

TESIS DOCTORAL

**Desigualdades en el estadio tumoral,
en el tratamiento y en la mortalidad
de pacientes intervenidos por cáncer colorrectal:
análisis de factores mediadores**



Cristina Sarasqueta Eizaguirre

2017

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

eman ta zabal zazu



Universidad del País Vasco Euskal Herriko Unibertsitatea

Desigualdades en el estadio tumoral, en el tratamiento y en la mortalidad de pacientes intervenidos por cáncer colorrectal: análisis de factores mediadores

Cristina Sarasqueta Eizaguirre

2017

Tesis doctoral realizada bajo la dirección de:
Dr. José María Quintana López y
Dra. María Victoria Zunzunegui Pastor

A mis padres
A Iñigo, por su paciencia

Agradecimientos

En primer lugar quiero agradecer a Txema Quintana, codirector de esta tesis, el constante apoyo prestado y la confianza depositada en mí al permitirme formar parte de su equipo de investigación.

Mi más sincero agradecimiento a Viki Zunzunegui, codirectora de esta tesis, mentora y gran amiga. Gracias por tu generosidad, por tu ayuda en este trabajo y siempre que lo he necesitado, por haberme transmitido la pasión por la epidemiología.

A los investigadores y colaboradores de los proyectos de investigación incluidos en esta tesis, sin los cuales este trabajo no habría sido posible. A los pacientes, su participación en el estudio.

Especialmente quiero agradecer a Amaia Perales, colaboradora y compañera, su trabajo y disponibilidad. También a la dirección y a mis compañeros de Biodonostia, gracias por haberme facilitado el trabajo en todo momento.

A los Servicios de Cirugía y Oncología de los hospitales participantes en el estudio.

A Nerea Etzezarreta y Ane Izaguirre, su colaboración en los análisis iniciales del proyecto.

A Manolo González, de la Unidad de Comunicación de la OSI Donostialdea, su ayuda en la edición de la tesis.

Por último, quiero agradecer al Instituto de Salud Carlos III y al Departamento de Salud del Gobierno Vasco la ayuda económica proporcionada para la realización del estudio.

Abreviaturas

ASA	American Society of Anesthesiologist
C	Cuartil
CAPV	Comunidad Autónoma del País Vasco
CCR	Cáncer Colorrectal
CS	Clase Social
ED	Efecto Directo
EI	Efecto Indirecto
HR	Hazard Ratio
IC	Intervalo de Confianza
IP	Índice de Privación
NSE	Nivel Socioeconómico
OR	Odds Ratio
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
VS	Versus

Índice

Resumen	1
Abstract	5
1. Introducción, antecedentes y justificación	9
1.1. Introducción	9
1.1.1. Definición y relevancia de desigualdades sociales en salud	9
1.1.2. Definición analítica de desigualdades sociales en cáncer	11
1.1.3. Cáncer colorrectal: Factores pronóstico, supervivencia y tratamientos	12
1.1.4. Heterogeneidad y multicausalidad en las desigualdades	15
1.2. Antecedentes	16
1.2.1. Diferencias por grupos de edad	16
1.2.2. Diferencias entre hombres y mujeres	28
1.2.3. Diferencias por nivel socioeconómico	39
1.2.4. Técnicas epidemiológicas/estadísticas de estudio de las desigualdades en cáncer	48
1.2.5. Análisis de mediación	49
1.2.6. Proyecto CARESS-CR	49
1.3. Justificación	50

2. Hipótesis y objetivos	51
2.1. Hipótesis	51
2.2. Objetivos	53
3. Metodología	55
3.1. Diseño	55
3.2. Sujetos a estudio	55
3.3. Seguimiento	56
3.4. Tamaño muestral	56
3.5. Reclutamiento	56
3.6. Variables	57
3.6.1. Variables independientes	57
3.6.2. Variables de ajuste	58
3.6.3. Variables dependientes	61
3.6.4. Variables mediadoras	61
3.7. Fuentes de información	61
3.8. Análisis estadístico	62
3.8.1. Estadística descriptiva y análisis univariado	62
3.8.2. Análisis multivariable	63
3.9. Consideraciones éticas	65
4. Resultados	67
4.1. Descripción de las características sociodemográficas y clínicas de los sujetos de estudio	67
4.2. Distribución de las variables en grupos de edad, sexo, índice de privación y clase social	71
4.3. Mortalidad y supervivencia	82
4.4. Factores pronóstico de mortalidad	84
4.5. Descripción de las nuevas variables tras la imputación múltiple	86
4.6. Desigualdades en mortalidad	87
4.7. Análisis de mediación en la relación de la edad y el nivel socioeconómico con la mortalidad	88
4.8. Desigualdades en el estadio tumoral	91

4.9.	Desigualdades en los tratamientos (neo)adyuvantes recibidos _____	96
4.9.1.	Quimioterapia en tumores de colon _____	96
4.9.2.	Radioterapia (neo)adyuvante en tumores de recto _____	100
4.10.	Desigualdades en el grado de resección curativa _____	102
5.	Discusión _____	105
5.1.	Principales hallazgos _____	105
5.2.	Desigualdades en la mortalidad _____	106
5.3.	Desigualdades en el estadio tumoral _____	114
5.4.	Desigualdades en los tratamientos (neo)adyuvantes _____	118
5.5.	Desigualdades en la resección curativa _____	123
5.6.	Limitaciones _____	125
5.7.	Fortalezas _____	127
5.8.	Recomendaciones _____	128
6.	Conclusiones _____	131
	Bibliografía _____	135
	Anexos _____	149
	Anexo I. Estudios revisados sobre las diferencias de supervivencia en función del nivel socioeconómico _____	150
	Anexo II. Hospitales incluidos en el estudio _____	152
	Anexo III. Índice de comorbilidad de Charlson _____	153

Resumen

Las desigualdades sociales en el cáncer se refieren a las inequidades en salud que abarcan la continuidad del proceso del cáncer en su totalidad: prevención, diagnóstico, tratamiento y supervivencia. Estas diferencias surgen de las desigualdades en las condiciones de vida y en la atención inadecuada de la salud. En Europa existe sobrada evidencia de desigualdades en la mortalidad entre diferentes niveles socioeconómicos. También se ha visto que una amplia proporción de pacientes mayores, incluso entre aquellos sin otras patologías coexistentes, no reciben tratamientos oncológicos adecuados. En España, una revisión sistemática reciente sobre estudios de desigualdades en cáncer pone de manifiesto la escasez de dicha investigación. Concretamente en el cáncer colorrectal se desconoce si existen diferencias en la mortalidad en función del nivel socioeconómico; o si para un mismo nivel de condición clínica, los mayores están tratados igual que pacientes más jóvenes; o si existen diferencias entre hombres y mujeres.

En las últimas 3 o 4 décadas las desigualdades en la mortalidad por cáncer han permanecido invariables. De cara a diseñar estrategias para reducirlas, además de cuantificarlas, es necesario contar con evidencias sobre los mecanismos que producen tales diferencias. A este respecto, sin embargo, la evidencia es escasa y existen importantes lagunas sobre la contribución en las desigualdades en mortalidad de un diagnóstico tardío, de una mayor comorbilidad o de un menor acceso a tratamientos oncológicos.

Los objetivos generales de esta tesis centrada en pacientes intervenidos por cáncer colorrectal son: 1) Analizar las diferencias por grupos de edad (<65, 65-80, >80), sexo y nivel socioeconómico en: a) la mortalidad; b) el estadio tumoral; c) la administración de quimioterapia y radioterapia; y d) el resultado de la resección quirúrgica. Y 2) Medir si las condiciones crónicas coexistentes con el cáncer y el estadio tumoral son mediadores en el camino causal entre la edad y la mortalidad, entre la privación y la mortalidad y entre la clase social y la mortalidad.

Los datos se han obtenido de un estudio de cohortes prospectivo y multicéntrico realizado en 22 hospitales de 5 Comunidades Autónomas. Se incluyeron 2749 pacientes intervenidos de un tumor primario invasivo de colon y/o recto entre abril del 2010 y diciembre 2013. Fueron seguidos hasta la fecha de fallecimiento y en caso de no fallecimiento censurados en Junio de 2015. El estado vital y en su caso la fecha de defunción se recogieron de la historia clínica y del Índice Nacional de Defunciones.

Como variables independientes se incluyeron la edad, el sexo, el índice de privación y la clase social. El índice de privación fue calculado para cada sección censal a partir de cinco indicadores socioeconómicos del Censo del 2001. Mediante un análisis factorial de componentes principales se extrajeron los componentes principales utilizando el primer autovalor como Índice de Privación. Posteriormente la puntuación total fue categorizada en cuartiles, siendo el primer cuartil el de menor privación y el 4º cuartil el de mayor privación o grupo más desfavorecido. La Clase Social se ha medido a partir de la ocupación del paciente codificada según la Clasificación Nacional de Ocupaciones. Las variables dependientes analizadas han sido: la mortalidad global y supervivencia a 3 años, el estadio tumoral, la resección curativa y el uso de quimioterapia adyuvante y radioterapia preoperatoria. A su vez, para algunos objetivos, el estadio, la resección y los tratamientos se utilizan también como variables de ajuste. Otras variables recogidas han sido: hábitos de vida como el consumo de alcohol y tabaco; existencia de patologías crónicas coexistentes con el cáncer, o comorbilidades, que fueron medidas mediante el grado ASA y el índice de Comorbilidades de Charlson; características biológicas del tumor como el grado de diferenciación, la histología tumoral y la localización; y otras variables relativas al proceso asistencial.

En cuanto al análisis estadístico se han utilizado GEE (Generalized Estimation Equations), o Modelos de Ecuaciones Generalizadas, que tienen en cuenta la correlación existente entre los individuos pertenecientes al mismo hospital. También se ha llevado a cabo un Análisis de Mediación múltiple con el método propuesto por Preacher and Hayes para determinar si la comorbilidad y el estadio tumoral son mediadores en el camino causal entre la edad y nivel socioeconómico y la mortalidad. Además, dado el elevado número de valores desconocidos en algunas variables, el análisis multivariable se ha realizado con algunas variables imputadas mediante el método de imputación múltiple.

Los principales hallazgos han sido: 1) En cuanto a la mortalidad, nuestros resultados confirman que, a pesar de ajustar por las comorbilidades, la mortalidad aumenta con la edad y las diferencias entre mayores y jóvenes se producen también en pacientes sin comorbilidad; que no existen diferencias entre hombres y mujeres, a pesar de observar en los primeros hábitos más adversos y mayor comorbilidad; y que la mortalidad aumenta a medida que aumenta la privación del área de residencia y a medida que disminuye la clase social.

2) En cuanto al efecto mediador de la comorbilidad y del estadio tumoral hemos demostrado que el efecto que la edad tiene sobre la mortalidad está mediado por la comorbilidad y que un estadio precoz, más frecuente en edades avanzadas, debilita el impacto que el aumento de la edad tiene sobre la mortalidad. En la relación de la privación y la mortalidad demostramos que todo el efecto que la privación tiene sobre la mortalidad está mediado por una mayor comorbilidad en áreas deprimidas. Sin embargo, aunque las personas que residen en áreas de mayor privación tienen estadios más avanzados, el estadio no constituye un mediador significativo entre la privación y la mortalidad.

3) En cuanto a las diferencias en el estadio tumoral hemos observado que la frecuencia de un estadio avanzado es mayor en los pacientes menores de 65 años; es más frecuente en hombres, excepto en pacientes diagnosticados mediante cribado, donde son las mujeres las que tienen mayor frecuencia de estadio avanzado; y que existe un gradiente social negativo en el estadio tumoral con mayor riesgo de estadio diseminado a medida que aumenta la privación del área de residencia.

4) El uso de quimioterapia en colon y radioterapia preoperatoria en recto disminuye drásticamente con la edad y esto se produce también en pacientes sin comorbilidad; no hemos observado diferencias entre hombres y mujeres; y la administración de quimioterapia es menor en los pacientes de clase social baja.

5) Por último, en nuestro estudio observamos que la edad no influye en la frecuencia de resección curativa; que existen diferencias significativas entre hombres y mujeres, con mayores tasas alcanzadas en hombres; y que existen diferencias entre pacientes en función del nivel de privación de su área de residencia.

En resumen, a pesar de la existencia en España de un sistema sanitario público con acceso equitativo a la salud, en el presente trabajo hemos evidenciado la existencia de desigualdades en el manejo y en el pronóstico del cáncer colorrectal. También hemos descrito algunos mecanismos implicados en dichas desigualdades y hemos identificado los factores que median en el camino causal hacia la mortalidad. Esta información es imprescindible para establecer las acciones prioritarias necesarias para reducir las desigualdades en el pronóstico del cáncer.

Abstract

Social inequalities in cancer relate to health inequities covering the entire cancer continuum: prevention, diagnosis, treatment and survival. These differences arise due to inequalities in living conditions and inadequate health care. In Europe, there is ample evidence of inequalities in mortality between different socioeconomic levels. It has also been reported that many elderly patients, including those with no co-existing conditions, do not receive appropriate oncological treatment. In Spain, a recent systematic review concerning studies of inequalities in cancer highlighted the scarcity of such research. For colorectal cancer in particular, it is not known whether there are any differences in mortality depending on socioeconomic level, whether elderly patients are treated the same as younger patients with the same degree of clinical condition, or whether there are any differences between men and women.

Inequalities in cancer-related mortality have remained essentially unchanged over the past 30 or 40 years. As such, in order to design strategies to reduce these inequalities, they must first be quantified and evidence must be obtained concerning the mechanisms that cause such differences. However, evidence in this regard is limited and there are significant gaps regarding the contribution of late diagnosis, higher comorbidity or more limited access to oncological treatments to inequalities in mortality.

The main objectives of this thesis concerning patients undergoing surgery for colorectal cancer are as follows: 1) To analyse the differences in: a) mortality, b) tumour stage, c) administration of chemotherapy and radiotherapy, and d) the outcome of surgical resection by age group (<65, 65-80, >80 years), sex and socioeconomic level, and 2) To determine whether chronic conditions coexisting with cancer and tumour stage are mediators in the causal pathway between age and mortality, deprivation and mortality, and social class and mortality.

Data were obtained from a multi-centre prospective cohort study conducted in 22 hospitals from five Autonomous Communities. A total of 2749 patients who underwent surgery for a primary invasive tumour of the colon and/or rectum between April 2010 and December 2013 were included. All patients were followed-up until death or were censored in June 2015 if still alive. Life status or, if applicable, date of death were collected from the medical records and National Deaths Registry, respectively.

Age, sex, deprivation index and social class were included as independent variables. The deprivation index was calculated for each census tract using five socioeconomic indicators from the 2001 census. A principal components factor analysis was used to extract the principal components, with the first eigenvalue being used as the deprivation index. The total score was then categorised into quartiles, with the first quartile representing the lowest deprivation and the fourth quartile the highest deprivation or most disfavoured group. Social class was determined on the basis of the patient's occupation, coded according to the National Classification of Occupations. The dependent variables analysed were global mortality and survival at three years, tumour stage, curative resection and use of adjuvant chemotherapy and pre-operative radiotherapy. For some objectives, stage, resection and treatments were also used as fitting variables. Other variables collected included lifestyle habits, such as alcohol and tobacco consumption; existence of chronic conditions coexisting with cancer, or comorbidities, which were measured using the ASA scale and Charlson comorbidities index; biological characteristics of the tumour, such as degree of differentiation, tumour histology and location; and other variables related to the care process.

Generalised estimation equations (GEEs), which take into consideration the correlation between individuals from the same hospital, were used during statistical analysis. A multiple mediator analysis was also carried out, using the method

proposed by Preacher and Hayes, to determine whether comorbidity and tumour stage are mediators in the causal pathway between age, socioeconomic level and mortality. In addition, given the high number of unknown values for some variables, the multivariate analysis was carried out with some imputed variables using the multiple imputation method.

The main findings were as follows: 1) With regard to mortality, our results confirm that, despite adjusting for comorbidities, mortality increases with age and that differences between elderly and younger patients are also found in patients with no comorbidities; that there are no differences between men and women even though the former tend to present more adverse health behaviours and greater comorbidity; and that mortality increases with deprivation in the region of residence and as social class decreases.

2) With regard to the mediating effect of comorbidity and tumour stage, we show that age has a significant indirect effect on mortality through the comorbidity and that early stages, more frequent in older adults, weakens the impact of increasing age on mortality. With regard to the effect of deprivation on mortality, we show that the entire effect is mediated through greater presence and severity of comorbidity in depressed regions. However, although people who live in deprived areas have more advanced stages, the stage was not a significant pathway linking deprivation to mortality.

3) With regard to the differences in tumour stage, we show that patients aged less than 65 years have a higher frequency of diagnosed at more advanced stages; that disseminated stages are most common in men, except for patients diagnosed during screening programmes, where more advanced stages are seen in women; and there is a negative social gradient in tumour stage, with more advanced stages in depressed region.

4) The use of chemotherapy in colon cancer and pre-operative radiotherapy in rectal cancer decreases markedly with age and is also seen in patients with no comorbidities; no differences were found between men and women; and the administration of chemotherapy is lower in patients from lower social class.

5) Finally, we show that age does not affect the frequency of curative resection; that there are significant differences between men and women, with higher rates in men; and that there are differences between patients based on the degree of deprivation of their region of residence.

In summary, although Spain has a public health system with equal access to healthcare, this study shows the existence of inequalities in the management and prognosis for colorectal cancer. We have also determined some of the mechanisms involved in these inequalities and have identified the factors that mediate in the causal pathway to mortality. This information is essential to establish the priority actions needed to reduce inequalities.

Capítulo 1

Introducción, antecedentes y justificación

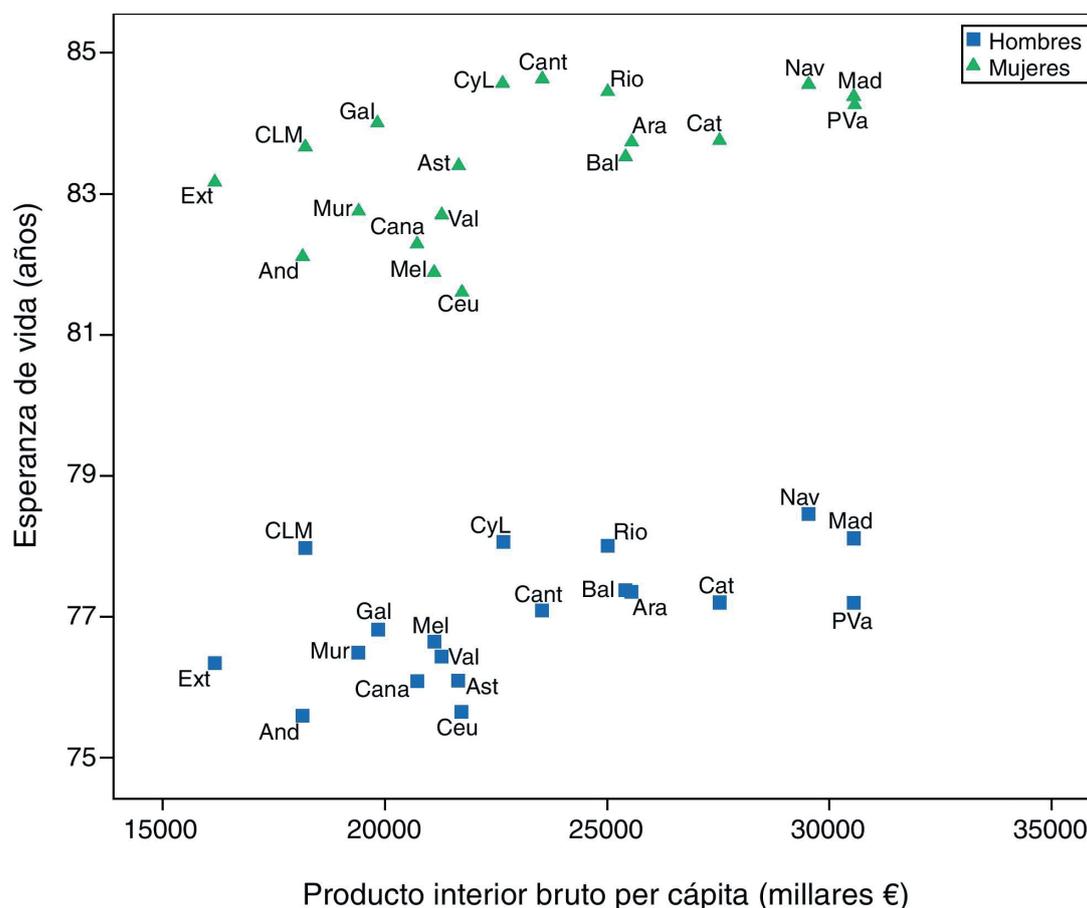
1.1 Introducción

1.1.1. Definición y relevancia de desigualdades sociales en salud

El desarrollo de una sociedad puede juzgarse por la calidad de su salud, por cuán equitativamente se distribuye a través de los grupos sociales y por el grado de protección que la sociedad ofrece a las personas en situación de desventaja por su situación de salud. Las desigualdades sociales en salud son aquellas diferencias en salud injustas y evitables entre grupos poblacionales definidos social, económica, demográfica o geográficamente¹. Son el resultado de las distintas oportunidades y recursos relacionados con la salud que tienen las personas en función de su clase social, sexo, territorio o etnia, lo que se traduce en una peor salud entre los colectivos socialmente menos favorecidos. Numerosos estudios científicos muestran que las desigualdades en salud son enormes, y responsables de un exceso de mortalidad y de morbilidad superior a la mayoría de factores de riesgo de enfermarse conocidos. La evidencia científica también señala que las desigualdades en salud pueden reducirse si se aplican las intervenciones y políticas públicas sanitarias y sociales adecuadas².

Dentro de la Unión Europea la diferencia entre países en la esperanza de vida al nacimiento para las mujeres es de 9 años y de 13 años para los hombres. Estas desigualdades también están presentes dentro de cada país. Incluso dentro de cada región se han observado diferencias entre áreas pequeñas que pueden superar los 20 años. En el estado español también se observa un claro patrón geográfico norte-sur claramente marcado con mayor esperanza de vida en el norte. Por ejemplo, entre las comunidades autónomas más ricas (como Navarra o Madrid) y una de las más pobres (Andalucía) hay una diferencia de esperanza de vida de 3 años (Figura 1). Estas diferencias pueden ser aun mayores al comparar barrios de una misma ciudad².

Figura1. Esperanza de vida al nacer en hombres y mujeres según el producto interior bruto per cápita en las Comunidades Autónomas. España 2007



Fuente: Elaboración de la Comisión para reducir las Desigualdades Sociales en Salud en España. Propuesta de Políticas e Intervenciones para Reducir las Desigualdades en Salud en España, Mayo 2010²

También en la Comunidad Autónoma del País Vasco (CAPV) se ha evidenciado un gradiente de la esperanza de vida según el nivel de estudios observándose diferencias de 7,6 años en hombres y 5,6 en mujeres entre los grupos extremos del nivel de estudios y concluyendo que estas diferencias son equivalentes al aumento producido en los últimos 30 años en la esperanza de vida en la CAPV³.

La importancia creciente de la equidad en salud ha hecho que la reducción de las desigualdades sociales sea un objetivo prioritario de las políticas de salud de la CAPV y por ello el Plan de Salud del 2013-2020 ha vuelto a incluirla como una de sus áreas prioritarias. Así mismo, el Ministerio de Sanidad del Gobierno Español, constituyó la Comisión para reducir las desigualdades en salud, y durante la presidencia española de la Unión Europea de 2010 fijó como prioridad la “innovación en Salud Pública: monitorización de los determinantes sociales de la salud y la reducción de las desigualdades en salud”.

1.1.2. Definición analítica de desigualdades sociales en cáncer

La siguiente definición propuesta por el Instituto Nacional de la Salud de Estados Unidos proporciona un marco conceptual que aclara las causas y consecuencias en relación con las desigualdades sociales en salud y tiene implicaciones para la investigación:

“Las desigualdades sociales en el cáncer se refieren a las inequidades en salud que abarcan la continuidad del proceso del cáncer en su totalidad. Incluyen las desigualdades sociales en la prevención, la incidencia, la prevalencia, detección y tratamiento, la supervivencia, mortalidad y carga de cáncer, y otras condiciones de salud y comportamientos relacionados con el cáncer. Estas diferencias surgen de las desigualdades en las condiciones de trabajo y de vida adversa, y la atención inadecuada de la salud. La discriminación, tanto institucional como interpersonal, puede estar basada en la raza, posición socioeconómica, el sexo, la sexualidad, la edad, el idioma, la alfabetización, la discapacidad, la condición de inmigrante, situación de seguro, la ubicación geográfica, el estado de la vivienda, y otras categorías sociales pertinentes^{4”}.

La terminología utilizada sobre ‘las desigualdades sociales en salud’ es confusa y existe bastante desacuerdo al respecto. En España, así como en el marco de la

Unión Europea, se habla más de ‘desigualdades sociales en salud’ mientras que en los EEUU, el discurso oficial y científico utiliza principalmente la frase ‘disparidades en salud’. En otros países, fundamentalmente de América Latina y organismos internacionales como la OMS, se emplea el término “inequidades”⁵.

No obstante, en el presente trabajo no sólo se analizan desigualdades sociales sino que también se evalúan diferencias entre grupos de edad o entre hombres y mujeres, cuya explicación pueda hallarse en características biológicas o clínicas, del tumor o del paciente. Además hay que aclarar que en esta tesis se utiliza el término ‘sexo’ en lugar de ‘género’ porque en el análisis de las diferencias entre hombres y mujeres no se han evaluado aspectos sociales sino que han sido variables que miden características y procesos biológicos. Ahora bien, no podemos descartar que en las diferencias puedan intervenir componentes sociales.

1.1.3. Cáncer Colorrectal

Incidencia, factores pronóstico y supervivencia

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer cáncer más común en hombres y el 2º en mujeres. Ocho por cien de todas las muertes por cáncer son atribuidas al cáncer de colon⁶. La supervivencia para todos los estadios es del 65% y 66% en colon y recto respectivamente (UpToDate). Alrededor del 40% de los cánceres colorrectales con cirugías potencialmente curativas desarrollan recurrencias. El 90% aparecen en los 5 primeros años, y la mayoría en los primeros 3 años.

En España, los cánceres de colon y recto presentan una supervivencia del 59% y 58%, respectivamente en el periodo 2005-2010, con un aumento de 7-8 puntos en los últimos 10 años. El pronóstico más favorable se observó en Navarra, 61% en colon y 64% en recto, y el más desfavorable para colon en Cuenca, 50%, y para recto en Granada, 50%. En el País Vasco 59% y 58% para colon y recto respectivamente (Adaptado por MD Chirlaque y C Navarro)⁷.

El estadio es el factor pronóstico más importante. La clasificación desarrollada por Cuthbert Dukes en 1930 está basada en el examen histológico del tumor pero la estadificación de pacientes con metástasis a distancia no es posible con esta

clasificación. El sistema TNM⁸ ha sido desarrollado para estadiar todos los tipos de cáncer. Para el CCR la T indica la profundidad de la infiltración tumoral en la pared del intestino, la N, la implicación de ganglios linfáticos regionales, y la M la presencia de metástasis a distancia. La supervivencia a 5 años para tumores de colon pasa del 93% en estadio I al 8% en estadio IV. En recto es similar aunque la distribución de los estadios es más desfavorable.

Aunque los parámetros que determinan el estadio patológico, es decir, la extensión tumoral local, el número de nódulos linfáticos afectados y la presencia de metástasis a distancia, son los más fuertes predictores del pronóstico postoperatorio, otras características clínicas, moleculares, e histológicas pueden influir el pronóstico independientemente del estadio. Entre los factores que están bien evidenciados en la literatura están la enfermedad residual, el tipo histológico, el grado de diferenciación, la invasión venosa extramural, y para pacientes con tumores de recto tratados con terapia neoadyuvante antes de la resección, el grado de regresión tumoral. Otras características clínicas pronósticas son los niveles séricos de CEA preoperatorios, la obstrucción clínica en el diagnóstico y la perforación macroscópica del tumor⁹.

Tratamientos

La quimio-radioterapia preoperatoria es una opción válida para cánceres rectales localmente avanzados (tumores T3/T4 o ganglios positivos). No hay evidencia en cánceres de colon.

Un importante parámetro del éxito del tratamiento es la resección radical, que indica el grado de control del tumor y mide si los márgenes de resección están libres de tumor macro y microscópicamente y no hay metástasis a distancia. Este parámetro ha mejorado en los últimos años principalmente por avances en la anestesia y la introducción de antibióticos y tromboprofilaxis perioperatorios.

Después de cirugía potencialmente curativa, en cáncer de colon está demostrada la eficacia de la quimioterapia. Erradica la micrometástasis, reduce la recurrencia y aumenta las tasas de curación. Los beneficios han sido demostrados en pacientes en estadio III (nódulos positivos). La quimioterapia debería iniciarse dentro de las 6 a 8 semanas de la intervención quirúrgica. El beneficio en estadio II es controvertido,

y las decisiones de tratamiento deben ser individualizadas. La quimioterapia conlleva toxicidad como mucositis, emesis, diarrea, neutropenia, fatiga, alopecia y cardiotoxicidad. La evidencia es inconclusa en cuanto a añadir radioterapia a la quimioterapia postoperatoria en tumores de colon localmente avanzados. Según las guías clínicas americanas estaría indicada en tumores T4 o márgenes positivos.

En tumores de recto, para pacientes con estadio II o III resecable los ensayos han demostrado eficacia tanto de la radioquimioterapia como de la radioterapia sola. En pacientes con cirugía como primer tratamiento se recomienda quimioterapia y radioterapia pélvica aunque se haya realizado una escisión total de mesorrecto.

En pacientes metastásicos se recomienda quimioterapia paliativa. Sin embargo la cirugía puede ser una opción para pacientes con enfermedad metastásica limitada, metástasis de pulmón e hígado. En la figura 2 se presenta un esquema del tratamiento en el cáncer colorrectal.

Figura 2. Proceso de tratamiento en el cáncer de colon y de recto.

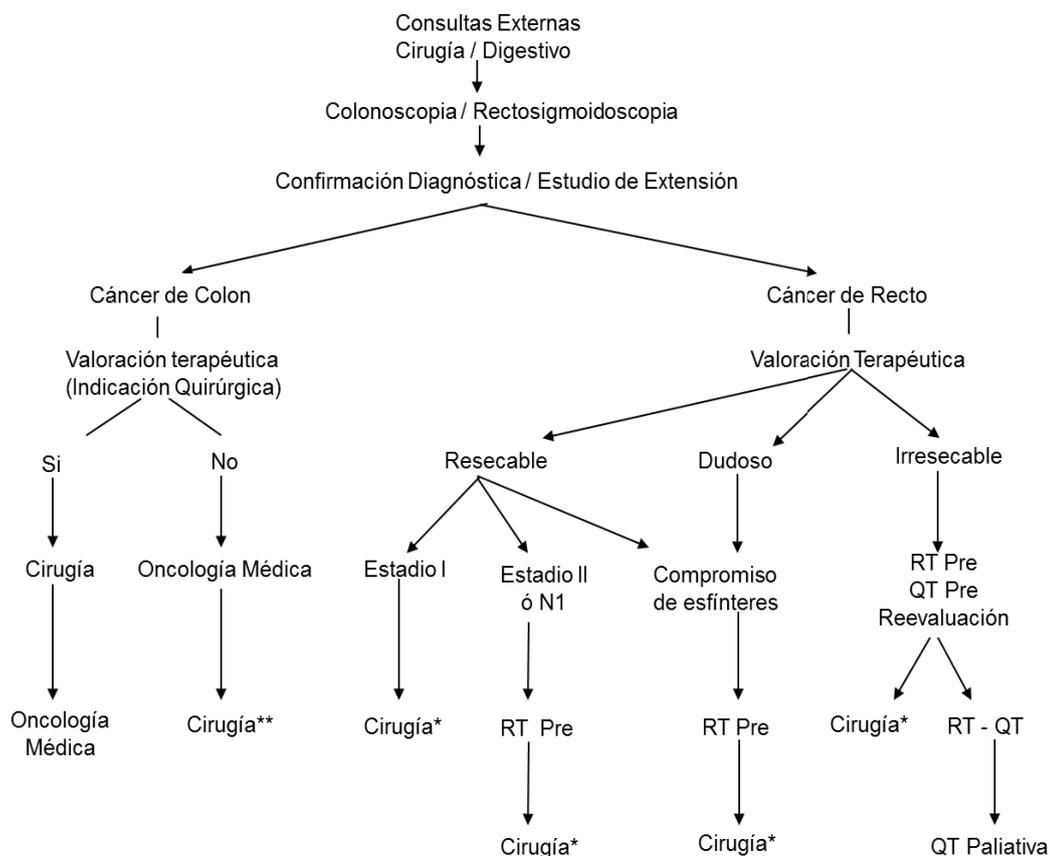


Diagrama esencial, pudiendo variar dependiendo de las particularidades de cada caso

Adaptado del protocolo clínico del cáncer de recto del Hospital Donostia

*Tras el análisis anatómico-patológico puede ser necesario el tratamiento con QT adyuvante y se remitirá a Oncología Médica

** En algunos casos en Estadio IV con buena respuesta a la QT

Dos de los indicadores de calidad ampliamente validados en cuanto al tratamiento del cáncer de colon y recto son: 1) para cáncer de colon: la administración de QT dentro de los 4 meses del diagnóstico para pacientes en estadio III (nódulos positivos); y 2) para recto: la administración de radioterapia dentro de los 6 meses tras el diagnóstico en pacientes T4N0M0 o estadio III intervenidos quirúrgicamente¹⁰.

1.1.4. Heterogeneidad y multicausalidad

Las desigualdades en los resultados del cáncer parecen ser el producto de múltiples desigualdades a lo largo del proceso del cáncer. Las relaciones varían por tipo de cáncer y la investigación es incompleta y no está bien organizada.

Se conoce mucho sobre la presencia de desigualdades en cáncer, pero las causas específicas y mediadores de estas desigualdades no están claras. Hay sobrada evidencia que las personas con menor nivel socioeconómico tienen peores resultados de salud, sin embargo los mecanismos que intervienen no están identificados. Comparaciones de diferentes investigaciones, en diferentes tipos de cáncer, remarcan el hecho de que las desigualdades en etiología, incidencia, prevención, diagnóstico, tratamiento y resultados varían por enfermedad. Esta heterogeneidad complica notablemente el proceso de construcción de una estrategia de investigación.

Esta heterogeneidad se aplica igualmente a las causas subyacentes de las desigualdades. Por ejemplo, en cáncer de mama y cérvix, cuando se observan resultados de programas de screening exitosos que han eliminado las diferencias en la adherencia al screening, se ve que permanecen diferencias en los resultados. Algunos autores señalan que es preciso investigar el estado de salud previo al diagnóstico así como el proceso diagnóstico y tratamientos para entender por qué estas desigualdades persisten¹¹.

Para desarrollar intervenciones dirigidas a minimizar las desigualdades es importante analizar los mecanismos que intervienen en las desigualdades teniendo en cuenta que estos varían en cada población y/o sistema sanitario. Según Quaglia los posibles determinantes de la asociación entre nivel socioeconómico y supervivencia pueden dividirse en 3 grupos: factores relacionados con el diagnóstico (demoras, estadio), modalidades de tratamiento y características del paciente¹².

En general, en la literatura se encuentran 2 líneas de estudio. La primera estudia la asociación entre los determinantes sociodemográficos como edad, sexo y nivel socioeconómico con la supervivencia y cuantifica las diferencias; y la segunda pretende interpretar tal asociación mediante el análisis de sus causas, entre las que habría que destacar la comorbilidad, el estadio tumoral, o el tipo de tratamiento.

En esta tesis se analizan las desigualdades en el proceso asistencial y en la supervivencia en cáncer colorrectal según tres variables primarias: edad, sexo y nivel socioeconómico, para el cual se utiliza una medida de área, el Índice de Privación, y una medida individual, la Clase Social. En los antecedentes de los 3 apartados se analizan los mecanismos intermedios que contribuyen a explicar tales desigualdades, fundamentalmente el acceso al diagnóstico, el papel de la comorbilidad y los tratamientos adecuados.

1.2. Antecedentes

1.2.1 Diferencias por grupos de edad

Diferencias por grupos de edad en supervivencia o mortalidad

La edad es el mayor factor de riesgo para el desarrollo de cáncer colorrectal. Aproximadamente el 70% de los casos se desarrollan por encima de los 65 y un 40% de los pacientes tienen más de 75 años¹³. En la Comunidad Autónoma del País Vasco de los 10115 casos diagnosticados durante los años 2003–2008, el 95% eran mayores de 50 años¹⁴.

Desde las primeras publicaciones del programa EURO CARE se han descrito importantes diferencias en la supervivencia por cáncer colorrectal entre mayores y jóvenes. Entre los años 1988 y 2002 se ha producido un sustancial aumento de la supervivencia en Europa pero a un ritmo diferente en mayores y jóvenes. En Europa del Norte la supervivencia relativa a 5 años ha pasado del 51.2 al 59.8%, en el Este del 33.9% al 37.0 y en el Sur del 45% al 57.5%. Este aumento se ha producido en todos los grupos de edad, aunque en los mayores de 75 años el aumento ha

sido menos pronunciado, o incluso ha disminuido, como es el caso de los países del este, situándose en cifras cercanas al 20%. Según los autores, el ritmo más lento ocurrido en los mayores ha hecho que las diferencias por grupos de edad se hayan incrementado¹⁵.

Evolución diferente a la descrita para el conjunto de Europa ha sido observada en algunos países europeos. En Dinamarca, a partir del registro de cáncer danés, analizan la evolución de la supervivencia de todos los tumores diagnosticados entre 1977 y 1999 y comparan a los pacientes mayores y menores de 75 años. Observan un incremento de la supervivencia a corto y largo plazo para todos los pacientes pero incluso más pronunciado entre los mayores de 75 años. En estos la supervivencia relativa a 5 años aumenta un 16% mientras que en los menores el incremento es tan sólo de un 7% (valor p desconocido, no acceso al artículo). Al final del periodo sólo diferencias menores se observan entre jóvenes (49%), mediana edad (47%) y mayores (39-47%). Paralelamente observan que la tasa de resecciones radicales aumenta entre los mayores, de 36 a 49%. Argumentan que dicho incremento podría justificar la mejora de la supervivencia en los mayores¹⁶.

En otros países también se ha observado una disminución en la brecha existente entre mayores y jóvenes. En Francia, entre los pacientes mayores de 80 años, la supervivencia relativa a 5 años aumentó entre 1980 y 1995 de un 27 a un 47.8% años para el cáncer de colon, y de un 18.1% a un 41.7% en el caso del cáncer de recto. En Holanda, entre 1975 y 2004, la supervivencia en los mayores de 80 pasó de un 39% a un 45% en colon y de un 29 a 49% en recto¹⁷.

Se desconoce esta información para España. En la base de datos EURO CARE II¹⁸ en la que sí participaron algunos registros españoles se analizan pacientes diagnosticados entre 1985 y 1989. Estos registros cubrían menos de un 20% de la población del territorio español. Para los hombres, dan cifras de supervivencia relativa a los 5 años del 50% para el grupo de 65 a 69 años y del 51% para los muy mayores (85-99 años); y en el caso de las mujeres pasa de 47% al 62% para ambos grupos de edad respectivamente. Justifican este inusual 'muy buen' pronóstico de los pacientes muy mayores, en algunos países entre los que se encuentra España, por la calidad de los datos. Uno de los indicadores utilizados para medir la calidad es la proporción de casos identificados solo por el certificado de defunción (DCO), y en estos países

resultó ser particularmente elevado. Estos casos suelen corresponder a tumores que por su mal pronóstico no acceden al sistema sanitario o lo hacen en etapas tardías de su enfermedad y por ello no son identificados por los registros más que a través de la última fuente consultada que es el registro civil de defunción.

Este sesgo ha sido evidenciado recientemente en el estudio de Storm et al.¹⁹, en el que comparan la supervivencia en Dinamarca y Alemania en pacientes con cáncer de colon a partir de registros poblacionales. En Alemania los casos DCO en colon son del 11% mientras que en Dinamarca esta cifra es menor del 0.3% y sin embargo la mortalidad es un 10 por mil menor en Alemania. Demuestran que una alta proporción de DCO (excluidos del análisis) pueden llevar a observar mayor supervivencia. También remarcan la necesidad de incluir nivel socioeconómico y comorbilidad junto con el resto de variables pronósticas.

Gran parte de estas diferencias entre los ancianos y adultos de mediana edad se dan el primer año tras el diagnóstico. Esto se observa en el estudio de Quaglia et al²⁰ a partir de la base de datos del proyecto Eurocare. Comparando la supervivencia por cáncer de colon entre adultos de mediana edad (55-69 años) y mayores (70-84 años) se observa que al año del diagnóstico es del 80 y 72.2% respectivamente. Esta diferencia supone un RER (Exceso del Riesgo Relativo) entre 1.8 y 1.5 para mujeres y hombres respectivamente (ambos estadísticamente significativos). Las diferencias en la supervivencia a 5 años entre ambos grupos de edad fueron mucho más pequeñas para aquellos que sobreviven el primer año: las mujeres mayores tienen supervivencia similar a las jóvenes (73.7 vs 74%), RER:1.01(1.01-1.02); y en el caso de los hombres es de un 75.8% para los mayores y de un 72.4% para los jóvenes, RER:0.86 (0.86-0.86). Concluyen que para pacientes mayores que sobreviven el primer año, el pronóstico se acerca al de los adultos de mediana edad.

También otros autores, en Berlín y Dinamarca, informan de que la mortalidad para cáncer de colon fue excesiva para mayores sólo durante los 2 primeros años tras la cirugía^{21;22}.

En pacientes mayores se dan muchas muertes no relacionadas con el cáncer pero no está clara la influencia de la edad en la mortalidad específica. La supervivencia específica por cáncer refleja el grado de éxito obtenido en el control de la enfermedad.

Si revisamos las evidencias sobre supervivencia específica frente a la no específica en pacientes operados se encuentra que el aumento de la edad se asocia con menor supervivencia específica y no específica pero el impacto fue mayor en esta última, la no relacionada con el cáncer. En pacientes sometidos a cirugía curativa en 2008 en 11 hospitales en Escocia la supervivencia global observada a los 10 años fue del 45%, la supervivencia específica del 70% y la no relacionada con el cáncer fue del 64%²³. Otros no encuentran asociación entre edad y supervivencia específica. Este es el caso de Manceau G et al. en una revisión de 48 estudios publicados entre 1985 y 2012 en cáncer de recto. Concluyen que aunque la supervivencia global es menor en pacientes mayores que en jóvenes, la supervivencia específica no disminuye con la edad²⁴.

Evidencias de diferencias por edad tras el ajuste de estadio, comorbilidades y tratamientos

Un diagnóstico tardío, mayor prevalencia de comorbilidades y menor adherencia a tratamientos pueden explicar el peor pronóstico en los pacientes mayores.

En Holanda, analizando datos del registro de Einthoven, la edad resultó ser un factor pronóstico significativo incluso después del ajuste por comorbilidades, estadio y tratamientos. Se encontró un riesgo de mortalidad a los 5 años 2 veces mayor para los mayores de 80 frente al grupo de 50 a 64 años²⁵.

McKay et al.²⁶ en Canadá encuentran diferencias muy significativas en la presencia de comorbilidades, con mayor Índice de Charlson con el aumento de la edad. Una vez ajustados todos los factores, incluido el tratamiento, y a pesar de que los pacientes jóvenes presentaban peores factores pronóstico la supervivencia en este grupo es más favorable. El Hazard Ratio (HR) de supervivencia a los 5 años es significativamente más desfavorable sólo para los mayores de 80 años (HR:1.95(1.27-3.01)). Una posible explicación es que utilizaron la supervivencia global como medida de resultado en lugar de la supervivencia específica por cáncer. A pesar de que el análisis multivariado lo ajustan por el número de comorbilidades, este ajuste podría ser incompleto. Precisamente una de las limitaciones del Índice de Charlson es que a pesar de su alta fiabilidad no tiene en cuenta la severidad de las enfermedades. Así pacientes con idéntico score puede diferir sustancialmente en

su estado funcional lo cual puede influir en la mortalidad²⁷. En Estados Unidos tras el ajuste de los diferentes factores pronóstico la supervivencia a los 5 años, tanto la global como la específica, fueron similares en jóvenes (20-40 años) y mayores (60-80 años). Aunque la proporción de cirugía es similar en ambos, la radioterapia es más utilizada en jóvenes²⁸.

En la revisión de Manceau et al.²⁴, que analizan la supervivencia a corto y largo plazo de pacientes intervenidos por cáncer de recto, encuentran varios estudios que describen que los mayores de 75 presentan más comorbilidades que los menores de 75. Concretamente Law et al da cifras de 54.1% vs 36.5%, respectivamente ($p < 0.001$). La gran mayoría de estudios de esta revisión encuentran un aumento significativo de la mortalidad postoperatoria en los mayores de 75 años. Encuentran que las complicaciones quirúrgicas son similares entre los diferentes grupos de edad (como por ej. la tasa de fuga anastomótica), pero son más severas en pacientes mayores. En el estudio de Barrier et al. incluido en dicha revisión, tras el análisis multivariado encuentran que la edad no tiene un efecto independiente en la mortalidad global una vez ajustados el riesgo ASA y la urgencia de la cirugía. En casi todos los estudios revisados la supervivencia global es significativamente menor en los pacientes mayores que en los menores de 75, sin embargo, muchos no encuentran diferencias por edad en la supervivencia específica. Los autores de la revisión concluyen que la edad avanzada por sí misma no debería ser criterio de exclusión de resección quirúrgica curativa y que a pesar de una mayor mortalidad postoperatoria los pacientes seleccionados se benefician de una cirugía radical. Señalan que la comorbilidad, más que la edad, aumenta la mortalidad y la ocurrencia de complicaciones y la supervivencia está afectada más por las comorbilidades que por su enfermedad maligna. Señalan que el nivel de evidencia de muchos de los estudios es débil, enfatizando la necesidad de estudios de calidad.

Dejardin O et al.²⁹ estudian las variables que explican la mayor supervivencia al año en Francia comparada con Inglaterra. Tanto en colon como en recto las diferencias permanecen incluso después del ajuste por edad, sexo y estadio. Después del ajuste por resección quirúrgica las diferencias disminuyen pero no desaparecen y solo después del ajuste por el uso de quimioterapia en colon y radioquimioterapia en recto, desaparecen las diferencias entre franceses e ingleses.

Una revisión realizada fundamentalmente de estudios americanos entre los años 1980 y 2000 describe que la **mortalidad postoperatoria**, definida como la ocurrida en los 30 días siguientes a la intervención, es menor de un 3% en menores de 70 años y aproximadamente entre un 5 y 15% para los mayores³⁰. En Europa se describen resultados similares. En Holanda³¹, se pasa de un 1% en menores de 60 a un 10% en mayores de 80. En Dinamarca, del 3.5% al 13.1% en mayores de 70 años. Otras publicaciones encuentran cifras similares^{22;32;33}, y hasta casi 6 veces más en los mayores de 85 años¹⁷.

Cuando se analizan sólo pacientes sometidos a cirugía curativa³⁴ las complicaciones quirúrgicas son un factor pronóstico determinante. En ellos, la mortalidad a los 30 días fue del 4.9% y al año del 12.4%. Por grupos de edad fue del 2.3% para los menores de 65 años, del 6.8% para los de 65 a 74 años y del 15.6% para los de 75 años o más, en tumores de recto; y del 5.9%, 12.3% y 21.4% respectivamente para cada grupo de edad en tumores de colon. Analizan el exceso de mortalidad al año asociado a características del paciente y del tumor, comparando la mortalidad observada con la esperada en población general. Tras ajustar por estadio, comorbilidades (Índice Charlson y riesgo quirúrgico ASA), complicaciones postoperatorias y cirugía de emergencia, la edad resultó ser un factor con exceso de riesgo de mortalidad solo en los tumores de recto, no en los de colon. Un estudio alemán examina factores asociados con la mortalidad postoperatoria, y tras el ajuste por comorbilidad y otros factores, el riesgo de los mayores de 65 frente a los menores fue de 2.65 (1.3-5.4)³⁰.

Se han descrito importantes diferencias internacionales en la supervivencia global al año, más marcadas en el grupo de mayores de 70³⁵. En el caso del colon va desde un 77.5% en Suecia al 61.5% de Reino Unido y en recto de un 79.7% a un 67.9% en dichos países respectivamente. Observan diferencias en el estadio y concluyen que estas diferencias pueden explicar parcialmente las diferencias en supervivencia, pero además, importantes diferencias son descritas dentro de cada estadio sugiriendo acceso desigual a tratamientos adecuados, particularmente en Reino Unido. En España para tumores de colon diagnosticados entre 1995 y 1999 la supervivencia al año estandarizada por edad fue 74.7, similar a la observada en el conjunto de Europa (74.2%). No aportan datos por grupos de edad³⁵.

Diferencias por grupos de edad en comorbilidad

Otro factor pronóstico que aumenta fuertemente con la edad es la comorbilidad. La incidencia de cáncer colorrectal así como la prevalencia de enfermedades crónicas aumentan con la edad y consecuentemente una amplia proporción de pacientes con cáncer colorrectal sufren una o más condiciones comórbidas. Sin embargo, la investigación clínica y epidemiológica sobre el pronóstico del cáncer se ha centrado en el cáncer ignorando el impacto de la comorbilidad y medicación en el riesgo de complicaciones y mortalidad.

El efecto de las comorbilidades en la supervivencia puede ser por varios mecanismos: 1) las comorbilidades severas aumentan el riesgo de mortalidad independientemente del cáncer; 2) las comorbilidades pueden demorar el diagnóstico al enmascarar los síntomas del cáncer y aumentar el estadio de la enfermedad y en consecuencia un pronóstico menos favorable ó también se podría pensar que una vigilancia más estrecha conlleve a estadios precoces; 3) pueden afectar a estrategias terapéuticas: pacientes frágiles pueden verse sometidos a cirugías más conservadoras y recibir menos terapia adyuvante que aquellos sin comorbilidades; y 4) la interacción entre la comorbilidad y el cáncer puede acelerar el curso del cáncer.

Los pacientes con cáncer colorrectal y comorbilidades tienen peor supervivencia que aquellos sin comorbilidades. En el registro nacional danés en tumores diagnosticados entre 2009 y 2011 más de un tercio de los pacientes tienen comorbilidades y la supervivencia al año fue del 80% para pacientes sin comorbilidad (Índice de Charlson =0) , 69% para aquellos con comorbilidad baja y 46% para el grupo con comorbilidad elevada³⁶.

El grado ASA predice el riesgo quirúrgico y algunos estudios que analizan mortalidad postoperatoria lo utilizan como medida de las comorbilidades. Ahmed describe una mortalidad postoperatoria del 2.3% para los ASA I y del 26% para los ASA IV y encuentra que el riesgo de mortalidad postoperatoria para los mayores de 80 fue 3 veces superior a los de 60-69 años tras el ajuste por estadio y comorbilidades (riesgo quirúrgico)³³.

El ajuste por comorbilidad no elimina el efecto adverso de la edad sobre la mortalidad postoperatoria. La contribución de las comorbilidades en las diferencias de supervivencia entre mayores y jóvenes está poco estudiado. En la revisión sistemática del Colorectal Cancer Collaborative Group (CCCG)³⁷ de los efectos de la cirugía en la mortalidad postoperatoria encuentran 60 estudios y sólo 5 incluyen datos de comorbilidad específicos por edad. No los evalúan conjuntamente por utilizar diferentes clasificaciones de la comorbilidad. La mortalidad al primer año excede el 50% en los mayores de 80 años y a los 30 días es del 31%, generalmente por complicaciones cardiorrespiratorias. Algunas condiciones comórbidas predicen complicaciones después de la cirugía. Este es particularmente el caso de la EPOC y la trombosis venosa profunda.

Además las comorbilidades también disminuyen la probabilidad de terapias adyuvantes con el consiguiente impacto en la supervivencia¹⁷. Por el contrario los mayores que gozan de buena salud y sometidos a las mismas terapias que los jóvenes, muestran la misma probabilidad de supervivencia.

Se ha producido un importante descenso en la mortalidad postoperatoria pero todavía sigue siendo superior en los mayores. La reducción se ha conseguido gracias a una mayor proporción de pacientes a los que se les ofrece cirugía, mejoras en el manejo perioperatorio de los mayores, corrección preoperatoria de las condiciones médicas asociadas y mejora de la resucitación postoperatoria.

Diferencias por grupos de edad en el estadio tumoral

El estadio al diagnóstico es el principal factor pronóstico y explica parcialmente las diferencias de supervivencia entre países³⁸. Sin embargo, no está clara la asociación entre la edad y el estadio.

Diversas publicaciones encuentran que los jóvenes tienen mayor frecuencia de tumores localmente avanzados que los mayores. En Canadá, un estudio poblacional²⁶ que incluye tumores colorrectales diagnosticados entre 2004 y 2006 encuentra que los pacientes jóvenes, menores de 45 años, tienen mayor frecuencia de tumores

localmente avanzados, presentan mayor proporción de T4 (28% vs 15%), aunque entre los mayores es elevado el número de casos en los que el tamaño no ha podido ser determinado, pudiendo enmascarar tumores grandes que con frecuencia están peor estadiados. Igualmente los jóvenes presentan mayor proporción de tumores con ganglios positivos, y esta proporción disminuye con el aumento de la edad. No observan diferencias en la proporción de pacientes que debutan con enfermedad metastásica (80% en menores de 45 frente a 78.3% en mayores de 80).

Otros también han descrito hallazgos similares con estadios más avanzados en pacientes jóvenes²⁸. En Estados Unidos, en un estudio a nivel nacional analizan todos los pacientes con cáncer de recto en la base de datos SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) entre 1991 y 1999 y comparan jóvenes (20-40 años) frente a mayores (60-80 años). Los jóvenes presentaban estadios más avanzados y tumores pobremente diferenciados. Similares hallazgos en Suecia³⁹ y Reino Unido⁴⁰. En Suecia: a medida que aumenta la edad disminuye la infiltración ganglionar. No está claro porqué los pacientes jóvenes presentan enfermedad más avanzada. Se especulan demoras en las pruebas diagnósticas apropiadas debido a que quizás en ellos, los médicos no sospechan enfermedad maligna.

Otras publicaciones encuentran asociaciones pero en sentido contrario. En una revisión sistemática ³⁷ de estudios publicados entre 1988 y 2000 encuentran que los pacientes mayores presentaban con más frecuencia estadios avanzados que los jóvenes y encuentran una relación lineal entre el grupo de edad y el estadio; además la proporción de cánceres no estadiados aumentaba con la edad. Hay que señalar que no analizan por separado el grupo de pacientes muy jóvenes. Un dato a favor de la mayor frecuencia de tumores grandes en pacientes mayores es que alrededor de un 40% de los mayores se presentan con obstrucción o perforación. Esto implica una mayor proporción de cirugías de emergencia, no electivas, y a su vez mayor incidencia de complicaciones quirúrgicas lo cual triplica la mortalidad perioperatoria³².

Parsons⁴¹ encuentra que los jóvenes entre 35 y 49 años y los mayores de 85 son diagnosticados con la enfermedad en estadios más avanzados. En Inglaterra, analizando cerca de 30.000 pacientes no observan tal asociación⁴².

Por otro lado hay evidencias de que con la edad disminuye el número de ganglios linfáticos resecaados. El número de ganglios linfáticos resecaados es una medida de la adecuación de la resección tumoral y por consenso se ha establecido en 12 o más el número mínimo de nódulos resecaados y examinados para alcanzar una estadificación adecuada. En Estados Unidos, con datos procedentes de 100.000 tumores diagnosticados desde 1992 al 2004 en estadio I-III se analizó la asociación entre la edad y el nº de ganglios analizados. Globalmente la proporción de pacientes con más de 12 ganglios linfáticos fue del 39.9 %, y mientras en los menores de 40 años fue 61.9% en los mayores de 85 descendió al 35%. La supervivencia fue mayor para los pacientes con más de 12 ganglios analizados y esto se observó en todos los grupos de edad en estadio II y en los mayores de 60 años en los pacientes en estadio III⁴³. Cifras similares son observadas en el registro de tumores de Louisiana, para tumores de colon de los años 1996-2007, con diferencias que se mantienen muy significativas tras el ajuste de factores pronóstico como el sexo, el nivel socioeconómico, el estadio, la localización dentro del colon, el tipo histológico y el volumen hospitalario⁴⁴. En recto se ha observado mayor nº de ganglios evaluados en hombres y entre pacientes jóvenes. En este estudio se observó también que la proporción de pacientes con nódulos positivos aumentó con el aumento de nódulos evaluados⁴⁵.

Cuanto mayor es la respuesta inmune mayor es el número de ganglios y una de las razones dadas por los autores para explicar los resultados es la disminución de la inmunocompetencia en personas mayores. Esto puede sugerir que resecaar más nódulos linfáticos no necesariamente produce mejores resultados sino que los resultados son mejores en personas con mayor densidad de ganglios linfáticos. Pero las verdaderas razones son desconocidas. Por otro lado, con la edad los nódulos linfáticos tienden a involucionar y transformarse en grasa lo que dificulta la labor de los patólogos en personas mayores⁴³.

Diferencias por grupos de edad en los tratamientos

A pesar de que un 50% de los casos de cáncer colorrectal se dan en pacientes mayores, este grupo de edad está sujeto a desigualdades respecto a opciones terapéuticas.

Resección curativa

Algunas condiciones comórbidas en el diagnóstico predicen complicaciones después de la cirugía como es el caso de la EPOC y la trombosis venosa profunda, sin embargo, la proporción de pacientes a los que se les somete a una intervención quirúrgica no está influida por el nivel de comorbilidad. Excepto para los muy mayores tampoco la edad avanzada se asoció a reducciones en el número de pacientes sometidos a intervención quirúrgica³⁰.

Uno de los parámetros que evalúan el éxito de la cirugía es la tasa de resección radical (R0) y la evidencia sugiere que está muy asociada a la edad. Datos agregados de diferentes estudios aportan cifras de un 75% en los pacientes de 65 a 74 años, 73% en los de 75 a 84 y 67% en los mayores de 85. Dada la complejidad de la cirugía del cáncer de recto parece que las cifras son inferiores al colon y están asociadas al volumen hospitalario y a la especialización del cirujano. La escisión total de mesorrecto, en la cirugía del cáncer rectal, disminuye la recidiva local y esto es igual de importante en jóvenes como en mayores^{17:30}. Además, hay que señalar que hay estudios que muestran que una de las principales complicaciones en la cirugía de recto como es la fuga anastomótica no se asocia al número de comorbilidades^{25,46}.

Terapias (neo)adyuvantes

Una amplia proporción de pacientes mayores pero sanos no reciben tratamientos agresivos y a pesar de la infrarrepresentación de los pacientes mayores en los ensayos clínicos, la evidencia sugiere que los mayores pueden beneficiarse de terapias agresivas tanto como los jóvenes⁴⁷.

La quimioterapia se utiliza en estadio III y a veces en estadio II en sujetos de alto riesgo con el objetivo de erradicar restos de enfermedad residual micrometastásica después de la cirugía. En la revisión sistemática realizada por Hodgson³⁰ para el periodo 1988-2000, destacan que los mayores reciben terapias adyuvantes con menor frecuencia, incluso después del ajuste por comorbilidades. El uso de cirugía más quimioterapia disminuye de un 40% en los menores de 50 años al 20% en el grupo de 70-79 años. Después del ajuste por estadio y comorbilidad, cada año adicional disminuye la probabilidad de recibir quimioterapia (OR,IC: 0.94, 0.94-0.95).

Amplias diferencias se han observado también en Europa. A partir de una muestra representativa de casos de Eurocare se recogieron datos clínicos y patológicos para analizar diferencias en el manejo clínico del cáncer colorrectal en Europa. En este estudio, denominado de 'Alta resolución', la proporción de quimioterapia adyuvante en tumores de colon en estadio III fue del 69% en los pacientes menores de 65 años y del 16% en los mayores de 65⁴⁸.

En Holanda, en pacientes diagnosticados entre 1995 y 2001, demuestran una infrautilización de la quimioterapia en tumores de colon en estadio III: la reciben el 83% de los pacientes menores de 65 años, el 42.4% de los de 65 a 79 años y solo el 1.2% de los mayores de 80. Después del ajuste por las comorbilidades se mantienen diferencias muy significativas²⁵. En Reino Unido la edad esta asociada con mayores demoras en el tratamiento y con menores tasas de tratamiento¹³. En Estados Unidos, en pacientes intervenidos de cirugía de colon entre 2003 y 2005 con enfermedad en estadio III, encuentran que sólo el 50% de los mayores de 75 años reciben quimioterapia adyuvante y sólo el 14% un régimen con oxaliplatino⁴⁹. Los pacientes mayores reciben regímenes menos tóxicos y aquellos tratados tienen menos efectos adversos que los jóvenes.

La edad se ha relacionado también con la frecuencia de radioterapia. En los tumores de recto la radioterapia adyuvante disminuye de un 34% en menores de 65 años, 23.5% en el grupo 65-79 años y 11.1% en los mayores de 80²⁵. En el Registro de Alberta analizan pacientes con tumores rectales estadios II y III diagnosticados entre 2002 y 2005 y evalúan la adherencia a las guías de tratamiento definiéndola como el tratamiento con cirugía y quimioterapia adyuvante o quimio/radioterapia dentro de las 12 semanas de la cirugía, o radioterapia neoadyuvante y quimio/radioterapia en las 12 semanas alrededor de la cirugía. Encuentran NO adherencia en un 31.8% de los menores de 70 años, un 53.1% en los de 70-74 años y un 77.5% en los mayores de 75. Después del ajuste por comorbilidades y estadio, la edad resultó ser el factor más importante determinante de la adherencia⁵⁰. También en la revisión de Hodgson la edad avanzada también se asoció con menor uso de la radioterapia.

Las razones para esta desigualdad pueden encontrarse en preferencias de los pacientes, tendencias de los médicos a tratar a los pacientes según su edad cronológica y la falta de guías de práctica clínica para el tratamiento de personas mayores. Al analizar los efectos de la quimioterapia los pacientes mayores son percibidos como menos capaces de tolerar bien la quimioterapia⁵¹. A pesar de la mayor toxicidad en pacientes mayores de 75 años, la quimioterapia parece proveer

beneficios tanto en la supervivencia libre de enfermedad como en la supervivencia global en pacientes en estadio III. El infratratamiento a causa de la edad puede ser una de las razones de un peor resultado en personas mayores respecto a jóvenes. Investigaciones recientes indican que la edad cronológica per se no debería de ser un criterio de exclusión para terapias adyuvantes. Distinguir entre mayores frágiles de aquellos con buen estado de salud contribuiría a identificar a los mayores que pueden beneficiarse de terapias más agresivas. Es esencial una selección cuidadosa, ajuste de dosis, estrecha monitorización y una intervención precoz en caso de efectos secundarios¹³.

1.2.2. Diferencias entre hombres y mujeres

Diferencias en mortalidad

Dentro del proyecto Eurocare-4⁵², analizan el efecto del sexo en la supervivencia del cáncer de pacientes diagnosticados en 23 países europeos entre 1995 y 1999. Para la mayoría de localizaciones tumorales, la supervivencia relativa a los 5 años ajustada por edad y región fue significativamente mayor en mujeres que en hombres, siendo en el caso del CCR del 55.0% en mujeres, 2.2 puntos porcentuales superior a los hombres. Esta diferencia es más marcada por debajo de los 65 años y desaparece a partir de los 75 años. En todas las regiones europeas analizadas la diferencia varía entre 2 y 2.7%, excepto en Europa del Este (0.4%)⁵². Esta ventaja de las mujeres frente a los hombres en los jóvenes y adultos de mediana edad se observa tanto en colon como en recto. La diferencia entre colon y recto es menor del 1%³⁵.

Datos más recientes disponibles para pacientes con tumores de colon diagnosticados entre 2000 y 2002 confirman un patrón similar. Una supervivencia del 61.5% en mujeres menores de 70 años frente al 58.1% en hombres, ventaja que desaparece en mayores de 70. La supervivencia condicionada a haber sobrevivido el primer año también es superior en mujeres jóvenes (74.0 vs 72.4) pero pasa a ser inferior a la de los hombres (73.7 vs 75.8) en los mayores de 70²⁰. Los autores sugieren que al ser la supervivencia condicionada un indicador del grado de control de la enfermedad, las cifras observadas hacen pensar que en mujeres mayores la enfermedad se controla peor que en los hombres.

Dado que la diferencia desaparece en mujeres mayores de 70 años, una de las explicaciones que los autores argumentan como más plausible es el efecto mediador de las hormonas sexuales en la supervivencia del cáncer. Este efecto ha sido evidenciado anteriormente para el conjunto de cánceres epiteliales en un estudio en el que las diferencias entre hombres y mujeres son inexistentes en pacientes diagnosticados por debajo de los 11 años pero para los jóvenes entre los 11 y 19 años el riesgo de mortalidad entre las mujeres es entre un 55 y un 65% menor que en los hombres⁵³.

En España, los datos disponibles proceden de pacientes diagnosticados entre 1985 y 1989 y fueron recogidos en el estudio Eurocare-2. Se describen resultados contradictorios con los anteriormente expuestos y probablemente, tal y como se ha expuesto en el apartado de la edad, estén sujetos a sesgos¹⁸.

Lo descrito anteriormente procede de amplios estudios basados en registros de tumores poblacionales y sus resultados no están ajustados por otros factores pronóstico. Además incluyen todos los pacientes tratados pero también los que no acceden al sistema sanitario o lo hacen en fases tardías de su enfermedad con posibilidades terapéuticas limitadas, y presentan características sociodemográficas y clínicas diferentes y de peor pronóstico a las de los pacientes sometidos a intervención quirúrgica. La interpretación es difícil por falta de información sobre los importantes factores pronóstico.

Una revisión de artículos publicados hasta el año 2000³⁰ que evalúan el impacto del sexo en los tratamientos y en la supervivencia, concluye que el sexo no es un determinante de los resultados en el cáncer colorrectal. En esta revisión los pacientes han sido sometidos a algún tratamiento oncológico (cirugía y/o terapia adyuvante) y muchos de los estudios incluyen sólo pacientes quirúrgicos. De los artículos revisados sólo uno que incluye pacientes tratados antes de 1973 encuentra mayor supervivencia específica en mujeres, el resto no encuentran diferencias.

Más recientemente, en Estados Unidos, encontramos un amplio estudio nacional realizado a partir de la base de datos del SEER, que incluye alrededor de 30000 cánceres de colon y 8000 de recto y evalúa la supervivencia específica en hombres y mujeres sometidos a resección quirúrgica entre 1996 y 2003. No hubo diferencias

en la supervivencia no ajustada, sin embargo, después del ajuste de características del paciente, estadio del tumor y tratamientos médicos recibidos, la supervivencia en mujeres es un 9% mayor que en los hombres en el caso del colon y casi un 20% mayor en el caso del cáncer de recto (RR colon, 0.91; $p < 0.001$; RR recto, 0.82; $p < 0.001$). Esta diferencia entre los análisis univariado y multivariado es atribuida a que las mujeres son mayores, presentan con más frecuencia una cirugía de urgencia y menor uso de terapias agresivas en pacientes de enfermedad avanzada. Este estudio revela también una interacción significativa entre la terapia adyuvante y el sexo, de manera que en pacientes con cáncer de recto que no reciben tratamiento adyuvante, las mujeres tienen mayor supervivencia específica que los hombres (HR: 0.76; $p < 0.001$), y sin embargo, el uso de tratamiento adyuvante mitiga los beneficios en la supervivencia (HR=0.91, $p=0.13$). Resultado similar es observado en colon aunque el término de interacción no fue significativo ($p=0.08$). Los autores concluyen que a pesar de la ventaja en supervivencia específica existen marcadas desigualdades derivadas de tasas de screening y terapias agresivas menos frecuentes en mujeres que en hombres⁵⁴.

En Reino Unido⁵⁵ encuentran resultados similares. Mayor supervivencia global y específica en mujeres hasta los 75 años y sin diferencias en mayores de 75. Encuentran que las mujeres son mayores, tienen más cánceres de colon derecho, más cirugías urgentes, menor frecuencia de estadios avanzados y más resecciones curativas. La mortalidad postoperatoria fue similar en hombres y en mujeres. Tras el ajuste por todos los factores se mantiene la ventaja en supervivencia para las mujeres (RR de mortalidad es de 0.76 para supervivencia global y 0.84 para supervivencia específica). Curiosamente, los mismos autores, en otro artículo del 2008 en el que presentan los resultados de supervivencia a los 10 años para los pacientes en estadios localizados (A/B Duke) sometidos a resección curativa, encuentran mayor mortalidad en mujeres con HR ajustada de 1.7 (1.4-2.2) para la supervivencia específica y 1.4 (1.2-1.8) para supervivencia no relacionada. En el ajuste se han tenido en cuenta factores importantes como la edad, la privación, el estadio y la terapia adyuvante²³. En Irlanda se ha descrito mayor supervivencia ajustada en las mujeres⁵⁶. Ratto et al.⁵⁷ revisan 18 estudios que examinan la relación entre el sexo y la supervivencia. Cuatro de ellos encuentran un beneficio en las mujeres y los otros 18 no encuentran diferencias.

Para explicar la mayor supervivencia específica encontrada en las mujeres (jóvenes y de mediana edad) se especulan diferencias en hormonas circulantes y en respuesta inmunológica al cáncer, así como diferencias anatómicas (pelvis más estrecha) que dificultan la cirugía de recto en hombres⁵⁴. También por la mayor respuesta inflamatoria en hombres evidenciada por aumento de la proteína C reactiva⁵⁷.

Los resultados procedentes del estudio Eurocare para 2000-2002 describen cifras de supervivencia al año del 75.4% en los hombres y del 73.9% en las mujeres. Como en la supervivencia a 5 años, cuando la analizamos por grupos de edad, hasta los 70-75 años es superior en las mujeres mientras que en mayores la ventaja desaparece o incluso es ligeramente superior en los hombres (1.5%). La diferencia entre hombres y mujeres es mayor en los tumores de recto que en los de colon con una diferencia entre sexos de 5 puntos porcentuales para los primeros^{20;35}.

Según la revisión de Hodgson³⁰ tampoco está clara la asociación del sexo con la mortalidad postoperatoria. De los 5 artículos encontrados, 2 de ellos describen menor riesgo en mujeres incluso después de ajustar por edad y comorbilidad. Los otros no encuentran diferencias³⁰.

Más recientemente, en Europa, se han publicado amplios estudios de base poblacional realizados en pacientes sometidos a intervención quirúrgica que analizan la mortalidad postoperatoria y supervivencia al año y que incluyen el ajuste por importantes factores pronóstico.

En Reino Unido, Ahmed S et al.³³, da cifras de mortalidad postoperatoria del 17% a los 6 meses de la intervención. En caso de pacientes intervenidos con intención curativa la mortalidad fue del 10% y en aquellos en los que la cirugía fue paliativa la mortalidad ascendió al 39%. En el primer caso observan una interacción estadísticamente significativa entre el sexo y el modo de cirugía, es decir, mientras que en cirugía electiva la mortalidad a los 6 meses fue significativamente superior en hombres, después de cirugía de emergencia el riesgo es mayor en las mujeres. En los pacientes intervenidos con intención paliativa no observan diferencias significativas entre hombres y mujeres. Estos resultados están ajustados por otros factores pronóstico como edad y estadio pero no hacen un buen ajuste de las

comorbilidades, únicamente tienen en cuenta el riesgo quirúrgico (ASA). Según los autores, una medida más válida de las comorbilidades podría contribuir a explicar tales diferencias.

En Holanda, en un estudio realizado entre los años 2006 y 2008 en pacientes intervenidos con intención curativa, la mortalidad al año fue del 14.8% para colon y del 7.9% para recto. Calculan también el exceso de mortalidad observado al año de la cirugía, es decir, la diferencia entre número de muertes observado y el número esperado en población general. Los resultados ajustados por edad, estadio, comorbilidades, emergencia y complicaciones postoperatorias concluyen que la mortalidad al año en hombres es alrededor de 3 o 4 puntos superior a la de las mujeres pero las diferencias no son estadísticamente significativas. La mortalidad a los 30 días sí resultó ser significativamente superior en los hombres que en las mujeres³⁴.

Resultados similares son descritos por Martling et al.⁵⁸. Estos analizaron todos los tumores de recto recogidos en el Registro Nacional Sueco entre 1995 y 2002 con el objetivo de medir las diferencias en el tratamiento entre hombres y mujeres y su influencia en la mortalidad postoperatoria. La mortalidad postoperatoria a los 30 días de la cirugía fue significativamente menor en mujeres que en hombres (1.7 vs 3.2%, $p < 0.001$) pero no se observaron diferencias más allá de 60 días tras la cirugía. El menor riesgo de mortalidad postoperatoria en mujeres fue observado en todos los grupos de edad. Las diferencias fueron principalmente debidas al aumento de mortalidad cardiovascular en hombres, y fueron más pronunciadas en sujetos irradiados. En ellos, la mortalidad cardiovascular fue ocho veces superior a la de las mujeres, y 2.5 veces superior en pacientes con cirugía como único tratamiento. En el mismo periodo, también en Irlanda se ha descrito menor riesgo de mortalidad al año de la intervención en mujeres, después del ajuste de la edad, el estadio y los tratamientos recibidos (HR: 0.81; IC: 0.77-0.85)⁵⁶.

Diferencias entre hombres y mujeres en comorbilidad

La evidencia existente en Atención Primaria sugiere que la multimorbilidad es más frecuente en mujeres. Según una revisión sistemática reciente⁵⁹ de estudios publicados entre 1961 y 2013 realizados en Atención Primaria, la mayoría de ellos

encuentran mayor prevalencia de multimorbilidad en mujeres (9/14). Sólo 2 describen mayor prevalencia en hombres pero sin diferencias estadísticamente significativas. Otros 3 no encuentran asociación.

La literatura sobre la asociación del sexo con la comorbilidad en pacientes con cáncer colorrectal es escasa y no hay consenso. En Estados Unidos, en análisis no ajustados se ha descrito mayor comorbilidad en hombres pero con diferencias de muy pequeña magnitud⁵⁴. Otros⁶⁰ no encuentran diferencias ni en el número ni en el tipo de condiciones comórbidas.

Diferencias entre hombres y mujeres en el estadio tumoral

Son escasos los estudios que analizan si existen diferencias entre hombres y mujeres en la extensión del tumor en el momento del diagnóstico pero la evidencia existente sugiere que en algunas poblaciones las mujeres son diagnosticadas en estadios más avanzados que los hombres.

En Estados Unidos, a partir de una base de datos nacional de registros de cáncer de base hospitalaria, analizan todos los cánceres de colon recogidos entre 1998 y 2004. Las OR de los hombres frente a las mujeres, ajustadas por edad y nivel socioeconómico, fueron 0.90 y 0.88 para el estadio II y III frente al estadio I, respectivamente. Las diferencias fueron más reducidas para los casos con enfermedad metastásica (OR=0.97)⁶¹. Hallazgos similares han sido descritos para tumores de colon y recto recogidos entre 2004 y 2008 en Registros de Tumores Poblacional de California y Ohio^{62;63}.

Sin embargo en Suecia, los hombres presentan mayor riesgo de enfermedad diseminada con mayores diferencias en colon⁶⁴. También han descrito ligeras diferencias en la frecuencia de estadios I en recto con menor frecuencia en los hombres, 25% frente a 23%, $p=0.048$ ⁵⁸. Otros estudios más antiguos describen ausencia de asociación entre sexo y estadio⁶⁵.

Una reciente revisión sistemática⁶⁶ describe un mayor riesgo de desarrollar cánceres de colon derecho (proximal) en las mujeres, y estos están asociados con formas más agresivas y estadios más avanzados que los tumores de colon izquierdo o

distales, que son más frecuentes en hombres. El efecto de la localización en la supervivencia es más controvertido pero los diferentes patrones observados en la biología molecular de ambos tumores indican que dicho impacto existe. Detrás de las diferencias entre hombres y mujeres se han descrito factores genéticos, hormonales, estilos de vida y dieta.

Por otro lado, las características anatómicas y fisiológicas de las mujeres confieren mayor dificultad a la hora de detectar los tumores en el screening. Tienen el colon transversal más largo y en consecuencia presentan colonoscopias incompletas con más frecuencia que los hombres. También, en las mujeres, se ha descrito un mayor riesgo de neoplasias planas mientras que en los hombres predominan las de tipo pólipo que son más fácilmente detectables. Además, la sensibilidad del test de sangre oculta en heces es mayor en hombres. Todo ello supone menos casos de cánceres detectados por screening en las mujeres y mayor frecuencia de enfermedad metastásica⁶⁷. Y ello a pesar de una mayor tasa de participación de las mujeres evidenciados en algunos programas de cribado⁶⁸. A pesar de estas diferencias entre hombres y mujeres, las guías clínicas de cribado no han sido implementadas con estrategias específicas para cada sexo⁶⁷.

Tampoco está claro si hay diferencias en el número de ganglios linfáticos entre ambos sexos. El gold estándar en el número de ganglios linfáticos resecados se ha situado internacionalmente en más de 12, y esto se ha relacionado con mayor supervivencia. A pesar de ello esta cifra es alcanzada en menos del 50% de los casos y esta baja adherencia se observa tanto en hombres como en mujeres⁴⁵. En Holanda entre los años 2000 y 2006, observan que en los tumores de colon, independientemente de la edad, la extensión tumoral y el volumen hospitalario, las mujeres tienen más probabilidades de tener 12 o más ganglios analizados que los hombres (OR: 1.14; IC: 1.08-1.2)⁶⁹. Sin embargo en los tumores de recto sometidos a intervención quirúrgica dicha probabilidad en las mujeres es un 15% menor que en los hombres (OR: 0.85; IC: 0.77-0.94)⁴⁵. En otros estudios realizados en tumores de colon también han sido las mujeres las que han presentado mayor número de ganglios evaluados, como es el caso del análisis de tumores de colon recogidos en el programa SEER americano, y tras el ajuste de la edad y el estadio⁴³.

También hay estudios en los que el sexo no es un factor determinante del número de ganglios evaluados: en el registro de Louisiana, para los años 1996-2007, la

probabilidad de resección de 12 ganglios o más fue del 44.6% en hombres y 43.2% en mujeres, con una OR de 1.06 (0.97-1.15) después del ajuste de otros factores pronóstico relativos al paciente y al hospital⁴⁴. En Europa, a partir de un proyecto desarrollado para los tumores recogidos entre 1996-1998 en el estudio Eurocare (denominado 'Alta resolución') tampoco observan diferencias entre hombres y mujeres, 28.2 y 29.4% respectivamente. Los datos recogidos para España en este estudio reflejan importantes diferencias entre provincias con porcentajes de ganglios linfáticos evaluados del 31 y 32% para Granada y Navarra respectivamente y del 54% en Tarragona. No presentan datos por sexo.

Se han especulado diferencias en la anatomía pélvica y en el tipo de cirugía (más resección anterior en mujeres y menos amputación abdominoperineal) como factores que justifiquen diferencias en el nº de ganglios evaluados^{70;71}.

Diferencias entre hombres y mujeres en los tratamientos recibidos

La literatura sobre las diferencias existentes en el tratamiento en el cáncer colorrectal entre hombres y mujeres es escasa. En mujeres se ha descrito más cirugías urgentes⁵⁴.

Diferencias en el grado de resección curativa en tumores de recto

En la revisión de Hodgson³⁰ describen ausencia de diferencias en las tasas de resección quirúrgica excepto en uno de los estudios revisados en el que la resección quirúrgica es mayor en mujeres. No obstante, no se han encontrado estudios que analicen las diferencias entre hombres y mujeres en el grado de resección radical.

Quimioterapia en cáncer de colon

Los datos sobre terapia adyuvante evidencian que en cáncer colorrectal las mujeres tienen más riesgo que los hombres de presentar efectos tóxicos a la quimioterapia con 5-fluoracilo debido a un menor nivel de dihydropyrimidina dehydrogenasa. Casi la mitad de las mujeres frente a un tercio de los hombres presentan toxicidad severa,

$p < 0.0001$, con diferencias en la incidencia de estomatitis, leucopenia, alopecia y diarreas. La tasa de respuesta y el efecto en la supervivencia son similares para ambos sexos^{72;73}.

La diferencia en el riesgo de toxicidad no siempre ha supuesto un uso diferente de quimioterapia entre hombres y mujeres. En la revisión de Hodgson, de artículos publicados hasta el año 2000, concluyen que no existen diferencias³⁰. En Europa, en el estudio Eurocare de alta resolución, la proporción de tumores de colon estadio III tratados con QT fue del 45.7% en hombres y 46.6% en mujeres (OR=1.1; IC: 0.8-1.6)⁴⁸. También en Irlanda los resultados del análisis del Registro Nacional del Cáncer de tumores recogidos entre el 1994 y el 2002 en el que ajustan el análisis por la edad, el estadio y la localización tumoral, describen ausencia de asociación (porcentajes ajustados del 50 y 52% en hombres y mujeres respectivamente, $p=0.5$).

Sin embargo un amplio estudio realizado en Holanda, en el que se incluyen todos los tumores de colon resecaos en estadios III entre los años 1995 y 2001, observan que las mujeres reciben quimioterapia con menor frecuencia que los hombres (OR=0.5, $p=0.006$), ajustando el análisis por edad, nº de comorbilidades, nivel socioeconómico, estadio y grado de diferenciación. La proporción de los tratados con quimioterapia aumenta del 19 al 50% a lo largo del período de estudio, con importantes variaciones interhospitalarias. Según los autores, la mayor intolerancia de las mujeres ha podido ser superada por dosis y pautas de 5-FU alternativos, y creen que la magnitud de las diferencias son demasiado grandes para ser explicadas por una mayor tasa de rechazo entre las mujeres⁷³. En evaluaciones realizadas en el periodo 2000-2006 se mantiene el menor uso de la quimioterapia en las mujeres con cáncer de colon (OR: 0.88; IC: 0.80-0.98), esta vez sin el ajuste por las comorbilidades⁶⁹.

En Estados Unidos, se han encontrado diferencias sólo para el grupo de octogenarios en los que en análisis no ajustados, los hombres reciben más tratamientos adyuvantes tanto en colon como en recto⁵⁴.

Las guías clínicas recomiendan completar todos los ciclos planificados para mejorar la supervivencia libre de enfermedad. Sin embargo, recientes estudios informan que en las mujeres se omiten algunos ciclos de quimioterapia y presentan mayores tasas de interrupción del tratamiento⁷⁴⁻⁷⁶.

Las diferencias biológicas entre hombres y mujeres conllevan diferencias en la respuesta terapéutica, toxicidad y resultados clínicos. Esto ha sido ampliamente evidenciado en el cáncer de pulmón⁷⁷, y en menor medida en otros tumores como es el caso de la asociación del sexo con la toxicidad a algunos regímenes de quimioterapia en cáncer colorrectal. Sus autores señalan la necesidad de estudios que provean evidencia de las barreras existentes en hombres y mujeres para ayudar a establecer regímenes específicos para cada sexo.

Radioterapia en recto

Existen evidencias de que las mujeres reciben radioterapia preoperatoria con menor frecuencia que los hombres. En Suecia⁵⁸, en tumores de recto intervenidos, se han observado diferencias de un 42.5% en mujeres frente a un 50.1% en hombres, $p < 0.001$. Después del ajuste por edad, estadio y tipo de cirugía, la probabilidad de recibir radioterapia es un 20% menor en las mujeres (OR: 0.8, IC: 0.73-0.88). También en Irlanda⁵⁶ se ha descrito menor uso en mujeres pero las diferencias sólo son estadísticamente significativas para pacientes en estadio II (OR ajustada por edad y estadio: 0.72; IC: 0.53-0.97) y no en estadio III ni IV. Evalúan conjuntamente la radioterapia preoperatoria y la postoperatoria.

También existen evidencias de no asociación: el estudio CONCORD que incluye datos de 21 registros poblacionales de Estados Unidos y Europa no encuentra asociación entre el sexo y la frecuencia de uso de la radioterapia en tumores de recto⁷⁸. Tampoco el estudio 'Eurocare' de alta resolución en tumores de recto estadios I-III encuentra diferencias significativas: la frecuencia de tratamiento con radioterapia adyuvante fue del 13.1% en hombres y del 9.8% en mujeres con una OR de 0.88 (IC: 0.6-1.4)⁴⁸. La revisión de Hodgson que incluye estudios realizados en Estados Unidos y Europa describe también ausencia de diferencias entre sexos en la proporción de tumores tratados con radioterapia.

Tampoco en Canadá se ha observado asociación entre el sexo y los tratamientos adyuvantes estándar recibidos, quimioterapia y/o radioterapia. En el análisis univariado, en Manitoba, y para los tumores de colon en estadio III, las mujeres reciben terapia adyuvante con menor frecuencia que los hombres (42% frente a 58%) pero las diferencias desaparecen al controlar el análisis por la edad⁷⁹.

No hay contraindicaciones clínicas en las mujeres que justifiquen un menor uso de la radioterapia. Al contrario, el riesgo de fuga anastomótica es mayor en los hombres y este riesgo aumenta después de la radioterapia. Además la enfermedad cardiovascular es una contraindicación para la radioterapia y su incidencia es mayor en hombres. Así que ambos factores podrían ser en todo caso argumentos para un menor uso en hombres^{58;80}.

Actualmente las guías clínicas no recomiendan tratamiento diferente para hombres y mujeres y tampoco parece que las diferencias sean debidas a un mayor rechazo a tratamientos agresivos por parte de las mujeres.

Diferencias entre hombres y mujeres según estado civil/cohabitación

La supervivencia tras una intervención por cáncer colorrectal es mayor en personas casadas, y esta fuerte asociación se mantiene tras el ajuste de relevantes factores pronóstico⁵⁴. Se han descrito diferencias del 6% en la supervivencia con riesgos relativos de los casados frente a los solteros, ajustadas por edad, estadio y cirugía, de 0.86 y 0.87 en hombres y mujeres respectivamente⁸¹. También se ha asociado con la mortalidad postoperatoria con HR de 1.32 de los solteros frente a los casados⁸². En Suecia⁸³ se ha observado que los pacientes que viven solos son diagnosticados en estadios IV con más frecuencia que aquellos que conviven, y también son tratados quirúrgicamente con menor frecuencia (HR:0.29, IC: 0.10-0.86).

Las enormes diferencias entre hombres y mujeres en la proporción de casados y viudos⁵⁴ implica que el estado civil o la cohabitación tenga que ser contemplado como uno de los principales determinantes a tener en cuenta a la hora de describir las inequidades entre hombres y mujeres.

1.2.3. Diferencias por nivel socioeconómico

Enfoques metodológicos para la medida del nivel socioeconómico

Clásicamente se han considerado tres indicadores para representar la clase social que son la ocupación, la educación y los ingresos. Mientras que la educación y los ingresos (además de la raza) son los indicadores de clase social que se utilizan habitualmente en los Estados Unidos, en Europa se utiliza de manera predominante la ocupación. Esta preferencia se basa probablemente en la influencia de la tradición inglesa con la clasificación del Registro General Británico. Esta clasificación agrupa a los individuos en seis grupos de mayor a menor nivel de riqueza, educación y categoría social a partir de su ocupación. La clasificación británica ha sido adaptada en muchos países, entre ellos España, donde ha sido utilizada en diversos estudios. La Sociedad Española de Epidemiología desarrolló una propuesta de medida de clase social basada en la ocupación^{84:85}. Alonso et al. evalúan la validez de constructo de dicha clasificación observando una correlación moderada con el nivel de educación y con otras variables socioeconómicas, concluyen que la ocupación es un indicador válido de la clase social⁸⁶.

La magnitud de las desigualdades difiere según los indicadores sociales utilizados y los resultados de las investigaciones pueden variar en función de los indicadores de nivel socioeconómico utilizados. Según algunos autores para monitorizar las desigualdades sociales con respecto al riesgo de cáncer deberían analizarse datos individuales más que ecológicos. Sin embargo, en el estudio de las diferencias en la supervivencia el contexto poblacional o área geográfica, a través del índice de privación, podría ser más importante que la elección del indicador socioeconómico. Además se han descrito diferentes asociaciones con la supervivencia en función del indicador individual utilizado. Varios autores sugieren usar más de un indicador para describir los diferentes aspectos sociales de la población¹².

Existe una fuerte correlación entre los indicadores individuales y ecológicos. El impacto de las desigualdades sociales es multidimensional y algunos argumentan que las medidas ecológicas añaden valor adicional sobre los datos individuales⁸⁷. Aspectos no biológicos y no genéticos tales como estilos de vida y comportamientos tienen influencia en los indicadores ecológicos. Las medidas ecológicas ayudan a agregar el efecto de estas dimensiones y miden mejor el impacto de la privación.

Los indicadores de nivel ecológico son útiles en 2 situaciones: 1) cuando faltan los indicadores individuales o 2) cuando se quieren describir los efectos del contexto socioeconómico. En el primer caso hay que tener en cuenta el sesgo ecológico, es decir, posibilidad de que los valores agregados no se correspondan con las características individuales. Este sesgo tiende a desaparecer si el área es muy pequeña, y es menor cuanto menor es el área. Cuando se sospecha que el efecto del área es mayor que el de los factores individuales, es más útil usar indicadores agregados.

Índice de Privación. Estos índices se construyen combinando variables de privación material y social. Este tipo de índice fue desarrollado en Reino Unido en la década de los 80 y están compuestos de indicadores tales como desempleo, viviendas desfavorecidas, familias monoparentales, vivienda en propiedad, y nivel de educación. Se categorizan en quintiles que van del grupo 1, más rico, al grupo 5, más desfavorecido. En la literatura se han utilizado diferentes índices (Townsend, Castairs..). En España, se ha propuesto y validado en algunas ciudades un índice en el que incluyen 5 indicadores censales⁸⁸.

Diferencias por nivel socioeconómico en supervivencia

Existe una fuerte evidencia de diferencias en la supervivencia según el estatus socioeconómico, documentada en estudios originales de diversos países y varias revisiones. Estas diferencias se han descrito también para países con cobertura sanitaria pública.

Aarts et al⁸⁹ realizan una revisión sistemática de artículos publicados entre 1995 y 2009. Encuentra que el riesgo de morir en los primeros 5 años después del diagnóstico es consistentemente más elevado para pacientes con bajo comparado con alto nivel socioeconómico, con HR que varían de 1.1 a 1.8. En los estudios que lo analizan separadamente por género, observan que la magnitud de estas diferencias es mayor en mujeres que en hombres. Las diferencias en supervivencia relativa a 5 años varían alrededor de un 5%-10% en función de la educación y la clase social. Las diferencias observadas en tumores de recto parecen de mayor magnitud que en colon. Hay evidencias que sugieren que estas diferencias van en aumento tanto

en colon como en recto⁸⁹. En recto han aumentado de -5% a -11% en el periodo de 1973 a 2004 y sus autores sugieren que es poco probable que diferencias en las características de los tumores o cambios en factores individuales estén detrás de esta tendencia⁹⁰⁻⁹².

En el Anexo I se recogen los estudios originales encontrados con sus características metodológicas y los resultados observados.

Índice de privación y supervivencia

En general, los estudios que utilizan el Índice de privación como indicador socioeconómico, concluyen en impactos con riesgo relativo de mortalidad a largo plazo (3 y 5 años) que van desde 1.1 a 1.25 (ver Anexo I). Muestran que el tamaño del efecto es menor cuanto menor es la resolución de la medida de privación, es decir, cuanto mayor es el tamaño medio de las áreas en las que se basa el índice utilizado⁹³.

En Inglaterra⁹⁴ analizan estas diferencias a partir de un estudio en el que incluyen todos los cánceres colorrectales invasivos diagnosticados entre el 96 y el 2004. Para todos los grupos de edad la supervivencia relativa varía entre un 5 y un 10% entre los grupos más rico (Q1) y más pobre (Q5). Observan que en colon las diferencias se producen fundamentalmente el primer mes de seguimiento y en subsiguientes periodos disminuye la variación socioeconómica. La variación en tumores de recto es similar pero persiste durante varios años.

Entre los estudios que además de cuantificar las diferencias en supervivencia intentan determinar los factores que contribuyen a explicar dichas diferencias uno de los más recientes ha sido realizado en Australia⁹⁵, a partir del Registro de Cáncer del Sur de Australia e incluyen los tumores diagnosticados entre 2003 y 2008. La supervivencia específica a 5 años es del 71 % y 64% para los grupos más rico y más desfavorecido respectivamente (p=0.01). Tras un análisis de regresión de riesgos competitivos en la que ajustan las diferencias por los principales mecanismos intermedios descritos en la literatura como son las características del tumor, estadio y el grado, las comorbilidades y los tratamientos recibidos, se mantienen las

diferencias significativas. Para todos los estadios el riesgo de los más ricos frente a los más pobres es de HR: 0.75, $p=0.004$; en estadios I-III, HR 0.8, $p=0.05$; y en tumores metastásicos, HR 0.65, $p=0.007$. También en Australia resultados similares, más imprecisos, habían sido descritos previamente por Kelsal⁹⁶. En este el nivel de educación no fue un predictor independiente del riesgo de mortalidad. El tamaño muestral fue pequeño, $n=526$ CCR.

En Australia⁹⁵ se describen también diferencias regionales, pero estas no son explicadas por diferencias en el estadio, características del tumor, comorbilidades o tratamientos recibidos. En este sentido van los hallazgos de Jansen en Alemania⁹⁷, estudio en el que incluyen 10 registros poblacionales y encuentran diferencias significativas entre el Q1 y el Q5 del 5% aproximadamente y permanecen significativas tras el ajuste por el estadio.

De las cohortes hospitalarias revisadas^{98;99} destacamos el estudio de Bharathan⁹⁸ en Reino Unido con inclusión de 7352 pacientes sometidos a resección tumoral, en los que un 67% fue resección curativa ($R=0$). La supervivencia relativa fue del 69% y 61% para los grupos más y menos ricos respectivamente (HR:0.74, IC:0.58-0.95). La privación no se asoció con el estadio pero sí con el grado ASA, la urgencia y la resección R0. Estas fueron incluidas secuencialmente en el modelo de Cox permaneciendo significativa la privación en el modelo final (0.83, 0.73-0.95). A diferencia de otros⁹⁶ la metodología de inclusión de variables en el análisis multivariado sigue criterios estadísticos. Primero incluyen los factores no asociados con la privación pero sí con la supervivencia y después los asociados con la privación y la supervivencia, secuencialmente introducidos en función de la asociación obtenida en el modelo univariado. Concluyen que la privación de manera independiente y a través de predictores quirúrgicos impacta en la supervivencia a corto y largo plazo. En esta cohorte la privación fue un predictor negativo de la mortalidad postoperatoria en el análisis univariado pero no en el multivariado (OR: 0.72, IC: 0.48-1.06).

En cáncer de recto⁹⁹, entre los 2260 pacientes intervenidos con resección curativa la supervivencia global a 5 años va del 49.9% del grupo más deprimido al 72% del grupo más favorecido, HR (IC):1.36 (1.1-1.7). Al estratificar en función de la afectación ganglionar, las diferencias son más marcadas en pacientes con nódulos negativos y desaparece la significación estadística en pacientes con nódulos positivos.

En algunos de los estudios que incluyen tratamientos el gradiente socioeconómico desaparece. Esto se observa en el contexto de un ensayo clínico de quimioterapia y radioterapia para el cáncer colorrectal, sugiriendo que a igual tratamiento la

supervivencia no depende del estatus socioeconómico y, por consiguiente, el gradiente socioeconómico en población general podría deberse a factores asistenciales¹⁰⁰.

Otros indicadores socioeconómicos: Educación, ingresos

También se encuentran diferencias en el caso de otros indicadores de nivel socioeconómico. Estudios recientes realizados en países nórdicos demuestran la existencia de desigualdades en función de la educación y los ingresos^{96;101-104}. En Suecia¹⁰¹ la supervivencia según el nivel de educación difiere de 52.3 a 59.5 con HR ajustados por edad y sexo de 0.84. En recto se reproducen los resultados con supervivencia entre 1-5% superiores a colon y un HR de 0.76. Resultados similares son descritos en Dinamarca^{96;103;104}, a través de estudios poblacionales que cubren más del 90% de todos los tumores intervenidos entre 1994 y 2001. Observan un gradiente social positivo en la supervivencia para el aumento del nivel de educación y los ingresos. El riesgo de mortalidad fue del 22% menor en pacientes de alto vs bajo nivel de educación. El HR ajustado por edad y sexo fue de 0.78, reduciéndose las diferencias al incluir los estilos de vida (HR=0.80), las comorbilidades (HR=0.88) y finalmente tras incluir el estadio, la admisión urgente y factores relacionados con el tratamiento permanecen las diferencias significativas con un HR de 0.89. La aportación fundamental es que, siguiendo un esquema de relaciones causales establecido previamente, realizan un análisis de regresión en serie para determinar los mecanismos mediadores entre los factores socioeconómicos y la supervivencia con la inclusión paso a paso de estilos de vida, comorbilidades, estadio, modo de admisión y resección curativa. Como se desprende de los HR obtenidos la inclusión de las comorbilidades y en menor medida de los estilos de vida, reducen las variaciones asociadas al nivel socioeconómico. Sin embargo, no parece haber evidencia de un efecto mediado a través de la enfermedad en sí o el tratamiento de quimioterapia. Después del ajuste de todos los factores persiste un efecto del nivel socioeconómico sobre la mortalidad. También se demuestran diferencias en la mortalidad postoperatoria¹⁰⁴ con OR de 0.82 (0.7-0.95) para el nivel de ingresos y de 0.6 (0.41-0.87) para el nivel de educación, ajustadas por edad, sexo y año de cirugía.

En Holanda¹⁰², en un análisis conjunto de varias localizaciones tumorales, la supervivencia a 5 años es aproximadamente un 15% mayor en pacientes con alto nivel de educación comparados con los de nivel bajo. Tras el ajuste por estilos de

vida, comorbilidades y estadio la asociación desaparece en el caso del cáncer colorrectal. Tener en cuenta la N (1127). Concluyen que otros factores deben ser investigados.

También se han descrito diferencias en mortalidad por cáncer según la ocupación. En Suecia¹⁰⁵ estudian 58873 pacientes diagnosticados entre 1965 y 2000 y la menor probabilidad de curación corresponde a los granjeros seguidos por los autónomos. También se ha encontrado mayor riesgo entre los trabajadores manuales frente a los no manuales (HR:1.65; IC:1.14-2.4)¹⁰⁶.

Algunos pocos no encuentran asociación. El nivel de ingresos parece tener un efecto significativo en la supervivencia en San Francisco pero no en Toronto. En dicho estudio¹⁰⁷ después del ajuste por el estadio la supervivencia fue mejor en los pacientes de bajos ingresos de Toronto que de San Francisco al igual que la probabilidad de recibir quimioterapia. En Italia¹⁰⁸, en un estudio hospitalario, observan un aumento no significativo de mortalidad según la educación (HR=1.46 comparando ≤ 5 años de escolarización frente a > 8 , ajustado por edad, sexo, estado civil y estadio). Problemas de potencia estadística pueden justificar estas ausencias de asociación. En el primer caso las N fueron cercanas a 1000 pacientes tanto en Toronto como en San Francisco y en el estudio Italiano sólo analizan 92 pacientes.

Varios estudios de comparaciones internacionales han demostrado que las variaciones más importantes de la supervivencia según el nivel socioeconómico se producen los primeros meses después del diagnóstico. En Inglaterra, a partir de registros poblacionales analiza datos de 256000 pacientes y observa que las diferencias de mortalidad entre el quintil 1 (más favorecido) y el 5 (más deprimido) son mayores el primer mes (8% y 12% respectivamente) y después estas diferencias se reducen siendo al año de 23 y 33% respectivamente. Concluyen que las diferencias se limitan al primer año en colon y a los 2 primeros años en recto⁹⁴.

De la literatura revisada, en España sólo se ha encontrado un estudio realizado en Barcelona¹⁰⁹ en el que analizan, para todos los cánceres, la tendencia de la mortalidad entre 1992 y 2003 según el nivel de educación. Constatan que las desigualdades permanecen estables, con una ligera reducción observada para algunos cánceres. En el caso de los tumores de colon las desigualdades se observan para las mujeres.

Diferencias por nivel socioeconómico en la comorbilidad

Algunos autores⁹⁹ han demostrado mayor frecuencia de comorbilidad en pacientes desfavorecidos. Los individuos con bajo nivel socioeconómico tienen diferentes exposiciones a factores de riesgo y tales diferencias pueden suponer mayor frecuencia de otras enfermedades crónicas que pueden demorar el diagnóstico o influir en el acceso a tratamientos.

Diferencias por nivel socioeconómico en el estadio tumoral

Quaglia et al.¹² realizaron una revisión bibliográfica de artículos publicados entre los años 2000-2011 sobre la influencia del nivel socioeconómico en la supervivencia del cáncer. Analizan también el papel de los principales determinantes como el estadio, la biología tumoral o los programas de cribado, así como los tratamientos y otras características del paciente. Encuentran 12 estudios en cáncer colorrectal en los que los pacientes más desfavorecidos presentan estadios más avanzados. En los estudios que incluyen un análisis multivariable para ajustar la relación nivel socioeconómico y supervivencia, las diferencias en supervivencia no son completamente explicadas por el estadio, permaneciendo diferencias residuales.

Aparte de esta revisión (fundamentalmente de estudios europeos) también en Estados Unidos se encuentran publicaciones que incluyen grandes estudios poblacionales realizados entre los años 1998 y 2008 y que evidencian la asociación entre el nivel socioeconómico y el estadio^{62;65;110}. A partir de la base de datos nacional del cáncer (n=607892), observan que el riesgo de presentar estadios avanzados es mayor en pacientes y en regiones con menor nivel de ingresos (resultados ajustados por edad y sexo)⁶¹. En el estado de California evidencian un claro gradiente social, con OR para el riesgo de estadios avanzados de 1.08 a 1.5 para los diferentes quintiles de privación. Observan que el nivel socioeconómico es el predictor más robusto de diagnóstico avanzado, independientemente de otras covariables⁶².

También hay otros que encuentran asociación entre el índice de privación y la supervivencia pero no observan diferencias en el estadio entre diferentes grupos de privación, como el caso de Bharathan en Reino Unido⁹⁸. Ausencia de asociación es descrita también recientemente en Australia por Beckmann⁹⁵.

A diferencia de otras localizaciones en las que el nivel socioeconómico no se ha asociado a la adherencia al screening, en cáncer colorrectal se ha observado que los individuos de bajo nivel socioeconómico participan con menos frecuencia mostrando estadios más avanzados¹².

En Dinamarca y Suecia se han descrito asociaciones significativas del nivel de educación y el estadio^{64;101}. Se ha observado menor riesgo de estadios avanzados en jóvenes con alto nivel de educación en tumores de recto, no en colon⁶⁴ sugiriendo diferencias en la sintomatología entre ambas localizaciones tumorales, con síntomas más específicos en el caso del recto que permite a los pacientes pertenecientes a sectores más acomodados el acceso más rápido a recursos sanitarios.

La privación se asocia también con menor número de ganglios evaluados. En el registro de Luisiana⁴⁴ encuentran que de 10460 tumores registrados, el 43.9% tienen más de 12 nódulos linfáticos evaluados con diferencias significativas entre diferentes niveles socioeconómicos. La asociación desaparece después del ajuste por raza y tipo de hospital, siendo este factor la variable más predictiva del número de nódulos linfáticos evaluados. Observan que el estándar mejora, duplicándose las cifras de adherencia en el último período.

Diferencias por nivel socioeconómico en los tratamientos

Diversas revisiones han evidenciado un menor uso de tratamientos estándar, particularmente terapias adyuvantes, en pacientes desfavorecidos^{12;89}. La quimioterapia con 5 fluorouracilo reduce la mortalidad en pacientes con cáncer de colon en estadio III y su uso ha aumentando entre el 1995 y el 2001 de un 19% a un 50%. Sin embargo, en los pacientes con comorbilidades, en las mujeres y en los de bajo NSE la probabilidad de acceso a la quimioterapia disminuye observando una OR del bajo frente al alto NSE de 0.5 ($p < 0.005$)⁷³.

El uso de radioterapia preoperatoria en recto reduce el riesgo de recurrencia local en al menos un 50% de los casos. En el registro nacional de cáncer de recto de Suecia han observado que su uso es menor en pacientes con bajos ingresos (Q1 vs Q4, OR:0.76, IC:0.67-0.86). Sus autores argumentan que la comorbilidad puede explicar algunas diferencias 'criticando' el papel de variables no médicas en la indicación de

radioterapia preoperatoria. No observan diferencias según el nivel de estudios (OR, IC:1.04, 0.94-1.15)¹¹¹.

Cavalli et al¹⁰¹ en Suecia, estudian cerca de 10000 CCR y encuentran diferencias en el manejo según el nivel de educación. Por un lado en la actividad diagnóstica, con más TAC (40.0 vs 47%; p=0.01) y colonoscopia (56.3% vs 62.8%; p=0.04) en el grupo con mayor nivel educativo; y también en la frecuencia de colostomía en cáncer de recto (26.9 vs 35.5; p=0.005). Importantes diferencias encuentran también en la frecuencia de quimioterapia postoperatoria en estadio III: 69.8, 78.9 y 79.3% en niveles de educación bajo, medio y alto respectivamente, (p=<0.001).

En cuanto a la cirugía, en la revisión de Aarts et al.⁸⁹ encuentran que en cáncer de colon los pacientes con menor nivel socioeconómico tienen menos probabilidades de recibir terapias curativas. Estudios recientes que evalúan el tipo de cirugía en el cáncer de recto describen para los más desfavorecidos más probabilidad de escisión abdominoperineal (OR=1.6, IC:1.5-1.7), y de estoma permanente (RR=1.4). Por otro lado las tasas de cirugía mínimamente invasiva son mayores en pacientes con alto nivel de ingresos¹¹².

En la revisión de Quaglia sobre la influencia del nivel socioeconómico en la supervivencia, hay estudios que tras controlar el análisis por estadio y tratamiento, encuentran que las diferencias desaparecen, mientras en otros parte de las diferencias permanecen¹². En un amplio estudio poblacional en cáncer de recto⁹⁰ en Inglaterra y Gales se remarca que las diferencias de supervivencia entre diferente nivel socioeconómico son probablemente debidas a diferencias en los tratamientos.

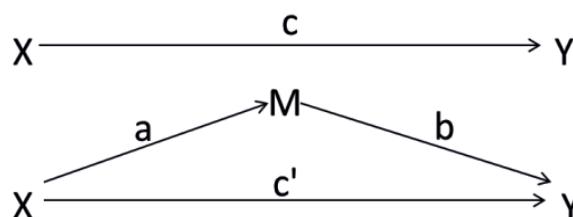
1.2.4. Técnicas epidemiológicas/estadísticas de estudio de las desigualdades en cáncer

En el estudio de las desigualdades en cáncer clásicamente se han utilizado técnicas de regresión para examinar el efecto de los determinantes y valorar las causas que contribuyen a explicar las diferencias. En la mayor parte de trabajos se incluyen todos los factores sin estrategias de análisis previamente establecidas. Algunos pocos como Lian M¹¹³ o Frederiksen⁹⁶ y otros estudios daneses¹¹⁴ plantean un marco conceptual que guía el análisis de regresión. En estos últimos diferencian entre confusores y factores intermedios. Los factores de riesgo son contemplados como factores intermedios o mediadores y no como confusores en la asociación entre la mortalidad y los determinantes sociales, siendo estos últimos la causa fundamental que determina la exposición de las personas a los factores de riesgo. Según este esquema el efecto total de cada determinante social está ajustado por otras variables sociodemográficas pero no por los factores de riesgo por tratarse de variables intermedias en el camino causal entre los determinantes sociales y la supervivencia.

Los procedimientos estadísticos utilizados para analizar estos efectos son análisis de regresión y métodos clásicos de inferencia estadística. Para la construcción de los modelos utilizan métodos de inclusión de variables por pasos y evalúan si los riesgos relativos se van atenuando a medida que los sucesivos mediadores se van incluyendo.

1.2.5. Análisis de mediación

A diferencia de la investigación biomédica, en la investigación en ciencias sociales, el análisis de mediación está más extendido. Se realiza cuando el interés es explicar los mecanismos por los cuales una variable independiente influye causalmente en una variable dependiente. Esquemáticamente, mediación ocurre cuando el efecto de la variable independiente (X) en una variable dependiente (Y) es transmitido vía una variable mediadora (M)¹¹⁵.



El modelo de mediación a menudo implica dividir el *efecto total* (c) de X en Y en un *efecto directo* (c') y un *efecto indirecto* ($a \times b$, o simplemente ab). Estos coeficientes pueden ser derivados usando regresión lineal o path análisis. En el esquema anterior se muestran estos efectos usando diagramas simples del efecto de X en Y con y sin M incluida en el modelo. En el análisis de mediación la atención se centra sobre todo en el *efecto indirecto* ab . Para evaluar la significación de estos efectos indirectos se construyen intervalos de confianza mediante métodos no paramétricos (bootstrapping o remuestreo) o mediante el método de Monte Carlo¹¹⁶.

Nosotros proponemos este análisis para el estudio de los factores que median la relación entre las variables primarias sociodemográficas y la mortalidad en pacientes intervenidos por cáncer colorrectal.

1.2.6. Proyecto CARESS-CR

En el 2009 diferentes grupos de investigadores, de la antigua red IRYSS (red de investigación en resultados y servicios de salud) financiada por el Instituto de salud Carlos III, con experiencia en investigación en servicios de salud, se unieron para iniciar el proyecto denominado CARESS-CR (Cáncer-Resultados y Servicios de Salud-Colon Recto) que agrupando una serie de hospitales de diferentes comunidades autónomas, pretende conocer el tipo de asistencia sanitaria que se presta a los pacientes con diagnóstico de cáncer de colon y recto. Aborda una serie de objetivos que resumidamente son dos: 1) Determinar factores de riesgo de complicaciones, reintervenciones, deterioro en la calidad de vida y mortalidad; y 2) Valorar, desde una perspectiva de evaluación de servicios de salud, la equidad, adecuación, costes de los tratamientos o apoyo psicosocial. Para ello se desarrolló un estudio de cohorte multicéntrico y coordinado en pacientes intervenidos de cáncer colorrectal y un seguimiento de 5 años¹¹⁷. El presente trabajo responde a uno de los subproyectos del CARESS que se centra en el análisis de las desigualdades y cuenta con un seguimiento de los pacientes de 3 años a partir del diagnóstico.

1.3 Justificación

En las últimas 3 o 4 décadas las desigualdades en la mortalidad por cáncer han permanecido invariables¹⁰⁶.

Sigue existiendo mucha incertidumbre sobre los orígenes y mecanismos de las desigualdades en cáncer, en parte debido a que los causantes de tales desigualdades son una combinación de múltiples factores. Además se cree que estos determinantes sociales y su impacto varían entre diferentes tipos de cáncer¹¹⁸.

En España, en el cáncer colorrectal, se desconoce si existen diferencias en la mortalidad en función del nivel socioeconómico; o si para un mismo nivel de condición clínica, los mayores están tratados igual que pacientes más jóvenes; o si existen diferencias entre hombres y mujeres. Una revisión sistemática reciente¹¹⁹ sobre estudios de desigualdades en cáncer pone de manifiesto la escasez e incluso el carácter anecdótico de dicha investigación en nuestro país.

La financiación destinada al estudio de las desigualdades en salud es minoritaria y sin embargo, su aportación sobre la mejora de la salud podría superar al de los avances en la asistencia sanitaria¹²⁰.

Para poder actuar sobre las desigualdades es necesario contar con la evidencia necesaria sobre los determinantes junto con el conocimiento de los mecanismos que intervienen. El propósito de este trabajo es por tanto identificar la existencia de desigualdades y analizar si es la situación clínica del paciente, el acceso al diagnóstico o los tratamientos recibidos, o todos ellos, los factores que explican las diferencias en la mortalidad. Además, se propone un método no utilizado hasta el momento en el estudio de las desigualdades para evaluar potenciales factores mediadores entre los determinantes sociales y la mortalidad.

Capítulo 2

Hipótesis y Objetivos

2.1 Hipótesis

Hipótesis 1: Relacionada con la mortalidad a los 3 años.

- 1a) La mortalidad aumenta con la edad.
- 1b) Entre los mayores de 80, la mortalidad es mayor en mujeres que en hombres.
- 1c) La mortalidad aumenta cuanto mayor es el nivel de privación, y más baja es la clase social.

Los factores que contribuyen a explicar estas diferencias en mortalidad son las patologías crónicas coexistentes con el cáncer colorrectal, estadios tumorales más avanzados y menor uso de tratamientos oncológicos.

Hipótesis 2: Relacionada con los factores mediadores.

La comorbilidad y el estadio tumoral son factores que median en el camino causal entre la edad y nivel socioeconómico con la mortalidad:

2a) Con el aumento de la edad aumenta el riesgo de muerte y parte de este efecto se debe al aumento de la comorbilidad y a un estadio tumoral más avanzado.

2b) Cuanto mayor es el nivel de privación mayor es el riesgo de muerte y parte de este efecto se debe al aumento de la comorbilidad y a un estadio tumoral más avanzado.

2c) Cuanto más baja es la clase social mayor es el riesgo de muerte y parte de este efecto se debe al aumento de las comorbilidad y a un estadio tumoral más avanzado.

Hipótesis 3: Relacionada con el estadio tumoral.

Los estadios tumorales avanzados son más frecuentes en edades avanzadas, en hombres y en grupos de nivel socioeconómico desfavorecido.

Hipotetizamos que esto es debido a que en estos grupos de pacientes hay una mayor comorbilidad, menor nivel de estudios y/o menor asignación de recursos que pueden conllevar demoras más prolongadas entre el síntoma y el diagnóstico. La comorbilidad y la demora se asocian a mayor estadio. Además, las características biológicas de los tumores en los hombres confieren mayor agresividad y por tanto estadios más avanzados.

Hipótesis 4: Relacionada con los tratamientos (neo)adyuvantes.

Los mayores, las mujeres, los pacientes que residen en áreas de mayor privación y los de clases sociales bajas reciben con menor frecuencia terapias oncológicas.

Aquí hipotetizamos que interviene una mayor comorbilidad y menos recursos en caso de pacientes que residen en áreas de mayor privación y en los de clase social baja.

Hipótesis 5: Relacionada con el grado de resección curativa.

En los pacientes de edad avanzada y en pacientes de bajo nivel socioeconómico disminuye la probabilidad de conseguir una resección curativa.

Esta asociación se produce por una mayor comorbilidad y mayor frecuencia de estadios tumorales avanzados en estos grupos de pacientes. Además, en áreas de mayor privación, puede intervenir una menor tasa de cirujanos especialistas.

2.2 Objetivos

1. Analizar las diferencias en la mortalidad a los 3 años del diagnóstico por grupos de edad (<65, 65-80, >80), sexo, índice de privación y clase social.
2. Medir si la comorbilidad y el estadio tumoral son mediadores en el camino causal entre la edad y la mortalidad, entre la privación y la mortalidad y entre la clase social y la mortalidad.
3. Analizar las diferencias en el estadio tumoral según la edad, sexo y nivel socioeconómico (índice de privación y clase social).
4. Analizar las diferencias en la administración de tratamientos oncológicos. Concretamente se pretende analizar si recibir tratamiento o no con quimioterapia adyuvante en estadio III de cáncer de colon y recibir tratamiento o no con radioterapia preoperatoria en pacientes con tumores de recto estadios II y III, están asociados con la edad, el sexo, la privación y la clase social.
5. Analizar las diferencias en el resultado de la cirugía, resección curativa, en tumores de recto, según edad, sexo, índice de privación y clase social.

Capítulo 3

Metodología

3.1. Diseño

Estudio de cohortes prospectivo, multicéntrico realizado en 22 hospitales (Anexo II), de 5 Comunidades Autónomas: Andalucía, Cataluña, Madrid, País Vasco y Valencia.

3.2. Sujetos a estudio

Se incluyen de forma consecutiva todos los pacientes con un tumor primario invasivo de colon y/o recto (CIE_O 3ªedición: C18-C20), y con intervención quirúrgica, programada o urgente, en el periodo abril 2010 a septiembre/diciembre 2013. Sólo se incluyen casos nuevos de tumores de colon y recto Se excluyeron recidivas, tumores in situ, histologías como carcinoma de células escamosas, melanoma, carcinoide y basaloide, Paget o tumores del estroma gastro-intestinal. También se excluyen pacientes institucionalizados y aquellos que, por cualquier causa, no puedan responder a los cuestionarios, ni solos ni con ayuda.

3.3. Seguimiento

Los pacientes fueron seguidos desde la fecha de diagnóstico, entendiéndose como tal la correspondiente a la primera biopsia positiva, hasta la fecha de defunción y en caso de no fallecimiento fueron censurados en Junio de 2015. El estado vital y la fecha de mortalidad fue obtenida de la Historia Clínica y del Índice Nacional de Defunciones.

3.4. Tamaño muestral

El cálculo del tamaño muestral se planteó con el objetivo de detectar diferencias del 5% en la mortalidad a 3 años entre grupos de edad, entre hombres y mujeres, y entre diferentes grupos de nivel socioeconómico. La mortalidad de referencia fue la descrita por Allemani et al⁷, estudio en el que la supervivencia para España en el periodo 2005-10 fue aproximadamente del 60%. Dado que se trata de un estudio poblacional en el que se incluyen pacientes no operables y por tanto de peor pronóstico, en nuestro estudio podremos esperar en todo caso cifras de mortalidad inferiores.

Según lo dicho anteriormente, para conseguir un 80% de potencia estadística mediante una chi cuadrado bilateral para dos muestras independientes, teniendo en cuenta que el nivel de significación es del 5,0%, y asumiendo que la mortalidad en un grupo es del 30,0%, la mortalidad en el otro grupo del 35,0%, y suponiendo que la proporción de expuestos es del 50% (la mitad de los pacientes están expuestos al factor de riesgo en estudio, por ejemplo el sexo, o el bajo nivel de educación) será necesario incluir 1377 en cada grupo, totalizando 2754 pacientes en el estudio (<http://www.ene-ctm.com>).

3.5. Reclutamiento

Los pacientes se reclutaron de manera prospectiva y consecutiva en cada uno de los centros participantes. Los pacientes elegibles fueron identificados de la lista de espera quirúrgica de los hospitales participantes. En casos con cirugía urgente la identificación se realizó durante el periodo de hospitalización mediante el parte quirúrgico o directamente por personal sanitario. Dependiendo del hospital, se siguió

una de las siguientes estrategias para la inclusión de pacientes: a) cirujanos u otro profesional sanitario explican los objetivos del estudio e invitan a participar; o b) se envía una carta al domicilio de los pacientes, previa a la cirugía, con el consentimiento informado y explicación del estudio. En los casos con un tratamiento neoadyuvante previo, el consentimiento se solicitaba en la consulta de Oncología previa al inicio del tratamiento.

3.6. Variables

3.6.1. Variables independientes

- a) Edad, categorizada en 3 grupos: <65, 65-80 y >80
- b) Sexo:hombre o mujer
- c) Nivel socioeconómico, se recogen 2 indicadores:
 - Clase social: Se ha elaborado la variable clase social a partir de la ocupación del paciente, o en su defecto de la persona sustentadora principal del hogar. La ocupación se codifica según la Clasificación Nacional de Ocupaciones, se agrupa según la propuesta de la Sociedad Española de Epidemiología⁸⁵ y finalmente se obtiene la clase social con las siguientes categorías:
 - CSI: Grandes empresarios, directivos y profesionales de segundo ciclo
 - CSII: Pequeños empresarios y profesionales de primer ciclo, técnicos y profesionales de apoyo.
 - CSIII: IIIA: Trabajadores administrativos, supervisores, trabajadores de seguridad
 - IIIB: trabajadores por cuenta propia
 - IIIC: supervisores de trabajadores manuales
 - CSIV: Trabajadores manuales cualificados y semicualificados
 - CSV: Trabajadores no cualificados

Alonso et al.⁸⁶ validan la clasificación propuesta por Domingo y Marcos. Esta es similar a la propuesta por la SEE, sin trabajadores por cuenta propia. Proponen la agrupación en tres categorías (I y II, III, IV y V) dado que obtienen un mayor porcentaje de clasificación correcta. En el presente trabajo, de cara al análisis, dicha clasificación se agrupa en 3 categorías y los trabajadores por cuenta propia (I y II, IIIA, Cuenta propia y IIIC, IV y V).

- Índice de Privación Social: Este se calcula para cada sección censal según el censo del 2001. Una sección censal es una unidad territorial que se establece con criterios operativos para el trabajo de campo en las operaciones estadísticas y se define fundamentalmente por criterios de volumen de población, delimitándose por accidentes del territorio, geográficos o urbanísticos. Los códigos se obtienen del callejero del censo del 2001 a partir del domicilio postal.

Para estas secciones se calcula el Índice de Privación Social siguiendo la metodología utilizada por Esnaola et al¹. La fuente de información utilizada fue el censo del 2001 del Instituto Nacional de Estadística. Este índice combina información de cinco indicadores socioeconómicos del censo (proporción de personas activas en situación de desempleo, proporción de trabajadores manuales no cualificados, proporción de eventuales, proporción de personas con estudios primarios o inferiores y proporción de personas con estudios primarios o inferiores entre 16 y 29 años).

Mediante un análisis factorial de componentes principales con rotación varimax se extraen los componentes principales utilizando el primer autovalor como Índice de Privación. Posteriormente el score fue categorizado en cuartiles, siendo el primer cuartil el de menor privación y el 4º cuartil el de mayor privación o grupo más desfavorecido.

3.6.2. Variables de ajuste

- Nivel de estudios finalizados: categorizado en 7 grupos como 'No sabe leer ni escribir', 'Sin estudios' (analfabetos o individuos de 0 a 4 años de educación), 'Educación primaria incompleta' (sujetos con educación primaria incompleta o 5–6 años de escolarización); 'Educación primaria' (sujetos con educación primaria completa, EGB hasta 8º o 7–9 años de escolarización); 'Educación secundaria' (sujetos con educación secundaria finalizada: Bachiller superior, BUP o FP, o 10-14 años de escolarización); y 'Estudios Universitarios' (individuos con grado universitario o estudios posgraduados o 15 años o más de escolarización).
- Estado civil: soltero, casado/en pareja, separado/divorciado o viudo.
- Cohabitación: 'vivo sólo', 'vivo acompañado' (pareja, familiar u otro).

Hábitos

- Tabaco: se recoge el referido en la historia clínica. Se clasifica en 3 categorías: fumador, exfumador, no fumador.
- Alcoholismo: cuando el consumo es superior a 80 gramos/día, o referido como tal en la historia clínica.

Comorbilidad

En esta tesis la presencia de comorbilidad es definida como la coexistencia de enfermedades otras que el cáncer colorrectal. Ha sido medida a través de 2 índices que son el Índice de Comorbilidad de Charlson y el grado ASA.

- Índice de Comorbilidad de Charlson¹²¹ (Anexo III) Este índice incluye 19 enfermedades, cada una de las cuales ponderada del 1 al 6 según el riesgo de mortalidad al año. Se suman para obtener una puntuación total. En general se considera ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos, comorbilidad baja: 2 puntos, y alta: ≥ 3 puntos. De cara al análisis en nuestro estudio lo hemos agrupado en: 0,1 y ≥ 2 .
- Riesgo ASA¹²². Sistema de clasificación que utiliza la American Society of Anesthesiologists (ASA) para estimar el riesgo que plantea la anestesia para los distintos estados del paciente. Es un proxy de la comorbilidad pero no mide la comorbilidad en sí misma sino la severidad de la comorbilidad. ASA I significa una persona sana, ASA II es una persona con enfermedad sistémica leve, ASA III con enfermedad sistémica severa y ASA IV enfermedad sistémica severa que amenaza su supervivencia o paciente que no se espera que sobreviva con o sin la operación. No está definido con mucha precisión y está sujeto a variabilidad interobservador.

Características histológicas del tumor

- Localización: los tumores fueron clasificados según las siguientes categorías coincidentes con la clasificación topográfica de la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología, 3ª edición (CIE-O 3): ciego, apéndice, colon ascendente, ángulo hepático, colon transversal, ángulo esplénico, colon descendente, sigma, recto-sigma y recto. En caso de tumores sincrónicos con afectación de varias localizaciones se recogían todas ellas. De cara al análisis de datos las categorías se agruparon en 'colon proximal': de ciego a colon transversal incluidos; 'colon distal': de ángulo esplénico a sigma incluidos; y 'recto': unión recto-sigmoidea y recto.

- Histología: a partir del informe de Anatomía Patológica se clasificó en: adenocarcinoma, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma de células en anillo de sello, carcinoma de célula pequeña, carcinoma medular, carcinoma indiferenciado, carcinoma escamoso, carcinoma adenoescamoso, otros. Para el análisis se agrupó en adenocarcinoma, adenocarcinoma mucinoso, carcinoma de células en anillo de sello y otros.
- Grado de diferenciación: bajo grado (I, II, bien y moderadamente diferenciado) y alto grado (III y IV, pobre y mal diferenciado)
- Estadío clínico y patológico (clasificación TNM 7^a edición de la UICC, Internacional Union Against Cancer). Para el análisis estadístico a los pacientes con tratamiento neoadyuvante se les asignó el estadío clínico y en los que tienen cirugía como primer tratamiento se toma el estadío patológico.
- Número de ganglios linfáticos analizados e infiltrados. De cara al análisis los ganglios analizados se agruparon según el estándar: <12 o ≥12.

Relativas a la intervención quirúrgica

- Tiempo en lista de espera: tiempo transcurrido desde la fecha de inclusión en la lista de espera quirúrgica hasta la intervención.
- Perfil del cirujano principal: general o coloproctología. Se considerará esta especialidad en el caso de que sólo realicen intervenciones de colon y/o de recto.
- Tipo de intervención: Urgente (en minutos), Emergente (en horas), Diferida (días), y Programada o Electiva. Para el análisis se agrupan en Urgente (urgente, emergente) y Programada (programada y diferida).
- Abordaje: abierta, laparoscopia
- Duración de la intervención, en minutos.
- Resección (R): R0, resección curativa, con ausencia completa de tumor; R1, con presencia microscópica de tumor residual; R2, con presencia macroscópica de tumor.
- Estoma permanente: sí, colostomía o ileostomía, o no.

Tratamientos (neo)adyuvantes

- Recepción de quimioterapia, sí o no. Antes de la intervención (neoadyuvante) y después de la IQ (adyuvante).
- Recepción de radioterapia, sí o no. Antes de la IQ (neoadyuvante) y después de la IQ (adyuvante).

Proceso

- Tiempo desde la primera visita al médico hasta el diagnóstico.
- Tiempo desde el diagnóstico hasta la intervención quirúrgica o, en caso de neoadyuvancia hasta el primer tratamiento.
- Tiempo en lista de espera (días).
- Revisión del caso por el Comité de tumores.

3.6.3. Variables dependientes

- Mortalidad por cualquier causa ocurrida desde la intervención hasta el 31 de junio de 2015.
- Tiempo de Supervivencia: tiempo transcurrido desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de defunción y en los no fallecidos hasta el 31 de junio de 2015.
- Para algunos objetivos el estadio tumoral, la administración o no de radioterapia preoperatoria y de quimioterapia adyuvante, y la resección radical se consideran variables dependientes.

3.6.4. Variables mediadoras

Para el objetivo 2, que pretende explicar los mecanismos por los que la edad, el índice de privación y la clase social influyen en la mortalidad, se medirán como mediadores el grado ASA, el Índice de Charlson y el estadio. Se considerarán variables confusoras el sexo, la privación, el cribado y el alcohol cuando se trata de la edad como variable primaria; y la edad, el sexo, el cribado y el alcohol en caso de que las variables primarias a analizar sean el índice de privación o la clase social.

3.7. Fuentes de información

La última ocupación laboral ejercida por el paciente o por la persona sustentadora del hogar, necesaria para la medida de la Clase Social, así como el nivel de estudios y la cohabitación, fueron recogidos a partir de cuestionarios cumplimentados por el propio paciente, con o sin ayuda de un familiar. Para la codificación de la sección y

distrito censal así como para la obtención de los indicadores utilizados para el cálculo del índice de privación se utilizó el Censo de Población y Viviendas del 2001, del Instituto Nacional de Estadística. El estado vital y en su caso la fecha de defunción se recogió del Índice Nacional de Defunciones. Para el resto de variables se utilizó la historia clínica del paciente, bien en papel o automatizada.

3.8. Análisis estadístico

3.8.1. Estadística descriptiva y análisis univariados

- a) Estudio de la distribución de las variables continuas (edad y tiempos de tratamiento) mediante el test de Kolmogorov Smirnov, análisis de la simetría y curtosis y métodos gráficos.
- b) Descripción de las variables categóricas mediante frecuencias y las variables contínuas mediante medias y desviación estándar o medianas y rango intercuartil, según tengan una distribución normal o no.
- c) Análisis univariado de la asociación entre la edad, el sexo, la clase social y el índice de privación con las variables de ajuste y las variables dependientes mediante el test de Chi Cuadrado en caso de variables categóricas y t de student o ANOVA en caso de variables contínuas o sus respectivos no paramétricos, Mann Whitney y Kruskal Walis. Se realizan análisis estratificados para examinar potenciales factores confundentes en el univariado. Para examinar la asociación univariada con la edad y los indicadores socioeconómicos se utiliza el test de Mantel-Haenszel de tendencias.
- d) Análisis univariado y estratificado de la supervivencia. Se utiliza el estimador de Kaplan-Meier para calcular la probabilidad de supervivencia por todas las causas. Se presenta la supervivencia a los 3 años, definido como el número de personas vivas después de 3 años del diagnóstico. El test de Log-Rank se utilizó para comparar supervivencia entre las diferentes categorías de las variables independientes. Para evaluar si existe un gradiente estadísticamente significativo en edad, privación y clase social se ha utilizado la prueba de Log-Rank de tendencia lineal. Para los análisis estratificados se utiliza el combinado sobre los estratos.

3.8.2. Análisis multivariable

Dado el elevado número de valores perdidos en algunas variables, para todos los objetivos el análisis multivariado se ha realizado con algunas variables imputadas. La imputación de datos faltantes se ha realizado mediante el método de imputación múltiple (comando mi de Stata). Las variables imputadas han sido el nivel de estudios, el índice de privación, la clase social, screening, el grado ASA y el alcohol. Las variables utilizadas para la imputación fueron: edad, nivel de educación, índice de privación, comunidad autónoma, Charlson, ASA, alcohol y perfil del cirujano. Previamente se estudian las asociaciones de las variables que hipotéticamente deben correlacionarse con las variables a imputar. El paquete estadístico utilizado ha sido Stata v.14.

- a) Para los objetivos 1, 3, 4 y 5: Analizar las diferencias en mortalidad, en el estadio, en los tratamientos (neo) adyuvantes y en la resección curativa según edad, sexo, índice de privación y clase social.**

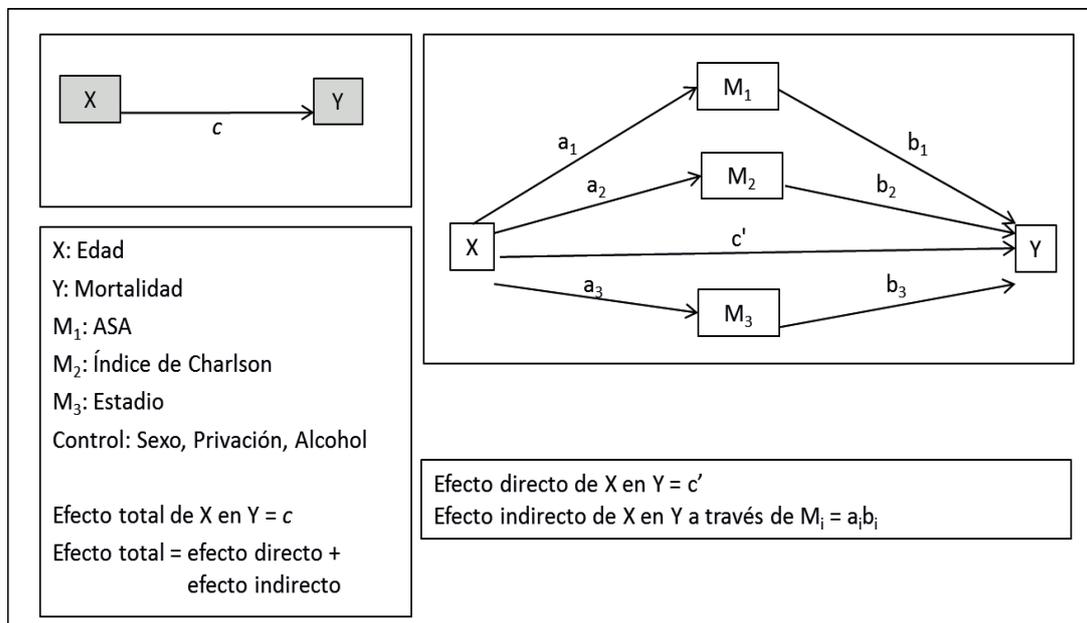
Se ha utilizado el método GEE (Generalized Estimation Equations), o modelos de ecuaciones generalizadas, que tiene en cuenta la correlación existente entre los individuos pertenecientes al mismo hospital. Al ignorar las correlaciones entre individuos de cada hospital tenderíamos a: a) sobreestimar los efectos de variables que no cambian dentro de cada hospital; y b) subestimar efectos de las medidas que cambian en cada hospital, como son las medidas de los pacientes individuales (ejemplos: sexo, clase social).

Como medidas del efecto se presentan las odds ratio. El cálculo de los efectos totales requiere el ajuste de variables confusoras, pero no incluye mediadores u otras variables de ajuste, por lo que se ajustan 2 modelos: a) uno en el que solo se incluyen las variables sociodemográficas y que pretende estimar los efectos totales, y b) otro que en un intento de explicar las desigualdades analiza la asociación de los hábitos, las comorbilidades, el estadio y los tratamientos sobre las diferencias en la mortalidad, (ajustado por otros factores como el cribado). El software utilizado ha sido el SPSS v23, procedimiento GENLIN. Para el análisis del estadio se realizan 2 comparaciones separadas (estadio III versus estadio I, II; y IV versus I,II).

b) Para el objetivo 2: Medir si la comorbilidad y el estadio son mediadores en el camino causal entre la edad y la mortalidad, entre la privación y la mortalidad y entre la clase social y la mortalidad.

Análisis de mediación. Para este análisis se utiliza el método propuesto por Preacher and Hayes¹²³. Mediante el análisis de mediación múltiple medimos si la comorbilidad (ASA, Índice de Charlson) y el estadio, median el efecto de la edad en la mortalidad (Figura 3). El objetivo es determinar los efectos mediadores individuales de cada variable, después de controlar por sexo, screening, alcohol y resto de mediadores. Los efectos directo, indirecto y total de X en Y son calculados excluyendo el efecto de los controles. Para evaluar la significación de los efectos indirectos se utiliza un método no paramétrico ('Bootstrapping') mediante el que se estiman los IC 95%. Los estimadores bootstrap obtenidos están basados en 1000 muestras bootstrap. El análisis de mediación se realizó con la macro Process (<http://www.afhayes.com/>) para SPSS.

Figura 3. Hipotéticas rutas de mediación entre la edad y la mortalidad usando el modelo propuesto por Preacher and Hayes



El mismo esquema se seguirá para el análisis de los efectos indirectos de la privación y de la clase social en la mortalidad. Para este análisis, la clase social se ha agrupado en trabajadores manuales (Clase IIIB, IIIC, IV y V) y no manuales (I, II, IIIA).

Todos los valores p utilizados fueron a dos colas y se consideraron diferencias estadísticamente significativas cuando fueron menores de 0,05. Los programas de estadística utilizados han sido SPSS v23 y Stata v14.

3.9. Consideraciones éticas

- a) El proyecto ha sido evaluado por las Comisiones de Investigación de los centros y Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) acreditado.
- b) Todos los pacientes han aportado el consentimiento informado.
- c) Se han seguido las leyes adecuadas sobre Datos de carácter personal (Cualquier información concerniente a personas físicas identificadas o identificables) de modo que sólo la persona autorizada para la revisión de la historia podía asociar la información obtenida a personas identificadas o identificables (Ley Orgánica 15/1999, 13-12, Protección de Datos de Carácter Personal).

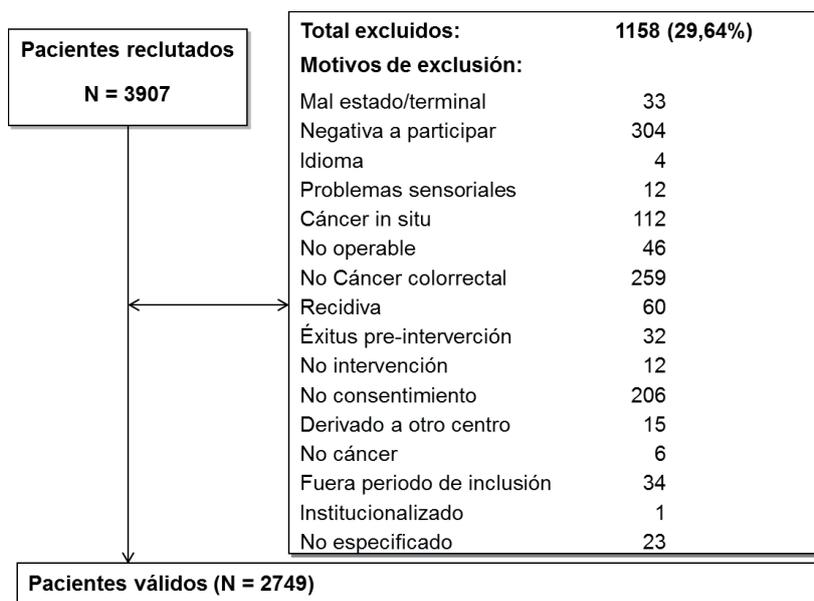
Capítulo 4

Resultados

4.1. Descripción de las características sociodemográficas y clínicas de los sujetos de estudio

De los 3907 sujetos contactados en el momento del reclutamiento, se excluyen 558 porque bien antes o bien tras la intervención se comprueba que no cumplen criterios de inclusión (figura 4). Este es el caso de pacientes con mal estado terminal; éxitus preintervención; otros casos que tras una valoración de la extensión tumoral o por la situación del paciente no son operables; o casos que tras el análisis microscópico del tumor se comprueba que son cánceres in situ o lesiones benignas en los que no existe neoplasia maligna. Además, hay 206 pacientes no localizables y por tanto no se dispone de su consentimiento informado y son 304 los pacientes que claramente rechazan participar. Finalmente se incluyen 2749 pacientes.

Figura 4. Motivos de no participación



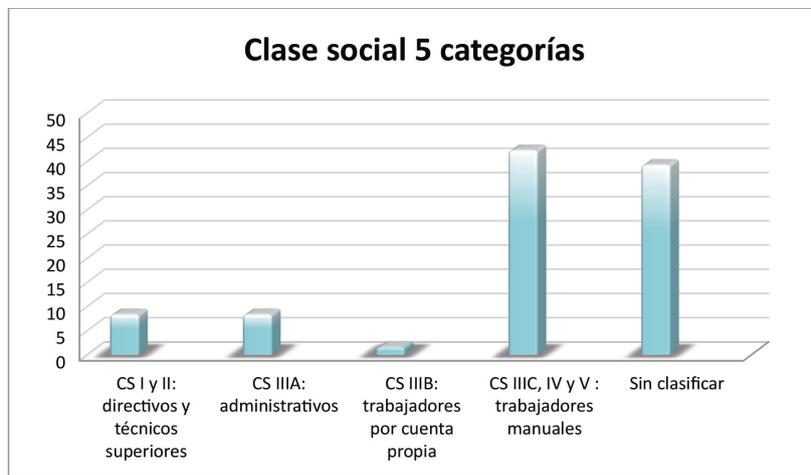
Las características demográficas y clínicas de la cohorte se presentan en la tabla 1

Tabla 1. Características basales de los pacientes con cáncer colorrectal incluidos en el estudio

	N	%		N	%
Variables sociodemográficas			Hábitos y comorbilidades		
Edad			Tabaco		
<65 años	1020	37,1	No fumador	1305	47,5
65-80 años	1352	49,2	Fumador	361	13,1
>80 años	373	13,6	Exfumador	1052	38,3
Perdidos	4	0,1	Perdidos	31	1,1
Sexo			Alcohol		
Hombre	1749	63,6	No	2268	82,5
Mujer	1000	36,4	Si	337	12,3
Clase social			Perdidos	144	5,2
CS I+CSII. Directivos	230	8,4	ASA		
CS IIIA. Administrativos	232	8,4	I, II	1548	56,3
CS IIIB. Trabajadores cuenta propia	45	1,6	III	1020	37,1
CS IIIC+IVA+ IVB+V. Trabaj manuales	1163	42,3	IV	105	3,8
No clasificados	1079	39,3	Perdidos	76	2,8
Índice de privación			Índice de Charlson		
Cuartil 1 Menor privación	489	17,8	0	1468	53,4
Cuartil 2	764	27,8	1	671	24,4
Cuartil 3	794	28,9	>1	610	22,2
Cuartil 4 Mayor privación	564	20,5	Características del tumor		
Perdidos	138	5,0	Localización		
Nivel de estudios			Proximal	783	28,5
Ni leer ni escribir y sin estudios	312	11,3	Distal	915	33,3
Estudios primarios	1412	51,4	Unión rectosigma	271	9,9
Bachiller, FP	275	10,0	Recto	780	28,4
Est. universitarios	253	9,2	Tipo histológico		
Perdidos	497	18,1	Adenocarcinoma	2427	88,3
Estado civil			Adenocarcinoma mucinoso	174	6,3
Soltero	170	6,2	Carcinoma de celulas en anillo de sello	12	0,4
Casado/En pareja	1633	59,4	Otros carcinomas	11	0,4
Separado/Divorciado	107	3,9	Perdidos	125	4,5
Viudo	346	12,6	Grado de diferenciación		
Perdidos	493	17,9	Bajo grado	1989	72,4
Situación en el hogar			Alto grado	313	11,4
Vivo solo	307	11,2	Perdidos	447	16,3
Vivo acompañado	1894	68,9	Estadío en el diagnóstico (pTNM o cTNM)		
Perdidos	548	19,9	I	510	18,6
Antecedentes familiares			II	919	33,4
No	1531	55,7	III	993	36,1
Si	920	33,5	IV	222	8,1
Perdidos	298	10,8	Perdidos	105	3,8
Screening					
No	2155	78,4			
Si	466	17,0			
Perdidos	128	4,7			

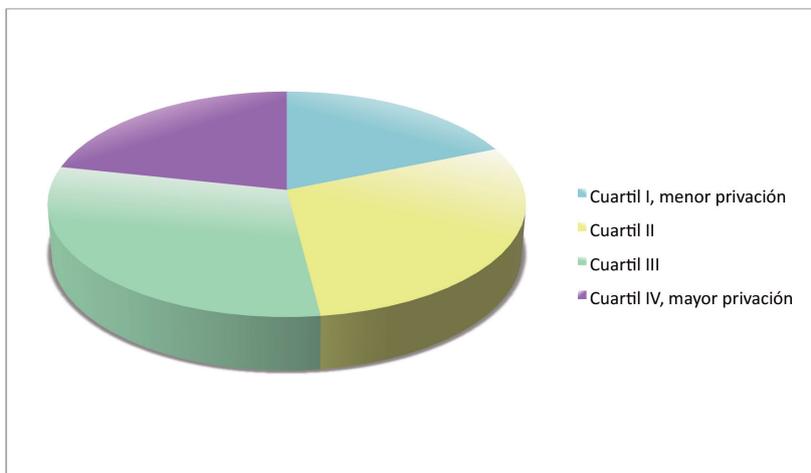
Un 13% son mayores de 80 años y un 36.4% son mujeres. En la figura 5 se presenta la clase social de los pacientes obtenida a partir de la ocupación y agrupada en 5 categorías. Se observa que el 42% son trabajadores manuales, pertenecientes a clase social IV o V, o clase IIIC que corresponde a los supervisores de los trabajadores manuales; el 8.4% incluye las clases sociales I y II que se han agrupado en 'directivos' e incluye los directivos de empresas y las profesiones asociadas a 2º y 3er ciclo universitario; un 39% de clase social desconocida, que no han podido ser clasificados porque no trabajan actualmente o no han trabajado nunca, y no han cumplimentado la última ocupación o la de la persona sustentadora del hogar.

Figura 5. Distribución según la clase social agrupada



Según el índice de privación un 18% de los pacientes pertenecen a áreas incluidas en el cuartil socioeconómico más favorable y un 21% a secciones censales en la situación económica más desfavorable (figura 6).

Figura 6. Distribución de los sujetos de estudio según Índice de Privación



El 11.2% de los pacientes viven solos y un 17% fue diagnosticado por screening, bien sea poblacional u oportunista. El 40.9% son ASA III o IV y el 22.2% tienen una puntuación de 2 ó más en el índice de comorbilidades de Charlson.

En la tabla 2 se presentan variables relativas a los tratamientos recibidos. El tiempo medio transcurrido entre el diagnóstico y la intervención (o en su caso tratamiento neo-adyuvante) fue de 43 días (mediana) y 28 días fue la mediana del tiempo en lista de espera quirúrgica. Cien pacientes (3.7%) tuvieron una intervención urgente o emergente, y un 6.9% tuvieron un diagnóstico agravante tipo oclusión, perforación, hemorragia o peritonitis. En el 87% de los pacientes la resección fue radical. El tiempo de estancia hospitalaria fue de 9 días de mediana.

Tabla 2. Descripción de las características relacionadas con el tratamiento y la mortalidad.

	N	%		N	%
Intervención			Número de ganglios analizados		
Tipo de intervención principal			<12	830	30,2
Programada	2621	95,3	≥12	1793	65,2
Urgente	93	3,4	Perdidos	126	4,6
Emergencia	7	0,3	Tratamientos		
Diferida	28	1,0	RECTO/RECTOSIGMA		
Vía de abordaje			Tratamiento neoadyuvante		
Abierta	1062	38,6	No	576	54,8
Laparoscópica	1630	59,3	Si	475	45,2
Otras	25	0,9	Radioterapia adyuvante		
Perdidos	32	1,2	No	957	91,1
Diagnóstico agravante			Si	94	8,9
No	2559	93,1	Quimioterapia adyuvante		
Si	190	6,9	No	501	47,7
Oclusión	91	3,3	Si	550	52,3
Perforación / fístula / absceso	74	2,7	COLON		
Hemorragia	27	1,0	Quimioterapia adyuvante		
Peritonitis	18	0,7	No	949	55,9
Resultado de la Cirugía			Si	749	44,1
Ausencia de tumor	2393	87,0	Proceso (mediana, rango intercuartil)		
Presencia microscópica	148	5,4	Tiempo 1ª visita al diagnóstico (días)	32	9-81
Presencia macroscópica	89	3,2	Lista de espera quirúrgica (días)	28,5	18-44
Perdidos	119	4,3	Días de estancia en ingreso	9	7-15
Perfil del cirujano			Tiempo quirúrgico (minutos)	176	125-240
General	783	28,5	Tiempo diagnóstico a 1º tratamiento (días)	43	29-63
Coloproctología	1787	65,0	Mortalidad		
Perdidos	179	6,5	Si	409	14,9
Comisión de tumores			Postoperatoria (0-30 días)	51	1,9
No	969	35,2			
Si	1630	59,3			
Perdidos	150	5,5			

En 59% de los casos se revisó el manejo del paciente en la comisión de tumores y en un 65% fue un cirujano especialista en coloproctología el responsable de la intervención. La localización más frecuente fue colon distal (33,3%) seguido por colon proximal y recto (28,5% cada una de ellas). Un 88% fueron adenocarcinomas y el 72% de bajo grado de diferenciación. El 52% fueron diagnosticados en estadios localizados.

De los tumores de recto, un 45% de los pacientes tuvieron algún tratamiento (neo) adyuvante, bien radioterapia y/o quimioradioterapia y el 52.3% tuvieron quimioterapia adyuvante. En colon, el 44.1% tuvieron quimioterapia adyuvante. La mortalidad a los 3 años fue del 14.9% y a los 30 días del 1.9%.

4.2. Distribución de las variables en grupos de edad, sexo, índice de privación y clase social

Las asociaciones univariadas de la edad, sexo, índice de privación y clase social con los predictores clínicos se presentan en las tablas 3 a 6 respectivamente. Se presentan ambos valores p , tanto el de la chi cuadrado de Pearson como el de la chi cuadrado de tendencia. Interesa medir si existe un gradiente significativo según la edad, la clase social o el índice de privación pero también si en ausencia de un gradiente alguna de las categorías es diferente.

Edad

Entre los mayores de 80 años, la proporción de mujeres es mayor que en pacientes más jóvenes ($p=0.01$), menos pacientes de clase social I/II ($p<0.001$), y el nivel de estudios es menor ($p<0.0005$). No difieren en cuanto al nivel socioeconómico del área de residencia, $p=0.9$. Las diferencias también son muy significativas en cuanto a la cohabitación, entre los mayores un 57% vive acompañado frente al 73.4% de los jóvenes ($p<0.0005$).

La frecuencia de antecedentes familiares de cáncer, referida por los pacientes, es menor entre los mayores, 18.8% frente a 42.3% de los jóvenes, $p<0.0005$. También el diagnóstico por screening es menor, 8.3% frente a 22.5%, $p<0.0005$.

El consumo de tabaco y alcohol disminuye a medida que aumenta la edad, el tabaco pasa de 21% en jóvenes a 3% en mayores, y el alcohol de 14.3% a 6.2% respectivamente; en ambos casos $p<0.0005$. La frecuencia de comorbilidad aumenta: en los mayores de 80 el 63% tienen ASA III o IV, frente al 26.3% de los jóvenes, $p<0.0005$; y respecto al índice de Charlson, el 32.4 % tiene mayor de 1 frente al 13.6% entre los jóvenes, $p<0.0005$.

En el proceso diagnóstico, no varía el tiempo transcurrido entre la primera visita y el diagnóstico del tumor, $p=0.9$. Sin embargo se observan mayores demoras entre el

diagnóstico y el primer tratamiento en los mayores de 80 años: 48 días frente a 42 días en los menores de 65. Se observan ligeras diferencias en el número de ganglios analizados, $p=0.08$

La localización tumoral difiere significativamente con la edad, aumentan los tumores de colon proximal, de 25% a 35%, y disminuyen los tumores rectales, de 43.3% en menores de 65 a 34.3% en mayores de 80, $p<0.0005$. En el grado de diferenciación parecen ligeramente más frecuentes los pobre o mal diferenciados entre los menores de 65, 12.3% frente a 9.7%, $p=0.09$. También el estadio de la enfermedad es más avanzado en los jóvenes con un 47.6% de estadios III o IV en menores de 65 frente a un 41.8% en los mayores de 65, $p<0.005$.

Importantes diferencias se observan en las variables relacionadas con la intervención quirúrgica. Con la edad aumenta la demora entre el diagnóstico y la intervención, de 42 a 48 días de mediana, $p=0.04$, pero no varía el tiempo en lista de espera. Aumentan las intervenciones de urgencia ($p=0.01$), y no hay diferencias en la frecuencia de intervenciones con diagnóstico agravante. En cuanto a la técnica quirúrgica, se observa que disminuyen las intervenciones realizadas por laparoscopia ($p<0.005$). No hay diferencias en cuanto a la tasa de resecciones curativas (R0), 86% en los mayores frente a 87% en los menores de 65, $p=0.9$. Disminuye el tiempo quirúrgico de 180 minutos a 160 minutos, $p<0.005$ y no varía la especialización del cirujano. La mediana de días de estancia pasa de 9 a 11, $p<0.0005$.

Las diferencias son muy significativas en los tratamientos oncológicos. En recto, se observa una disminución muy significativa del tratamiento preoperatorio con radioterapia o quimioterapia/radioterapia: 50%, 44.3 y 26.6% respectivamente entre los menores de 65, mayores y muy mayores respectivamente. También la radioterapia adyuvante disminuye del 58%, 44% y 13% en los tres grupos de edad respectivamente, $p<0.0005$. En los tumores de colon la quimioterapia tras la intervención disminuye con el aumento de la edad pasando de 59.8% a 42.2% y 14.7%, en los tres grupos de edad respectivamente, $p<0.0005$. La mortalidad postoperatoria es de 0.7, 1.7, y 5.6% en los tres grupos respectivamente.

Tabla 3. Distribución de variables en función de la edad

	< 65 años N (%)	65-80 años N (%)	> 80 años N (%)	valor p
Variables sociodemográficas				
Sexo				
Hombre	649 (63,6)	886 (65,5)	213 (57,1)	0,011
Mujer	371 (36,4)	466 (34,5)	160 (42,9)	0,157
Índice de privación				
Cuartil 1 Menor privación	171 (17,9)	248 (19,2)	69 (19,4)	0,89
Cuartil 2	293 (30,6)	366 (28,3)	104 (29,2)	0,95
Cuartil 3	293 (30,6)	397 (30,7)	103 (28,9)	
Cuartil 4 Mayor privación	200 (20,9)	284 (21,9)	80 (22,5)	
Clase social				
CS I+CSII. Directivos	119 (11,7)	90 (6,7)	21 (5,6)	<0,0005
CS IIIA. Administrativos	127 (12,5)	85 (6,3)	20 (5,4)	0,001
CS IIIB. Trabajadores por cuenta propia	9 (0,9)	30 (2,2)	6 (1,6)	
CS IIIC+IVA+ IVB+V. Trabaj manuales	477 (46,8)	559 (41,3)	125 (33,5)	
No clasificados	288 (28,2)	588 (43,5)	201 (53,9)	
Nivel de estudios				
Ni leer ni escribir y sin estudios	38 (3,7)	214 (15,8)	60 (16,1)	<0,0005
Estudios primarios	510 (50,0)	717 (53,0)	182 (48,8)	<0,0005
Bachiller,FP	176 (17,3)	86 (6,4)	13 (3,5)	
Estudios universitarios	144 (14,1)	86 (6,4)	22 (5,9)	
Situación en el hogar				
Vivo solo	85 (8,3)	167 (12,4)	54 (14,5)	<0,0005
Vivo acompañado	749 (73,4)	916 (67,8)	213 (57,1)	<0,0005
Antecedentes fam.				
No	500 (49,0)	776 (57,4)	252 (67,6)	<0,0005
Si	431 (42,3)	418 (30,9)	70 (18,8)	<0,0005
Screening				
No	747 (73,2)	1080 (79,9)	324 (86,9)	<0,0005
Si	229 (22,5)	206 (15,2)	31 (8,3)	<0,0005
Hábitos y comorbilidades				
Hábito tabáquico				
No fumador	415 (40,7)	674 (49,9)	212 (56,8)	
Fumador	218 (21,4)	131 (9,7)	12 (3,2)	<0,0005
Exfumador	383 (37,5)	533 (39,4)	136 (36,5)	0,001
Alcoholismo				
No	811 (79,5)	1128 (83,4)	325 (87,1)	<0,0005
Si	146 (14,3)	168 (12,4)	23 (6,2)	<0,0005
ASA 3 categorías				
I,II	728 (71,4)	689 (51,0)	128 (34,3)	<0,0005
III	252 (24,7)	561 (41,5)	206 (55,2)	<0,0005
IV	16 (1,6)	59 (4,4)	30 (8,0)	
Índice Charlson				
0	668 (65,5)	651 (48,2)	146 (39,1)	<0,0005
1	213 (20,9)	351 (26,0)	106 (28,4)	<0,0005
>1	139 (13,6)	350 (25,9)	121 (32,4)	
Características del tumor				
Localización				
Recto	331 (32,5)	355 (26,3)	93 (24,9)	0,001
Unión rectosigma	112 (11,0)	124 (9,2)	35 (9,4)	<0,0005
Colon distal	328 (32,2)	462 (34,2)	124 (33,2)	
Colon proximal	249 (24,4)	411 (30,4)	121 (32,4)	
Tipo histológico				
Adenocarcinoma	905 (88,7)	1192 (88,2)	326 (87,4)	0,023
Adenocarcinoma mucinoso	47 (4,6)	90 (6,7)	37 (9,9)	0,015
Carcinoma de células en anillo de sello	4 (0,4)	8 (0,6)	0 (0,0)	
Otros carcinomas	4 (0,4)	5 (0,4)	2 (0,5)	
Grado diferenciación				
Bajo grado	713 (69,9)	988 (73,1)	285 (76,4)	0,24
Alto grado	125 (12,3)	152 (11,2)	36 (9,7)	0,093
Estadio en el diagnóstico (pTNM o cTNM)				
I	205 (21,2)	236 (18,1)	67 (18,2)	<0,0005
II	273 (28,2)	502 (38,5)	143 (38,9)	0,052
III	388 (40,1)	470 (36,0)	134 (36,4)	
IV	101 (10,4)	97 (7,4)	24 (6,5)	

RESULTADOS

	< 65 años N (%)	65-80 años N (%)	> 80 años N (%)	valor p
Intervención				
Intervención principal				
Programada o diferida	989 (97,0)	1306 (96,6)	350 (93,8)	0,018
Urgente o emergente	31 (3,0)	46 (3,4)	23 (6,2)	0,018
Vía de abordaje				
Abierta	354 (34,7)	524 (38,8)	183 (49,1)	<0,0005
Laparoscópica	645 (63,2)	801 (59,2)	182 (48,8)	<0,0005
Otras	11 (1,1)	13 (1,0)	1 (0,3)	
Diagnóstico agravante				
No	955 (93,6)	1252 (92,6)	348 (93,3)	0,613
Si	65 (6,4)	100 (7,4)	25 (6,7)	0,593
Resección				
Ausencia de tumor	888 (87,1)	1182 (87,4)	321 (86,1)	0,856
Presencia de tumor	90 (8,8)	113 (8,4)	34 (9,1)	0,985
Perfil del cirujano				
General	268 (28,3)	401 (31,2)	110 (30,5)	0,308
Coloproctología	671 (70,9)	871 (67,8)	245 (67,9)	0,218
Comisión de tumores				
No	340 (33,3)	493 (36,5)	133 (35,7)	0,329
Si	620 (60,8)	788 (58,3)	222 (59,5)	0,274
Nº ganglios analizados				
<12	287 (28,1)	428 (31,7)	115 (30,8)	0,12
≥12	694 (68,0)	861 (63,7)	236 (63,3)	0,085
Tratamientos				
RECTO/RECTOSIGMA				
Tratamiento neoadyuvante				
No	216 (48,8)	265 (55,3)	94 (73,4)	<0,0005
Si	227 (51,2)	214 (44,7)	34 (26,6)	<0,0005
Quimioterapia adyuvante				
No	148 (33,4)	241 (50,3)	112 (87,5)	<0,0005
Si	295 (66,6)	238 (49,7)	16 (12,5)	<0,0005
Radioterapia adyuvante				
No	399 (90,1)	436 (91,0)	122 (95,3)	0,183
Si	44 (9,9)	43 (9,0)	6 (4,7)	0,104
COLON				
Quimioterapia adyuvante				
No	232 (40,2)	505 (57,8)	209 (85,3)	<0,0005
Si	345 (59,8)	368 (42,2)	36 (14,7)	<0,0005
Mortalidad postoperatoria	7 (0,7)	23 (1,7)	21 (5,6)	<0,0005
Proceso (mediana)				
Tiempo desde la 1ª visita al diagnóstico (días)	33	32	31,5	0,933
Lista de espera quirúrgica (días)	29	28	28,5	0,214
Días de estancia en ingreso	9	9	11	<0,0005
Tiempo quirúrgico (minutos)	180	175	160	<0,0005
Tiempo de diagnóstico a 1º tratamiento (días)	42	43	48	0,04

Sexo

En la tabla 4 se comparan las características sociodemográficas y clínicas entre hombres y mujeres. Entre las mujeres hay mayor proporción de mayores de 80 años que entre los hombres, 16% frente a 12,2%, $p=0.01$; ellas tienen menor nivel de estudios, $p<0.0005$ y viven solas con más frecuencia, 17.5 frente a 7.5%, $p<0.0005$. No difieren en cuanto al nivel socioeconómico del área de residencia, $p=0.9$. En la clase social más de la mitad de las mujeres no han podido ser clasificadas porque en muchos casos las amas de casa no han cumplimentado la ocupación del cabeza de familia o persona sustentadora del hogar. Este porcentaje de 'no clasificables' alcanza el 55% entre las mujeres y es del 30% entre los hombres.

Tabla 4. Distribución de las variables en función del sexo

	Hombre N (%)	Mujer N (%)	
Variables sociodemográficas			
Edad			
<65 años	649 (37,1)	371 (37,1)	0,011
65-80 años	886 (50,7)	466 (46,6)	0,157
>80 años	213 (12,2)	160 (16,0)	
Índice de privación			
Cuartil 1 Menor privación	317 (19,0)	172 (18,3)	0,89
Cuartil 2	480 (28,8)	284 (30,1)	0,97
Cuartil 3	510 (30,6)	284 (30,1)	
Cuartil 4 Mayor privación	362 (21,7)	202 (21,4)	
Clase social			
CS I+CSII. Directivos	178 (10,2)	52 (5,2)	0,003
CS IIIA. Administrativos	148 (8,5)	84 (8,4)	0,814
CS IIIB. Trabajadores por cuenta propia	35 (2,0)	10 (1,0)	
CS IIIC+IVA+ IVB+V. Trabajadores manuales	865 (49,5)	298 (29,8)	
No clasificados	523 (29,9)	556 (55,6)	
Nivel de estudios			
Ni leer ni escribir y sin estudios	180 (10,3)	132 (13,2)	<0,005
Estudios primarios	890 (50,9)	522 (52,2)	<0,005
Bachiller,FP	195 (11,1)	80 (8,0)	
Estudios universitarios	189 (10,8)	64 (6,4)	
Situación en el hogar			
Vivo solo	132 (7,5)	175 (17,5)	<0,0005
Vivo acompañado	1285 (73,5)	596 (59,6)	
Otras	30 (1,7)	29 (2,9)	
Antecedentes familiares			
No	992 (56,7)	539 (53,9)	0,016
Si	551 (31,5)	369 (36,9)	
Screening			
No	1375 (78,6)	780 (78,0)	0,915
Si	299 (17,1)	167 (16,7)	
Hábitos y comorbilidades			
Hábito tabáquico			
No fumador	508 (29,0)	797 (79,7)	<0,0005
Fumador	283 (16,2)	78 (7,8)	
Exfumador	942 (53,9)	110 (11,0)	
Alcoholismo			
No	1348 (77,1)	920 (92,0)	<0,0005
Si	314 (18,0)	23 (2,3)	
ASA 3 categorías			
I,II	936 (53,5)	612 (61,2)	<0,0005
III	694 (39,7)	326 (32,6)	
IV	67 (3,8)	38 (3,8)	
Índice Charlson			
0	838 (47,9)	630 (63,0)	<0,0005
1	449 (25,7)	222 (22,2)	
>1	462 (26,4)	148 (14,8)	
Características del tumor			
Localización			
Recto	527 (30,1)	253 (25,3)	<0,0005
Unión rectosigma	180 (10,3)	91 (9,1)	
Colon distal	603 (34,5)	312 (31,2)	
Colon proximal	439 (25,1)	344 (34,4)	
Tipo histológico			
Adenocarcinoma	1567 (89,6)	860 (86,0)	0,056
Adenocarcinoma mucinoso	95 (5,4)	79 (7,9)	
Carcinoma de células en anillo de sello	7 (0,4)	5 (0,5)	
Otros carcinomas	6 (0,3)	5 (0,5)	
Grado diferenciación			
Bajo grado	1275 (72,9)	714 (71,4)	
Alto grado	192 (11,0)	121 (12,1)	0,189

	Hombre N (%)	Mujer N (%)	
Estadio en el diagnóstico (pTNM o cTNM)			
I	329 (19,7)	181 (18,6)	0,429
II	562 (33,6)	357 (36,7)	0,623
III	636 (38,0)	357 (36,7)	
IV	145 (8,7)	77 (7,9)	
Intervención			
Intervención principal			
Programada o diferida	1683 (96,2)	966 (96,6)	0,672
Urgente o emergente	66 (3,8)	34 (3,4)	
Vía de abordaje			
Abierta	670 (38,3)	392 (39,2)	0,774
Laparoscópica	1038 (59,3)	592 (59,2)	
Otras	17 (1,0)	8 (0,8)	
Diagnóstico agravante			
No	1633 (93,4)	926 (92,6)	0,482
Si	116 (6,6)	74 (7,4)	
Resección			
Ausencia de tumor	1528 (87,4)	865 (86,5)	
Presencia de tumor	142 (8,1)	95 (9,5)	0,129
Perfil del cirujano			
General	527 (32,1)	256 (26,9)	0,008
Coloproctología	1103 (67,1)	684 (71,9)	
Comisión de tumores			
No	634 (36,2)	335 (33,5)	0,119
Si	1016 (58,1)	614 (61,4)	
Nº ganglios analizados			
<12	549 (31,4)	281 (28,1)	
≥12	1121 (64,1)	672 (67,2)	0,04
Tratamientos			
RECTO/RECTOSIGMA			
Tratamiento neoadyuvante			
No	382 (54,0)	194 (56,4)	0,509
Si	325 (46,0)	150 (43,6)	
Quimioterapia adyuvante			
No	339 (47,9)	162 (47,1)	0,844
Si	368 (52,1)	182 (52,9)	
Radioterapia adyuvante			
No	650 (91,9)	307 (89,2)	
Si	57 (8,1)	37 (10,8)	0,094
COLON			
Quimioterapia adyuvante			
No	578 (55,5)	371 (56,6)	
Si	464 (44,5)	285 (43,4)	0,349
Mortalidad postoperatoria (a 30 días)			
Si	35 (2,0)	16 (1,6)	0,28
Proceso (mediana)			
Tiempo desde la 1ª visita al diagnóstico (días)	33	32	0,403
Lista de espera quirúrgica (días)	29	27	0,003
Días de estancia en ingreso	10	9	<0,0005
Tiempo quirúrgico (minutos)	180	160	<0,0005
Tiempo de diagnóstico a 1 ^{er} tratamiento (días)	43	42	0,009

Las mujeres refieren más antecedentes de cáncer 37% vs 31.5%, p=0.02. No hay diferencias en cuanto al diagnóstico por screening. Hombres y mujeres difieren en el consumo de tabaco y alcohol: los hombres fuman más, 16.2% frente 7.8%, p<0.0005; y consumen más alcohol, 18% frente a 2.3%, p<0.0005. No hay diferencias en la prevalencia de obesidad (p=0.12). Los hombres tienen más comorbilidad, medido por ASA (ASA III o IV: 43.5% frente a 36.4%, p<0.0005) y Charlson (>1: 26.4 vs 14.8%, p<0.0005).

En cuanto a las características del tumor, en las mujeres son más frecuentes los tumores de colon proximal, 34.4 frente a 25.1, y entre los hombres los de recto, 30.1 frente a 25.3%, $p < 0.0005$. No difieren en el grado de diferenciación, $p = 0.3$. Tampoco se observan diferencias en el estadio, $p = 0.3$. No difieren en la urgencia de la intervención, $p = 0.7$, ni en la vía de abordaje, $p = 0.8$. La especialización del cirujano en coloproctología y otros indicadores del proceso son más favorables en las mujeres: menor demora entre el diagnóstico y el primer tratamiento, menos lista de espera quirúrgica, y menor tiempo de estancia (en todos ellos $p < 0.0005$). Las mujeres tienen también más ganglios linfáticos analizados, en un 67% se superan los 12 mientras que en los hombres este porcentaje es del 64%, $p = 0.04$. No se observan diferencias en los tratamientos oncológicos neo y adyuvantes. La mortalidad postoperatoria es del 2.0 y 1.6% en hombres y mujeres respectivamente, $p = 0.28$.

Índice de privación

La tabla 5 presenta la distribución de las características sociodemográficas y clínicas en función del índice de privación del área de residencia. La edad y el sexo están igualmente distribuidos en las cuatro categorías de privación, cuartil 1 al cuartil 4. Hay una fuerte asociación con la clase social y con el nivel de educación: a mayor privación del área, más baja es la clase social y menor es el nivel de estudios, ambos $p < 0.0005$. También existen diferencias en el consumo de alcohol, entre los de mayor privación hay mayor consumo de alcohol (C4 vs C1: 15.4 vs 8.6, $p < 0.0001$), y mayor severidad de las comorbilidades, ASA III y IV (C4 vs C1: 45.5 vs 40.7, $p = 0.004$). No se observan diferencias en el consumo de tabaco ni en el diagnóstico por cribado. Ligera tendencia a una mayor comorbilidad entre grupos desfavorecidos (C4 vs C1: 49% vs 44%, $p = 0.1$)

La localización tumoral, el tipo histológico y el grado de diferenciación no varían. Sin embargo, sí existen diferencias significativas en cuanto al estadio de la enfermedad, con mayor frecuencia de metástasis a distancia (estadio IV) en áreas de mayor privación (C4 vs C1: 11.1% vs 6.8%, $p = 0.03$). Esta diferencia se acentúa al estratificarlo por localización tumoral, encontrando diferencias de mayor magnitud y muy significativas en tumores de la unión recto-sigma (para tumores metastásicos, C4 vs C1: 19.3% frente a 3.8%, $p < 0.0005$).

No se observan diferencias en el tiempo transcurrido entre la primera visita al médico y el diagnóstico. La mediana del tiempo entre el diagnóstico y el primer tratamiento

es de 48 días en C4 y de 40 días en C1 ($p < 0.0005$). También el tiempo en lista de espera quirúrgica es superior en pacientes desfavorecidos (medianas C4 vs C1: 32 vs 26, $p < 0.0005$). No difieren en cuanto a la urgencia de la intervención o la existencia de diagnóstico agravante como oclusión o perforación.

Tabla 5. Distribución de las variables en función del índice de privación

	Cuartil 1 N (%)	Cuartil 2 N (%)	Cuartil 3 N (%)	Cuartil 4 N (%)	valor p
Variables sociodemográficas					
Edad					
< 65 años	171 (35,0)	293 (38,4)	293 (36,9)	200 (35,5)	0,89
65-80 años	248 (50,7)	366 (47,9)	397 (50,0)	284 (50,4)	0,95
>80 años	69 (14,1)	104 (13,6)	103 (13,0)	80 (14,2)	
Sexo					
Hombre	317 (64,8)	480 (62,8)	510 (64,2)	362 (64,2)	0,89
Mujer	172 (35,2)	284 (37,2)	284 (35,8)	202 (35,8)	
Clase social					
CS I+CSII. Directivos	92 (18,8)	62 (8,1)	41 (5,2)	16 (2,8)	
CS IIIA. Administrativos	75 (15,3)	79 (10,3)	42 (5,3)	24 (4,3)	<0,0005
CS IIIB. Trabajadores por cuenta propia	10 (2,0)	15 (2,0)	5 (0,6)	11 (2,0)	<0,0005
CS IIIC+IVA+ IVB+V. Trabajadores manuales	132 (27,0)	315 (41,2)	384 (48,4)	280 (49,6)	
No clasificados	180 (36,8)	293 (38,4)	322 (40,6)	233 (41,3)	
Nivel de educación					
Ni leer ni escribir y sin estudios	23 (4,7)	62 (8,1)	88 (11,1)	122 (21,6)	
Estudios primarios	213 (43,6)	408 (53,4)	441 (55,5)	284 (50,4)	<0,0005
Bachiller,FP	73 (14,9)	89 (11,6)	68 (8,6)	33 (5,9)	<0,0005
Estudios universitarios	109 (22,3)	68 (8,9)	40 (5,0)	12 (2,1)	
Situación en el hogar					
Vivo solo	48 (9,8)	76 (9,9)	108 (13,6)	66 (11,7)	0,06
Vivo acompañado	359 (73,4)	533 (69,8)	534 (67,3)	366 (64,9)	
Antecedentes familiares					
No	259 (53,0)	438 (57,3)	424 (53,4)	339 (60,1)	0,1
Si	179 (36,6)	253 (33,1)	266 (33,5)	170 (30,1)	0,05
Screening					
No	363 (74,2)	572 (74,9)	640 (80,6)	474 (84,0)	0,21
Si	76 (15,5)	142 (18,6)	141 (17,8)	86 (15,2)	0,22
Hábitos y comorbilidades					
Hábito tabáquico					
No fumador	219 (44,8)	366 (47,9)	376 (47,4)	280 (49,6)	0,83
Fumador	62 (12,7)	97 (12,7)	105 (13,2)	74 (13,1)	0,15
Exfumador	200 (40,9)	292 (38,2)	307 (38,7)	205 (36,3)	
Alcoholismo					
No	412 (84,3)	643 (84,2)	650 (81,9)	463 (82,1)	0,007
Si	42 (8,6)	82 (10,7)	107 (13,5)	87 (15,4)	<0,0005
ASA 3 categorías					
I, II	279 (57,1)	443 (58,0)	465 (58,6)	282 (50,0)	
III	191 (39,1)	275 (36,0)	271 (34,1)	232 (41,1)	0,004
IV	8 (1,6)	29 (3,8)	39 (4,9)	24 (4,3)	0,035
Índice Charlson					
0	273 (55,8)	412 (53,9)	417 (52,5)	286 (50,7)	0,32
1	108 (22,1)	197 (25,8)	185 (23,3)	147 (26,1)	0,1
>1	108 (22,1)	155 (20,3)	192 (24,2)	131 (23,2)	
Características del tumor					
Localización					
Recto	121 (24,7)	238 (31,2)	236 (29,7)	142 (25,2)	0,25
Unión rectosigma	54 (11,0)	77 (10,1)	71 (8,9)	60 (10,6)	0,74
Colon proximal	143 (29,2)	213 (27,9)	218 (27,5)	167 (29,6)	
Colon distal	171 (35,0)	236 (30,9)	269 (33,9)	195 (34,6)	
Tipo histológico					
Adenocarcinoma	437 (89,4)	663 (86,8)	703 (88,5)	508 (90,1)	0,32
Adenocarcinoma mucinoso	33 (6,7)	54 (7,1)	45 (5,7)	36 (6,4)	0,65
Carcinoma de células en anillo de sello	1 (0,2)	6 (0,8)	5 (0,6)	0 (0,0)	
Otros carcinomas	0 (0,0)	5 (0,7)	4 (0,5)	2 (0,4)	
Grado diferenciación					
Bajo grado	345 (70,6)	548 (71,7)	570 (71,8)	433 (76,8)	0,94
Alto grado	55 (11,2)	85 (11,1)	92 (11,6)	63 (11,2)	0,72
Estadio en el diagnóstico (pTNM o cTNM)					
I	99 (21,0)	134 (18,1)	156 (20,5)	97 (17,9)	
II	156 (33,1)	263 (35,5)	269 (35,4)	188 (34,8)	0,032
III	184 (39,1)	300 (40,5)	267 (35,1)	196 (36,2)	0,172
IV	32 (6,8)	44 (5,9)	68 (8,9)	60 (11,1)	

RESULTADOS

	Cuartil 1 N (%)	Cuartil 2 N (%)	Cuartil 3 N (%)	Cuartil 4 N (%)	valor p
Intervención					
Intervención principal					
Programada o diferida	470 (96,1)	741 (97,0)	770 (97,0)	536 (95,0)	0,2
Urgente o emergente	19 (3,9)	23 (3,0)	24 (3,0)	28 (5,0)	0,34
Vía de abordaje					
Abierta	215 (44,0)	290 (38,0)	289 (36,4)	221 (39,2)	0,06
Laparoscópica	265 (54,2)	460 (60,2)	487 (61,3)	332 (58,9)	0,12
Otras	5 (1,0)	6 (0,8)	6 (0,8)	6 (1,1)	
Diagnóstico agravante					
No	457 (93,5)	723 (94,6)	739 (93,1)	521 (92,4)	0,39
Si	32 (6,5)	41 (5,4)	55 (6,9)	43 (7,6)	0,24
Resección					
Ausencia de tumor	449 (91,8)	685 (89,7)	661 (83,2)	490 (86,9)	0,007
Presencia de tumor	29 (5,9)	52 (6,8)	82 (10,3)	51 (9,0)	0,006
Perfil del cirujano					
General	94 (19,2)	206 (27,0)	259 (32,6)	190 (33,7)	<0,0005
Coloproctología	350 (71,6)	511 (66,9)	492 (62,0)	339 (60,1)	<0,0005
Comisión de tumores					
No	219 (44,8)	282 (36,9)	281 (35,4)	147 (26,1)	<0,0005
Si	246 (50,3)	443 (58,0)	470 (59,2)	386 (68,4)	<0,0005
Nº gánglios analizados					
<12	148 (30,3)	225 (29,5)	261 (32,9)	154 (27,3)	0,09
≥12	330 (67,5)	507 (66,4)	487 (61,3)	386 (68,4)	0,84
Tratamientos					
RECTO/RECTOSIGMA					
Tratamiento neoadyuvante					
No	103 (58,9)	183 (58,1)	160 (52,1)	106 (52,5)	0,28
Si	72 (41,1)	132 (41,9)	147 (47,9)	96 (47,5)	0,08
Quimioterapia adyuvante					
No	84 (48,0)	159 (50,5)	138 (45,0)	100 (49,5)	0,55
Si	91 (52,0)	156 (49,5)	169 (55,0)	102 (50,5)	0,80
Radioterapia adyuvante					
No	155 (88,6)	280 (88,9)	284 (92,5)	189 (93,6)	0,15
Si	20 (11,4)	35 (11,1)	23 (7,5)	13 (6,4)	0,03
COLON					
Quimioterapia adyuvante					
No	168 (53,5)	254 (56,6)	278 (57,1)	207 (57,2)	0,74
Si	146 (46,5)	195 (43,4)	209 (42,9)	155 (42,8)	0,35
Mortalidad postoperatoria (a 30 días)					
Si	11 (2,2)	17 (2,2)	8 (1,0)	10 (1,8)	0,23
Proceso (mediana)					
Tiempo desde la 1ª visita al diagnóstico (días)	34,5	31,0	32,0	33,0	0,47
Lista de espera quirúrgica (días)	26,00	26,00	30,00	32,00	<0,0005
Días de estancia en ingreso	9,00	9,00	9,00	9,50	0,16
Tiempo quirúrgico (minutos)	155,00	180,00	180,00	170,00	<0,0005
Tiempo de diagnóstico a 1º tratamiento (días)	40,00	41,00	43,00	48,00	<0,0005

El manejo de la enfermedad por un equipo multidisciplinar como los comités de tumores es más frecuente en áreas de mayor privación (C4 vs C1: 67.6 vs 49.4, p<0.005). Esta característica no concuerda con la especialización del cirujano dado que la proporción de cirujanos especialistas en coloproctología es menor en grupos desfavorecidos (C4 vs C1: 60.1 vs 71.6, p<0.005).

Diferencias muy significativas se observan en el resultado de la cirugía, con menos resecciones curativas, R=0, entre los de mayor privación: 86.9% en C4 frente a 91.8% en C1, p=0.006. En cuanto a los tratamientos oncológicos se observan diferencias en tumores de recto. Se observa un gradiente social negativo en la radioterapia adyuvante: 11.4% en Q1 frente a 6.4% en Q4, p=0.03. El tratamiento preoperatorio con radioterapia o radioquimioterapia aumenta a medida que aumenta la privación, pasando de un 41% en el cuartil 1 a un 47.5% en el cuartil 4, p=0.08. En colon, no se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto al uso de

quimioterapia adyuvante, variando entre 46.5 y 42.8% entre el primer y cuarto cuartil respectivamente. No se observan diferencias en la mortalidad postoperatoria.

Clase social

En la tabla 6 se comparan las características sociodemográficas y clínicas entre las diferentes categorías de clase social (directivos/técnicos superiores, administrativos, trabajadores por cuenta propia y trabajadores manuales).

Tabla 6. Distribución de las variables en función de la clase social

	1 CS I+CS II Directivos N (%)	3 CS IIIA Administrativos N (%)	4 CS IIIB Trabajadores por cuenta propia N (%)	5 CS IIIC+IVA+IV B+V Trabajadores manuales N (%)	valor p
Variables sociodemográficas					
Edad					
<65 años	119 (51,7)	127 (54,7)	9 (20,0)	477 (41,0)	0,005
65-80 años	90 (39,1)	85 (36,6)	30 (66,7)	559 (48,1)	0,001
>80 años	21 (9,1)	20 (8,6)	6 (13,3)	125 (10,7)	
Sexo					
Hombre	178 (77,4)	148 (63,8)	35 (77,8)	865 (74,4)	0,003
Mujer	52 (22,6)	84 (36,2)	10 (22,2)	298 (25,6)	0,814
Nivel de educación					
Ni leer ni escribir y sin estudios	6 (2,6)	3 (1,3)	6 (13,3)	164 (14,1)	<0,0005
Estudios primarios	45 (19,6)	97 (41,8)	27 (60,0)	773 (66,5)	<0,0005
Bachiller,FP	40 (17,4)	64 (27,6)	5 (11,1)	119 (10,2)	
Estudios universitarios	130 (56,5)	54 (23,3)	4 (8,9)	31 (2,7)	
Situación en el hogar					
Vivo solo	25 (10,9)	30 (12,9)	4 (8,9)	120 (10,3)	0,588
Vivo acompañado	187 (81,3)	175 (75,4)	37 (82,2)	935 (80,4)	0,569
Otras	7 (3,0)	7 (3,0)	1 (2,2)	25 (2,1)	
Antecedentes familiares					
No	113 (49,1)	116 (50,0)	23 (51,1)	662 (56,9)	0,121
Si	88 (38,3)	86 (37,1)	15 (33,3)	378 (32,5)	0,02
Screening					
No	165 (71,7)	167 (72,0)	36 (80,0)	926 (79,6)	0,398
Si	43 (18,7)	47 (20,3)	7 (15,6)	199 (17,1)	0,164
Hábitos y comorbilidades					
Hábito tabáquico					
No fumador	82 (35,7)	99 (42,7)	20 (44,4)	481 (41,4)	0,26
Fumador	27 (11,7)	36 (15,5)	8 (17,8)	168 (14,4)	0,096
Exfumador	120 (52,2)	96 (41,4)	17 (37,8)	511 (43,9)	
Alcoholismo					
No	184 (80,0)	201 (86,6)	37 (82,2)	934 (80,3)	0,001
Si	20 (8,7)	14 (6,0)	6 (13,3)	181 (15,6)	0,001
ASA 3 categorías					
I, II	157 (68,3)	143 (61,6)	23 (51,1)	658 (56,6)	
III	68 (29,6)	78 (33,6)	20 (44,4)	430 (37,0)	0,07
IV	5 (2,2)	5 (2,2)	2 (4,4)	43 (3,7)	0,002
Índice Charlson					
0	140 (60,9)	137 (59,1)	14 (31,1)	607 (52,2)	0,001
1	53 (23,0)	41 (17,7)	17 (37,8)	285 (24,5)	0,006
>1	37 (16,1)	54 (23,3)	14 (31,1)	271 (23,3)	
Características del tumor					
Localización					
Recto	66 (28,7)	59 (25,4)	9 (20)	330 (28,4)	0,197
Unión rectosigma	15 (6,5)	33 (14,2)	6 (13,3)	123 (10,6)	0,671
Colon distal	83 (36,1)	85 (36,6)	20 (44,4)	389 (33,4)	
Colon proximal	66 (28,7)	55 (23,7)	10 (22,2)	321 (27,6)	
Tipo histológico					
Adenocarcinoma	199 (86,5)	214 (92,2)	40 (88,9)	1062 (91,3)	0,901
Adenocarcinoma mucinoso	11 (4,8)	9 (3,9)	4 (8,9)	55 (4,7)	0,972
Carcinoma de células en anillo de sello	0 (0,0)	1 (0,4)	0 (0,0)	3 (0,3)	
Otros carcinomas	1 (0,4)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (0,3)	
Grado diferenciación					
Bajo grado	162 (70,4)	155 (66,8)	33 (73,3)	878 (75,5)	0,624
Alto grado	25 (10,9)	22 (9,5)	6 (13,3)	107 (9,2)	0,275
Estadío en el diagnóstico (pTNM o cTNM)					
I	40 (18,1)	48 (21,3)	5 (11,6)	226 (20,2)	0,596
II	71 (32,1)	80 (35,6)	19 (44,2)	371 (33,2)	0,687
III	91 (41,2)	80 (35,6)	18 (41,9)	423 (37,8)	
IV	19 (8,6)	17 (7,6)	1 (2,3)	98 (8,8)	

RESULTADOS

	1 CS I+CS II Directivos N (%)	3 CS IIIA Administrativos N (%)	4 CS IIIB Trabajadores por cuenta propia N (%)	5 CS IIIC+IVA+IV B+V Trabajadores manuales N (%)	valor p
Intervención					
Intervención principal					
Programada o diferida	227 (98,7)	230 (99,1)	45 (100,0)	1116 (96,0)	0,011
Urgente o emergente	3 (1,3)	2 (0,9)	0 (0,0)	47 (4,0)	0,005
Vía de abordaje					
Abierta	85 (37,0)	83 (35,8)	15 (33,3)	417 (35,9)	0,942
Laparoscópica	139 (60,4)	146 (62,9)	30 (66,7)	721 (62,0)	0,776
Otras	3 (1,3)	1 (0,4)	0 (0,0)	11 (0,9)	
Diagnóstico agravante					
No	216 (93,9)	226 (97,4)	41 (91,1)	1088 (93,6)	0,115
Si	14 (6,1)	6 (2,6)	4 (8,9)	75 (6,4)	0,358
Resección					
Ausencia de tumor	214 (93,0)	202 (87,1)	40 (88,9)	1028 (88,4)	0,338
Presencia de tumor	10 (4,3)	16 (6,9)	3 (6,7)	89 (7,7)	0,081
Perfil del cirujano					
General	45 (21,6)	64 (29,8)	12 (30,0)	353 (32,4)	0,022
Coloproctología	162 (77,9)	148 (68,8)	28 (70,0)	730 (66,9)	0,003
Comisión de tumores					
No	97 (42,2)	88 (37,9)	17 (37,8)	413 (35,5)	0,203
Si	119 (51,7)	133 (57,3)	22 (48,9)	688 (59,2)	0,042
Nº ganglios analizados					
<12	65 (28,3)	67 (28,9)	15 (33,3)	371 (31,9)	0,587
≥12	157 (68,3)	155 (66,8)	29 (64,4)	744 (64,0)	0,185
Tratamientos					
RECTO/RECTOSIGMA					
Tratamiento neoadyuvante					
No	46 (56,8)	58 (63,0)	8 (53,3)	251 (55,4)	0,597
Si	35 (43,2)	34 (37,0)	7 (46,7)	202 (44,6)	0,501
Quimioterapia adyuvante					
No	29 (35,8)	37 (40,2)	11 (73,3)	201 (44,4)	0,048
Si	52 (64,2)	55 (59,8)	4 (26,7)	252 (55,6)	0,141
Radioterapia adyuvante					
No	71 (87,7)	85 (92,4)	10 (66,7)	411 (90,7)	0,015
Si	10 (12,3)	7 (7,6)	5 (33,3)	42 (9,3)	0,523
COLON					
Quimioterapia adyuvante					
No	69 (46,3)	71 (50,7)	15 (50,0)	393 (55,4)	0,201
Si	80 (53,7)	69 (49,3)	15 (50,0)	317 (44,6)	0,034
Mortalidad postoperatoria (a 30 días)					
Si	1 (0,4)	5 (2,2)	2 (4,4)	12 (1,0)	0,86
Proceso (mediana)					
Tiempo desde la 1ª visita al diagnóstico (días)	26,50	49,00	19,00	32,00	0,006
Lista de espera quirúrgica (días)	23,00	29,00	28,00	29,00	0,007
Días de estancia en ingreso	9,00	9,00	10,00	9,00	0,09
Tiempo quirúrgico (minutos)	170,00	180,00	168,50	180,00	0,26
Tiempo de diagnóstico a 1º tratamiento (días)	35,50	41,00	46,00	43,00	0,001

Los pacientes de clase social baja son mayores y tienen menor nivel de estudios ($p < 0.0005$). No difieren en la cohabitación. Los antecedentes familiares son más frecuentes en clase social alta ($p = 0.02$). No difieren en la frecuencia de diagnóstico por screening.

Los grupos no son diferentes en cuanto al hábito tabáquico ($p = 0.1$) pero sí hay diferencias significativas en el consumo de alcohol: 15.6% en clase baja (IV/V) frente a 8.7% en clase alta (I/II), $p < 0.005$. También se observa mayor comorbilidad en trabajadores manuales (ASA: $p = 0.002$; Charlson: $p = 0.006$). No hay diferencias en las características del tumor (localización, histología, grado o estadio).

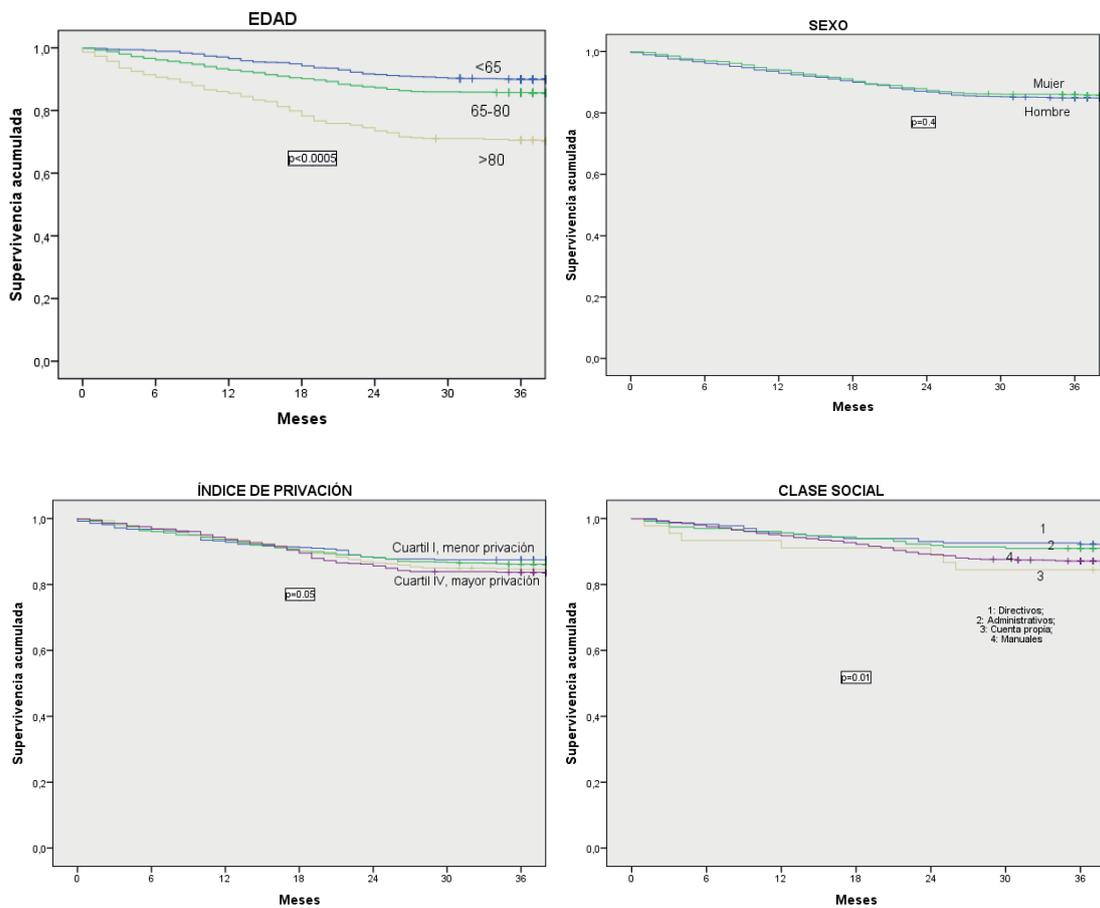
El tiempo transcurrido entre la primera visita y el diagnóstico es diferente pero no se observa un gradiente ni en un sentido ni en otro. El tiempo hasta la intervención o primer tratamiento es significativamente menor en clases I y II, $p = 0.001$. También

hay diferencias en el perfil del cirujano con 67% de especialistas en coloproctología en clase social baja frente al 78% en clase social alta; y en el tipo de intervención (urgente vs programada): 4% en clase baja frente a 1.3% en clase alta, $p=0.005$. Se observa un gradiente social negativo en la administración de quimioterapia adyuvante en tumores de colon, desde un 53.7% en directivos a un 44.6% en trabajadores manuales, $p=0.03$.

4.3. Mortalidad y supervivencia

La mediana de seguimiento fue de 44.7 meses, con 50 meses entre los vivos y 14 meses entre los fallecidos. En este período la mortalidad fue del 14.9%, con una mortalidad postoperatoria (primer mes) del 1.9%. La supervivencia a los 3 años fue del 85.2%. En la figura 7 se representa la supervivencia por edad, sexo, índice de privación y clase social.

Figura 7. Supervivencia según grupos de edad, sexo, índice de privación y clase social.



La supervivencia a los 3 años disminuye con el aumento de la edad, pasando de 89.9 en los menores de 65 a 85.7% en el grupo intermedio y 70.5% en los mayores de 80. Estas diferencias se mantienen tanto en hombres como en mujeres (valor p Log Rank < 0.0005) (tabla 7).

Tabla 7. Supervivencia global según índice de privación, clase social, edad y sexo. Análisis estratificado.

Supervivencia		%	Valor p						
Sexo			0,44						
Hombre		84,8							
Mujer		85,9							
Edad			<0,0005						
<65 años		89,9							
65-80 años		85,7							
>80 años		70,5							
Índice de privación			0,05						
Cuartil 1 Menor privación		87,5							
Cuartil 2		86,1							
Cuartil 3		84,5							
Cuartil 4 Mayor privación		83,7							
Clase social			0,01						
CS I+CSII. Directivos		92,2							
CS IIIA. Administrativos		90,9							
CS IIIB. Trabajadores por cuenta propia		84,4							
CS IIIC+IVA+ IVB+V. Trabajadores manuales		87,1							
Supervivencia por edad y sexo									
		Hombre N=1049	Mujer N=1000	Total	Valor p				
Edad	<65 años	90,3	89,2	89,9	0,574				
	65-80 años	84,5	87,8	85,7	0,089				
	>80 años	69,5	71,9	70,5	0,584				
	Total	84,8	85,9						
Valor p		0,24 ¹		<0,0005 ²					
¹ prueba de Log-Rank para medir igualdad de supervivencia entre hombres y mujeres, ajustado por edad									
² prueba de Log-Rank de tendencia lineal entre grupos de edad, ajustado por sexo									
Supervivencia según IP y CS									
		Hombre			Mujer				
		<65 años	65-80 años	>80 años	Total	<65 años	65-80 años	>80 años	Total
		N	649	886	213	371	466	160	
IP	Cuartil 1	92,9	86,8	73,7	87,4	88,1	91,4	77,4	87,8
	Cuartil 2	94,1	84,5	61,4	85,4	94,4	89,1	66,0	87,3
	Cuartil 3	87,9	84,6	75,0	84,7	88,3	84,7	72,1	84,2
	Cuartil 4	87,4	83,8	69,2	83,1	82,7	88,2	78,6	84,7
Valor p		0,098	0,87	0,44	0,2*	0,09	0,49	0,63	0,2 ³
Clase social	I,II. Directivos	95,5	90,7	80,0	92,1	93,5	86,7	100,0	92,3
	III. Administrativos	92,1	86,4	100,0	90,5	94,1	92,3	71,4	91,7
	IIIB Tr. por cuenta propia	100,0	91,3	50,0	85,7	100,0	71,4		80,0
	IV,V. Tr. manuales	90,3	84,4	73,9	85,7	92,7	89,3	91,9	91,3
Valor p		0,4	0,44	0,04	0,02*	0,95	0,42	0,15	0,15*
³ prueba de Log-Rank de tendencia lineal entre niveles de IP y CS, ajustado por edad									

Se observa un gradiente social negativo y estadísticamente significativo tanto según la privación del área de residencia como según la clase social. La supervivencia es 5 puntos superior en los pacientes de nivel socioeconómico más alto frente a los de nivel más bajo. Según la privación del área, la supervivencia en zonas más acomodadas (C1) es del 87.4% y baja a 83.1% en las áreas de mayor privación (C4), p=0.05. Según la clase social, la supervivencia en clases sociales altas (I,II) es del 92.2% y en clases bajas (IV, V) es del 87.1%, (p=0.02). El gradiente se mantiene al estratificar por edad y sexo aunque en el caso del Índice de privación desaparece la

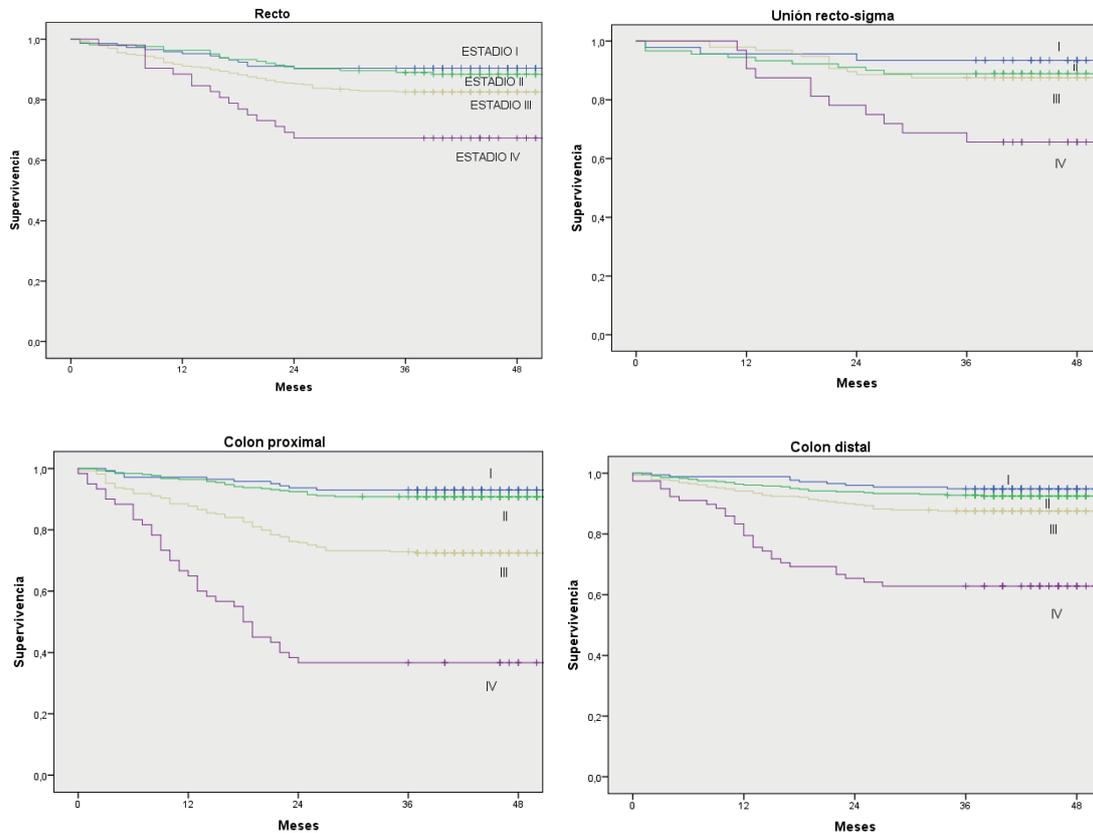
significación estadística. El efecto de la clase social es más marcado en los ancianos mayores de 80 tanto en hombres como en mujeres: en hombres pasa de 92.1 en CS I_II a 85.7 en CS IV_V, $p=0.07$; en las mujeres disminuye de 100% a 92%, $p=0.15$.

Globalmente no existen diferencias entre hombres y mujeres: la supervivencia a los 3 años fue del 84.8% y del 85.9% respectivamente ($p=0.44$). Sin embargo entre los de 65 y 80 años la diferencia aumenta, con mayor supervivencia para las mujeres (87.8% vs 84.5%, $p= 0.09$).

4.4. Factores pronóstico de mortalidad

Además de con la edad, el sexo y el nivel socioeconómico, también se han observado asociaciones con otros factores pronóstico conocidos (tabla 8). Se encuentran diferencias importantes en función del consumo de alcohol, el diagnóstico por cribado, y la presencia de comorbilidad y riesgo ASA. La localización tumoral y características como la morfología y el grado de diferenciación, o el estadio al diagnóstico tienen niveles de asociación estadística <0.0005 (figura 8). La peor supervivencia se observa en estadios III y IV de colon proximal.

Figura 8. Curvas de supervivencia por estadio tumoral estratificado por localización



La supervivencia se ha asociado también con la urgencia de la cirugía, la resección radical y la recepción de tratamiento adyuvante como la quimioterapia en pacientes en estadio III en colon. También se han observado diferencias según el tiempo transcurrido entre la primera visita y el diagnóstico, con mayor mortalidad en demoras menores de 15 días, $p=0.006$. No existen diferencias en función del tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el tratamiento ($p=0.45$).

Tabla 8. Asociación univariada de variables sociodemográficas y clínicas con la mortalidad.

	Mortalidad 3 años N (%)	Valor p		Mortalidad 3 años N (%)	Valor p
Variables sociodemográficas			Características del tumor		
Edad		<0,0005	Localización del tumor		<0,0005
<65 años	103 (10,1)		Recto	113 (14,5)	
65-80 años	195 (14,4)		Unión rectosigma	40 (14,8)	
>80 años	111 (29,8)		Distal	104 (11,4)	
Sexo		0,469	Proximal	152 (19,4)	
Hombres	267 (15,3)		Tipo histológico		<0,0005
Mujeres	142 (14,2)		Adenocarcinoma	329 (13,6)	
Clase social		0,01	Adenoca. mucinoso	47 (27,0)	
CS I+CSII. Directivos	18 (7,8)		Ca. anillo sello	5 (41,7)	
CS IIIA. Administrativos	21 (9,1)		Otros carcinomas	2 (18,2)	
CS IIIB. Trab.cuenta propia	7 (15,6)		Grado de diferenciación		<0,0005
CS IIIC+IVA+ IVB+V. Manuales	151 (13,0)		Bajo grado	258 (13,0)	
Índice de privación		0,04	Alto grado	67 (21,4)	
Cuartil 1 Menor privación	61 (12,5)		Estadio primer diagnóstico		<0,0005
Cuartil 2	106 (13,9)		I	36 (7,1)	
Cuartil 3	124 (15,6)		II	84 (9,1)	
Cuartil 4 Mayor privación	93 (16,5)		III	181 (18,2)	
Nivel de educación		0,019	IV	95 (42,8)	
Sin estudios	47 (15,1)		Tiempo 1ª visita- diagnóstico		0,002
Estudios primarios	213 (15,1)		< 15 días	156 (18,5)	
Bachiller, FP	32 (11,6)		15-30 días	47 (14,2)	
Estudios universitarios	25 (9,9)		1-3 meses	61 (13,8)	
Cohabitación		0,374	>3 meses	104 (13,1)	
Vive solo en casa	48 (15,6)		Tiempo diagnóstico-1er tto		0,450
Vive acompañado	258 (13,6)		< 15 días	26 (17,0)	
Antecedentes familiares		0,003	15-30 días	70 (13,0)	
No	242 (15,8)		1-3 meses	144 (12,4)	
Sí	105 (11,4)		>3 meses	111 (16,2)	
Screening		<0,0005	Intervención		
No	346 (16,1)		Tipo de intervención principal		<0,0005
Sí	45 (9,7)		Programada o diferida	367 (13,9)	
Hábitos y comorbilidades			Urgente o emergente	42 (42,0)	
Tabaco		0,225	Resultado de la Cirugía		<0,0005
No fumador	178 (13,6)		R0. Ausencia de tumor	277 (11,6)	
Fumador	55 (15,2)		R1/R2. Presencia	103 (43,5)	
Exfumador	170 (16,2)		Perfil del cirujano		0,17
Alcoholismo		<0,0005	General	128 (16,3)	
No	315 (13,9)		Coloproctología	253 (14,2)	
Sí	76 (22,6)		Comisión de tumores		0,5
Riesgo ASA		<0,0005	No	139 (14,3)	
I, II	155 (10,0)		Sí	249 (15,3)	
III	196 (19,2)		Tratamientos		
IV	37 (35,2)		RECTO - Estadios II/III (N=503)		
Índice de Charlson		<0,0005	Radioterapia neoadyuvante		0,001
0	177 (12,1)		No	44 (22,4)	
1	91 (13,6)		Sí	34 (11,1)	
>1	141 (23,1)		COLON - Estadios III (N=558)		
			Quimioterapia adyuvante		<0,0005
			No	57 (39,3)	
			Sí	53 (12,8)	

4.5. Descripción de las nuevas variables tras la imputación múltiple

En la tabla 9 se presentan las frecuencias de las variables antes y después de la imputación. En la Clase Social los desconocidos se asignan en su mayoría a clase social IIIB, IIIC, IV y V; y en el nivel de estudios van a estudios primarios. En el resto de variables la distribución de los valores imputados entre las categorías es más homogénea.

Tabla 9. Variables antes y después de la imputación

	Antes de la imputación N (%)	Después de la imputación N (%)
Privación		
Cuartil I	489 (18,7)	489 (17,8)
Cuartil II	764 (29,3)	811 (29,5)
Cuartil III	794 (30,4)	885 (32,2)
Cuartil IV	564 (21,6)	564 (20,5)
Desconocido	138	
Clase social		
I, II	230 (13,8)	230 (8,4)
IIIA	232 (13,9)	232 (8,4)
IIIB	45 (2,7)	169 (6,1)
IIIC, IV, V	1163 (69,6)	2118 (77,0)
Desconocido	1079	
Estudios		
Sin estudios (ni leer ni escribir)	312 (13,8)	312 (11,3)
Primaria incompleta	545 (24,2)	585 (21,3)
Primaria	876 (38,5)	1213 (44,1)
Secundaria	275 (12,2)	328 (11,9)
Universitarios	253 (11,2)	311 (11,3)
Desconocido	497	
Screening		
No	2155 (82,2)	2283 (83,0)
Si	466 (17,8)	466 (17,0)
Desconocido	128	
Alcohol		
No	2268 (87,1)	2412 (87,7)
Si	337 (12,9)	337 (12,3)
Desconocido	144	
ASA		
I, II	1548 (57,9)	1616 (58,8)
III	1020 (38,2)	1028 (37,4)
IV	105 (3,9)	105 (3,8)
Desconocido	76	

4.6. Desigualdades en mortalidad

En la tabla 10 se presentan los efectos totales y ajustados de las variables primarias, edad, sexo, privación y clase social sobre el riesgo de mortalidad. Cabe recordar, tal y como se ha descrito en la sección de metodología, que el ‘efecto total’ es el aumento del riesgo ajustado sólo por factores confusores como edad y/o sexo y/o privación y/o clase social, y el ‘efecto ajustado’ es el aumento del riesgo controlado además por otros factores pronóstico de mortalidad.

Tabla 10. Riesgo de mortalidad asociado a edad, sexo, índice de privación y clase social

	Efectos totales (Ajuste edad, sexo, IP, CS)			Efectos ajustados ¹		
	N	OR (IC)	valor p	N	OR (IC)	valor p
Edad						
>80 años	373	3,6 (2,5-5,3)	<0,0005	285	2,57 (1,79-3,67)	<0,0005
65-80 años	1352	1,4 (1,0-1,9)	0,03	1043	1,32 (0,98-1,80)	0,070
< 65 años	1020	1		788	1	
Sexo						
Mujeres	997	0,9 (0,7-1,1)	0,24	775	1,10 (0,79-1,54)	0,571
Hombres	1748	1		1341	1	
Índice de privación						
Cuartil 4	564	1,43 (1,1-1,9)	0,02	452	0,98 (0,71-1,36)	0,911
Cuartil 3	883	1,45 (1,0-2,1)	0,04	647	1,11 (0,74-1,66)	0,608
Cuartil 2	810	1,24 (0,8-2,0)	0,4	632	1,09 (0,66-1,81)	0,736
Cuartil 1	488	1		385	1	
Clase social						
IIIC, IV, V	2115	1,8 (0,9-3,5)	0,07	1621	1,81 (0,94-3,51)	0,077
IIIB / IIIC	168	3,0 (1,5-6,2)	0,002	132	2,07 (0,82-5,23)	0,123
IIIA	232	1,2 (0,5-2,6)	0,7	185	1,39 (0,56-3,45)	0,478
I / II	230	1		178	1	
Estudios						
Estudios universitarios				242	1,28 (0,81-2,03)	0,288
Bachiller, FP				255	1,27 (0,86-1,87)	0,227
Estudios primarios				938	1,02 (0,76-1,37)	0,887
Sin estudios				681	1	
Alcohol						
Si				265	1,84 (1,43-2,37)	<0,0005
No				1851	1	
Índice Charlson						
>1				464	1,78 (1,27-2,50)	0,001
1				537	1,02 (0,74-1,42)	0,886
0				1115	1	
ASA						
IV				81	3,27 (1,94-5,54)	<0,0005
III				793	1,67 (1,12-2,49)	0,011
I/II				1242	1	
Estadio						
IV				167	13,91(8,45-22,90)	<0,0005
III				792	3,65 (2,61-5,08)	<0,0005
II				749	1,46 (1,13-1,87)	0,003
I				408	1	
Screening						
Si				400	0,64 (0,45-0,91)	0,014
No				1716	1	
Tiempo 1ª visita -diagnóstico						
>3 meses				714	0,78 (0,54-1,12)	0,174
1-3 meses				397	0,90 (0,62-1,29)	0,555
15 días-1 mes				295	0,93 (0,58-1,51)	0,776
<15 días				710	1	
Tiempo diagnóstico-1er tto						
>3 meses				541	1,07 (0,67-1,70)	0,780
1-3 meses				976	0,86 (0,54-1,39)	0,547
15 días-1 mes				465	0,82 (0,55-1,21)	0,317
<15 días				134	1	
Tratamiento neoadyuvante						
Si				346	0,81 (0,60-1,11)	0,193
No				1770	1	
Tratamiento adyuvante						
Si				1002	0,70 (0,53-0,91)	0,009
No				1114	1	
Resección						
R1/R2 Presencia				186	3,85 (2,76-5,38)	<0,0005
R0 Ausencia de tumor				1930	1	
Tipo de intervención principal						
Urgente o emergente				6	3,64 (0,94-14,02)	0,061
Programada o diferida				2110	1	

¹No se ha incluido grado de diferenciación por presentar problemas de convergencia debido al número elevado de valores desconocidos

Tomando como referencia el grupo de menos de 65 años, el aumento del riesgo debido a la edad es de un 40% para los de 65-80 años y 3.6 veces más para los mayores de 80, ambos muy significativos ($p < 0.0005$). Tras el ajuste de hábitos, comorbilidad, estadio y tratamientos, la magnitud del efecto disminuye ligeramente para los mayores de 80 ($OR = 2.8$) y se mantiene entre los de 65 a 80 años.

El efecto total de la privación en el riesgo de mortalidad es de 1.45 y 1.43 para los cuartiles de mayor privación (C3 y C4 respectivamente) frente a las áreas más acomodadas (C1), $p < 0.05$. Estos efectos pierden la significación estadística al controlar por el resto de factores pronóstico. En el caso de la clase social el riesgo de mortalidad ajustado por edad y sexo es un 80% mayor en los trabajadores manuales frente a los directivos y profesionales: OR , $IC_{95\%}$: 1.8, 0.96-3.34. Este efecto no varía tras controlar hábitos, comorbilidades, estadio, screening, y tratamientos. El efecto es mayor para los trabajadores por cuenta propia: OR , $IC_{95\%}$: 3.0, 1.5-6.2.

En cuanto al sexo, no se observan diferencias en el riesgo de mortalidad. La OR para las mujeres frente a los hombres es de 0.9 (0.7-1.1).

4.7. Análisis de mediación en la relación de la edad y el nivel socioeconómico con la mortalidad

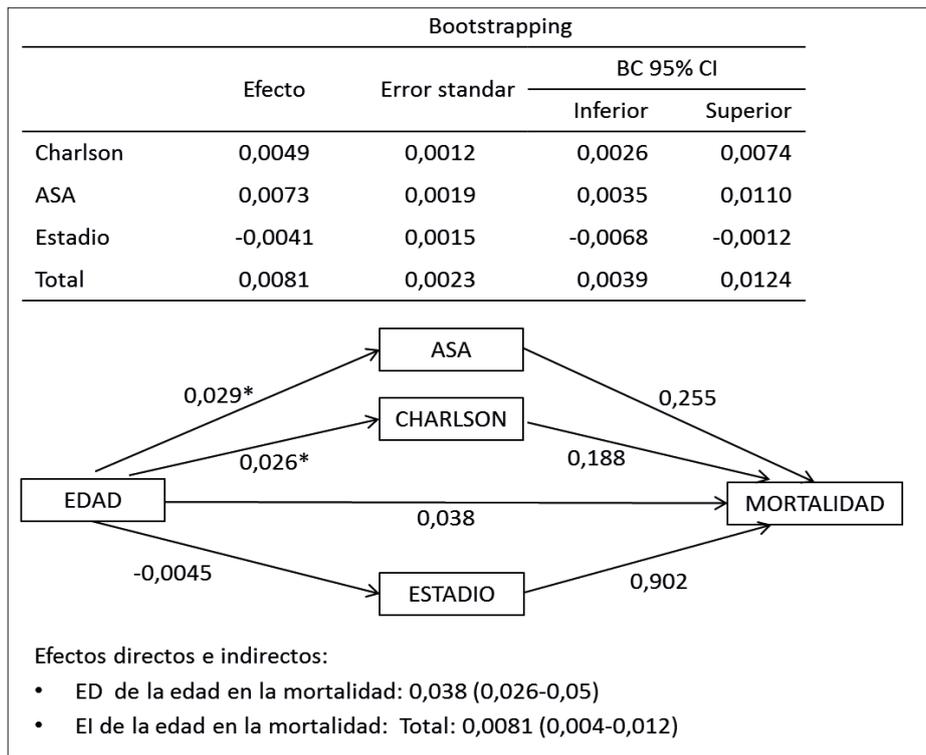
En las figuras 9,10 y 11 se presentan los efectos directos e indirectos de la edad, el índice de privación y la clase social sobre la mortalidad. Dentro de cada figura, a modo de tabla, se presenta el efecto indirecto mediado por el índice de Charlson, el grado ASA y el estadio tumoral. Cabe recordar (ver sección de métodos) que el efecto indirecto de X en Y a través de M_i es igual a $a_i * b_i$. Estos son los coeficientes estimados para los efectos de la variable independiente en los mediadores (rutas a) y el efecto de los mediadores en la mortalidad (rutas b), corregidos por las variables de control (edad/privación, alcohol y cribado). Estos coeficientes representan el número de desviaciones estándar en el log del odds de mortalidad que hay de diferencia entre las categorías de la variable independiente.

Análisis de mediación del efecto de la edad en la mortalidad

Dentro de la figura 9, a modo de tabla, se presentan los efectos mediadores, es decir los efectos indirectos asociados a cada mediador. Examinando estos efectos, se observa que la edad tiene un efecto indirecto significativo en la mortalidad a través de la comorbilidad: el efecto mediado a través del Charlson es 0.0049, que es el producto de 0.026*0.188 (ver diagrama); y el mediado a través del grado ASA es de 0.0073, producto de 0.029*0.255 (ver diagrama).

Se observa también que el aumento de la edad tiene una relación inversa con el estadio y que a mayor estadio la mortalidad aumenta. Por tanto, el efecto indirecto a través del estadio es negativo y significativo (-0.0041), es decir, la mediación del estadio disminuye el efecto que la edad tiene sobre la mortalidad, debilitando la relación entre la edad y la mortalidad.

Figura 9: Mediación del efecto de la edad en la mortalidad a través de las comorbilidades y el estadio



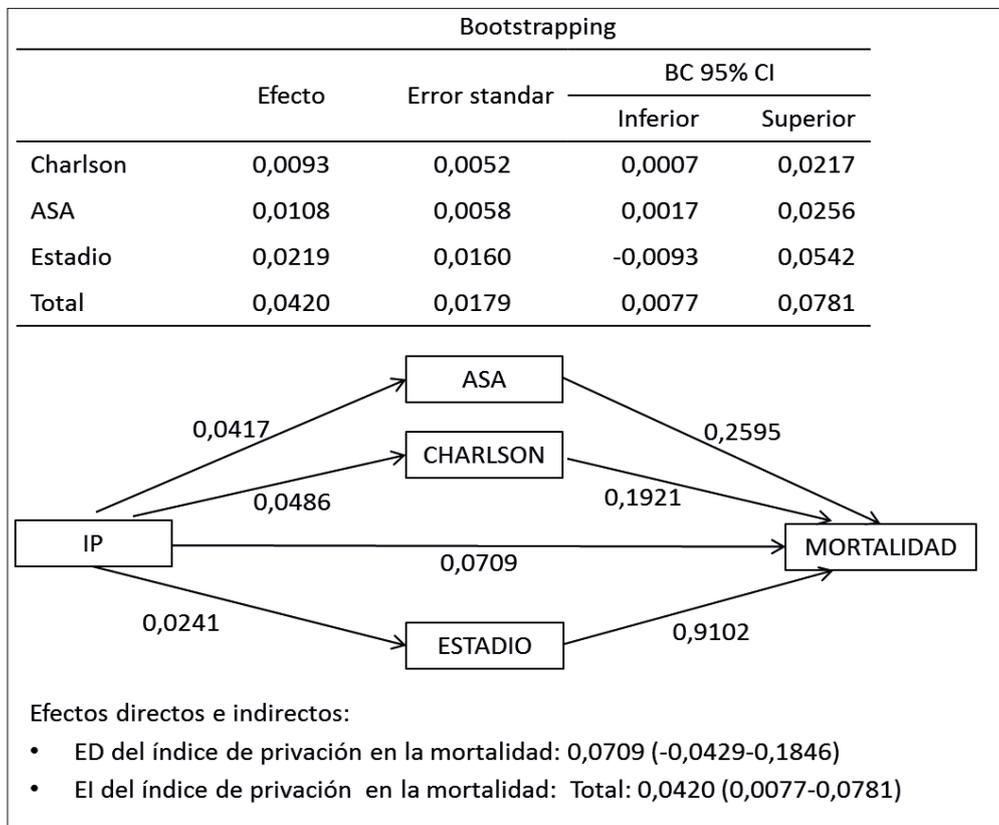
El efecto indirecto total es de 0.0081 y el efecto directo, es decir el no mediado a través de la comorbilidad y el estadio, es de 0.038, ambos son significativos. En resumen, del efecto total (directo más indirecto) que la edad tiene sobre la mortalidad un 20% es explicado por la comorbilidades y el estadio (0.0081/(0.0081+0.038)). El

efecto restante de la edad en la mortalidad debería ser independiente del impacto en las comorbilidades y en el estadio.

Análisis de mediación del efecto del índice de privación en la mortalidad

Este análisis se presenta en la figura R7. El efecto indirecto total de la privación sobre la mortalidad mediado por la comorbilidad y el estadio tumoral es de 0.04 (0.008-0.078). Sin embargo, el estadio no es un mediador significativo entre la privación y la mortalidad (efecto indirecto: 0.02, IC: de -0.009 a 0.05).

Figura 10: Mediación del efecto del índice de privación en la mortalidad a través de la comorbilidad y el estadio

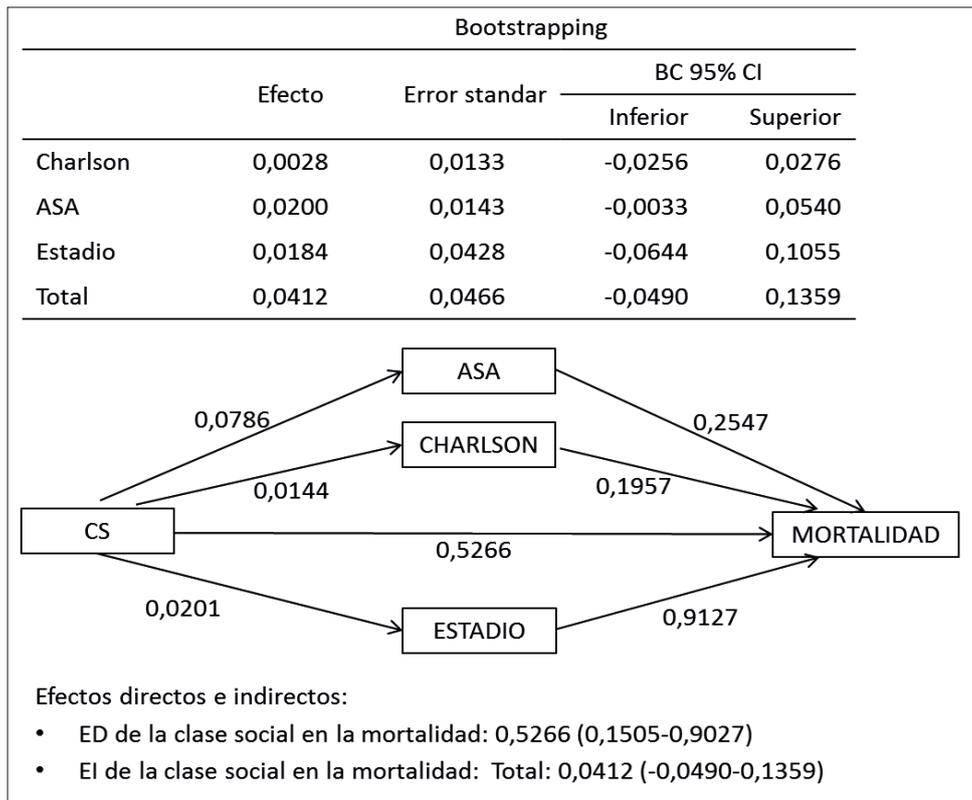


Se observa también que el efecto directo del índice de privación sobre la mortalidad, es decir, el no mediado por la comorbilidades o el estadio no es estadísticamente significativo, 0.071 (-0.043-0.18). Por tanto, las diferencias de mortalidad por nivel de privación parecen estar completamente explicadas por mayor nivel de comorbilidad en áreas más desfavorecidas.

Análisis de mediación del efecto de la clase social en la mortalidad

En cuanto a la clase social, el análisis de mediación nos indica que existe un fuerte efecto directo de la clase social sobre la mortalidad, 0.53 (0.15-0.90). Sin embargo ni la comorbilidad ni el estadio tumoral tienen efectos indirectos significativos. Es decir, estos factores no median las fuertes diferencias existentes entre los trabajadores manuales y no manuales, a igualdad de edad, screening y consumo de alcohol.

Figura 11: Mediación del efecto de la clase social en la mortalidad a través de la comorbilidad y el estadio



4.8. Desigualdades en el estadio tumoral

En el análisis de las variables asociadas con el riesgo de estadio IV se observa una interacción significativa entre el sexo y el screening y por tanto se presentan los resultados separados según el diagnóstico haya sido por screening o no. Esta interacción no se observa en el análisis del estadio III. En la tabla 11 se presenta el análisis univariado de las variables sociodemográficas y clínicas con el estadio tumoral. En las tablas 12A y 12B se presentan los resultados del análisis multivariable dirigido a estimar el aumento del riesgo de estadio regional y estadio diseminado, asociado a las variables independientes (edad, sexo, privación y clase social).

RESULTADOS

Tabla 11. Análisis univariado de la asociación de la edad, el sexo, el índice de privación, la clases social y otros factores con el estadio tumoral.

	ESTADIO I-II N (%)	ESTADIO III N (%)	ESTADIO IV N (%)	valor p
Edad				
< 65 años	478 (49,4)	388 (40,1)	101 (10,4)	0,000
65-80 años	738 (56,6)	470 (36,0)	97 (7,4)	
>80 años	210 (57,1)	134 (36,4)	24 (6,5)	
Sexo				
Hombres	891 (53,3)	636 (38,0)	145 (8,7)	0,6
Mujeres	538 (55,3)	357 (36,7)	77 (7,9)	
Índice privación				
Cuartil 1	255 (54,1)	184 (39,1)	32 (6,8)	0,014
Cuartil 2	397 (53,6)	300 (40,5)	44 (5,9)	0,376
Cuartil 3	425 (55,9)	267 (35,1)	68 (8,9)	
Cuartil 4	285 (52,7)	196 (36,2)	60 (11,1)	
Clase social				
I,II	111 (50,2)	91 (41,9)	19 (8,6)	0,742
IIIA	128 (56,9)	80 (35,6)	17 (7,6)	
IIIB	24 (55,8)	18 (41,9)	1 (2,3)	
IV, V	597 (53,4)	423 (37,8)	98 (8,8)	
Estudios				
Sin estudios	166 (55,3)	108 (36,0)	26 (8,7)	0,620
Primarios	725 (53,3)	521 (38,3)	113 (8,3)	
Bachiller	152 (58,2)	91 (34,9)	18 (6,9)	
Universitarios	118 (48,8)	100 (41,3)	24 (9,9)	
Cohabitación				
Solo	160 (53,7)	115 (38,6)	23 (7,7)	0,9
Acompañado	969 (53,4)	691 (38,1)	156 (8,6)	
Antecedentes familiares				
No	811 (55,1)	539 (36,6)	122 (8,3)	0,04
Si	447 (50,5)	359 (40,6)	79 (8,9)	
Screening				
No	1089 (52,8)	798 (38,7)	177 (8,6)	0,001
Si	278 (61,2)	145 (31,9)	31 (6,8)	
Tabaco				
No fumador	697 (54,9)	475 (37,4)	97 (7,6)	0,249
Exfumador	179 (52,0)	134 (39,0)	31 (9,0)	
Fumador	531 (53,1)	376 (37,6)	93 (9,3)	
Alcohol				
No	1190 (54,6)	821 (37,7)	169 (7,8)	0,047
Si	161 (50,2)	121 (37,7)	39 (12,1)	
Índice Charlson				
0	720 (51,5)	556 (39,7)	123 (8,8)	0,001
1	357 (54,7)	239 (36,6)	57 (8,7)	
>1	352 (59,5)	198 (33,4)	42 (7,1)	
Riesgo ASA				
I, II	797 (53,7)	574 (38,7)	112 (7,6)	0,734
III	542 (55,0)	350 (35,5)	93 (9,4)	
IV	58 (55,8)	40 (38,5)	6 (5,8)	
Localización				
Recto	310 (44,2)	339 (48,4)	52 (7,4)	0,000
Unión rectosigma	136 (51,5)	96 (36,4)	32 (12,1)	
Colon distal	536 (59,4)	289 (32,0)	78 (8,6)	
Colon proximal	447 (57,6)	269 (34,7)	60 (7,7)	
Grado de diferenciación				
Bajo grado	1117 (57,5)	684 (35,2)	142 (7,3)	0,000
Alto grado	110 (37,4)	142 (48,3)	42 (14,3)	
Tipo histológico				
Adenocarcinoma	1282 (54,9)	864 (37,0)	190 (8,1)	0,010
Adenocarc mucinoso	84 (48,3)	75 (43,1)	15 (8,6)	
Carc cels anillo sello	3 (27,3)	8 (72,7)	0 (0,0)	
Otros carcinomas	4 (36,4)	4 (36,4)	3 (27,3)	
Ganglios analizados				
<12	442 (56,5)	277 (35,4)	63 (8,1)	0,185
≥12	933 (53,3)	675 (38,6)	141 (8,1)	
Tiempo 1ª visita-diagnóstico				
< 15 días	427 (52,6)	313 (38,5)	72 (8,9)	0,3
15 días – 1 mes	162 (51,3)	130 (41,1)	24 (7,6)	
1 - 3 meses	221 (52,6)	161 (38,3)	38 (9,0)	
> 3 meses	422 (55,3)	281 (36,8)	60 (7,9)	

Entre grupos de edad

La asociación univariada de la edad con el estadio tumoral es muy significativa (tabla 11): entre los menores de 65 años hay un 49.4% de estadios localizados mientras que entre los de 65 a 80 y entre los mayores de 80 hay un 56.5% y un 57% respectivamente. A medida que aumenta la edad disminuye la frecuencia de estadios regionales y diseminados. En la tabla 12A se presenta el análisis multivariable del aumento de estadio regional (III) frente a localizado (I/II) asociado a la edad, el sexo y el nivel socioeconómico.

Tabla 12 A. Análisis ajustado de la asociación de la edad, el sexo, el índice de privación y la clase social con el estadio regional frente a localizado.

	Regional III / I,II			
	Efecto total (Ajuste edad, sexo, IP, CS) OR (IC) valor p		Efecto ajustado OR (IC) valor p	
Edad				
< 65 años	1		1	
65-80 años	0,8 (0,6-1,0)	0,06	0,9 (0,7-1,1)	0,3
>80 años	0,8 (0,6-1,0)	0,08	1,0 (0,7-1,2)	0,8
Sexo				
Hombres	1		1	
Mujeres	0,9 (0,8-1,1)	0,3	0,9 (0,8-1,0)	0,3
IP				
Cuartil 1	1		1	
Cuartil 2	1,0 (0,8-1,3)	0,9	1,1 (0,7-1,6)	0,7
Cuartil 3	0,8 (0,6-1,1)	0,4	0,8 (0,5-1,3)	0,4
Cuartil 4	0,9 (0,7-1,2)	0,7	1,0 (0,6-1,5)	0,9
Clase social				
I,II	1		1	
IIIA	0,8 (0,5-1,1)	0,1	0,7 (0,4-1,0)	0,07
IIIB	1,0 (0,7-1,3)	0,8	0,8 (0,6-1,3)	0,4
IV, V	0,9 (0,7-1,2)	0,6	0,8 (0,5-1,2)	0,3
Antecedentes familiares				
No			1	
Si			1,1 (0,9-1,4)	0,3
Screening				
No			1	
Si			0,8 (0,6-1,0)	0,1
Alcohol				
No			1	
Si			1,1 (0,8-1,6)	0,4
Índice Charlson				
0			1	
1			0,9 (0,8-1,1)	0,4
>1			0,7 (0,6-0,9)	0,02
Localización				
Recto			1	
Unión rectosigma			0,7 (0,4-1,0)	0,79
Colon distal / proximal			0,5 (0,4-0,7) ^a	0,000 ^a
Grado de diferenciación				
Bajo grado			1	
Alto grado			2,1 (1,7-2,6)	0,000
Tipo histológico				
Adenocarcinoma			1	
Adenoca. mucinoso			1,3 (0,9-1,9)	0,2
Ca. cels anillo sello/otros ca.			0,9 (0,5-1,6) ^b	0,8 ^b
Ganglios analizados				
<12			1	
≥12			1,2 (1,0-1,4)	0,05

Ajustado por todos los factores confusores y por los predictores con valores $p \leq 0,2$ en el análisis bivariado
No se incluye grado de diferenciación ni tipo histológico por problemas de convergencia

^a Se agrupan categorías 3 y 4 (colon distal + colon proximal)

^b Se agrupan categorías 3 y 4 (carc cels anillo sello + otros carcinomas)

Observamos que la probabilidad de ser diagnosticado en estadio regional disminuye para los mayores de 65 años. El efecto desaparece tras el control de otros factores pronóstico.

Entre los pacientes no diagnosticados por cribado, los menores de 65 años tienen más frecuencia de estadio diseminado: OR=0.53 y OR=0.45 para los de 65 a 80 y para los mayores de 80 respectivamente (ambos $p < 0.005$) (tabla 12B). Las diferencias desaparecen tras el ajuste de otros predictores significativos como el consumo de alcohol, la comorbilidad, la localización tumoral, y el grado de diferenciación. Entre los pacientes diagnosticados por cribado desaparece el efecto de la edad: OR= 1.2; $p=0.5$ y OR=1.3, $p=0.7$ para el grupo de 65 a 80 y mayores de 80 respectivamente. Esto se observa tanto para los efectos totales como para el efecto ajustado.

Tabla 12B. Análisis ajustado de la asociación de la edad, el sexo, el índice de privación y la clase social con el riesgo de estadio diseminado frente a localizado.

	Diseminado IV / I,II							
	Sin Screening				Con Screening ¹			
	Efecto total (Ajuste edad, sexo, IP, CS) OR (IC) valor p		Efecto ajustado OR (IC) valor p		Efecto total (Ajuste edad, sexo, IP, CS) OR (IC) valor p		Efecto ajustado OR (IC) valor p	
Edad	1		1		1		1	
< 65 años	0,53 (0,39-0,71)	<0,0005	0,86 (0,59-1,26)	0,45	1,27 (0,67-2,41)	0,46	1,31 (0,54-3,20)	0,55
65-80 años	0,45 (0,26-0,76)	0,003	0,88 (0,48-1,64)	0,69	1,33 (0,38-4,64)	0,66	0,78 (0,20-3,09)	0,73
>80 años								
Sexo	1		1		1		1	
Hombres								
Mujeres	0,76 (0,56-1,02)	0,07	0,73 (0,58-0,93)	0,012	2,92 (1,05-8,10)	0,04	3,09 (1,38-6,94)	0,006
IP	1		1		1		1	
Cuartil 1	0,91 (0,57-1,47)	0,71	1,16 (0,61-2,19)	0,65	1,18 (0,31-4,49)	0,80	3,19 (1,11-9,14)	0,03
Cuartil 2	1,61 (1,07-2,43)	0,02	1,59 (0,93-2,72)	0,09	0,94 (0,22-4,04)	0,94	2,34 (0,56-9,71)	0,24
Cuartil 3	1,85 (1,16-2,95)	0,01	2,02 (1,21-3,38)	0,007	1,47 (0,56-3,85)	0,44	3,75 (1,58-8,95)	0,003
Cuartil 4								
Clase social	1		1		1		1	
I,II	0,74 (0,47-1,15)	0,17	0,54 (0,31-0,96)	0,03	2,46 (0,21-28,40)	0,47	2,48 (0,15-39,80)	0,52
III A	0,92 (0,49-1,72)	0,79	0,79 (0,32-1,94)	0,60	1,56 (0,10-24,02)	0,75	1,60 (0,05-54,61)	0,79
III B	0,82 (0,50-1,36)	0,44	0,86 (0,45-1,66)	0,65	2,68 (0,26-27,44)	0,41	1,48 (0,16-13,54)	0,73
IV, V								
Antecedentes familiares								
No			1				1	
Si			1,16 (0,79-1,70)	0,45			0,20 (0,09-0,42)	<0,0005
Alcohol								
No			1				1	
Si			1,73 (1,09-2,74)	0,02			2,05 (0,71-5,86)	0,18
Índice Charlson								
0			1				1	
1			0,88 (0,59-1,31)	0,54			1,05 (0,41-2,64)	0,92
>1			0,66 (0,38-1,14)	0,14			0,93 (0,33-2,65)	0,89
Localización								
Recto			1				1	
Unión rectosigma			1,94 (1,16-3,27)	0,01			1,14 (0,27-4,83)	0,86
Colon distal / proximal			1,01 (0,67-1,54)	0,94			0,34 (0,15-0,77)	0,009
Grado de diferenciación								
Bajo grado			1					
Alto grado			3,23 (1,75-5,97)	<0,0005				
Tipo histológico								
Adenocarcinoma			1					
Adenocarc mucinoso			0,96 (0,36-2,52)	0,93				
Carc cels anillo sello y otros carcinomas			1,71 (0,54-5,35)	0,36				
Ganglios analizados			1					
<12			1,18 (0,91-1,53)	0,20				
≥12								

Ajustado por todos los factores confusores y por los predictores con valores $p \leq 0,2$ en el análisis bivariado

¹No se incluye grado de diferenciación ni tipo histológico por problemas de convergencia

Grado ASA e intervalo de tiempo entre la primera visita y el diagnóstico tienen valores p superiores a 0.2 en el univariado

Entre hombres y mujeres

En un contexto al margen de cualquier estrategia de cribado observamos que los hombres tienen más riesgo de estadio diseminado (OR M/H: 0.76; $p=0.07$). Sin embargo, entre los diagnosticados por cribado el riesgo es 3 veces mayor en las mujeres que en los hombres (OR M/H: 2.9; $p=0.04$).

Tras el ajuste por covariables como la comorbilidad, el alcoholismo, la localización tumoral y el grado de diferenciación, observamos que entre los diagnosticados por síntomas se mantiene un mayor riesgo en los hombres frente a las mujeres (OR M/H=0.7, $p=0.01$). El aumento del riesgo observado para las mujeres en el caso de los pacientes diagnosticados por cribado se mantiene.

Entre niveles del índice de privación

Ver tabla 11. Entre los pacientes de áreas más acomodadas (C1) se observa un 6.8% de estadios diseminados y aumenta al 11.1% entre las áreas de mayor privación, $p=0.01$. Examinando el efecto total de la privación, después de ajustar sexo, edad y clase social, no se observa ningún efecto significativo del índice de privación con respecto al riesgo de estadio regional frente a localizado (tabla 12A).

En cuanto al efecto total sobre el riesgo de estadio diseminado (tabla 12B), para los diagnosticados fuera del cribado, se observa un gradiente social negativo y estadísticamente significativo. Los pacientes que pertenecen al mayor cuartil de privación tienen cerca de 2 veces más riesgo de presentación en estadio diseminado (OR Q4/Q1=1.8; $p=0.01$). Este aumento de riesgo observado en el cuartil más desfavorecido se mantiene tras controlar otras covariables como la comorbilidad y la localización tumoral o el grado de diferenciación. También se observa un efecto significativo de la privación del área, pero sólo en el análisis ajustado por otros factores pronóstico.

Entre clases sociales

No se observan diferencias estadísticamente significativas según la clase social. Señalar que se observa un cambio en la dirección de las OR entre los diagnosticados por síntomas y los del cribado.

Otros predictores

En el análisis univariado, el cribado, el alcohol, el número de comorbilidades, la localización tumoral y el grado de diferenciación se asocian muy significativamente con el estadio. En el análisis multivariado, tabla 12A, observamos que la presencia de comorbilidades (>1) disminuye el riesgo de estadio regional. También se observa en la tabla 12A que el tener más de 12 ganglios analizados se asocia con mayor probabilidad de diagnóstico en estadio regional. En el caso de la asociación con el estadio diseminado, tabla 12B, observamos que en tumores no diagnosticados por cribado, se asocia el alcohol, con mayor proporción de estadios diseminados entre los que lo consumen (OR=1.6, p=0.004); el efecto de tener 2 o más comorbilidades parece que disminuye el riesgo pero no alcanza significación estadística (OR=0.7;p=0.1); que los tumores de la unión recto-sigma presentan más riesgo de estadio diseminado y que la variable que mayor efecto tiene sobre el riesgo de estadio avanzado, tanto regional como diseminado, es el grado de diferenciación.

4.9. Desigualdades en los tratamientos (neo) adyuvantes recibidos

4.9.1. Quimioterapia en tumores de colon

Se identificaron 654 pacientes con tumores de colon y de la unión recto-sigma en estadio III, y de ellos el 75.1% recibieron quimioterapia después de la resección quirúrgica. En la tabla 13 se presentan la frecuencia de quimioterapia según características del paciente y del tumor.

RESULTADOS

Tabla 13. Análisis crudo y ajustado de la asociación de la edad, el sexo, el índice de privación y la clase social con la quimioterapia adyuvante en tumores de colon estadio III.

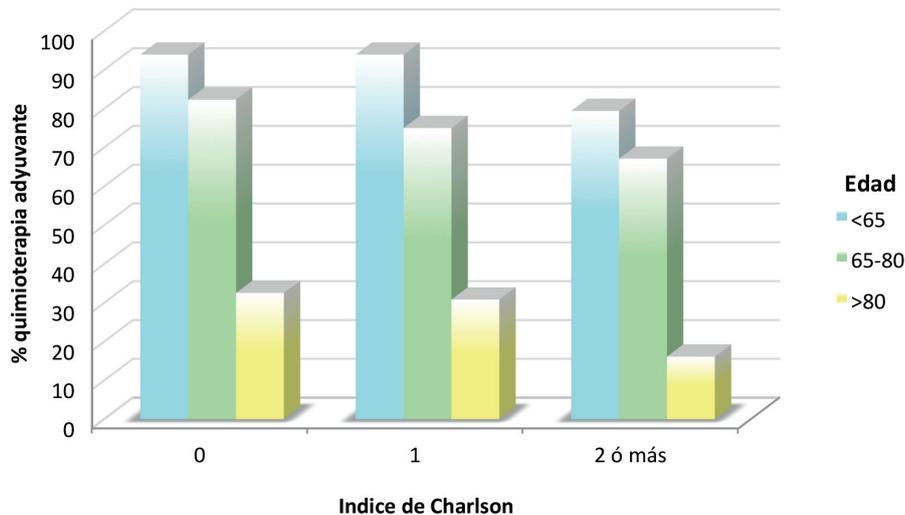
	QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE COLON – ESTADIO III					
	Análisis Univariado		Ajuste edad, sexo, IP, CS		Análisis Multivariado	
	N (%)	valor p	OR (IC)	valor p	OR (IC)	valor p
Edad						
< 65 años	226 (91,9)	<0,0005	1		1	
65-80 años	239 (76,8)		0,3 (0,2-0,4)	<0,0005	0,3 (0,2-0,6)	<0,0005
>80 años	26 (26,8)		0,03 (0,02-0,06)	<0,0005	0,04 (0,02-0,1)	<0,0005
Sexo						
Hombres	309 (74,3)	0,57	1		1	
Mujeres	182 (76,5)		1,1 (0,8-1,7)	0,57	1,2 (0,6-2,2)	0,60
IP						
Cuartil 1	106 (79,7)	0,29	1		1	
Cuartil 2	142 (72,4)		0,8 (0,4-1,5)	0,45	1,1 (0,6-2,0)	0,86
Cuartil 3	121 (75,2)		0,9 (0,5-1,7)	0,71	2,5 (1,1-5,4)	0,02
Cuartil 4	97 (72,4)		0,7 (0,4-1,5)	0,39	1,5 (0,9-2,5)	0,16
Clase social						
I,II	57 (90,5)	0,005	1		1	
IIIA	45 (86,5)		0,8 (0,3-2,4)	0,69	1,1 (0,2-5,3)	0,86
IIIB	10 (76,9)		0,5 (0,2-1,4)	0,17	1,0 (0,2-4,6)	0,95
IV, V	213 (76,1)		0,4 (0,2-1,4)	0,15	0,4 (0,1-1,4)	0,14
Estudios						
Sin estudios	47 (66,2)	<0,0005			1	
Primarios	253 (75,5)				1,2 (0,8-1,8)	0,42
Bachiller	53 (85,5)				1,6 (0,5-4,7)	0,41
Universitarios	59 (89,4)				1,6 (0,7-3,8)	0,30
Cohabitación						
Solo	56 (70,9)	0,2				
Acompañado	345 (77,9)					
Antecedentes familiares						
No	257 (71,2)	<0,0005			1	
Si	194 (87,0)				2,2 (1,0-5,1)	0,05
Screening						
No	368 (72,2)	0,001			1	
Si	97 (86,6)				1,5 (0,6-3,7)	0,37
Alcohol						
No	392 (74,1)	0,42				
Si	63 (75,9)					
Índice Charlson						
0	296 (82,0)	<0,0005			1	
1	114 (73,5)				0,7 (0,4-1,4)	0,32
>1	81 (58,7)				0,6 (0,3-1,0)	0,05
ASA						
I, II	309 (85,4)	<0,0005			1	
III	155 (64,9)				0,6 (0,4-1,1)	0,10
IV	10 (31,3)				0,1 (0,05-0,3)	<0,0005
Localización*						
Unión rectosigma	78 (81,3)	0,19			1	
Colon distal	219 (75,8)				0,5 (0,2-1,2)	0,11
Colon proximal	194 (72,1)				0,4 (0,2-1,0)	0,06
Grado de diferenciación						
Bajo grado	354 (75,3)	0,12			1	
Alto grado	85 (82,5)				1,6 (0,7-3,4)	0,26
Tipo histológico						
Adenocarcinoma	439 (75,7)	0,29				
Adenocarc mucinoso	38 (73,1)					
Carc cels anillo sello	8 (100,0)					
Otros carcinomas	3 (100,0)					
Ganglios analizados						
<12	97 (71,9)	0,21				
≥12	385 (77,2)					
Comisión de tumores						
No	180 (72,6)	0,30				
Si	282 (76,4)					
Perfil del cirujano						
General	134 (69,4)	0,07			1	
Coloproctología	323 (76,5)				1,1 (0,6-2,3)	0,68
Resección						
R0	428 (76,0)	0,62				
R1, R2	40 (72,7)					

Entre grupos de edad

El uso de quimioterapia disminuye muy significativamente con el aumento de la edad. Mientras el 91.9% de los menores de 65 reciben quimioterapia, sólo el 76.7% de aquellos entre 65 y 80 y el 26.8% de los mayores de 80 la reciben ($p < 0.0005$). El efecto total (efecto aislado de la edad tras el ajuste por el sexo y el nivel socioeconómico) se mantiene muy significativo: los menores de 65 reciben quimioterapia 3 veces más que los de 65 a 80 y 30 veces más que los mayores de 80.

También mayor comorbilidad se asocia con menor uso de quimioterapia (figura 12): según el índice de Charlson pasa de 82% en pacientes sin comorbilidades a 58.7% en aquellos con 2 o más. Hay que señalar que también para los pacientes que NO tienen comorbilidad con el aumento de la edad disminuye muy significativamente el uso de quimioterapia: en ellos la frecuencia fue del 94%, 82% y 33% en pacientes menores de 65, de 65 a 80 y mayores de 80 respectivamente ($p < 0.0005$).

Figura 12: Porcentaje de pacientes con tumores de colon en estadio III que reciben quimioterapia según edad y número de comorbilidades



La asociación permanece muy significativa ($p < 0.0005$) tras el ajuste simultáneo del resto de covariables como nivel de estudios, antecedentes familiares, comorbilidad y otras características del tumor.

Entre hombres y mujeres

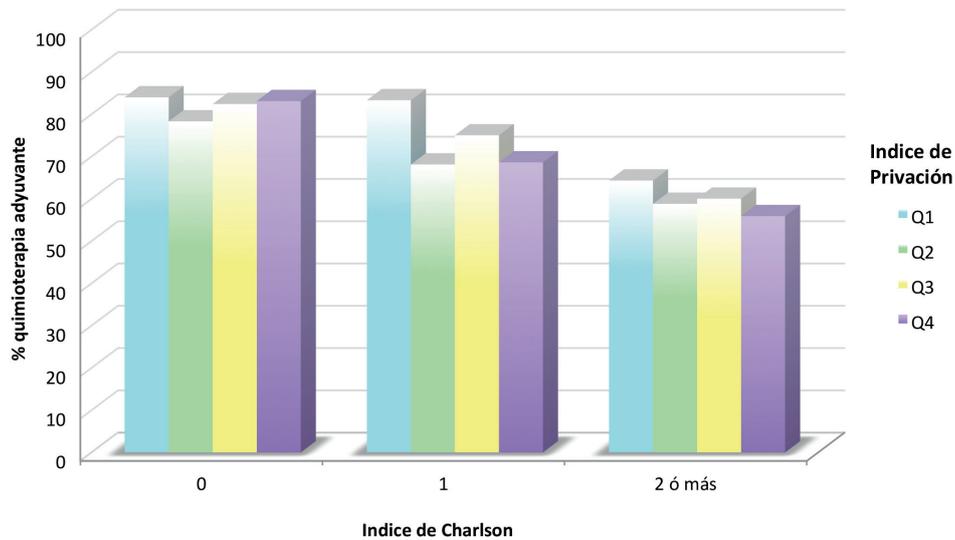
No existen diferencias entre hombres y mujeres. En los hombres un 74.3% la reciben y en las mujeres un 76.5%, $p = 0.6$. Tras el ajuste de la edad y del nivel socioeconómico la OR asociada al sexo es de 1.1 (0.8-1.7).

Entre niveles del índice de privación

Las diferencias observadas en el uso de quimioterapia según el nivel de privación del área de residencia, 79.7% en el primer cuartil frente a 72.4% en el cuartil IV (mayor privación), no alcanzan significación estadística ($p=0.3$). Tras el ajuste por edad y sexo no se observa un gradiente estadísticamente significativo.

En la figura 13 se observa que la quimioterapia disminuye con el nivel de comorbilidad pero para un mismo nivel de comorbilidad la privación no tiene un efecto estadísticamente significativo.

Figura 13: Porcentaje de pacientes con tumores de colon en estadio III que reciben quimioterapia adyuvante según el índice de privación, controlando el nivel de comorbilidad

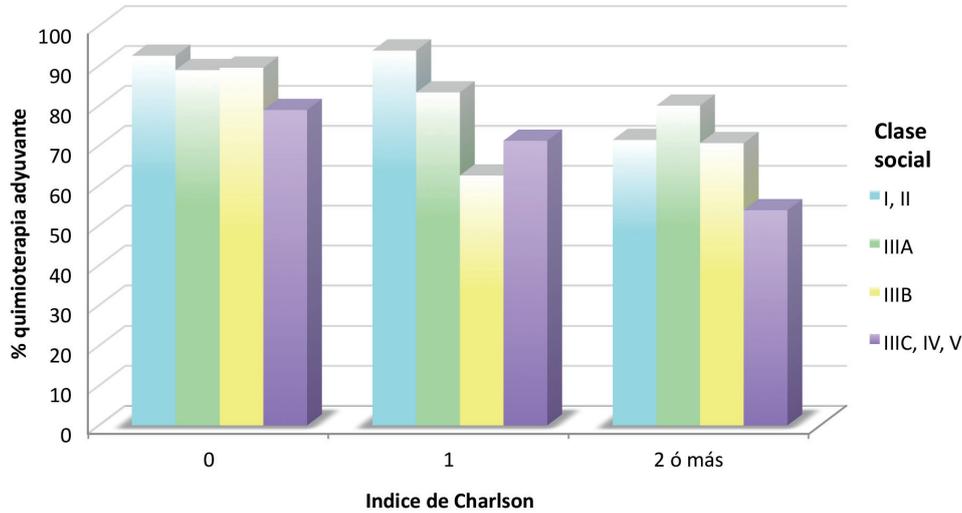


Si examinamos las OR del efecto ajustado por todas las covariables se observa mayor probabilidad de uso en los grupos de mayor privación (C3 y C4 frente a C1).

Entre clases sociales

Menor clase social se asocia con menor uso de quimioterapia adyuvante, pasando de 90.5% en CS I/II a 76.1% en las clases IV/V ($p=0.005$). En el modelo ajustado por edad y sexo se mantiene un gradiente negativo pero sin alcanzar significación estadística. Se mantienen las diferencias al estratificar por comorbilidades, $p=0.02$

Figura 14: Porcentaje de pacientes con tumores de colon en estadio III que reciben quimioterapia adyuvante según la clase social, controlando el nivel de comorbilidad



Otros predictores

Otras características también están asociadas con el tratamiento con quimioterapia aunque las diferencias son de menor magnitud que las observadas con la edad. En el análisis simultáneo de todas las covariables, además de la edad y la comorbilidad, son la presencia de antecedentes familiares y la localización recto-sigma los factores asociados a un mayor uso de tratamiento con quimioterapia.

4.9.2. Radioterapia (neo) adyuvante en tumores de recto

Un 61% de los tumores de recto en estadio II o III recibe radioterapia antes de la intervención quirúrgica. Otro 10% de pacientes recibe radioterapia tras la intervención (fuera de tabla).

En la tabla 14 se presentan la frecuencia de radioterapia preoperatoria según características del paciente y del tumor. Su uso varía con la edad: entre los menores de 65 años la cifra es del 68%, del 60% entre los de 65 a 80 y baja al 42% entre los mayores de 80, <0,0005. Frente a los menores de 65, la OR ajustada por sexo y nivel socioeconómico es de 0.7 (0.5-1.0) para los de 65 a 80 años y de 0.3 (0.2-0.6) para los mayores de 80.

Tabla 14. Análisis crudo y ajustado de la asociación de la edad, el sexo, el índice de privación y la clase social con la radioterapia preoperatoria en tumores de recto, estadios II y III.

	RADIOTERAPIA NEOADYUVANTE RECTO – ESTADIOS II, III					
	Análisis Univariado		Ajuste edad, sexo, IP,CS		Análisis Multivariado	
	N (%)	valor p	OR (IC)	valor p	OR (IC)	valor p
Edad						
< 65 años	138 (68,0)	<0,0005	1		1	
65-80 años	142 (60,4)		0,7 (0,5-1,0)	0,06	0,7 (0,6-0,9)	0,008
>80 años	27 (42,2)		0,3 (0,2-0,6)	<0,0005	0,5 (0,3-0,8)	0,003
Sexo						
Hombres	205 (60,7)	0,85	1		1	
Mujeres	102 (61,8)		1,1 (0,8-1,4)	0,5	0,8 (0,7-1,0)	0,11
IP						
Cuartil 1	50 (61,7)	0,31	1		1	
Cuartil 2	86 (54,8)		0,7 (0,4-1,3)	0,3	1,0 (0,7-1,4)	0,82
Cuartil 3	94 (61,8)		1,0 (0,6-1,7)	0,9	1,2 (0,9-1,5)	0,23
Cuartil 4	57 (65,5)		1,2 (0,6-2,4)	0,6	1,0 (0,7-1,4)	0,91
Clase social						
I,II	21 (47,7)	0,078	1		1	
IIIA	22 (52,4)		1,1 (0,6-2,4)	0,7	1,4 (0,9-2,2)	0,16
IIIB	4 (66,7)		2,4 (0,7-8,7)	0,2	1,9 (0,9-3,9)	0,10
IV, V	128 (61,0)		2,0 (0,9-4,2)	0,05	1,7 (1,2-2,4)	0,02
Estudios						
Sin estudios	31 (62,0)	0,78				
Primarios	164 (60,5)					
Bachiller	28 (65,1)					
Universitarios	25 (55,6)					
Cohabitación						
Solo	30 (60,0)	0,88				
Acompañado	217 (61,3)					
Antecedentes familiares						
No	147 (55,3)	0,005				
Si	136 (68,3)					
Screening						
No	262 (61,6)	0,30				
Si	29 (53,7)					
Alcohol						
No	264 (61,4)	0,77				
Si	32 (59,3)					
Índice Charlson						
0	179 (64,6)	0,03			1	
1	74 (60,7)				0,9 (0,7-1,3)	0,57
>1	54 (51,9)				0,9 (0,6-1,4)	0,58
ASA						
I, II	187 (63,8)	0,12			1	
III	106 (57,6)				0,9 (0,7-1,2)	0,73
IV	7 (50,0)				0,4 (0,2-1,0)	0,06
Grado de diferenciación						
Bajo grado	201 (59,5)	0,76				
Alto grado	29 (56,9)					
Tipo histológico						
Adenocarcinoma	268 (60,8)	0,29				
Adenocarc mucinoso	13 (52,0)					
Carc cels anillo sello	0 (0,0)					
Otros carcinomas	0 (0,0)					
Estadio						
II	75 (45,7)			1		
III	232 (68,4)			3,4 (1,8-6,2)	<0,0005	
Comisión de tumores						
No	84 (57,9)	0,48				
Si	205 (61,6)					
Perfil del cirujano						
General	91 (61,1)	1,0				
Coloproctología	201 (61,3)					

El número de ganglios analizados y el grado de resección no son aplicables por ser posteriores al tratamiento con radioterapia neoadyuvante.

No se observan diferencias entre hombres y mujeres. Tampoco existe un gradiente negativo en función de los indicadores socioeconómicos. En esta muestra los pacientes de clase social baja reciben radioterapia con mayor frecuencia que los de clases altas, 61% y 47.7% respectivamente. Tras el ajuste por edad y sexo: OR, IC: 2.0, 0.9-4.2.

Otros factores asociados en el análisis univariado son el estadio (más frecuente en estadio III), los antecedentes familiares (los pacientes que declaran antecedentes la reciben con más frecuencia), y la comorbilidad (a mayor índice de Charlson menor frecuencia de uso).

Después del ajuste de comorbilidades y estadio, la edad se mantiene como predictor del tratamiento con radioterapia neoadyuvante. Tomando como referencia a los menores de 65, la OR es de 0.7 y 0.5 para los de 65 a 80 y para los mayores de 80 respectivamente. No existen diferencias entre hombres y mujeres. Y se mantienen las diferencias según la clase social, con mayor probabilidad de uso para clases sociales bajas. Además de la edad y la clase social, el grado ASA y fundamentalmente el estadio influyen en el uso de radioterapia preoperatoria.

4.10. Diferencias en el grado de resección curativa en recto

En la tabla 15 se presenta el análisis univariado y multivariado de las variables asociadas a la resección curativa (R0). El resultado de la resección fue R0 en un 86.2% de los tumores rectales y 13.8% tuvieron márgenes positivos bien micro (R1) o macroscópicamente (R2). Se desconoce el dato en 41 pacientes.

RESULTADOS

Tabla 15. Análisis crudo y ajustado de la asociación de la edad, el sexo, el índice de privación y la clase social con la resección curativa en tumores de recto.

	Análisis Univariado		Ajuste edad, sexo, IP,CS		Análisis Multivariado	
	N (%)	valor p	OR (IC)	valor p	OR (IC)	valor p
Edad						
< 65 años	269 (86,2)	0,94	1		1	
65-80 años	296 (86,3)		1,0 (0,7-1,4)	0,86	1,2 (0,8-1,9)	0,32
>80 años	72 (85,7)		0,9 (0,5-1,7)	0,87	1,1 (0,5-2,3)	0,86
Sexo						
Hombres	446 (89,0)	0,002	1		1	
Mujeres	191 (80,3)		0,5 (0,3-0,8)	0,01	0,5 (0,3-0,9)	0,03
IP						
Cuartil 1	106 (89,8)	0,05	1		1	
Cuartil 2	198 (88,0)	0,43	0,9 (0,5-1,9)	0,86	0,7 (0,3-2,1)	0,58
Cuartil 3	178 (81,3)		0,5 (0,3-0,9)	0,03	0,4 (0,1-1,1)	0,08
Cuartil 4	121 (89,6)		1,0 (0,4-2,4)	0,97	1,2 (0,3-4,2)	0,80
Clase social						
I,II	60 (92,3)	0,21	1		1	
IIIA	48 (90,6)		0,9 (0,3-2,7)	0,85	0,8 (0,1-7,2)	0,83
IIIB	8 (100,0)		0,7 (0,2-2,3)	0,59	0,4 (0,05-2,8)	0,35
IIIC, IV, V	276 (87,3)		0,5 (0,2-1,4)	0,18	0,3 (0,1-1,5)	0,15
Estudios						
Sin estudios	56 (81,2)	0,21				
Primarios	341 (86,8)					
Bachiller	62 (86,1)					
Universitarios	60 (90,9)					
Antecedentes familiares						
No	338 (86,0)	0,82				
Si	251 (86,9)					
Screening						
No	515 (85,7)	0,03			1	
Si	90 (93,8)				1,7 (0,6-5,1)	0,34
Alcohol						
No	532 (86,4)	0,87				
Si	78 (85,7)					
Índice Charlson						
0	349 (86,0)	0,64				
1	158 (89,3)					
>1	130 (83,3)					
ASA						
I, II	375 (87,0)	0,06			1	
III	235 (86,7)	0,32			0,9 (0,5-1,7)	0,9
IV	16 (69,6)				0,2 (0,07-0,6)	0,004
Urgencia						
No	633 (86,6)	0,01			1	
Si	4 (50,0)				0,2 (0,02-2,0)	0,17
Grado de diferenciación						
Bajo grado	444 (87,9)	0,20				
Alto grado	62 (82,7)					
Tipo histológico						
Adenocarcinoma	581 (87,4)	0,02			1	
Adenocarc mucinoso	18 (72,0)				0,3 (0,1-0,9)	0,03
Carc cels anillo sello	38 (77,6) ^a				0,9 (0,2-4,5) ^a	0,95 ^a
Otros carcinomas						
Estadio						
I	135 (96,4)	<0,0005			1	
II	147 (91,9)				0,4 (0,2-0,7)	0,006
III	260 (82,3)				0,2 (0,1-0,4)	<0,0005
IV	35 (68,6)				0,1 (0,02-0,1)	<0,0005
Comisión de tumores						
No	166 (86,0)	0,90				
Si	448 (86,5)					
Perfil del cirujano						
General	146 (80,2)	0,01			1	
Coloproctología	464 (88,5)				1,8 (0,9-3,6)	0,07
Radioterapia neoadyuvante						
No	302 (87,0)	0,59				
Si	335 (85,5)					

^a Se agrupan categorías 3 y 4 (carc cels anillo sello + otros carcinomas)

En el análisis univariado se observan diferencias significativas entre hombres y mujeres, 89.0% y 80.3% respectivamente, $p < 0.002$. Estas diferencias se mantienen al ajustar por edad y nivel socioeconómico, los hombres tienen cerca de 2 veces más probabilidades de conseguir una resección curativa que las mujeres (OR e IC, M/H=0.5, 0.3-0.8; $p=0.01$). Al controlar el efecto de la comorbilidad (no se presenta en tabla) las diferencias se mantienen (Valor P Mantel-Haenszel=0.001): en pacientes sin comorbilidades las diferencias van del 89% al 80% y en pacientes con 2 o más comorbilidades estas diferencias se acentúan, 88% y 64% de R0 en hombres y mujeres respectivamente. Los resultados son similares al controlar el grado ASA (Valor P Mantel-Haenszel = 0.001). Para grado ASA I,II: 89% versus 82% en hombres y mujeres respectivamente; ASA III: 90% versus 77%; y 75% versus 57% en pacientes con grado ASA IV. También al limitar el análisis a los mayores de 80 años vemos que en los hombres se alcanzan tasas de R0 del 95% mientras que en las mujeres baja al 71%, $p < 0.005$.

No se observan diferencias entre grupos de edad.

No existe una tendencia lineal en la probabilidad de resección R0 según el nivel de privación del área, aunque el cuartil 3 de privación tiene menor tasa de resección radical que el resto. Con respecto a la clase social individual se observa un gradiente social negativo aunque sin diferencias estadísticamente significativas.

Otras variables con asociación estadísticamente significativa son: el estadio, con un 96, 92, 82 y 69% de cirugías R0 en estadios I, II, III, y IV respectivamente; el tipo histológico; el screening; y el perfil del cirujano: 88.5% de resecciones R0 en especialistas en coloproctología frente al 80% en cirujanos generales. En el análisis ajustado todas las anteriores se mantienen significativas. Las intervenciones realizadas por un especialista se asocian a casi 2 veces más probabilidades de alcanzar una resección curativa que las realizadas por no especialistas. (OR, IC: 1.9, 1.0-3.6; $p=0.07$).

Capítulo 5

Discusión

5.1. Principales hallazgos

En esta tesis se han evaluado la mortalidad y diferentes aspectos del proceso asistencial de una cohorte de pacientes intervenidos por cáncer colorrectal en una muestra recogida en 22 hospitales españoles. Los objetivos y principales hallazgos encontrados en esta tesis son los siguientes:

En el primer objetivo se han evaluado las desigualdades en la mortalidad a los 3 años de la intervención entre diferentes grupos de edad, sexo, índice de privación y clase social. En el segundo objetivo se ha examinado si la frecuencia y severidad de las comorbilidades y el estadio tumoral median en el camino causal de la edad y del nivel socioeconómico sobre la mortalidad. En el tercero, cuarto y quinto se han analizado las desigualdades en el estadio tumoral, en la radioterapia y quimioterapia administradas y en el grado de resección quirúrgica alcanzado.

En resumen, los principales hallazgos han sido: 1) En cuanto a la mortalidad, aumenta con la edad y las diferencias entre mayores y jóvenes se producen también en pacientes sin comorbilidad; no existen diferencias entre hombres y mujeres; y aumenta a medida que disminuye el nivel socioeconómico. 2) En cuanto al efecto

mediador de la comorbilidad y del estadio tumoral hemos demostrado que el efecto que la edad y la privación tienen sobre la mortalidad está mediado por una mayor comorbilidad en mayores y en áreas de mayor privación. 3) En cuanto a las diferencias en el estadio tumoral hemos observado que los pacientes menores de 65 años tienen más riesgo de debutar en estadios avanzados; que los estadios diseminados son más frecuentes en hombres, excepto en pacientes procedentes de programas de screening entre los que se observa un mayor riesgo en mujeres; y que el diagnóstico con enfermedad diseminada aumenta a medida que aumenta la privación del área de residencia. 4) El uso de tratamientos adyuvantes disminuye drásticamente con la edad y esto se produce también en pacientes sin comorbilidad, no varía entre hombres y mujeres, y la administración de quimioterapia es menor en los pacientes de clase social baja. Y 5) Por último, en nuestro estudio observamos que la edad no influye en la consecución de una resección radical, que existen diferencias significativas entre hombres y mujeres, con mayores tasas alcanzadas en hombres, y que existen diferencias entre pacientes en función del nivel de privación de su área de residencia.

5.2. Desigualdades en la mortalidad

Diferencias entre grupos de edad

Nuestros resultados confirman que la mortalidad aumenta con la edad y esto ocurre independientemente de las comorbilidades. También hemos demostrado que el efecto que la edad tiene sobre la mortalidad está mediado parcialmente por la comorbilidad y que el estadio debilita el impacto que el aumento de la edad tiene sobre la mortalidad. Estos efectos indirectos explican sólo una quinta parte del efecto total de la edad sobre la mortalidad.

Múltiples estudios evidencian la influencia de la edad en la supervivencia global y especialmente en la no relacionada^{24;25;30;33;98;124} pero no hay consenso sobre su asociación con la supervivencia específica^{23;30}. Otros demuestran que en pacientes sometidos a cirugía electiva y estadios localizados, el aumento de la edad influye en la mortalidad no relacionada y en la específica pero con mayor impacto en la primera^{23;125}. Grandes estudios poblacionales han sugerido que en pacientes mayores se dan muchas muertes no relacionadas con el cáncer pero la mortalidad específica es similar entre diferentes grupos de edad.

Otros estudios muestran también que después del ajuste de las comorbilidades permanecen grandes diferencias residuales³⁰. Se han sugerido deficiencias del índice de Charlson para capturar toda la información sobre la comorbilidad indicando problemas a la hora de medir la severidad de la comorbilidad, o limitaciones por no incluir el estado funcional. En este sentido nuestro trabajo podría paliar estas limitaciones al incluir el ASA como medida de la severidad de las comorbilidades. Se propone la valoración geriátrica integral para conseguir una identificación adecuada de los pacientes con comorbilidades pero que puedan beneficiarse y tolerar tratamientos agresivos⁴⁷.

Otro de los factores a tener en cuenta a la hora de analizar las desigualdades en la mortalidad entre mayores y jóvenes es el estadio. Según nuestro estudio los pacientes menores de 65 años tienen más riesgo de estadios avanzados y el análisis de mediación muestra que el estadio es un mediador entre la edad y la mortalidad. Es decir, tener menos de 65 años tiene un impacto negativo en la mortalidad global y este efecto está mediado por el estadio. Muchos autores encuentran en jóvenes estadios más avanzados y tumores más indiferenciados. Algunos de ellos constatan además que la mortalidad específica disminuye con el avance de la edad³⁹. Otros encuentran que la edad joven no tiene impacto en la supervivencia específica ni en la no relacionada²³. En nuestro estudio sólo hemos analizado la mortalidad global.

Las guías clínicas recomiendan quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de colon en estadio III, mientras que la radioterapia se recomienda en estadios II y III de cáncer rectal. Tanto la radioterapia preoperatoria en recto como la quimioterapia adyuvante en colon han disminuido muy significativamente con la edad. Y ambos han resultado factores predictores de mortalidad. Ello parece indicar que un menor acceso a tratamientos oncológicos sea otra de las causas de una mayor mortalidad en mayores. Hubiera sido interesante examinar el efecto mediador de estos en la mortalidad pero técnicamente no ha sido posible debido a que la macro utilizada no permite incluir variables mediadoras dicotómicas en el análisis. Este modelo de mediación es básico pero es una muestra de la aportación del análisis de mediación en la explicación de los caminos causales de las desigualdades en cáncer.

Otro factor asociado a la mortalidad global que varía entre diferentes grupos de edad, pero no analizado en nuestro trabajo, son las complicaciones y su severidad³⁴. En recto²⁴, ha quedado demostrado que la morbilidad postoperatoria en los mayores

no es significativamente superior a la de los jóvenes aunque sí su severidad. Otras complicaciones como la fuga anastomótica también son similares en diferentes grupos de edad pero son más severas en mayores. La supervivencia fue similar a la de los jóvenes en pacientes que sobrevivieron el primer año.

Tampoco hemos analizado la posible toxicidad y mortalidad derivada de las terapias adyuvantes. Algunos trabajos recientes indican que los efectos adversos relacionados con los tratamientos no revelan un perfil de toxicidad diferente en pacientes mayores^{126;127}. Más antiguos señalaban lo contrario³⁰.

No ha habido diferencias en la probabilidad de alcanzar una resección curativa. Esto ha sido también observado en otros estudios²⁵ en los que muestran también que las comorbilidades no influyen en la tasa de resección. Aquí es necesario comentar la existencia de un posible sesgo de selección derivado de que todos los individuos participantes eran candidatos a intervención quirúrgica y por tanto los mayores seleccionados podrían presentar factores pronóstico más favorables. De hecho hemos observado en los pacientes mayores mayor frecuencia de estadios localizados.

Otro de los factores que hemos encontrado asociado con la mortalidad es la demora en el diagnóstico. Al igual que lo descrito recientemente en nuestro país¹²⁸ el sentido observado ha sido de peor supervivencia con demoras cortas. La demora hasta el diagnóstico del tumor no ha variado con la edad, sin embargo sí se han observado diferencias en la demora entre el diagnóstico y el primer tratamiento, que realmente coincide con el momento en que se establece el estadio patológico, con mayores demoras para los pacientes muy mayores. Hemos encontrado un efecto en U similar a lo descrito por otros autores¹²⁹, donde los pacientes con síntomas 'alarmantes' y demoras muy cortas presentan una alta mortalidad, en demoras intermedias disminuye la mortalidad y posteriormente vuelve a aumentar para pacientes con demoras prolongadas. Efectos confusores de la agresividad del tumor pueden explicar la observación de un aumento de mortalidad con demoras cortas. Pero esto no explica el aumento de mortalidad observado en pacientes con demoras largas, evidenciando la hipótesis de que demoras prolongadas pueden afectar negativamente a la supervivencia¹³⁰.

En el análisis multivariado de la mortalidad, la demora no ha resultado asociada significativamente. Aquí también hay consenso con otros estudios. La revisión sistemática de Ramos et al sugiere una falta de asociación entre la demora y la supervivencia en el cáncer colorrectal¹³¹ cuando se analizan tumores de colon y de recto conjuntamente, pero al separar ambas localizaciones se observa que la OR en colon es de 0.86 y en recto de 1.96, ambos sin alcanzar significación estadística¹³². En Suecia, tampoco encuentra asociación en cáncer de colon, pero sí en recto con una HR de 1.69 para aquellos pacientes con demoras terapéuticas superiores a 60 días, pero este aumento de riesgo significativo desaparece al controlar por el estadio. Sugieren que el estadio debería ser tratado como una variable intermedia en el camino causal entre la demora y la supervivencia y por consiguiente no debería incluirse como variable de ajuste¹³³.

Otro de los factores pronóstico que varían muy significativamente con la edad ha sido la cirugía laparoscópica que pasa de un 63% en jóvenes a un 49% en mayores de 80. Sin embargo, no se observan diferencias en otros indicadores de proceso como el perfil del cirujano o la participación de la comisión de tumores.

Diferencias entre hombres y mujeres

No hemos encontrado diferencias en la supervivencia entre hombres y mujeres, 84.8 y 85.9 respectivamente a los 3 años de la intervención. El efecto del sexo no es significativo y esto se mantiene para todos los grupos de edad y niveles socioeconómicos.

Hay evidencias que sugieren que la supervivencia no varía sustancialmente entre hombres y mujeres, aproximadamente un 2%¹³⁴. Otros indican que la supervivencia al año es mayor en mujeres jóvenes y de mediana edad y las diferencias desaparecen en mujeres mayores, incluso es superior en hombres^{20;35}. La supervivencia condicionada a haber sobrevivido 1 año también es mayor en mujeres jóvenes pero pasa a ser inferior en los mayores de 70, indicando que en mujeres mayores la enfermedad se controla peor que en los hombres.

Revisiones de la base de datos SEER³⁰ de pacientes tratados no evidencian diferencias. Recientemente en pacientes sometidos a intervención quirúrgica observan que sin tener en cuenta otros factores pronóstico no hay diferencias en la supervivencia específica pero después del ajuste de características del paciente,

estadios y tratamientos, la supervivencia es claramente superior en hombres, tanto en colon como en recto. Esta diferencia entre los análisis univariado y multivariado es atribuida a que las mujeres son mayores, presentan con más frecuencia una cirugía de urgencia y menor uso de terapias agresivas en pacientes de enfermedad avanzada. Los autores concluyen que a pesar de la ventaja en supervivencia específica de las mujeres, existen marcadas desigualdades derivadas de tasas de screening y terapias agresivas menos frecuentes en mujeres que en hombres⁵⁴. Resultados similares observan en Reino Unido^{55;56}. Un efecto similar se evidencia con la mortalidad postoperatoria^{20;30;35}.

En Suecia evidencian que el riesgo de mortalidad en pacientes intervenidos es menor en mujeres en todos los grupos de edad. Las diferencias son debidas fundamentalmente al aumento de mortalidad cardiovascular en hombres y especialmente en sujetos irradiados⁵⁸.

Resumiendo, a igual manejo clínico la supervivencia específica a largo plazo es superior en mujeres. Sin embargo, amplios estudios poblacionales no ajustados no observan diferencias en supervivencia relativa a partir de los 65 años y esto sugiere la existencia de desigualdades en el acceso a cuidados en mujeres mayores.

En nuestro estudio tampoco hemos encontrado desigualdades en los tratamientos adyuvantes. A este respecto las evidencias varían, hay autores que no encuentran diferencias^{30;54;78}, mientras otros demuestran más uso en hombres^{56;58;69;73}. No obstante, pese a la mayor toxicidad en mujeres, la tasa de respuesta y el efecto en la supervivencia es similar. Por otro lado, nosotros no hemos objetivado diferencias que sugieran un manejo clínico desfavorable en las mujeres: la especialización del cirujano en coloproctología y otros indicadores del proceso resultaron más favorables en las mujeres: menor demora entre el diagnóstico y el primer tratamiento, menos lista de espera quirúrgica, y menor tiempo de estancia. Estos hallazgos son asociaciones que no están ajustadas por factores pronóstico y habrá que examinarlos más detenidamente.

Nosotros hemos encontrado diferencias en el estadio, con mayor riesgo de estadios avanzados para los hombres. Sin embargo, la tasa de resecciones curativas es significativamente inferior en mujeres. Además en los hombres hemos observado más hábitos de riesgo y más comorbilidades, pero no existen diferencias significativas en

la mortalidad postoperatoria a diferencia de otros autores en los que esta es superior en hombres, y principalmente por una mayor mortalidad cardiovascular.

A pesar de no encontrarse diferencias significativas observamos que, sin ajustar, la OR de hombres frente a mujeres es 0.9 y ajustado por otros factores pronósticos, la OR pasa a 1.16. La existencia de factores pronóstico adversos en hombres, como hábitos, comorbilidad y estadios más avanzados, conllevan a plantearse que la ausencia de diferencias pudiera deberse a un menor acceso a tratamientos adyuvantes en las mujeres. Sin embargo, nosotros no hemos observado diferencias en terapias adyuvantes ni en otros indicadores del proceso. Otro factor descrito en la literatura y que ha mostrado diferencias en nuestro estudio es la cohabitación. La mujeres viven solas con más frecuencia pero este factor no se ha asociado al uso de tratamientos en nuestra muestra.

Diferencias según nivel socioeconómico

En nuestro estudio hemos constatado que la supervivencia global es mayor en los pacientes de nivel socioeconómico alto frente al nivel socioeconómico bajo. El efecto del nivel socioeconómico es muy significativo independientemente de la edad y el sexo. Existe sobrada evidencia de desigualdades según el nivel socioeconómico en países con diferentes sistemas sanitarios. La magnitud de estas desigualdades ronda el 5-10%⁸⁹.

De acuerdo con otros autores los pacientes de áreas más deprimidas presentan comorbilidades más severas⁹⁹ y tienen mayor riesgo de estadios avanzados^{12;61;62}. En cuanto a la resección radical y al uso de quimioterapia adyuvante se observa un gradiente social negativo, es decir, su frecuencia disminuye cuanto menor es la clase social aunque estas diferencias no alcanzan significación estadística. Problemas de potencia estadística impiden alcanzar resultados concluyentes. Los resultados del análisis de mediación nos indican que todo el efecto que la privación tiene sobre la mortalidad está mediado por una mayor presencia y severidad de las comorbilidades en áreas deprimidas. Sin embargo, las diferencias en el estadio no explican las diferencias observadas en la mortalidad. Estos resultados son consistentes con recientes hallazgos en cohortes de países nórdicos y en Reino Unido^{96;101-103;125} donde atribuyen las desigualdades a las comorbilidades y en menor medida a los hábitos de vida.

No hay consenso sobre la contribución del estadio. Hay múltiples estudios tanto de base poblacional como hospitalarios que muestran que las diferencias de mortalidad entre niveles socioeconómicos no son explicadas por diferencias en el estadio^{95;96;98;99}. Estos se han llevado a cabo en Inglaterra y Dinamarca. En la revisión de Aarts⁸⁹ encuentran un estudio en el que el estadio al diagnóstico explica parte de las diferencias en supervivencia.

Otros autores no encuentran que las diferencias en resecciones curativas expliquen las diferencias en mortalidad^{96;98;135;136}.

En cuanto a los tratamientos (neo) adyuvantes hemos observado un gradiente social negativo según la clase social en la administración de quimioterapia. No hemos realizado un análisis de mediación para valorar el posible efecto indirecto mediado por la quimioterapia porque técnicamente este análisis de mediación no permite incluir mediadores dicotómicos. Otros autores que analizan supervivencia global, a partir de análisis multivariados con inclusión sucesiva de potenciales mediadores, tampoco observan una atenuación significativa del efecto tras la inclusión de los tratamientos⁹⁶. El efecto del tratamiento en el control de la enfermedad es más evidente cuando se analiza la supervivencia específica y se cuenta con más tiempo de seguimiento.

Nosotros analizamos sólo la mortalidad por todas las causas y no la supervivencia específica. Hay autores que sugieren que la privación se asocia a la supervivencia no relacionada con el cáncer pero no a la supervivencia específica²³. En Reino Unido^{98;99;125}, se ha evidenciado un efecto significativo tanto sobre la supervivencia global como sobre la específica. Writley et al. demuestran una fuerte relación de la privación con la mortalidad por todas las causas que es atribuida parcialmente a las comorbilidades y un efecto más débil sobre la mortalidad por cáncer colorrectal. También hay evidencias que demuestran que una vez excluida la mortalidad postoperatoria desaparecen las desigualdades por nivel de privación¹³⁷.

En España no existe un índice de privación validado para todo el país. Nosotros hemos creado uno para las provincias participantes en el estudio y es posible que no recoja todo el espectro socioeconómico existente. Por consiguiente, las diferencias entre niveles de privación pueden ser menores que las existentes en el conjunto de la población (podría ser que lo que nosotros hemos clasificado como C4 no se corresponda con un C4 real en el conjunto de España). Por tanto, podríamos estar infraestimando el efecto de la privación.

Son muy escasos los estudios que utilizan como indicador socioeconómico la clase social medida a partir de la ocupación. Los que analizan nivel socioeconómico individual utilizan principalmente nivel de educación, nivel de ingresos, o tamaño de la vivienda^{96;101-104}. Egeberg utiliza una clasificación basada en la clase social creativa¹⁰³. Uno de los pocos estudios que analiza la clase social según la ocupación es el de Eloranta, en Suecia¹⁰⁵. Consistentemente con nuestros hallazgos evidencian menor probabilidad de curación en los granjeros, seguidos por los autónomos. En nuestra muestra, los trabajadores por cuenta propia, clase IIIB, a pesar de ser un grupo poco numeroso lo hemos analizado como grupo independiente por presentar factores pronóstico y resultados especialmente desfavorables y peores que el resto de pacientes de la clase social III. Se trata de un grupo con 80% de mayores de 65 años, más comorbilidades y más severas, y tras el ajuste de la edad y el sexo es el grupo que mayor riesgo de mortalidad presenta. Señalar que esto se observa sólo en los mayores de 80 años, sin embargo en grupos más jóvenes la supervivencia es igual o mayor que la observada en otras clases sociales. Una posible explicación puede ser un menor poder adquisitivo por ausencia de pensión, incluso falta de cobertura sanitaria.

No hemos encontrado estudios que analicen las posibles causas que expliquen las diferencias de supervivencia entre diferentes clases sociales. Podemos decir que en nuestro estudio la clase social no influye en el estadio, que los trabajadores manuales tienen mayor frecuencia de intervenciones urgentes, también se observa un gradiente social con la probabilidad de resección curativa en el sentido de que las clases sociales desfavorecidas presentan más riesgo de no alcanzar una resección radical, y por último, los resultados no son claros en cuanto a las terapias adyuvantes, aunque no se alcanzan diferencias significativas parece existir un gradiente social negativo en el uso de quimioterapia. El análisis de mediación nos indica que existe un fuerte efecto de la clase social sobre la mortalidad pero no está mediado ni por las comorbilidades ni por el estadio. Problemas técnicos anteriormente mencionados han impedido examinar el efecto indirecto de la clase social sobre la mortalidad mediado por los tratamientos. Es necesario seguir investigando las causas que median el efecto que las clases sociales desfavorecidas tienen sobre la mortalidad. Además, el efecto de los tratamientos debería de medirse sobre la supervivencia

específica y con un seguimiento a mayor largo plazo que el del trabajo actual.

5.3. Desigualdades en el estadio tumoral

Diferencias entre grupos de edad

Hemos observado que, independientemente del sexo y del nivel socioeconómico, los pacientes menores de 65 años tienen más riesgo de debutar en estadios avanzados. Estas diferencias son mayores en el caso de estadios diseminados. Encontramos que en los menores de 65 años la probabilidad de diagnóstico con enfermedad diseminada es casi el doble que para mayores de 65. Otros estudios evidencian hallazgos similares^{62,28,37,38,138}. Apoyando esta asociación encontramos que en nuestra muestra los jóvenes tienen con más frecuencia tumores indiferenciados y tumores de recto y recto-sigma.

También hemos observado que en nuestro estudio en el caso de los pacientes diagnosticados en programas de cribado poblacional u oportunista las diferencias desaparecen. Esto podría ser coherente con la hipótesis planteada por algunos autores sobre la existencia de mayores demoras en las pruebas diagnósticas de pacientes jóvenes, quizás porque los médicos no sospechan en ellos enfermedad maligna^{39,40}. En esta muestra el intervalo entre la primera sospecha de enfermedad y el diagnóstico ha sido de 33 días en jóvenes y 31 en los mayores aunque sin diferencias estadísticamente significativas.

Diversas publicaciones encuentran en los jóvenes estadios más avanzados^{28,39} y mayor proporción de T4²⁶. Una de las razones planteadas es que entre los mayores es superior el número de casos en los que el tamaño no ha podido ser determinado pudiendo enmascarar tumores grandes que con frecuencia están peor estadiados²⁶. Dado que en nuestra muestra todos son pacientes intervenidos es difícil valorarlo pues no conocemos la tasa de resección quirúrgica en cada grupo de edad. Otros describen hallazgos en los que la asociación va en sentido contrario y señalan una relación lineal y directamente proporcional entre el grupo de edad y el estadio^{22,32,37}. A favor de tal asociación se presenta el dato de que alrededor de un 40% de los

mayores se presentan con obstrucción o perforación. En nuestro estudio no encontramos tales diferencias y la proporción de diagnósticos agravantes es del 6.4, 7.4 y 6.7% en los tres grupos de edad estudiados. También en los muy ancianos es mayor la frecuencia de intervenciones urgentes o emergentes.

Además, hemos constatado que el efecto de la edad en el estadio es mayor en grupos de mayor privación con diferencias de hasta un 10% más de estadios avanzados en jóvenes que en mayores de 65. En nuestro estudio también observamos que la demora aumenta con la privación. Cabría pensar que las demoras en el diagnóstico existentes en los jóvenes se acentúan en áreas con menos recursos. Hay evidencias de que los pacientes con bajo nivel socioeconómico participan con menos frecuencia en programas de cribado¹² pero en nuestro caso no parece ser un factor determinante porque por un lado en la época del reclutamiento el screening de cáncer colorrectal en España estaba muy poco implantado y por otro tampoco hemos observado diferencias en la frecuencia de cribados (incluidos los oportunistas) en función del nivel socioeconómico.

Otra de las explicaciones a favor de una mayor frecuencia de estadios avanzados en los jóvenes es una disminución del número de ganglios en mayores por una menor respuesta inmune. Consistentemente con otros autores^{39,43-45} también en nuestra muestra encontramos que el número de ganglios analizados disminuye con la edad. Una de las razones dadas por los autores para explicar un menor número de ganglios linfáticos resecaado en personas mayores es una disminución de la inmunocompetencia y por tanto menor número de ganglios linfáticos. Con la edad los nódulos linfáticos tienden a involucionar y transformarse en grasa lo que dificulta la labor de los patólogos en personas mayores. Esto puede sugerir que resecaar más nódulos linfáticos no necesariamente produce mejores resultados sino que los resultados son mejores en personas con mayor densidad de ganglios linfáticos. Pero las verdaderas razones son desconocidas⁴⁷.

Diferencias entre hombres y mujeres

Entre pacientes diagnosticados por síntomas, los hombres han presentado mayor riesgo de estadio diseminado. En coherencia con este resultado también se ha observado en hombres mayor prevalencia de consumo elevado de alcohol que a su vez se ha asociado muy significativamente con estadios avanzados. Tampoco presentan diferencias en la demora diagnóstica pero sí han mostrado mayor demora entre el diagnóstico y el primer tratamiento. Esto es consistente con lo descrito por otros autores^{62,124}.

Sin embargo, entre los pacientes diagnosticados en programas de cribado, poblacionales u oportunistas, el efecto se invierte y son las mujeres las que presentan más estadios diseminados. Este hallazgo también está descrito previamente⁶⁷. Existen evidencias que han concluido que tanto el valor predictivo positivo como la sensibilidad del test de sangre en heces es superior en hombres que en mujeres^{64,125,139,140}. También está descrito que el consumo de aspirina está asociado a mayor rendimiento del test de sangre en heces¹⁴¹ y dado que en nuestra muestra los hombres han presentado mayor comorbilidad podría suponer un mayor consumo de anticoagulantes y antiagregantes y mayor sensibilidad en hombres. Por otro lado en mujeres hay mayor frecuencia de neoplasias planas, a diferencia de los hombres que son tipo pólipo y más fácilmente detectables⁶⁷.

Hay que señalar que los trabajos que describen un estadio más desfavorable en hombres están realizados en pacientes intervenidos mientras que en estudios poblacionales, u hospitalarios en los que se incluyen todos los pacientes hayan sido operados o no, parece que la evidencia se inclina por un mayor riesgo de estadio avanzado en las mujeres.

Diferencias según el nivel socioeconómico

Hemos encontrado un gradiente social negativo con mayor riesgo de estadio diseminado a medida que aumenta la privación del área. Tras controlar hábitos, comorbilidades y localización tumoral el efecto permanece. Entre individuos diagnosticados en cribado este efecto desaparece, pero no existen diferencias en la proporción de pacientes diagnosticados por screening entre los diferentes niveles socioeconómicos.

Revisiones, tanto en Europa como en Estados Unidos^{12;62;65;110}, sobre la influencia del nivel socioeconómico en el estadio evidencian que los pacientes que residen en áreas de mayor privación presentan estadios más avanzados. En California describen un claro gradiente social, con OR entre 1.08 y 1.5 entre el quintil más deprimido y el resto de quintiles. Otros, en Reino Unido y Australia, no encuentran diferencias^{95;98}.

Tampoco parece que intervenga la demora diagnóstica. En nuestro trabajo no existe asociación entre la demora y el estadio de la enfermedad. Además hay que señalar que tampoco hemos observado diferencias en la demora diagnóstica entre diferentes niveles de privación. Si existen demoras más prolongadas en áreas de mayor privación en el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el primer tratamiento.

Otro de los factores asociados con mayor riesgo de estadio avanzado ha sido el consumo de alcohol y también hemos observado mayor frecuencia de alcoholismo a medida que aumenta la privación.

Otra de las hipótesis estaba basada en un aumento de la comorbilidad, lo que supondría enmascaramiento de los síntomas y demoras más prolongadas. En nuestro estudio la privación se ha asociado a la comorbilidad, sin embargo, nuestros hallazgos van en el sentido de a mayor comorbilidad menor riesgo de estadios avanzados, tanto regional como diseminado. Varios estudios han evidenciado mayor prevalencia de comorbilidad en pacientes diagnosticados en estadios precoces¹⁴². Señalan que la asociación entre comorbilidad y diagnóstico precoz parece depender de la patología coexistente específica. Este dato no se ha evaluado en el presente trabajo.

En cuanto a la influencia de la clase social sobre el estadio tumoral, en nuestro estudio no observamos ningún efecto significativo. En nuestro estudio hemos observado alguna demora en el tiempo de tratamiento en clases sociales bajas, aunque tal y como se ha descrito previamente en nuestro trabajo la demora no se ha asociado a estadios avanzados. Tampoco hay diferencias en la localización y características biológicas de los tumores entre las diferentes clases sociales. El hecho de encontrar un gradiente social negativo en el caso del índice de privación del área pero no según la clase social individual podría indicar que estén actuando factores sociales ligados al área más que factores individuales. Los estilos de vida y comportamientos tienen más influencia en los indicadores ecológicos a diferencia de factores biológicos/genéticos que se asocian más con indicadores socioeconómicos individuales⁸⁷.

5.4. Desigualdades en los tratamientos (neo) adyuvantes

Diferencias por grupos de edad

En nuestra cohorte, tratada entre 2011 y 2013, observamos que el 70% de los tumores de colon en estadio III reciben tratamiento con quimioterapia, sin embargo el uso disminuye drásticamente con la edad. Entre los menores de 65 reciben quimioterapia un 92% de los pacientes, entre los de 65 a 80 la reciben el 77% y su uso baja al 27% entre los mayores de 80. A finales de los 90 y a partir de datos poblacionales las cifras observadas rondaban el 47% en Europa y el 56% en Estados Unidos⁷⁸. Estudios más recientes cifran el uso de quimioterapia en un 50% entre los mayores de 75 años y un 87% entre los menores⁴⁹. En España, en la Comunidad de Madrid, con datos procedentes del registro de tumores de la Comunidad observan que la quimioterapia pasa de 61 a 27% en menores y mayores de 75 años respectivamente¹⁴³.

Un cuarto de los pacientes entre 65 y 80 años no reciben tratamiento con quimioterapia. En algunos pacientes puede ser debido a una mayor comorbilidad, sin embargo, hemos observado que el efecto persiste incluso entre los pacientes sin comorbilidades y controlando otras variables relevantes en la indicación de la quimioterapia como la histología, sublocalización tumoral en el intestino, o el resultado de la cirugía (R, grado de resección). También hemos observado en nuestra muestra que variables como las comorbilidades, hábitos como el alcoholismo, características biológicas del tumor, incluso el grado de resección, tienen menor influencia que la edad en la decisión de tratar o no. Las revisiones sobre el tema de Hodgson en 2001³⁰ y otras posteriores¹⁷ también demuestran un menor uso en los mayores incluso tras el ajuste de las comorbilidades, y otras variables clínicas relevantes.

Entre los pacientes tratados, los mayores reciben esquemas con oxaliplatino (mayor toxicidad) con menos frecuencia que los jóvenes y también interrumpen el tratamiento más frecuentemente. No está claro si los mayores tienen mayor toxicidad o no. Hay evidencias que sugieren que la incidencia de efectos adversos es menor en los mayores de 75 que en el resto de grupos de edad^{49;144}, o que sólo existe un modesto aumento de la toxicidad con la edad¹⁴⁵. También hay otros que sugieren mayor toxicidad en los mayores³⁰. En el CARESS se han recogido los efectos adversos pero no han sido analizados en el presente trabajo.

Algunos autores¹⁴⁶ demuestran que en muchos de los casos las razones de no administración de quimioterapia son de tipo no médico, como dificultades en el acceso a centros de tratamiento, actitudes de los médicos o preferencias de los pacientes. Cuando estos son preguntados, los mayores desean recibir tratamiento con la misma frecuencia que los jóvenes pero están menos dispuestos a aceptar toxicidad a cambio de una mayor supervivencia¹⁴⁶. Hay autores que constatan que el rechazo por el propio paciente es más frecuente en los mayores^{147;148}.

Consistente con este hallazgo encontramos en nuestro estudio que las diferencias según el nivel de estudios son grandes. Tras el ajuste del resto de variables se pierde la significación estadística aunque se mantiene un gradiente positivo con el nivel de estudios alcanzado. También hemos observado que los antecedentes familiares se asocian muy significativamente y este efecto se ha mantenido controlando otras características clínicas del tumor y del paciente. Tras estos hallazgos podrían estar las preferencias y opiniones de los propios pacientes, factor bien evidenciado en la literatura¹⁴⁹.

Según algunos autores la opinión y actitud de los médicos puede explicar la baja utilización de la quimioterapia adyuvante¹⁴⁹. Los médicos perciben que la corta esperanza de vida puede limitar los beneficios de la quimioterapia, sin embargo en nuestro estudio la supervivencia a 3 años fue del 71% para los mayores de 80 años y la esperanza de vida en España es de 7.5 años en hombres y 9 años en mujeres.

Otro factor evidenciado por otros autores y no analizado ha sido la falta de cuidadores y apoyo social. Nosotros no hemos observado asociación significativa con la cohabitación. También se han señalado otras condiciones no analizadas en nuestro estudio como el deterioro cognitivo y especialmente la fragilidad¹⁵⁰⁻¹⁵³. La fragilidad y malnutrición han sido correlacionadas con un aumento de riesgo de mortalidad en pacientes tratados con quimioterapia¹⁵⁴. Todos estos factores deben de ser tenidos en cuenta a la hora de valorar la indicación de quimioterapia más que la edad cronológica per se. El uso de herramientas de evaluación geriátrica deberían de ser implementadas en la práctica clínica¹³.

En cuanto a la **radioterapia preoperatoria** en tumores de recto en estadios II y III, también hemos observado que su uso es menor en los pacientes mayores. Entre los

menores de 65 años la reciben el 68%, el 60% entre los de 65 a 80 y baja al 42% entre los mayores de 80. El efecto significativo se mantiene tras el ajuste de la comorbilidad y de otras variables clínicas. Frente a los menores de 65 las OR ajustadas para los de 65 a 80 y para los mayores de 80 son de 0.7 y 0.5 respectivamente.

La evidencia disponible procede de datos poblacionales y en ellos el impacto de la edad es mayor. En España, se han descrito cifras del 24% y 11% en menores y mayores de 75 años respectivamente^{143;155}. En Suecia¹¹¹, el uso de radioterapia preoperatoria pasa del 64% en menores de 54 a 14.6% en los mayores de 80. Según la revisión de Faivre¹⁷ las cifras de radioterapia adyuvante, pre o post, son muy variables entre los mayores variando del 20 al 50% en diferentes registros de Europa y Estados Unidos.

En nuestro estudio las comorbilidades no ha resultado ser un factor predictor después del ajuste de otras covariables. No hemos encontrado estudios que analicen la influencia de las comorbilidades en el uso de radioterapia preoperatoria. Otros factores como la cohabitación, fuertemente asociado a la edad, no ha sido un predictor significativo del uso de tratamientos adyuvantes en nuestro estudio, al contrario que lo descrito por otros autores¹¹¹.

Otro factor a tener en cuenta es la distancia del tumor al margen anal, no obstante, no hay evidencias de que esta se asocie a la edad⁵⁸. Nosotros no lo hemos analizado en el presente trabajo pero hay autores que evidencian una fuerte asociación de la edad con el uso de radioterapia independientemente de la sublocalización del tumor¹¹¹.

Diferencias entre hombres y mujeres

En este trabajo no se han observado diferencias entre hombres y mujeres en el uso de tratamientos (neo) adyuvantes. La quimioterapia es administrada en un 74.3% de los hombres y un 76.5% de las mujeres. La radioterapia preoperatoria en un 60.7% y 61.8% de los hombres y mujeres respectivamente. Según los artículos revisados no hay un acuerdo claro sobre si existen desigualdades o no entre hombres y mujeres en la recepción de quimioterapia. La revisión de Hodgson³⁰ en

2001 basada principalmente en Estados Unidos indica que no existen diferencias en el uso de quimioterapia ni de radioterapia adyuvante. Tampoco en Canadá describen diferencias significativas en terapia adyuvante en pacientes diagnosticados en 2004.

Otros autores⁷³ observan que, en los tumores de colon en estadio III, las mujeres reciben menos quimioterapia que los hombres (OR=0.5, p=0.006) y este efecto se mantiene tras el ajuste de comorbilidades y otros factores pronóstico. Señalan que la magnitud de las diferencias parecen demasiado grandes para ser explicadas por la mayor intolerancia entre las mujeres al 5FU, por su menor nivel de dihidropirimidina dehidrogenasa. Paulson et al⁵⁴ describe diferencias entre hombres y mujeres en las tasas de tratamientos neo (adyuvantes), con menor frecuencia en estas pero únicamente entre los pacientes mayores de 80 años.

El único estudio que analiza las desigualdades entre hombres y mujeres en el uso de radioterapia preoperatoria es el de Martling et al⁵⁸ en Suecia con pacientes diagnosticados entre 1995 y 2002. Las mujeres reciben menos radioterapia que los hombres 42% vs 50% y las diferencias persisten después del ajuste por otros factores pronóstico. No analizan comorbilidades. Esta diferencia fue más acusada en el estadio I pero las diferencias persisten en todos los estadios. Los autores no encuentran razones que justifiquen la menor irradiación observada en las mujeres. Al contrario, sugieren razones que apoyarían una menor frecuencia de radioterapia en hombres, por un lado una mayor frecuencia en hombres de fallo anastomótico o de mortalidad por enfermedad cardiovascular y por otro que ambas complicaciones son más frecuentes en pacientes sometidos a radioterapia preoperatoria.

Diferencias por nivel socioeconómico

En nuestro estudio el uso de quimioterapia en el cáncer de colon es menor en los pacientes de clase social baja que en los de clase social alta. Al ajustar por edad se mantiene el gradiente social negativo pero sin alcanzar diferencias significativas. La asociación se ha observado con la clase social individual pero no con la privación del área de residencia.

Existen otros estudios que evidencian la existencia de desigualdades socioeconómicas en la administración de quimioterapia en el cáncer de colon. En Holanda⁷³, el uso de quimioterapia en cáncer de colon es de un 29% entre pacientes de bajo nivel socioeconómico y asciende al 49% entre los de alto nivel socioeconómico. El gradiente persiste tras el control de las comorbilidades y otros factores como el nivel de estudios.

También hemos observado en nuestro estudio que en el cáncer rectal, los pacientes de clase social baja reciben más radioterapia preoperatoria que los de clase social alta. Tras el ajuste por todas las covariables el estadio es el factor que más influye pero el efecto de la clase social se mantiene, no así las comorbilidades.

En Suecia¹¹¹, a partir de datos poblacionales, describen importantes desigualdades en relación al nivel de ingresos. Observan que el uso de radioterapia preoperatoria es menor a medida que disminuye el nivel de ingresos. Sugieren falta de apoyo social y menor acceso por problemas de transporte a las unidades de radioterapia. También en Canadá⁵⁰ se han descrito desigualdades socioeconómicas en terapias adyuvantes en cáncer rectal.

Consistentemente con otros estudios¹⁵⁶ hemos observado que la comorbilidad no influye en la proporción de pacientes que reciben radioterapia.

No tenemos explicación de porqué las clases bajas reciben radioterapia con más frecuencia. Una explicación podría ser la existencia de factores confusores no contemplados en este trabajo. Algunas evidencias sugieren que la radioterapia preoperatoria es más eficaz que la postoperatoria en el control local de la enfermedad, pero las guías de tratamiento del cáncer de recto en nuestro país varían y se incluye la radioterapia, tanto preoperatoria como postoperatoria. Habrá que investigar en qué hospitales se administra radioterapia preoperatoria y si esto se asocia con la clase social individual. De cara a continuar con la investigación de la equidad en los tratamientos oncológicos podría ser más adecuado examinar cualquier tipo de radioterapia, pre y/o postoperatoria.

5.5. Desigualdades en resección curativa

Un importante parámetro del éxito de la cirugía es la tasa de resección radical, es decir, la ausencia de enfermedad residual tras la cirugía, tanto micro como macroscópicamente. En este estudio, en el que todos los pacientes han sido intervenidos y la proporción de cirugías urgentes en recto del 1%, la cifra de resección radical alcanzada ha sido del 86%.

Diferencias entre grupos de edad

La edad no influye en la frecuencia de resección curativa. Resultados similares observan en Dinamarca donde la disminución se observa sólo a partir de los 80 años en el cáncer rectal y a partir de los 85 en el cáncer de colon¹⁷. En Reino Unido, Bharathan⁹⁸, describe un aumento con la edad incluso después del control de factores pronóstico como las comorbilidades y las características del tumor.

Las variables clínicas que se han relacionado en la literatura con la R0 son las comorbilidades y la urgencia de la intervención. Nosotros observamos que disminuye muy significativamente únicamente en los pacientes con ASA IV. También se observa que en las intervenciones urgentes baja al 50%. En los cuidados de anestesia y postoperatorios se han introducido avances que disminuye el riesgo en los mayores y en pacientes con comorbilidades.

Diferencias entre hombres y mujeres

Se observan diferencias significativas entre hombres y mujeres con mayor tasa de R0 en hombres. Las diferencias se han observado para todos los niveles de comorbilidad y grados ASA. Un estudio¹⁵⁷ describe mayores tasas de recurrencia local en mujeres, señalando que los márgenes quirúrgicos fueron aparentemente insuficientes. Sugieren que en las mujeres, en casos de invasión de órganos vecinos como la pared posterior de la vagina, la extensión de la resección quirúrgica puede ser insuficiente.

Otro factor que puede estar detrás de nuestros resultados es la histología tumoral. Además del sexo y del estadio, otro factor fuertemente asociado en nuestro estudio al grado de resección ha sido el tipo histológico, de manera que

en los mucinosos disminuye muy significativamente la probabilidad de resección curativa. Recientemente, un metaanálisis demuestra que en el cáncer rectal los adenocarcinomas mucinosos tienen peor respuesta a la quimio-radioterapia neoadyuvante y presentan mayor tasa de márgenes positivos tras la resección¹⁵⁸. Dado que en las mujeres es mayor la frecuencia de este tipo de tumores, esta podría ser una explicación de la menor tasa de R0 en mujeres, aunque tampoco está claro porque la asociación se mantiene después de ajustar por el tipo histológico.

Diferencias según nivel socioeconómico

En este estudio hemos encontrado una asociación con la privación del área, con menores tasas de resección curativa en el cuartil 3 de privación. Esto es consistente con una mayor frecuencia de grados ASA III y IV, y más cirugías urgentes observadas en este grupo tanto en nuestro estudio como en lo descrito por otros autores⁹⁸. En sus resultados el efecto se mantiene después del ajuste de las comorbilidades y la urgencia. En nuestra muestra las diferencias se atenúan. Es llamativo que la menor probabilidad de resección curativa sólo se produzca en el cuartil 3 y no en el 4, que es el de mayor privación. Deberá ser investigado.

Otro de los factores sobre el que hay evidencias de su impacto en la tasa de resección curativa es la especialización del cirujano. También a su vez se ha asociado al nivel socioeconómico del paciente⁹⁶. En nuestro estudio, después del ajuste del resto de covariables sociodemográficas y clínicas como las comorbilidades, el estadio y otras características del tumor, los pacientes intervenidos por cirujanos especializados en coloproctología tienen dos veces más probabilidades de alcanzar una resección curativa que los intervenidos por cirujanos generales. A este respecto hemos observado que en áreas de mayor privación hay menos intervenciones realizadas por cirujanos especialistas.

También se observa un gradiente con la clase social individual del paciente pero no se alcanzan diferencias estadísticamente significativas. Hay autores que argumentan que las medidas ecológicas son más adecuadas para recoger el efecto de factores como estilos de vida, comportamientos u otros asociados a la provisión de servicios sanitarios^{87;159}.

5.6. Limitaciones

Existen algunas limitaciones que deben ser consideradas a la hora de interpretar nuestros resultados.

- Problemas de potencia estadística. En el estudio de desigualdades es importante constatar la presencia de desigualdades pero también cuantificar la magnitud de estas. Algunas de las desigualdades observadas rondan el 5-10%, más de lo observado en otros países europeos, pero la ausencia de significación estadística dificulta la extracción de conclusiones.
- Datos desconocidos en variables importantes como la clase social, el alcohol, nivel de estudios, o el diagnóstico por cribado. Esta debilidad del estudio podría estar parcialmente compensada por el análisis de imputación múltiple. Si hubiéramos realizado el análisis con los individuos que disponen todos los datos, además de la pérdida de potencia estadística estaríamos cometiendo un importante sesgo de selección. Por ejemplo, en la clase social son principalmente las amas de casa y personas que no trabajan como los ancianos las que han presentado mayor número de datos desconocidos.
- A pesar de que el análisis multivariado está ajustado por el número de comorbilidades, este ajuste podría ser incompleto. Precisamente una de las limitaciones del índice de Charlson es que a pesar de su alta fiabilidad no tiene en cuenta la severidad de las enfermedades. Además pacientes con idéntico score pueden diferir sustancialmente en su estado funcional lo cual puede influir en la mortalidad. Una reciente revisión sistemática que compara los índices de comorbilidades de Charlson, Elixhauser y sus variantes concluyen que en general el ajuste por comorbilidad muestra mejor precisión en la mortalidad a largo plazo que a corto plazo (≤ 30 días). Además Elixhauser parece el mejor índice para predecir la mortalidad a largo plazo, seguido por la adaptación de Romano del índice de Charlson. Para la mortalidad a corto plazo el mejor rendimiento fue para ponderaciones empíricas de cualquiera de los índices²⁷. En nuestro trabajo además del índice de Charlson se incluye también el grado ASA, que según algunos autores mide la severidad de las comorbilidades. Este también presenta

limitaciones derivadas de su baja fiabilidad interobservador. Algunos autores señalan que el efecto de este posible sesgo es una atenuación del impacto del ASA como mediador.

- Falta información detallada del estado funcional del paciente, dosis de quimioterapia y radioterapia, y complicaciones relacionadas con los tratamientos, así como la severidad y secuelas de las complicaciones. El estado funcional y las comorbilidades son factores predictores de la supervivencia pero son independientes el uno del otro¹⁶⁰. Por tanto existen factores pronóstico no contemplados en nuestro estudio que podrían contribuir a explicar una mayor mortalidad en los mayores.
- Otra limitación importante a la hora de valorar la capacidad del estudio en explicar los mecanismos que intervienen en las desigualdades observadas es que las decisiones terapéuticas están basadas en diferentes variables que pueden no estar contempladas en el estudio como las preferencias de los pacientes o de sus familiares. De hecho, los pacientes mayores rechazan más a menudo la terapia adyuvante especialmente en ausencia de apoyo social^{25,127}.
- Validez externa. A la hora de extrapolar los resultados es importante tener en cuenta una serie de consideraciones. En primer lugar señalar que sólo se incluyen pacientes operados. Entre los pacientes no candidatos a intervención quirúrgica podría haber mayor proporción de personas mayores o con estadios más avanzados o con más comorbilidades y por tanto nuestros resultados serán una infraestimación de la magnitud de las verdaderas desigualdades existentes en la población con cáncer colorrectal. Para tener una buena medida de las desigualdades en la población hubiera sido deseable la inclusión de pacientes no tratados. Segundo, dado el modo de reclutamiento realizado en muchos centros, a partir de listas de espera quirúrgicas, es posible que los casos urgentes incluso los diferidos estén infrarrepresentados en el estudio. Si, tal y como está descrito en la literatura, estas cirugías de urgencia son más frecuentes entre las mujeres sesgaremos los resultados en la medida de las desigualdades de sexo. Por último, en nuestro estudio los datos provienen en la mayoría de centros de servicios hospitalarios especializados que cuentan con más recursos y donde el manejo clínico puede ser diferente a otros centros.

- Sólo se analizan las muertes totales sin diferenciar la mortalidad específica de la no relacionada. Al interpretar el efecto de los mediadores hay que tener en cuenta que también estamos examinando su efecto en la mortalidad por otras causas. Hubiera sido interesante poder conocer las muertes debidas a progresión de la enfermedad y los determinantes que influyen en ella pero en esta primera etapa del estudio no ha sido posible.
- El modelo de mediación propuesto es un ejemplo de dos posibles caminos causales entre la edad y el nivel socioeconómico y la mortalidad, pero pueden existir otros muchos modelos que ajusten mejor los datos. Además de incluir el efecto de los tratamientos, podría ser interesante analizar el papel de los hábitos, las demoras u otros. La macro PROCESS tiene 76 modelos predefinidos con lo que son muchos los posibles modelos conceptuales a evaluar.

5.6. Fortalezas

- Hasta donde conocemos este es el primer trabajo que utiliza el análisis de mediación para analizar los factores que median entre las características del paciente y la mortalidad. Clásicamente se han utilizado técnicas de regresión para identificar los determinantes intermedios de las desigualdades pero el análisis de mediación permite estimar los efectos indirectos de estos factores intermedios.
- El hecho de utilizar diferentes indicadores socioeconómicos es importante puesto que representan diferentes formas de desventajas socioeconómicas y cada uno puede medir un riesgo diferente a lo largo del proceso asistencial del cáncer (por ejemplo, el nivel de estudios se asocia a la incidencia de enfermedad y la privación del área al acceso al diagnóstico). Recogemos la clase social que es considerada uno de los principales indicadores de medida de la posición socioeconómica. Su efecto refleja factores tales como el acceso a redes sociales, influencia de compañeros en comportamientos de salud etc... Otra ventaja de añadir indicadores individuales es que los agregados pueden estar afectados por un sesgo ecológico derivado de clasificar a un individuo por las características de su comunidad. También hay que decir que dicho sesgo es menor cuanto menor sea el área utilizada para su cálculo. En nuestro caso se ha utilizado la más pequeña que es la sección censal.

- La información recogida ha sido muy exhaustiva con un elevado número de variables utilizadas: características sociodemográficas y clínicas del paciente, características biológicas del tumor y variables que recogen con detalle el proceso diagnóstico y tratamiento. Ello permite analizar con detalle las diferencias encontradas.
- El diseño del estudio. Al tratarse de un estudio de cohorte podemos asegurar la dirección de la asociación, algo importante en los análisis de mediación a la hora de hablar de causalidad.

5.7. Recomendaciones

Futuras líneas de investigación

- En nuestro entorno se necesita mucha investigación que analice las opiniones y preferencias de nuestros mayores y los conocimientos y actitudes de los médicos sobre el uso de la quimioterapia.
- Entre los participantes en programas de cribado las mujeres han presentado un significativo aumento de diagnósticos en estadio diseminado. Ello indica la importancia de una investigación en profundidad sobre las diferencias del rendimiento del cribado entre hombres y mujeres que permita diseñar estrategias específicas para cada sexo.
- Es imprescindible profundizar en la investigación sobre posibles factores intermedios que conllevan una menor tasa de resección curativa en las mujeres.
- No se observan diferencias entre hombres y mujeres en la frecuencia de uso de quimioterapia en estadio III de colon ni de radioterapia pre en estadios II y III de recto. Es necesario examinar en nuestra cohorte si la toxicidad de estos tratamientos es diferente entre hombres y mujeres.
- La mayor prevalencia de hábitos adversos y la mayor frecuencia y severidad de las comorbilidades en hombres no ha supuesto en estos un menor uso de terapias

oncológicas. Es necesario examinar si una mayor toxicidad en las mujeres es el motivo de que estas reciban menos terapias que las que cabría esperar dado su nivel de comorbilidad, o si por el contrario existen razones no médicas que lo justifiquen.

- Se recomienda investigar otras medidas individuales de nivel socioeconómico, como los ingresos u otras clasificaciones de clase social que discriminen mejor entre diferentes categorías de nivel socioeconómico.
- Se deben desarrollar modelos de mediación más complejos que permitan, combinando estrategias en serie y en paralelo, ampliar y adecuar el análisis de mediadores con otros factores que ayuden a identificar los mecanismos causantes de las desigualdades sociales.
- Es importante analizar separadamente la mortalidad por complicaciones de los tratamientos, la mortalidad por progresión de la enfermedad y la no relacionada con el cáncer. Hay factores que se asocian a supervivencia global pero no a la específica como parece ser el caso de las comorbilidades, mientras que otros se asocian más con la progresión de la enfermedad.

Recomendaciones para clínicos y gestores sanitarios

- El impacto de las comorbilidades en la mortalidad de pacientes mayores intervenidos por cáncer colorrectal hace imprescindible que en pacientes mayores que van a someterse a intervenciones curativas sea importante no sólo tratar el cáncer sino también la condición comórbida.
- Ni las comorbilidades, ni la esperanza de vida parecen justificar en nuestros mayores la baja tasa de quimioterapia administrada. Dada la esperanza de vida en España es necesario realizar intervenciones dirigidas a asegurar su uso en todos los pacientes en los que esté indicada. Además de cara a la identificación de pacientes que puedan beneficiarse de terapias oncológicas es recomendable una evaluación geriátrica integral que valore comorbilidad, estado funcional y cognitivo, apoyo social y esperanza de vida.

- El importante papel de la comorbilidad en la mediación entre el bajo nivel socioeconómico y la mortalidad sugiere que la prevención de las condiciones crónicas en pacientes de bajo nivel socioeconómico es clave para conseguir reducir las desigualdades en el pronóstico del cáncer.

Capítulo 6

Conclusiones

Relativas a los objetivos 1 y 2: Desigualdades en mortalidad y factores mediadores

- a) La mortalidad a 3 años aumenta con la edad a pesar de ajustar en el análisis por la presencia de comorbilidad. El análisis de mediación muestra que el efecto que el aumento de la edad tiene sobre la mortalidad está mediado parcialmente por la comorbilidad y atenuado por estadios tumorales menos avanzados en los mayores. Además, un menor uso de quimioterapia adyuvante en los mayores explica las diferencias en mortalidad.

- b) La mortalidad no varía entre hombres y mujeres. A pesar de los hábitos de salud adversos, la existencia de más comorbilidad y mayor frecuencia de diagnósticos avanzados en hombres, la mortalidad a 3 años no varía entre hombres y mujeres.

- c) Los pacientes que residen en áreas de mayor privación tienen un 45% más de riesgo de mortalidad que los de las áreas más acomodadas. Este efecto está mediado por la comorbilidad. Sin embargo, la mayor frecuencia de estadios avanzados en áreas de mayor privación no es un mediador significativo en el camino causal entre la privación y la mortalidad.

- d) Existen desigualdades según la clase social individual del paciente: los trabajadores manuales y especialmente los que han trabajado por cuenta propia presentan mayor riesgo de mortalidad. Ni la comorbilidad ni el estadio tumoral han resultado factores mediadores.

Relativas al objetivo 3: Desigualdades en el estadio tumoral

La frecuencia de un diagnóstico en estadio avanzado es: a) mayor en pacientes menores de 65 años; b) mayor en hombres, excepto en pacientes diagnosticados en cribado donde es mayor en las mujeres; c) aumenta a medida que aumenta la privación del área; y d) no varía según la clase social individual.

Ni diferencias en el cribado, ni en la demora diagnóstica, ni una mayor comorbilidad explican estas diferencias ya que una mayor demora asistencial no se asocia a un estadio más avanzado y la comorbilidad se asocia a menor frecuencia de estadio avanzado. Las diferencias por edad están explicadas por diferencias en las características biológicas de los tumores desarrollados en jóvenes.

Relativas al objetivo 4: Desigualdades en los tratamientos (neo) adyuvantes

a) Los mayores están infratratados. Tanto la administración de quimioterapia en colon como la de radioterapia preoperatoria en recto disminuye drásticamente con el aumento de la edad; b) No existen diferencias entre hombres y mujeres; y c) el uso de quimioterapia disminuye cuanto más baja es la clase social del paciente.

Los mayores y las clases sociales desfavorecidas presentan mayor comorbilidad pero las diferencias en la administración de tratamientos permanecen después de controlar la comorbilidad.

Relativas al objetivo 5: Desigualdades en el grado de resección curativa

a) A pesar de una mayor comorbilidad en personas mayores, la probabilidad de conseguir una resección curativa en tumores rectales no varía con el aumento de

la edad; b) es inferior en mujeres que en hombres; y c) es menor en pacientes que residen en áreas de mayor privación.

Los factores que explican las diferencias por nivel socioeconómico son una mayor comorbilidad, un estadio tumoral más avanzado y una menor frecuencia de intervenciones realizadas por cirujanos especialistas. Sin embargo, estos factores no explican los peores resultados observados en mujeres.

Bibliografía

- (1) Esnaola S, Martín U, Bacigalupe A. Desigualdades sociales en la esperanza de vida en Euskadi. Magnitud y cambio 1996-2006. Departamento de Salud. Servicio de Estudios e Investigación Sanitaria, editor. 2014.
- (2) Comisión para Reducir las Desigualdades en Salud en España. Propuesta de Políticas e Intervenciones para reducir las desigualdades Sociales en salud en España. Avanzando hacia la equidad. 2015. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
- (3) Esnaola S, Aldasoro E, Ruiz R, Audicana C, Perez Y, Calvo M. Desigualdades socioeconómicas en la mortalidad en la Comunidad Autónoma del País Vasco. *Gac Sanit* 2006; 20(1):16-24.
- (4) Krieger N. Defining and investigating social disparities in cancer: critical issues. *Cancer Causes Control* 2005; 16(1):5-14.
- (5) Ministerio de Sanidad SSeI. Guía metodológica para integrar la Equidad en las Estrategias, Programas y Actividades de Salud. 2012. Madrid. Versión 1.
- (6) International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2008: Cancer Incidence and Mortality Worldwide. 2010.
- (7) Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *Lancet* 2015; 385(9972):977-1010.
- (8) Wittekind C. TNM atlas: illustrated guide to the TNM classification of malignant tumours. Chichester, West Sussex, UK : Wiley Blackwell, 2014.; 2014.

-
- (9) Carolyn C Compton M, Kenneth K Tanabe M, Diane MF Savarese MD. Pathology and prognostic determinants of colorectal cancer. Uptodate . 2016.
 - (10) National Cancer Database (NCDB). CoC Quality of Care Measures. CoC Measures for Quality of Cancer Care. 2016.
 - (11) Weissman JS, Schneider EC. Social disparities in cancer: lessons from a multidisciplinary workshop. *Cancer Causes Control* 2005; 16(1):71-74.
 - (12) Quaglia A, Lillini R, Mamo C, Ivaldi E, Vercelli M. Socio-economic inequalities: a review of methodological issues and the relationships with cancer survival. *Crit Rev Oncol Hematol* 2013; 85(3):266-277.
 - (13) Kordatou Z, Kountourakis P, Papamichael D. Treatment of older patients with colorectal cancer: a perspective review. *Ther Adv Med Oncol* 2014; 6(3):128-140.
 - (14) Larrañaga N et al. Atlas municipal del cáncer de la Comunidad Autónoma del País Vasco 2003-2008. 2012. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco.
 - (15) Brenner H, Bouvier AM, Foschi R, Hackl M, Larsen IK, Lemmens V et al. Progress in colorectal cancer survival in Europe from the late 1980s to the early 21st century: the EUROCORE study. *Int J Cancer* 2012; 131(7):1649-1658.
 - (16) Iversen LH, Pedersen L, Riis A, Friis S, Laurberg S, Sorensen HT. Age and colorectal cancer with focus on the elderly: trends in relative survival and initial treatment from a Danish population-based study. *Dis Colon Rectum* 2005; 48(9):1755-1763.
 - (17) Faivre J, Lemmens VE, Quipourt V, Bouvier AM. Management and survival of colorectal cancer in the elderly in population-based studies. *Eur J Cancer* 2007; 43(15):2279-2284.
 - (18) Vercelli M, Capocaccia R, Quaglia A, Casella C, Puppo A, Coebergh JW. Relative survival in elderly European cancer patients: evidence for health care inequalities. The EUROCORE Working Group. *Crit Rev Oncol Hematol* 2000; 35(3):161-179.
 - (19) Storm HH, Engholm G, Pritzkeleit R, Kejs AM, Katalinic A, Dunst J et al. Less pitfalls and variation in population based cancer survival comparisons within the European Union: Lessons from colorectal cancer patients in neighbouring regions in Denmark and Germany - The Fehmarn Belt project. *Eur J Cancer* 2015; 51(9):1188-1198.

-
- (20) Quaglia A, Tavilla A, Shack L, Brenner H, Janssen-Heijnen M, Allemani C et al. The cancer survival gap between elderly and middle-aged patients in Europe is widening. *Eur J Cancer* 2009; 45(6):1006-1016.
- (21) Audisio RA, Papamichael D. Treatment of colorectal cancer in older patients. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012; 9(12):716-725.
- (22) Iversen LH. Aspects of survival from colorectal cancer in Denmark. *Dan Med J* 2012; 59(4):B4428.
- (23) McMillan DC, Hole DJ, McArdle CS. The impact of old age on cancer-specific and non-cancer-related survival following elective potentially curative surgery for Dukes A/B colorectal cancer. *Br J Cancer* 2008; 99(7):1046-1049.
- (24) Manceau G, Karoui M, Werner A, Mortensen NJ, Hannoun L. Comparative outcomes of rectal cancer surgery between elderly and non-elderly patients: a systematic review. *Lancet Oncol* 2012; 13(12):e525-e536.
- (25) Lemmens VE, Janssen-Heijnen ML, Verheij CD, Housterman S, Repelaer van Driel OJ, Coebergh JW. Co-morbidity leads to altered treatment and worse survival of elderly patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 2005; 92(5):615-623.
- (26) McKay A, Donaleshen J, Helewa RM, Park J, Wirtzfeld D, Hochman D et al. Does young age influence the prognosis of colorectal cancer: a population-based analysis. *World J Surg Oncol* 2014; 12:370.
- (27) Sharabiani MT, Aylin P, Bottle A. Systematic review of comorbidity indices for administrative data. *Med Care* 2012; 50(12):1109-1118.
- (28) O'Connell JB, Maggard MA, Liu JH, Etzioni DA, Ko CY. Are survival rates different for young and older patients with rectal cancer? *Dis Colon Rectum* 2004; 47(12):2064-2069.
- (29) Dejardin O, Rachet B, Morris E, Bouvier V, Jooste V, Haynes R et al. Management of colorectal cancer explains differences in 1-year relative survival between France and England for patients diagnosed 1997-2004. *Br J Cancer* 2013; 108(4):775-783.
- (30) Hodgson DC, Fuchs CS, Ayanian JZ. Impact of patient and provider characteristics on the treatment and outcomes of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(7):501-515.
- (31) Damhuis RA, Wiggers T, Wereldsma JC. Association between age and local recurrence of rectal cancer: results from a retrospective study of 902 patients. *Int J Colorectal Dis* 1997; 12(4):235-239.
- (32) Rutten H, den DM, Lemmens V, Nieuwenhuijzen G, Krijnen P, Jansen-Landheer M et al. Survival of elderly rectal cancer patients not improved: analysis of population based data on the impact of TME surgery. *Eur J Cancer* 2007; 43(15):2295-2300.

-
- (33) Ahmed S, Howel D, Debrah S. The influence of age on the outcome of treatment of elderly patients with colorectal cancer. *J Geriatr Oncol* 2014; 5(2):133-140.
- (34) Gooiker GA, Dekker JW, Bastiaannet E, van der Geest LG, Merkus JW, van de Velde CJ et al. Risk factors for excess mortality in the first year after curative surgery for colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2012; 19(8):2428-2434.
- (35) Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R. EURO-CARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer* 2009; 45(6):931-991.
- (36) Ostensfeld EB, Erichsen R, Iversen LH, Gandrup P, Norgaard M, Jacobsen J. Survival of patients with colon and rectal cancer in central and northern Denmark, 1998-2009. *Clin Epidemiol* 2011; 3 Suppl 1:27-34.
- (37) PD Simmonds, L Best, George, et al. Surgery for colorectal cancer in elderly patients: a systematic review. Colorectal Cancer Collaborative Group. *Lancet* 2000; 356(9234):968-974.
- (38) Maringe C, Walters S, Rachet B, Butler J, Fields T, Finan P et al. Stage at diagnosis and colorectal cancer survival in six high-income countries: a population-based study of patients diagnosed during 2000-2007. *Acta Oncol* 2013; 52(5):919-932.
- (39) Derwinger K, Kododa K, Gerjy R. Age aspects of demography, pathology and survival assessment in colorectal cancer. *Anticancer Res* 2010; 30(12):5227-5231.
- (40) Ganapathi S, Kumar D, Katsoulas N, Melville D, Hodgson S, Finlayson C et al. Colorectal cancer in the young: trends, characteristics and outcome. *Int J Colorectal Dis* 2011; 26(7):927-934.
- (41) Parsons MA, Askland KD. Cancer of the colorectum in Maine, 1995-1998: determinants of stage at diagnosis in a rural state. *J Rural Health* 2007; 23(1):25-32.
- (42) Shack LG, Shah A, Lambert PC, Rachet B. Cure by age and stage at diagnosis for colorectal cancer patients in North West England, 1997-2004: a population-based study. *Cancer Epidemiol* 2012; 36(6):548-553.
- (43) Steele SR CSSAeal. The Impact of Age on Quality Measure Adherence in Colon Cancer. *Journal of the American College of Surgeons* 2011; 213(1):95-105.
- (44) Hsieh MC, Velasco C, Wu XC, Pareti LA, Andrews PA, Chen VW. Influence of socioeconomic status and hospital type on disparities of lymph node evaluation in colon cancer patients. *Cancer* 2012; 118(6):1675-1683.

-
- (45) Elferink MA, Siesling S, Lemmens VE, Visser O, Rutten HJ, van Krieken JH et al. Variation in lymph node evaluation in rectal cancer: a Dutch nationwide population-based study. *Ann Surg Oncol* 2011; 18(2):386-395.
- (46) Lemmens VE, Janssen-Heijnen ML, Houterman S, Verheij KD, Martijn H, Poll-Franse L et al. Which comorbid conditions predict complications after surgery for colorectal cancer? *World J Surg* 2007; 31(1):192-199.
- (47) Chen RC, Royce TJ, Extermann M, Reeve BB. Impact of age and comorbidity on treatment and outcomes in elderly cancer patients. *Semin Radiat Oncol* 2012; 22(4):265-271.
- (48) Gatta G, Zigon G, Aareleid T, Ardanaz E, Bielska-Lasota M, Galceran J et al. Patterns of care for European colorectal cancer patients diagnosed 1996-1998: a EUROCORE high resolution study. *Acta Oncol* 2010; 49(6):776-783.
- (49) Kahn KL, Adams JL, Weeks JC, Chrischilles EA, Schrag D, Ayanian JZ et al. Adjuvant chemotherapy use and adverse events among older patients with stage III colon cancer. *JAMA* 2010; 303(11):1037-1045.
- (50) Eldin NS, Yasui Y, Scarfe A, Winget M. Adherence to treatment guidelines in stage II/III rectal cancer in Alberta, Canada. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2012; 24(1):e9-17.
- (51) Hakama M, Karjalainen S, Hakulinen T. Outcome-based equity in the treatment of colon cancer patients in Finland. *Int J Technol Assess Health Care* 1989; 5(4):619-630.
- (52) Micheli A, Ciampichini R, Oberaigner W, Ciccolallo L, de VE, Izarzugaza I et al. The advantage of women in cancer survival: an analysis of EUROCORE-4 data. *Eur J Cancer* 2009; 45(6):1017-1027.
- (53) Adami HO, Bergstrom R, Holmberg L, Klareskog L, Persson I, Ponten J. The effect of female sex hormones on cancer survival. A register-based study in patients younger than 20 years at diagnosis. *JAMA* 1990; 263(16):2189-2193.
- (54) Paulson EC, Wirtalla C, Armstrong K, Mahmoud NN. Gender influences treatment and survival in colorectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 2009; 52(12):1982-1991.
- (55) McArdle CS, McMillan DC, Hole DJ. Male gender adversely affects survival following surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2003; 90(6):711-715.
- (56) Carsin AE, Sharp L, Cronin-Fenton DP, Ceilleachair AO, Comber H. Inequity in colorectal cancer treatment and outcomes: a population-based study. *Br J Cancer* 2008; 99(2):266-274.
- (57) Ratto C, Sofo L, Ippoliti M, Merico M, Doglietto GB, Crucitti F. Prognostic factors in colorectal cancer. Literature review for clinical application. *Dis Colon Rectum* 1998; 41(8):1033-1049.

-
- (58) Martling A, Granath F, Cedermark B, Johansson R, Holm T. Gender differences in the treatment of rectal cancer: a population based study. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35(4):427-433.
- (59) Violan C, Foguet-Boreu Q, Flores-Mateo G, Salisbury C, Blom J, Freitag M et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: a systematic review of observational studies. *PLoS One* 2014; 9(7):e102149.
- (60) Yancik R, Wesley MN, Ries LA, Havlik RJ, Long S, Edwards BK et al. Comorbidity and age as predictors of risk for early mortality of male and female colon carcinoma patients: a population-based study. *Cancer* 1998; 82(11):2123-2134.
- (61) Halpern MT, Pavluck AL, Ko CY, Ward EM, Halpern MT, Pavluck AL et al. Factors associated with colon cancer stage at diagnosis. *Dig Dis Sci* 2009; 54(12):2680-2693.
- (62) Morgan JW, Cho MM, Guenzi CD, Jackson C, Mathur A, Natto Z et al. Predictors of delayed-stage colorectal cancer: are we neglecting critical demographic information? *Ann Epidemiol* 2011; 21(12):914-921.
- (63) Woods SE, Basho S, Engel A. The influence of gender on colorectal cancer stage: the state of Ohio, 1996-2001. *J Womens Health (Larchmt)* 2006; 15(7):877-881.
- (64) Frederiksen BL, Osler M, Harling H, Danish Colorectal Cancer Group, Jorgensen T. Social inequalities in stage at diagnosis of rectal but not in colonic cancer: a nationwide study. *British Journal of Cancer* 2008; 98(3):668-673.
- (65) Campbell RJ, Ferrante JM, Gonzalez EC, Roetzheim RG, Pal N, Herold A. Predictors of advanced stage colorectal cancer diagnosis: results of a population-based study. *Cancer Detect Prev* 2001; 25(5):430-438.
- (66) Hansen IO, Jess P. Possible better long-term survival in left versus right-sided colon cancer - a systematic review. *Dan Med J* 2012; 59(6):A4444.
- (67) Kim SE, Paik HY, Yoon H, Lee JE, Kim N, Sung MK. Sex- and gender-specific disparities in colorectal cancer risk. *World J Gastroenterol* 2015; 21(17):5167-5175.
- (68) Portillo I, Idígoras I, Ojembarrena E, Arana E, Hurtado JL, Basurko R et al. Lesiones detectadas en el programa de cribado de cáncer colorrectal en el País Vasco: primera ronda 2009-2011. *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36:301-308.
- (69) Elferink M, Wouters M, Krijnen P, Lemmens V, Jansen-Landheer M, van de Velde C et al. Disparities in quality of care for colon cancer between hospitals in the Netherlands. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36 (Supplement 1): S64-S73.

- (70) Raine R, Wong W, Scholes S, Ashton C, Obichere A, Ambler G. Social variations in access to hospital care for patients with colorectal, breast, and lung cancer between 1999 and 2006: retrospective analysis of hospital episode statistics. *BMJ* 2010; 340:b5479.
- (71) Piedbois P. Fourth International Conference on Colorectal Cancer: adjuvant treatment of colon cancer--introduction. *Seminars in Oncology* 2001; 28(1:Suppl 1):Suppl-3.
- (72) Sloan JA, Goldberg RM, Sargent DJ, Vargas-Chanes D, Nair S, Cha SS et al. Women experience greater toxicity with fluorouracil-based chemotherapy for colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002; 20(6):1491-1498.
- (73) Lemmens VE, van Halteren AH, Janssen-Heijnen ML, Vreugdenhil G, Repelaer van Driel OJ, Coebergh JW. Adjuvant treatment for elderly patients with stage III colon cancer in the southern Netherlands is affected by socioeconomic status, gender, and comorbidity. *Annals of Oncology* 2005; 16(5):767-772.
- (74) Dejardin O, Bouvier AM, Faivre J, Boutreux S, De Pouvourville G, Launoy G. Access to care, socioeconomic deprivation and colon cancer survival. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27(10):940-949.
- (75) IARC. CI5 (*Cancer Incidence in Five Continents*) Vol. IX. CI5 (*Cancer Incidence in Five Continents*) Vol IX [2008
- (76) Batistatou A, Charalabopoulos A, Charalabopoulos K, Batistatou A, Charalabopoulos A, Charalabopoulos et al. Molecular basis of colorectal cancer. *New England Journal of Medicine* 2010; 362(13):1246-1247.
- (77) Pal SK, Hurria A. Impact of age, sex, and comorbidity on cancer therapy and disease progression. *J Clin Oncol* 2010; 28(26):4086-4093.
- (78) Allemani C, Rachet B, Weir HK, Richardson LC, Lepage C, Faivre J et al. Colorectal cancer survival in the USA and Europe: a CONCORD high-resolution study. *BMJ Open* 2013; 3(9):e003055.
- (79) Cree M, Tonita J, Turner D, Nugent Z, Alvi R, Barss R et al. Comparison of treatment received versus long-standing guidelines for stage III colon and stage II/III rectal cancer patients diagnosed in Alberta, Saskatchewan, and Manitoba in 2004. *Clin Colorectal Cancer* 2009; 8(3):141-145.
- (80) Shahir MA, Lemmens VE, van de Poll-Franse LV, Voogd AC, Martijn H, Janssen-Heijnen ML. Elderly patients with rectal cancer have a higher risk of treatment-related complications and a poorer prognosis than younger patients: a population-based study. *Eur J Cancer* 2006; 42(17):3015-3021.
- (81) Wang L, Wilson SE, Stewart DB, Hollenbeak CS. Marital status and colon cancer outcomes in US Surveillance, Epidemiology and End Results registries: does marriage affect cancer survival by gender and stage? *Cancer Epidemiol* 2011; 35(5):417-422.

-
- (82) Sacerdote C, Baldi I, Bertetto O, Dicuonzo D, Farina E, Pagano E et al. Hospital factors and patient characteristics in the treatment of colorectal cancer: a population based study. *BMC Public Health* 2012; 12:775.
- (83) Cavalli-Bjorkman N, Qvortrup C, Sebjornsen S, Pfeiffer P, Wentzel-Larsen T, Glimelius B et al. Lower treatment intensity and poorer survival in metastatic colorectal cancer patients who live alone. *Br J Cancer* 2012; 107(1):189-194.
- (84) Domingo Salvany A, Marcos Alonso J. Propuesta de un indicador de la «clase social» basado en la ocupación. *Gac Sanit* 1989; 3(10):320-326.
- (85) Domingo-Salvany A, et al. Una propuesta de medida de la clase social. *Aten Primaria* 2000; 25(5):350-363.
- (86) Alonso J, Pérez P, Sáez M, Murillo C. Validez de la ocupación como indicador de la clase social, según la clasificación del British Registrar General. *Gac Sanit* 1997; 11(5):205-213.
- (87) Schwartz S. The fallacy of the ecological fallacy: the potential misuse of a concept and the consequences. *Am J Public Health* 1994; 84(5):819-824.
- (88) Dominguez-Berjón MF, et al. Construcción de un índice de privación a partir de datos censales en grandes ciudades españolas: (Proyecto MEDEA). *Gac Sanit* 2008; 22(3):179-187.
- (89) Aarts MJ, Lemmens VE, Louwman MW, Kunst AE, Coebergh JW. Socioeconomic status and changing inequalities in colorectal cancer? A review of the associations with risk, treatment and outcome. *Eur J Cancer* 2010; 46(15):2681-2695.
- (90) Lyratzopoulos G, Barbiere JM, Rachet B, Baum M, Thompson MR, Coleman MP. Changes over time in socioeconomic inequalities in breast and rectal cancer survival in England and Wales during a 32-year period (1973-2004): the potential role of health care. *Ann Oncol* 2011; 22(7):1661-1666.
- (91) Coleman MP, Forman D, Bryant H, Butler J, Rachet B, Maringe C et al. Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden, and the UK, 1995-2007 (the International Cancer Benchmarking Partnership): an analysis of population-based cancer registry data. *Lancet* 2011; 377(9760):127-138.
- (92) Shack LG, Rachet B, Brewster DH, Coleman MP. Socioeconomic inequalities in cancer survival in Scotland 1986-2000. *Br J Cancer* 2007; 97(7):999-1004.
- (93) Woods LM, Rachet B, Coleman MP. Origins of socio-economic inequalities in cancer survival: a review. *Ann Oncol* 2006; 17(1):5-19.

- (94) Moller H, Sandin F, Robinson D, Bray F, Klint S, Linklater KM et al. Colorectal cancer survival in socioeconomic groups in England: variation is mainly in the short term after diagnosis. *Eur J Cancer* 2012; 48(1):46-53.
- (95) Beckmann KR, Bennett A, Young GP, Cole SR, Joshi R, Adams J et al. Sociodemographic disparities in survival from colorectal cancer in South Australia: a population-wide data linkage study. *BMC Health Serv Res* 2016; 16(1):24.
- (96) Frederiksen BL, Osler M, Harling H, Ladelund S, Jorgensen T. Do patient characteristics, disease, or treatment explain social inequality in survival from colorectal cancer? *Social Science & Medicine* 2009; 69(7):1107-1115.
- (97) Jansen L, Eberle A, Emrich K, Gondos A, Holleczeck B, Kajuter H et al. Socioeconomic deprivation and cancer survival in Germany: an ecological analysis in 200 districts in Germany. *Int J Cancer* 2014; 134(12):2951-2960.
- (98) Bharathan B, Welfare M, Borowski DW, Mills SJ, Steen IN, Kelly SB. Impact of deprivation on short- and long-term outcomes after colorectal cancer surgery. *Br J Surg* 2011; 98(6):854-865.
- (99) Hole DJ, McArdle CS. Impact of socioeconomic deprivation on outcome after surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 2002; 89(5):586-590.
- (100) Nur U, Rachet B, Parmar MK, Sydes MR, Cooper N, Lepage C et al. No socioeconomic inequalities in colorectal cancer survival within a randomised clinical trial. *Br J Cancer* 2008; 99(11):1923-1928.
- (101) Cavalli-Bjorkman N, Lambe M, Eaker S, Sandin F, Glimelius B. Differences according to educational level in the management and survival of colorectal cancer in Sweden. *Eur J Cancer* 2011; 47(9):1398-1406.
- (102) Aarts MJ, Kamphuis CB, Louwman MJ, Coebergh JW, Mackenbach JP, van Lenthe FJ. Educational inequalities in cancer survival: a role for comorbidities and health behaviours? *J Epidemiol Community Health* 2013; 67(4):365-373.
- (103) Egeberg R, Halkjaer J, Rottmann N, Hansen L, Holten I. Social inequality and incidence of and survival from cancers of the colon and rectum in a population-based study in Denmark, 1994-2003. *Eur J Cancer* 2008; 44(14):1978-1988.
- (104) Frederiksen BL, Osler M, Harling H, Danish Colorectal Cancer Group, Ladelund S, Jorgensen T. The impact of socioeconomic factors on 30-day mortality following elective colorectal cancer surgery: a nationwide study. *European Journal of Cancer* 2009; 45(7):1248-1256.
- (105) Eloranta S, Lambert PC, Cavalli-Bjorkman N, Andersson TM, Glimelius B, Dickman PW et al. Does socioeconomic status influence the prospect of cure from colon cancer--a population-based study in Sweden 1965-2000. *European Journal of Cancer* 2010; 46(16):2965-2972.

-
- (106) Ramsay SE, Morris RW, Whincup PH, Papacosta AO, Lennon LT, Wannamethee SG. Time trends in socioeconomic inequalities in cancer mortality: results from a 35 year prospective study in British men. *BMC Cancer* 2014; 14:474.
- (107) Gorey KM, Luginaah IN, Bartfay E, Fung KY, Holowaty EJ, Wright FC et al. Effects of socioeconomic status on colon cancer treatment accessibility and survival in Toronto, Ontario, and San Francisco, California, 1996-2006. *Am J Public Health* 2011; 101(1):112-119.
- (108) Ciccone G, Prastaro C, Ivaldi C, Giacometti R, Vineis P. Access to hospital care, clinical stage and survival from colorectal cancer according to socioeconomic status. *Annals of Oncology* 2000; 11(9):1201-1204.
- (109) Puigpinos R, Borrell C, Antunes JL, Azlor E, Pasarín MI, Serral G et al. Trends in socioeconomic inequalities in cancer mortality in Barcelona: 1992-2003. *BMC Public Health* 2009; 9:35.
- (110) Kauh J, Brawley OW, Berger M. Racial disparities in colorectal cancer. *Curr Probl Cancer* 2007; 31(3):123-133.
- (111) Olsson LI, Granstrom F, Glimelius B. Socioeconomic inequalities in the use of radiotherapy for rectal cancer: a nationwide study. *Eur J Cancer* 2011; 47(3):347-353.
- (112) Robinson CN, Balentine CJ, Sansgiry S, Berger DH. Disparities in the use of minimally invasive surgery for colorectal disease. *J Gastrointest Surg* 2012; 16(5):897-903.
- (113) Lian M, Schootman M, Doubeni CA, Park Y, Major JM, Stone RA et al. Geographic variation in colorectal cancer survival and the role of small-area socioeconomic deprivation: a multilevel survival analysis of the NIH-AARP Diet and Health Study Cohort. *Am J Epidemiol* 2011; 174(7):828-838.
- (114) Menvielle G, Stirbu I, Roskam AJ, Schaap MM, Leinsalu M, Kunst AE et al. [Socioeconomic inequalities in mortality in Europe]. *Med Sci (Paris)* 2009; 25(2):192-196.
- (115) Preacher KJ, Hayes AF. Asymptotic and resampling strategies for assessing and comparing indirect effects in multiple mediator models. *Behavior Research Methods* 2008; 40(3):879-891.
- (116) Preacher K.J., Selig J.P. Advantages of Monte Carlo Confidence Intervals for Indirect Effects. *Communication Methods and Measures* 2012; 6:77-98.
- (117) Quintana JM, Gonzalez N, Anton-Ladislao A, Redondo M, Bare M, Fernandez de LN et al. Colorectal cancer health services research study protocol: the CCR-CARESS observational prospective cohort project. *BMC Cancer* 2016; 16:435.

- (118) Palmer RC, Schneider EC. Social disparities across the continuum of colorectal cancer: a systematic review. *Cancer Causes Control* 2005; 16(1):55-61.
- (119) Aguado Romeo MJ, Rohlfs I, Sarmiento Gonzalez-Nieto V, Marquez-Calderon S. Investigación sobre las desigualdades en la incidencia, mortalidad, prevención y atención del cáncer en España. *Med Clin (Barc)* 2011; 136(2):73-78.
- (120) Borrell C, Malmusi D. [Research on social determinants of health and health inequalities: evidence for health in all policies]. *Gac Sanit* 2010; 24 Suppl 1:101-108.
- (121) Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5):373-383.
- (122) Hightower CE, Riedel BJ, Feig BW, Morris GS, Ensor JE, Jr., Woodruff VD et al. A pilot study evaluating predictors of postoperative outcomes after major abdominal surgery: Physiological capacity compared with the ASA physical status classification system. *Br J Anaesth* 2010; 104(4):465-471.
- (123) Preacher KJ, Hayes AF. SPSS and SAS procedures for estimating indirect effects in simple mediation models. *Behav Res Methods Instrum Comput* 2004; 36(4):717-731.
- (124) Janssen-Heijnen ML, Houterman S, Lemmens VE, Louwman MW, Maas HA, Coebergh JW. Prognostic impact of increasing age and co-morbidity in cancer patients: a population-based approach. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005; 55(3):231-240.
- (125) Wrigley H, Roderick P, George S, Smith J, Mullee M, Goddard J. Inequalities in survival from colorectal cancer: a comparison of the impact of deprivation, treatment, and host factors on observed and cause specific survival. *J Epidemiol Community Health* 2003; 57(4):301-309.
- (126) Golfinopoulos V, Pentheroudakis G, Pavlidis N. Treatment of colorectal cancer in the elderly: a review of the literature. *Cancer Treat Rev* 2006; 32(1):1-8.
- (127) Hoeben KW, van Steenberghe LN, van de Wouw AJ, Rutten HJ, van Spronsen DJ, Janssen-Heijnen ML. Treatment and complications in elderly stage III colon cancer patients in the Netherlands. *Ann Oncol* 2013; 24(4):974-979.
- (128) Pita-Fernandez S, Gonzalez-Saez L, Lopez-Calvino B, Seoane-Pillado T, Rodriguez-Camacho E, Pazos-Sierra A et al. Effect of diagnostic delay on survival in patients with colorectal cancer: a retrospective cohort study. *BMC Cancer* 2016; 16:664.

- (129) Topping ML, Frydenberg M, Hamilton W, Hansen RP, Lautrup MD, Vedsted P. Diagnostic interval and mortality in colorectal cancer: U-shaped association demonstrated for three different datasets. *J Clin Epidemiol* 2012; 65(6):669-678.
- (130) Topping ML, Frydenberg M, Hansen RP, Olesen F, Vedsted P. Evidence of increasing mortality with longer diagnostic intervals for five common cancers: a cohort study in primary care. *Eur J Cancer* 2013; 49(9):2187-2198.
- (131) Ramos M, Esteva M, Cabeza E, Campillo C, Llobera J, Aguiló A. Relationship of diagnostic and therapeutic delay with survival in colorectal cancer: a review. *Eur J Cancer* 2007; 43(17):2467-2478.
- (132) Ramos M, Esteva M, Cabeza E, Llobera J, Ruiz A. Lack of association between diagnostic and therapeutic delay and stage of colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2008; 44(4):510-521.
- (133) Iversen LH, Antonsen S, Laurberg S, Lautrup MD. Therapeutic delay reduces survival of rectal cancer but not of colonic cancer. *Br J Surg* 2009; 96(10):1183-1189.
- (134) Siegel R, DeSantis C, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64(2):104-117.
- (135) Iversen LH, Norgaard M, Jepsen P, Jacobsen J, Christensen MM, Gandrup P et al. Trends in colorectal cancer survival in northern Denmark: 1985-2004. *Colorectal Dis* 2007; 9(3):210-217.
- (136) McArdle CS, Hole DJ. Outcome following surgery for colorectal cancer: analysis by hospital after adjustment for case-mix and deprivation. *British Journal of Cancer* 2002; 86(3):331-335.
- (137) Oliphant R, Nicholson GA, Horgan PG, Molloy RG, McMillan DC, Morrison et al. Deprivation and colorectal cancer surgery: longer-term survival inequalities are due to differential postoperative mortality between socioeconomic groups. *Ann Surg Oncol* 2013; 20(7):2132-2139.
- (138) Eloranta S, Lambert PC, Cavalli-Bjorkman N, Andersson TM, Glimelius B, Dickman PW et al. Does socioeconomic status influence the prospect of cure from colon cancer--a population-based study in Sweden 1965-2000. *European Journal of Cancer* 2010; 46(16):2965-2972.
- (139) Nea Malila. Test, episode, and programme sensitivities of screening for colorectal cancer as a public health policy in Finland: experimental design. *BMJ* 2008; 337:a2261.
- (140) Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T et al. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med* 2004; 350(23):2343-2351.

- (141) Brenner H, Tao S, Haug U. Low-dose aspirin use and performance of immunochemical fecal occult blood tests. *JAMA* 2010; 304(22):2513-2520.
- (142) Sogaard M, Thomsen RW, Bossen KS, Sorensen HT, Norgaard M. The impact of comorbidity on cancer survival: a review. *Clin Epidemiol* 2013; 5(Suppl 1):3-29.
- (143) Serra-Rexach JA, Jimenez AB, Garcia-Alhambra MA, Pla R, Vidan M, Rodriguez P et al. Differences in the therapeutic approach to colorectal cancer in young and elderly patients. *Oncologist* 2012; 17(10):1277-1285.
- (144) Quipourt V, Jooste V, Cottet V, Faivre J, Bouvier AM. Comorbidities alone do not explain the undertreatment of colorectal cancer in older adults: a French population-based study. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(4):694-698.
- (145) Sargent D., Goldberg R, acDonald J, abianca R, aller D, hepard L. Adjuvant chemotherapy for colon cancer (CC) is beneficial without significantly increased toxicity in elderly patients. Proc ASCO 19[abstract #933]. 2000.
- (146) Schrag D, Cramer L.D, Bach P.B. Age and Adjuvant Chemotherapy Use After Surgery for Stage III Colon Cancer. *Journal of the National Cancer Institute* 2001; 93(11):850-857.
- (147) Greenfield S, Blanco DM, Elashoff RM, Ganz PA. Patterns of care related to age of breast cancer patients. *JAMA* 1987; 257(20):2766-2770.
- (148) Weeks JC. Preferences of older cancer patients: can you judge a book by its cover? *J Natl Cancer Inst* 1994; 86(23):1743-1744.
- (149) Newcomb PA, Carbone PP. Cancer treatment and age: patient perspectives. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85(19):1580-1584.
- (150) Brouse CH, Wolf RL, Basch CE. Facilitating factors for colorectal cancer screening. *Journal of Cancer Education* 2008; 23(1):26-31.
- (151) Köhne CH FGGRMERP. Chemotherapy in Elderly Patients with Colorectal Cancer. *The Oncologist* 2008;(13):390-402.
- (152) Biganzoli L AM. Adjuvant chemotherapy in the elderly. *Ann Oncol* 2003; 14(Suppl 3):iii1-iii3.
- (153) Repetto L, Venturino A, Fratino L, Serraino D, Troisi G, Gianni W et al. Geriatric oncology: a clinical approach to the older patient with cancer. *Eur J Cancer* 2003; 39(7):870-880.
- (154) Aaldriks AA, van der Geest LG, Giltay EJ, le CS, Portielje JE, Tanis BC et al. Frailty and malnutrition predictive of mortality risk in older patients with advanced colorectal cancer receiving chemotherapy. *J Geriatr Oncol* 2013; 4(3):218-226.

- (155) De AR, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D et al. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age: results of EURO CARE-5-a population-based study. *Lancet Oncol* 2014; 15(1):23-34.
- (156) Vulto AJ, Lemmens VE, Louwman MW, Janssen-Heijnen ML, Poortmans PH, Lybeert ML et al. The influence of age and comorbidity on receiving radiotherapy as part of primary treatment for cancer in South Netherlands, 1995 to 2002. *Cancer* 2006; 106(12):2734-2742.
- (157) Komori K, Kimura K, Kinoshita T, Sano T, Ito S, Abe T et al. Sex differences between cT4b and pT4b rectal cancers. *Int Surg* 2013; 98(3):200-204.
- (158) McCawley N, Clancy C, O'Neill BD, Deasy J, McNamara DA, Burke JP. Mucinous Rectal Adenocarcinoma Is Associated with a Poor Response to Neoadjuvant Chemoradiotherapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 2016; 59(12):1200-1208.
- (159) Susser I. Social theory and social class. *IARC Sci Publ* 1997;(138):41-50.
- (160) Repetto L, Fratino L, Audisio RA, Venturino A, Gianni W, Vercelli M et al. Comprehensive geriatric assessment adds information to Eastern Cooperative Oncology Group performance status in elderly cancer patients: an Italian Group for Geriatric Oncology Study. *J Clin Oncol* 2002; 20(2):494-502.
- (161) Harris AR, Bowley DM, Stannard A, Kurrimboccus S, Geh JI, Karandikar S. Socioeconomic deprivation adversely affects survival of patients with rectal cancer. *Br J Surg* 2009; 96(7):763-768.
- (162) Kelsall HL, Baglietto L, Muller D, Haydon AM, English DR, Giles GG. The effect of socioeconomic status on survival from colorectal cancer in the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Soc Sci Med* 2009; 68(2):290-297.
- (163) Dik VK, Aarts MJ, Van Grevenstein WM, Koopman M, Van Oijen MG, Lemmens VE et al. Association between socioeconomic status, surgical treatment and mortality in patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 2014; 101(9):1173-1182.

Anexos

Anexo I

Estudios revisados sobre las diferencias de supervivencia en función del nivel socioeconómico en cáncer colorrectal.

Autor, año	Sujetos	Variable independiente IP y/o educación y/o ocupación	Variable dependiente SV 3, 5 años o mortalidad postoperatoria	Variables de ajuste Sociodemográficas Relativas al tumor Comorbilidades Tratamientos	Efecto sin ajustar o solo edad y sexo	Resultados Efecto ajustado
Woods ⁹³ Revisión entre 1995 y 2005		Índice privación	SV 3 y 5 años		HR = 1,1-1,25	
Wrigley ¹²⁵ 2003	N=4419 poblacional (Reino Unido)	Índice privación	SV global SV específica	Edad, sexo, estadio, especialidad, urgencia	HR = 1,18	SG = 1,15 (1,04-1,27) SEsp = 1,1 (0,99-1,25)
Jansen ⁹⁷ 2014	N=486 hospitalaria Ca recto	Índice privación	SR 5 años	Estadio	HR = 1,17 (1,12-1,19)	1,07 (1,01-1,13)
Harris ¹⁶¹ 2009	N=2481 (Reino Unido) 1989-1997 Resección curativa	Índice privación	SG 5 años	Afectación ganglionar	Todos: 32,8% vs 64% Resección: 49,9% vs 72%	No análisis multivariado
Nur ¹⁰⁰ 2008	N=160332 (Alemania) 1997-2006 Ensayo clínico	Índice privación	SV 1 y 5 años	Quimioterapia y Radioterapia		No asociación
Jansen ⁹⁷ 2013	N=160332 (Alemania) 1997-2006	Índice privación	SR 5 años	Edad y estadio	Aumenta de 5% a 11% entre 1973 y 2004	
Lyratzopoulos ⁹⁰ 2011	N=187104 (UK) 1973-2004 Ca recto	Índice privación	Evolución SR 5 años		Aumento de desigualdades de 5% a -11% entre 1973 y 2004	
Bharathan ⁹⁸ 2011	N=8159 hospitalaria (Reino Unido) 1998-2002 Retrospectivo	Índice privación	SG	Edad, sexo, estadio, grado, riesgo quirúrgico y resección tumoral	SG=47,9% y 57,3% en el grupo más deprimido y más favorecido respectivamente	MPO =0,72 (0,48-1,06) HR= 0,74 (0,58-0,95)
Goiker ³⁴ 2012	N= 2131 hospitalaria (Holanda) 2006-2008 Pacientes intervenidos Estadios I-III	Índice privación	MPO	Sexo, edad, riesgo ASA, comorbilidades y complicaciones	MPO ↑ NSE: 3,6 ↓ NSE: 6,8	No diferencias Colon: 12,9, 15,2, 16,1 para NSE alto, medio y bajo Recto: 7,0, 9,1, 7,5 HR= 1,36 (1,1-1,7)
Hole ⁹⁹ 2002	N=2269 hospitalaria (Reino Unido) 1991-1994	Índice privación (Carstairs)	SG 5 años MPO	Edad, sexo, estadio, modo de presentación y tipo de resección	HR= 1,36 (1,1-1,7) Ajuste edad y sexo SG: 1,36 (1,08-1,7) SE: 1,24 (0,94-1,64)	Diferencias limitadas a pacientes con resecciones curativas HR sv esp 1,26 (0,95-1,67) No diferencias en estadio ni en la presentación

Author	N=	Index of deprivation	SG	Age, sex, stage, treatment	OR	HR
Kelsall ¹⁰² 2009	N= 526 (Australia)	Índice de ingresos y educación	MPO y SV 5 años	Edad, sexo, estadio, tratamiento	No asociación con el nivel de educación	HR=0.73 (0.53-1.0)
Frederiksen ^{86,104} 2009	N=8763 hospitalaria (Dinamarca) 2001-2004 Pacientes intervenidos	Nivel de ingresos y educación	MPO y SV 5 años	Edad, sexo y año de cirugía, comorbilidad y medicación	OR ingresos: 0.82 (0.70-0.95) OR educación: 0.6 (0.41-0.87)	Educación no significativa cuando se controlan los ingresos
Egeberg ¹⁰³ 2008	N=17369 poblacional (Dinamarca) 1994-2003	Nivel de ingresos y educación	SV 1 y 5 años	Edad, comorbilidad	Asociación con la educación y los ingresos	
Cavalli-Bjorkman ¹⁰¹ 2011	N=3899 Recto N=5715 Colon (Suecia)	Nivel de educación	SG 5 años SR 5 años	Edad y sexo	Colon SV= 52.3, 55.2 y 59.5 para bajo, medio y alto nivel de educación HR=0.84 (0.75-0.94) Recto 57.9, 59.6 y 63.8 HR B vs A=0.76 (0.65-0.88)	HR=0.87 y 0.76 niveles medio y alto versus bajo
Aarts ¹⁰² 2013	N= 1127 (Holanda) 1991-2008 Varias localizaciones tumorales.	Nivel de educación	SV 5 años	Estilos de vida, comorbilidades y estadio	Diferencias del 15% entre alto y bajo nivel de educación	No asociación en cáncer colorrectal (sí en otros tumores)
Eioranta ¹⁰⁵ 2010	N=58873 (Suecia) 1965-2000 Colon	Ocupación	Mortalidad	Edad, sexo y periodo	HR= 1.65 (1.14-2.4) Manuales versus no manuales	
Gorey ¹⁰⁷ 2011	N= 1000 (Estados Unidos y Canadá) 1996-2006	Ingresos	SV, nódulos linfáticos y quimioterapia	Estadio	Sí asociación en San Francisco, no en Toronto	
Ciccone ¹⁰⁸ 2000	N = 92 hospitalario (Italia)	Nivel de educación (<5 años vs >8 años)	SV 3 años	Edad, sexo, estado civil y estadio	85.7 vs 58.8 (alto vs bajo N Ed)	HR=1.46 (0.53-4.02)
Beckmann ⁸⁵ 2016	N=4641 poblacional	Índice privación	SV 1, 3 y 5 años	Edad, sexo, estadio, grado, comorbilidad, cirugía, RT y QT	SV 5 años 64 vs 71%; p=0.01	Todos 0.75 (0.62-0.91) 0.8 (0.63-1.01) VI 0.65 (0.47-0.89)
Dijk ¹⁰³ 2014	N=4422 RT poblacional Holanda 2005-2010 Recto	Índice privación, medida área, ingresos por vivienda y valor de la vivienda	MPO		MPO: Alto NSE: 3.6 Bajo NSE: 6.8 ; p<0.001	

SV: Supervivencia; SG: Supervivencia global; SR: Supervivencia relativa; Sesp: Supervivencia específica; MPO: Mortalidad postoperatoria; HR: Hazard Ratio; NSE: Nivel socioeconómico.

Anexo II

Hospitales incluidos en el estudio.

	N	%
Hospitales		
Andalucía		
1	41	1,5
2	95	3,5
3	137	5,0
4	31	1,1
5	186	6,8
Canarias		
6	101	3,7
Cataluña		
7	332	12,1
8	100	3,6
9	257	9,3
Madrid		
10	39	1,4
11	64	2,3
12	169	6,1
13	71	2,6
País Vasco		
14	88	3,2
15	33	1,2
16	245	8,9
17	28	1,0
18	39	1,4
19	229	8,3
20	139	5,1
21	197	7,2
Valencia		
22	128	4,7

Anexo III

Índice de comorbilidad de Charlson (versión original).

Infarto de miocardio: debe existir evidencia en la historia clínica de que el paciente fue hospitalizado por ello, o bien evidencias de que existieron cambios en enzimas y/o en ECG	1
Insuficiencia cardíaca: debe existir historia de disnea de esfuerzos y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente al tratamiento con digital, diuréticos o vasodilatadores. Los pacientes que están tomando estos tratamientos, pero no podamos constatar que hubo mejoría clínica de los síntomas y/o signos, no se incluirán como tales	1
Enfermedad arterial periférica: incluye claudicación intermitente, intervenidos de by-pass arterial periférico, isquemia arterial aguda, y aquellos con aneurisma de la aorta (torácica o abdominal) de >6cm de diámetro	1
Enfermedad cerebrovascular: pacientes con AVC con mínimas secuelas o AVC transitorio	1
Demencia: pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico	1
Enfermedad respiratoria crónica: debe existir evidencia en la historia clínica, en la exploración física y en la exploración complementaria de cualquier enfermedad respiratoria crónica, incluyendo EPOC y asma	1
Enfermedad del tejido conectivo: incluye lupus, polimiositis, enf. mixta, polimialgia reumática, arteritis cel. gigantes y artritis reumatoide	1
Úlcera gastroduodenal: incluye a aquellos que han recibido tratamiento por un úlcus y aquellos que tuvieron sangrado por úlceras	1
Hepatopatía crónica leve: sin evidencia de hipertensión portal, incluye pacientes con hepatitis crónica	1
Diabetes: incluye los tratados con insulina o hipoglicemiantes, pero sin complicaciones tardías, no se incluirán los tratados únicamente con dieta	1
Hemiplejia: evidencia de hemiplejia o paraplejia como consecuencia de un AVC u otra condición	2
Insuficiencia renal crónica moderada/severa: incluye pacientes en diálisis, o bien con creatininas >3mg/dl objetivadas de forma repetida y mantenida	2
Diabetes con lesión de órganos diana: evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía, se incluyen también antecedentes de cetoacidosis o descompensación hiperosmolar	2
Tumor o neoplasia sólida: incluye pacientes con cáncer, pero sin metástasis documentadas	2
Leucemia: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y todas las leucemias agudas	2
Linfoma: incluye todos los linfomas, Waldstrom y mieloma	2
Hepatopatía crónica moderada/severa: con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía)	3
Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
SIDA definido: no incluye portadores asintomáticos	6
Índice de comorbilidad (suma puntuación total) =	