



REIAL ACADÈMIA DE MEDICINA
I CIÈNCIES AFINS
DE LA COMUNITAT VALENCIANA



Symposium: Día Mundial del Cáncer de Colon.
Abordando el reto del cáncer colorrectal

30 de marzo de 2017

“Cáncer colorrectal: Epidemiología”

Dr. Jose M. Martín Moreno

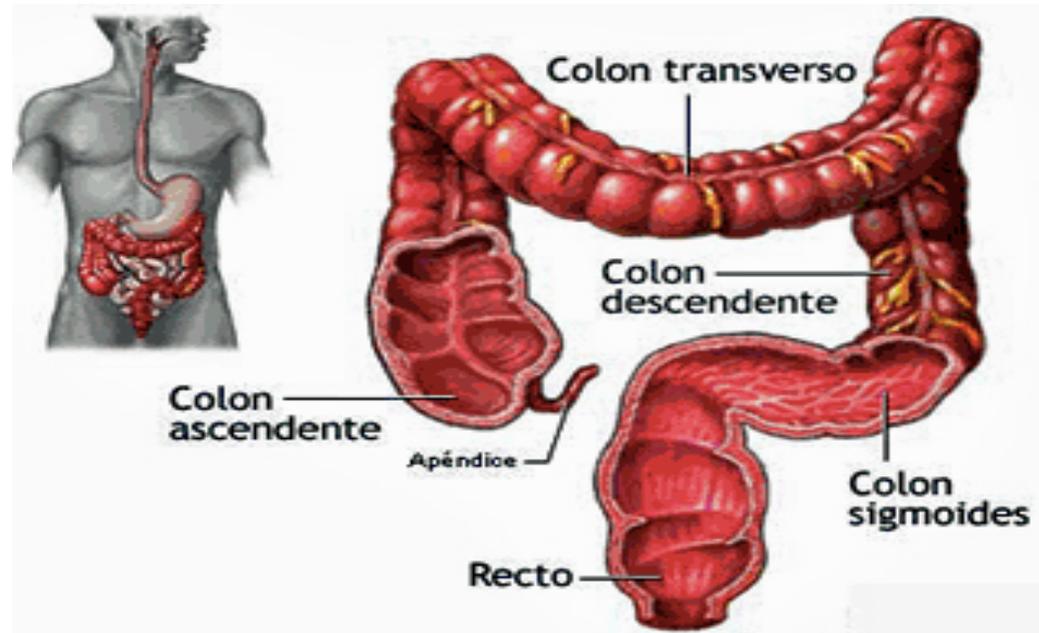
Académico de número de la RAMCV

Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública
Facultad de Medicina (y Hospital Clínico Universitario)

Universitat de València

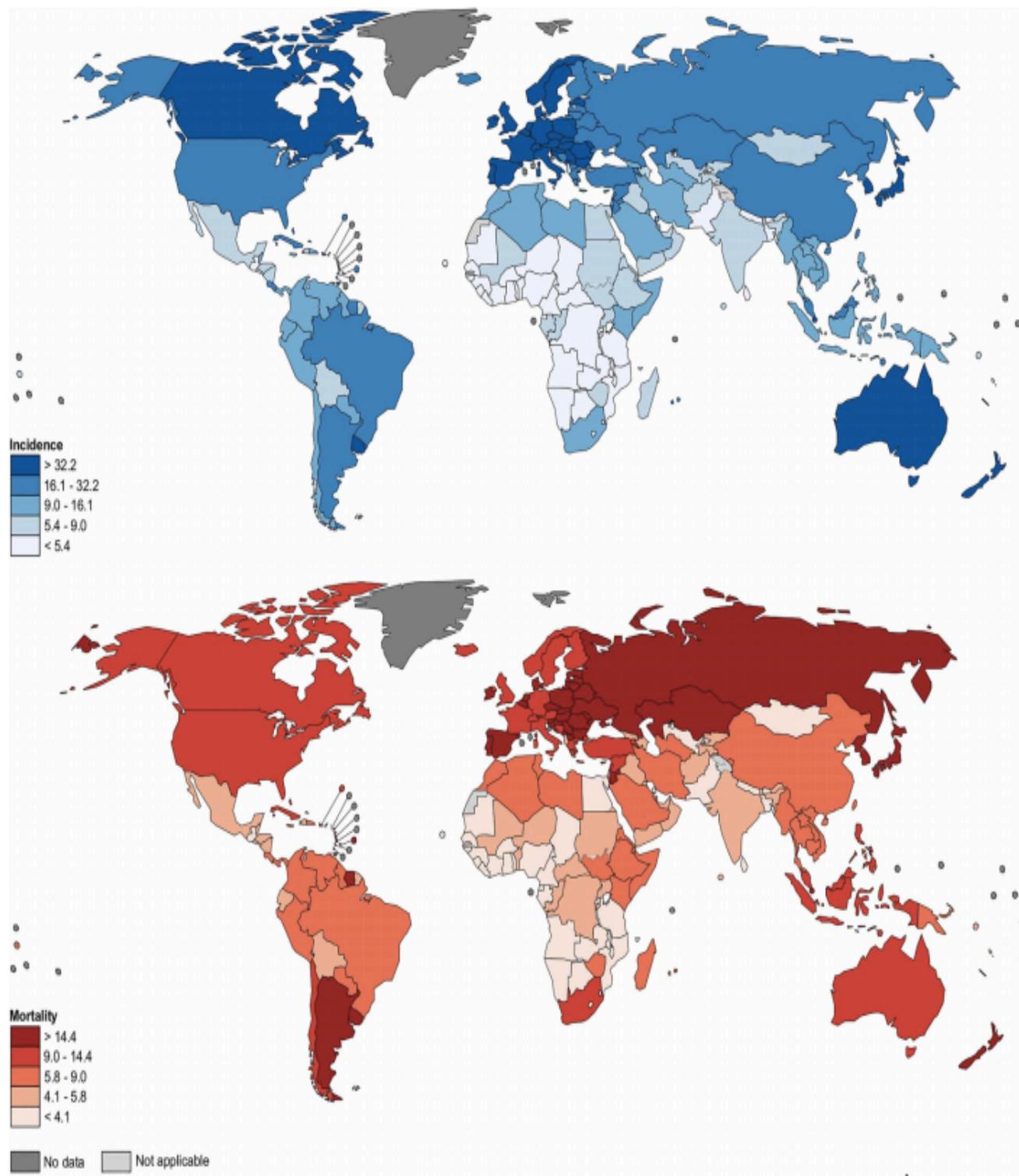
Cáncer colorrectal

Globalmente, es el tercer cáncer más frecuente en hombres y el segundo en mujeres, con 1,4 millones de nuevos casos diagnosticados cada año y aproximadamente 694.000 muertes anuales



Fuente: GLOBOCAN database, 2012

La incidencia y tasas de mortalidad a nivel mundial del CCR en hombres (ajustadas por edad según la población mundial)



Correlación incidencia y mortalidad por CCR e índice de desarrollo humano

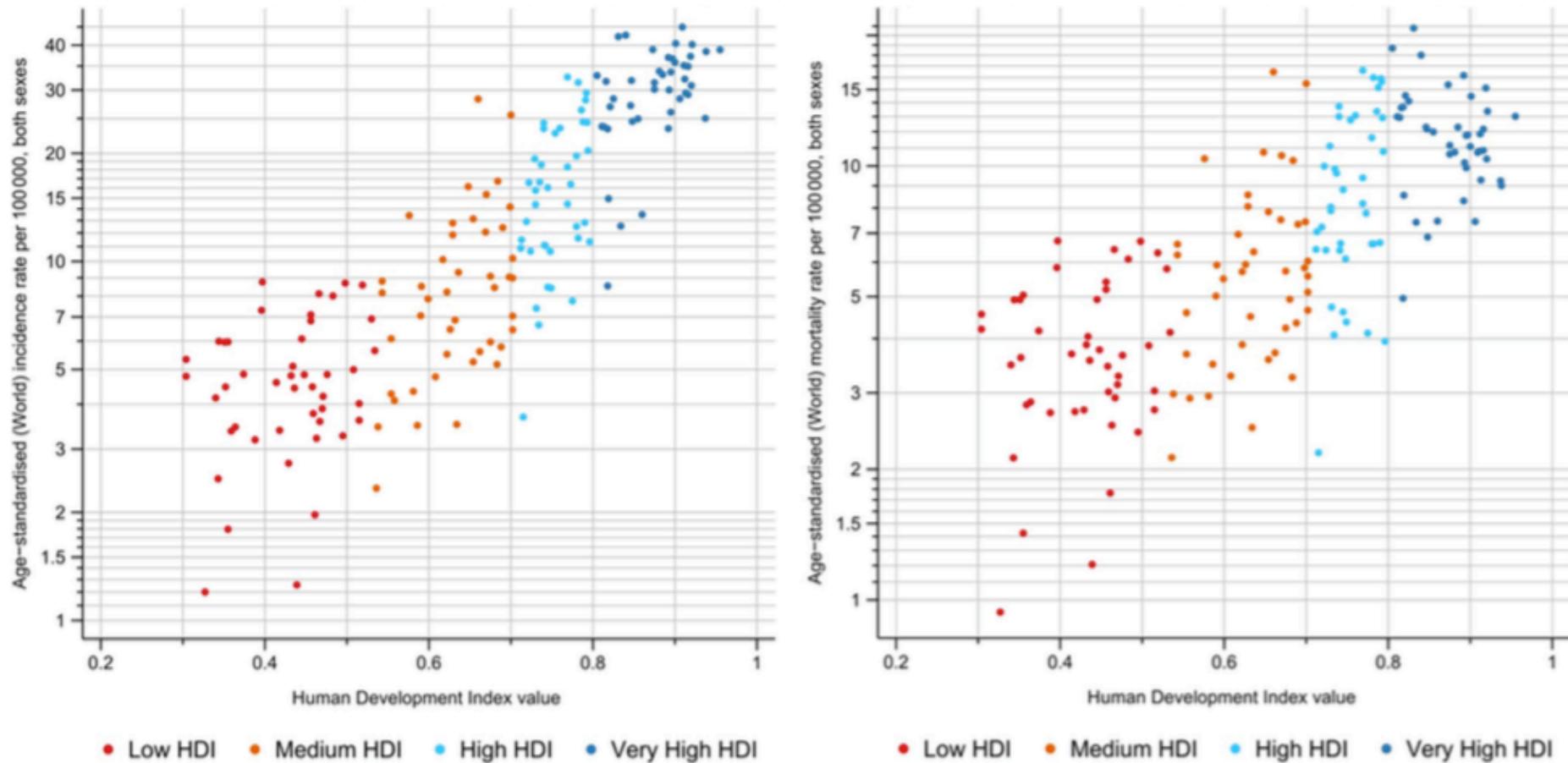


Figure 2 Correlation between age-standardised colorectal cancer incidence (left panel) and mortality rates (right panel) and human development index (HDI) in both sexes combined (GLOBOCAN 2012¹).

Cáncer colorrectal: Tendencias de incidencia y mortalidad a nivel global

Table 1 Trends in colorectal cancer incidence and mortality: three groups of temporal pattern

Group 1: incidence ↑ mortality ↑	Philippines*, China*, Colombiat, Bulgariat, Costa Ricat, Brazil†, Russiat, Belarust, Estonia, Lithuania, Croatia, Spain, Latvia, Poland
Group 2: incidence ↑ mortality ↓	Canada, Denmark, Switzerland, Ireland, Sweden, Singapore, Finland, Norway, Slovakia, UK, Netherlands, Italy, Malta, Slovenia
Group 3: incidence ↓ mortality ↓	US (White), US (Black), Austria, New Zealand, Czech Republic, Iceland, France, Japan, Australia, Israel

*Medium human development index (HDI), refers to $0.534 < \text{HDI} \leq 0.710$.

†High HDI refers to $0.710 < \text{HDI} \leq 0.796$.

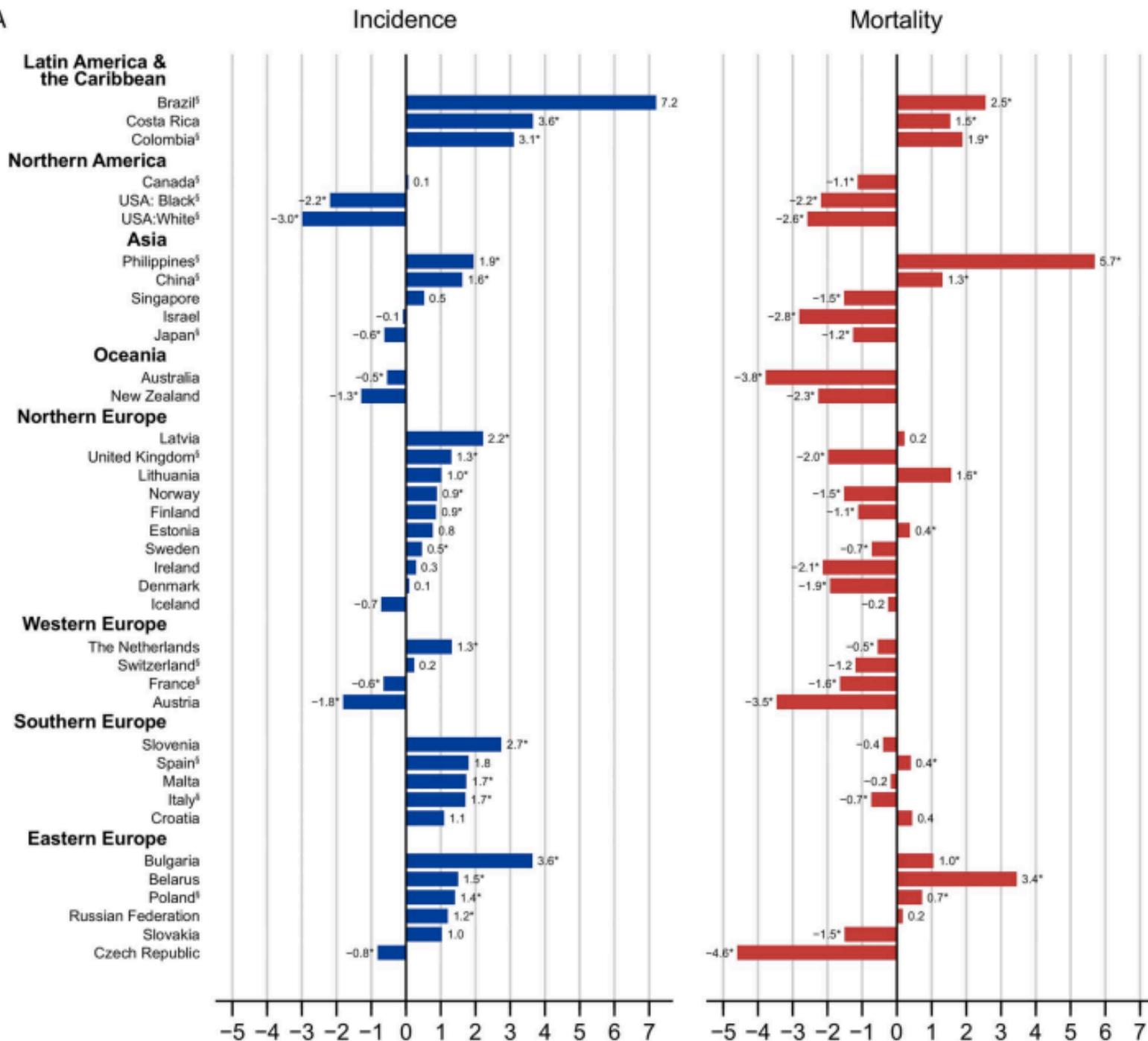
Very high HDI (all remaining countries) refers to $\text{HDI} > 0.796$.

Fuente: Arnold M, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. Gut 2016;0:1–9. doi:10.1136/gutjnl-2015-310912

Cáncer colorrectal

“The introduction of screening tests may initially increase CRC incidence rates due to the detection of undiagnosed disease but has been shown to reduce incidence longer term due to the removal of precancerous polyps during colonoscopy.”

A



*: Statistically significant
 §: Regional data (incidence)

Cáncer en general: Incidencia global en España

Los tumores más frecuentemente diagnosticados en España en el año 2015 fueron los de colorrecto, próstata, pulmón, mama, vejiga y estómago.



Cáncer: Incidencia en hombres en España

En España, en el año 2015, los tumores más frecuentemente diagnosticados en hombres fueron los de próstata, colorrecto, pulmón, vejiga, estómago, hígado y linfoma no Hodgkin.

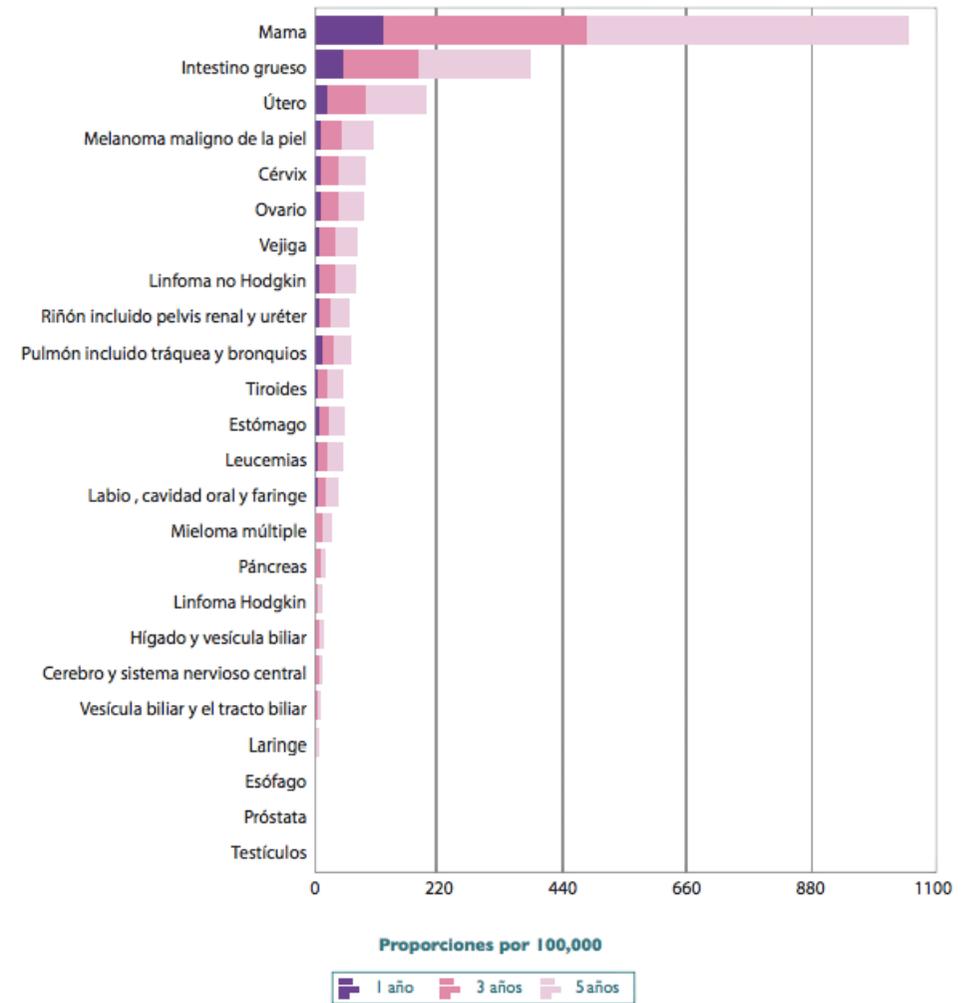
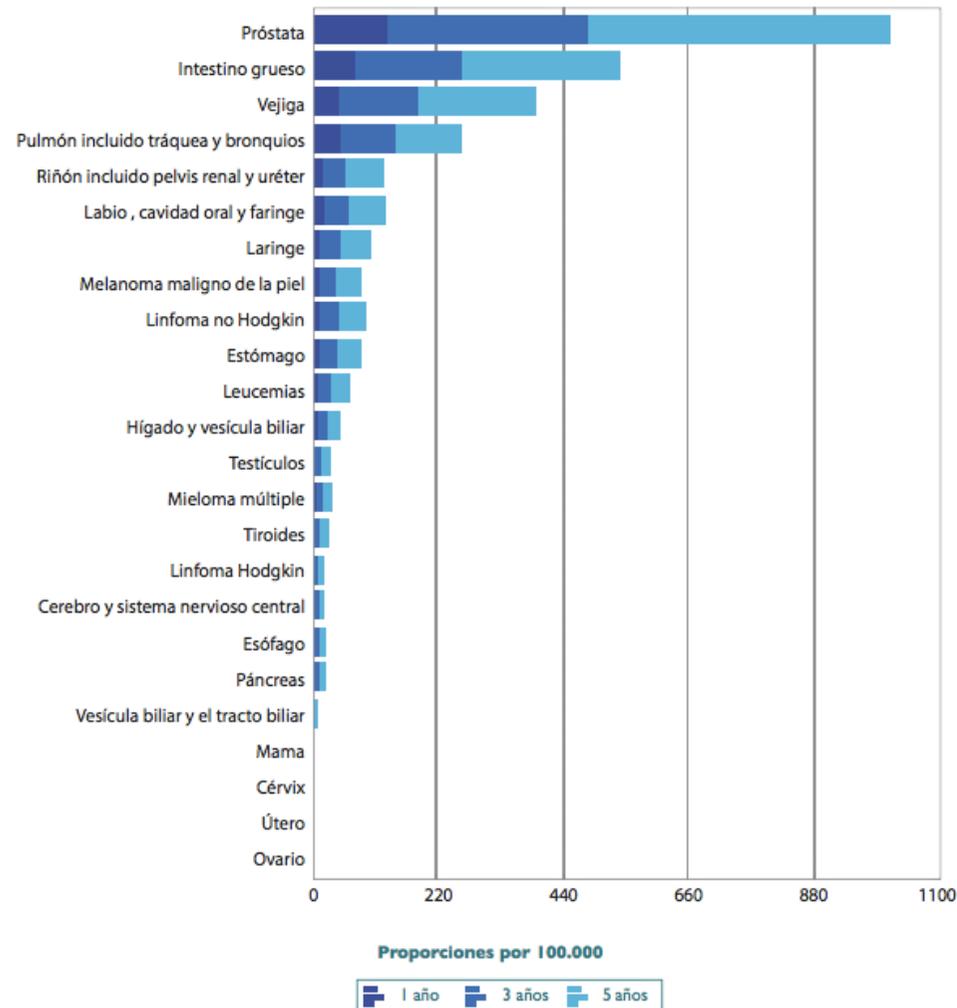


Cáncer: Incidencia en mujeres en España

En España, en el año 2015, los tumores más frecuentemente diagnosticados en mujeres fueron los de mama, colorrectal, útero, pulmón, vejiga, ovario, páncreas y estómago.



Cáncer: Prevalencia en hombres y mujeres en España



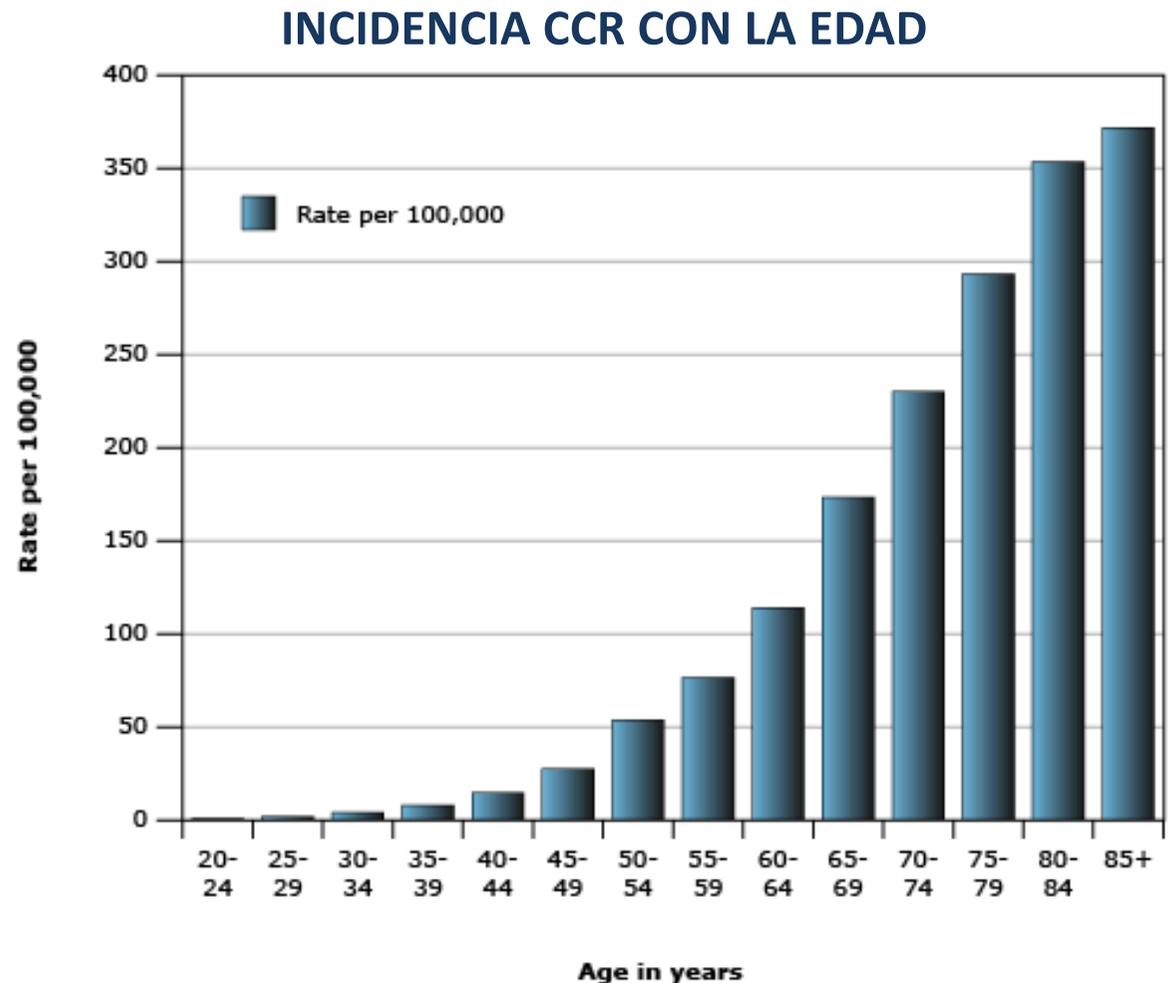
Cáncer colorrectal: EDAD de aparición

Edad: es un importante factor de riesgo para la CRC espontáneo. La mayoría de los casos ocurren en personas mayores de 50 años de edad

El CCR es poco frecuente antes de los 40 años.

La incidencia comienza a aumentar significativamente entre los 40 y 50 años.

Las tasas de incidencia por edad aumentan en cada década sucesiva después de los 50.



Fuente: Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program, 2002-2006.

Available online at <http://seer.cancer.gov>.

Cáncer colorrectal: Causas



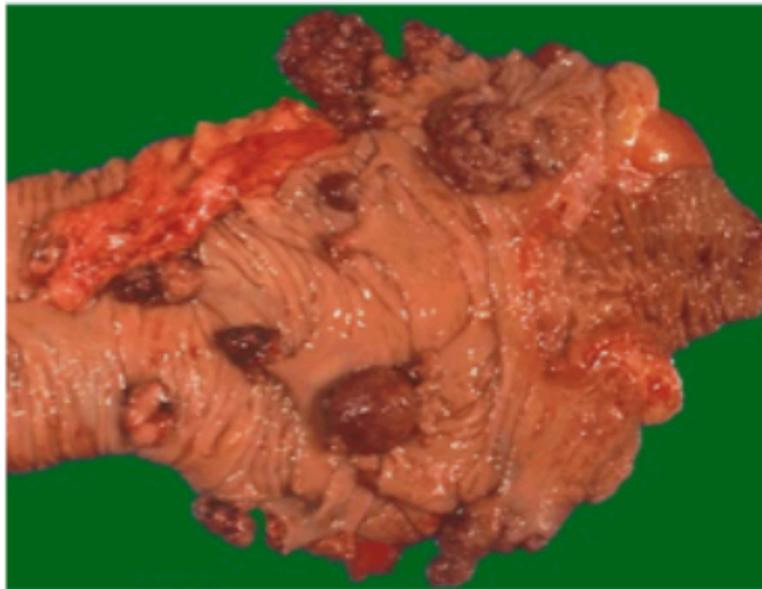
La mayoría de los casos de CCR son esporádicos. Aproximadamente un 15% de todos los tumores malignos colorectales tienen un componente de antecedente familiar, de los cuales un 30%-60% presentan claros criterios de herencia (SEOM).

FACTORES DE RIESGO HEREDITARIOS - GENÉTICOS

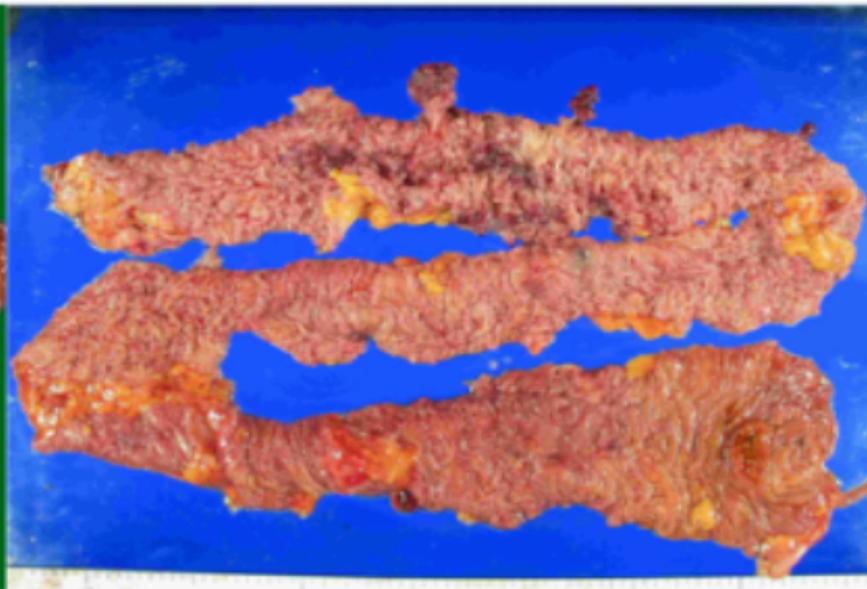
Cáncer colorrectal: SINDROMES HEREDITARIOS como factores de riesgo

Existen varios trastornos genéticos específicos, la mayoría **autosómicos dominantes**, que están asociados con un riesgo muy alto de desarrollar cáncer de colon:

- El síndrome de Lynch (CCR hereditario no polipósico)
- La poliposis adenomatosa familiar (PAF)



SÍNDROME DE LYNCH



POLIPOSIS FAMILIAR
MÚLTIPLE

Cáncer colorrectal: SINDROME DE LYNCH

Llamado también CCR hereditario no polipósico (HNPCC)
Síndrome de herencia autosómica dominante con alta penetrancia que engloba entre el 3% y 5% de todos los CCR.

La posibilidad de desarrollar un CCR en las personas portadoras de mutación puede llegar al 80% a lo largo de la vida.

El principal tumor en este síndrome es el CCR, el cual presenta unas determinadas características:

- Edad precoz de aparición (alrededor de los 45 años)
- Predominio en colon derecho (60%-80%)
- Casi la mitad de los pacientes pueden desarrollar tumores colónicos sincrónicos y/o metacrónicos, en los siguientes 10 años

Está causado por la mutación producida en alguno de los genes reparadores MMR (MisMatch Repair genes).



Cáncer colorrectal: POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR (PAF)

Incidencia de 1:8,000 recién nacidos.

Es el segundo síndrome más frecuente de predisposición genética a CCR tras el cáncer de colon hereditario no asociado a poliposis (HNPCC) responsable de entre el 1-2% de todos los casos de CCR

En un contexto actual, el término PAF incluye:

- Poliposis adenomatosa familiar clásica (FAP)
- Poliposis adenomatosa atenuada (AAPC)
- Síndrome de Gardner
- Síndrome de Turcot



Los pólipos comienzan a aparecer a una edad media de 16 años, son clínicamente sintomáticos a los 29 años y degeneran en CCR inevitablemente al comienzo de la cuarta década de la vida.

La FAP está causada por mutaciones de la línea germinal en el gen adenomatoso de poliposis coli (APC) localizado en el cromosoma 5.

Cáncer colorrectal: OTROS SINDROMES HEREDITARIOS como factores de riesgo

Otros síndromes hereditarios de carácter autosómico recesivo son las **poliposis asociada con el gen MUTYH**, que los sajones denominan **MAP** (MUTYH-associated polyposis): las personas con este síndrome desarrollan pólipos en el colon, los cuales se tornarán cancerosos si no se remueve el colon.

Estas personas también tienen un riesgo aumentado de cánceres de intestino delgado, piel, ovario y vejiga.

Estos síndromes a menudo provocan que se origine el cáncer a una edad más temprana de lo común.

La identificación de las familias con estos síndromes hereditarios es importante, ya que permite a los médicos recomendar medidas específicas como pruebas de detección y otras medidas preventivas cuando la persona es más joven.

FACTORES DE RIESGO
MÁS RELACIONADOS CON
HÁBITOS/CONDUCTAS O AMBIENTE

Cáncer colorrectal: Ingesta de CARNES ROJAS Y PROCESADAS como factores de riesgo

Parece estar asociado con un mayor riesgo de CCR, en particular para los tumores del lado izquierdo.

La cocción a alta temperatura (por ej., asar a la parrilla, freír en sartén) ha sido implicada con un mayor riesgo, tal vez por la producción de hidrocarburos poliaromáticos y otros carcinógenos producidos a partir de las proteínas en el proceso de carbonización.

La carne roja magra puede estar asociada con menos riesgo.

Sin embargo, después de la controversia surgida con el mensaje emitido por la OMS sobre el consumo de estos alimentos... se puede afirmar que la ingesta de carnes procesadas, aumenta el riesgo absoluto de forma muy menor, y sólo ocurre con el consumo diario, y no está claro que todos los individuos tengan el mismo riesgo / susceptibilidad

El modesto consumo de carne roja y / o procesada (una o dos veces por semana como máximo) es una parte aceptable de una dieta equilibrada y saludable.

Cáncer colorrectal: TABAQUISMO como factor de riesgo

Mayor incidencia y mortalidad por CCR, siendo más fuerte la asociación para el cáncer rectal, en un metanálisis de 106 estudios observacionales:

- RR de desarrollar un CCR fumadores frente a no fumadores:

1.18(IC 95%: 1.11-1.25)

- RR de muerte por CCR entre los fumadores:

1.25 (IC95% 1.14-1.37)

El tabaquismo también es un factor de riesgo para todos los tipos de pólipos del colon (adenomatosos, displásicas, síndrome de Lynch –CCR hereditario no poliposis...)

Por todo ello, los afectados por CCR deberían dejar de fumar, la cesación tabáquica siempre beneficia.

Cáncer colorrectal: ALCOHOL como factores de riesgo

Un metaanálisis de 27 estudios de cohortes y 34 estudios de casos y controles concluyó:

RR entre no bebedores y bebedores de 2-3 bebidas alcohol/día:

RR: 1.21 (IC95%: 1.13-1.28)

RR entre no bebedores y bebedores ligeros (≤ 1 bebida/día):

RR: 1.00 (IC 95%: 0.95-1.05)

Estudios recientes de análisis dosis-respuesta:

Aumento significativo del 7 por ciento en el riesgo de CCR, incluso en bebedores ligeros (ingesta de 10g/día de etanol):

RR: 1.07 (IC95% 1.04-1.10)

El riesgo elevado puede estar relacionado con la interferencia de la absorción de folato por el alcohol y la disminución de la ingesta de folato.

Cáncer colorrectal: OBESIDAD como factor de riesgo

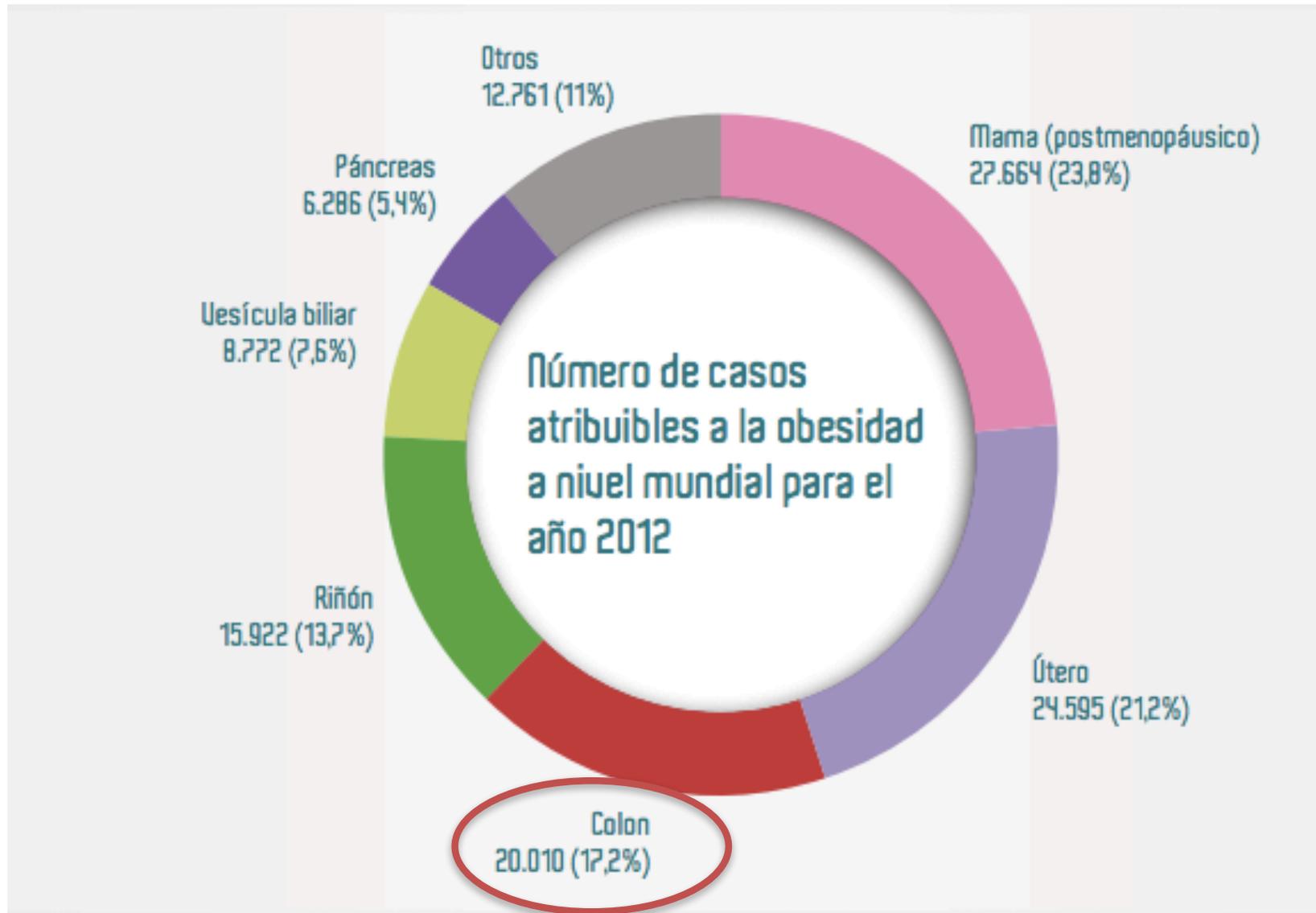
Aumenta la incidencia: Una revisión sistemática y metanálisis de los datos de 13 estudios informó que un aumento de peso entre la edad adulta temprana y la madurez se asocia con un aumento modesto pero significativo en el riesgo de CCR:

RR 1.23 (IC 95% 1.14-1.34)

Siendo el riesgo más alto para aquellos en la categoría de mayor aumento de peso.

Aumenta la mortalidad: La obesidad también parece aumentar la probabilidad de morir de CRC.

Número de casos atribuibles a la obesidad a nivel mundial para el año 2012, por localización tumoral.



Fuente: Globalcan 2012

Cáncer colorrectal: DIABETES MELLITUS Y RESISTENCIA A LA INSULINA como factores de riesgo

Un metanálisis de 14 estudios (6 casos y 8 cohortes) estimó:

- riesgo de cáncer de colon entre los diabéticos era aprox. 38% mayor que los no diabéticos:

RR: 1.38 (IC 95% 1.26-1.51)

- riesgo de cáncer de recto entre los diabéticos fue 20% más alto:

RR: 1.20 (IC 95% 1.09-1.31)

Una posible explicación que vincula la diabetes a la CCR es la hiperinsulinemia, porque la insulina es un importante factor de crecimiento para las células de la mucosa del colon y puede estimular las células tumorales del colon.

Cáncer colorrectal: Relación con la ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Proceso inflamatorio multifactorial secundario a una respuesta inmunitaria inapropiada, en un huésped genéticamente susceptible.

Se identifican 2 subtipos:

- Enfermedad de Crohn (20-40 casos/100.000)
- Colitis Ulcerativa crónica inespecífica (70-150 casos/100.000)

Para la colitis ulcerosa se estima la aparición de CCR en aprox. 0,5% por año de duración de la enfermedad entre 10-20 años y del 1% por año a partir de los 20 años de duración.

Para la enf. de Crohn hay mucho menos datos. El mayor riesgo parece darse cuando un tercio o más de la mucosa colónica está involucrada.

Cáncer colorrectal: COLECISTECTOMIA como factor de riesgo

En algunos informes se ha descrito una relación entre la colecistectomía y el cáncer de colon derecho.

- Estudio con 278.460 pacientes seguidos hasta 33 años después de la cirugía, los pacientes que habían sufrido colecistectomía tenían un riesgo ligeramente mayor de cáncer de colon derecho (relación de incidencia estandarizada de 1,16), pero no más distal
- Varios meta-análisis han confirmado esta asociación con cáncer de colon proximal
- Aunque también se han informado datos discordantes.

Se cree que el mecanismo está relacionado con alteraciones en la composición de ácidos biliares en el colon después de la colecistectomía.

Cáncer colorrectal: OTROS FACTORES DE RIESGO ESTUDIADOS

- **Cardiopatía coronaria** asociada con un mayor riesgo de CRC y adenomas avanzados. Los mecanismos subyacentes poco claros, posiblemente relacionados con factores de riesgo compartidos.
- **Anastomosis ureterocólicas** después de una extensa cirugía vesical asociadas con un mayor riesgo de neoplasia en estrecha proximidad al estoma ureteral.
- **Mutaciones heredadas del gen BRCA.** Aunque algunos estudios describen un aumento de aprox. dos veces el riesgo de cáncer de colon entre los portadores de mutación, probable limitado a ciertos grupos de portadores.

Cáncer colorrectal: OTROS FACTORES DE RIESGO ESTUDIADOS

- **Cáncer de endometrio en mujeres jóvenes (50 años o menos)**. Estas mujeres podrían tener cuatro o cinco veces más posibilidades de desarrollar CCR (particularmente tumores del lado derecho) que la población general.
- Ciertos **agentes bacterianos y virales** (Streptococcus bovis, Helicobacter pylori, virus JC, VPH, Fusobacterium, colonización del intestino por cepas patógenas de E. coli y disminución de la diversidad del microbiana del intestino) han sido propuestos como factores de riesgo, pero se piensa que se trata más de una consecuencia de la neoplasia que altera la flora intestinal que un mecanismo patogénico. Actualmente en discusión...

FACTORES PROTECTORES
(EN LOS QUE SE BASA LA PREVENCIÓN
PRIMARIA DEL CÁNCER COLORRECTAL)

Cáncer colorrectal: FACTORES PROTECTORES

Un gran número de factores han sido asociados con una disminución del riesgo de CCR:

- La actividad física regular
- Factores dietéticos
- Uso regular de aspirina o antiinflamatorios no esteroideos (AINE)
- La terapia de reemplazo hormonal en mujeres posmenopáusicas.
- ...

Cáncer colorrectal: ACTIVIDAD FÍSICA como factor protector

Actividad física regular(ocupacional o de ocio) está asociada con la protección contra el cáncer colorrectal.

En un meta-análisis de 21 estudios:

- Para el ca colon proximal hubo un riesgo significativo de 27% menos al comparar los individuos más activos frente a los menos activos:

RR: 0.73 (IC 95% 0.66-0.81)

- Para el ca colon distal hubo un riesgo del 26% de reducción:

RR 0.74 (IC 95% 0.68-0.80)

No se conoce el mecanismo subyacente de la aparente asociación protectora de la actividad física y no se han realizado ensayos de intervención de actividad física para la prevención de la CRC

Cáncer colorrectal: DIETA como factor protector

Muchos estudios epidemiológicos han demostrado una asociación entre la ingesta de una dieta alta en **frutas y verduras** y la protección contra el cáncer colorrectal:

RR aprox. 0.50

al comparar los grupos con consumos más alto con los más bajos

Sin embargo, **también se han publicado datos discordantes**. Al combinar los datos de dos grandes estudio como el *Nurses' Health Study* (88,764 mujeres) y el *Health Professionals' Follow-up Study* (47,325 hombres), no se encontró asociación significativa.



Datos recientes sugieren que podría haber **poco beneficio** para el aumento del consumo de frutas y hortalizas **más allá de los niveles asociados con una dieta equilibrada razonable**.

Las pautas **dietéticas vegetarianas** también parecen asociarse con un riesgo significativamente reducido de CCR, siendo el efecto más pronunciado entre los pesco-vegetarianos.

Cáncer colorrectal: CONSUMO DE FIBRA como factor protector

Una serie de estudios de laboratorio, nutricionales y epidemiológicos han identificado un papel de la fibra dietética en la patogénesis de la CRC. Sin embargo los datos son discordantes:

- Grandes estudios epidemiológicos evidencian un menor riesgo de adenomas colónicos y CRC con una mayor ingesta de fibra
- Nurses' Health study no se observó dicha relación.
- Women's Health Initiative Trial no encontró efecto protector de intervención con una dieta baja en grasas, alta en fibra y en frutas y verduras sobre la incidencia de CRC.
- Un meta-análisis financiado por el Fondo Mundial para la Investigación del Cáncer encontró que por cada 10 g / día de aumento en el consumo de fibra dietética, hubo una reducción del 10% en el riesgo de CCR
cáncer colorrectal en un 10 por ciento, sobre todo si la fibra procedía del consumo de cereales de grano entero

Cáncer colorrectal: OTROS PRODUCTOS como factor protector

- **Almidón resistente**
- **Folatos y ácido fólico**
- **Vit. B6 o Piridoxina**
- **Calcio (y productos lácteos)**
- **Vitamina D**
- **Consumo de Pescado**

Cáncer colorrectal: FÁRMACOS como factor protector

Actualmente, no hay recomendaciones QP aceptadas para pacientes con riesgo de CCR, pero se ha demostrado que varios agentes farmacológicos tienen efectos quimiopreventivos moderados en poblaciones de riesgo medio y alto.

- **Aspirina y AINEs** – su uso regular se asocia con una reducción de 20- 40% en el riesgo de adenomas colónicos y CCR en individuos con riesgo medio.
- **Terapia hormonal posmenopáusica** (combinación de estrógeno más progestina y estrógeno sin oposición) se ha relacionado con un riesgo reducido de CCR, aunque los datos son más consistentes para el uso combinado (más progesterona)... Incluso antes de los datos más recientes citados anteriormente [213], pero hoy día no se recomienda debido a los efectos asociados a largo plazo.
- **Estatinas**, datos contradictorios
- **Bifosfonatos**
- **Antioxidantes**

RESUMIENDO, EN PREVENCIÓN PRIMARIA DEL CCR

Cáncer colorrectal: PREVENCIÓN PRIMARIA

- Evitar conducta sedentaria
- Estar activo:
 - Al menos 150 minutos (2,5h) /semana de actividad de intensidad moderada
 - 75 minutos/semana de actividad vigorosa
 - Combinación de actividad moderada y vigorosa a la semana
- Mantener un peso adecuado

Cáncer colorrectal: PREVENCIÓN PRIMARIA

Comer de forma saludable:

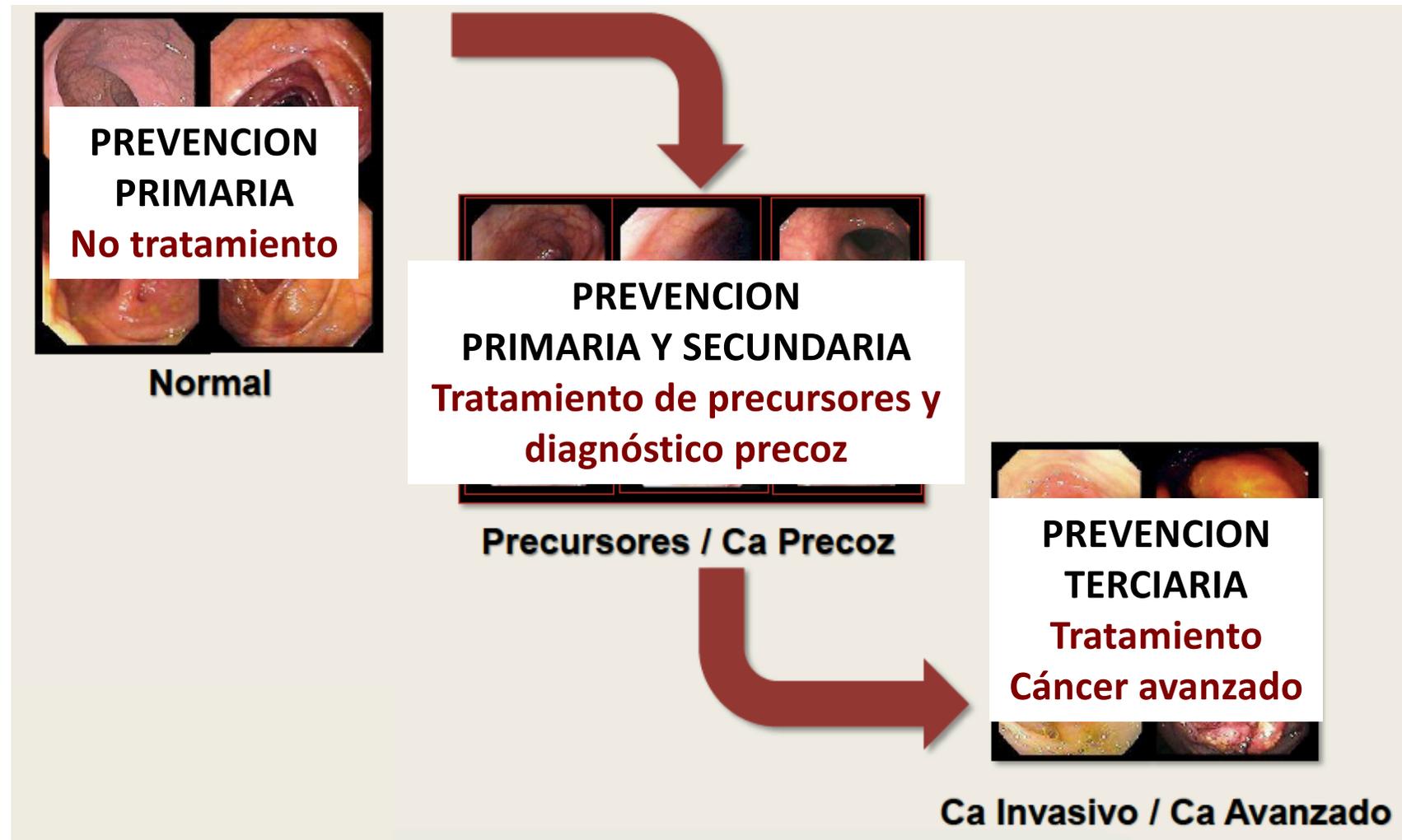
- Seleccionar comidas y bebidas en cantidades que ayuden a lograr y mantener un peso saludable.
- Tomar al menos 2-3 piezas de frutas/verduras día
- Consumir cereales de grano entero (integrales)
- Limitar la ingesta de carnes rojas (como res, cerdo o cordero) y de carnes procesadas (salchichas ...)

Minimizar el consumo de alcohol:

- No más de dos bebidas al día para los hombres y una bebida al día para las mujeres

No fumar

Prevención y tratamiento CCR





@JMMartinMoreno