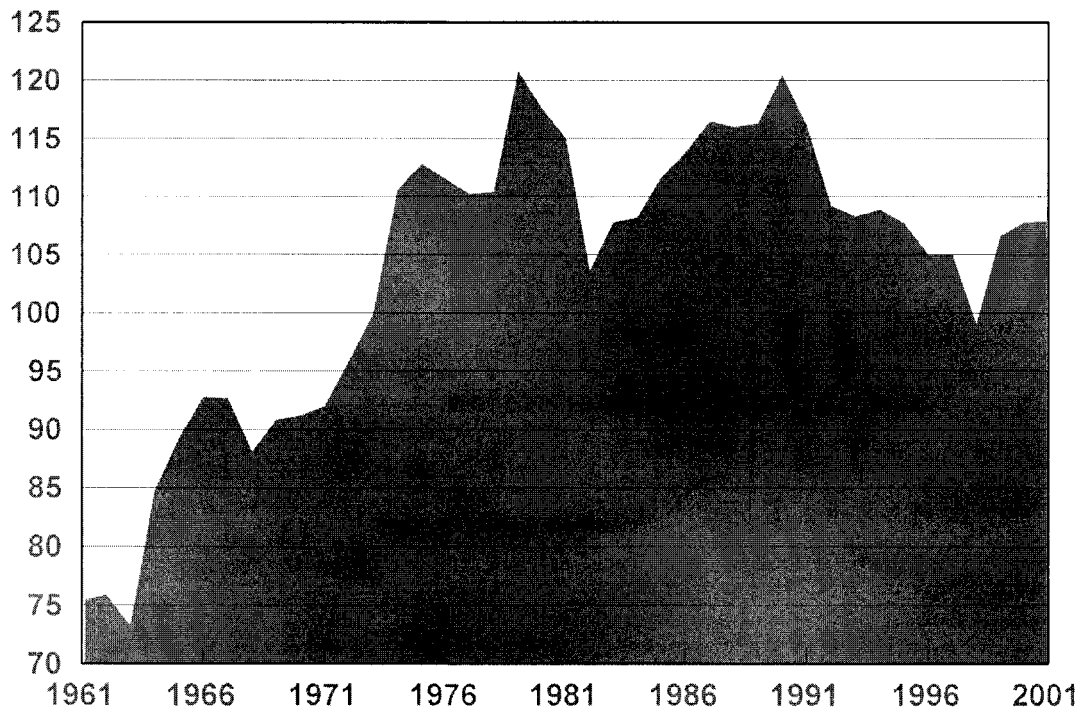
Consumo medio de cigarrillos por habitante de 15 años o más y año. España.
Periodo 1.965-1.995.



Fuente: Ministerio de Sanidad y Consumo. Elaboración propia.

Figura 53.

Consumo medio de alcohol en kilogramos por persona y año. España. Periodo 1.961-2.001.



Fuente: FAO. Elaboración propia.

9. TABLAS.

Tabla 1.

Mortalidad proporcional por cáncer colorrectal respecto a todos los tumores. Varones, mujeres y ambos sexos. España 1.951-1.999.

Año	Mortalidad proporcional cáncer colorrectal / tumores.	Mortalidad proporcional cáncer colorrectal / tumores.	Mortalidad proporcional cáncer colorrectal / tumores.
	Varones (%)	Mujeres (%)	Ambos sexos (%)
1.951	5,11	6,87	5,99
1.952	5,03	7,58	6,32
1.953	4,90	7,45	6,16
1.954	5,13	8,03	6,58
1.955	5,96	8,42	7,19
1.956	5,55	8,56	7,04
1.957	5,71	8,94	7,29
1.958	5,88	8,82	7,30
1.959	5,74	8,46	7,05
1.960	6,67	9,50	8,03
1.961	6,55	10,31	8,33
1.962	6,52	10,78	8,54
1.963	6,63	10,36	8,37
1.964	6,79	10,38	8,47
1.965	6,91	10,02	8,36
1.966	6,23	9,99	7,97
1.967	6,32	10,34	8,20
1.968	6,92	10,27	8,45
1.969	7,26	10,83	8,88
1.970	6,50	10,53	8,34
1.971	7,06	10,70	8,69
1.972	6,98	10,85	8,72
1.973	7,54	11,00	9,09
1.974	7,60	11,62	9,39
1.975	7,36	11,43	9,14
1.976	7,33	11,48	9,12
1.977	7,63	11,95	9,48
1.978	7,55	11,79	9,35
1.979	7,49	12,19	9,45
1.980	6,63	9,37	7,77
1.981	6,64	9,49	7,80
1.982	6,54	9,78	7,86
1.983	6,94	10,05	8,19
1.984	7,07	10,30	8,36

1.985	7,23	10,88	8,68
1.986	7,47	11,59	9,11
1.987	7,81	11,66	9,33
1.988	8,19	12,40	9,86
1.989	7,93	11,96	9,50
1.990	8,63	12,18	10,00
1.991	8,81	12,61	10,28
1.992	8,83	12,87	10,38
1.993	9,52	13,21	10,93
1.994	9,53	13,72	11,13
1.995	9,92	13,59	11,31
1.996	10,14	14,17	11,67
1.997	10,13	14,30	11,70
1.998	10,57	14,35	11,99
1.999	10,66	14,12	11,95

Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población.
Elaboración propia.

Tabla 2.

Mortalidad proporcional por cáncer colorrectal respecto a todas las causas. Varones, mujeres y ambos sexos. España 1.951-1.999.

Año	Mortalidad proporcional cáncer colorrectal / todas las causas	Mortalidad proporcional cáncer colorrectal / todas las causas	Mortalidad proporcional cáncer colorrectal / todas las causas
	Varones (%)	Mujeres (%)	Ambos sexos (%)
1.951	0,39	0,54	0,47
1.952	0,48	0,75	0,61
1.953	0,49	0,73	0,61
1.954	0,55	0,87	0,71
1.955	0,65	0,92	0,79
1.956	0,60	0,92	0,76
1.957	0,63	0,97	0,80
1.958	0,74	1,06	0,90
1.959	0,73	1,03	0,88
1.960	0,94	1,27	1,10
1.961	0,99	1,44	1,21
1.962	0,98	1,50	1,23
1.963	1,00	1,44	1,22
1.964	1,08	1,55	1,31
1.965	1,11	1,49	1,30
1.966	1,02	1,49	1,25
1.967	1,06	1,63	1,33
1.968	1,16	1,53	1,34
1.969	1,13	1,51	1,32
1.970	1,13	1,62	1,37
1.971	1,18	1,58	1,37
1.972	1,28	1,73	1,50
1.973	1,36	1,71	1,53
1.974	1,41	1,85	1,62
1.975	1,41	1,84	1,62
1.976	1,43	1,85	1,63
1.977	1,55	1,99	1,76
1.978	1,57	1,99	1,77
1.979	1,63	2,12	1,86
1.980	1,48	1,67	1,57
1.981	1,52	1,66	1,59
1.982	1,58	1,80	1,68
1.983	1,66	1,78	1,72
1.984	1,78	1,95	1,86
1.985	1,82	2,01	1,91

1.986	1,94	2,22	2,08
1.987	2,12	2,33	2,22
1.988	2,24	2,48	2,35
1.989	2,18	2,37	2,27
1.990	2,38	2,40	2,39
1.991	2,45	2,51	2,48
1.992	2,55	2,64	2,60
1.993	2,79	2,71	2,76
1.994	2,88	2,90	2,89
1.995	2,99	2,85	2,92
1.996	3,01	2,91	2,96
1.997	3,10	2,98	3,04
1.998	3,21	2,92	3,07
1.999	3,23	2,84	3,04

Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población.
Elaboración propia.

Tabla 3.

Mortalidad por cáncer colorrectal. Tasas crudas por 100.000. Varones, mujeres y ambos sexos. España 1.951-1.999.

Año	Tasa Cruda Varones	Tasa Cruda Mujeres	Tasa Cruda Ambos sexos
1.951	4,77	5,95	5,38
1.952	4,78	6,92	5,89
1.953	4,88	6,74	5,84
1.954	5,18	7,60	6,43
1.955	6,29	8,25	7,30
1.956	6,10	8,61	7,40
1.957	6,49	9,11	7,84
1.958	6,64	8,75	7,73
1.959	6,71	8,71	7,74
1.960	8,49	10,53	9,54
1.961	8,67	11,60	10,17
1.962	8,96	12,58	10,82
1.963	9,29	12,08	10,72
1.964	9,71	12,34	11,06
1.965	9,85	11,84	10,87
1.966	8,97	11,80	10,42
1.967	9,38	12,87	11,17
1.968	10,26	12,13	11,22
1.969	10,65	12,71	11,70
1.970	9,83	12,72	11,30
1.971	11,09	13,12	12,13
1.972	10,95	13,32	12,16
1.973	12,14	13,74	12,95
1.974	12,45	14,62	13,56
1.975	12,54	14,40	13,49
1.976	12,65	14,35	13,52
1.977	13,31	14,96	14,15
1.978	13,51	14,91	14,22
1.979	13,67	15,32	14,51
1.980	12,26	11,95	12,10
1.981	12,66	12,02	12,34
1.982	12,80	12,66	12,73
1.983	14,03	13,24	13,63

1.984	15,00	14,10	14,54
1.985	15,90	15,20	15,55
1.986	16,75	16,69	16,72
1.987	18,36	17,31	17,83
1.988	19,92	18,92	19,41
1.989	19,80	18,26	19,02
1.990	22,09	18,97	20,50
1.991	23,02	20,00	21,48
1.992	23,68	20,49	22,05
1.993	26,34	21,63	23,94
1.994	27,03	22,93	24,94
1.995	28,69	23,06	25,81
1.996	29,22	23,88	26,50
1.997	29,80	24,39	27,04
1.998	31,60	24,65	28,05
1.999	32,56	24,65	28,52

Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población.
Elaboración propia.

Tabla 4.

Mortalidad por cáncer colorrectal. Tasas estandarizadas por 100.000. Varones, mujeres y ambos sexos. España 1.951-1.999.

Año	Tasa Estandarizada. Varones.	Tasa Estandarizada. Mujeres.	Tasa Estandarizada. Ambos sexos.
1.951	5,199	5,210	5,209
1.952	5,167	5,884	5,562
1.953	5,201	5,627	5,456
1.954	5,469	6,323	5,965
1.955	6,522	6,845	6,715
1.956	6,343	6,951	6,706
1.957	6,645	7,342	7,042
1.958	6,760	6,934	6,847
1.959	6,710	6,770	6,758
1.960	8,479	8,091	8,270
1.961	8,510	8,830	8,700
1.962	8,742	9,415	9,105
1.963	8,966	8,956	8,963
1.964	9,239	8,979	9,100
1.965	9,246	8,371	8,795
1.966	8,343	8,300	8,315
1.967	8,599	8,815	8,768
1.968	9,291	8,358	8,757
1.969	9,553	8,604	9,022
1.970	8,761	8,566	8,669
1.971	9,705	8,774	9,177
1.972	9,466	8,615	8,995
1.973	10,385	8,936	9,553
1.974	10,495	9,321	9,826
1.975	10,475	9,029	9,639
1.976	10,348	8,765	9,457
1.977	10,847	9,045	9,830
1.978	10,814	8,820	9,659
1.979	10,819	9,078	9,823
1.980	9,504	6,973	8,048
1.981	9,770	6,977	8,141
1.982	9,674	7,039	8,160

1.983	10,389	7,395	8,647
1.984	10,805	7,614	8,932
1.985	11,298	8,083	9,401
1.986	11,697	8,599	9,866
1.987	12,481	8,843	10,374
1.988	13,296	9,521	11,086
1.989	12,896	8,884	10,581
1.990	14,219	9,104	11,275
1.991	14,475	9,451	11,583
1.992	14,610	9,401	11,631
1.993	15,830	9,754	12,341
1.994	16,047	10,092	12,637
1.995	16,651	9,917	12,797
1.996	16,536	10,039	12,808
1.997	16,487	10,099	12,817
1.998	17,261	9,930	13,096
1.999	17,451	9,812	13,078

Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población.
Elaboración propia.

Tabla 5.

Mortalidad por cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000.
Varones. España 1.951-1.970.

Año	Tasa específ. 0-4	Tasa específ. 5-9	Tasa específ. 10-14	Tasa específ. 15-19	Tasa específ. 20-24	Tasa específ. 25-29	Tasa específ. 30-34	Tasa específ. 35-39	Tasa específ. 40-44
1.951	0,000	0,000	0,000	0,000	0,076	0,430	0,873	0,924	3,411
1.952	0,000	0,000	0,000	0,153	0,154	0,171	0,426	1,130	2,396
1.953	0,000	0,000	0,000	0,077	0,078	0,513	1,038	1,326	2,749
1.954	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,085	0,304	1,189	2,414
1.955	0,000	0,000	0,000	0,078	0,080	0,509	0,889	1,796	2,769
1.956	0,000	0,000	0,000	0,000	0,081	0,338	0,481	1,137	2,895
1.957	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,337	0,845	0,910	2,324
1.958	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,420	1,190	1,483	2,799
1.959	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,502	0,804	1,063	3,043
1.960	0,066	0,147	0,294	0,328	0,346	0,414	0,683	1,316	1,194
1.961	0,132	0,504	0,145	0,162	0,171	0,250	0,952	1,860	2,782
1.962	0,131	0,141	0,072	0,160	0,170	0,168	1,053	1,933	3,487
1.963	0,065	0,278	0,213	0,396	0,588	0,424	1,244	1,913	3,166
1.964	0,064	0,341	0,070	0,235	0,333	0,256	1,260	0,992	2,754
1.965	0,127	0,134	0,138	0,698	0,906	1,633	1,459	1,963	3,186
1.966	0,568	0,132	0,137	0,153	0,408	0,260	0,646	1,942	2,194
1.967	0,250	0,258	0,135	0,152	0,323	0,349	0,841	1,572	3,387
1.968	0,186	0,127	0,133	0,300	0,719	0,878	1,608	1,988	2,347
1.969	0,431	0,125	0,263	0,371	0,553	0,618	1,149	1,711	3,098
1.970	0,425	0,182	0,000	0,441	0,547	0,628	0,982	2,435	3,374

Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población.

Elaboración propia.

Tabla 5. Continuación.

Mortalidad por cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000. Varones. España 1.951-1.970. Continuación.

Año	Tasa específ. 45-49	Tasa específ. 50-54	Tasa específ. 55-59	Tasa específ. 60-64	Tasa específ. 65-69	Tasa específ. 70-74	Tasa específ. 75-79	Tasa específ. 80+
1.951	5,110	7,646	12,863	18,883	24,252	47,257	52,348	69,127
1.952	3,437	6,928	11,987	18,150	32,500	45,917	51,764	72,152
1.953	4,186	7,245	10,793	20,755	26,961	49,990	52,525	63,104
1.954	3,286	9,400	11,721	17,145	35,929	52,366	63,071	65,054
1.955	3,903	6,859	14,441	25,892	35,810	64,584	89,735	68,688
1.956	5,645	8,940	15,704	21,513	37,766	52,777	67,535	90,061
1.957	4,499	8,378	14,182	24,066	39,383	66,204	85,406	79,518
1.958	5,478	6,903	12,884	22,518	40,928	66,912	80,936	93,261
1.959	4,713	7,692	16,330	22,516	37,473	63,481	92,889	83,084
1.960	6,371	10,035	18,396	30,350	47,955	68,823	116,137	133,721
1.961	5,965	10,266	16,353	29,832	49,149	80,338	110,448	114,242
1.962	5,694	10,369	15,779	28,967	48,395	76,997	110,894	152,545
1.963	4,971	11,354	14,218	33,645	48,757	85,896	111,246	134,142
1.964	4,844	10,068	22,830	34,717	51,431	82,188	109,463	144,527
1.965	5,489	9,542	17,879	33,745	50,760	77,405	124,653	135,325
1.966	5,777	9,018	16,475	27,330	48,251	75,991	101,582	136,238
1.967	5,004	9,871	16,191	29,831	53,551	77,444	99,967	132,573
1.968	5,485	9,224	18,360	34,957	52,360	77,398	116,842	152,287
1.969	5,147	10,071	16,848	39,076	52,495	84,662	126,950	139,321
1.970	7,561	11,826	14,016	30,396	45,468	80,899	99,288	135,413

Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población. Elaboración propia.

Tabla 6.

Mortalidad por cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000.
Mujeres. España 1.951-1.970.

Año	Tasa específ. 0-4	Tasa específ. 5-9	Tasa específ. 10-14	Tasa específ. 15-19	Tasa específ. 20-24	Tasa específ. 25-29	Tasa específ. 30-34	Tasa específ. 35-39	Tasa específ. 40-44
1.951	0,000	0,000	0,000	0,000	0,300	0,410	0,479	1,186	2,962
1.952	0,000	0,000	0,000	0,075	0,383	0,655	1,038	1,468	2,639
1.953	0,000	0,000	0,000	0,000	0,234	0,245	0,650	2,422	2,845
1.954	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,407	0,549	0,767	3,576
1.955	0,000	0,000	0,000	0,078	0,163	0,407	1,172	1,614	3,989
1.956	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,325	0,888	1,598	2,934
1.957	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,243	0,525	2,419	4,811
1.958	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,081	1,207	1,105	4,802
1.959	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,081	0,424	1,185	3,126
1.960	0,000	0,153	0,231	0,250	0,273	0,559	0,741	1,442	2,623
1.961	0,137	0,075	0,152	0,000	0,360	0,566	0,920	1,789	4,732
1.962	0,136	0,147	0,075	0,163	0,178	0,327	1,273	1,776	5,041
1.963	0,067	0,072	0,074	0,081	0,351	0,165	1,205	1,850	4,249
1.964	0,000	0,214	0,219	0,160	0,694	0,835	1,397	1,487	2,906
1.965	0,133	0,350	0,217	0,079	0,257	0,591	0,620	2,690	3,323
1.966	0,198	0,275	0,000	0,157	0,085	0,683	0,898	2,153	4,001
1.967	0,197	0,203	0,141	0,155	0,750	0,949	1,548	1,709	3,557
1.968	0,130	0,066	0,000	0,077	0,411	0,610	1,477	1,442	3,843
1.969	0,388	0,131	0,069	0,076	0,243	0,440	1,778	2,861	3,854
1.970	0,319	0,064	0,068	0,075	0,559	0,450	0,384	2,320	2,448

Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población.

Elaboración propia.

Tabla 6. Continuación.

Mortalidad por cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000. Mujeres. España 1.951-1.970. Continuación.

Año	Tasa específ. 45-49	Tasa específ. 50-54	Tasa específ. 55-59	Tasa específ. 60-64	Tasa específ. 65-69	Tasa específ. 70-74	Tasa específ. 75-79	Tasa específ. 80+
1.951	4,732	7,110	9,619	21,549	26,482	48,588	56,076	66,235
1.952	4,928	10,517	14,714	18,614	31,547	47,329	73,669	70,143
1.953	5,235	8,704	11,922	18,628	30,141	44,431	66,461	80,511
1.954	5,197	10,976	14,327	22,097	31,652	51,422	77,931	92,211
1.955	6,170	9,324	12,822	27,384	36,731	52,242	76,317	103,139
1.956	6,571	8,941	13,373	22,927	40,227	59,270	89,927	101,475
1.957	6,634	10,979	15,417	25,969	41,250	52,173	89,267	108,099
1.958	5,378	10,575	16,679	23,209	36,681	55,608	85,050	99,064
1.959	4,903	8,891	15,754	24,011	37,703	56,176	84,824	104,758
1.960	7,601	10,882	12,972	26,562	38,996	71,663	101,158	148,094
1.961	6,523	10,942	19,046	31,042	46,667	72,367	111,619	136,619
1.962	6,001	12,815	20,586	32,773	48,658	75,519	125,361	147,752
1.963	6,324	11,058	18,613	31,897	46,238	81,172	104,823	143,554
1.964	6,635	11,789	19,749	31,453	40,069	72,718	111,397	164,795
1.965	5,629	11,507	19,402	26,407	36,946	51,344	101,724	192,962
1.966	5,344	10,671	17,261	26,185	43,792	67,069	114,905	135,408
1.967	4,970	10,286	15,996	26,872	41,762	68,150	115,450	190,168
1.968	7,100	12,876	14,641	26,241	43,424	64,954	106,496	146,965
1.969	5,291	10,950	18,176	25,119	45,711	66,341	116,480	150,697
1.970	6,863	12,419	17,103	27,301	44,293	75,310	105,119	142,333

Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población. Elaboración propia.

Tabla 7.

Mortalidad por cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000.
Ambos sexos. España 1.951-1.970.

Año	Tasa específ. 0-4	Tasa específ. 5-9	Tasa específ. 10-14	Tasa específ. 15-19	Tasa específ. 20-24	Tasa específ. 25-29	Tasa específ. 30-34	Tasa específ. 35-39	Tasa específ. 40-44
1.951	0,000	0,000	0,000	0,000	0,189	0,420	0,663	1,065	3,178
1.952	0,000	0,000	0,000	0,113	0,269	0,419	0,750	1,311	2,523
1.953	0,000	0,000	0,000	0,038	0,156	0,376	0,833	1,910	2,799
1.954	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,250	0,433	0,965	3,021
1.955	0,000	0,000	0,000	0,078	0,121	0,457	1,037	1,700	3,408
1.956	0,000	0,000	0,000	0,000	0,041	0,331	0,693	1,378	2,915
1.957	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,289	0,679	1,696	3,633
1.958	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,247	1,199	1,287	3,856
1.959	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,287	0,609	1,126	3,087
1.960	0,034	0,149	0,263	0,289	0,310	0,488	0,713	1,380	1,955
1.961	0,134	0,294	0,148	0,082	0,263	0,411	0,936	1,824	3,815
1.962	0,133	0,144	0,073	0,162	0,174	0,249	1,164	1,853	4,307
1.963	0,066	0,177	0,145	0,240	0,472	0,293	1,224	1,881	3,734
1.964	0,033	0,279	0,143	0,198	0,510	0,549	1,330	1,243	2,833
1.965	0,130	0,240	0,177	0,392	0,588	1,107	1,033	2,331	3,257
1.966	0,387	0,202	0,070	0,155	0,249	0,473	0,774	2,049	3,129
1.967	0,224	0,231	0,138	0,153	0,533	0,650	1,199	1,642	3,474
1.968	0,159	0,097	0,068	0,190	0,567	0,743	1,542	1,712	3,114
1.969	0,410	0,128	0,168	0,225	0,400	0,529	1,467	2,291	3,483
1.970	0,373	0,124	0,033	0,261	0,553	0,539	0,680	2,377	2,905

Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población.
Elaboración propia.

Tabla 7. Continuación.

Mortalidad por cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000. Ambos sexos. España 1.951-1.970. Continuación.

Año	Tasa específ. 45-49	Tasa específ. 50-54	Tasa específ. 55-59	Tasa específ. 60-64	Tasa específ. 65-69	Tasa específ. 70-74	Tasa específ. 75-79	Tasa específ. 80+
1.951	4,912	7,361	11,119	20,356	25,518	48,030	54,615	67,233
1.952	4,222	8,836	13,452	18,406	31,959	46,737	65,065	70,836
1.953	4,739	8,020	11,399	19,579	28,767	46,762	60,974	74,505
1.954	4,295	10,236	13,118	19,884	33,500	51,818	72,068	82,842
1.955	5,102	8,164	13,575	26,718	36,333	57,418	81,623	91,255
1.956	6,135	8,941	14,457	22,296	39,164	56,547	81,052	97,538
1.957	5,632	9,752	14,842	25,119	40,443	58,058	87,733	98,242
1.958	5,425	8,840	14,910	22,901	38,516	60,349	83,412	97,063
1.959	4,814	8,324	16,023	23,344	37,603	59,240	88,043	97,285
1.960	7,029	10,481	15,510	28,248	42,862	70,471	107,161	143,143
1.961	6,262	10,622	17,787	30,502	47,741	75,710	111,150	128,898
1.962	5,857	11,658	18,342	31,069	48,544	76,138	119,581	149,408
1.963	5,684	11,198	16,565	32,682	47,333	83,151	107,386	140,296
1.964	5,784	10,978	21,183	32,923	45,021	76,681	110,627	157,767
1.965	5,562	10,582	18,694	29,719	42,982	62,241	110,843	172,945
1.966	5,552	9,894	16,896	26,703	45,745	70,796	109,615	135,697
1.967	4,986	10,091	16,087	28,215	46,938	72,030	109,312	170,099
1.968	6,316	11,163	16,361	30,207	47,357	70,145	110,591	148,822
1.969	5,221	10,538	17,563	31,486	48,704	73,977	120,617	146,720
1.970	7,207	12,142	15,683	28,719	44,813	77,635	102,820	139,904

Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población. Elaboración propia.

Tabla 8.

Mortalidad por cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000.
Varones. España 1.971-1.999.

Año	Tasa específ. 0-4	Tasa específ. 5-9	Tasa específ. 10-14	Tasa específ. 15-19	Tasa específ. 20-24	Tasa específ. 25-29	Tasa específ. 30-34	Tasa específ. 35-39	Tasa específ. 40-44
1.971	0,180	0,305	0,192	0,437	0,468	0,780	0,779	1,281	4,028
1.972	0,120	0,000	0,063	0,143	0,387	0,168	1,678	2,347	2,419
1.973	0,000	0,360	0,063	0,211	0,387	0,659	1,457	1,979	3,242
1.974	0,179	0,299	0,062	0,137	0,622	0,975	1,024	2,828	3,657
1.975	0,119	0,180	0,123	0,336	0,463	0,972	1,624	2,236	3,493
1.976	0,118	0,119	0,181	0,132	0,531	0,889	0,969	2,066	4,291
1.977	0,059	0,060	0,000	0,065	0,296	1,202	1,707	2,266	3,499
1.978	0,000	0,059	0,236	0,190	0,433	0,636	1,250	1,737	2,971
1.979	0,000	0,177	0,000	0,248	0,352	0,474	1,392	2,246	4,850
1.980	0,062	0,059	0,000	0,000	0,481	0,705	0,973	1,809	4,641
1.981	0,000	0,000	0,000	0,000	0,134	0,154	0,807	1,839	3,262
1.982	0,000	0,000	0,000	0,000	0,394	1,132	1,372	2,050	3,357
1.983	0,000	0,000	0,118	0,059	0,193	0,441	0,644	1,762	3,208
1.984	0,000	0,000	0,000	0,059	0,380	0,287	1,039	1,738	3,801
1.985	0,077	0,000	0,059	0,000	0,062	0,629	0,949	1,640	3,400
1.986	0,000	0,000	0,000	0,358	0,308	0,956	1,091	1,959	3,110
1.987	0,000	0,000	0,118	0,060	0,367	0,402	1,145	2,202	3,813
1.988	0,000	0,000	0,060	0,000	0,122	0,659	1,862	3,414	4,341
1.989	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,325	1,307	3,067	4,449
1.990	0,095	0,000	0,000	0,000	0,182	0,320	1,276	2,797	6,235
1.991	0,000	0,000	0,000	0,059	0,121	0,695	1,248	3,148	4,381
1.992	0,000	0,000	0,000	0,059	0,120	0,249	1,154	2,695	5,521
1.993	0,000	0,000	0,000	0,060	0,119	0,493	1,332	2,551	5,085
1.994	0,000	0,000	0,000	0,121	0,000	0,367	1,048	2,483	4,878
1.995	0,000	0,000	0,000	0,062	0,059	0,365	1,030	2,349	5,306
1.996	0,000	0,000	0,000	0,000	0,118	0,302	0,760	2,156	5,065
1.997	0,000	0,000	0,000	0,067	0,059	0,180	1,061	2,587	4,952
1.998	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,535	0,800	2,934	5,647
1.999	0,000	0,000	0,000	0,000	0,242	0,529	0,849	2,023	6,064

Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población.
Elaboración propia.

Tabla 8. Continuación.

Mortalidad por cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000.
Varones. España 1.971-1.999. Continuación.

Año	Tasa específ. 45-49	Tasa específ. 50-54	Tasa específ. 55-59	Tasa específ. 60-64	Tasa específ. 65-69	Tasa específ. 70-74	Tasa específ. 75-79	Tasa específ. 80-84	Tasa específ. 85+
1.971	5,607	10,823	21,010	34,124	49,537	80,293	128,656	162,159	171,838
1.972	5,247	12,713	17,603	33,471	59,502	83,402	114,098	137,170	145,671
1.973	7,038	12,792	18,233	37,055	58,880	100,060	121,432	143,639	173,276
1.974	6,296	12,248	19,888	40,222	58,521	89,752	127,126	159,584	166,603
1.975	6,281	12,922	21,516	36,762	54,265	93,374	121,281	156,777	199,828
1.976	6,358	11,806	20,199	38,037	57,380	84,679	133,711	158,398	179,117
1.977	7,650	12,629	22,678	40,260	61,985	88,345	134,874	150,713	184,724
1.978	5,576	12,707	19,864	41,490	60,633	92,189	140,448	169,587	197,556
1.979	7,424	12,053	21,909	34,571	62,667	91,467	136,342	172,297	192,404
1.980	6,670	11,612	16,996	32,297	50,365	80,352	132,183	168,045	143,647
1.981	7,365	10,542	19,814	32,581	58,668	80,235	119,281	169,968	184,107
1.982	6,495	11,297	19,131	29,367	48,807	85,627	130,669	149,030	204,357
1.983	7,624	10,850	18,734	37,775	58,073	88,694	132,367	183,165	193,841
1.984	6,276	12,301	20,691	34,001	57,849	94,721	141,843	198,902	225,981
1.985	6,905	11,537	20,966	38,337	60,895	102,043	145,936	193,700	241,946
1.986	6,163	12,231	20,475	39,679	61,851	105,090	153,025	187,773	276,034
1.987	6,962	13,573	25,973	43,660	65,805	110,851	156,290	227,788	239,845
1.988	7,944	13,070	27,793	44,625	71,286	106,876	170,442	235,293	293,461
1.989	7,759	13,630	23,289	47,046	71,256	102,582	166,689	240,868	264,026
1.990	9,934	15,158	28,583	46,553	77,464	118,956	176,693	241,983	301,972
1.991	8,325	16,445	29,055	47,557	83,559	120,346	184,115	240,712	306,591
1.992	8,455	17,003	31,436	51,283	78,826	116,242	179,549	258,964	313,336
1.993	7,774	16,182	33,108	52,505	90,290	135,465	200,620	276,077	346,628
1.994	12,251	18,750	30,241	56,133	81,705	136,869	195,269	278,737	368,023
1.995	9,426	21,439	33,938	58,213	84,522	138,728	198,759	300,305	393,522
1.996	10,283	17,168	36,388	53,097	91,402	133,200	201,973	307,752	400,749
1.997	10,747	18,137	30,727	56,017	85,087	136,202	206,068	311,128	406,217
1.998	10,019	19,267	30,303	60,146	98,332	145,884	212,721	303,774	391,825
1.999	10,397	20,672	35,380	54,166	95,151	139,488	216,032	306,891	455,028

Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población.
Elaboración propia.

Tabla 9.

Mortalidad por cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000.
Mujeres. España 1.971-1.999.

Año	Tasa específ. 0-4	Tasa específ. 5-9	Tasa específ. 10-14	Tasa específ. 15-19	Tasa específ. 20-24	Tasa específ. 25-29	Tasa específ. 30-34	Tasa específ. 35-39	Tasa específ. 40-44
1.971	0,316	0,000	0,000	0,150	0,237	0,604	0,963	1,577	3,350
1.972	0,063	0,063	0,132	0,221	0,316	0,504	1,473	1,690	3,638
1.973	0,063	0,063	0,262	0,000	0,396	0,989	1,357	1,752	3,754
1.974	0,313	0,314	0,065	0,282	0,478	0,734	1,210	3,043	3,569
1.975	0,187	0,063	0,128	0,206	0,396	1,060	1,353	2,294	3,904
1.976	0,000	0,126	0,000	0,000	0,155	0,245	1,233	2,432	3,600
1.977	0,000	0,000	0,000	0,265	0,303	0,731	1,795	2,254	4,868
1.978	0,063	0,063	0,000	0,130	0,368	0,323	1,503	2,800	3,167
1.979	0,000	0,000	0,062	0,000	0,143	0,723	1,561	1,971	4,930
1.980	0,066	0,000	0,000	0,063	0,140	0,637	1,223	1,453	3,322
1.981	0,000	0,063	0,000	0,062	0,137	0,705	1,382	2,197	3,604
1.982	0,000	0,000	0,000	0,062	0,134	0,460	0,814	1,284	2,836
1.983	0,000	0,000	0,000	0,062	0,263	0,373	0,894	1,847	3,869
1.984	0,158	0,000	0,062	0,000	0,130	0,798	1,211	2,070	3,601
1.985	0,000	0,000	0,062	0,000	0,129	0,495	1,359	2,134	3,848
1.986	0,000	0,068	0,000	0,125	0,127	0,623	1,023	2,372	4,603
1.987	0,000	0,000	0,062	0,063	0,253	0,748	1,309	3,192	4,223
1.988	0,000	0,000	0,000	0,000	0,253	0,536	1,201	3,675	5,497
1.989	0,000	0,000	0,000	0,186	0,189	0,133	0,878	2,757	5,921
1.990	0,000	0,000	0,000	0,000	0,189	0,197	0,929	2,808	3,967
1.991	0,000	0,000	0,000	0,000	0,126	0,778	0,840	2,527	5,759
1.992	0,000	0,000	0,000	0,062	0,375	0,769	1,166	2,238	5,094
1.993	0,000	0,000	0,000	0,062	0,311	0,508	1,147	2,631	4,747
1.994	0,000	0,000	0,000	0,000	0,062	0,379	0,864	3,000	5,276
1.995	0,000	0,000	0,000	0,000	0,062	0,189	0,917	2,212	5,376
1.996	0,000	0,000	0,000	0,000	0,184	0,501	0,903	3,000	6,629
1.997	0,000	0,000	0,000	0,070	0,062	0,374	1,084	3,076	3,855
1.998	0,000	0,000	0,000	0,000	0,124	0,371	0,694	2,280	4,424
1.999	0,000	0,000	0,000	0,000	0,126	0,244	0,561	2,565	4,802

Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población.
Elaboración propia.

Tabla 9. Continuación.

Mortalidad por cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000. Mujeres. España 1.971-1.999. Continuación.

Año	Tasa específ. 45-49	Tasa específ. 50-54	Tasa específ. 55-59	Tasa específ. 60-64	Tasa específ. 65-69	Tasa específ. 70-74	Tasa específ. 75-79	Tasa específ. 80-84	Tasa específ. 85+
1.971	6,498	12,782	16,724	29,989	41,724	74,288	99,489	152,073	182,328
1.972	6,699	9,448	19,146	27,166	43,014	70,853	114,774	150,519	152,121
1.973	7,348	12,866	17,837	31,245	41,948	75,058	100,648	140,751	171,635
1.974	7,426	12,953	19,090	30,937	43,212	76,574	108,199	155,177	174,932
1.975	7,043	11,095	17,834	29,835	46,731	72,888	109,821	131,232	180,580
1.976	6,679	9,944	21,114	28,115	39,687	77,320	108,899	118,561	199,663
1.977	7,352	11,520	20,222	29,895	43,057	72,399	107,155	141,782	172,329
1.978	6,188	12,342	18,212	28,093	44,866	68,468	110,250	137,440	189,103
1.979	6,910	12,614	17,448	30,950	45,045	70,626	105,075	135,728	204,084
1.980	5,170	9,644	14,984	22,161	35,660	56,117	86,728	109,351	130,693
1.981	6,159	8,739	12,123	25,610	32,303	57,075	77,485	119,038	134,103
1.982	5,273	9,499	14,705	22,786	32,704	57,330	86,040	116,004	166,197
1.983	5,343	11,046	14,675	26,664	37,371	55,003	79,774	120,461	158,873
1.984	4,425	9,649	16,203	26,222	38,824	57,982	91,068	126,194	158,338
1.985	6,809	11,099	16,082	28,092	42,788	55,989	92,793	144,101	161,016
1.986	6,112	12,089	18,428	29,327	40,570	60,376	104,221	153,709	184,893
1.987	6,726	12,562	17,879	27,483	43,496	68,360	102,822	143,331	192,982
1.988	7,821	14,029	20,529	31,506	43,397	70,539	103,063	163,341	204,677
1.989	7,367	11,991	19,416	27,569	39,186	67,686	106,410	148,062	202,706
1.990	6,472	12,756	19,179	35,186	44,468	64,285	105,994	149,475	196,565
1.991	8,743	13,895	19,832	31,640	41,659	68,822	108,499	154,052	214,363
1.992	7,461	12,809	20,917	29,750	42,803	72,300	106,885	159,467	216,654
1.993	8,331	12,633	22,805	30,753	46,742	71,496	108,397	157,930	238,360
1.994	7,789	12,151	23,471	32,007	50,914	77,971	105,477	174,717	239,765
1.995	7,629	15,080	21,888	29,791	49,646	73,128	108,216	172,019	242,634
1.996	7,341	12,208	21,327	34,719	44,429	72,987	111,774	171,675	258,178
1.997	7,821	16,312	18,999	35,583	47,902	70,801	105,201	166,568	274,240
1.998	8,029	14,603	19,601	32,159	47,622	73,819	116,023	167,648	252,222
1.999	7,374	14,356	22,115	31,315	49,365	67,538	100,950	170,094	263,552

Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población.

Elaboración propia.

Tabla 10.

Mortalidad por cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000.
Ambos sexos. España 1.971-1.999.

Año	Tasa específ. 0-4	Tasa específ. 5-9	Tasa específ. 10-14	Tasa específ. 15-19	Tasa específ. 20-24	Tasa específ. 25-29	Tasa específ. 30-34	Tasa específ. 35-39	Tasa específ. 40-44
1.971	0,247	0,156	0,098	0,295	0,353	0,692	0,871	1,431	3,686
1.972	0,092	0,031	0,097	0,181	0,352	0,337	1,575	2,014	3,035
1.973	0,031	0,215	0,160	0,107	0,391	0,824	1,407	1,864	3,501
1.974	0,244	0,307	0,063	0,209	0,551	0,854	1,117	2,937	3,612
1.975	0,152	0,123	0,125	0,272	0,430	1,016	1,489	2,265	3,701
1.976	0,061	0,122	0,093	0,067	0,345	0,569	1,101	2,250	3,941
1.977	0,030	0,031	0,000	0,164	0,300	0,968	1,751	2,260	4,191
1.978	0,030	0,061	0,121	0,161	0,401	0,481	1,376	2,269	3,070
1.979	0,000	0,091	0,030	0,126	0,248	0,598	1,477	2,109	4,891
1.980	0,064	0,030	0,000	0,031	0,312	0,671	1,098	1,631	3,975
1.981	0,000	0,030	0,000	0,031	0,135	0,428	1,094	2,017	3,434
1.982	0,000	0,000	0,000	0,030	0,265	0,798	1,094	1,667	3,095
1.983	0,000	0,000	0,061	0,061	0,228	0,407	0,768	1,805	3,539
1.984	0,076	0,000	0,030	0,030	0,257	0,541	1,124	1,904	3,701
1.985	0,040	0,000	0,060	0,000	0,095	0,562	1,153	1,887	3,625
1.986	0,000	0,033	0,000	0,244	0,219	0,791	1,057	2,165	3,858
1.987	0,000	0,000	0,091	0,061	0,311	0,574	1,227	2,696	4,018
1.988	0,000	0,000	0,031	0,000	0,186	0,598	1,533	3,544	4,921
1.989	0,000	0,000	0,000	0,091	0,093	0,230	1,093	2,912	5,187
1.990	0,049	0,000	0,000	0,000	0,185	0,259	1,103	2,802	5,097
1.991	0,000	0,000	0,000	0,030	0,123	0,736	1,045	2,838	5,071
1.992	0,000	0,000	0,000	0,060	0,245	0,506	1,160	2,467	5,307
1.993	0,000	0,000	0,000	0,061	0,213	0,501	1,240	2,591	4,916
1.994	0,000	0,000	0,000	0,062	0,030	0,373	0,956	2,741	5,077
1.995	0,000	0,000	0,000	0,032	0,060	0,278	0,974	2,281	5,341
1.996	0,000	0,000	0,000	0,000	0,150	0,400	0,831	2,577	5,848
1.997	0,000	0,000	0,000	0,069	0,060	0,275	1,072	2,831	4,403
1.998	0,000	0,000	0,000	0,000	0,061	0,455	0,748	2,608	5,035
1.999	0,000	0,000	0,000	0,000	0,185	0,389	0,707	2,293	5,432

Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población.
Elaboración propia.

Tabla 10. Continuación.

Mortalidad por cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000.
Ambos sexos. España 1.971-1.999. Continuación.

Año	Tasa específ. 45-49	Tasa específ. 50-54	Tasa específ. 55-59	Tasa específ. 60-64	Tasa específ. 65-69	Tasa específ. 70-74	Tasa específ. 75-79	Tasa específ. 80-84	Tasa específ. 85+
1.971	6,061	11,852	18,701	31,881	45,183	76,814	110,908	155,766	178,917
1.972	5,985	11,008	18,435	30,038	50,315	76,121	114,511	145,623	150,035
1.973	7,196	12,831	18,019	33,881	49,451	85,544	108,710	141,812	172,163
1.974	6,870	12,612	19,459	35,134	49,995	82,105	115,542	156,781	172,264
1.975	6,668	11,983	19,542	32,959	50,065	81,502	114,291	140,349	186,720
1.976	6,521	10,852	20,687	32,583	47,497	80,422	118,605	132,532	193,135
1.977	7,499	12,062	21,380	34,560	51,389	79,133	117,987	147,749	176,253
1.978	5,886	12,520	18,998	34,121	51,791	78,487	122,074	148,611	191,770
1.979	7,164	12,340	19,583	32,582	52,767	79,422	117,351	148,518	200,411
1.980	5,911	10,607	15,952	26,753	42,088	66,335	104,613	130,208	134,755
1.981	6,754	9,622	15,833	28,795	43,801	66,827	93,944	137,343	149,771
1.982	5,875	10,380	16,843	25,824	39,716	69,222	103,620	127,886	178,167
1.983	6,466	10,950	16,636	31,844	46,383	69,134	100,500	143,048	169,841
1.984	5,336	10,951	18,373	29,875	47,130	73,360	111,084	152,413	179,553
1.985	6,856	11,314	18,445	32,925	50,744	75,221	113,750	161,977	186,442
1.986	6,137	12,159	19,419	34,225	50,006	79,007	123,454	165,982	213,610
1.987	6,843	13,057	21,802	35,148	53,490	86,040	123,854	173,795	207,768
1.988	7,882	13,560	24,051	37,728	56,013	85,660	129,514	189,344	232,665
1.989	7,562	12,792	21,294	36,815	53,803	82,256	130,025	181,667	221,992
1.990	8,191	13,931	23,736	40,588	59,587	87,268	133,629	183,038	229,614
1.991	8,535	15,144	24,296	39,209	60,923	90,682	137,989	185,472	243,274
1.992	7,954	14,869	26,001	39,995	59,391	91,134	135,178	195,414	247,057
1.993	8,055	14,380	27,778	41,105	66,812	99,181	144,306	200,445	272,491
1.994	10,003	15,404	26,739	43,488	65,119	103,647	140,574	212,003	280,207
1.995	8,521	18,215	27,712	43,309	65,751	101,866	143,882	217,820	290,132
1.996	8,802	14,653	28,620	43,452	66,142	99,455	147,645	220,073	302,939
1.997	9,276	17,211	24,694	45,281	65,109	99,613	145,717	217,860	315,505
1.998	9,019	16,900	24,812	45,428	71,107	105,622	155,229	215,949	295,615
1.999	8,878	17,467	28,582	42,151	70,576	99,346	147,938	218,841	322,660

Fuente: Instituto Nacional de Estadística. Movimiento Natural de la Población.
Elaboración propia.

Tabla 11.

Tasas ajustadas de A.P.V.P. por cáncer colorrectal en varones, mujeres y ambos sexos. España. Periodo comprendido entre 1.951 y 1.999.

Año	A.P.V.P. estándar. Varones.	A.P.V.P. estándar. Mujeres.	A.P.V.P. estándar. Ambos Sexos.
1.951	40,26	38,21	39,18
1.961	57,74	62,21	60,20
1.971	65,87	59,29	62,50
1.981	57,36	51,12	53,90
1.991	83,30	68,68	75,64
1.999	93,11	62,99	77,62

Fuente: Movimientos Naturales de la Población y base de datos TEMPUS.
Instituto Nacional de Estadística (I.N.E.). Elaboración propia.

Tabla 12.

Media de A.P.V.P. por cáncer colorrectal en varones, mujeres y ambos sexos.
España. Periodo comprendido entre 1.951 y 1.999.

Año	Media A.P.V.P. Varones.	Media A.P.V.P. Mujeres.	Media A.P.V.P. Ambos sexos.
1.951	13,44	12,31	12,83
1.961	12,23	11,81	12,00
1.971	11,96	11,37	11,66
1.981	10,49	11,80	11,08
1.991	9,70	11,18	10,32
1.999	9,18	10,42	9,65

Fuente: Movimientos Naturales de la Población y base de datos TEMPUS.
Instituto Nacional de Estadística (I.N.E.). Elaboración propia.

Tabla 13.

Proporción de A.P.V.P. por cáncer colorrectal en varones, mujeres y ambos sexos respecto a A.P.V.P. por todos los tumores. España. Periodo comprendido entre 1.951 y 1.999.

Año	Proporción de A.P.V.P. por cáncer colorrectal respecto a A.P.V.P. por todos los tumores. Varones.	Proporción de A.P.V.P. por cáncer colorrectal respecto a A.P.V.P. por todos los tumores. Mujeres.	Proporción de A.P.V.P. por cáncer colorrectal respecto a A.P.V.P. por todos los tumores. Ambos sexos.
1.951	44,71	48,72	46,71
1.961	49,73	64,19	56,76
1.971	54,86	63,44	58,82
1.981	45,50	60,66	51,70
1.991	63,05	85,14	71,50
1.999	75,58	86,99	79,85

Fuente: Movimientos Naturales de la Población y base de datos TEMPUS. Instituto Nacional de Estadística (I.N.E.).Elaboración propia.

Tabla 14.

Proporción de A.P.V.P. por cáncer colorrectal en varones, mujeres y la población total respecto a A.P.V.P. por todas las causas. España. Periodo comprendido entre 1.951 y 1.999.

Año	Proporción de A.P.V.P. por cáncer colorrectal respecto a A.P.V.P. por todas las causas. Varones.	Proporción de A.P.V.P. por cáncer colorrectal respecto a A.P.V.P. por todas las causas. Mujeres.	Proporción de A.P.V.P. por cáncer colorrectal respecto a A.P.V.P. por todas las causas. Ambos sexos.
1.951	2,40	3,16	2,74
1.961	7,27	12,35	9,39
1.971	9,55	15,82	11,90
1.981	10,64	19,92	13,71
1.991	14,90	31,61	19,63
1.999	22,24	37,82	26,73

Fuente: Movimientos Naturales de la Población y base de datos TEMPUS. Instituto Nacional de Estadística (I.N.E.). Elaboración propia.

Tabla 15.

Incidencia de cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000. Varones.
Registros de Cáncer de España.

Grupo de edad	Albacete	Asturias	Euskadi	Granada	Mallorca	Murcia	Navarra	Tarragona	Zaragoza
35-39	0,0	4,1	9,0	5,3	9,0	5,8	9,0	8,7	6,0
40-44	0,0	8,6	15,0	11,8	24,0	11,2	11,9	10,1	10,3
45-49	18,5	14,2	25,0	14,6	39,6	15,0	17,4	24,9	12,3
50-54	42,2	41,9	42,5	21,8	25,9	35,3	45,7	34,3	33,3
55-59	31,6	70,5	74,2	41,4	66,6	81,5	75,5	88,3	46,7
60-64	102,4	110,7	116,9	74,8	137,4	94,3	108,2	117,9	96,7
65-69	101,7	205,8	182,1	119,3	189,4	166,6	177,5	179,9	146,7
70-74	186,6	202,9	266,2	165,2	231,7	192,7	205,9	261,9	192,9
75-79	193,2	266,0	301,2	209,2	337,8	258,2	356,7	322,5	257,8
80-84	240,3	378,3	332,1	194,4	346,7	298,0	351,4	368,6	368,0
85+	128,8	358,0	413,1	204,3	312,1	354,0	469,6	348,4	392,7

Fuente: IARC. Cancer Incidence in Five Continents Vol. VII. Elaboración propia.

Tabla 16.

Incidencia de cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad por 100.000. Mujeres. Registros de Cáncer de España.

Grupo de edad	Albacete	Asturias	Euskadi	Granada	Mallorca	Murcia	Navarra	Tarragona	Zaragoza
35-39	5,3	7,2	5,1	7,9	7,1	5,2	8,4	2,2	3,8
40-44	16,7	14,1	11,7	15,1	10,6	17,0	7,4	10,5	5,6
45-49	0,0	15,5	17,7	11,9	31,9	18,2	15,9	20,4	14,6
50-54	28,7	30,7	25,0	30,0	42,7	35,3	30,0	41,9	34,9
55-59	35,7	48,4	51,3	38,3	54,3	42,6	64,8	53,4	38,2
60-64	66,2	59,3	63,2	55,4	97,5	71,8	77,2	62,8	60,6
65-69	91,8	86,5	89,8	74,2	110,4	101,8	100,5	95,8	84,6
70-74	117,0	120,5	119,1	86,4	166,6	114,8	149,9	157,3	106,3
75-79	97,9	120,4	170,6	141,4	207,6	192,5	167,1	204,8	162,5
80-84	160,3	198,6	201,7	123,7	228,8	205,1	202,3	264,0	208,8
85+	174,6	215,9	196,4	148,1	282,0	188,7	211,4	250,3	268,1

Fuente: IARC. Cancer Incidence in Five Continents Vol. VII. Elaboración propia.

Tabla 17.

Incidencia de cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad y tasas crudas por 100.000. Varones. Registros de Cáncer de Zaragoza. Periodo 1.973-1.995.

Grupo de edad	1.973-1977	1.978-1.982	1.986-1.990	1.991-1.995
0-4	0,6	0,0	0,0	0,0
5-9	0,0	0,0	0,0	0,0
10-14	0,0	0,0	0,0	0,0
15-19	0,6	0,6	0,0	0,6
20-24	0,7	0,0	0,0	0,0
25-29	2,3	2,2	1,3	1,2
30-34	3,2	0,7	2,8	4,5
35-39	7,9	3,3	6,0	8,4
40-44	2,9	3,5	10,3	9,5
45-49	9,0	11,5	12,3	20,1
50-54	14,0	15,4	33,3	45,9
55-59	22,2	23,3	46,7	70,3
60-64	56,2	42,6	96,7	108,0
65-69	63,8	71,6	146,7	165,6
70-74	95,3	101,3	192,9	240,4
75-79	148,2	175,0	257,8	299,3
80-84	111,7	224,6	368,0	371,6
85+	236,7	151,5	392,7	382,4
Tasa cruda	17,0	19,5	40,9	54,1

Fuente: Diversas publicaciones del Registro de Cáncer de Zaragoza.
Elaboración propia.

Tabla 18.

Incidencia de cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad y tasas crudas por 100.000. Mujeres. Registros de Cáncer de Zaragoza. Periodo 1.973-1.995.

Grupo de edad	1.973-1.977	1.978-1.982	1.986-1.990	1.991-1.995
0-4	0,0	0,0	0,0	0,0
5-9	0,0	0,0	0,0	0,0
10-14	0,6	0,0	0,0	0,0
15-19	0,0	0,6	0,0	0,0
20-24	0,0	0,7	0,6	0,0
25-29	1,5	0,7	4,0	1,3
30-34	1,6	2,9	6,3	1,4
35-39	1,8	6,1	3,8	7,7
40-44	8,8	9,0	5,6	7,3
45-49	13,7	5,8	14,6	24,6
50-54	20,9	13,9	34,9	37,5
55-59	29,5	23,2	38,2	43,4
60-64	38,3	26,8	60,6	74,1
65-69	60,5	54,9	84,6	86,9
70-74	67,8	61,8	106,3	130,9
75-79	113,2	91,6	162,5	172,2
80-84	179,0	153,2	208,8	207,4
85+	144,1	150,0	268,1	262,1
Tasa cruda	19,6	18,3	34,5	42,4

Fuente: Diversas publicaciones del Registro de Cáncer de Zaragoza.
Elaboración propia.

Tabla 19.

Incidencia de cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad y tasas crudas por 100.000. Varones. Registros de Cáncer de Navarra. Periodo 1.973-1.997.

Grupo de edad	1.973-1.977	1.978-1.982	1.987-1.991	1.993-1.997
0-4	0,0	0,0	0,0	0,0
5-9	0,0	0,0	0,0	0,0
10-14	0,0	0,0	0,0	0,0
15-19	0,0	0,0	0,0	1,0
20-24	0,0	1,0	0,0	0,0
25-29	2,3	1,1	1,9	3,8
30-34	0,0	2,2	4,1	1,9
35-39	3,0	9,8	9,0	10,3
40-44	1,3	10,3	11,9	27,9
45-49	22,1	14,1	17,4	36,1
50-54	24,8	35,4	45,7	46,7
55-59	39,7	52,4	75,5	94,6
60-64	70,2	77,2	108,2	141,4
65-69	115,7	130,2	177,5	182,8
70-74	187,6	174,4	205,9	291,1
75-79	242,3	256,0	336,7	445,7
80-84	315,3	277,3	351,4	411,2
85+	350,0	262,3	469,6	446,1
Tasa cruda	26,4	30,7	47,4	65,5

Fuente: Diversas publicaciones del Registro de Cáncer de Navarra.

Elaboración propia.

Tabla 20.

Incidencia de cáncer colorrectal. Tasas específicas por grupos de edad y tasas crudas por 100.000. Mujeres. Registros de Cáncer de Navarra. Periodo 1.973-1.997.

Grupo de edad	1.973-1.977	1.978-1.982	1.987-1.991	1.993-1.997
0-4	0,0	0,0	0,0	0,0
5-9	0,0	0,0	0,0	0,0
10-14	0,0	0,0	0,0	0,0
15-19	1,0	0,9	1,0	0,0
20-24	3,3	0,0	1,8	2,9
25-29	2,4	2,2	2,0	0,0
30-34	4,0	8,2	4,3	0,0
35-39	4,7	6,5	8,4	8,5
40-44	10,9	4,6	7,4	12,8
45-49	15,9	18,8	15,9	16,8
50-54	20,7	23,7	30,0	36,2
55-59	35,2	30,6	64,8	62,6
60-64	38,7	63,7	77,2	63,2
65-69	75,0	81,1	100,5	97,3
70-74	118,5	112,9	149,9	133,9
75-79	140,0	132,2	167,1	233,3
80-84	142,9	176,3	202,3	220,1
85+	161,1	218,3	211,4	257,0
Tasa cruda	22,1	25,7	37,7	44,5

Fuente: Diversas publicaciones del Registro de Cáncer de Navarra.
Elaboración propia.

Tabla 21.

Ingresos por cáncer colorrectal. Varones, mujeres y ambos sexos. España. C.M.B.D. Por edades. 1.999.

Edad	Ingresos. Varones.	Ingresos. Mujeres.	Ingresos. Ambos sexos.
0	3	0	3
1	0	0	0
2	0	0	0
3	0	1	1
4	0	0	0
5	0	0	0
6	0	1	1
7	0	1	1
8	0	0	0
9	0	0	0
10	0	0	0
11	3	1	4
12	1	0	1
13	0	1	1
14	0	0	0
15	0	1	1
16	1	0	1
17	1	0	1
18	2	0	2
19	0	3	3
20	0	1	1
21	2	0	2
22	0	1	1
23	2	0	2
24	1	3	4
25	1	1	2
26	3	5	8
27	4	2	6
28	8	5	13
29	3	14	17
30	11	13	24
31	10	18	28
32	15	14	29
33	17	27	44
34	8	6	14
35	27	23	50
36	22	15	37
37	22	31	53
38	37	33	70

39	26	41	67
40	37	39	76
41	61	36	97
42	62	55	117
43	67	64	131
44	49	39	88
45	66	71	137
46	92	69	161
47	69	86	155
48	112	76	188
49	139	94	233
50	122	100	222
51	95	103	198
52	152	112	264
53	170	124	294
54	217	137	354
55	164	162	326
56	162	140	302
57	208	150	358
58	167	122	289
59	182	159	341
60	221	188	409
61	346	232	578
62	350	258	608
63	350	233	583
64	403	221	624
65	457	281	738
66	462	253	715
67	462	306	768
68	469	339	808
69	491	323	814
70	461	297	758
71	493	342	835
72	490	345	835
73	503	382	885
74	474	320	794
75	497	379	876
76	421	272	693
77	407	271	678
78	334	274	608
79	311	258	569
80	268	254	522
81	268	233	501
82	241	207	448
83	238	226	464

84	197	236	433
85	184	198	382
86	133	166	299
87	117	144	261
88	88	142	230
89	73	94	167
90	35	84	119
91	39	58	97
92	22	48	70
93	19	35	54
94	16	21	37
95	15	16	31
96	9	17	26
97	4	7	11
98	1	7	8
99	0	3	3

Fuente: Ministerio de Sanidad y Consumo. C.M.B.D.

Tabla 22.

Estancias medias por cáncer colorrectal. Varones, mujeres y ambos sexos.
España. C.M.B.D. Por grupos de edad. 1.999.

Grupo de edad	Estancias medias. Varones	Estancias medias. Mujeres	Estancias medias. Ambos sexos
0-4	153,0	0,0	153,0
5-9	0,0	0,0	0,0
10-14	1,5	0,0	1,5
15-19	9,7	44,0	18,3
20-24	30,3	5,8	11,9
25-29	11,3	9,0	10,3
30-34	14,5	13,5	14,0
35-39	14,1	13,7	13,9
40-44	13,1	13,8	13,5
45-49	12,7	12,2	12,5
50-54	14,4	13,7	14,1
55-59	14,6	13,0	13,8
60-64	14,3	14,8	14,5
65-69	15,0	16,1	15,4
70-74	16,9	17,1	17,0
75-79	16,2	17,6	16,8
80-84	18,0	18,0	18,0
85+	16,4	16,8	16,6
Total	15,7	16,1	15,9

Fuente: Ministerio de Sanidad y Consumo. C.M.B.D.

Tabla 23.

Estancias totales por cáncer colorrectal. Varones, mujeres y ambos sexos. España. C.M.B.D. Por grupos de edad. 1.999.

Grupo de edad	Estancias totales. Varones	Estancias totales. Mujeres	Estancias totales. Ambos sexos
0-4	306	0	306
5-9	0	0	0
10-14	3	0	3
15-19	29	44	73
20-24	91	52	143
25-29	192	117	309
30-34	521	499	1.020
35-39	1.252	1.306	2.558
40-44	2.143	2.583	4.726
45-49	3.819	3.208	7.027
50-54	6.294	5.898	12.192
55-59	9.285	7.793	17.078
60-64	15.062	10.730	25.792
65-69	23.942	16.602	40.544
70-74	28.496	19.651	48.147
75-79	26.737	21.677	48.414
80-84	15.718	16.469	32.187
85+	10728	13.840	24.568
Total	144.618	120.469	265.087

Fuente: Ministerio de Sanidad y Consumo. C.M.B.D.

LUIS MARIA BEJAR PRADO
ANALISIS DE LA MORBIMUNDAD Y MORTALIDAD POR
CANCER COLORECTAL EN ESPANA DURANTE LA SEGUNDA
MITAD DEL SIGLO XX

laude

Sobresaliente Cum

17

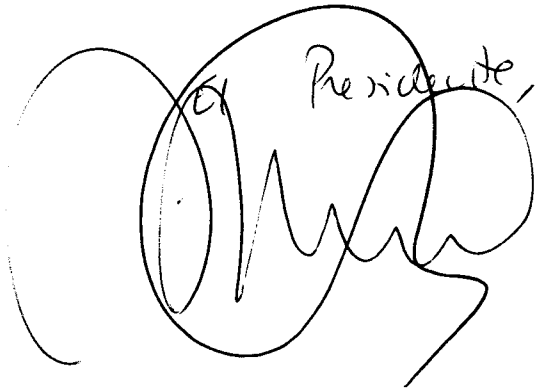
marzo

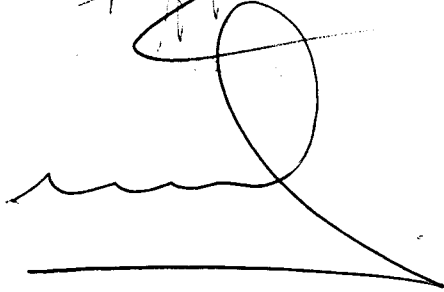
2005

~~Handwritten signature~~

~~Handwritten signature~~

~~Handwritten signature~~

El Presidente,




Luciano