



Universidad de Oviedo

Centro Internacional de Postgrado

Máster Universitario en Enfermería de Urgencias y Cuidados Críticos

“Incidencia y predictores de segundos tumores primarios en el quinquenio posterior al diagnóstico de cáncer de colon-recto emitido en el bienio 2006-2007 en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA)”

Itxaso Arketa Ugarte

Fecha: 26 de Mayo de 2014

Trabajo Fin De Máster

AGRADECIMIENTOS

A M^a Luisa López González por la paciencia que ha tenido conmigo, por animarme para que lleve a cabo este proyecto y por hacer que el mundo de la investigación no me resulte tan extraño como cuando empecé este máster.

INDICE:

	página
1. INTRODUCCIÓN	8
2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	15
3. MATERIAL Y MÉTODO	17
3.1. Tipo de estudio	17
3.2. Periodo de realización	17
3.3. Selección y tamaño muestral	17
3.4. Criterios de inclusión y exclusión	17
3.5. Variables a medir	18
3.6. Procedimiento	21
3.7. Plan de análisis estadístico	21
3.8. Limitaciones	22
4. PLAN DE TRABAJO Y CRONOGRAMA	24
5. RECURSOS Y PRESUPUESTO	25
5.1. Recursos	25
5.2. Presupuesto	26
6. BIBLIOGRAFÍA	27

ABREVIATURAS

CCR: Cáncer de colon-recto.

CIEO-3: Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología tercera edición.

HUCA: Hospital Universitario Central de Asturias.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

RHT: Registro Hospitalario de Tumores.

RHTA: Registro Hospitalario de Tumores de Asturias.

STP: Segundo Tumor Primario.

STPCR: Segundo Tumor Primario de Colon-Recto.

STPNCR: Segundo Tumor Primario No de Colon-Recto.

1. INTRODUCCIÓN

Los Segundos Tumores Primarios (STP) son crecimientos anormales de tejido que son independientes de una neoplasia anterior y no son metástasis de ella. La segunda neoplasia puede tener el mismo o diferente tipo histológico y puede ocurrir en los mismos o diferentes órganos que el primer tumor, pero en todos los casos surge de un evento oncogénico independiente. El desarrollo de la segunda neoplasia puede o no estar relacionado con el tratamiento de la primera, ya que el riesgo genético o factores predisponentes pueden ser realmente la causa ⁽¹⁾.

Además, es necesario fijar los conceptos de neoplasias sincrónicas y metacrónicas: se consideran neoplasias sincrónicas las diagnosticadas al mismo tiempo que el adenocarcinoma índice, preoperatoriamente y/o en pieza quirúrgica y las diagnosticadas por seguimiento colonoscópico postoperatorio hasta conseguir, lo más precozmente posible, una colonoscopia óptima total, momento a partir del cual a las neoplasias diagnosticadas de nuevo las consideramos metacrónicas ⁽²⁾.

Por lo tanto, se entiende por neoplasia metacrónica aquella que aparece tras el diagnóstico de la neoplasia índice o primaria. Pero no hay unanimidad de criterios en el intervalo de tiempo entre el diagnóstico del cáncer índice y el de la segunda neoplasia, variando notablemente de unos autores a otros. Hay autores que fijan dicho intervalo en 6 meses, 1 año, 2 años e incluso los hay que consideran que dicho intervalo debe ser superior a 3 años, ya que en intervalos menores el

porcentaje de neoplasias sincrónicas que han pasado desapercibidas puede ser elevado ⁽²⁾.

Según las estimaciones de Globocan 2012 ⁽³⁾ de **incidencia**, mortalidad y prevalencia de todo el **mundo**, el CCR es el tercer cáncer más común en los hombres con 746.298 nuevos casos por año, el 10,0% del total, y el segundo en mujeres con 614.304 casos, el 9,2% del total en todo el mundo. A nivel mundial, la **mortalidad** es baja (694.000 muertes, 8,5 % del total). Las tasas de mortalidad más altas estimadas en ambos sexos se dan en Europa Central y Oriental (20,3 por 100.000 para los hombres, 11,7 por 100.000 para mujeres), y las más bajas en África Occidental (3,5 y 3,0, respectivamente). Finalmente, la **prevalencia** a los cinco años para el CCR es de 1.953.431 hombres y 1.590.151 mujeres en todo el mundo: esta es la cantidad de personas con CCR que fueron diagnosticadas dentro de los previos cinco años y que han sobrevivido.

Los datos que también Globocan ⁽³⁾ estima en el año 2012 en **España** fueron: la **incidencia** entre ambos sexos de CCR fue de 32.240 casos, de los cuales 19.261 fueron hombres (43,9 personas por 100.000 habitantes) y 12.979 mujeres (24,2 personas por 100.000 habitantes). En cuanto a la **mortalidad**, hubo 14.700 muertes, de las cuales 8.742 fueron hombres (17,1 personas por 100.000 habitantes) y 5.958 mujeres (8,5 personas por 100.000 habitantes). Y la **prevalencia** a los 5 años en hombres fue de 53.691 (276,1 personas por 100.000 habitantes) y de 36.014 en mujeres (178,4 personas por 100.000 habitantes)⁽³⁾.

En la Memoria del Registro de Tumores de **Asturias** del año 2012 se registraron 1.167 CCR, el 12,3% de todos los tumores, de los cuales 738 se dieron en hombres (14,25% de todos los tumores) y 429 en mujeres (9,96% de todos los tumores). El CCR fue el tumor más frecuentemente registrado, si exceptuamos los tumores cutáneos ⁽⁴⁾. Según el registro de **mortalidad** del 2011, murieron 344 hombres (66,3 personas por 100.000 habitantes) y 225 mujeres (40 personas por 100.000 habitantes) ⁽⁵⁾.

Las mejoras en la detección y la terapia sistémica han aumentado la tasa de **supervivencia** del CCR a los cinco años que ha pasado del 51% en 1975 al 64,7% en 2010. Los supervivientes se encuentran en riesgo de desarrollar STP colorrectales y no colorrectales a medio o largo plazo. Tienen un riesgo del 43% de desarrollar un STPCR a partir de los dos años desde el primer diagnóstico. Los STPNCR que comúnmente se diagnostican suelen ser de mama, próstata, genitourinario, piel y pulmón ^(6,7).

En España la tasa de supervivencia a los cinco años también ha aumentado de manera considerable: de un 50% en la década de los 70 a un 65% en el 2013 ⁽⁸⁾.

En las dos últimas décadas los **STP** se han convertido en un tema de gran importancia en oncología, puesto que ahora ocupan la sexta posición en el listado de los tumores malignos más frecuentes, por detrás del de piel, colon-recto, pulmón, mama y próstata ⁽⁹⁾. Según datos del Programa *Surveillance, Epidemiology and End Results* (SEER) del *National Cancer Institute*, pueden

constituir hasta un 16% de la incidencia total de cáncer ^(10,11). En Asturias superan el 22% de la incidencia total de los tumores del 2012 ⁽⁴⁾.

Cuando uno compara los supervivientes de cáncer con la población general, cualquier sobreviviente de cáncer tiene el doble de probabilidad de desarrollar un nuevo cáncer primario que un individuo libre de cáncer de la misma edad y sexo ⁽⁹⁾. Además, el riesgo de tener un STP en el mismo órgano que el primero es de 2,2, mientras que el riesgo de que la localización del STP sea otro es de 1,1 ⁽⁹⁾.

La epidemiología de STP es muy compleja: detecta una conjunción de factores de riesgo comunes, características genéticas y de los efectos carcinógenos tardíos del tratamiento del primer cáncer ^(13,14). Aunque, el mayor riesgo de cáncer del sistema digestivo subsiguiente al CCR, probablemente no es el resultado de un tratamiento de radiación porque el CCR rara vez se trata exclusivamente con radiación. Cobran más importancia los factores de riesgo del estilo de vida como la obesidad, la dieta y el sedentarismo ⁽¹⁵⁾.

Debe destacarse que la mayoría de los segundos cánceres se producen de forma natural y al azar en los supervivientes de cáncer, pudiendo ser causados por los mismos factores de riesgo o características genéticas que provocaron el primer cáncer ^(9, 16). Por esto, es necesario describir el perfil del paciente que tiene un STP para poder realizar una prevención primaria adecuada de nuevos procesos tumorales.

El estilo de vida, como el tabaquismo, el consumo inmoderado de alcohol, la falta de ejercicio y una dieta poco saludable, juegan claramente un papel muy relevante en una larga lista de tipos de cáncer, como los de la cabeza y el cuello, la vejiga, el tracto gastrointestinal y la mama ⁽⁹⁾. Todos estos son factores de riesgo modificables con una intervención informativo – educativa adecuada, para poder prevenir un STP. Es más, existe un código elaborado por expertos de todo el mundo, el Código Europeo contra el Cáncer ⁽¹⁷⁾, con los consejos de prevención primaria y secundaria que deberían ser de general conocimiento. Si las personas sanas deberían conocerlo y practicarlo, cuánto más aquellos pacientes que ya han demostrado su vulnerabilidad al cáncer padeciendo un CCR y que, según los estudios publicados, tienen riesgo incrementado de padecer un STP.

Otro grupo de riesgo de STP son los individuos con una predisposición genética a múltiples neoplasias. El retinoblastoma, las facomatosis, neoplasias endocrinas múltiples y el cáncer de colon sin poliposis hereditario o síndrome de Lynch, también se relacionan con múltiples neoplasias ^(9, 18).

En un estudio del Programa SEER ⁽¹⁹⁾ antes citado, se averiguó que los adultos diagnosticados con cáncer de colon a una edad ≥ 70 años no tenían un mayor riesgo de desarrollar STP en comparación con la población general de la misma edad. No sucede lo mismo con los adultos más jóvenes, que tienen mayor riesgo de STP y, además, el riesgo aumenta conforme menor es la edad en el momento del diagnóstico del primer cáncer. Por otra parte, los adultos >70 años tenían un

significativo mayor riesgo que la población general de la misma edad de desarrollar cáncer del intestino delgado (RR = 2,42), el recto (RR = 1,2) o un nuevo tumor primario de colon (RR =1,33). Adultos con diagnóstico de CCR a la edad de 60-69 años tuvieron, además, aumento del riesgo de desarrollar nuevos casos de cáncer de esófago, estómago, riñón y orofaringe.

Los estudios han demostrado que, tras el diagnóstico de CCR en los hombres, hay un diagnóstico ampliado de cáncer de próstata por búsqueda activa. Sin embargo, lo contrario no ocurre, presumiblemente debido a que el CCR no está tan clínicamente oculto esperando a ser diagnosticado por búsqueda activa ^(9, 20).

Los **registros poblacionales** de cáncer son imprescindibles para conocer la incidencia y la prevalencia del cáncer, para evaluar la supervivencia de los pacientes y permiten conocer los casos de cáncer en cohortes seguidas en el tiempo. Además, facilitan la evaluación de los programas de diagnóstico precoz y la realización de estudios de casos y controles en la investigación sobre factores de riesgo. Los registros también pueden ser considerados como un sistema de vigilancia, pues la información que proporcionan ha resultado ser imprescindible para afrontar el estudio de problemas relacionados con exposiciones ambientales que generan alarma social ⁽²¹⁾.

El registro hospitalario de tumores del servicio de salud del Principado de Asturias funciona con una base común y centralizada de recogida de datos para todos los registros hospitalarios de tumores (RHT) desde el año 2004 (aunque se inició de

forma no exhaustiva en 1975), con una integración progresiva de los hospitales de la red pública. Depende de la Dirección General de Salud Pública. Cuenta con un coordinador médico responsable de su integración, funcionamiento y evaluación de los registros. Se pretende agilizar el acceso y la utilización a todos los interesados, en condiciones de seguridad, respetando los principios de protección de datos y confidencialidad amparados por la Ley ⁽⁴⁾.

2. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Por todo lo comentado, es decir:

- porque los STP suceden en pacientes con tumores de relativamente baja mortalidad y, por tanto, bastante prevalentes, tal y como es el CCR.
- porque existe en el Principado de Asturias un RHT que permite acceder a cohortes de pacientes prevalentes de este tumor y estudiar la incidencia de STP en un periodo de tiempo establecido y el perfil de los candidatos a STP.
- porque hay un Código Europeo contra el Cáncer que debería ser divulgado entre los pacientes con cáncer de alta prevalencia y especialmente en aquellos con un perfil de riesgo elevado, para intentar reducir en ellos la incidencia de segundos tumores.

Nos hemos planteado la siguiente **pregunta de investigación**: ¿cuáles son la incidencia y los predictores de STP en el quinquenio posterior al diagnóstico de CCR emitido en el bienio 2006-2007 en el HUCA?

El presente estudio no precisa de ninguna **hipótesis** ya que se trata de un estudio descriptivo.

Los **objetivos** de nuestra investigación son los siguientes:

Objetivo principal: Determinar la incidencia de segundos tumores primarios (STP) en el quinquenio posterior al diagnóstico de un cáncer de colon-recto (CCR) ocurrido en el bienio 2006-2007 según el Registro Hospitalario de Tumores de Asturias (RHTA), y establecer qué factores (del paciente, del sistema sanitario y del tumor) predicen la aparición de un STP.

Objetivos secundarios.

- Describir las características del paciente (edad, sexo y lugar de residencia), del tumor (localización, clasificación histológica, estadio y recidivas) y de su tratamiento (cirugía, quimioterapia, radioterapia, hormonal, inmunológico).
- Establecer el perfil sanitario del episodio: hospital y tiempos transcurridos hasta el diagnóstico y tratamiento. Determinar las características del STP y el tiempo de supervivencia del paciente, tanto la total como la supervivencia libre de STP.

3. MATERIAL Y MÉTODO

3.1. TIPO DE ESTUDIO

Estudio descriptivo retrospectivo longitudinal de los eventos acaecidos (STP o muerte) en una cohorte de pacientes con CCR.

3.2. PERIODO DE REALIZACIÓN

Bienio 2006-2007 para la selección de la cohorte de pacientes diagnosticados con CCR. Quinquenio 2008-2012, periodo de seguimiento de la cohorte anterior, para detectar los eventos (STP o muerte) acaecidos desde el diagnóstico hasta el 31 de Diciembre de 2012 (ambos inclusive).

3.3. SELECCIÓN Y TAMAÑO MUESTRAL

No se hará selección muestral sino que se estudiará el universo de la cohorte de los pacientes del RHTA diagnosticados de CCR entre el 1 de Enero del 2006 y el 31 de Diciembre de 2007.

3.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Teniendo en cuenta los objetivos del estudio y las características del RHTA se han tenido en cuenta los siguientes criterios:

3.4.1. Los criterios de inclusión en el estudio son:

Pacientes de cualquier procedencia que fueron diagnosticados en el bienio 2006-2007 de CCR y cuyos datos figuren en la base de datos del RHTA ese bienio y durante el quinquenio posterior.

3.4.2. Los criterios de exclusión son:

- Pacientes sin datos completos en el RHTA sobre las variables que interesan al estudio.
- Pacientes que hayan sido diagnosticados de un CCR sincrónico.

3.5. VARIABLES A MEDIR

Las variables que se recogerán para su análisis son las que figuran en la tabla siguiente:

VARIABLE	CLASE O TIPO	DEFINICIÓN OPERATIVA	ESCALA Y FORMA DE MEDIDA
Edad	Cuantitativa Independiente	Tiempo transcurrido, en años enteros cumplidos, desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico del CCR.	Nivel de razón Continua Años cumplidos
Sexo	Cualitativa Independiente	Sexo fenotípico del paciente.	Nivel nominal, dicotómica -Hombre -Mujer
Lugar de residencia	Cualitativa Independiente	Lugar en el que vive el paciente.	Nivel nominal, politómica Municipio

VARIABLE	CLASE O TIPO	DEFINICIÓN OPERATIVA	ESCALA Y FORMA DE MEDIDA
Localización del tumor	Cualitativa Independiente	Agrupada según la clasificación CIEO-3 ⁽⁵⁾ .	Nivel nominal, politómica -C18, C19, C20, C21
Estadio	Cualitativa Independiente	Según el sistema de estadificación TNM.	Nivel nominal, politómica -I, II, III, IV.
Clasificación histológica	Cualitativa Independiente	Agrupada según la clasificación de la OMS (código SNOMED).	Nivel nominal, politómica
Tratamiento	Cualitativa Independiente	Conjunto de medios terapéuticos que se utilizan con objeto de curar el primer tumor.	Nivel nominal, politómica -Cirugía -Quimioterapia -Radioterapia -Hormonal -Inmunológico
Recidivas	Cualitativa Independiente	Reaparición del primer tumor tras un periodo de ausencia de enfermedad.	Nivel nominal, dicotómica -Sí -No
Metástasis	Cualitativa Independiente	Implantación del tumor a distancia	Nivel nominal, dicotómica - SI - NO

VARIABLE	CLASE O TIPO	DEFINICIÓN OPERATIVA	ESCALA Y FORMA DE MEDIDA
Hospital	Cualitativa Independiente	Cualquier hospital público de Asturias.	Nivel nominal, politómica
Tiempo transcurrido (1)	Cuantitativa Independiente	Tiempo transcurrido entre el diagnóstico de sospecha y el diagnóstico definitivo.	Nivel de razón Continua Días
Tiempo transcurrido (2)	Cuantitativa Independiente	Tiempo transcurrido entre el diagnóstico definitivo y el inicio del tratamiento.	Nivel de razón Continua Días
STP	Cualitativa Dependiente	Aparición de STP en el quinquenio posterior al diagnóstico de CCR en el bienio 2006-2007 y fecha de aparición	Nivel nominal, dicotómica. -Sí -No y fecha
MUERTE	Cualitativa Dependiente	Fallecimiento en el quinquenio posterior al diagnóstico de CCR en el bienio 2006-2007	Nivel nominal, dicotómica - SI - NO y fecha

3.6. PROCEDIMIENTO

Se solicitará al RHTA la base de datos en formato Excel con los datos que convienen a los objetivos, la población y las variables del estudio ya descrito.

La base de datos recibida se importará al programa SPSS para hacer un estudio descriptivo de todas las variables, que nos permita detectar valores aberrantes y tener una impresión general de la calidad de la información recibida. Si esta es suficiente, se procederá a la realización del análisis de datos.

3.7. PLAN DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizará estadística descriptiva para calcular las frecuencias absolutas y relativas de los valores de las variables, así como las medidas de centralización (medias o medianas, según convenga) y de dispersión. Los principales resultados se presentarán en forma de tablas y figuras.

Se estudiará la normalidad de la distribución de las variables para seleccionar el test estadístico adecuado en los análisis bivariantes: t - student para comparar variables cuantitativas normales entre dos grupos o Wilcoxon-Mann-Whitney en ausencia de normalidad, y la χ^2 para la comparación de variables cualitativas entre grupos. En concreto se realizarán al menos los siguientes análisis bivariantes para detectar potenciales asociaciones significativas entre:

- Tiempos 1 y 2 y aparición de STP.
- Edad y sexo del paciente y estadio.

- Estadío y recidivas.

Además se obtendrá la función de supervivencia de Kaplan - Meier tanto para la supervivencia libre de STP como para la supervivencia del paciente en cualquier circunstancia, con o sin segunda experiencia tumoral.

Mediante regresión logística de Cox se analizará qué variables del paciente, del tumor y del sistema sanitario explican la supervivencia.

En relación con el evento STP, variable principal en nuestro estudio, se analizará:

- La tasa de incidencia anual de STP en la cohorte.
- Qué variables del paciente, el tumor y el sistema predicen la aparición de un STP. Para ello se hará un análisis multivariante de dicho evento, mediante regresión logística binaria, siendo la variable dependiente 0 = NO STP; 1 = SI STP. Se utilizará el método 'introducir' en 3 pasos: en el primero entrarán las variables del paciente (edad, sexo y municipio de residencia), en el segundo las del tumor (localización, estadío, histología, existencia de metástasis, recidivas y tipo de tratamiento) y en el tercero las del sistema sanitario (hospital y tiempos de demora).

3.8. LIMITACIONES

En este estudio asumimos que puede haber sesgo de información puesto que nuestros resultados dependen de la calidad de los asientos del registro, su exhaustividad y su fiabilidad: no estamos en condiciones de poder evaluar la

primera y haremos sólo una aproximación a la calidad del registro, eliminando los valores aberrantes tras un primer estudio descriptivo estadístico, como hemos establecido anteriormente.

Hay variables potencialmente modificadoras del evento principal que se estudia, el STP, que nuestro estudio no puede controlar porque los datos relativos a ellas no constan en el registro. Estas variables son las comorbilidades y todas las que se relacionan con el estilo de vida, como consumo de tabaco y alcohol, dieta, sedentarismo, etc. Controlarlas exigiría un estudio más ambicioso que incluyera encuestas de evaluación de riesgo ligado al estilo de vida – únicamente factibles en los supervivientes – e información sobre comorbilidades, presente en la historia clínica.

4. PLAN DE TRABAJO Y CRONOGRAMA

Importaremos los datos del RHTA al programa SPSS para realizar el posterior análisis de los datos. Se realizarán los análisis previstos en el plan de análisis de la sección 3.7., con la asesoría y apoyo del área de Matemáticas de esta universidad. Se calculará la incidencia de segundos tumores y se describirá el perfil del paciente con CCR en el bienio 2006-2007 que fue diagnosticado de un STP en el quinquenio posterior.

Cuando tengamos todos los resultados procederemos a preparar una presentación para su divulgación en congresos y a escribir un artículo de investigación para su potencial publicación en revista científica con impacto.

Cronograma previsto	
Importar datos de la base Excel del RHTA al programa SPSS	Junio 2014
Realizar el análisis estadístico de los datos	
Emisión del informe de resultados	Julio y agosto 2014
Presentación de resultados en el congreso de la ESMO	Septiembre y Octubre 2014
Escribir y traducir el artículo	

5. RECURSOS Y PRESUPUESTO

5.1. RECURSOS

Ya disponemos del principal recurso que es la base de datos requerida para cumplir los objetivos del estudio; los servicios administrativos del RHTA nos la han facilitado. Para el análisis de los datos contamos con la licencia corporativa del Programa SPSS v 19 de la Universidad de Oviedo (SPSS Inc. Chicago, Illinois, USA) y con el aula de informática de la Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud de dicha universidad, así como con los recursos informáticos del Área de Medicina Preventiva. Para la revisión bibliográfica y futuras búsquedas contamos también con los fondos y recursos de la Biblioteca de la facultad y sus licencias para la consulta de revistas online.

Una vez realizado el trabajo de investigación, si la calidad de los resultados lo aconseja, procedería realizar su difusión en el ámbito de algún congreso apropiado y mediante la publicación de al menos un artículo en una revista con impacto. El coste potencial de la compra de artículos esenciales, la asistencia al congreso, la traducción al inglés del artículo, etc., se recoge en el presupuesto.

5.2. PRESUPUESTO

Para llevar a cabo la investigación que desarrolla este proyecto, sería necesario solicitar y conseguir la financiación que se recoge en la siguiente tabla.

	Euros
Compra de artículos científicos publicados, esenciales para la investigación.	165 €
Asistencia al congreso de la <i>European Society for Medical Oncology</i> 2014 (ESMO Congress), del 26 al 30 de Septiembre en Madrid: <ul style="list-style-type: none">• Inscripción• Viaje y estancia (5 días)	107 € 450 €
Traducción del artículo	100 €
Varios fungibles: fotocopias, lápiz de memoria, etc.	30 €
TOTAL	852 €

6. BIBLIOGRAFÍA:

1. Definition pubmed MeSH: Neoplasms, second primary. Disponible en: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh?term=neoplasm, second primary](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh?term=neoplasm,second%20primary)
(acceso el 21 de Mayo del 2014).
2. Cuquerella J, Ortí E, Carrelles P, Quiles F, Pamos S, Andreu J, *et al.* Cáncer colorrectal: concepto de neoplasias sincrónicas y metacrónicas. Rev Sdad Valenciana Patol Dig 2000; 19(2): 57-60.
3. International Agency for Research on Cancer. Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide 2012.
Disponible en: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
(acceso el 21 de Mayo del 2014).
4. Registro Hospitalario de Tumores del Servicio de Salud del Principado de Asturias. Memoria del Año 2012. Disponible en: <http://www.hca.es/huca/web/contenidos/servicios/rt/rt2012/rt2012.pdf>
(acceso el 21 de Mayo del 2014).
5. Mortalidad en Asturias año 2011. Dirección General de Salud Pública. Servicio de Evaluación de la Salud y Programas. Disponible en: http://www.asturias.es/Astursalud/Ficheros/AS_Salud%20Publica/AS_Salud%20Poblacional/IS_Registro%20de%20mortalidad/Mortalidad%202011/Mortalidad_2011.pdf
(acceso el 21 de Mayo del 2014).

6. Denlinger CS, Engstrom PF. Colorectal Cancer Survivorship: Movement Matters. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011; 4(4): 502-511.

7. SEER Stat Fact Sheets: Colon and Rectum Cancer. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. National Cancer Institute. Disponible en: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html> (acceso el 21 de Mayo del 2014).

8. Los Avances en Cáncer Colorrectal. Sociedad Española de Oncología Médica. Disponible en: <http://www.seom.org/es/los-avances-en-cancer-colorrectal> (acceso el 21 de Mayo del 2014).

9. Rheingold SR, Neugut AI, Meadows AT. Secondary Cancers: Incidence, Risk Factors and Management. En: Bast RC, Kufe DW, Pollock RE, *et al*, editores. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 5ª edición. Capítulo 156. BC Decker Inc.; 2000.

10. Burgos K, Peña P, Valenzuela M, Bórquez P. Segundos cánceres primarios. *Cuad Cir* 2009; 23: 24-27.

11. Travis LB. The epidemiology of second primary cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006; 15: 2020-2026.

12. Nielsen SF, Nordestgaard BG, Bojesen SE. Associations between first and second primary cancers: a population-based study. *CMAJ* 2012 Jan 10; 184(1): E57-69. doi: 10.1503/cmaj.110167. Epub 2011 Nov 28.
13. Corkum M, Hayden JA, Kephart G, Urquhart R, Schlievert C, Porter G. Screening for new primary cancers in cancer survivors compared to non-cancer controls: a systematic review and meta-analysis. *J. Cancer Surviv.* 2013; 7: 455-463.
14. Evans HS, Møller H, Robinson D, Lewis CM, Bell CMJ, Hodgson SV. The risk of subsequent primary cancers after colorectal cancer in southeast England. *Gut.* 2002; 50: 647-652.
15. Vanderwalde AM, Hurria A. Second malignancies among elderly survivors of cancer. *The Oncologist.* 2011; 16: 1572-1581.
16. Hemminki K, Li X, Dong C. Second Primary Cancers after Sporadic and Familial Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001; 10: 793-798.
17. Código Europeo Contra el Cáncer (tercera revisión). Disponible en: http://ec.europa.eu/health-eu/doc/cancercode_es.pdf (acceso el 23 de Mayo del 2014)
18. AungWin AK, Lindor NM, Young JP, Macrae FA, Young GP, Williamson E, *et al.* Risk of primary extracolonic cancers following colorectal cancer in Lynch syndrome. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104: 1363-1372.

19. Mysliwiec PA, Cronin KA, Schatzkin A. New malignancies following cancer of the colon, rectum, and anus. En: Curtis R, Freedman D, Ron E *et al.*, eds. *New Malignancies Among Cancer Survivors: SEER Cancer Registries, Chapter 5: 1973–2000*. NIH Publ No 05–5302. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2006: 111–144.

20. Huo D, Hetzel JT, Roy H, *et al.* Association of colorectal cancer and prostate cancer and impact of radiation therapy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009; 18: 1979-1985.

21. López-Abente G, Pollán M, Aragonés N, Pérez Gómez B, Hernández Barrera V, Lope V, *et al.* Situación del cáncer en España: incidencia. *An Sist Sanit Navar.* 2004; 27 (2): 165-173.