

## 6.2. INCIDENCIA DEL CÁNCER COLORECTAL EN TARRAGONA

El número total de casos de CCR en Tarragona entre 1980 y 1998 fue de 4.697, de los cuales 1.617 casos se registraron en el período 1993-97. Es con los datos de este último período con los que se ha realizado el estudio más en profundidad por ser los datos más recientes y que mejor pueden reflejar la situación actual. La casuística es suficientemente amplia para el estudio descriptivo. Excepto los registros del Programa *SEER* en EEUU y los de los países europeos de cobertura nacional, la mayoría de los registros presentan casuísticas similares a la nuestra para este período (Parkin y cols, 2002).

Durante 1993-97, para ambos géneros juntos, el CCR fue el más frecuente de todos los cánceres en Tarragona ya que supuso el 14%, frente al 12% del cáncer de mama y el 10% del cáncer de pulmón. Estos datos son similares a los publicados por diferentes registros europeos como los de Italia, Francia, Dinamarca o Alemania para este mismo período (Parkin y cols, 2002). En los países del norte de Europa (Suecia, Noruega y Finlandia) y en el Reino Unido el cáncer de mama supera al CCR y en EEUU el CCR ocupa el cuarto lugar detrás del de próstata, el de pulmón y el de mama (Ries y cols, 2000). Todo ello indica la gran magnitud de este cáncer en los países más económicamente desarrollados.

Por géneros, el CCR en Tarragona ocupa la segunda posición detrás del cáncer de pulmón en el hombre y detrás del cáncer de mama en la mujer. En la mayoría de registros europeos encontramos datos similares mientras que, en EEUU y Canadá, el cáncer de próstata es el que ocupa la primera posición delante del cáncer de pulmón y del CCR en hombres.

Con respecto al resto de los cánceres del aparato digestivo, el CCR es el más frecuente tanto en hombres como en mujeres. Supone casi el 50% en hombres y más del 55% en las mujeres. Este es un patrón típico de los países industrializados europeos y norteamericanos. En los países asiáticos siempre ha habido una predominancia del cáncer de estómago. Sin embargo, más recientemente, en países más occidentalizados del este y sur asiático como Japón se comienza a observar este fenómeno de predominancia del CCR (Tamura y cols, 1996).

El CCR es un cáncer de la gente adulta. La edad media al diagnóstico en Tarragona en 1993-97 fue 69,0 años en hombres y 70,7 años en mujeres. Este dato concuerda con las teorías de carcinogénesis colorectal revisadas en la "Introducción". Entre los ocho cánceres más frecuentes el único cáncer, en hombres, con una edad de presentación más elevada es el de próstata (74,2 años) y, en mujeres, el de estómago (73,5 años) y el de páncreas (72,7 años). Así pues, dado el envejecimiento progresivo de la población de nuestra provincia al igual que la de muchos países occidentales, el CCR es uno de los problemas sanitarios más prevalentes.

Una vez puesto de manifiesto la importancia del CCR en el contexto oncológico de Tarragona, es importante hacer hincapié en las tasas de incidencia. Entre 1993 y 1997, casi 62 hombres/100.000 habitantes\*año y 51 mujeres/100.000 habitantes\*año desarrollaron un CCR en Tarragona. Estas tasas brutas (TB) equivalen a unas tasas ajustadas (TA) de 34,7 en hombres, y 24,0 en mujeres. El ajuste de las tasas permite compararlas con las de otros registros de cáncer y así poder saber si en una zona concreta existe un aumento real de la incidencia del CCR o es la composición etaria de la población la causante de esas diferencias. Nosotros, al igual que la mayoría de los autores, las ajustamos a la población mundial estándar (Doll y cols, 1966). Esta población sólo tiene un 7% de personas con 65 años o más y es, por tanto, poco representativa de las sociedades occidentales. Como se puede ver en las tablas de nuestra provincia, el aumento de la incidencia del CCR con la edad hace que en la envejecida población de Tarragona haya una marcada diferencia entre las TB y TA, por lo que mostrar sólo las TA podría hacernos pensar que la magnitud del problema del CCR es menor de lo que en realidad representa. Sin embargo, como hemos dicho, para la comparación nacional e internacional presentaremos sólo las TA de cada uno de los países, lo que facilitará el estudio (Tabla 6.2 y Figura 6.1).

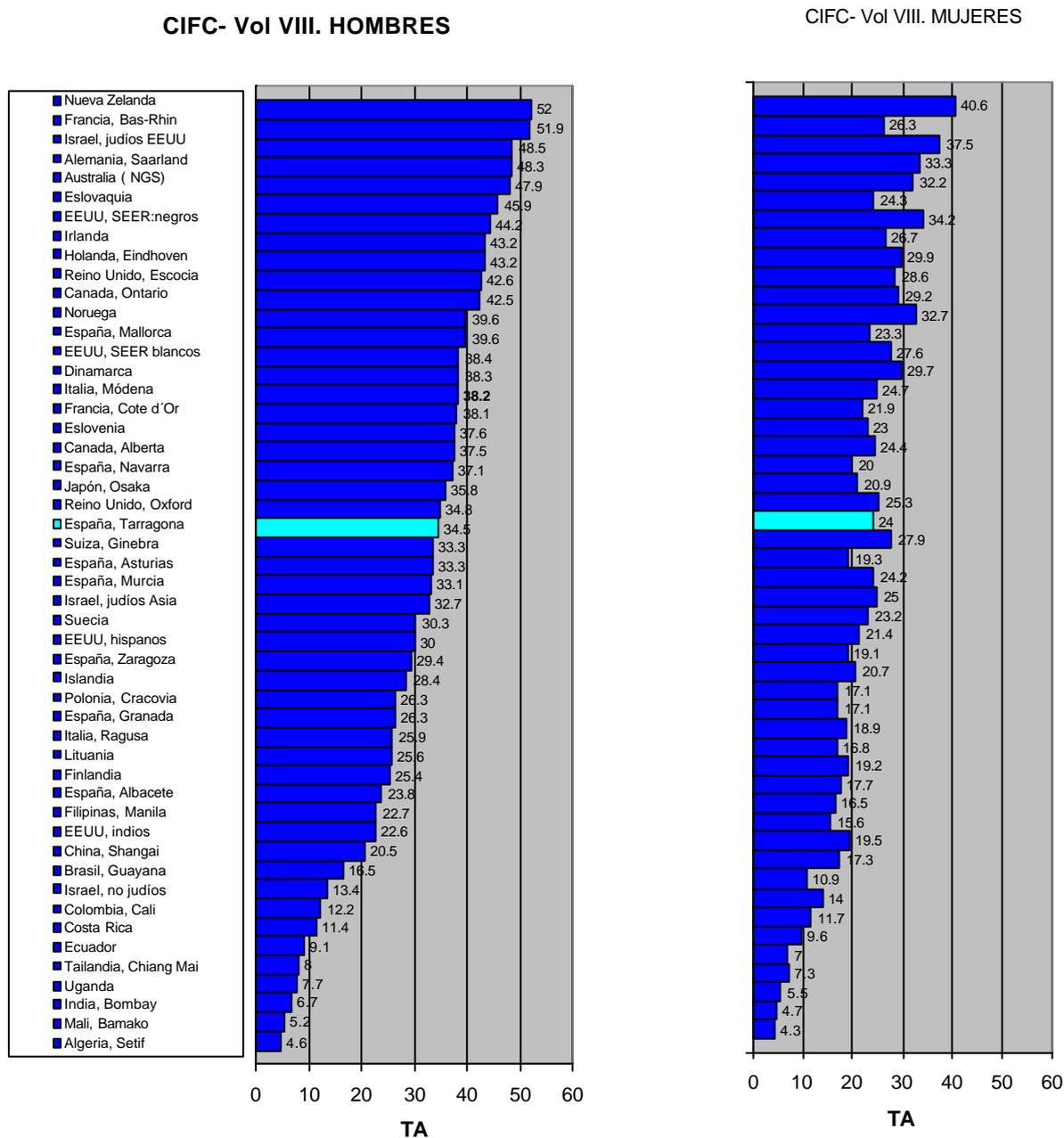
Existe una gran variabilidad en las TA de incidencia del CCR en el mundo, en Europa y dentro de España para el período 1993-97 según se puede apreciar por los datos publicados en el *CIFC-Vol VIII* (Parkin y cols, 2002). El hecho de encontrar diferencias entre países con estilos de vida comparables supone que los factores medioambientales interaccionan con los factores genéticos para producir este cáncer.

Tabla 6.2. Incidencia cáncer colorectal (CCR) 1993-1997 en diversos registros de cáncer del mundo. Tasas ajustadas por géneros\*.

	HOMBRES	MUJERES
<b>EUROPA</b>		
Alemania, Saarland	48,3	33,3
Dinamarca	38,3	29,7
Eslovaquia	45,9	24,3
Eslovenia	37,6	23,0
España, Albacete	23,8	17,7
España, Asturias	33,3	19,3
España, Granada	26,3	17,1
España, Mallorca	39,6	23,3
España, Murcia	33,1	24,2
España, Navarra	37,1	20,0
<b>España, Tarragona</b>	<b>34,7</b>	<b>24,0</b>
España, Zaragoza	29,4	19,1
Finlandia	25,4	19,2
Francia, Bas-Rhin	51,9	26,3
Francia, Cote d'Or	38,1	21,9
Holanda, Eindhoven	43,2	29,9
Irlanda	43,2	26,7
Islandia	28,4	20,7
Italia, Módena	38,2	24,7
Italia, Ragusa	25,9	18,9
Lituania	25,6	16,8
Noruega	39,6	32,7
Polonia, Cracovia	26,3	17,1
Portugal	35,6	21,0
Reino Unido, Oxford	34,8	25,3
Reino Unido, Escocia	42,6	28,6
Suecia	30,3	23,2
Suiza, Ginebra	33,3	27,9
<b>AFRICA</b>		
Argelia, Argel	4,6	4,3
Mali, Bamako	5,2	4,7
Uganda, Kyandondo	7,7	7,3
<b>ASIA</b>		
China, Shangai	20,5	19,5
Filipinas, Manila	22,7	16,5
India, Bombay	6,7	5,5
Israel: judíos	40,9	32,2
Israel: judíos de América	48,5	37,5
Israel: judíos de Asia	32,7	25,0
Israel: no judíos	13,4	10,9
Japón, Osaka	35,8	20,9
Tailandia, Chiang Mai	8,0	7,0
<b>OCEANIA</b>		
Australia (NGS)	47,9	32,2
Nueva Zelanda (no maori)	52,0	40,6
<b>AMERICA</b>		
Brasil, Guayana	16,5	17,3
Canada, Alberta	37,5	24,4
Canada, Ontario	42,5	29,2
Colombia, Cali	12,2	14,0
Costa Rica	11,4	11,7
Ecuador, Quito	9,1	9,6
EEUU, SEER: blancos	38,4	27,6
EEUU, SEER: negros	44,2	34,2
EEUU, N.Méjico: hispanos	30,0	21,4
EEUU, N.Méjico: indios	22,6	15,6

\* Tomado de *Cancer Incidence in Five Continents Volumen VIII* (Parkin y cols, 2002)

Figura 6.1. Incidencia del cáncer colorectal 1993-97 en diversos registros de cáncer del mundo publicados en CIFIC- Vol VIII\*. Tasas ajustadas por géneros.



**CÁNCER COLORECTAL**

\* Tomado de *Cancer Incidence in Five Continents Volumen VIII* (Parkin y cols, 2002)

Para el período 1993-97, se observa una gran diferencia en las TA de CCR entre los países de tasas elevadas, fundamentalmente países de Oceanía, de Europa Occidental y EEUU (TA entre 42,5 y 52,0), y los países de tasas bajas, que corresponden a los países de África y Asia (TA entre 4,6 y 12,2). Las tasas en hombres son más elevadas que las de las mujeres en todos los países excepto en los países de Latinoamérica.

La población no-maorí de Nueva Zelanda es la que presenta las tasas más elevadas de CCR a nivel mundial. Australia, Israel (población judía de origen estadounidense) y Alemania son los siguientes países con tasas más elevadas de CCR tanto en hombres (TA entre 47,9 y 48,5) como en mujeres (TA entre 32,2 y 37,5). El Registro de Bas-Rhin, en el norte de Francia, también presenta unas tasas muy elevadas de CCR en hombres (TA=51,9) pero no así en mujeres (TA=26,3). EEUU y Canadá, países que tradicionalmente presentaban unas de las tasas más altas del mundo en períodos previos (Muir y cols, 1987), siguen presentando tasas elevadas de CCR en 1993-97 (TA entre 44,2 y 37,5 para hombres y entre 34,2 y 24,4 para mujeres) pero detrás de los países previamente citados. En EEUU destacan las elevadas tasas en la población negra, tanto en hombres (TA=44,2) como en mujeres (TA=34,2), con respecto a las de la población blanca (TA=38,3 y 27,6). Hasta 1985 siempre habían sido más altas las tasas en blancos que en negros pero desde mediados de los años 80 comienzan a disminuir las tasas en blancos mientras continúan aumentando en negros y otras minorías étnicas, como hispanos e indios (Chow y cols, 1991; Chao y cols, 1998). Asimismo es interesante destacar que en otras poblaciones minoritarias de EEUU, como los esquimales de Alaska, al contrario que para sus familiares esquimales de Siberia o China, se observan unas de las tasas más altas de CCR de todo el mundo (Obrown y cols, 1998), cercanas a las de los no-maoríes en Nueva Zelanda. Sin embargo, estos datos no son muy fiables por la dificultad del cálculo de la población de referencia de Alaska.

En los países del centro y norte de Europa se observan tasas algo menores que las descritas para los registros anteriores y sensiblemente más altas que las de los países del sur de Europa. Tradicionalmente, las tasas más altas en Europa se han encontrado en Alemania, Dinamarca, Holanda e Irlanda y las más bajas en España, Grecia, y Portugal (Muir y cols, 1987;

Parkin y cols, 1992). Los países más nórdicos (Finlandia, Islandia, Noruega y Suecia) presentan tasas muy distintas entre ellos. Noruega se encuentra a la cabeza con tasas elevadas (TA de 39,6 en hombres y 32,7 en mujeres), mientras que Finlandia se encuentra en niveles de países con tasas medias (TA de 25,4 y 19,2). Asimismo, entre las diferentes regiones del Reino Unido se observan amplias diferencias de tasas, encontrándose tasas más altas en Escocia (TA=42,6 y 28,6) que en Oxford (TA=34,8 y 25,3). En los países del sur de Europa, como Francia, Italia, Portugal o España, se observan tasas bastante diferentes dentro de los propios países, con un gradiente norte-sur marcado dentro de cada país. Por ejemplo, en Italia las tasas más altas se encuentran en el registro de Módena, al norte del país (TA hombres=38,2; TA mujeres=29,5) mientras que, en el sur, el Registro de Ragusa presenta cifras sensiblemente inferiores (TA de 25,4 y 19,2). En España las tasas son similares a las de los registros italianos. Las más altas se encuentran en Mallorca (TA=39,6 y 23,3), Navarra (TA=37,1 y 20,0) y Tarragona (TA=34,7 y 24,0), mientras que Albacete (TA=23,8 y 17,7) y Granada (26,3 y 17,1) presentan las tasas más bajas.

Los países de Europa Oriental se han caracterizado siempre por tasas más bien bajas dentro de la media europea. Sin embargo, en algunos países como Eslovaquia o Eslovenia se ha evidenciado un aumento muy importante de las tasas de todos los cánceres en general, y del CCR en particular en los últimos años (Parkin y cols, 2001). Datos del Registro de Eslovaquia muestran, para el período 1993-97, tasas incluso más altas que las de EEUU para hombres, mientras que en mujeres las TA son muy similares a las de España. Por otra parte, países como Polonia o Lituania siguen presentando tasas inferiores a las de la media europea (TA hombres entre 25,6 y 26,3; TA mujeres entre 16,8 y 17,1).

En los países asiáticos encontramos los mayores contrastes. En países como Israel y dependiendo de la procedencia de sus habitantes (judíos nacidos en América, en Asia o no judíos) las TA varían de 13,5 a 48,5 para hombres y de 10,9 a 37,5 para mujeres. En Osaka (Japón), región económicamente desarrollada, se encuentran tasas bastante elevadas, con valores de 35,8 y 20,9 para hombres y mujeres respectivamente. Por otra parte, en países menos desarrollados como la India o Tailandia se observan

unas de las tasas más bajas del mundo, que oscilan entre 5,5 y 8,0 sin apenas diferencias entre los géneros.

Los países de América Latina (Colombia, Costa Rica, Ecuador) también presentan tasas muy bajas, aunque superiores a las de Asia o África, con la peculiaridad de que en ellos las tasas en mujeres son siempre más altas que en hombres. Por último, en África, según los datos de los Registros de Argelia, Mali y Uganda, se encuentran las tasas más bajas de CCR del mundo, con valores entre 4,6 y 7,7 para hombres y 4,3 y 7,3 para mujeres.

En resumen, el CCR en Tarragona presenta unas tasas que se pueden considerar medias-altas en el contexto mundial, detrás de Oceanía, Estados Unidos, Canadá y algunos países de Europa Occidental y delante de algunos países de Europa Oriental, los países africanos, los asiáticos y los de Latinoamérica. Hay que tener en cuenta que muchos países africanos y asiáticos, aunque carezcan de registros de cáncer, presentan seguramente tasas muy inferiores a las de Tarragona. El factor principal asociado a estas diferencias entre continentes sería el llamado "estilo de vida occidental" (dieta rica en grasas y proteínas y pobre en frutas y verduras asociado al sedentarismo) que aumentaría el riesgo de desarrollar CCR (Potter, 1993).

En el contexto europeo, Tarragona presenta unas tasas medias de CCR, similares a las de Italia y Portugal. Francia presenta tasas algo superiores que las nuestras y países como Holanda, Irlanda, Reino Unido (Escocia), Noruega o Dinamarca tasas mucho mayores. También presentan tasas muy superiores a las nuestras algunos países de Europa Oriental, como Eslovaquia o Eslovenia, mientras que otros (Polonia, Lituania) se sitúan muy por debajo. Los países del norte de Europa (Suecia, Finlandia e Islandia), excepto Noruega, presentan tasas inferiores a las de Tarragona. Sus tasas han disminuído con respecto a períodos previos, hecho asociado fundamentalmente a cambios dietéticos (Kempainen y cols, 1997; Thorn y cols, 1998). Las diferencias en las tasas de incidencia entre países del sur y centro de Europa podrían estar en parte asociadas a la dieta mediterránea, con mayor consumo de frutas y verduras (Agudo y cols, 2002) y pescado (Welch y cols, 2002) y menor consumo de carne (Linseisen y cols, 2002b) y grasas saturadas (Linseisen y cols, 2002a) en los países del sur.

Por último, en el contexto nacional, en Tarragona se observan tasas altas de CCR, al igual que en Mallorca y Navarra mientras que en otros registros más del sur de la península (Albacete, Granada) las tasas son inferiores. No está claro que sean las diferencias dietéticas las causantes de este hecho, pues no se han identificado patrones significativamente diferentes de consumo de grasas (Grupo EPIC de España, 1999) ni de frutas y verduras (Agudo y cols, 1999) entre las diferentes regiones de España. Por ello se han de tener también muy en cuenta otros factores (alcohol, tabaco, ejercicio físico, consumo de AINES) y que los factores medioambientales interaccionan con los factores genéticos para producir este cáncer.

### **6.2.1. Estudio del género**

Las diferencias de tasas entre géneros en prácticamente todos los países indican claramente que el CCR es un cáncer más frecuente en hombres (Tabla 6.1). Las hipótesis para explicar este hecho se han centrado en teorías sobre una diferencia de metabolismo entre los géneros que haría a las mujeres menos susceptibles al efecto de los posibles carcinógenos (fundamentalmente la dieta) (Potter, 1993) o teorías sobre una menor exposición del género femenino a otros factores causales del CCR, como el tabaco y el alcohol (Allam y Lucena, 2001). También se baraja la hipótesis del papel protector de las hormonas exógenas (Calle y cols, 1995; Dos Santos y Swerdlow, 1996; Fernández y cols, 2000; Chlewowski y cols, 2004).

El patrón dietético en Tarragona a principios de los años 90s según la I Encuesta Catalana de Nutrición (Serra-Majem, 1993) no encuentra diferencias específicas entre la dieta en hombres y mujeres, sino que las diferencias están asociadas a la ocupación. Las personas que comen en casa tienden a mantener una dieta más de tipo mediterráneo, con mayor consumo de verduras y frutas, mientras que los individuos que comen fuera de casa consumen más comida rápida, con mayor proporción de azúcares y grasas.

En cuanto a la terapia hormonal en España, se ha estimado que la proporción de mujeres postmenopáusicas que utilizaba terapia hormonal sustitutiva era, en 1989, de 0,7% y, aunque aumentó al 3,4% en 1999 (Benet y cols, 2002), el porcentaje sigue siendo muy bajo como para haber ejercido algún efecto importante en nuestra población.

El hábito tabáquico y el consumo de alcohol son considerados factores de riesgo para el CCR con un largo período de latencia. En España, su consumo ha sido siempre más prevalente entre los hombres que entre las mujeres (Schiaffino y cols, 2003) al igual que en la mayoría de países del mundo. Por ello es razonable pensar que parte de las diferencias de incidencia de CCR por géneros puedan ser debidas a estos dos factores.

### 6.2.2. Estudio de la edad

La incidencia del CCR aumenta con la edad, discretamente a partir de los 40 años y más acusadamente a partir de los 50, doblándose después con cada década (Chow, 1998; Ries y cols, 2000). Esta es una observación clásica que se repite en la mayoría de estudios, incluido el nuestro, y cuya explicación estaría en los mecanismos biológicos intrínsecos de crecimiento tumoral con el aumento de edad, produciéndose un acúmulo de alteraciones moleculares que favorecerían la transformación neoplásica (Fearon y Vogelstein, 1990). Se ha de reseñar, sin embargo, que en nuestro estudio, en el grupo de pacientes de más de 80 años, concretamente en las mujeres, se observa una disminución de la tasa de CCR con respecto al grupo de edad previo. La disminución a partir de los 80 años podría corresponder tanto a un subdiagnóstico o subregistro como a un efecto cohorte de este grupo que no habría estado tan influenciado por las condiciones de riesgo (dieta occidentalizada fundamentalmente). El análisis por cohortes de nacimiento sin embargo, no ha puesto de manifiesto un claro efecto cohorte para el género femenino por lo que el subdiagnóstico o el subregistro son las explicaciones más plausibles.

La frecuencia de aparición de CCR en jóvenes, entendiéndose como tales a los menores de 40 años, fue del 0,9% en Tarragona, lo cual es similar al 1,1% publicado por el registro italiano de Módena (Fante y cols, 1997) y al 1,6% publicado por el programa SEER en EEUU (Griffin y cols, 1991) pero apreciablemente menor que el observado en Nueva Zelanda (5,4%) (Isbister y Fraser, 1990), todos ellos estudios poblacionales. Otros estudios no poblacionales refieren porcentajes superiores, por ejemplo un 4,5% en el Hospital Karolinska de Suecia (Öhman, 1982) o un 3,6% en el Instituto francés de Montpellier (Domergue y cols, 1988).

Por géneros y grupos de edad, las tasas de hombres y mujeres para el CCR en Tarragona presentan valores similares hasta los 55 años, momento en el que las tasas de los hombres aumentan proporcionalmente más que las de las mujeres. Este hecho ha sido también observado por otros autores (Devesa y cols, 1987; Gehardson y cols, 1990; Chow, 1998; Cheng y cols, 2001) sin que se haya encontrado todavía una explicación. Se especula con la diferente biología de la mujer tras la menopausia (Potter, 1993). Por otra parte, en las mujeres se diagnostican un mayor porcentaje de casos de CCR en el grupo de edad de más de 75 años con respecto a los hombres (42% vs 34%). La edad media de presentación más tardía en mujeres que en hombres es un dato habitual en otros estudios descriptivos (Gerhardsson y cols, 1990; Slattery y cols, 1996; Ponz de León, 1998; Cheng y cols, 2001).

### **6.2.3. Estudio de la sublocalización**

El intestino grueso puede dividirse en 12 sublocalizaciones diferentes según la Clasificación ICD-9 (WHO, 1977). En nuestro estudio, la casuística del CCR se distribuye en forma de "U", disminuyendo el porcentaje de casos desde el ciego y apéndice (9,2%) al colon ascendente (8,4%), flexura hepática (3,4%), colon transversal (4,4%), flexura esplénica (2,5%) y colon descendente (4,4%) y aumentando a partir de allí el porcentaje en el sigma (30,3%) y recto (33,8%), que son las dos sublocalizaciones mayoritarias. Esta distribución en "U" del CCR en las diferentes sublocalizaciones se encuentra en múltiples países, tanto de bajo como de alto riesgo de CCR (Waterhouse y cols, 1976; 1982; Muir y cols, 1987). Se han intentado buscar explicaciones a este hecho, como por ejemplo que la distribución fuera proporcional a la longitud de cada sublocalización pero, como afirman Gerhardsson y cols, en 1990, el recto tiene un porcentaje demasiado elevado de cánceres con respecto a las otras sublocalizaciones de mayor longitud. Otra teoría sería la de la distribución proporcional al tiempo de contacto de las heces con la mucosa, que tampoco explicaría el elevado porcentaje de cánceres en el recto, donde el tránsito intestinal es más rápido. Quizá la distribución proporcional a la densidad de vascularización (el recto está más vascularizado que ninguna otra parte del intestino grueso) (Latarjet y Ruiz-Liard, 1989) sea una explicación, asumiendo que los agentes carcinógenos sean transportados vía sanguínea. Y, por último, siempre se especula con las

diferentes sensibilidades de la mucosa colorectal a los carcinógenos (Gerhardsson y cols, 1990; Potter, 1993).

Como ya se comentó ampliamente en la "Introducción", las diferencias en la distribución del CCR por sublocalizaciones apoyan las nuevas teorías de carcinogénesis proximal y distal, que reflejarían distintos mecanismos patogénicos del CCR y darían lugar a diferentes enfermedades dentro del intestino grueso (Sadler, 1986; Bufill, 1990; Potter, 1993; Steinmetz y cols, 1994; Martin y cols, 1999; Bonithon-Kopp y Benhamiche, 1999; Iacopetta, 2002). Tras la revisión de las historias clínicas de los años 1996 y 1997, se detectaron, en Tarragona un 25,4% de cc.derecho, un 37,2% de cc.izquierdo y un 33,8% de CR. El predominio de los cc.izquierdo y CR es típico de los países de tasas medias y bajas de CCR, en los que todavía están aumentando las tasas de incidencia de todas las sublocalizaciones. Por el contrario, en países con tasas altas de CCR pero con tendencia descendente o estable (EEUU, países centroeuropeos y del norte) hay un predominio del cc.derecho.

Por ejemplo, el Programa SEER en EEUU presentaba, para el período 1990-94 (Troisi y cols, 1999), un 38,8% de cc.derecho, un 29,6% de cc.izquierdo, y un 28,5% de CR. También en EEUU, Cress y cols (2000) publican, para el período 1992-96, un 40% de cc.derecho, un 29% de cc.izquierdo y un 29% de CR, para todas las razas y géneros juntos en el Registro de California. Por último, para 1993-97, Cheng y cols (2001) publican un 41,2% de cc.derecho, un 26,1% de cc.izquierdo y un 17,6% de CR a partir de los datos de 28 registros independientes del Programa SEER. En 1990, el Registro de Irlanda (Kee y cols, 1992) presentaba un 47,2% de cc.derecho; un 24,4% de cc.izquierdo; y un 28,1% de CR, porcentajes parecidos a lo publicado en EEUU, como es habitual en los países del norte de Europa no mediterráneos. Registros más similares al nuestro, como el italiano de Módena (Ponz de León y cols, 1998) publican un 29,7% de cc.derecho; un 43% de cc.izquierdo y un 26,1% de CR para el período 1993-95. Asimismo, en Francia (Mitry y cols, 2002a), para el período 1991-95, también publican menores porcentajes de cc.derecho que en EEUU y mayores porcentajes de cc.izquierdo y CR: 29,3% de cc.derecho, 32,7% de cc.izquierdo y 37,2% de CR. Destaca el alto porcentaje de CR, como en el registro del sur de Croacia, región típicamente mediterránea (Situm y cols,

2001), que para el período 1992-96 publica un 22,2% de cc.derecho, un 27,8% de cc.izquierdo y un 47,7% de CR.

Los principales problemas a la hora de cuantificar las sublocalizaciones son los elevados porcentajes de casos sin sublocalización especificada y el porcentaje de casos mal clasificados. Ya se comentó en la «Discusión de los índices de calidad» las causas del alto porcentaje de casos de CC sin sublocalización especificada. En cuanto a los casos erróneamente clasificados, este fenómeno ocurre fundamentalmente en la zona rectosigmoidea ya que es una zona de límites imprecisos. En nuestros datos de Tarragona para 1996-97 tras la revisión de las historias clínicas se encontraron 26 casos erróneamente clasificados (el 4% de los casos de 1996 y 1997). El porcentaje es pequeño y no afecta la representatividad de los resultados. Un porcentaje similar de «clasificación errónea» fue publicado por el Registro de Ontario (Canadá) (Holowaty y cols, 1998) en un estudio piloto de los años 1994 y 1995.

La sublocalización más frecuente en Tarragona en ambos géneros es el cc.izquierdo (36% en hombres y 38% en mujeres). Por otra parte, en mujeres hay proporcionalmente más cc.derecho que en hombres (30% vs 22%) y menos CR (29% vs 38%). Se ha propuesto que las hormonas endógenas femeninas podrían ejercer un efecto protector frente al CCR fundamentalmente a nivel distal (Issa y cols, 1994; Dos Santos y Swerdlow, 1996) y ésta podría ser la causa de las diferencias. Resultados similares han sido publicados por otros registros (De Jong y cols, 1972; Jensen, 1984; Vobecky y cols, 1984; Levy y cols, 1993; Slattery y cols, 1996).

En concordancia con lo anteriormente expuesto, se observa un gradiente de la razón de géneros (RG) en Tarragona desde el colon proximal (RG=0,80) al distal (RG=1,14) y al recto (RG=1,60). Resultados similares han sido referenciados por otros autores (Bonithon-Kopp y Benhamiche, 1999; Cheng y cols, 2001). La RG para el CC global (cc.derecho y cc.izquierdo juntos) y el CR de los registros más importantes seleccionados del *CIFC Vol VIII* para 1993-97 se muestra en la Tabla 6.4. Destaca la elevada RG para el CR en el Tarragona (1,60) sólo superada por la de Mali (1,88), Irlanda (1,80), Navarra (1,70), Japón (1,69) y Francia (1,68).

Tabla 6.3. Incidencia cáncer colorectal, cáncer de colon y cáncer de recto 1993-1997 en diversos registros de cáncer del mundo. Razón de géneros: n°casos hombres/n°casos mujeres.

	CCR	COLON	RECTO
<b>EUROPA</b>			
Alemania, Saarland	0,92	0,78	1,23
Dinamarca	0,97	0,82	1,30
Eslovaquia	1,34	1,19	1,55
Eslovenia	1,08	0,99	1,20
España, Albacete	1,15	1,12	1,20
España, Asturias	1,29	1,22	1,45
España, Granada	1,21	1,13	1,36
España, Mallorca	1,27	1,20	1,39
España, Murcia	1,12	1,01	1,32
España, Navarra	1,44	1,30	1,70
<b>España, Tarragona</b>	<b>1,18</b>	<b>1,02</b>	<b>1,60</b>
España, Zaragoza	1,20	1,05	1,53
Finlandia	0,87	0,78	1,05
Francia, Bas-Rhin	1,32	1,22	1,60
Francia, Cote d'Or	1,18	1,12	1,40
Holanda, Eindhoven	1,13	1,02	1,37
Irlanda	1,31	1,11	1,80
Islandia	1,15	1,17	1,21
Italia, Módena	1,18	1,13	1,39
Italia, Ragusa	1,16	1,01	1,47
Lituania	0,95	0,83	1,08
Noruega	0,93	0,81	1,24
Polonia, Cracovia	0,98	0,89	1,12
Portugal	1,23	1,13	1,47
Reino Unido, Oxford	1,03	0,92	1,31
Reino Unido, Escocia	1,01	0,89	1,34
Suecia	1,03	0,93	1,30
Suiza, Ginebra	0,96	0,96	1,19
<b>AFRICA</b>			
Argelia, Argel	1,14	1,13	0,95
Mali, Bamako	1,28	1,10	1,88
Uganda, Kyandondo	1,11	0,93	1,45
<b>ASIA</b>			
China, Shangai	1,07	0,98	1,22
Filipinas, Manila	1,10	1,05	1,16
India, Bombay	1,41	1,32	1,58
Israel: judíos	1,04	1,01	1,14
Israel: judíos de América	1,02	1,00	1,12
Israel: judíos de Asia	1,13	1,08	1,26
Israel: no judíos	1,11	1,00	1,31
Japón, Osaka	1,33	1,18	1,69
Tailandia, Chiang Mai	1,10	1,08	1,18
<b>OCEANIA</b>			
Australia (NGS)	1,21	1,07	1,58
Nueva Zelanda (no-maori)	1,03	0,88	1,47
<b>AMERICA</b>			
Brasil, Guayana	0,78	0,78	0,80
Canada, Alberta	1,24	1,08	1,49
Canada, Ontario	1,11	1,00	1,53
Colombia, Cali	0,70	0,69	0,83
Costa Rica	0,89	0,88	0,96
Ecuador, Quito	0,71	0,73	0,78
EEUU, SEER: blancos	0,99	0,92	1,24
EEUU, SEER: negros	0,91	0,84	1,13
EEUU, N.Méjico: hispanos	1,16	1,07	1,37
EEUU, N.Méjico: indios	0,98	0,86	1,38

Si estudiamos la edad junto con la sublocalización observamos que, en nuestro estudio, las curvas de edad para el cc.izquierdo y el CR muestran patrones diferentes para cada género, mientras que el cc.derecho presenta unas curvas muy similares en ambos géneros, hecho publicado en diferentes estudios actuales (Dubrow y cols, 1993, 1994; Thorn y cols, 1998; Mitry y cols, 2002a).

En Tarragona, conforme aumenta la edad, el porcentaje de CR disminuye mientras que aumenta el de los cc.izquierdo y derecho, sobre todo el de este último. El aumento de la sublocalización proximal con la edad ha sido reflejado en múltiples estudios poblacionales (Jass, 1991; Jessup y cols, 1996; Demers y cols, 1997; Fante y cols, en 1997; González y cols, 2001; Cheng y cols, 2001). En las mujeres, la incidencia del cc.derecho aumenta indefinidamente con la edad y más a partir de los 75 años, edad en la cual las tasas del cc.izquierdo y CR se estabilizan o disminuyen. Como refieren Slattery y cols, en 1996, a partir de los 70 años aumenta dramáticamente el porcentaje de tumores proximales en las mujeres de manera que una mujer de 70 años tiene un 50% más de posibilidades de presentar un tumor proximal que una de entre 40 y 49 años. Otros autores encuentran este gran aumento de incidencia para el cc.derecho a partir de los 65 años (Vobecky y cols, 1984; Levi y cols, 1993)

Como conclusión se puede afirmar que la diferente distribución por géneros y edad de las tres sublocalizaciones estudiadas, con una predominancia de los cánceres distales en hombres y de los cánceres proximales en mujeres, sobre todo en mujeres de edad avanzada, en Tarragona, están de acuerdo con la literatura.

#### **6.2.4. Estudio de la histología**

La histología predominante es el adenocarcinoma sin más especificación, que supone más del 80% de los cánceres tanto en hombres como en mujeres. Le sigue en frecuencia el adenocarcinoma mucinoso, que supone el 4,9% en hombres y 4,8% en mujeres. Estos porcentajes de adenocarcinoma mucinoso son muy parecidos a los encontrados, por ejemplo, en Canadá (Holowaty y cols, 1998) y menores que los observados en el registro italiano de Módena, que oscilan entre el 7% y el 10% (Ponz de

León y cols, 1999) o lo observado en el Programa *SEER* en EEUU (Thomas y Sobin, 1995). Las razones de estas diferencias no están claras.

En cuanto a la distribución de los adenocarcinoma mucinosos por sublocalizaciones y grupos de edad, se puede afirmar que en Tarragona el adenocarcinoma mucinoso es más frecuente en el colon derecho ( $p < 0,0005$ ) y tiende a ser más frecuente entre los menores de 40 años ( $p = 0,14$ ), hechos referenciados por otros autores tanto en series hospitalarias como en estudios poblacionales. Mills y Allen, en 1979, observan una alta frecuencia de tumores mucinosos y sublocalización proximal entre 16 pacientes menores de 30 años con CCR. Pitluk y Poticha, en 1983, encuentran la histología mucinosa y un patrón de poca diferenciación en el 50% de los CCR de los pacientes jóvenes menores de 40 años. Marble y cols, en 1992, publican una localización preferentemente proximal y un patrón pobremente diferenciado en una serie de pacientes americanos menores de 40 años. Griffin y cols, en 1991, y Thomas y Sobin, en 1995, utilizando los datos del Programa *SEER* en EEUU, encuentran un 1,6% de CCR en menores de 40 años, donde aparece una mayor proporción de adenocarcinoma mucinoso y células en anillo de sello. Por último, en el estudio poblacional italiano de Fante y cols (1997) los cánceres mucinosos y la localización proximal fueron más frecuentes en los jóvenes que en los mayores de 55 años. Otros estudios, sin embargo, no han encontrado este mayor porcentaje de adenocarcinomas mucinosos en el colon derecho (Öhman, 1982; Minsky y cols, 1987; Isbister y Fraser, 1990). Las razones de estas discrepancias no están claras aunque se puede especular con la falta de exhaustividad a la hora de recoger los datos, sobre todo los datos de sublocalización. Algunos de estos casos en colon derecho probablemente estén asociados a CCHNP, que tiende a aparecer en personas jóvenes, afecta fundamentalmente al colon derecho y presenta una histología mucinosa (Balmaña y cols, 2002).

En cuanto a los carcinomas escamosos, se observaron 14 casos en el período 1993-97, que corresponden a un 0,8% de todos los casos de CCR en Tarragona. La mayoría de los casos corresponden a cánceres del canal anal y 4 casos son carcinomas mixtos del colon (diferenciación escamosa y adenocarcinoma juntas). Los cánceres del canal anal, como ya se dijo en la introducción, tienen un comportamiento totalmente diferente al del resto de

los cánceres del intestino grueso. Todos ellos son carcinomas escamosos. El resto de los tipos histológicos (sarcomas, linfomas) son muy minoritarios en el intestino grueso y no se ha entrado en detalle en su estudio.

Por otra parte se ha de reseñar que, al igual que ocurre en otros registros europeos (Cote d'Or, Finlandia, Oxford, Saarland y Suecia) (Gatta y cols, 2003), el porcentaje de adenocarcinomas sobre pólipos en nuestra casuística es prácticamente nulo, probablemente porque la mayoría de ellos se codifican simplemente como adenocarcinomas sin más especificación.

#### **6.2.5 Estudio del estadio**

La variable estadio se ha estudiado para los 653 casos de CCR diagnosticados en los años 1996 y 1997 encontrándose información sobre la misma en el 89% de los casos. Aunque es una casuística escasa comparada con la de otros registros de otros países (p.ej: EEUU y Canadá) suponen unos de los primeros datos de distribución por estadios del CCR a nivel poblacional en España, junto a los publicados por el Registro de Mallorca (Rifá, 1990; Monnet y cols, 1998). El 11% de casos de nuestra casuística que finalmente quedaron sin poder ser estadiados es superior al porcentaje publicado por el Registro de Mallorca (3%) (Rifá, 1990; Monnet y cols, 1998), el Registro de Cote d'Or en Francia (4%) (Monnet y cols, 1998), el Registro de Ginebra en Suiza (6%) (Monnet y cols, 1998), el Registro de Ontario en Canadá (8%) (Holowaty y cols, 1998) y el Programa *SEER* en EEUU (6%) (US Department of Health and Human Services, 2002)

En Tarragona, entre 1996 y 1997, se registraron un 40% de estadios iniciales (13% Dukes A y 26% Dukes B), un 27% de estadios regionales (Dukes C) y un 22% de estadios avanzados (Dukes D). La proporción de Dukes A (13%) en Tarragona es mayor que el 8,8% publicado para 1985-89 por el Registro italiano de Módena (Di Gregorio y cols, 1996), el 7% del Registro de Mallorca (Monnet y cols, 1998) y el 9,8% del Registro del sur de Finlandia (Kemppainen y cols, 1997) pero inferior al 18% del Registro de Cote d'Or (Monnet y cols, 1998) y el 16% del Registro de Ginebra (Monnet y cols, 1998). En cuanto a datos más recientes, observamos que el porcentaje de Dukes A en Tarragona es similar a lo publicado por el Registro de Ontario, en Canadá (Holowaty y cols, 1998) y por las series de EEUU (Cheng y cols,

2001; US Department of Health and Human Services, 2002) para el período 1992-96. Se pueden citar dos factores que pueden influir en las diferencias de porcentajes de cada estadio entre distintos registros. Un factor sería la frecuencia con que se realizan sigmoido- o colonoscopias en cada región, lo que podría conducir a una detección más precoz del CCR en estadios localizados. Otro factor sería la accesibilidad y la amplitud del estudio diagnóstico que puede conducir a un fenómeno de "migración de estadios":

- 1- En EEUU, desde hace tiempo, se han instaurado programas de cribado poblacional para CCR lo que, según varios estudios, habría hecho aumentar el porcentaje de los estadios precoces en ese país (Cress y cols, 2000; Cheng y cols, 2001). En Tarragona no existe ningún programa de cribado de CCR en marcha. Por ello, se esperaría haber encontrado quizá una gran diferencia en el porcentaje de estadios Dukes A entre EEUU y Tarragona, cosa que no ha ocurrido. Se ha de señalar, sin embargo, que la detección precoz no resulta sólo de la implantación de programas de cribado a nivel poblacional, sino que también es el resultado de un reconocimiento más temprano de los síntomas y una mejora de los protocolos diagnósticos en los pacientes sintomáticos (Chu y cols, 1994). Nuestra provincia presenta una buena infraestructura sanitaria con 5 servicios de endoscopia que, en parte, sería la responsable de que alcancemos estos porcentajes, que se pueden considerar elevados, de estadios Dukes A. Por el contrario, se ha estimado recientemente que no más del 25% de la población de EEUU está correctamente cribada y existen grandes diferencias entre regiones y razas (Nadel y cols, 2002).
- 2- Quizá la explicación de la no diferencia en el porcentaje de Dukes A entre EEUU y Tarragona esté en el hecho de que el estudio de extensión en Tarragona ha podido ser menos amplio que en EEUU. Los casos de Dukes A de nuestra provincia serían entonces una mezcla de estadios localizados y estadios más avanzados sin un correcto estudio de extensión. El estudio de la SV por estadios apoya esta última hipótesis.

Entre géneros, no se registraron diferencias significativas en la distribución por estadios de los casos de 1996-97, como tampoco entre los diferentes grupos de edad, todo ello similar a lo publicado por Fante y cols (1997) en Italia. Sin embargo, a este respecto Slattery y cols (1996), en

EEUU, publican que los tumores en estadios más avanzados tienden a ocurrir más en personas jóvenes, sobre todo en el caso de los hombres, y en localizaciones proximales. La tendencia de los jóvenes a presentar estadios más avanzados podría tener sus explicaciones en el hecho de que muchos de estos casos podrían corresponder a síndromes hereditarios cuyos factores genéticos predisponen a mayor agresividad del tumor; o bien que en los menores de 50 años todavía no se hace cribado poblacional, o bien que se retarda el diagnóstico tras la aparición de síntomas porque el diagnóstico diferencial a estas edades no incluye el CCR como una causa frecuente a descartar en primer lugar (Slattery y cols, 1996).

En cuanto a la distribución de los estadios por sublocalizaciones, en nuestros datos para 1996-97 se observa un mayor porcentaje de estadios Dukes D y menor de Dukes A en el colon derecho con respecto al colon izquierdo y recto ( $p < 0,006$ ), lo que podría ser explicado por tres razones:

- la mayor accesibilidad de las localizaciones distales al endoscopio
- la sintomatología más temprana de los tumores distales con respecto a los más proximales
- diferente biología de estos tumores (Bufill, 1990; Gervaez y cols, 2001).

Nuestros resultados son concordantes con los de Cheng y cols (2001), para el período 1992-96 en EEUU. Este gran estudio poblacional reúne los datos de casi 350.000 pacientes de 28 registros de EEUU y encuentra que los cánceres proximales tienden a ser diagnosticados en estadios más avanzados que los cánceres distales en todas las razas, géneros y grupos de edad. Como hipótesis de este hecho mencionan, además de la existencia de diferencias patogénicas y genéticas entre los cánceres proximales y distales (Bufill, 1990), el hecho de que las estrategias de cribado poblacional más extendidas en EEUU (sigmoidoscopia y TSOH) no estarían diseñadas para detectar enfermedad localizada en el colon proximal (Cheng y cols, 2001).

Como conclusión, y teniendo en cuenta que en Tarragona todavía no hay ningún programa de cribado poblacional del CCR establecido, se observa una distribución por estadios similar en ambos géneros y para todos los grupos de edad, con un perfil más desfavorable para los cánceres proximales con respecto a los distales.