

Teresa Moreno Djadou

Estudio evolutivo epidemiológico
del cáncer colo-rectal en nuestro
medio: comparación entre dos
periodos con más de tres décadas
de diferencia: 1977 y 2014

Departamento
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

Director/es
Devesa Múgica, José Manuel
García Gil, Francisco Agustín



Reconocimiento – NoComercial –
SinObraDerivada (by-nc-nd): No se
permite un uso comercial de la obra
original ni la generación de obras

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones



Tesis Doctoral

ESTUDIO EVOLUTIVO EPIDEMIOLÓGICO DEL CÁNCER COLO- RECTAL EN NUESTRO MEDIO: COMPARACIÓN ENTRE DOS PERIODOS CON MÁS DE TRES DÉCADAS DE DIFERENCIA: 1977 Y 2014

Autor

Teresa Moreno Djadou

Director/es

Devesa Múgica, José Manuel
García Gil, Francisco Agustín

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Cirugía, Ginecología y Obstetricia

2016

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA. FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía, Ginecología y Obstetricia

TESIS DOCTORAL



*Estudio evolutivo epidemiológico del Cáncer Colo-Rectal
en nuestro medio. Comparación entre dos períodos con
más de tres décadas de diferencia: 1977 y 2014*

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR.

PRESENTADA POR:

Teresa Moreno Djadou

DIRECTORES:

J.M. Devesa Múgica

F.A. García Gil

A mi familia: Galo, Clemencia, Beatriz y Álvaro

AGRADECIMIENTOS

Si todo libro científico debe ser una especie de historia policíaca en la búsqueda de algún “Santo Grial”, esta Tesis no hubiese sido posible sin las personas clave que lo componen. Por ello, quiero manifestar en primer lugar, mi profundo agradecimiento a quien me ha enseñado con convicción a identificar la verdadera diferencia entre la escritura creativa y la científica y al que ha despertado el prurito en este proyecto, mi director el Profesor J.M. Devesa, por haber sido para mí médico paciente de una forma original, meticulosa y resuelta. Como erudito en el campo de la Cirugía y de la vida, cuyas dotes quirúrgicas me inspiran el más profundo respeto, me hizo entender el clásico “pis-aller” de que el comienzo es lo más importante, el diagnóstico está en la anamnesis así como la metáfora del caballo que continúa a galope hacia delante como axioma de que hay que mirar siempre en la dirección que quieras seguir y no hacia lo que intentas evitar. Gracias a él por su constante orientación y exquisita supervisión, pero sobre todo por su absoluta disponibilidad, motivación y por haberme animado a implicarme en esta aventura con su apoyo incondicional durante todo este tiempo. Gracias por el privilegio de seguir al lado derecho o izquierdo de la mesa y representar para mí el vértigo de una biblioteca infinita transmitiendo lecciones de calidad humana y crecimiento personal que afortunadamente recibo desde que le conocí.

En segundo lugar, gracias al Profesor Agustín García Gil, co-director de esta Tesis por su ayuda en tantos momentos, desde mis inicios en investigación en la Facultad de Medicina de Zaragoza cuando cursaba tan sólo tercero de carrera y que, a pesar de ubicar mis comienzos fecundos en los quirófanos de Münster, fue él quién despertó en mí el interés por el apasionante mundo de la Cirugía y para el que se necesita un guía. Por ser él con quien operé mi primer cerdo y al que también tengo que agradecer la extraordinaria oportunidad académica que me ha dado en todos estos años para escuchar y aplicar sus sabios consejos “in se” sobre la verdad y el rigor. Nada como una experiencia personal para inclinarse por una especialidad.

Gracias al Servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid que me han acompañado durante estos meses finales y han contribuido en hacerme menos tediosas las horas de búsqueda de historias clínicas de los pacientes que exprimir en el Servicio de Archivos, entre ellos a los Doctores E. Lobo, A. Rey, I. Moreno, E. Tobaruela, J. Die y J.D. Pina, así como a Puri, Inma, Ana y

el resto del equipo de Coloproctología entre los que quiero destacar la excepcional atención y docencia del Profesor J.C. García, por su asesoramiento “in itinere”, intercambio de impresiones, comprensión y esfuerzo para ayudarme a saber qué buscar y cómo hacerlo. En el análisis de los datos, hacer especial mención al informático Javier García Cruz, agradecida por su paciencia desinteresada y su tiempo invertido, desde la génesis de la base para registro de variables en el programa Access hasta sus valiosas indicaciones dentro del paradigma de pantalla y teclado.

Gracias a Ana Calvo del Servicio de Hemeroteca de la Facultad de Medicina de Zaragoza por agilizarme la organización de la búsqueda bibliográfica facilitando así la dedicación para bucear en el estudio de la literatura quirúrgica.

Este trabajo también tengo que agradecérselo al Dr. Jesús Cabello por esas largas conversaciones durante mi residencia que han mantenido en auge la ilusión por esta profesión. A la Dra. B. Escudero por enseñarme lo que quiero y lo que no así como a los Doctores A. Vizcaíno, F. García Portero, A. Arévalo, J.I. Peña, S. Andrés y al resto de adjuntos y compañeros del Hospital San Pedro de Logroño por construir una formación práctica y académica que promueve mi actual progresión. Al Dr. A. Domínguez sobre todo por intercalar tantas anécdotas y tauromaquia con nuestra profesión. A Pilar, Marta, Feli, Bea, Fernando y compañeros de equipo, enfermería excepcional. Además agradezco las aportaciones del Dr. J.S. Azagra, Dra. M. Georgen, Dr. L. Arru y Dra. A. Sánchez porque, sin torres de Babel, creo lo que vi durante mi rotación en Luxemburgo. Al Dr. J. Ibáñez que me impulsó con mi elección de realizar este proyecto y a mis compañeros y pacientes de Beasain, Idiazábal, Azpíitia, Zumárraga, Galdácano y San Sebastián por facilitarme la decisión de prestar auténtica dedicación a la Tesis, así como por las vidas salvadas de las garras de la muerte tras tantas llamadas de busca en el nosocomio y por las que quedan por salvar. Gracias al Dr. F. Jiménez Escobar, por esas charlas en la distancia y en persona que tanto me han enardecido y que, por edad, todavía no lo apelaré para mí “padre de el área de Capacitación Específica Colo-Rectal”.

Gracias a mis compañeros de la expedición médica humanitaria a Farafangana, intercalada en medio de esta Tesis, que dieron otra dimensión a nuestra jornada diaria desde allí abajo, volviendo a pisar mi tierra africana, para operar juntos y llevarnos el auténtico regalo de la satisfacción de los lugareños y convertirse en una experiencia

fundamental para hacerme comprender que, un cirujano es un médico completo sólo si cumple con sus objetivos más allá del paciente. A mis amigas/os de Zaragoza y compañeros de los viajes universitarios y universales, con las que he intercambiado, y continúo haciendo, situaciones inolvidables para acabar tatuándonos aquello de “un día sin leer será un día perdido, pero un día sin diversión más”: Doctoras P. Sanz, P. Sota, E. Mincholé, J.C. Roché, H. Won y R. Molina. Gracias a mi amiga Esther, porque mi corazón está con ella desde los días “morianos” en el colegio y que, como buena cardióloga, lo seguirá reanimando “ad infinitum”. A Adela, la mejor anestesista que conozco y terapeuta del humor, porque desde aquel día en quirófano lavándonos y recuperando risas, supe en crescendo que sería más que una amiga. Sabe que me fascina su carisma, generosidad y fuerza naturales, su auténtica esencia que en tantos momentos he tenido la suerte de disfrutar. Como sé que no le gusta que se lo diga, se lo escribo “de mayor quiero ser como tú”.

Por último y con especial cariño, gracias a mi familia. Padres, ejemplo de perseverancia, a vosotros va dedicado este esfuerzo como reflejo del vuestro, por ser lo que más quiero y darme lo más importante, mi hermana Beatriz y mi sobrino Álvaro. Sois sinónimo del coraje y entusiasmo que mueven mis manos en todo lo que hago. Si la argamasa y los ladrillos de la Medicina son las palabras, definitivamente a ti, por ese escalpelo entre los dos, ese pie colocado en la puerta que se cierra que me ha permitido pasar una cruzada tras otra y que, por él, tantos días amanecieron oscuros. Humildemente, gracias.

“Casi todo lo que se sabe de la poliposis intestinal familiar se ha descubierto gracias a los cirujanos y patólogos trabajando juntos” (Cuthbert Esquire Dukes, 1952).

“Todo hombre puede ser, si se lo propone, escultor de su propio cerebro”
(Santiago Ramón y Cajal, 1989).

ABREVIATURAS

CCR: Cáncer Colo-Rectal

AA: Adenoma Avanzado

ACM: Astler & Coller Modificada clasificación. *Modified Astler & Coller (MAC)*

ACS: *American Cancer Society*. Sociedad Americana contra el Cáncer

AEC: Asociación Española de Cirujanos

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos

AIRC: *American Institute for Cancer Research*. Instituto Americano para la Investigación del Cáncer

APC: *Adenomatous Polyposis Cancer*. Gen del Cáncer en Poliposis Adenomatosa

ASA: *American Society of Anesthesiologists*. Sociedad Americana de Anestesiólogos

CA 19-9: Antígeno Carbohidrato 19-9 o antígeno sializado de Lewis a

CCHNP: Cáncer de Colon Hereditario No Polipósico. *Heditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC)*

CCCR: Cribado del Cáncer Colo-Rectal

CEA: Antígeno Carcinoembionario

CEP: Colangitis Esclerosante Primaria. *Primary Sclerosing Cholangitis (PSC)*

CI: Colitis Indeterminada

CU: Colitis Ulcerosa

CTC: Colonoscopia virtual con Tomografía axial Computerizada

EBDC: Enema de Bario de Doble Contraste. *Double Contrast Barium Enema (DCBE)*

EC: Enfermedad de Crohn

EDB: Endoscopia Digestiva Baja

EII: Enfermedad Inflamatoria Intestinal

FEAD: Federación Española del Aparato Digestivo

FIT: *Fecal Inmunochemical Test*. Prueba de Inmunoquímica Fecal

HURYC: Hospital Universitario Ramón y Cajal

IARC: *International Agency for Research on Cancer*. Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer

IMC: Índice de Masa Corporal

IMS: Inestabilidad de Microsatélites. *Microsatellite Instability (MSI)*

INE: Instituto Nacional de Estadística

ISCIII: Instituto de Salud Carlos III (Ministerio de Ciencia e Innovación)

MMR: *Mismatch Repair genes*. Genes de reparación de desajustes

MSC: Ministerio de Sanidad y Consumo

MSPS: Ministerio de Sanidad y Política Social

NCCN: *National Comprehensive Cancer Network*. Red Integral Nacional del Cáncer

NCI: *National Cancer Institute*. Instituto Nacional del Cáncer

PAF: Poliposis Adenomatosa Familiar. *Familial Adenomatous Polyposis (FAP)*

PAFA: Poliposis Adenomatosa Familiar Atenuada

PJ: Síndrome de Poliposis Juvenil

QT: Quimioterapia

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

RT: Radioterapia

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

SEPD: Sociedad Española de Patología Digestiva

SNS: Sistema Nacional de salud

SOH: Sangre Oculta en Heces. *Fecal occult blood test (FOBT)*

SPJ: Síndrome Peutz-Jeghers

SPS: *Serrated Polyposis Syndrome*. Síndrome de Poliposis Serrada (SPS)

SSP : *Sessil Serrated Polyp*. Adenomas serrados sesiles (SSA)

TAC: Tomografía Axial Computerizada

THS: Terapia hormonal sustitutiva

TNM: *Tumor Node Metastasis*. Tumor Nódulo Metástasis

WHO: *World Health Organization*. Organización Mundial de la Salud (OMS)

WCRF: *World Cancer Research Fund*. Fundación Mundial para la Investigación del Cáncer

PALABRAS CLAVE

Carcinoma Colo-Rectal (CCR)

Adenomas avanzados (AA)

Factores de riesgo genéticos y epigenéticos

Factores de riesgo ambientales

Estadio tumoral

Test de Sangre Oculta en Heces (SOH)

Colonoscopia

Cribado de cáncer Colo-Rectal (CCCR)

KEY WORDS

Colorectal cancer (CRC)

Advanced Adenomas (AA)

Genetic and epigenetic risk factors

Environmental risk factors

Tumor stage

Fecal Occult Blood Testing (FOBT)

Colonoscopy

Screening of Colorectal cancer

*El hecho más maligno de esta enfermedad maligna es la tenacidad con la que,
todavía hoy, guarda su secreto*

1. RESUMEN

2. INTRODUCCIÓN

3. JUSTIFICACIÓN, HIPTÓTESIS, OBJETIVOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

5. RESULTADOS

6. DISCUSIÓN

7. CONCLUSIONES

8. APÉNDICES

9. BIBLIOGRAFÍA

1. RESUMEN EN ESPAÑOL

El Cáncer Colo-Rectal (CCR) es una de las neoplasias más comunes que afectan a las poblaciones occidentales. En España, 90.000 personas sufren CCR, dos de cada mil teniendo en cuenta todas las edades, y cinco de cada mil en los mayores de 50 años. Cada año se diagnostican alrededor de 32.200 nuevos pacientes, pero el CCR se puede curar en más del 90% de los casos si se detecta precozmente. Es el segundo en mujeres, después del cáncer de mama, y el tercero en frecuencia en hombres, después del de pulmón y próstata. Teniendo en cuenta ambos sexos, el CCR es el que suma mayor incidencia con un 15% del total de los cánceres diagnosticados. La mayoría de los casos de CCR se diagnostican entre los 65 y los 75 años, aunque se registran casos en edades inferiores a los 40 años, generalmente asociados a una predisposición genética. Los síntomas aparecen normalmente en estadios avanzados por lo que la recomendación es la de participar en los programas institucionales de cribado que se llevan a cabo desde los distintos organismos de salud y que se dirigen a la población de entre los 50 y los 70 años, y conocer si se forma parte de los grupos de riesgo. Las principales pruebas del cribado son la detección precoz por el test de Sangre Oculta en Heces (SOH) y la endoscopia.

Los principales factores de riesgo que pueden predisponer a desarrollar esta neoplasia son la presencia de pólipos adenomatosos, la edad, puesto que las probabilidades se incrementan a partir de los 50 años, los antecedentes familiares de CCR, y haber padecido ya algún otro tipo de tumor, especialmente ginecológico, u otras patologías digestivas como las enfermedades inflamatorias intestinales (EII), especialmente la Colitis Ulcerosa y, dudosamente, la patología biliar en mujeres.

La prevención activa de esta neoplasia a través de los programas de cribado debe formar parte de los hábitos de salud de la población. El cribado es el método más eficaz para la detección precoz del CCR y reducción de su mortalidad e incidencia. Las personas con antecedentes familiares requieren una valoración especial en función de la edad y el parentesco. La mortalidad por CCR se puede reducir a través de su prevención

1. RESUMEN

mediante la polipectomía de los pólipos de tipo neoplásico y por el diagnóstico precoz. La detección precoz de un CCR eleva la tasa de supervivencia a los 5 años hasta el 90%, mientras que las tasas para los pacientes con enfermedad regional y distante son de 72% y 12,5%, respectivamente, lo que demuestra que el diagnóstico precoz puede tener un gran impacto en la supervivencia.

La incidencia de CCR por cada 100.000 personas disminuyó desde 1976 con una tendencia a la baja, expresada por una variación porcentual anual promedio de -2.7% en los hombres y -2.1% en las mujeres entre 2004 y 2008. Además, la mortalidad por CCR se redujo en casi un 35% entre 1990 y 2007, y en el 2011 se redujo en un 47%. La mejoría en la incidencia y la mortalidad por CCR durante los últimos años, al menos en parte, puede ser el resultado de la prevención y el diagnóstico temprano, así como a través de la investigación y mejores modalidades de tratamiento. De hecho, se ha sugerido que aproximadamente el 63% de las muertes de CCR se puede atribuir a la falta de cribado. Según los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), la tasa de “*screening*” en los estadounidenses adultos de edad entre 50 y 75 años ha aumentado aproximadamente el 42% en el 2000, llegando al 59% en 2010. La Mesa Redonda Nacional del Cáncer Colorrectal estableció el objetivo de aumentar en EEUU la tasa de cribado de hasta el 80% en 2018 y esta estimación podría prevenir alrededor de 280.000 nuevos casos de CCR y 200.000 muertes hasta el 2030.

Hay varias modalidades de “*screening*” de CCR a realizar en los pacientes con riesgo medio o aumento de riesgo de desarrollar CCR esporádico. Las recomendaciones relativas son en cuanto a la gestión de los síndromes hereditarios como la Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF), el síndrome de Lynch, el Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ), el Síndrome de Poliposis Juvenil (SJP), el Síndrome de Poliposis Serrada (SPS) y el control de los factores ambientales prevenibles.

Acerca de la detección del CCR, la tecnología actual se divide en dos grandes categorías: las pruebas de imagen y las pruebas analíticas. En ensayos controlados aleatorios no hay evidencia directa de que la prueba de SOH y la sigmoidoscopia flexible reduzcan la mortalidad del CCR. En cambio, según estudios de casos controles y de cohortes, la colonoscopia tiene la capacidad potencial de prevenir el CCR y, en consecuencia, las muertes por esta neoplasia.

1. RESUMEN

En EEUU, la colonoscopia es el método principal empleado para el diagnóstico precoz. Sin embargo, existen varias opciones, y la elección de la modalidad debe ser en base a la preferencia del paciente y a la disponibilidad de recursos. De hecho, las tasas de finalización de la detección son más altas cuando se recomienda el test de SOH o cuando se da la opción de SOH o colonoscopia que cuando sólo se recomienda la colonoscopia (67% o 69% vs. 38%, $p < 0.001$ para ambos). En general, mientras que unas técnicas son menos establecidas que otras, se coincide en que cualquier selección es mejor que nada. Los resultados de un gran estudio prospectivo basado en la población de Australia apoyan esta suposición; los participantes que habían recibido el cribado tuvieron un RR de desarrollar CCR de 0.49-0.63 (IC 95%), en comparación con aquellos que nunca fueron examinados.

El cribado de CCR se debe realizar como parte de un programa que incluye un método sistemático para identificar aquellos pacientes que son elegidos, los métodos estándar para la administración de pruebas de detección en intervalos establecidos, normalización de los informes de los resultados y un mecanismo de seguimiento de aquellas personas con una prueba positiva.

Las pruebas de cribado de imagen son capaces de detectar tanto el cáncer temprano como los pólipos utilizando la endoscopia o imágenes radiológicas. Las pruebas endoscópicas tienen varias limitaciones, incluidas la invasividad, la necesidad de preparación de la dieta y la limpieza, y el tiempo dedicado al examen. Un gran estudio de cohorte de 53.220 pacientes de Medicare entre la edad de 66 a 95 años, mostró que los riesgos de efectos adversos (perforación, hemorragia) tras la colonoscopia aumentan con la edad.

Muchos de los factores genéticos y ambientales que contribuyen al desarrollo de esta enfermedad son ya bien conocidos. Finalmente, esta información se utilizará para mejorar las estrategias de prevención y tratamientos futuros del CCR. Mientras tanto, la conciencia y la investigación inmediata de los síntomas asociados con la neoplasia siguen siendo una alta prioridad. El diagnóstico precoz y el tratamiento quirúrgico adecuado son esenciales para lograr la mejor posibilidad de curación. Por desgracia, el diagnóstico a menudo se retrasa debido a la vaguedad de los síntomas y la reticencia de

1. RESUMEN

los pacientes a hablar sobre sus hábitos intestinales. En cualquier caso, la población debe saber que tiene que acudir al médico en cuanto observa sangre en las heces, anemia sin causa aparente o un cambio del ritmo intestinal sin que hayan variado los hábitos ni el medio. Y el médico debe realizar siempre un tacto rectal como rutina de la exploración, e indicar una colonoscopia ante una rectorragia o en cuanto se confirma la positividad del test de SOH, sea cual sea la edad, incluso en ausencia de otros síntomas relacionados con el CCR.

El tratamiento quirúrgico es, a menudo, curativo cuando se lleva a cabo para la enfermedad localizada. Sin embargo, una vez que se han producido metástasis el pronóstico es malo y la paliación puede ser la única opción. Avances terapéuticos recientes han cambiado la evolución de CCR. Además de los agentes quimioterapéuticos más eficaces, las nuevas terapias biológicas, tales como los anticuerpos monoclonales bevacizumab y cetuximab se han introducido en el paradigma de tratamiento. A pesar del impacto de las nuevas terapias medicamentosas, las oportunidades para mejorar la supervivencia de esta enfermedad se encuentran en la detección temprana. Por lo tanto, las metodologías mejoradas para la detección de poblaciones asintomáticas y también grupos de pacientes de alto riesgo son extremadamente importantes. El médico de atención primaria es clave en el manejo del diagnóstico global de los pacientes con CCR.

En este trabajo se analizan muchos de los aspectos relacionados con la biología de este tumor y se compara con su perfil de hace más de tres décadas, habiendo podido constatar la existencia de cambios en aspectos concretos de sus manifestaciones y en el estadio en el momento del diagnóstico o tras su tratamiento previo mediante radio y quimioterapia.

1. RESUMEN

2. RESUMEN EN INGLÉS

SUMMARY

Colorectal cancer (CRC) remains one of the most common malignancies affecting Western populations. In Spain 90,000 people suffer CRC, two thousand considering all ages, and five thousand of those over 50 years. Every year about 32,200 new patients are diagnosed, but CRC can be cured in 90% of cases if detected early. It is second in women after breast cancer, and the third most common in men after lung and prostate. Considering both sexes, CRC is has a sum greater incidence with 15% of all cancers diagnosed, although it does not lead to a higher mortality. Most cases of CRC are diagnosed between 65 and 75 years, although cases have been reported from 35 to 40 years. The cases that appear early in life often have a genetic predisposition. Symptoms usually appear in advanced stages so the recommendation is to participate in institutional screening programs carried out by the various health agencies that target the population between 50 and 70 years, and understand the risk groups. The main tests are screening for early detection Test Fecal Occult Blood (FOBT) and endoscopy.

The main risk factors that may predispose developing this malignancy are the presence of adenomatous polyps, age, since the odds are increased from 50 years, a family history of CRC, and a previous other type of tumor especially gynecological, or other digestive diseases such as inflammatory bowel diseases (IBD), especially ulcerative colitis and, arguably, gall disease in women.

Active prevention of this tumor through active screening programs should be part of the health habits of the population. This is most effective for early detection of CRC and reduced mortality and incidence. People with a family history require special consideration in terms of age and kinship. CRC mortality can be reduced through prevention by polypectomy of neoplastic polyps and early diagnosis. Early detection of CRC increases the survival rate by 5 years to 90%, while rates for patients with regional

1. RESUMEN

and distant disease are 72% and 12.5%, respectively, demonstrating that diagnosis early can have a major impact on survival.

CRC incidence per 100,000 people decreased from 1976, by an average of -2.7% for men and -2.1% in women between 2004 and 2008. Further, annual percentage change in mortality from CRC is a reduction by nearly 35% between 1990 and 2007, and in 2011 was reduced by 47%. The improvement in the incidence and mortality from CRC in recent years, at least in part, is the result of prevention and early diagnosis, as well as through research and better treatment modalities. In fact, it has been suggested that approximately 63% of deaths of CRC can be attributed to the lack of screening. According to the Center for Disease Control and Prevention (CDC), the rate of "screening" in American adults aged between 50 and 75 years has increased approximately 42% in 2000, reaching 59% in 2010. The Roundtable National Colorectal Cancer set a goal of increasing the US screening rate up to 80% in 2018 and this estimate could prevent about 280,000 new cases and 200,000 deaths by 2030.

There are various forms of "screening" of CRC to perform in patients with medium risk or increased risk of sporadic CRC. The recommendations are concerning the management of hereditary syndromes such as familial adenomatous polyposis (FAP), Lynch syndrome, the Peutz-Jeghers syndrome (PJS), juvenile polyposis syndrome (SJP), polyposis syndrome serrated (SPS) and control preventable environmental factors.

Regarding detection of CRC, current technology is divided into two broad categories: imaging and analytical testing. In randomized controlled trials there is no direct evidence that the FOBT and flexible sigmoidoscopy reduce mortality from CRC. However, according to studies of control and cohort cases, colonoscopy has the potential ability to prevent CRC and therefore deaths from this malignancy.

In the US, colonoscopy is the primary means for early diagnosis. However, there are several options, and the choice of method should be based on patient preference and availability of resources. In fact, rates of detection completion are higher when the test is recommended or FOBT when the FOBT or colonoscopy option is given when only colonoscopy (67% or 69% vs. 38%, p is recommended <0.001 for both). In general, the

1. RESUMEN

techniques that are less established than others, agrees that any selection is better than nothing. The results of a large prospective population-based study in Australia support this assumption; participants who received the screening had a RR of developing CRC of 0.49 to 0.63 (95%) compared with those who were never examined.

The CRC screening should be performed as part of a program that includes a systematic method to identify those patients who are elected, standard methods for administering tests at set intervals, standardized reporting of results, and mechanism monitoring those who test positive.

Screening test images are able to detect both early cancer as polyps using endoscopic or radiological images. Endoscopic tests have several limitations, including invasiveness, the need to diet preparation and clean-up, and the time devoted to the examination. A large cohort study of 53,220 Medicare patients between the ages of 66 and 95 years showed that the risk of adverse events (perforation, haemorrhage) after colonoscopy increases with age.

Many genetic and environmental factors that contribute to the development of this disease are well known. Ultimately, this information will be used to improve future strategies for prevention and treatment of CRC. Meanwhile, awareness and immediate investigation of the symptoms associated with the tumor remain a high priority. Early diagnosis and proper surgical treatment are essential to achieve the best chance of cure. Unfortunately, the diagnosis is often delayed due to the vagueness of the symptoms and patients' reluctance to discuss their bowel habits. Nonetheless, people should understand the importance of presenting to a medical doctor as soon as blood is noticed in the stool, or anaemia or unexplained change in bowel habits is noticed without change in other habits or the environment. The doctor should always perform a rectal examination as routine and indicate a colonoscopy before a rectal examination or when the positive test of SOH is confirmed, regardless of age, even in the absence of other related symptoms with CRC.

Surgery is often curative when carried out for localized disease. However, once metastases have occurred the prognosis is poor and palliative care may be the only option. Recent therapeutic advances have changed the evolution of CRC. In addition to

1. RESUMEN

more effective chemotherapy, new biological approaches, such as monoclonal antibodies bevacizumab and cetuximab therapies have been introduced in the treatment paradigm. Despite the impact of new drug therapies, opportunities to improve survival from this disease are mostly in early detection. Therefore, improved methodologies for detection of asymptomatic populations and groups of high risk patients are extremely important. The primary care doctor is key in managing the overall diagnosis of patients with CRC.

In this paper many aspects of the biology and profile of this tumor are explored, longitudinally over more than three decades, having ascertained the changes in specific aspects of its manifestations and in the stadium at the time of analyzes diagnosis or after prior treatment with radiotherapy and chemotherapy.

1. SITUACIÓN ACTUAL DEL CÁNCER EN ESPAÑA

1.1. GENERALIDADES

En la actualidad en España, al igual que ocurre en la mayor parte de los países occidentales, el cáncer es una de las enfermedades o grupos de enfermedades de mayor relevancia en términos de salud pública (Llácer, 2002; Ministerio de Salud y Política Social. MSPS, 2009).

Globalmente, los tumores malignos han sido la segunda causa de muerte en España en las últimas décadas, solamente superados por las enfermedades del aparato circulatorio, si bien en varones ocupan el primer lugar desde el año 2005. Las últimas cifras disponibles indican que en 2006 tres de cada 10 defunciones en hombres y dos de cada 10 en mujeres fueron causados por esta enfermedad. Además de las altas tasas de mortalidad, el cáncer lleva asociada una elevada carga de morbilidad. Históricamente, en el año 2000, la pérdida de años de vida debida al cáncer ajustados en función de la discapacidad, fue de 21 años por cada 1.000 habitantes, suponiendo el 16% de la carga total de enfermedad de la población española (Fernández de Larrea et al., 2002; Llácer, 2002; MSPS, 2009).

El envejecimiento de la población, el incremento de la incidencia de muchos tumores malignos y la mejor supervivencia de los enfermos de cáncer debida a los avances diagnósticos y terapéuticos, han supuesto un aumento significativo de la prevalencia (Parkin et al., 2005; MSPS, 2009). Sin embargo, a pesar de que el cáncer sigue siendo un importante problema sanitario, se observa que en algunos tipos de tumores las tendencias de mortalidad e incidencia se han invertido, lo que sugiere que tanto las políticas de prevención primaria y secundaria como un diagnóstico más precoz y la mejora en los tratamientos están siendo efectivas (Llácer, 2002; MSPS, 2009).

Los cánceres de pulmón, Cáncer Colo-Rectal (CCR) y de mama fueron los tumores responsables del mayor número de años de vida sana perdidos. Los dos primeros por su elevada mortalidad y los tumores mamarios debido a la alta carga de discapacidad que conllevan (Llácer, 2002; MSPS, 2009). La frecuencia de cáncer en 2012 en nuestro

2. INTRODUCCIÓN

medio se muestra en la Tabla 1.

Actualmente, tenemos la información acerca de la situación del cáncer en nuestro país, utilizando los datos de incidencia disponibles en la base de datos de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (International Agency for Research on Cancer. IARC, 1999, 2000, 2008; MSPS, 2009; Fernández de Larrea et al., 2009; Sant et al., 2009) y los datos de mortalidad proporcionados por el Instituto Nacional de Estadística (INE), que muestran los patrones de mortalidad e incidencia para el conjunto de España y para las diferentes Comunidades Autónomas (CCAA), así como la mortalidad causada por los diferentes tipos de cáncer desde el año 1997 hasta el 2006 (Parkin et al., 2005; MSPS, 2009). Como fuente de datos de supervivencia y prevalencia para los diferentes tumores se ha utilizado el estudio EUROCARE-4 (Sant et al., 2009).

El fin último de esta información es servir de apoyo para la definición de prioridades en las políticas de salud en España y contribuir, de esta forma, a disminuir la carga de cáncer en nuestra población, así como reducir las desigualdades existentes entre las diferentes áreas geográficas españolas (Llácer, 2002; Parkin et al., 2005; Fernández de Larrea et al., 2009).

Tabla 1: Las cinco localizaciones de cáncer más frecuentes en España en 2012
(Ferlay et al., 2006; SEOM, 2014).

	<i>Hombre</i>	<i>Mujer</i>	<i>Ambos sexos</i>
1º	Próstata	Mama	CCR
2º	Pulmón	CCR	Próstata
3º	CCR	Cuerpo uterino	Pulmón
4º	Vejiga	Pulmón	Mama
5º	Estómago	Ovario	Vejiga

2. INTRODUCCIÓN

1.2. INCIDENCIA Y PREVALENCIA DEL CÁNCER

La incidencia del cáncer en una población definida geográficamente se puede conocer gracias a la existencia de los registros poblacionales, cuya principal finalidad es identificar y contabilizar todos los casos nuevos que se diagnostiquen en los residentes en esa área. Los registros poblacionales de cáncer, imprescindibles para estimar la prevalencia de este grupo de patologías y evaluar la supervivencia de los pacientes, son herramientas clave en la vigilancia epidemiológica del cáncer. Dichos registros permiten cuantificar la incidencia de cáncer en cohortes específicas seguidas en el tiempo, facilitan la evaluación de los programas de diagnóstico precoz y son de gran utilidad para la implementación de estudios de casos y controles en la investigación sobre factores de riesgo. La información que proporcionan ha permitido a las autoridades sanitarias, en muchas ocasiones, disponer de datos suficientes para evaluar y afrontar diferentes crisis sanitarias relacionadas con exposiciones ambientales. Por ejemplo, reducir el consumo de tabaco, *World Health Organization (WHO)*, 2005, (IARC, 2004; 2005; Ferlay et al., 2006), aunque forma parte de objetivos que abarcan la gran mayoría de enfermedades crónicas y no sólo el cáncer, ha conseguido resultados muy relevantes. Sin embargo, también se debe apuntar que queda mucho camino por hacer en este ámbito en nuestro país. En el otro factor de riesgo considerado, la obesidad, y especialmente la infantil, se ha quedado lejos de los objetivos previstos.

En hombres, el cáncer de próstata fue el más frecuente, seguido del de pulmón y el CCR. En mujeres, el más comúnmente diagnosticado fue el cáncer de mama, seguido del CCR y el de pulmón. Por sexos, la incidencia es mayor en hombres respecto a las mujeres así como también lo es el incremento previsto para 2015 (Figura 1).

El desarrollo de la investigación oncológica en España se ha vertebrado en torno a la redes de investigación cooperativa, promovidas por el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) (AETS, ISCIII, Ministerio de Sanidad y Consumo, 2002; Parkin et al., 2005) y particularmente, la centrada en cáncer que agrupa a la mayoría de grupos de investigación evaluados positivamente y que investigan en las diferentes líneas básicas,

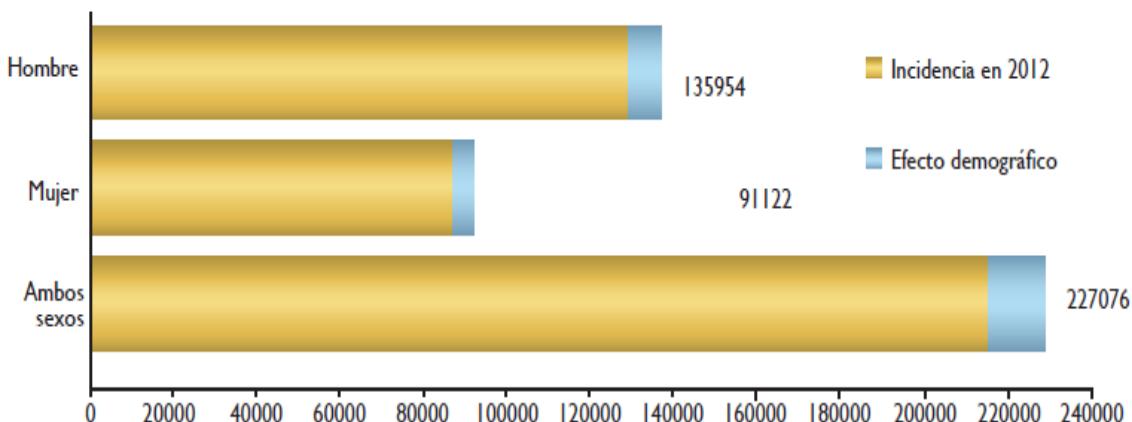
2. INTRODUCCIÓN

preclínicas, clínicas y epidemiológicas. Estos avances, forman el fundamento más adecuado para establecer cuáles deben ser nuestras prioridades en los próximos años.

El análisis del impacto del cáncer en nuestro país, actualizado y presentado en el análisis de situación, indica la preeminencia que adquiere el CCR. El cribado del CCR deberá extenderse progresivamente a todos los hombres y mujeres entre los 50 y los 74 años. La atención multidisciplinaria, como paradigma del modelo asistencial de calidad, debe ser un objetivo al que tienen que orientarse los servicios asistenciales, diagnósticos y terapéuticos, implicados en la atención oncológica.

El control, la equidad y la acción efectiva en la lucha contra el cáncer en un sistema sanitario complejo como es el nuestro solo se puede conseguir con esta voluntad cooperativa que permita avanzar en reducir la incidencia y mejorar el pronóstico y la calidad de vida de los pacientes con cáncer.

Figura 1: Incidencia del cáncer en España en ambos sexos en 2012 y predicción para el 2015 (SEOM, 2014).



ESPAÑA. Todos los cánceres excluyendo cáncer de piel no melanoma. Número de nuevos casos en 2015

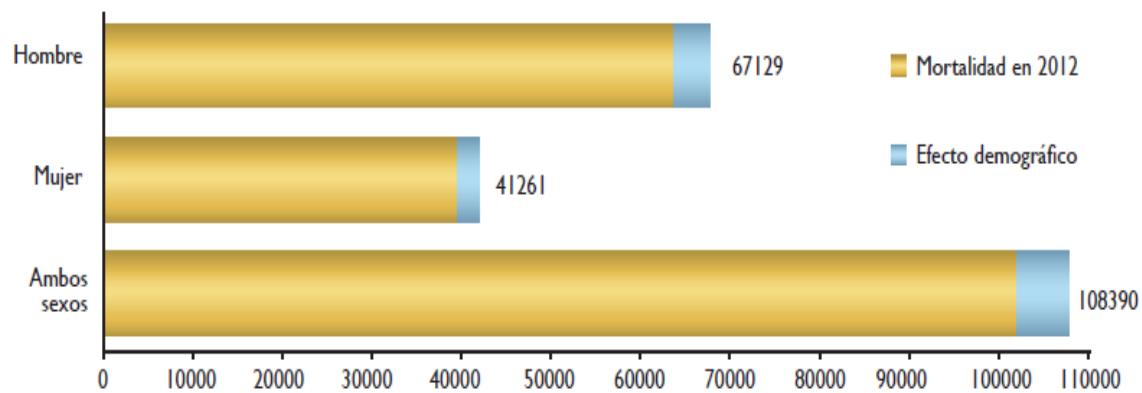
Fuente: Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC.

2. INTRODUCCIÓN

1.3. MORTALIDAD DEL CÁNCER

La mortalidad es el único indicador con carácter universal disponible en nuestro país. Teniendo en cuenta el aumento de supervivencia de muchos tumores, la mortalidad no refleja su frecuencia de aparición. No obstante, para algunos tumores la tasa de mortalidad es un buen indicador de su incidencia (Figura 2). En términos generales, la mortalidad sigue representando un buen estimador del impacto global de cada tumor en la población, en cuanto a la frecuencia y gravedad (Llácer, 2002).

Figura 2: Mortalidad de cáncer en España en ambos sexos en 2012 y predicción para el 2015 (SEOM, 2014).

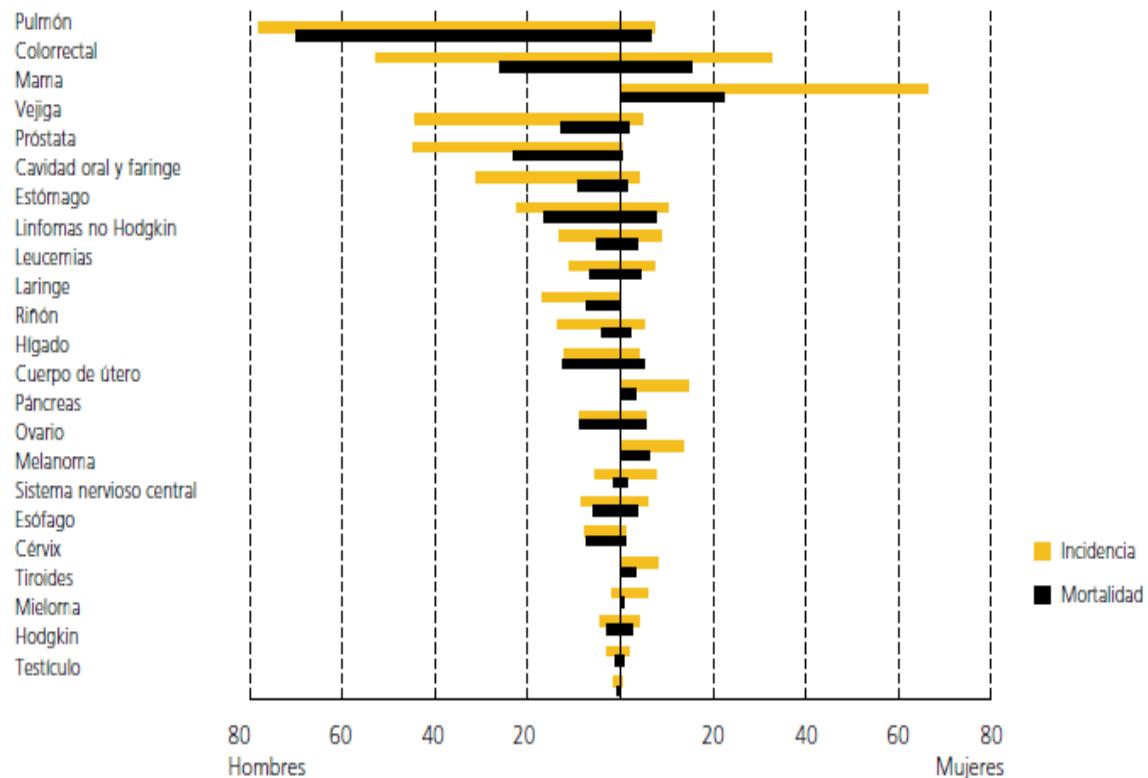


ESPAÑA. Todos los cánceres excluyendo cáncer de piel no melanoma. Número de muertes de cáncer en 2015

Fuente: Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray F. GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC.

2. INTRODUCCIÓN

Figura 3: Incidencia y Mortalidad por Cáncer en España en hombres y mujeres
(Ferlay et al.1999, 2006; MSPS, 2009).



Fuente: EUCAN Ferlay 1999.

1.4. CRIBADO DE CÁNCER

El cribado organizado del cáncer debe ofrecerse a personas sanas si se ha demostrado que disminuye la mortalidad específica de la enfermedad o la incidencia de la misma en estado avanzado, si se conocen bien sus beneficios y sus riesgos y si la relación coste-eficacia resulta aceptable. En la actualidad, reúnen estas condiciones las siguientes tres pruebas de cribado en la cartera común básica de servicios del Sistema Nacional de Salud (SNS) español:

2. INTRODUCCIÓN

- *Cribado de cáncer de mama:* Mamografía para el cáncer de mama.
En mujeres de 50 a 69 años.
«Guías europeas de garantía de calidad del cribado mamográfico».
- *Cribado de cáncer de cérvix:* Citología cérvico-vaginal. (Linos et al., 2000).
Empezar a los 30 años de edad, no antes de los 20 años.
- *Cribado de CCR:* Prueba de SOH (Acune et al., 2010).
En hombres y mujeres de 50 a 74 años, el 34,78% de la población
(34,78% en hombres y 42,07% en mujeres)

En España, las Agencias de Evaluación de Tecnologías, tanto del ISCIII (AETS, ISCIII, Ministerio de Sanidad y Consumo. MSC, 2002) como las autonómicas, han contribuido positivamente, a través de los Informes Técnicos y proyectos de investigación relacionados con el cribado del cáncer, a clarificar las indicaciones que, tanto las autoridades sanitarias como los profesionales deberían aplicar en esta materia. Este hecho, junto con la adhesión de la mayoría de los responsables del desarrollo de programas de cribado a las recomendaciones europeas, hace que las indicaciones y recomendaciones de las diferentes CCAA respecto el diagnóstico precoz del cáncer sean bastante homogéneas.

2. INTRODUCCIÓN

2. INTRODUCCIÓN

2. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER COLO-RECTAL (CCR)

2.1. INCIDENCIA, PREVALENCIA Y MORTALIDAD DEL CCR

El CCR es una de las enfermedades más prevalentes e incidentes en nuestro medio y una de las neoplasias más frecuentes del mundo occidental (Devesa et al., 1980, 1988; Ministerio de Salud y Política Social. M SPS, 2009; Parkin et al., 2005; IARC, 2008; Sociedad Española de Oncología Médica. SEOM, 2014). En los países desarrollados, el CCR constituye uno de los mayores problemas de salud y actualmente, representa la primera causa de muerte por tumor en la UE y en nuestro país (*American Cancer Society. ACS, 2015; Ortiz, 2012; Ferlay et al., 2013*). Aproximadamente 1 millón de personas son diagnosticadas al año de CCR y más de la mitad fallecen por esta enfermedad anualmente (Ferlay et al., 2013).

En España, la prevalencia del CCR es de 26.500 casos/año y representa dos tercios de todos los cánceres (García-Granero et al., 2012). Según datos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM, 2014), se calcula una incidencia de 32.240 pacientes con diagnóstico de CCR al año, siendo responsable de 14.700 fallecimientos y una prevalencia a cinco años de 89.705 casos (López-Abente et al., 2010; Ferlay et al., 2013; SEOM, 2014). Ocupa el tercer lugar en frecuencia entre las neoplasias malignas, con una incidencia anual en hombres del 25,8%, en mujeres del 15,85% y de 6 a 9 fallecidos, por cada 100.000 habitantes (Compton et al., 1999; Desch et al., 2005; Alves et al., 2005; Kaisser et al., 2007). Es la neoplasia maligna más frecuente del tubo digestivo y abarca los cánceres de colon y recto. Ambos presentan características similares, aunque se diferencian en los síntomas y el tratamiento (Devesa et al., 1980). Actualmente, existe un incremento porcentual del CCR de localización derecha (García-Granero et al., 2012) y en nuestro país se registran 1,56 veces más cánceres de colon que de recto.

En los últimos 45 años, la incidencia de esta enfermedad no se ha modificado aunque varía entre los distintos países y entre sus regiones, sexos y razas dentro de un mismo país. En España, su incidencia ha aumentado en las últimas décadas como resultado del envejecimiento de las poblaciones y supone el 15% de la incidencia de todos los tumores, aunque es el país de la UE con menos casos por 100.000 habitantes (SEOM,

2. INTRODUCCIÓN

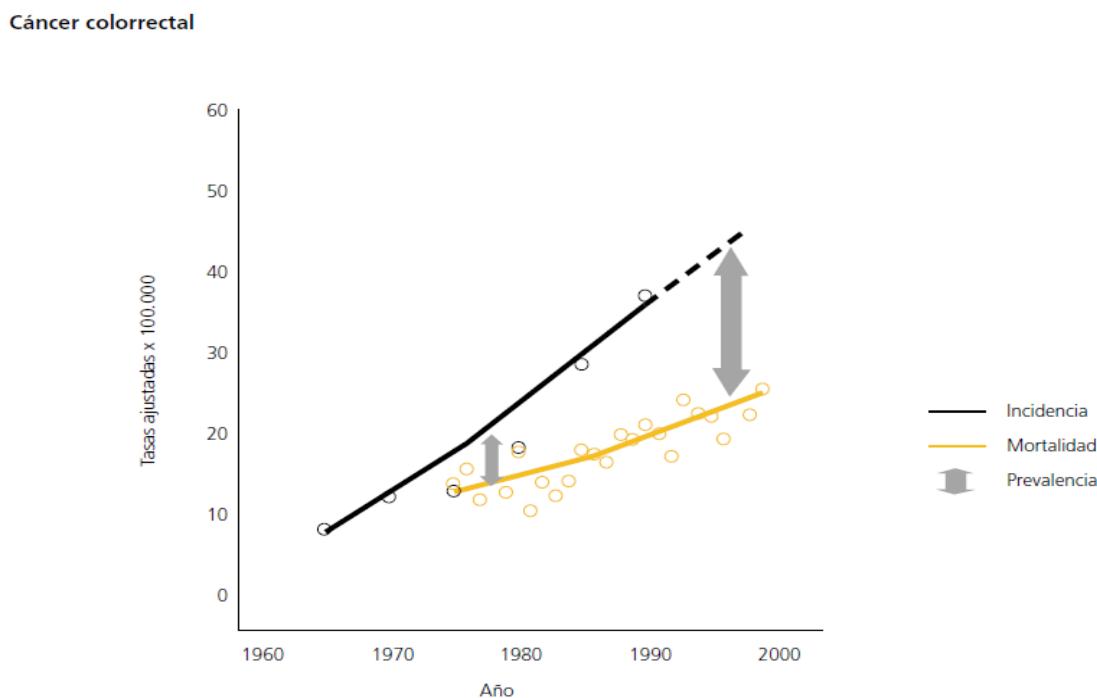
2014). Esto mismo sucede tanto en los países en vías de desarrollo como en los desarrollados, siendo en estos últimos el segundo tumor maligno más común, considerando ambos sexos (Devesa et al., 1980, 1988; Jemal et al., 2011; Ortiz et al., 2012;). En general, el riesgo de CCR durante la vida es aproximadamente de 1 en 20 (5%) (MSPS, 2009).

En 2015, la Sociedad Americana del Cáncer (ACS) estima, excluyendo a los cánceres de piel, que el CCR es el tercer cáncer que se diagnostica con más frecuencia tanto en los hombres como en las mujeres en EEUU. Se calculan 93.090 casos nuevos de cáncer de colon y 39.610 de cáncer de recto. El CCR es la tercera causa principal de fallecimientos asociados al cáncer en los EEUU, cuando se consideran a los hombres y a las mujeres por separado, y la segunda causa principal cuando se combinan ambos sexos. Se espera que cause alrededor de 49.700 muertos durante 2015. Sin embargo, durante los últimos veinte años la tasa de mortalidad ha estado disminuyendo tanto en hombres como en mujeres y esto, probablemente, se deba a varias razones. Es posible que una de ellas sea el hecho de que los pólipos colónicos, lesiones precursoras del CCR, se detectan mediante pruebas diagnósticas y son extirpados antes de que se transformen en cáncer. Las pruebas de detección también están permitiendo que más CCR sean encontrados precozmente, cuando es más fácil curar la enfermedad. Además, el tratamiento ha mejorado durante los últimos años. Como resultado, actualmente, existen más de un millón de supervivientes de CCR en los EEUU (*National Cancer Institute. NCI, 2015*). Asimismo, los programas de *screening* implantados desde 1992 en Italia e Israel, uno de los primeros en el mundo, han contribuido a dicha mejoría en la mortalidad.

En España, el CCR causó el 11% de las defunciones por cáncer en hombres y el 15% en mujeres, según los datos de 2000. Sin embargo, en estos tumores, la mortalidad no reflejan la verdadera incidencia de la enfermedad, ya que la supervivencia ha mejorado en los últimos años, principalmente en personas jóvenes (Lang et al., 2009; Coleman et al., 2011). No obstante, antes de la década de los ochenta, en los últimos treinta años estas cifras de supervivencia no habían mejorado sensiblemente, a pesar de que el 70% de los adenocarcinomas colorrectales están al alcance del sigmoidoscopio (Carter et al., 1976; Devesa et al., 1980). Todavía hoy, se estima que casi la mitad de los pacientes mueren a causa de la enfermedad.

2. INTRODUCCIÓN

Figura 4: Relación entre la evolución de la incidencia, la mortalidad y la prevalencia (Ferlay et. al., 1999; MSPS, 2009).



La tasa relativa de supervivencia a los 5 años es del 90% para aquellos pacientes cuyo CCR es diagnosticado y tratado en estado inicial, aunque solamente un 30% de los casos es detectado en ese periodo (SEOM, 2014). En cambio, si el cáncer se ha extendido a los órganos vecinos o a los ganglios linfáticos, la tasa relativa de supervivencia a los 5 años disminuye al 65%, mientras que, si el cáncer se ha propagado a distancia, generando metástasis hepáticas o pulmonares, la supervivencia a los 5 años se reduce al 9%. Los últimos datos del estudio EUROCARE-4 para pacientes diagnosticados entre 1995 y 1999 en España muestran una supervivencia media a los 5 años del diagnóstico del 54% (Sant et al., 2009). La variabilidad provincial de la mortalidad en España es muy baja y similar en ambos sexos, con un cierto patrón norte-sur más evidente en los hombres. La tendencia reciente de la mortalidad a la estabilización, o a su descenso en mujeres (Borras et al., 2008; Ribes et al., 2009), puede reflejar las mejoras en los tratamientos, las ventajas resultantes de un diagnóstico precoz, lo que va íntimamente ligado a la educación de la población, y a una asistencia sanitaria que permita su diagnóstico temprano mediante la generalización de colonoscopias completas en los grupos de riesgo identificados. Así pues, la tasa de mortalidad del CCR ha disminuido en los últimos veinte años, especialmente en mujeres (Tablas 2 y 3) (MSPS, 2009).

2. INTRODUCCIÓN

Tabla 2: Tendencias de mortalidad del CCR por CCAA en hombres (MSPS, 2009).

PCA= Porcentaje de Cambio Anual

CCAA	Nº de puntos de cambio	Global PCA	Periodo 1	PCA	Periodo 2	PCA	Periodo 3	PCA
Andalucía	0	2,88	1975-2000	2,88	–	–	–	–
Aragón	0	2,21	1975-2000	2,21	–	–	–	–
Asturias	0	2,74	1975-2000	2,74	–	–	–	–
Islas Baleares	0	2,55	1975-2000	2,55	–	–	–	–
Islas Canarias	0	3,12	1975-2000	3,12	–	–	–	–
Cantabria	0	2,44	1975-2000	2,44	–	–	–	–
Castilla La Mancha	0	2,79	1975-2000	2,79	–	–	–	–
Castilla León	0	2,23	1975-2000	2,23	–	–	–	–
Cataluña	2	1,83	1975-1982	0,43	1982-1990	3,36	1990-2000	0,86
Comunidad Valenciana	0	2,60	1975-2000	2,60	–	–	–	–
Extremadura	0	1,98	1975-2000	1,98	–	–	–	–
Galicia	0	3,15	1975-2000	3,15	–	–	–	–
Madrid	2	3,57	1975-1985	0,75	1985-1990	10,90	1990-2000	1,03
Murcia	0	3,02	1975-2000	3,02	–	–	–	–
Navarra	0	1,27	1975-2000	1,27	–	–	–	–
País Vasco	0	2,31	1975-2000	2,31	–	–	–	–
La Rioja	0	2,43	1975-2000	2,43	–	–	–	–
España	0	2,58	1975-2000	2,58	–	–	–	–

Tabla 3: Tendencias de mortalidad del CCR por CCAA en mujeres (MSPS, 2009).

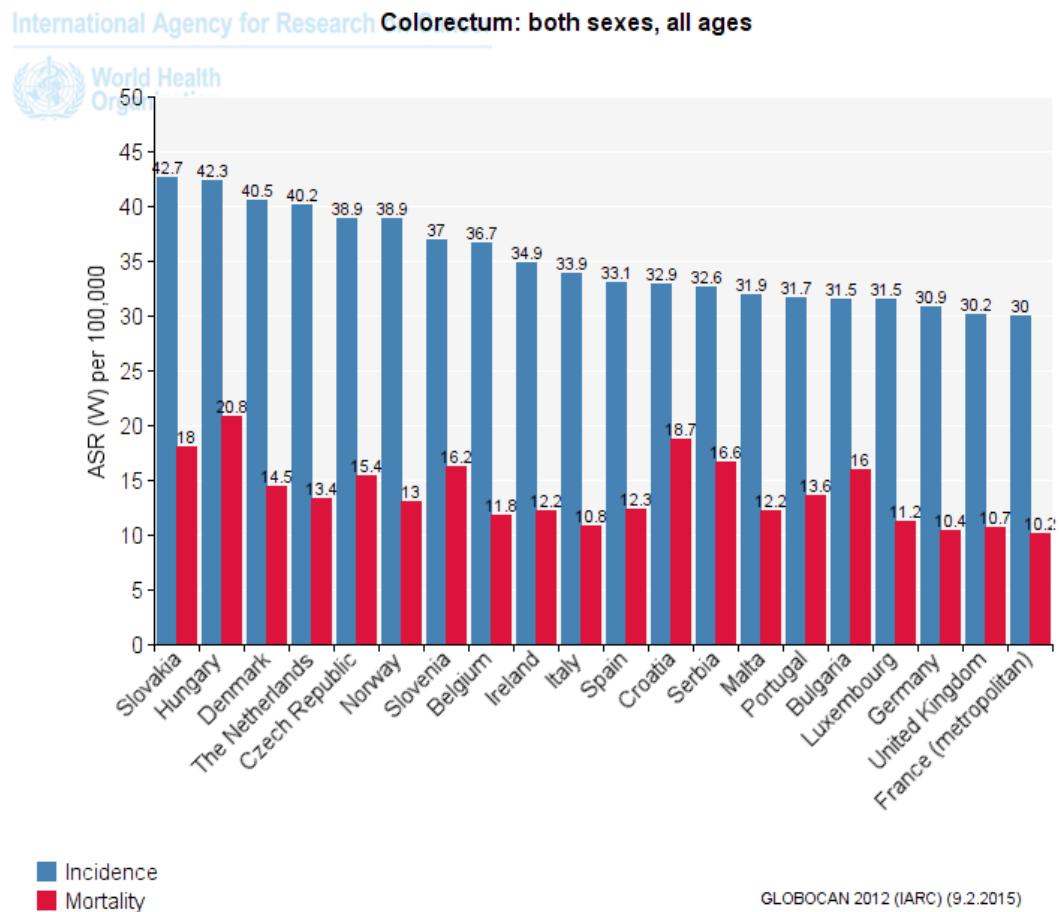
PCA= Porcentaje de Cambio Anual

CCAA	Nº de puntos de cambio	Global PCA	Periodo 1	PCA	Periodo 2	PCA	Periodo 3	PCA
Andalucía	0	0,87	1975-2000	0,87	–	–	–	–
Aragón	0	0,74	1975-2000	0,74	–	–	–	–
Asturias	0	0,49	1975-2000	0,49	–	–	–	–
Islas Baleares	0	1,07	1975-2000	1,07	–	–	–	–
Islas Canarias	0	1,06	1975-2000	1,06	–	–	–	–
Cantabria	0	-0,41	1975-2000	-0,41	–	–	–	–
Castilla La Mancha	0	0,71	1975-2000	0,71	–	–	–	–
Castilla León	0	0,54	1975-2000	0,54	–	–	–	–
Cataluña	1	0,50	1975-1988	1,58	1988-1990	-0,54	–	–
Comunidad Valenciana	0	0,56	1975-2000	0,56	–	–	–	–
Extremadura	0	0,19	1975-2000	0,19	–	–	–	–
Galicia	2	1,22	1975-1981	-2,42	1981-1996	2,09	1996-2000	-1,460
Madrid	2	1,81	1975-1985	-0,60	1985-1988	12,84	1988-2000	-0,005
Murcia	0	1,02	1975-2000	1,02	–	–	–	–
Navarra	0	0,26	1975-2000	0,26	–	–	–	–
País Vasco	0	0,69	1975-2000	0,69	–	–	–	–
La Rioja	0	1,72	1975-2000	1,72	–	–	–	–
España	0	0,79	1975-2000	0,79	–	–	–	–

2. INTRODUCCIÓN

En resumen, en los últimos años, en cuanto al número de casos, España está entre los 20 países con mayor incidencia de Europa (Figura 5), con 32.240 casos nuevos en 2012 y una estimación de aumento a 37.229 en el 2020. En cuanto a mortalidad, en el 2012 se produjeron 14.700 muertes por esta causa y su tendencia es también a un incremento en 2020 con 18.638 fallecimientos.

Figura 5: Incidencia y mortalidad ajustada en los 20 países europeos con tasas más elevadas (SEOM, 2014).



2.2. FACTORES ETIOLÓGICOS

Existen evidencias experimentales, epidemiológicas y clínicas que demuestran que hay factores de riesgo con importancia en la etiología del CCR, como los factores genéticos, ambientales y otros (García-Granero et al., 2012). Estos incluyen la edad avanzada,

2. INTRODUCCIÓN

historial médico de pólipos adenomatosos, obesidad (Gutiérrez-Fisac et al., 2000; Joshi et al., 2014) enfermedad inflamatoria intestinal (EII), antecedentes familiares de CCR y una dieta con baja ingesta de verduras y frutas y alto consumo de grasas y carne procesada de origen animal (Mutoh et al., 2000; Weitz et al., 2005), y dentro de los hábitos de vida, el tabaquismo (Ministerio de Sanidad y Consumo. MSC, 2003; OMS 2004, 2005; Botteri et al., 2008; Liang et al., 2009) o la ingesta de alcohol (Bagnardi et al., 2001; Park et al., 2009; Taylor et al., 2010). Por el contrario, la medicación crónica con medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), la terapia hormonal sustitutiva (THS) y las estatinas (Poynter et al., 2005) tienen un efecto protector.

2.2.1. Factores genéticos

Aunque la forma de CCR más frecuente es el *tipo esporádico* (70%-80%), existe una predisposición genética. Se calcula que del 20% al 25% de los pacientes con CCR presentan antecedentes familiares lo suficientemente importantes como para constituir una agregación familiar (pacientes con riesgo intermedio) y en el 10% de los casos se observa un patrón genético hereditario (pacientes con alto riesgo) (Schottenfeld et al., 1996; Piñol et al., 2005; MSPS, 2009; García-Granero et al., 2012).

El hecho de tener un familiar de 1er grado con cáncer de colon aumenta más del doble el riesgo de padecer la enfermedad. Si se trata de dos, el riesgo llega a ser cinco veces el riesgo basal. Si uno de los casos se ha manifestado antes de los 40 años, el riesgo es también cinco veces el riesgo basal. Así pues, cuando existen más familiares afectados y la enfermedad aparece de una forma hereditaria, el riesgo puede ser de hasta el 50%. Existen principalmente dos formas de cáncer de colon familiar: la Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) y el Cáncer de Colon Familiar No Polipósico (CCHNP) o Síndrome de Lynch (Rustgi et al., 1994; Farrington et al., 2005; Espín et al., 2012).

2. INTRODUCCIÓN

Tabla 5: Historia familiar y grupo de riesgo de desarrollar CCR (Gracia-Granero et al., 2012)

HISTORIA FAMILIAR Y GRUPO DE RIESGO		
<i>Historia familiar</i>	<i>Riesgo de desarrollar CCR en la vida</i>	
Ausente	2%	Esporádico
Un familiar de 1 ^{er} grado	6%	
Un familiar de 1 ^{er} grado y dos 2 ^º grado	8%	Familiar
Un familiar de 1 ^{er} grado menor de 45 años		
Dos familiares de 1 ^{er} grado	17%	
CCHNP portador mutación	70%	Hereditario
PAF portador mutación	100%	

2.2.1.1. *Polipoisis Adenomatosa Familiar (PAF)*

Es una enfermedad hereditaria autosómica dominante, poco frecuente, caracterizada por la presencia de más de 100 adenomas distribuidos en el colon y recto (Rustgi et al., 1994; Farrington et al., 2005; Espín et al., 2012). Históricamente fue Bussey et al, 1975, el que indicó como discriminante la cifra de 100 pólipos para definir la PAF. Este síndrome se puede acompañar de manifestaciones clínicas en otras localizaciones, como tumores desmoides, tumores duodenales, pólipos gástricos (en el 50% de los casos) (Espín & Armengol et al., 2012) hepatoblastoma, tumor adrenal, carcinoma de tiroides (estos tres últimos en el 1% de los pacientes con PAF) e hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina (HCEPR). La PAF puede manifestarse como diferentes tipos sindrómicos: PAF severa, PAF atenuada (PAFA), síndrome de Turcot, Síndrome de Gardner y otros fenotipos (Espín et al., 2012).

La incidencia en España es de 2,8 por 100.000 habitantes y suponen menos del 1% de los CCR (Fearon et al., 1990; Rustgi et al., 1994; Church et al., 2009; Smith et al., 2009;

2. INTRODUCCIÓN

Jasperson et al., 2010; Ortiz et al., 2012).¹

El cáncer, por lo general, surge en uno o más de estos pólipos a partir de los 10 años de la aparición de los mismos (Church et al., 2009; Smith et al., 2009; Tops et al., 2009; Jasperson et al., 2010; Steinhagern et al., 2010; Espín et al., 2012) y, si no se previene quirúrgicamente, afecta a casi todos los que padecen ese trastorno al cumplir los 40 años y, al final de la tercera década de la vida, en el 100% de los casos.

En el 80 % de los casos está causada por mutaciones en el gen *Adenomatous Polyposis Cancer (APC)* localizado en el cromosoma 5q21. Su penetrancia es próxima al 100%, lo que significa que la práctica totalidad de los individuos portadores de la mutación presentarán las consecuencias clínicas de la enfermedad (Church et al., 2009; Smith et al., 2009; Tops et al., 2009; Jasperson et al., 2010; Steinhagern et al., 2010; Espín et al., 2012). En un 80% este gen es heredado y en un 20% esta mutación es “*de novo*”, por lo que uno de cada cinco pacientes no presentará historia familiar previa concluyente o sospechosa de PAF. Esto puede ocurrir habitualmente entre los 5 y los 40 años de edad. En niños familiares de pacientes con diagnóstico de PAF, el estudio del gen se debe realizar a partir de los 10 a 12 años.

En la PAFA, la edad de inicio se retrasa alrededor de 10 años respecto a la PAF clásica, el número de pólipos es menor, de 10 a 100, son de características más sésiles que polipoides y se localizan de forma predominante en el colon derecho respetando, en la gran mayoría de los casos, la afectación rectal (Espín et al., 2012). En los casos de diagnóstico “*de novo*”, se debe indicar la cirugía desde el momento del diagnóstico ya que por lo general, estos pacientes además de la presencia masiva de pólipos, también pueden presentar CCR (Church et al., 2009; Smith et al., 2009; Tops et al., 2009; Jasperson et al., 2010; Steinhagern et al., 2010).

¹ Dukes explicó en una conferencia los aspectos psicológicos de los pacientes afectados de poliposis y resumía así, a principios de los años cincuenta, los conocimientos sobre la enfermedad:

- Afecta por igual a hombres y mujeres y ambos pueden transmitir la enfermedad.
- En la mayoría de las familias, la mitad de los hijos pueden estar afectos.
- Sólo los que han heredado la poliposis la pueden transmitir a la siguiente generación.
- La gravedad de la enfermedad y el riesgo de producir CCR varía considerablemente según la familia.
- Las familias en las cuales la poliposis se desarrolla en los primeros años, el CCR suele aparecer a los 10 años, mientras que en las familias en las cuales la poliposis se desarrolla tardíamente, el período precanceroso es más largo.

2. INTRODUCCIÓN

2.2.1.2. Cáncer de Colon Familiar No Polipósico (CCHNP) o las variantes I y II del Síndrome de Lynch

Es un síndrome genético que se hereda también de forma autosómica dominante. Existe riesgo de CCR sin ser precedido de adenomas (Rustgi et al., 1994; Farrington et al., 2005; Smith et al., 2009; Espín et al., 2012). El tumor aparece más frecuentemente en el colon derecho. Éste es el responsable del 3% al 4% de todos los CCR y también se presenta en edades tempranas (Farrington et al., 2005; Smith et al., 2009; Espín & Armengol et al., 2012).

Esta enfermedad está causada por alteraciones en un grupo de genes llamados MMR58, que intervienen en la reparación de los daños inducidos en el ADN. Generalmente se trata de los genes MLH1 o MSH2 y, menos frecuentemente, del MSH6 y el PMS2 (Boland et al., 2000; Jass et al., 2004).

- En el *síndrome de Lynch I* el cáncer se localiza en el colon derecho.
- En el *síndrome Lynch II* el cáncer aparece en cualquier parte del colon y se acompaña de neoplasias en otras localizaciones como el útero, ovario, estómago, páncreas, intestino delgado, tracto urinario, hepatobiliar y cerebro. Posiblemente se debe a una alteración del cromosoma 18 (McLeod et al., 1999; Roth, 1999).

Para ayudar a identificar en qué familias se deben realizar los estudios genéticos, se han establecido unos criterios de riesgo de cáncer de colon conocidos como *Criterios de Ámsterdam I/II* y *Criterios de Bethesda* (Ortiz et al., 2012). La estrategia que se recomienda actualmente es la realización, en primer lugar, de una historia clínica completa con los criterios de Ámsterdam (ver Apéndice 1) y los de Bethesda (ver Apéndice 1) en aquellos que no cumplan los anteriores. En los sujetos diana deben analizarse la inestabilidad de los microsatélites (IMS), así como la expresión de MSH2 y MLH1 por medio de estudios inmunohistoquímicos. Si la IMS es negativa no se aconseja estudio genético. Por el contrario, si se detecta IMS positivo o hay pérdida de la expresión de proteína (tinción inmunohistoquímica positiva en MSH2 o MLH1), entonces se puede indicar el estudio de la alteración de los genes reparadores (MMR). Sin embargo, actualmente, muchos grupos aconsejan la realización previa de la detección de la mutación del gen BRAF, ya que es rápida, barata, y sirve como filtro

2. INTRODUCCIÓN

para el estudio de los genes MMR que es más caro y lento. Si el gen BRAF está mutado ya no hay que proceder con el estudio de estos genes.

El estudio MSH6 se indica en aquellos pacientes con una historia familiar de alta incidencia de cáncer de endometrio. La secuenciación de PMS2 es tan baja que sólo se indica cuando el resto de mutaciones han sido negativas. Una vez realizada la estrategia mencionada en los pacientes con diagnóstico clínico sospechoso de CCHNP, podemos tener dos grupos finales de pacientes: los que presentan una mutación confirmada de los genes MMR, diagnóstico confirmado de *síndrome de Lynch*, y los que no se confirma la mutación, que se clasifican como *síndrome X* (Lynch et al., 1996; Espín et al., 2012).

2.2.1.3. Otros síndromes de Poliposis de colon y recto

Síndrome de Poliposis Serrada (SPS): Síndrome, previamente conocido como Poliposis hiperplásica, en el que actualmente no ha sido identificado el gen causante y cuyo diagnóstico clínico se considera en un individuo en el que se encuentra al menos uno de los siguientes criterios empíricos para su definición (Snover et al., 2010; NCCN Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, 2015):

- Al menos 5 pólipos serrados proximales al colon sigmoide, con 2 o más de estos ≥ 10 mm.
- Cualquier número de pólipos serrados proximales al colon sigmoide en un individuo que tiene un familiar de 1^{er} grado con SPS.
- Más de 20 pólipos serrados de cualquier tamaño, pero distribuidos a través del colon. No obstante, hay que tener en cuenta que el número total de pólipos necesarios para realizar el diagnóstico de SPS no está establecido, por ello, un número umbral más bajo de pólipos, < 20 , es también utilizado para su diagnóstico.

El SPS incluye los pólipos hiperplásicos, pólipos adenomatosos serrados sesiles y los tradicionales adenomas serrados. Estas lesiones son consideradas premalignas y, hasta que se dispongan de más datos, se recomienda que sean seguidos como los adenomas. Los pólipos hiperplásicos múltiples que se localizan en el recto y sigma

2. INTRODUCCIÓN

son poco probable que se incluyan en la SPS y no se definen en la clasificación a menos que sean ≥ 10 mm o muestren características de displasia de pólipos serrados. Ocasionalmente, existe más de un caso afectado de SPS en la familia (Boparai et al., 2010; *NCCN Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, 2015*). El riesgo de CCR en este síndrome es elevado, aunque está por ser definido.

Síndrome de Gardner: Es una enfermedad familiar que consiste en la triada típica: osteomas múltiples craneofaciales, tumores cutáneos y poliposis intestinal. Son estas últimas lesiones, susceptibles de malignizar, las que confieren al síndrome toda su gravedad. Puede reconocerse por la gran cantidad de pólipos localizados en el intestino grueso que se debe a una mutación genética similar a la de la PAF (Herrera et al., 1986; Espín et al., 2012), por lo que se considera un fenotipo de ésta.

Síndrome de Turcot: Es denominado también “*síndrome de tumor cerebral y poliposis*” o “*síndrome de glioma y poliposis*”. Es un trastorno hereditario caracterizado por el desarrollo de neoplasias malignas en el sistema nervioso cerebral, glioblastoma multiforme o meduloblastoma, asociadas a poliposis en el colon y en el recto, pólipos que suelen ser el origen del CCR. Se considera un subtipo de PAF (Espín et al., 2012).

Síndrome de Oldfield: Es una enfermedad familiar hereditaria dominante caracterizada por la asociación de una poliposis cólica y de quistes sebáceos (Espín et al., 2012).

Síndrome de Peutz-Jeghers (SPJ): Se reconoce por la presencia de numerosos pólipos de tipo hamartomatoso en el intestino, más frecuentes en el delgado (78%) que en el grueso (42%), en el estómago (38%) y recto (28%). Además de los pólipos, en el Síndrome de Peutz-Jeghers se presentan manchas cutáneas en brazos, piernas y en la mucosa oral. El riesgo de desarrollar CCR por esta enfermedad es más elevado que en la población general. En realidad, los pólipos hamartomatosos se consideraron no neoplásicos; sin embargo, del 2% al 3% pueden sufrir degeneración maligna, que supone un riesgo estimado equivalente a 20 veces mayor que el de la población general (Tomlison et al. 1997; Espín et al., 2012).

2. INTRODUCCIÓN

Síndrome de Muir-Torre: Es una genodermatosis de herencia autosómica dominante en la que se asocian múltiples tumores viscerales de bajo grado con tumores sebáceos de la piel y el CCR. Podría ser el resultado de una mutación en los genes responsables de la reparación del ADN y la IMS. Actualmente está considerado como un fenotipo del síndrome de Lynch (Smith et al., 2009; Espín et al., 2012).

Poliposis asociada a MYH (PAM): Es una enfermedad autosómica recesiva causada por mutaciones bialélicas del gen MYH (Al-Tassan et al., 2002; Lipton et al., 2003), ya que los portadores monoalélicos de la mutación no presentan aumento del riesgo de presentar CCR. Los individuos afectados presentan unas características clínicas muy similares a la PAFA y, por lo general, se encuentran de 20 a 100 pólipos en el colon, aunque hay algunas familias que han mostrado hasta 500, predominantemente en el colon proximal. La edad de presentación del CCR se sitúa alrededor de los 45 años. También se han descrito manifestaciones extracolónicas con pólipos gastro-duodenales, HCEPR, quistes dentales, quistes sebáceos y un aumento de la incidencia de cáncer de mama. El estudio genético de la mutación MYH se recomienda en aquellos pacientes con características clínicas de PAF, con ausencia de confirmación de mutación del gen APC y en aquellas familias que la historia clínica oriente hacia un patrón de herencia recesiva. El seguimiento es similar al de la PAF, con colonoscopias anuales a partir de los 25 a 30 años de edad, así como exploración mamaria y mamografías anuales en las mujeres con mutaciones bialélicas.

Síndrome de Poliposis Juvenil (PJ): Es una enfermedad poco frecuente, de herencia autosómica dominante de gran penetración, que se caracteriza por la presencia de múltiples pólipos juveniles en todo el tracto gastrointestinal. La mutación responsable es la que se encuentra en un gen localizado en el cromosoma 18q21:1 (SMAD4) (Houlston et al., 1998; Howe et al, 1998, 2001, 2004; Merg et al., 2004). Actualmente es posible el estudio de dicha mutación en pacientes con sospecha de esta enfermedad. Existen tres tipos diferentes de presentación: la PJ de la infancia, la PJ colónica y la PJ generalizada. El riesgo de CCR en estos pacientes es cercano al 20% y parece deberse a cambios adenomatosos en los pólipos hamartomatosos

2. INTRODUCCIÓN

(Woodford-Richens et al., 2000). El riesgo aumenta con la historia familiar de poliposis juvenil o la presencia de más de 3 pólipos juveniles. La edad media de aparición del cáncer es a los 37 años de edad.

Síndrome de Cowden (SC): Es una enfermedad familiar de causa hereditaria autosómica dominante en la que se presentan a menudo casos de cáncer de mama y de tiroides, triquilemomas faciales, así como numerosos pólipos juveniles intestinales de colon en el 70% de los pacientes (Espín et al., 2012), y estomacales de tipo hamartomatoso. La capacidad degenerativa de los pólipos es baja, aunque el riesgo de padecer CCR es bastante elevado respecto a la población general. En 2001 Zhou et al, 2001, descubrió que este síndrome se debía a mutaciones de línea germinal en el homólogo de la fosfatasa y tensina (PTEN). En los familiares de 1^{er} grado se debe estudiar la mutación PTEN y en los casos positivos, realizar un examen físico completo a los 18 años o 5 años antes de la edad del diagnóstico más precoz del familiar afectado por el SC (Espín et al., 2012).

Síndrome de Li-Fraumeni (LFS): Es una enfermedad hereditaria con transmisión autosómica dominante de alta penetrancia debida, en el 70% de los casos, a mutaciones del gen TP53 (mientras que este porcentaje es tan sólo del 22% para agregaciones *Li-Fraumeni-like*: LFL). Existe un mayor riesgo de padecer CCR (Li et al., 2969; NCCN Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, 2015).

2.2.1.4. Enfermedades inflamatorias crónicas del colon y recto (EII)

Está demostrado que la colitis ulcerosa (CU), cuya tasa de incidencia en países desarrollados es de 5-18 pacientes por 100.000 habitantes/año (Ortiz et al., 2012), conlleva un riesgo aumentado de padecer CCR (Gyde et al., 1988; Ekbom et al., 1990; Bansal et al., 1996; Eaden et al., 2001; Jess et al., 2005; Dyson et al., 2012). Morson et al, en 1967, demostró que el manejo adecuado de los pacientes con displasia observada en las biopsias de la mucosa colónica con CU podría prevenir el desarrollo de CCR.

El riesgo es relativamente bajo durante los diez primeros años desde el comienzo de la enfermedad, pero luego crece a razón de 0,5% a 1% por año, de manera que las tasas acumuladas de padecer CCR en estos pacientes varían entre el 8% y el 30% a los 25 años. El riesgo es mayor en aquellos pacientes con edad de comienzo más jóvenes, con

2. INTRODUCCIÓN

pancolitis, episodios clínicos más graves, presencia de colangitis esclerosante primaria (CEP), pacientes en los que se ha efectuado un trasplante hepático, historia familiar de CCR en familiar de 1^{er} grado y más de 10 años de evolución de la enfermedad (Ekbom et al., 1990; Lennard-Jones et al., 1990; Eaden et al., 2001; Canavan et al., 2006; Farraye et al., 2010; Ortiz et al., 2012;). Con frecuencia el CCR suele ser de localización múltiple y alto grado de malignidad. En los casos en que se detecte displasia a partir de los diez años de actividad, se recomienda la práctica de una colonoscopia con biopsias cada uno o dos años (Lindberg et al., 1996; Farraye et al., 2010).

Igualmente, en pacientes con lesiones de larga evolución y con mal pronóstico en la enfermedad de Crohn (EC) (Greenstein et al., 1981; Rutter et al., 2004; Sebastian et al., 2014) y en la colitis indeterminada (CI) también existe un riesgo de malignización, aunque inferior al de la CU. Sin embargo, los pacientes con EII sin los riesgos anteriormente descritos, tienen similar riesgo de desarrollar CCR que la población sana (Jess et al., 2007; Jess et al., 2012; Beaugerie et al., 2013; Lutgens et al., 2013).

Actualmente se especula con que la medicación específica y no específica utilizada por los pacientes con EII podrían tener un factor protector de desarrollar CCR (Velayos et al., 2005; Karran et al., 2006; Munkholm et al., 2006; Smith et al., 2010; Baars et al., 2011; Van Schaik et al., 2012).

2.2.1.5. *Historia de pólipos colo-rectales*

Los pólipos únicos o múltiples pueden ser de origen adquirido o hereditario y la gran mayoría son benignos. Los pólipos adenomatosos, pólipos serrados y quizás los pólipos hiperplásicos (fundamentalmente los proximales si son numerosos o de gran tamaño) aumentan el riesgo de CCR (Devesa et al., 1980; Atkin et al., 2002; Sanz et al., 2012).

Según estudios en series autópsicas, la prevalencia de adenomas colo-rectales se ha estimado en un 20% al 60% en la población occidental, y aunque el 95% de los adenocarcinomas de colon se desarrollan a partir de adenomas, solo un 5% de ellos progresan a cáncer. La distribución en el colon es de un 8% en ciego, 9% en colon ascendente, 19% en transverso, 14% en el descendente, 43% en sigma y 8% en recto. Existen adenomas sincrónicos en el 40% de los casos.

2. INTRODUCCIÓN

Según la anatomía patológica hay tres clasificaciones de pólipos:

- Clasificación morfológica: Los pólipos pueden ser sésiles, pediculados, planos o deprimidos. La frecuencia de estos últimos no es mayor del 1%, pero presentan mayor índice de displasia y malignización.
- Clasificación histológica (Tabla 5)
 - Tubular: El 80% de los adenomas. La mitad se localizan en recto-sigma y son lesiones aisladas.
 - Velloso: El 5-15% de los adenomas.
 - Túbulo-veloso: El 5-15% de los adenomas.
- Grado de displasia:
 - Bajo grado
 - Alto grado o severa: En el 10% de los adenomas. Donde se incluye el carcinoma *in situ* y el adenocarcinoma intramucoso. Los factores de riesgo de que un pólipos presente displasia severa son: pólipos vellosos, proximidad al ano, coexistencia de una CCR, hombre, edad avanzada, lesiones planas o deprimidas y/o tamaño ≥ 1 cm.

Tanto si aparecen como elementos aislados o en pequeños grupos pero, sobre todo, cuando constituyen cuadros de poliposis múltiple, los de mayor potencial de malignización son los adenomas y, en menor medida, los hiperplásicos, hamartomatosos y juveniles. La PAF de colon y recto es la enfermedad premaligna mejor conocida. El registro de poliposis en el *St. Mark's Hospital*, de Londres, se inició en el año 1925 y, seguramente, es el primero que se estableció. Gracias a ello, la incidencia del CCR en los familiares de pacientes con poliposis se ha reducido de un 66% a un 7% (Morson, 1980).

2. INTRODUCCIÓN

Tabla 5: Clasificación histológica de los pólipos colorrectales de la OMS según su potencial de malignidad (Sanz et al., 2012).

TIPOS DE PÓLIPOS COLORRECTALES	
PÓLIPOS	
NEOPLÁSICOS	
- Adenomas	Tubulares (componente tubular > 80%) Vellosos (componente veloso > 80%) Túbulo-vellosos (ambos componentes presentes entre el 20-80%)
- Pólipsos serrados	Hiperplásicos Adenoma sésil serrado Adenoma sésil tradicional Pólipo mixto
NO NEOPLÁSICOS	
- Hiperplásicos distales*	
- Inflamatorios	
- Hamartomatosos**	

*Los pólipos hiperplásicos proximales y numerosos sí pueden presentar posible transformación neoplásica.

**Los pólipos hamartomatosos numerosos conformando poliposis sí pueden presentar posible transformación neoplásica.

El tiempo necesario para que un adenoma desarrolle un cáncer oscila entre 7 y 10 años, pudiéndose acortar dicho periodo cuando se diagnostican con tamaño ≥ 10 mm, presencia de pedículo, tienen estructura velosa y/o displasia severa. Así pues, el tamaño es el predictor de malignidad más sencillo y práctico. Los pólipos < 6 mm no tienen

2. INTRODUCCIÓN

prácticamente riesgo de desarrollar CCR infiltrante. Los pólipos entre 10 y 20 mm de diámetro tienen un riesgo del 5% de albergar ya CCR y, este riesgo supera el 10% en los pólipos > 2 cm de diámetro. En relación con su conformación macroscópica, más del 50% de los pólipos *sésiles* tienen alto riesgo de malignidad, que contrasta con el 10% de riesgo existente en los pediculados. Aquellos con predominio de *arquitectura vellosa* tienen más probabilidad de malignizarse que los tubulares. Por otro lado, cuanto mayor grado de *displasia epitelial*, más posibilidad de malignización (Sanz et al., 2012).

La colonoscopia es la técnica de elección para la detección y el tratamiento de los pólipos colo-rectales (Shoenfeld et al., 2005; Regula et al. 2006; Lieberman et al., 2007; Levin et al., 2008; Imperiale et al., 2009). En las colonoscopias de cribado el porcentaje de pacientes asintomáticos con pólipos varía en función de la edad: 4% en menores de 40 años, 30% en torno a 50 años, y en un 50% en los mayores de 70. Sin embargo, la prevalencia de pólipos avanzados en pacientes asintomáticos es del 3,8% en los de menos de 65 años y del 8,2% en los que tienen una edad superior. El impacto de la polipectomía endoscópica sobre la disminución en la incidencia y mortalidad por CCR se ha demostrado en varios estudios (Kahi et al., 2009; Zauber et al., 2012) y se ha estimado en un 76-90% y un 53%, respectivamente (Winawer et al., 1993; Thiesen-Evensen et al., 1999)

Varios ensayos clínicos randomizados sugieren que la pancromoendoscopia mejora la sensibilidad diagnóstica de la colonoscopia en la detección de pólipos; sin embargo, a día de hoy, no se ha incluido como prueba rutinaria en la vigilancia postpolipectomía (Cairns et al., 2010) y se necesitan más estudios al respecto. Otras técnicas en fase de investigación, que podrían tener un papel en la detección precoz del CCR o en la vigilancia postpolipectomía (Winawer et al., 2006; Cairns et al., 2010), son la colonoscopia virtual, que utiliza imágenes obtenidas por tomografía axial computarizada (TAC) para reconstruir una imagen tridimensional del colon; el “*narrow band imaging*”(NBI) o imagen de banda estrecha, una técnica de endoscopia de alta resolución que se basa en la modificación del ancho de banda de la luz emitida, permitiendo enfatizar los detalles de la mucosa sin emplear colorantes; la endoscopia con magnificación, que permite ampliar las imágenes endoscópicas en tiempo real y también la cápsula endoscópica.

2. INTRODUCCIÓN

Para la vigilancia de los adenomas colorectales, la mayoría de las recomendaciones son compartidas por la guía de consenso de la EEUU (Winawer et al., 2006) y por la guía de la *British Society of Gastroenterology* y la *Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland*, publicada en 2002 y actualizada en 2010 (Cairns et al., 2010)

En cuanto a definir los intervalos de seguimiento de los pacientes según el riesgo de desarrollar lesiones metacrónicas y/o CCR, se han definido 3 grupos de riesgo:

- *Individuos de alto riesgo*: Presencia de más de 10 adenomas o *adenomas avanzados* (AA), que se definen por un tamaño ≥ 10 mm, componente velloso o displasia de alto grado. Debido al mayor riesgo de desarrollar CCR o de recurrencia de AA está indicada la realización de una colonoscopia al año.
- *Individuos de riesgo intermedio*: Presencia de un número de adenomas entre 3-5 o AA. En estos pacientes, estaría indicada la realización de una colonoscopia a los 3 años.
- *Individuos con adenomas de bajo riesgo*: Presencia de ≤ 2 adenomas, siendo estos adenomas de bajo riesgo por presentar un tamaño < 10 mm, sin componente velloso o con displasia de bajo grado. La colonoscopia de seguimiento no debería efectuarse antes de los 5 años.

Esta clasificación se ha publicado en la *European Guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis, 2010* (Tabla 6). En base a estas clasificaciones se han propuesto estrategias de seguimiento de estas lesiones premalignas (Figura 6).

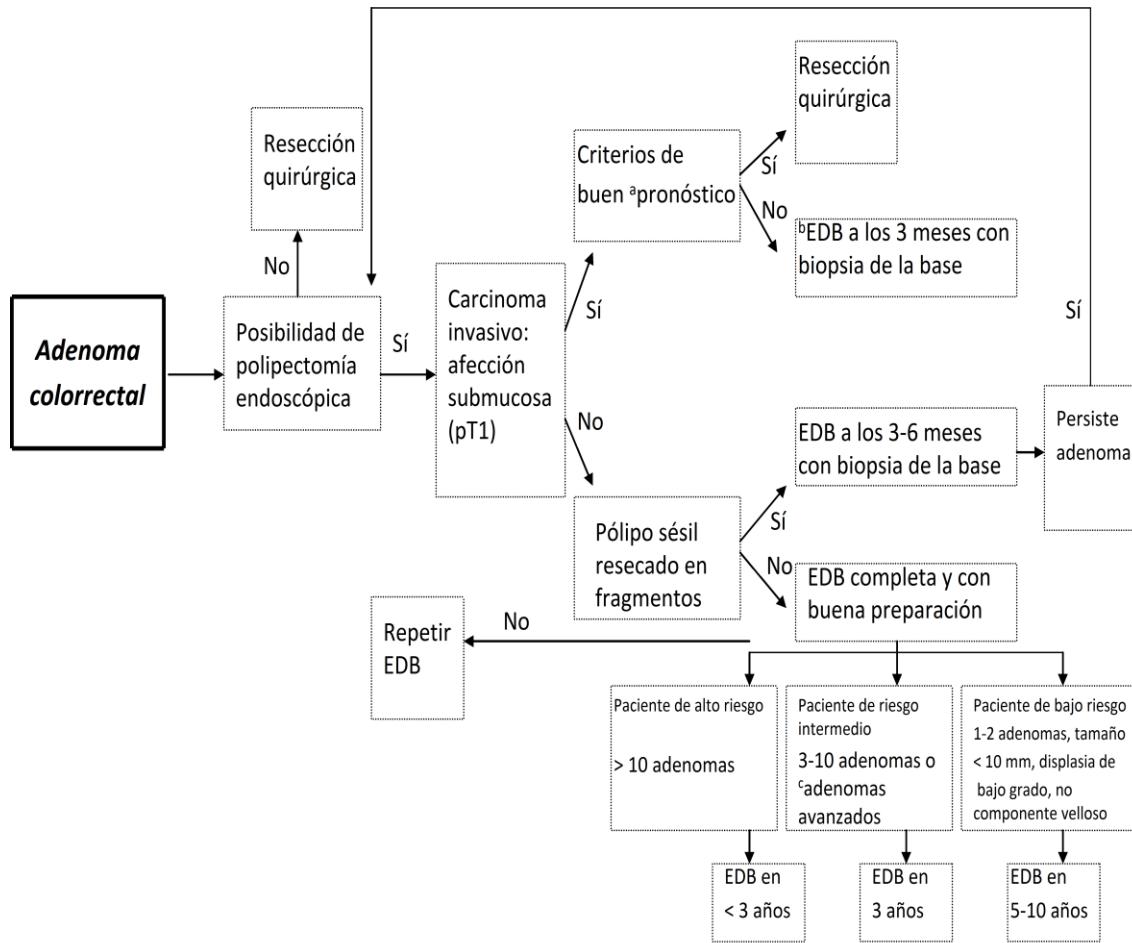
2. INTRODUCCIÓN

Tabla 6: Guía de seguimiento de personas de riesgo con adenomas colorrectales (*European Guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis, 2010*) (*Sanz et al., 2012*).

GUÍAS EUROPEAS DE SEGUIMIENTO DE ADENOMAS COLORRECTALES		
<i>Grupo de riesgo</i>		<i>Vigilancia (años)</i>
<i>Alto riesgo</i>	Número adenomas > 10	1 año
	Adenoma tamaño ≥ 10 mm	
<i>Riesgo intermedio</i>	Número adenomas 3-5	3 años
	Adenoma tamaño 10-19 mm	
	Adenoma componente veloso	
	Adenoma con displasia de alto grado	
<i>Bajo riesgo</i>	Número adenomas 1-2	Continuar con Programa de cribado
	Adenoma tamaño < 10 mm	
	Adenoma sin componente veloso	
	Adenoma con displasia de bajo grado	

2. INTRODUCCIÓN

Figura 6: Estrategia de seguimiento propuesta de los adenomas colorrectales
(Winawer et al., 2006; NCCN Colon Cancer, 2015).



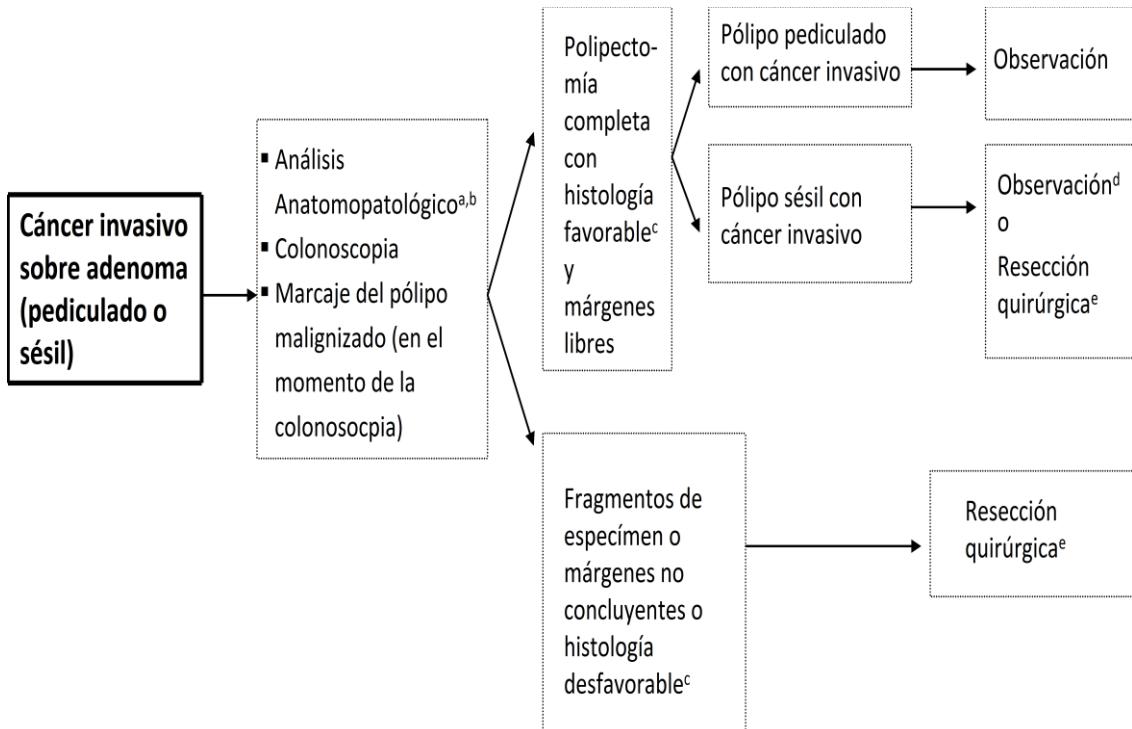
^aMargin de resección libre ≥ 1 mm, carcinoma bien o moderadamente diferenciado, ausencia de invasión linfática o vascular.

^bEDB: Endoscopia Digestiva Baja.

^cAdenoma Avanzado (AA): Tamaño ≥ 10 mm, componente veloso, displasia de alto grado.

1. INTRODUCCIÓN

Figura 7: Estrategia de seguimiento propuesta para carcinoma sobre adenoma (Winawer et al., 2006; NCCN Colon Cancer, 2015).



La historia familiar de CCR y adenomas, la localización proximal de los mismos, la edad avanzada y el sexo varón representan otros potenciales factores de riesgo; sin embargo, las guías clínicas de la *American Cancer Society* (ACS) (Cairns et al., 2010) resaltan la necesidad de efectuar más estudios complementarios en este campo y, por tanto, no se tienen en cuenta en las guías de seguimiento, aunque la decisión sobre la búsqueda endoscópica en estos casos se debería tomar de forma individualizada según el juicio del clínico.

En cuanto a la genética, la “secuencia adenoma-carcinoma” es debida a cambios genéticos y epigenéticos que interactúan con fenómenos ambientales y dietéticos, provocando cambios estructurales en los genes reguladores del ciclo celular y la acumulación escalonada de múltiples mutaciones.

Casi todos los CCR surgen desde adenomas preexistentes, por lo que la polipectomía endoscópica disminuye la incidencia de éste como se ha reseñado anteriormente en un

I. INTRODUCCIÓN

76-90%, mientras que los adenomas que no tienen seguimiento acaban malignizándose. La tasa anual de conversión de adenoma a carcinoma se ha estimado en 0.25% por adenoma/año, aunque la tasa aumenta en pólipos ≥ 10 mm (3%), vellosos (17%) o con displasia severa (37%) (Sanz et al., 2012).

En relación con el tamaño del adenoma, el riesgo de malignidad es del 2% para pólipos entre 0,6-1,5 cm; 19% entre 1,6-2,5 cm, 43% entre 2,6-3,5 cm, y 76% si son mayores de 3,5 cm (Sanz et al., 2012). La decisión de si debe hacerse escisión local o resección, se basa en el riesgo de metástasis linfoganglionares en función de la profundidad de invasión. Para ello se han descrito las clasificaciones de Haggitt y Kudo. Los niveles 1, 2 y 3 de Haggitt equivalen al SM1 de Kudo, siendo el riesgo de ganglios positivos <1%, mientras que en niveles 4 de Haggitt, todos los pólipos sésiles lo son, la afectación ganglionar estaría entre el 12% y el 25%. En la decisión influyen además otros factores histopatológicos: lesiones pobremente diferenciadas, invasión linfovascular, estructura microacinar, lesiones planas o deprimidas y la localización en el tercio inferior del recto.

Con respecto a los *pólipos serrados*, tradicionalmente existía controversia sobre si estos y los pólipos hiperplásicos pertenecen a un mismo espectro de lesiones o son diferentes, aunque es importante distinguirlos por su capacidad carcinogénica, sobre todo cuando se localizan en el colon proximal. Se clasifican, según sus características histológicas, en: pólipos hiperplásicos que, a su vez, se pueden subdividir en la variante microvesicular, variante rica en células de Globet y variante pobre en mucina; adenomas sésiles serrados; adenoma aserrado tradicional y pólipos mixtos serrados (Tabla 7) (Aust et al., 2010). En los últimos años, los pólipos hiperplásicos han dejado de ser considerados una lesión inocua y se ha establecido claramente que algunos de ellos pueden ser precursores de CCR a través de una secuencia alternativa a la vía clásica adenoma-carcinoma. Varios trabajos los consideran precursores del *CCR esporádico* a través de la vía serrada, con inestabilidad de microsatélites e inactivación de genes reparadores del ADN por cambios epigenéticos como la hipermetilación del promotor de los genes MGMT y MLH1. Últimamente, se ha asociado a la tercera vía patogénica de CCR, la metilación del dinucleótido en la región promotora de muchos genes que ha sido referida como el CpG isla metiladora fenotipo (CIMP) (Li et al., 2009; Terdiman et al., 2010; Rex et al., 2012; Fu et al., 2014).

I. INTRODUCCIÓN

La importancia de la identificación de estos pólipos serrados viene reflejada por el hecho de que los cánceres serrados representan un 10-20% de todos los CCR y un 30% de los cánceres de intervalo (Terdiman et al., 2010) o cáncer que se desarrolla en un paciente bajo programa de vigilancia endoscópica.

Tabla 7: Tipos de pólipos serrados (Aust et al., 2010).

TIPO DE PÓLIPOS SERRRADOS	
<i>Pólipos hiperplásicos</i>	Variante microvesicular Variante rica en células de Globet Variante pobre en mucina
<i>Adenoma sésil serrado</i>	
<i>Adenoma serrado tradicional</i>	
<i>Pólipos mixtos serrados</i>	

El riesgo de CCR en los pacientes con pólipos serrados depende también del tamaño de los pólipos, su número, su localización y sus características histológicas. En un extremo del espectro, hallamos los individuos que cumplen los criterios del síndrome de poliposis serrada, con un riesgo de desarrollar CCR hasta el 20-50% a lo largo de la vida. En el otro extremo, hallamos a los individuos con un número limitado de pólipos hiperplásicos de pequeño tamaño localizados en recto-sigma, sin riesgo de desarrollar cáncer. Las guías clínicas corrientes mencionan los pólipos hiperplásicos indicando que su presencia, si se encuentran en recto-sigma y son de pequeño tamaño, no obliga a un seguimiento precoz, sino a un control en 10 años, dado que la endoscopia se considera normal, mientras que si se trata de una poliposis serrada, se debe llevar a cabo una vigilancia estricta con colonoscopias anuales (Terdiman et al., 2010).

Uno de los elementos clave en los pólipos serrados es su identificación, pues habitualmente son de localización proximal, de aspecto plano no polipoide y recubiertos de una fina capa de moco, hecho que puede hacerlos pasar desapercibidos o ser

1. INTRODUCCIÓN

resecados de forma incompleta, y pueden confundirse con un pliegue engrosado. La importancia de su detección y exéresis radica en la constatación de que la secuencia pólipos-cáncer parece ser más rápida en la vía serrada del CCR.

El riesgo de desarrollar un AA y CCR en pacientes con pólipos serrados se relaciona con el tamaño, > 10 mm, la localización proximal y las características histológicas de los pólipos (Leonard et al., 2011). Si bien las guías clínicas europeas todavía no han incluido los pólipos serrados en las estrategias de planificación de la vigilancia del CCR, varios autores enfatizan la importancia de un seguimiento equiparable a los adenomas clásicos (Tabla 8) (Terdiman et al., 2010).

Tabla 8: Guía clínica propuesta para el seguimiento de los pólipos serrados

(Terdiman et al., 2010).

SEGUIMIENTO DE LOS PÓLIPOS SERRADOS	
LESIÓN	Vigilancia (años)
<i>Poliposis serrada</i>	1
<i>Pólipo serrado con displasia</i>	3
<i>Pólipo serrado proximal al ángulo esplénico</i>	3
<i>Pólipo serrado ≥ 10 mm</i>	3
<i>Pólipo serrado < 10 mm y distal al ángulo esplénico</i>	10

2.2.2. Edad y Sexo

En Irlanda, Reino Unido y EEUU la edad media de aparición del CCR se sitúa en 71 años (Libutti et al., 2005; Visser et al., 2009). Kumar et al, 1999, refieren que la máxima incidencia de CCR se sitúa entre los 60 y 70 años, y en menos del 20% afecta a menores de 50 años. En la bibliografía nacional y extranjera, se acepta como edad de riesgo de padecer CCR la de 40 años, a partir de la cual, la incidencia de esta enfermedad

1. INTRODUCCIÓN

comienza a incrementarse 10 veces por cada década. El incremento de la incidencia se debe a que, en estas edades, la acción de los productos carcinogénicos sobre la mucosa del colon así como la exposición a los distintos factores de riesgo, logran defectos en los mecanismos celulares de reparación génica que cada vez son más difíciles de corregir, acorde con la teoría de la “*secuencia adenoma-carcinoma*”. La edad inferior a 40 años tiene un pronóstico desfavorable, lo cual se atribuye a que en esas edades, entre el 60% y el 80% de los afectados son diagnosticados en estadios avanzados (Libutti et al., 2005; Tan et al., 2007).

Teniendo en cuenta el porcentaje de presentación de esta enfermedad, en nuestro medio, es más prevalente en hombres que en mujeres en todos los grupos de edad (Devesa et al., 1980; Siegel et al., 2011), aunque en algunas series internacionales se notifica una afectación similar para ambos sexos (Libutti et al., 2005; Visser et al., 2009); en las mujeres, predomina la localización tumoral en el colon derecho (Zinder et al., 2007). El hecho de que el cáncer de recto sea más frecuente en los hombres que en mujeres, mientras que el de colon se presenta con una frecuencia igual, sugiere un patrón epidemiológico diferente para el cáncer de colon que para el de recto (Wynder et al., 1977; Devesa et al., 1980).

2.2.3. Factores dietéticos y hábitos de vida

La aparición de la mayoría de los CCR guarda relación con factores sociales y culturales. El cáncer de colon es más frecuente en personas de clase social alta que viven en zonas urbanas y la alimentación afecta a la propensión de la enfermedad (Hill et al., 1978; Wynder et al., 1978). Tras la comparación de algunos estudios epidemiológicos en varios países, la *World Cancer Research Fund (WCRF) / IARC de 2007* concluye que existe correlación entre la mortalidad por CCR y el *mayor consumo de calorías, proteínas, carne y grasas animales*, la ingesta de *alcohol* y un *bajo consumo de fibra*. Como factores protectores se han referido el consumo de *vegetales, fruta, fibra y calcio* (Schottenfel et al., 1996; MSPS, 2009; Carroll et al., 2010). En definitiva, la ACS recomienda el consumo de alimentos de origen vegetal e indica restricciones para el de las carnes rojas, especialmente aquellas altas en grasa o procesadas. También se sugiere la ingesta de al menos cinco porciones de frutas, ensaladas y verduras por día, y varias porciones de otros alimentos de origen vegetal,

1. INTRODUCCIÓN

como el pan, los cereales, el arroz, pastas y legumbres ya que, muchas frutas y vegetales contienen sustancias que interfieren con el proceso de formación del cáncer. Teniendo en cuenta la importancia de la dieta en la génesis de este tumor, los datos de incidencia y mortalidad en España sugieren unos hábitos dietéticos más saludables en las mujeres (Devesa et al., 1980). Esta diferencia sería menos marcada en España en las generaciones más jóvenes (Devesa et al., 1980; MSPS, 2009). Así, la frecuencia de estos tumores se ha relacionado con el desarrollo económico, siendo más alta en países más desarrollados (Armstrong et al., 1975).

2.2.3.1. Ingesta de grasas animales de carne roja y fibra

La *American Cancer Society* (ACS) indica restricciones para el consumo de las carnes rojas, especialmente aquellas altas en grasa o procesadas que producen N-nitrosamina (Sandhu et al., 2001; Larsson et al., 2005). Un meta-análisis realizado en 2005 por Larsson et al, mostró un elevado riesgo global de CCR de 1.28 para la ingesta de carne roja con alto contenido en hierro en comparación con la baja ingesta. A su vez, existe una asociación entre el aumento de los niveles de hemoproteínas que conduce al consumo de oxígeno fomentando así la proliferación de células cancerosas. La hemoglobina de la dieta de la carne roja promueve el desarrollo de CCR (Larsson et al., 2006; Bastide et al., 2011). El mecanismo patogénico no sólo incluye el aumento de la formación de compuestos N-nitroso endógenos por el hierro, sino también la propia citotoxicidad que puede aumentar la tasa general de mutación en el ADN de tejido colónico (Cross et al., 2012; Gilsing et al., 2013; Hooda et al., 2014).

En la década de 1970, Burkitt et al, ya propusieron la hipótesis de que la fibra dietética reduce el riesgo de CCR, basado en la observación de las bajas tasas de éste entre los africanos rurales que comían una dieta en alto contenido en ella. La ingesta de frutas y verduras se asoció inversamente con el riesgo de padecer CCR en personas con una ingesta elevada de carne roja y procesada (Weitz et al., 2005; Koushik et al., 2007; Park et al., 2007; Van Duijnhoven et al., 2009). La ingesta de frutas y verduras está asociada con efectos beneficiosos sobre la salud atribuidos, en parte, al alto contenido de flavonoides de estos alimentos. Los flavonoides son compuestos polifenólicos que eliminan radicales libres. Además de sus propiedades antioxidantes, tienen propiedades

1. INTRODUCCIÓN

antivirales, antialérgicas, antiinflamatorias y antitumorales (Middleton et al., 1998; Mutoh et al., 2000; Lambert et al., 2005).

En conclusión, se encontró asociación inversa entre la ingesta de fibra dietética, fibra de cereales y granos enteros -antioxidantes, vitaminas, minerales, ácidos fenólicos, fitoestrógenos, alto contenido en ácido fólico y magnesio (Slavin et al., 2000; Webb et al., 2005; Sanjoaquin et al., 2005; Larsson et al., 2005; Cotterchio et al., 2006; Folsom et al., 2006)- con el desarrollo de CCR, pero no se encontraron resultados estadísticamente significativos para este proceso neoplásico con la ingesta de fibra a base de frutas, verduras o legumbres (Bingham et al., 2005). Estos resultados indican una reducción del 10% en el riesgo de CCR por cada 10 g de ingesta/día de fibra dietética total y de fibra de cereales y una reducción del 20% por cada 90 g/día (tres porciones) de grano entero cada día, y una mayor reducción cuanto mayor ingesta. Por tanto, tienen importantes implicaciones para la salud pública, recomendando aumentar la ingesta de fibra dietética para la prevención primaria de esta neoplasia.

2.2.3.2. Productos lácteos y calcio

Los productos lácteos se han planteado como hipótesis de protección contra el riesgo de presentar CCR debido a su alto contenido en calcio, que puede reducir la proliferación celular y promover la diferenciación celular (Newmark et al., 1984; Lamprecht et al., 2001; Taylor et al., 2010) y en otros ensayos se encontró menor riesgo de recurrencia de adenomas colorrectales (Carroll et al., 2010). Sin embargo, algunos productos lácteos, como quesos y cremas, también tienen un alto contenido de grasa que podrían aumentar riesgo de CCR mediante el aumento de los niveles de ácidos biliares en el colon (Narisawa et al., 1978; *World Cancer Recheard Fund. WCRF*, 2007).

En el segundo informe de la *WCRF / AICR* que publicó en 2007 "Alimentación, Nutrición, Actividad Física y Prevención del Cáncer: Perspectiva Global" (*WCRF / American Institute for Cancer Research*, 2007), se indicó que el consumo de leche y la ingesta alta de calcio probablemente protegen contra el CCR, pero no encontró evidencia sugestiva de que la ingesta de queso aumentara el riesgo. No obstante, debido

1. INTRODUCCIÓN

a que también se evidenció que el aumento del consumo de lácteos altos en calcio incrementa el riesgo de desarrollar otros cánceres como el de próstata, no se proporcionó ninguna recomendación al respecto. No se encontró ninguna asociación significativa entre los productos lácteos altos en grasa, bajos en grasa, sin grasa, quesos, productos lácteos fermentados, yogur y mantequilla.

Otros componentes de los derivados lácteos como la lactoferrina (Tsuda et al., 2010), las bacterias de ácido láctico en productos fermentados lácteos (Norat et al., 2003) y la vitamina D en productos lácteos fortificados se han demostrado como protectores contra el CCR (Norat et al., 2003; Touvier et al., 2011).

2.2.3.3. Vitaminas y otros micronutrientes

En resumen, la gran mayoría de los datos moleculares y genéticos sugieren un papel protector de la vitamina D contra el CCR y, estudios epidemiológicos también indican que la deficiencia de vitamina D está relacionada con el alto riesgo de desarrollar esta neoplasia (Lamprecht et al., 2001). En cuanto a la vitamina B6, ésta puede tener un papel potencial en la carcinogénesis del CCR esporádico y los adenomas, mediado por variantes genéticas en el metabolismo del carbono (Zhang et al., 2013). También el manganeso se ha sugerido como factor de riesgo de CCR (Larsson et al., 2005).

2.2.3.4. Hábito tabáquico

El consumo de tabaco tiene una relación causa-efecto probada con múltiples patologías, fundamentalmente con el cáncer como los de la cavidad oral, laringe, faringe, esófago, páncreas, CCR, vejiga urinaria, riñón y, sobre todo, el de pulmón, del que se estima un 85% de los casos es causado por el tabaco (Botteri et al., 2008). El riesgo de desarrollar CCR aumenta en relación al número de cigarrillos y tiempo de exposición (Ministerio de Sanidad y Consumo. MSC, 2003; IARC, 2004; OMS, 2004; García-Granero et al., 2012). Algunos estudios prospectivos de cohortes indican que la probabilidad de fallecer a causa del cáncer, en general, aumenta en los fumadores entre un 30% y un 40%. El hábito de fumar puede ser la causa de aproximadamente un 12% de los CCR (García-Granero et al., 2012).

1. INTRODUCCIÓN

Estos hallazgos proveen una evidencia directa del papel de la nicotina en la génesis de tumores de colon, preferentemente a partir de la estimulación de los β -2 adreno-receptores (Wong et al. 2007).

2.2.3.5. Ingesta de alcohol

La relación del CCR y el consumo de alcohol ha sido descrita y revela que, en sujetos con ingesta diaria, duplica el riesgo de desarrollo de esta neoplasia debido a las alteraciones que causa el alcohol en el ácido fólico del organismo y a los posibles efectos cancerígenos de los productos químicos presentes en las bebidas alcohólicas que no son el etanol sino las nitrosaminas, por una acción disolvente que facilita la absorción de otros carcinógenos, la inhibición de la metilación causada por etanol o el papel genotóxico del acetaldehído, el metabolito principal de etanol (Bagnardi et al., 2001; Bongaerts et al., 2008; Park et al., 2009; Poynter et al., 2009; Moskal et al., 2007; Taylor et al., 2010). En concreto la cerveza, y sobre todo su consumo en hombres, se sugirió como posible factor de riesgo, aunque los resultados no fueron muy consistentes (Sharpe et al., 2002).

2.2.4. Etnia

Para apoyar las diferencias de desarrollo de CCR según las distintas etnias, algunos estudios sobre la incidencia de CCR en ambas poblaciones de EEUU, afroamericana y caucásica, han establecido que ésta aumentó gradualmente entre las décadas de 1970 y 1980. Sin embargo, actualmente, la incidencia en la población afroamericana ha superado a la caucásica (Taylor et al., 2010).

2.2.5. Obesidad y la actividad física

El riesgo de padecer CCR aumenta en las personas con exceso de peso (Taylor et al., 2010). El peligro es aún mayor si el exceso de grasa en la superficie de la cintura es mayor que en la de los muslos o caderas. Estudios epidemiológicos sugieren que la obesidad está asociada a la génesis de cánceres muy comunes en países desarrollados (MSPS, 2009). Se precisan más pruebas para conocer si el valor calórico de la dieta es

1. INTRODUCCIÓN

un factor importante en la progresión de tumores. No obstante, las guías recomiendan mantener un Índice de Masa Corporal (IMC)¹ en el rango de valores normales (18,5-24,9 Kg. /m²).

La actividad física parece reducir la incidencia de cáncer de colon, sobre todo del colon proximal, con un RR doble en los sujetos sedentarios (García-Granero et al., 2012) así como existe evidencia consistente de que el aumento de la misma protege contra el CCR (Giovannucci et al., 1996; Paz-Filho et al., 2011).

2.2.6. Diabetes mellitus tipo 2

La probabilidad de contraer CCR en las personas que padecen diabetes mellitus tipo 2 aumenta el riesgo de CCR entre un 30% a 40% y quizás este alto porcentaje se vea reflejado por la concurrencia de otros factores que engloban esta patología. La tasa de mortalidad también es mayor tras el diagnóstico. De hecho, un meta-análisis demostró un aumento significativo del RR de 1,43 para el cáncer de colon en las personas diabéticas (Larsson et al., 2005).

Algunas observaciones sugieren que la hiperinsulinemia precede a un exceso de muertes por cáncer de colon y se observó un incremento del 21% en el riesgo de CCR (Yang et al., 2004). Aunque la terapia con insulina en pacientes diabéticos tipo 2 puede ser un indicador de la gravedad de la propia enfermedad, la hiperinsulinemia puede ser, a su vez, consecuencia esencial de la obesidad y aumentar el riesgo de cáncer de colon (Tran et al., 1996). Así pues, como describieron Yang et al, 2004, el tratamiento con insulina se asoció con el riesgo de CCR. Los pacientes que recibieron la terapia crónica con insulina tenían tres veces más de riesgo de CCR en comparación con los pacientes que no recibieron insulina (Wang et al., 2013).

Algunos estudios concluyentes de supervivencia en pacientes con CCR y diagnóstico de diabetes, han demostrado el empeoramiento de la supervivencia por esta neoplasia,

¹ IMC: El índice se basa en el estándar de medición del índice de masa corporal que tiene en cuenta el peso y altura y, en función a esto, se establece si se tiene un peso corporal saludable. Funciona solo para los adultos, hombres y mujeres mayores de 20 años y menores de 60. Es un buen indicador de la cantidad de grasa corporal que se tiene y está directamente relacionado con el riesgo de diversas enfermedades. La fórmula oficial del IMC es la siguiente: peso (Kg.) / (altura (m)²). La SEEDO en 2007, además de la clasificación anterior, añaden la obesidad de tipo 4 (extrema) con IMC > 50. Este IMC está pensado para una persona media. Es decir, no sirve para deportistas por ejemplo.

1. INTRODUCCIÓN

así como la influencia de esta patología metabólica en el desarrollo más frecuente de tumores de colon distal, que se asocian con mayor mortalidad por CCR en comparación con los tumores proximales (Wray et al., 2009; Van de Poll-Franse et al., 2012; Bella et al., 2013).

2.2.7. Enfermedades asociadas

- *Antecedentes de CCR previo:* El riesgo de padecer un nuevo CCR es el doble en aquellos que presentaron CCR previo (Devesa et al., 1980).
- *Antecedentes de otras neoplasias malignas previas:* Estudios observacionales han permitido establecer una mayor incidencia de CCR en pacientes que han padecido con anterioridad otras enfermedades malignas, especialmente en las mujeres que han padecido cáncer de mama, ovario, o endometrio (Devesa et al., 1980).

2.2.8. Otras condiciones asociadas

2.2.8.1. Litiasis vesicular

Algunos autores señalan una mayor incidencia de CCR en mujeres que han padecido litiasis biliar y esto nos condiciona a prestar más atención a la población de pacientes colecistectomizados por esta causa (Devesa et al., 1980). Se puede añadir la mayor incidencia de clínica de estreñimiento en las mujeres con litiasis biliar que son colecistectomizadas ya que, esta operación altera la circulación enterohepática de los ácidos biliares y se asocia con un riesgo moderado de progresión a cáncer de colon, sobre todo proximal (Dyer et al., 2004; Tan et al., 2007).

Por otro lado, diversos estudios (Dyer et al., 2004; Zinder et al., 2007) han expuesto la existencia de una mayor concentración de ácidos biliares fecales en la población de riesgo de desarrollo de CCR, la cual se incrementa por algunos alimentos como las grasas. En el CCR los ácidos desoxicólico y litocólico (ACL) aumentan su capacidad mutagénica produciendo displasia mucosa e incrementando los receptores de mucosa. Experimentalmente, se ha determinado la actuación de los ácidos biliares como comutágenos con las bacterias colónicas, que facilitan su actividad cancerígena. Por el

1. INTRODUCCIÓN

contrario, las fibras dietéticas y el calcio disminuyen o neutralizan estos efectos.

2.2.8.2. Hormonas sexuales

A nivel mundial, el CCR tiene una mayor tasa de incidencia en hombres que en mujeres, lo que sugiere una posible protección debida al papel de las hormonas sexuales en el desarrollo de la enfermedad. Hay datos que apoyan el papel de los estrógenos y sus receptores en la iniciación y progresión del CCR y se establece que los efectos protectores de los estrógenos se ejercen a través de oncogenes, como el análogo del receptor para EGF (ERb). La terapia sustitutiva hormonal (TSH) en mujeres postmenopáusicas redujo el riesgo de cáncer de colon en un 56% (English et al., 1999; Calle et al., 1995).

2.2.8.3. Enfermedades bilio-hepáticas

En este apartado se incluye la colangitis esclerosante primaria (CEP) (Devesa et al., 1980) que se desarrolla en pacientes con EII pero, en este caso, como patología independiente de riesgo para el desarrollo de CCR (Wang et al., 2014). Los estudios más destacados, investigan la CEP como un factor de riesgo de CCR en la EII en el contexto de la incidencia y prevalencia, patogenia, prevención y el pronóstico. La evidencia reciente apunta cada vez más a la CEP como un significativo factor de riesgo en el desarrollo de CCR en pacientes con EII.

2.2.8.4. Ureterosigmoidectomía previa

Los pacientes que fueron sometidos a una ureterosigmoidostomía para corregir una extrofia vesical congénita tienen una incidencia de CCR de un 5% a un 10% después de los 15 a 30 años de haberla practicado. Los tumores se localizan distalmente al implante ureteral, donde la mucosa del colon está expuesta de forma crónica a las heces y a las sustancias tóxicas urinarias. Así pues, el CCR es de localización sobre todo sigmoidea en la zona de la desembocadura de los uréteres, por lo que estos pacientes deben ser vigilados indefinidamente (García-Granero et al., 2012).

1. INTRODUCCIÓN

*2.2.8.5. Bacteriemia por *Streptococcus gallolyticus* subespecie *gallolyticus* (*Streptococcus bovis* biotipo I)*

La asociación entre la endocarditis estreptocócica y CCR se informó por primera vez en 1951 por Mc Coy y Mason; los pacientes que padecen endocarditis o septicemia por esta bacteria fecal tienen una incidencia elevada de tumores gastrointestinales “ocultos”, como el CCR. Para estas personas se sugiere la detección selectiva mediante endoscopia (Boleij et al., 2011).

2.2.8.6. Esquistosomiasis

Esta parasitosis, muy infrecuente en nuestro medio, puede determinar adenomas en el colon, desarrollo de CCR y cáncer de vejiga urinaria (H Salim et al., 2010). Durante mucho tiempo, se ha sugerido en la literatura científica la asociación entre la esquistosomiasis y malignidad colo-rectal pero no se acepta de manera uniforme.

2.2.8.7. Tratamiento previo con Radioterapia (RT) por cáncer ginecológico o pélvico y exposición a las radiaciones ionizantes

La radioterapia (RT) previa, como tratamiento con radiaciones ionizantes local generadas por los aceleradores dirigida a otros tumores de la región pélvica, órganos próximos al colon, ha sido descrita como elemento que puede aumentar el riesgo de desarrollar CCR (García-Granero et al., 2012).

2.2.9. Antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y Coxibs

Los Coxibs, incluyendo celecoxib, y otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), incluyendo la aspirina, son algunos de los agentes quimiopreventivos del desarrollo de cáncer más prometedores en la actualidad (Fisher et al., 2011). Sobre las prostaglandinas, que existen en al menos 2 isoformas, PTGS1 (COX1) y PTGS2

1. INTRODUCCIÓN

(COX2), la última ciclo-oxigenasa está inversamente asociada con la presencia de la inestabilidad de los microsatélites que, a su vez, parece estar asociada con una mejor supervivencia del CCR (Kunzmann et al., 2013). A diferencia de la PTGS1, la expresión PTGS2 está inducida por citoquinas y factores de crecimiento durante el proceso de inflamación. Entre otras prostaglandinas, la PTGS2 produce la activación de la prostaglandina E2 (PGE2), que actúa sobre una serie de vías implicadas en la proliferación celular, angiogénesis, apoptosis, invasión e inmunosupresión pudiendo aumentar la progresión tumoral (Kunzmann et al., 2013).

La *aspirina* parece ser el AINE más prometedor para la prevención humana de los CCR, de vejiga y de piel.

2.2.10. Antecedentes familiares de cáncer

■ *CCR Familiar o Hereditario y/o familiar con cáncer ginecológico y/o de pulmón*

Como ya hemos mencionado previamente, es importante una correcta historia clínica haciendo hincapié tanto en los antecedentes personales como en los familiares, por la relevante información que nos aporta para los individuos a estudio. Comparando aquellas personas < 60 años (Taylor et al., 2010) con antecedentes familiares de cáncer con respecto a la población promedio sin familiares con historia oncológica, según algunos estudios de casos y control, el RR asociado al desarrollo de CCR es del 1,8 al 2,1 (Ransohoff et al., 1991; Fuchs et al., 1994; García-Granero et al., 2012;).

1. INTRODUCCIÓN

2.3. POBLACIÓN DE RIESGO

Estos factores de riesgo nos permiten establecer la población diana de presentar CCR. En cuanto a los factores genéticos, los grupos que tienen incidencia alta de CCR (del 10 al 15%) incluyen aquellos con afecciones hereditarias. Estos grupos se representan en la Tabla 9.

Tabla 9: Población de riesgo de desarrollo de CCR
(Ransohoff et al., 1991; Fuchs et al., 1994; Johnston et al., 1994; Smith et al., 2001;
Taylor et al., 2010).

POBLACIÓN DE RIESGO DE CCR	
Población de riesgo	Porcentaje del total de la población
<i>Bajo riesgo (5% de riesgo de CCR)</i> - Cualquier individuo ≥ 50 años sin otros factores de riesgo	70-72%
<i>Riesgo intermedio (10-30% de riesgo de CCR)</i> - Antecedentes personales de CCR o adenomas - Antecedentes de CCR o adenomas en parientes de 1 ^{er} grado - Antecedentes personales de cáncer de mama, endometrio u ovario	8-13%
<i>Alto riesgo (50% de riesgo de CCR)</i> - PAF - CCNPH o las variantes I y II del síndrome de Lynch - Antecedentes personales de colitis ulcerosa o colitis de Crohn	10-15%

Estos grupos de riesgo alto y moderado representan solo el 23% de todos los CCR. No obstante, si se limitara el examen de detección temprana de cáncer solamente a estos individuos de riesgo, se pasaría por alto la mayoría de los CCR (Winawer et al., 1980) por lo que, para un tratamiento y prevención adecuados, estaría indicado realizar estudios de diagnóstico precoz que englobe a un grupo más extenso de la población. Se determina realizar seguimiento con un programa de cribado en la población promedio, no sólo la de riesgo, que son todas las personas mayores de 50 años con distintas modalidades de prevención secundaria que se desarrolla más ampliamente en el capítulo de prevención del CCR.

1. INTRODUCCIÓN

2.4. LOCALIZACIÓN DEL CCR

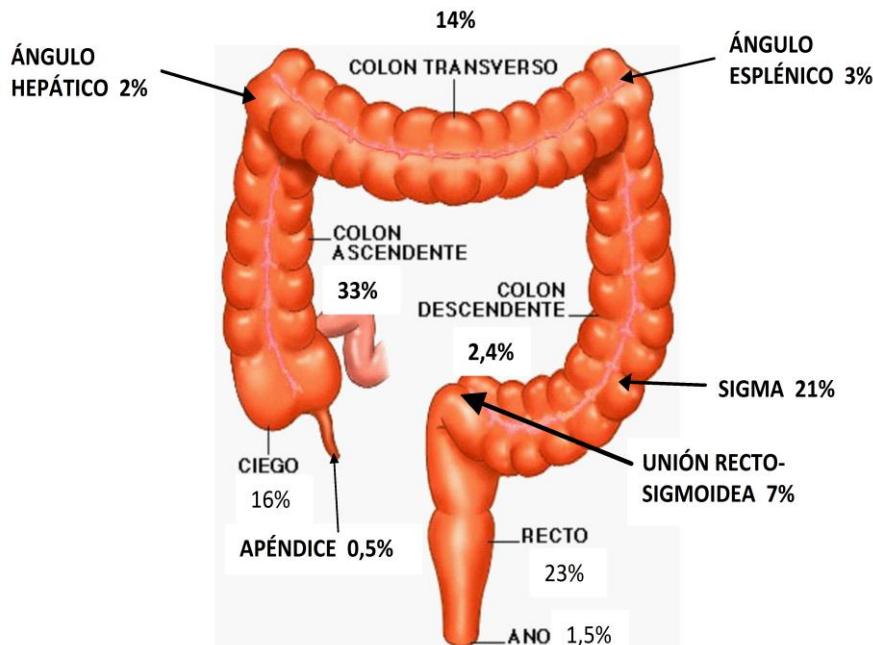
Existe un predominio en sigma y recto con una frecuencia de aproximadamente el 50% de los casos. Cronológicamente, la ubicación por tramos digestivos del CCR ha ido modificándose por diversos factores pero, actualmente, las localizaciones menos frecuentes son el colon descendente y el ángulo hepático (Devesa et al., 1980)².

Desgraciadamente, la frecuencia del cáncer de *recto* dentro de los 26.500 casos nuevos de CCR diagnosticados en España, es desconocida. Las estimaciones de los registros poblacionales de los países escandinavos sitúan la incidencia del cáncer de recto en un tercio de los casos de CCR, mientras que hace 20 años era superior al 40% (García-Granero et al., 2012). Si bien hace unas décadas se halló un predominio del cáncer de colon izquierdo (54,4%) sobre el derecho (33,3 %), la localización del tumor no se asoció significativamente con el sexo pero sí con un mejor pronóstico en el izquierdo. En los últimos datos estudiados, la localización derecha ha superado a la izquierda, con aproximadamente hasta un 60% de los CCR en colon derecho y un 33% en colon izquierdo (Taylor et al., 2010). Actualmente, se estimaba los cambios diferenciando el cáncer de recto y el de colon. En este último subdividimos la localización más frecuente situada en colon ascendente (35%), seguido de sigma (23%), ciego (20%), colon transverso (13%), colon descendente (2%). La localización de recto se estima en un 43% (Libutti et al., 2005; Tan et al., 2007; García-Granero et al., 2012).

² Adenocarcinoma colo-rectal: mucosa de tipo glandular rectal en la zona proximal del canal anal de aproximadamente 1 a 2 cm. de longitud y a los que nos referimos en este estudio.

1. INTRODUCCIÓN

Figura 13: Distribución de la ubicación topográfica del CCR con aproximaciones a su frecuencia actual, % del cáncer de colon + % cáncer de recto (Taylor et al., 2010).



3. ETIOPATOGENIA DEL CCR

3.1. MECANISMO PATOGÉNICO

3.1.1. Factores etiopatogénicos

No obstante, la etiología de los tumores malignos del colon y del recto no es aún del todo conocida, aunque se sabe que en ella intervienen múltiples factores genéticos, ambientales e higiénico-dietéticos. Ninguno de los factores etiológicos, por sí solos, es capaz de explicar su causa y lo más probable es que se deba a la interacción de varios de ellos.

- Los *factores genéticos* (Fearon et al., 1990; Rustgi et al., 1994; Schottenfeld et al.,

1. INTRODUCCIÓN

1996; Piñol et al., 2005; Farrington et al., 2005; Borras et al., 2008), que ya han sido analizados, son responsables de la mayor incidencia del CCR en los pacientes que tienen una historia familiar de este tipo de cáncer, o de adenomas, o una historia personal de cáncer de ovario, endometrio y mama.

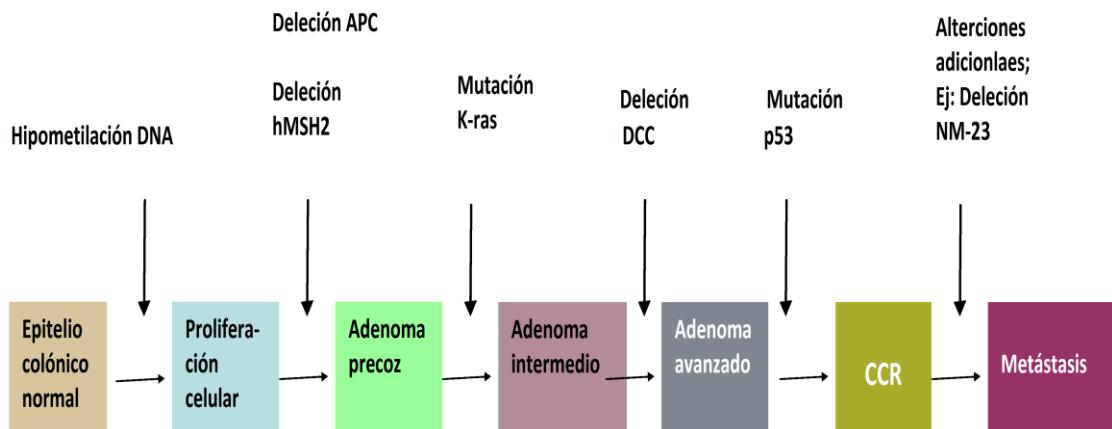
- Entre los *factores ambientales* las teorías más aceptadas se basan en estudios epidemiológicos y no están exentas de interpretaciones contradictorias sobre sus causas y factores contribuyentes. Se ha observado que las personas que migran tienden a adoptar el riesgo que existe en el país de destino. Así ocurre con las personas que emigran de los países de escasa incidencia como son Asia y África hacia aquellos de mayor incidencia, Norteamérica y Europa (Ellison et al., 2003; Cooper et al., 2004; Etzioni et al., 2004; Baldwin et al., 2005; Ayanian et al., 2010; Naylor et al., 2012).
- En cuanto a los *factores higiénico-dietéticos* (Wynder et al., 1977, 1978, Weisburger et al., 1977; Sjogren et al., 1977; Hill et al., 1978; Leonard et al., 2011), como ya hemos hecho referencia anteriormente, en dos grandes estudios, han demostrado el papel protector de la dieta rica en fibra y perjudicial de la dieta a base de carne roja y procesada. Un mecanismo patogénico postulado es la actuación de las bacterias intestinales sobre los ácidos biliares y grasas produciendo sustancias carcinógenas que, con la fibra disminuiría su fijación a estos ácidos biliares asociando el mecanismo beneficioso de ésta en cuanto a la aceleración del tránsito intestinal.

3.1.2. Secuencia adenoma-carcinoma

Resulta evidente que la lesión con mayor riesgo de originar un CCR es el adenoma. Este hecho suscitó la teoría de la ya mencionada “*Secuencia adenoma-carcinoma*”, como se representa en la Figura 9 (Taylor et al., 2010), que sostiene que los adenomas, lesión premaligna, pueden dar lugar a CCR y que, excepto en los casos de CCHNP, la mayoría de estos se originarían por malignización de adenomas (Atkin et al., 2002; Sanz et al., 2012). Desde el punto de vista preventivo, la verosimilitud de la secuencia adenoma-carcinoma tiene un interés esencial, pues la extirpación sistemática de los pólipos adenomatosos pre-existentes y los programas de seguimiento conllevan una disminución drástica del CCR (Atkin et al., 2002).

I. INTRODUCCIÓN

Figura 9: Secuencia adenoma-carcinoma: Mutaciones de genes responsables del desarrollo del CCR (Taylor et al., 2010).



3.2. FORMAS DE DISEMINACIÓN

El CCR puede diseminarse de cinco formas: directa, linfática, hemática, por siembra peritoneal e intraluminal. Casi todos los órganos intraabdominales pueden ser invadidos directamente, pero los más afectados son el útero, vejiga, vagina, intestino delgado y la pared abdominal. Las metástasis ganglionares se relacionan directamente con la profundidad que alcance el tumor en la pared del órgano, llegando a superar el 50% en los pacientes en los que el tumor penetra todas las capas de la pared. La diseminación hematógena es más frecuente y, por orden de frecuencia, en el hígado, pulmón y huesos. Aproximadamente el 20% de los pacientes afectos por CCR presentan metástasis a distancia en el momento del diagnóstico, y sólo el 2-4% de todos los pacientes tienen exclusivamente metástasis pulmonares (García-Granero et al., 2012).

3.2.1. Diseminación directa

El CCR se extiende en continuidad a la pared intestinal y, a través de ella, a las estructuras adyacentes. Si el cáncer es de colon izquierdo, el uréter ipsilateral es la zona más frecuente de propagación directa.

3.2.2. Diseminación linfática

Es el tipo de diseminación más importante porque se trata de uno de los criterios fundamentales cuando se decide la amplitud de la exéresis quirúrgica. Por ello, el cirujano debe realizar sistemáticamente la exéresis total de los trayectos y vías linfáticas correspondientes al segmento intestinal en que asiente el cáncer. Si se trata de cáncer de colon, las estaciones ganglionares se disponen en los grupos de ganglios paracólicos, ganglios intermedios, ganglios principales y ganglios lateroaórticos y preaórticos. En cambio, en el cáncer de recto, la diseminación puede ser ascendente, lateral o descendente.

3.2.3. Diseminación hemática

Las metástasis hemáticas más frecuentes están localizadas fundamentalmente en el hígado, a través de la vena mesentérica y la porta, y en el pulmón. Otras ubicaciones, generalmente en el contexto de enfermedad diseminada con metástasis múltiples, incluyen las glándulas suprarrenales, huesos, riñones y cerebro.

3.2.4. Siembra peritoneal

La carcinomatosis peritoneal es poco frecuente, aunque muy grave, ya que significa que el cáncer es irresecable con respecto a su radicalidad. Inicialmente aparecen pequeños nódulos cerca del tumor primitivo que invaden el peritoneo parietal, el epiplón y el peritoneo de las vísceras vecinas en fases más avanzadas. Después del hígado, la superficie peritoneal constituye el lugar más frecuente de diseminación tumoral en los CCR. El 40-50% de los pacientes pueden presentarla, siendo en el 25% de los casos la

1. INTRODUCCIÓN

única manifestación metastásica. Como consecuencia de ello, no es infrecuente la presencia de ascitis que puede llegar a ser hemorrágica.

3.2.5. Diseminación intraluminal

El CCR se extiende por implantación en otros puntos del intestino. Es muy frecuente que las recidivas locales ocurran en las líneas de sutura de la anastomosis intestinal, porque posiblemente se deba al injerto de células desprendidas en la luz intestinal. Otro tipo de recidiva se produciría si el cirujano dejase los bordes de la pieza quirúrgica con afectación microscópica.

4. PRESENTACIÓN CLÍNICA DEL CCR

4.1. SÍNTOMAS FRECUENTES

Actualmente existe un aumento del porcentaje de pacientes diagnosticados en fase asintomática por la práctica del cribado de sujetos con factores de riesgo, como son la historia familiar, o por la realización de colonoscopia ante una rectorragia leve. Sin embargo, persiste el diagnóstico de cáncer de colon establecido con cuadros clínicos característicos (García-Granero et al., 2012). Los síntomas por cáncer de recto engloban rectorragia, alteración del ritmo defecatorio y tenesmo, que suele ser indicativo de tumores voluminosos. El dolor anal, solo o asociado a la defecación, se debe a la infiltración del esfínter anal o del suelo pélvico. El cuadro clínico del CCR es muy variado y poco específico, por lo que requiere del médico un elevado índice de sospecha, a fin de evitar un diagnóstico tardío con sus fatales consecuencias. La aparición y características de los síntomas dependen en gran medida de la localización de la lesión y de la extensión de la enfermedad. En ocasiones el diagnóstico se hace incidentalmente en el curso de un examen de rutina, en pacientes que no presentan ningún síntoma gastrointestinal, o que han ignorado pequeños cambios en sus hábitos defecatorios. Por estas razones, se ha concedido tanta importancia a la pesquisa en pacientes asintomáticos, para realizar el diagnóstico en las fases iniciales de la

1. INTRODUCCIÓN

enfermedad, cuando son mayores las posibilidades de conseguir su curación. Aquellos síntomas y signos que motivan más frecuentemente a buscar atención médica son la hemorragia digestiva baja, el dolor abdominal y los cambios del hábito intestinal (Taylor et al., 2010; García-Granero et al., 2012).

En la anamnesis es fundamental investigar los factores de riesgo que se han expuesto, genéticos y ambientales y, muy especialmente, los antecedentes patológicos familiares y personales de enfermedades con elevado potencial de malignización, destacando: la poliposis del colon, la EII, la presencia de antecedentes de cáncer digestivo y otros asociados en localización extracolónica, así como otras de las afecciones precancerosas anteriormente señaladas.

En definitiva, los síntomas y signos más frecuentes en la presentación clínica del CCR son: hemorragia rectal, cambios en el hábito intestinal, dolor abdominal y síntomas dispépsicos generales, anemia ferropénica, tenesmo, y otros síntomas generales asociados al cáncer (astenia, anorexia y adelgazamiento) (Devesa et al., 1980; Taylor et al., 2010; García-Granero et al., 2012).

4.2. SÍNTOMAS PRINCIPALES SEGÚN LOCALIZACIÓN DEL CCR

La sintomatología fundamentalmente depende tanto de la extensión tumoral como de la localización de éste, debido a las notables diferencias entre las partes derecha e izquierda del colon (Devesa et al., 1980; Taylor et al., 2010). La distribución de los pacientes según la división anatómica de la ubicación topográfica del CCR va variando con las décadas, como hemos mencionado anteriormente y, por ello, la frecuencia de manifestaciones clínicas de esta enfermedad también se ve condicionada³. Los síntomas típicos de CCR según su ubicación en el intestino grueso se representan en la Tabla 10.

³ Los síntomas principales del cáncer de colon derecho son el dolor abdominal, el cambio del hábito intestinal, sobre todo diarrea*, y la anemia. Del colon izquierdo, la manifestación típica es el dolor tipo cólico en el abdomen inferior y el estreñimiento** progresivo, rectorragias, posible oclusión intestinal y menor frecuente tumoración palpable. En el recto es frecuente la rectorragia y el tenesmo rectal. Aproximadamente el 15% de los pacientes son diagnosticados por obstrucción intestinal y, afortunadamente, con menos frecuencia la perforación.

1. INTRODUCCIÓN

Tabla 10: Síntomas típicos de las manifestaciones clínicas del CCR según su ubicación en el intestino grueso

(Devesa et al., 1980; Taylor et al., 2010; García-Granero et al., 2012).

Cáncer colon derecho	Cáncer colon izquierdo	Cáncer de recto
Dolor abdominal	Dolor abdominal	Rectorragia
Cambio del hábito intestinal*	Cambio del hábito intestinal**	Tenesmo rectal
Astenia / Anemia ferropénica	Obstrucción y/o tumor palpable	Obstrucción y/o perforación

4.3 COMPLICACIONES CLÍNICAS

Las principales complicaciones del CCR, son la obstrucción aguda y la perforación (Taylor et al., 2010; García-Granero & Frasson, 2012).

4.3.1. Obstrucción aguda

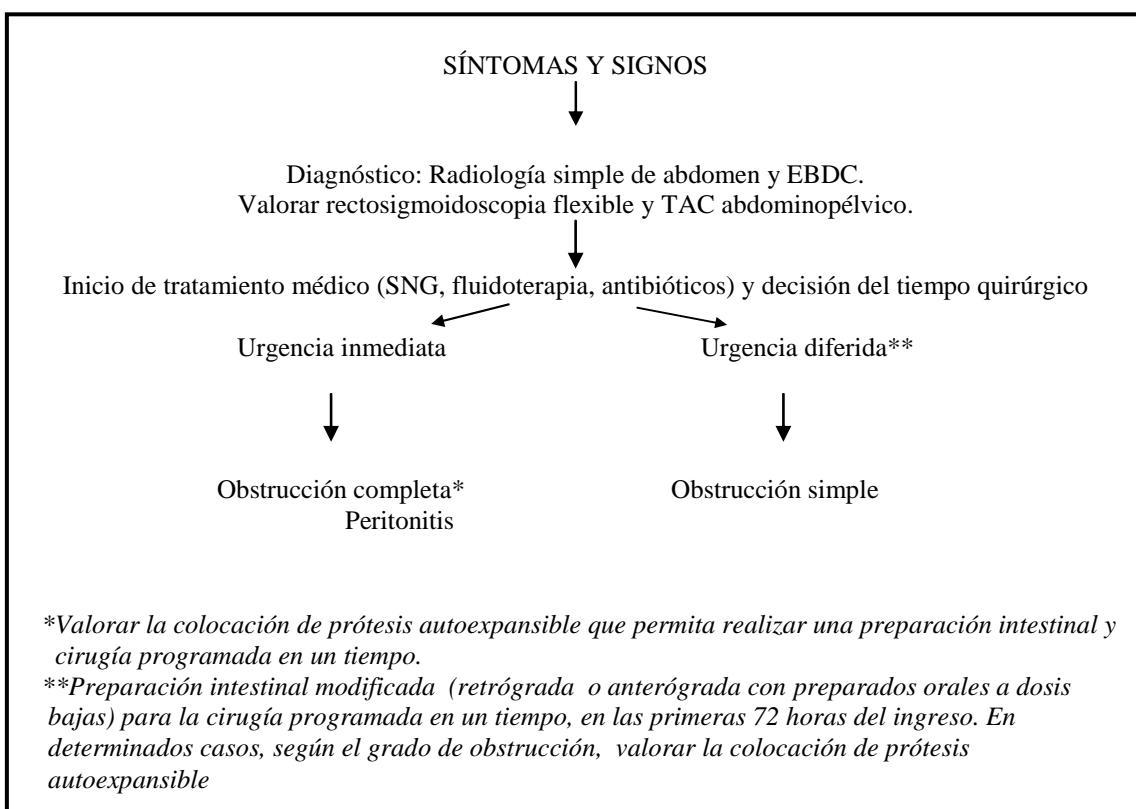
La obstrucción completa se da en menos el 10% de los CCR, aunque este tumor es responsable del 60-90% de los cuadros de obstrucción intestinal aguda. Lo más frecuente es que se produzca una obstrucción subaguda o incompleta. La obstrucción intestinal se produce fundamentalmente en el carcinoma de colon izquierdo, debido al menor calibre de su luz con sintomatología típica de dolor cólico, vómitos, distensión abdominal y ausencia de emisión de gases y heces.

1. INTRODUCCIÓN

4.3.2. Perforación intestinal

Es una complicación menos frecuente y puede producirse de dos maneras:

- Debido a la *complicación de una obstrucción aguda* en los tumores de colon *izquierdo*, fundamentalmente. Es más frecuente cuando la válvula íleocecal es competente y el riesgo aumenta no sólo por el calibre de la luz intestinal, sino por la duración de la obstrucción y la progresión de la distensión que puede producir isquemia de la pared intestinal. Suele localizarse en el segmento proximal a la obstrucción, perforación diastásica, y es un cuadro clínico muy grave.



- Debido a la *perforación de la propia tumoración*. Esta suele darse en los tumores *derechos* y puede cubrirse mediante la formación de un plastrón peritoneal dando lugar a la formación de *peritonitis circunscrita o absceso*.

5. DIAGNÓSTICO DEL CCR

5.1. DIAGNÓSTICO PRECOZ

Aunque en los últimos años la mayoría de las recomendaciones de organismos internacionales consideran la conveniencia de desarrollar programas organizados para la detección precoz del CCR, hasta el momento actual en España sólo se han realizado algunos estudios piloto, la mayoría por iniciativa de profesionales del ámbito hospitalario.¹ El diagnóstico precoz del CCR está basado en los programas de cribado en pacientes asintomáticos y en poner en marcha los mecanismos diagnósticos inmediatos en cuanto el paciente consulta por primera vez ante la presencia de síntomas que sugieren la sospecha. Básicamente está basado en las pruebas y exploraciones que se especifican a continuación.

5.1.1. Tacto rectal

La prueba del tacto rectal es obligatorio en toda exploración médica física de rutina cuando se examina a adultos mayores de 40 años, ya que permite la detección de cáncer de próstata en hombres, y ante cualquier síntoma rectal, permitiendo la detección de tumores en recto inferior y medio al alcance digital. Además debe formar parte de la exploración de la pelvis en las mujeres.

5.1.2. Prueba de sangre oculta en las heces (SOH)

La mayoría de los casos de CCR se desarrollan de pólipos adenomatosos avanzados (≥ 10 mm de diámetro, con displasia de alto grado o con más del 20% de componente veloso). Estas lesiones preneoplásicas y el CCR se caracterizan por presentar de forma

¹ Algunos investigadores españoles en este terreno se han incorporado al *European Colorectal Cancer Screening Group* que reúne representantes de doce países europeos. Por otro lado, las CCAA que han desarrollado Planes Oncológicos incluyen entre sus objetivos aplicar programas piloto de cribado poblacional de CCR. Entre las experiencias que se han desarrollado, se encuentra la prueba piloto de cribado de CCR de Hospitalet de Llobregat, promovido por el Departament de Sanitat y Seguretat Social de la Generalitat de Cataluña. Esta experiencia puede aportar información sobre la aceptación y viabilidad de programas de este tipo (FESEO, 2002).

1. INTRODUCCIÓN

intermitente la pérdida de sangre en las heces inapreciable, que puede ser detectada por el test de SOH antes de convertirse en clínicamente visible (Devesa et al., 1988). Así, el test de SOH es el método más utilizado para el cribado de CCR en todo el mundo y es también la prueba de elección en la mayoría de los programas de cribado de la población europea. El examen de guayaco (gSOH) es el más estudiado en ensayos clínicos aleatorios. La sensibilidad de gSOH para la neoplasia tiene un rango muy ancho, desde el 6,2% al 83,3%, dependiendo de la prueba utilizada. Sin embargo, la especificidad es más constante, superior al 80% en todos los casos y alcanzando el 98,4% en algunos (Devesa et al., 1988; Vilkin et al., 2005). Los resultados de la literatura con respecto a la sensibilidad del *Fecal Inmunochemical Test (FIT)* o prueba de inmunoquímica fecal son muy variables también, desde el 5,4% al 98%, con una mayor sensibilidad para las neoplasias de colon distal (Vilkin et al., 2005, y una especificidad del 77% al 99% (Devesa et. al., 1988; Vilkin et al., 2005).

5.1.3. Test Septina 9 (mS9)

Este nuevo marcador tumoral es utilizado para la detección precoz del CCR en sangre. El análisis de la forma metilada del gen Septina 9 (mS9) en plasma, tiene utilidad en el diagnóstico precoz del CCR en pacientes asintomáticos a partir de los 50 años, en los siguientes postulados:

1. Personas que no se realicen procedimientos invasivos (colonoscopia).
2. Personas con antecedentes familiares de cáncer de colon.

El objetivo, es aumentar la detección de casos de CCR en fases más precoces, identificando más del 75% de tumores en su fase inicial, con un grado de especificidad y sensibilidad superior a las técnicas de cribado actuales. La forma metilada del gen (mS9), está presente en más del 90% de los CCR. La mS9 pasa a la sangre en forma de ADN libre por lo que su presencia en sangre periférica indica la posibilidad de que exista una neoformación relacionada con tumor de colon, pólipos o cáncer, pudiendo también encontrarse en otros tumores de menor frecuencia (Taylor et al., 2010).

El test mS9 tiene una especificidad superior al 99%, una sensibilidad del 82.1%, un valor predictivo negativo del 99.9% y un valor predictivo positivo del 51%. Este análisis no sustituye a la realización de la colonoscopia, que sigue siendo la prueba

1. INTRODUCCIÓN

diagnóstica de elección indicada para la identificación definitiva del CCR (Davila et al., 2005; Gritzmann et al., 2008; de Vos et al., 2009).

5.2. MARCADORES TUMORALES

En el momento actual, el marcador tumoral de referencia para el CCR sigue siendo el antígeno carcinoembrionario (CEA) (García-Granero et al., 2012), aunque se ha estudiado el papel de otros marcadores como los antígenos carbohidratos CA 19.9, CA 242, CA 72.4 (Binefa et al., 2014) y CA 50 (Duffy et al., 2003, Duffy, 2004), el antígeno polipeptídico tisular (TPA) y el antígeno polipeptídico tisular específico (TPS), así como el inhibidor tisular de la metaloproteinasa-1 (TIMP-1), oncogenes (K-ras y p53) (Capdevila & Tabernero, 2012) y la inestabilidad de microsatélites (IMS).

Los datos disponibles en relación a la sensibilidad y especificidad del CEA para el diagnóstico precoz del CCR desaconsejan su uso para el cribado de esta neoplasia (Duffy, 2004) y sólo juega un discreto papel de apoyo en el diagnóstico en casos en los que ya se ha establecido éste por otros métodos más sensibles; sin embargo, si parece ser un marcador bastante sensible para el diagnóstico de CCR avanzado con metástasis hepáticas.

El papel más importante de los niveles séricos de CEA radica en el pronóstico en el momento del diagnóstico, así como para el seguimiento clínico tras el tratamiento (Chapman et al., 1998).

5.3. MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE ESTADIFICACIÓN

5.3.1. Sigmoidoscopia y Colonoscopia Convencional

En la actualidad, la indicación de la sigmoidoscopia en el diagnóstico del paciente con sospecha de CCR ha quedado prácticamente en desuso puesto que es fundamental la visualización de todo el marco cólico. En general, la colonoscopia es la prueba diagnóstica de elección en la mayoría pacientes con sospecha clínica de CCR (Davila et al., 2005; Taylor et al., 2010).

I. INTRODUCCIÓN

La colonoscopia se debe realizar ante una prueba positiva de SOH, ante el hallazgo de un pólipos o tumor en la sigmoidoscopia, o ante la sospecha de una imagen tras un EBDC o CTC. Constituye la exploración más precisa para el diagnóstico de CCR y de sus lesiones precursoras ya que permite la visualización de éstas, la toma de muestras para su estudio anatomo-patológico, el tratamiento de ciertas lesiones y también el marcaje de zonas de interés para facilitar su localización en la posterior resección quirúrgica (Figura 10). La sensibilidad de la colonoscopia para la detección de CCR y sus lesiones precursoras es muy alta (95%); superior a la del EBDC y la CTC (Rockey et al., 2005; Isenberg et al., 2003).

Figura 10: Imagen endoscópica de cáncer de colon de ángulo hepático.
(Fotografía cedida por la Dra. Parejo Carbonel del Servicio del Aparto Digestivo del HURYC).



Sin embargo, pese a que la colonoscopia se considera el “*patrón oro*” para el diagnóstico de CCR y sus lesiones precursoras, no es perfecta, ya que diferentes estudios han objetivado una tasa de infra-diagnósticos, aunque baja, sobre todo cuando se trata de lesiones planas o de pequeño tamaño (< 1 cm.). En los casos de no poder

1. INTRODUCCIÓN

realizar colonoscopia completa, se debe contemplar el estudio mediante colonoscopia intraoperatoria ya que, como se ha mencionado, la frecuencia de tumores sincrónicos es de aproximadamente un 5% (Ortiz et al., 2012) y más del 30% de los CCR se asocian con la presencia de pólipos adenomatosos susceptibles de malignización en el futuro (Sanz et al., 2012). La sensibilidad supera el 98% y su especificidad alcanza el 99% para las lesiones > 6 mm (Graser et al., 2009). La depresión respiratoria no es una complicación infrecuente, y la perforación de colon se produce en el 0,17% y el 1% de los pacientes (Taylor et al., 2010).

5.3.2. Enema de bario con doble contraste de aire (EBDC)

Al igual que la sigmoidoscopia, es una prueba eficaz para los pacientes que no toleran la colonoscopia, edad avanzada o para el seguimiento a largo plazo tras resección de un CCR o pólipos. La sensibilidad del enema de bario con doble contraste (EBDC) para diagnosticar lesiones malignas es muy alta (89%), pero disminuye para la detección de pólipos y depende del tamaño de la lesión (Brown et al., 2001). Su sensibilidad para la detección de adenomas > 7 mm de diámetro y CCR es del 73% y 85%, respectivamente. Es menos sensible que la colonoscopia para detectar pólipos < 5 mm, pero la sensibilidad de las dos técnicas es similar para lesiones > 10 mm de diámetro (95%). Así pues, se recomienda su utilización en pacientes de edad avanzada y aquellos casos con alta probabilidad de obstrucción, perforación o con anastomosis colónica (Gollub et al., 2007).

5.3.3. Colonoscopia Virtual por Tomografía Axial Computerizada (CTC)

La Colonografía TAC consiste en el estudio del colon y del recto mediante la realización de finas secciones de corte en Tomografía Axial Computarizada (TAC) y su proceso mediante imágenes en dos y tres dimensiones. Se trata de una exploración mínimamente invasiva que no requiere sedación ni analgesia. Este procedimiento es probablemente más preciso que el EBDC, pero no es tan eficaz como la colonoscopia para detectar pólipos pequeños. Los resultados de dos meta-análisis recientemente publicados, indican que la especificidad y sensibilidad para el diagnóstico de pólipos entre 6-9 mm y > 1 cm. es lo suficientemente elevada como para plantear la colonoscopia virtual por TAC (CTC) como una técnica alternativa o complementaria a

1. INTRODUCCIÓN

la colonoscopia convencional. La sensibilidad y especificidad para la identificación de pólipos > 10 mm es de 82%, pero baja al 63% para las lesiones entre 6 y 10 mm, y hasta el 56% para los < 5 mm (von Wagner et al., 2012). Sin embargo, no puede sustituir a la colonoscopia convencional en el diagnóstico de CCR por la imposibilidad de la toma de muestras para el estudio anatomo-patológico (Mulhall et al., 2005). Por ello, se recomienda su realización en pacientes con sospecha o diagnóstico de CCR por colonoscopia convencional, en los que ésta no haya sido completa.

5.3.4. Tomografía Axial Computerizada (TAC) Toraco-Abdominal

La TAC es una técnica muy útil en el estudio de la invasión locorregional. Además está indicada en pacientes que requieren valoración exacta del número y tamaño de las lesiones, como en los casos de enfermedad metastásica candidatas a tratamiento quirúrgico (Freeny et al., 1986). La sensibilidad del TAC para valorar el grado de invasión transmural del CCR es de un 53-77% y para adenopatías metastásicas del 40%-45%.

5.3.5. Ecografía y eco-endoscopia endo-rectal

En la valoración de los cánceres de recto, la ecografía endo-rectal es una exploración complementaria para la estadificación local del tumor, junto con la Resonancia Magnética Nuclear (RMN), que ofrece las ventajas de ser una prueba barata, fácilmente transportable y accesible en la mayoría de centros hospitalarios. Es la prueba con mayor fiabilidad para valorar el grado de invasión de la pared rectal y está especialmente indicada para tumores precoces (T1, T2), presentando una fiabilidad similar a la RMN para evaluar el grado de invasión transmural, pero inferior para el diagnóstico de adenopatías perirectales infiltradas. La sensibilidad para predecir el grado de invasión parietal es del 80-90% y la sensibilidad para determinar la afectación ganglionar es del 50-75%. Por tanto, se considera la exploración más valiosa para el estadiaje locorregional del cáncer de recto. No puede realizarse en tumores estenosantes que impidan la progresión de la sonda (Ortiz et al., 2012).

En relación con la valoración preoperatoria de la posible existencia de metástasis linfoganglionares, se está utilizando la ecografía endoscópica rectal, que pueda permitir

1. INTRODUCCIÓN

determinar la existencia de metástasis linfoganglionares a través de la localización endoecográfica de ganglios linfáticos y la especificación de si son inflamatorios o están metastatizados, según su diferente ecodensidad. Este procedimiento permite también localizar nódulos tumorales no dependientes de ganglios linfáticos correspondientes, los *satélites tumorales*.

5.3.6. Resonancia Magnética Nuclear (RMN)

Actualmente ningún paciente debe ser operado de forma electiva de cáncer de recto si no se dispone de RMN. La RMN es imprescindible para evaluar los tumores de recto móviles de la pared intestinal (T3) y los fijos a las estructuras vecinas (T4), y para predecir la invasión de los esfínteres y del elevador. Además, esta prueba es imprescindible para decidir la utilización de un tratamiento neoadyuvante. La ecografía y la RMN tienen un valor similar y limitado para evaluar la invasión neoplásica de los ganglios linfáticos regionales. Por tanto, la predicción del estadio “N”, es un problema a la hora de establecer una estadificación precisa preoperatoria del cáncer de recto, pero no tiene las limitaciones de la ecografía en cuanto a la subjetividad del observador, tumores estenosantes, valoración del mesorrecto y relación del tumor con el resto de estructuras pélvicas (García-Aguilar et al., 2002; Ortiz & Armendáriz., 2012).

5.4. SISTEMÁTICA DE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

La sistemática de exploraciones para realizar una correcta estadificación del cáncer de colon y recto respectivamente las podríamos resumir como sigue:

a. Colon:

- *Colonoscopia completa*: En su defecto *EBDC* o *CTC*. En los casos en que no ha sido posible realizar ninguno de estos estudios, se debe realizar una colonoscopia a los 3 meses de la intervención para evaluar la posibilidad de tumores sincrónicos.
- *TAC*
- *Marcadores*

1. INTRODUCCIÓN

b. Recto:

- *Colonoscopia completa*: En su defecto *EBDC* o *CTC*. En caso de no haberse realizado ninguno de estos estudios, se debe realizar una colonoscopia a los 3 meses de la intervención para evaluar la posibilidad de tumores sincrónicos.
- *TAC*
- *Marcadores*
- *RNM pélvica*
- *Ecografía rectal*: Tumores por debajo 8-10 cm. del margen anal.

6. ESTADIFICACIÓN Y ESTUDIO ANATOMO-PATOLÓGICO

6.1. CLASIFICACIÓN DEL CCR

El estadio de un cáncer es uno de los factores más importantes para predecir las opciones de tratamiento y el pronóstico. Para el CCR se dispone de una serie de sistemas acreditados que permiten establecer ambos aspectos sobre una base científica

6.1.1. Sistema de clasificación de Dukes, 1932, y la clasificación modificada por Astler & Coller, 1954, (ACM)

Cuthbert Esquire Dukes, anatomicopatólogo inglés del *St. Mark's Hospital*, fue el que comenzó sus clásicos estudios sobre el cáncer de recto y colon que culminaron en 1932 con la publicación del artículo, "*Classification of cancer of rectum*", *Journal of Pathology and Bacteriology*, donde aparece la clasificación de tumores que lleva su nombre y que le valió el reconocimiento internacional. En un principio, esta clasificación se limitaba al carcinoma de recto pero, posteriormente, se aplicó al carcinoma de colon en general. Combina tres variables: la profundidad de la penetración tumoral en la pared intestinal, la presencia o ausencia de metástasis en los nódulos linfáticos regionales y las metástasis a distancia. Estos factores están relacionados con la supervivencia del enfermo a los cinco años. La clasificación original de Dukes fue

1. INTRODUCCIÓN

modificada posteriormente por Astler & Coller, estableciendo subgrupos de extensión para los estadios B y C (ver Apéndice 2).

6.1.2. Sistema de clasificación por etapas de la *American Joint Committee on Cancer (AJCC)* / Unión Internacional Contra el Cáncer. *International Union Against Cancer (UICC)* de 1997, 2002: Tumor, Node, Metastasis (TNM) (*American Cancer Society. Cancer Screening Guidelines*).

La clasificación TNM propuesta por la AJCC, de la ACS, es un sistema de clasificación en el que la **Categoría T** del CCR se refiere al nivel de extensión del tumor primario en la pared del intestino, la **Categoría N** se refiere a la presencia o no de afectación de los ganglios linfáticos regionales o más próximos a la zona donde se origina el tumor, y la **Categoría M** indica si el cáncer se ha propagado a otros órganos como por ejemplo el hígado, los pulmones o los ganglios linfáticos distantes. En la actualidad es el más utilizado a nivel universal y las decisiones sobre el tratamiento se deben tomar con referencia a dicha clasificación en lugar de la clásica de Dukes o la clasificación modificada de Astler & Coller. Sin embargo para el pronóstico y supervivencia del CCR a los 5 años se sigue considerando la clasificación de Dukes o MAC por su mayor simplicidad ya que, a diferencia de otros tipos de cáncer, el tamaño del tumor en el CCR no afecta el pronóstico de la enfermedad (Ferreira et al., 2007) (ver Apéndice 2).

6.1.3. Agrupación en estadios TNM

Una vez que se han determinado las categorías T, N y M, del paciente, después de la cirugía (pTNM), esta información se combina en un proceso llamado agrupación por etapas o estadios que comprenden desde el estadio I, el menos avanzado, hasta el estadio IV, el más avanzado (García-Granero & Frasson, 2012) (Apéndice 2).

6.1.4. Clasificación de la Organización Mundial de Endoscopia Digestiva (OMED)

Clasificación de los cuatro tipos de CCR que se basa en las características macroscópicas e histológicas del tumor en la endoscopia según sea polipoide, ulcerado, infiltrante, o avanzado inclasificable (Solomon et al., 1994) (ver Apéndice 2).

1. INTRODUCCIÓN

6.1.5. Consideraciones en el cáncer de recto

En el cáncer de recto, además de los factores pronósticos tradicionales implicados en la clasificación TNM y en el grado de diferenciación, existen una serie de factores relacionados con la valoración patológica de la pieza quirúrgica que han demostrado un importante valor pronóstico. Éstos son la calidad del mesorrecto, exéresis total del mesorrecto (ETM) y la invasión o no del margen de resección circunferencial (MCR). Ambos reflejan tanto la biología del tumor como la calidad de la operación practicada. Además, se ha valorado la presencia de perforaciones en el espécimen quirúrgico, que también dan lugar a un aumento de las tasas de recidiva local. Estas características, estadio R así como la constante quirúrgica, el factor cirujano, están implicadas en la tasa de recidiva local, que se estima varía entre el 4%-9% y el 10%-18%, la supervivencia bruta entre el 64% y el 57% y la mortalidad por cáncer entre el 11% y el 18% en los estudios de ámbito poblacional realizados en Noruega y Suecia, una de las áreas geográficas donde se ha reconocido mayor incidencia de CCR (Ortiz & Armendáriz, 2012).

6.2. ESTUDIO ANATOMO-PATOLÓGICO

Cuando se hace referencia a los CCR generalmente son adenocarcinomas, ya que más del 95% de los tumores que los generan son de ese tipo histológico. En estos cánceres, las células glandulares recubren el interior de la capa de la pared del colon y el recto. Le siguen en frecuencia el adenocarcinoma coloide o mucinoso (García-Granero et al., 2012).

1. INTRODUCCIÓN

6.2.1. Estudio histopatológico

Los parámetros utilizados que tienen más importancia son:

1. Clasificación histológica, o tipo tumoral.
2. Determinación del grado histológico de malignidad.
3. Determinación de la extensión anatómica del tumor o estadio.

Así pues, el estudio anatomo-patológico se completa con:

- Tamaño tumoral y nivel de invasión de la pared: concepto de carcinoma de intestino grueso.²
- Tipo histológico (Tabla 11).
- Grado histológico o de diferenciación (G): (Gx, no se puede determinar; G1, bien diferenciado; G2, moderadamente diferenciado; G3, pobemente diferenciado; G4, indiferenciado).
- Relación ganglios linfáticos afectados / ganglios estudiados y su localización.
- Bordes quirúrgicos: Distancia libre de tumor a bordes de sección; invasión de órganos en vecindad.
- Invasión vasos linfáticos (L): (Lx, la invasión de vasos linfáticos no puede ser demostrada; L0, no invasión de vasos linfáticos; L1, invasión de vasos linfáticos).

² Según los principios de la Anatomía Patológica General, los crecimientos epiteliales pueden dividirse en aquellos cambios neoplásicos sin crecimiento invasor y sin potencial para metastatizar “*Carcinoma in situ*”, y aquellos con crecimiento invasor y capacidad de metastatizar “*Carcinoma invasor o infiltrante*”. En el correcto, hay condiciones especiales que son de gran importancia, porque los tumores con invasión solamente de la mucosa, incluida la lámina propia y la muscularis mucosae y, a pesar de constituir un crecimiento infiltrante intramucoso, no tienen potencial de metastatizar. Puesto que las metástasis sólo pueden esperarse cuando el tumor ha invadido por lo menos la submucosa, sólo en este momento, o estadio de infiltración, podemos llamar carcinoma a la neoplasia. Hasta entonces, se recomienda la utilización del término adenoma con displasia epitelial grave, que sería equivalente al término de “*Carcinoma in situ*” en otros territorios, pero en tanto en cuanto esta lesión, en el correcto, es incapaz de comprometer la vida del paciente, es aconsejable no utilizar el término Carcinoma para denominarla, ya que puede tener connotaciones negativas para el ánimo del paciente y puede propiciar una terapia quirúrgica excesiva e innecesaria.

1. INTRODUCCIÓN

- Invasión vascular (V): (Vx, la invasión vascular no puede demostrarse; V0, no invasión vascular; VI, invasión vascular microscópica; V2, invasión vascular macroscópica).
- Invasión perineural.

6.2.2. Clasificación del residuo tumoral (R).

A realizar por el cirujano en función del protocolo quirúrgico y estudio histopatológico definitivo.

- Residuo tumoral (R):
 - R0: No existe residuo tumoral.
 - R1: Tumor residual microscópico
 - R2: Tumor residual macroscópico.

6.2.3. Influencia del tipo, grado y estadio del CCR sobre el tratamiento

Las indicaciones para un tratamiento postoperatorio con radio o quimioterapia (RT o QT) se ven considerablemente influidas por el conocimiento exacto de la existencia o no de tumor residual (clasificación R), ya mencionado. Además, la selección de pacientes R0 con un riesgo elevado de recidivas locales y/o a distancia es de gran importancia. El riesgo se puede determinar con más fiabilidad utilizando la *clasificación histológica de tipo, grado y estadio*.

Los factores que han sido definitivamente probados como pronósticos son el *pTNM*, la presencia de *tumor residual* en un procedimiento con fin curativo, y la *invasión vascular y/o linfática y perineural*. También están suficientemente demostrados como factores pronósticos el grado histológico, el estado del margen radial en especímenes no peritonealizados y la presencia de tumor residual tras terapia neoadyuvante (Capdevilla et al., 2012). Por el contrario, parecen prometedores de buen pronóstico la respuesta linfoide peritumoral, el alto grado de inestabilidad de microsatélites, la configuración del borde tumoral, expansivo *vs.* infiltrativo, y el tipo histológico medular, aunque existen estudios contradictorios (Taylor et al., 2010; Ortiz et al., 2012). Los carcinomas indiferenciados y el tipo histológico de células en anillo de sello tienen peor pronóstico.

1. INTRODUCCIÓN

Tabla 11: CLASIFICACIÓN DE LA OMS DEL CCR (excluidos los tumores neuroendocrinos) POR ORDEN DE FRECUENCIA

- Adenocarcinoma colo-rectal convencional
- Adenocarcinoma mucinoso (coloide)
- Carcinoma de células en anillo de sello
- Carcinoma epidermoide
- Carcinoma adenoescamoso
- Carcinoma medular
- Carcinoma indiferenciado
- Otras variantes de carcinoma: sarcomatoide, pleomórfico (de células gigantes), coriocarcinoma, de células claras, de células madre (stem), rico en células de Paneth (carcinoma de la célula críptica)
- Carcinoide-Adenocarcinoma mixto
- Otros: Carcinosarcoma

7. MANEJO TERAPÉUTICO

7.1. GENERALIDADES EN EL TRATAMIENTO

Aproximadamente el 70% de los CCR se presentan de forma localizada, que permite un tratamiento con intención curativa. El 30% restante debutó en el contexto de una enfermedad neoplásica avanzada (SEOM, 2014). El tratamiento actual del CCR es multidisciplinar y abarca el tratamiento neoadyuvante mediante radio-quimioterapia preoperatoria, el quirúrgico, y el adyuvante, dependiendo del estadio pre- y postoperatorio del tumor.

Todos los pacientes que hayan sido tratados por un CCR deben ser seguidos durante 5 años para detectar precozmente las recidivas de la enfermedad e indefinidamente, según el caso, para la detección de un nuevo tumor metacrónico. Los métodos de

1. INTRODUCCIÓN

seguimiento, prevención de un segundo CCR y su detección precoz es lo que se denomina *prevención terciaria*.

No está recomendado un seguimiento estricto de los pacientes con CCR de estadio I, ya que el riesgo de recidiva es muy bajo. Por el contrario, un programa de seguimiento intensivo de los pacientes con CCR en estadios II y III tras la cirugía durante los 2-3 primeros años, mejora su supervivencia con respecto a un seguimiento más laxo. Existen diversos organismos nacionales e internacionales que publican periódicamente recomendaciones para el seguimiento de estos pacientes. Por su multidisciplinariedad, amplitud y difusión internacional seguimos como guía las directrices de la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO), teniendo en cuenta que cada hospital debe adaptarlas a sus propios protocolos y particularidades.

7.2. VALORACIÓN DE LA OPERABILIDAD.

- Criterios de inoperabilidad
 - a. Relacionados con el estado general del paciente y su comorbilidad: Pacientes con riesgo muy elevado por enfermedades asociadas graves e irreversibles.
 - b. Relacionados con el estadio evolutivo del tumor: Actualmente, la presencia de metástasis hepáticas y/o pulmonares *per sé* no son criterios de inoperabilidad, así como en casos excepcionales la enfermedad diseminada por carcinomatosis peritoneal y/o la ascitis carcinomatosa.

7.3. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Las operaciones se clasifican en intención curativa (R0) y paliativas (R1, R2, o cuando hay perforación iatrogénica del espécimen). El objetivo oncológico del tratamiento quirúrgico curativo es conseguir el control local de la enfermedad y evitar la aparición de recidivas locales

El tratamiento básico del CCR con intención curativa es la exéreis del tumor primario y de los ganglios linfáticos. El abordaje laparoscópico comparado con la vía tradicional abierta ha demostrado tener ventajas en cuanto a una rehabilitación postoperatoria más

1. INTRODUCCIÓN

precoz, con resultados oncológicos semejantes cuando la exéresis es correcta. .

Las operaciones curativas incluyen una serie de procedimientos que en el colon como la resección segmentaria o la colectomía total, y en el recto la resección local, la resección anterior baja o ultrabaja, con o sin anastomosis, operación de Hartmann, y la amputación abdomino-perineal. La elección de la técnica depende de la localización y del estadio del tumor, la presencia de tumoraciones sincrónicas o múltiples pólipos, la presencia de EII, el riesgo quirúrgico del paciente, la continencia fecal y la elección del paciente.³

7.4. TRATAMIENTO NO QUIRÚRGICO

Hay procedimientos paliativos no quirúrgicos, como la endoprótesis autoexpandible, indicada en pacientes con criterios de inoperabilidad por el estadio tumoral, edad avanzada, riesgo quirúrgico elevado (expectativa de vida > 1 mes y < 6 meses), rechazo de la cirugía o en los casos de tumores estenosantes localizados entre el ángulo esplénico y el recto, y tener la opción quirúrgica en segundo tiempo, en algunos casos.

Por otro lado, el tratamiento neoadyuvante está indicado en los tumores de recto (Ortiz et al., 2012) de localización infraperitoneal, voluminosos en el TAC o localmente avanzados según la ecografía endorrectal o ecoendoscopia rectal (T3-Nx; T4), con la finalidad de incrementar su resecabilidad y aumentar la posibilidad de realizar cirugía con preservación de esfínteres, además de su efecto favorable en la supervivencia global y en el tiempo libre de enfermedad. Para los tumores limitados T2-Nx no hay argumentos formales para su recomendación (Capdevilla et al., 2012).

³ Valoración de la extensión locorregional y a distancia:

1. *Valoración de la extensión locorregional:* Enfermedad locorregional.
 - Afectación ganglionar macroscópica.
 - Infiltración de órganos adyacentes.
 - Implantes peritoneales.
2. *Valoración de extensión a distancia:* Enfermedad diseminada.
 - Metástasis hepáticas y/o pulmonares.
 - Carcinomatosis peritoneal.
3. *Valoración de tumoraciones sincrónicas:* En lesiones infranqueables en la colonoscopia preoperatoria, es imprescindible la palpación del marco cólico durante la intervención quirúrgica. En casos de palpación sospechosa, puede ser aconsejable la realización de una colonoscopia intraoperatoria, tras la exéresis del tumor estenosante, a través del estoma de sección del colon.

8. PRONÓSTICO Y SUPERVIVENCIA

8.1. FACTORES PRONÓSTICOS

El pronóstico de estos tumores está relacionado directamente con una serie de factores ya mencionados, siendo la precocidad del diagnóstico y, por ende, el estadio tumoral junto con las características patológicas del cáncer y al factor cirujano, con la calidad de la cirugía, los más determinantes.

En cuanto al cáncer de recto, en los países con registros prospectivos, la tasa de recidiva local es del 6% y la supervivencia no corregida del 73% (*NCCN Rectal Cancer, 2015*). Estos datos son similares a los observados en el Registro Prospectivo del Cáncer de Recto en España.

Los factores pronóstico desfavorables con más impacto son:

- Estadio tumoral: Es el principal
- Clínicos: El inicio de la enfermedad como *obstrucción intestinal o perforación intestinal* (Steinberg et al., 1986)
- Bioquímicos: Los *niveles séricos preoperatorios elevados de CEA o CA 19-9 o que no se normalizan tras la resección quirúrgica* (Chapman et al., 1998).
- Genéticos: La pérdida alélica del cromosoma 18q y la expresión de timidilata sintasa (McLeod et al., 1999; Roth et al., 1999).
- Histológicos: carcinomas de pequeñas células, carcinomas de células en anillo de sello y carcinomas indiferenciados.

I. INTRODUCCIÓN

8.2. SUPERVIVENCIA SEGÚN EL ESTADIO TUMORAL

La supervivencia relativa a los 5 años del CCR en ambos sexos, ha presentado un gran avance gracias al diagnóstico precoz en las etapas iniciales y al tratamiento en estadios II y III de la enfermedad. Esto, a su vez, ha contribuido a disminuir la mortalidad postoperatoria (Binefa et al., 2014). En la Tabla 12 se exponen los resultados de supervivencia global a los 5 años para cada uno de los estadios anatomo-patológicos. En general el pronóstico del cáncer de colon es mejor que el de recto (Ortiz Hurtado et al., 2012).

Tabla 12: Supervivencia según la clasificación de Dukes. Estadios y correlación con la clasificación TNM.

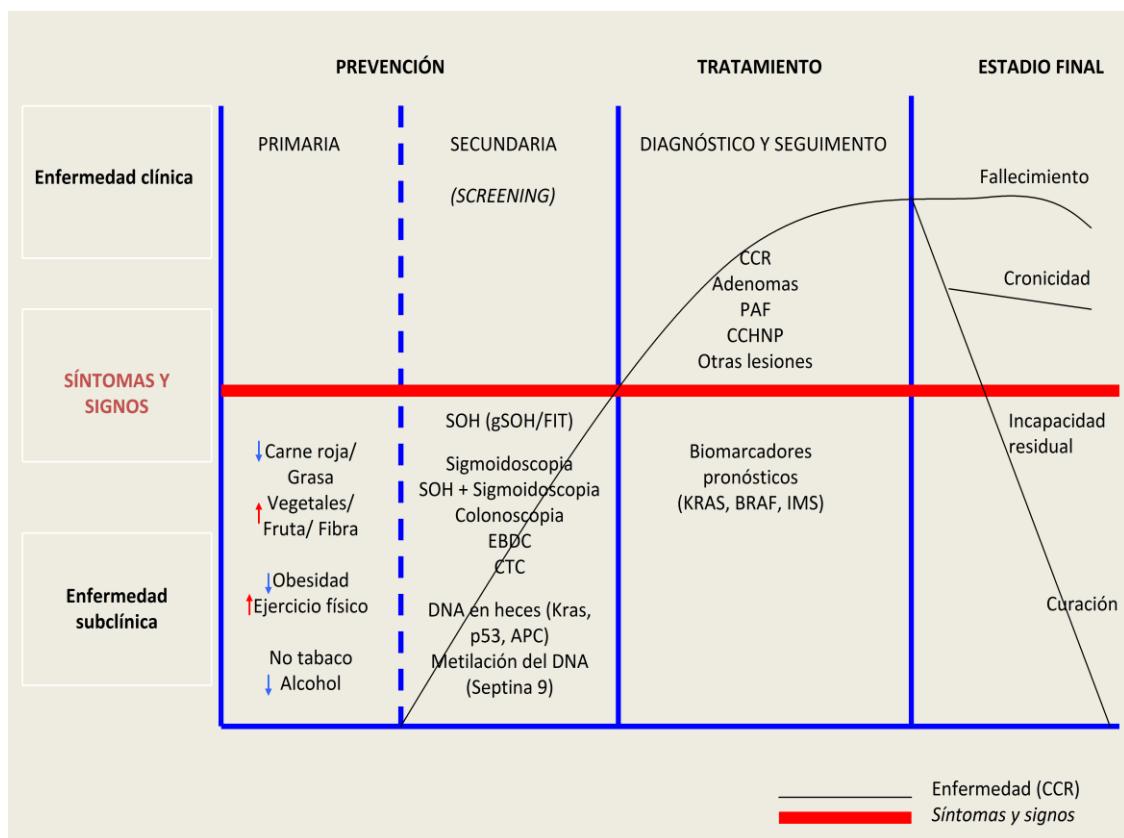
ESTADIO	T	N	M	MAC	Supervivencia a los 5 años tras cirugía con intención curativa.
0	Tis	N0	M0		
I	T1	N0	M0	A	85-95%
	T2			B1	
II A	T3	N0	M0	B2	60-80%
	T4			B3	
III A	T1 - T2	N1	M0	C1	30-60%
III B	T3 - T4			C2 - C3	
III C	Cualquier T	N2-3	M0	C1- C2 -C3	
IV	Cualquier T	Cualquier N	M1	D	< 7%

9. PREVENCIÓN DEL CCR

La promoción de la salud a través de campañas de educación sanitaria, cuando la enfermedad aún no está presente, la implementación de los programas de cribado para la detección de la enfermedad en sus primeras etapas y el desarrollo personalizado de tratamiento han generado este aumento en la supervivencia del CCR.

Figura 10: Distintas alternativas para prevención y tratamiento del CCR

(Binefa et al., 2014).



SOH: Test de Sangre Oculta en Heces; gSOH: Test de guayaco Sangre Oculta en Heces; FIT: Immunochemical fecal occulto blood test; EBDC: Enema de Bario de Doble Contraste; CTC: Colonografía-TAC; PAF: Poliposis Adenomatosa Familiar; CCHNP: Cáncer de Colo-rectal Hereditario No Polipósico.

Cuando la enfermedad no está presente, la mejor alternativa es tener un estilo de vida saludable, *la prevención primaria*. Para detectar el CCR en sus estadios más precoces sin síntomas, lo adecuado son los programas de screening o *prevención secundaria*; y finalmente, cuando los síntomas aparecen, el tratamiento que ha de ser considerado depende de la existencia de biomarcadores pronósticos y de la historia personal y familiar del paciente. Todos estos factores son decisivos en la evolución de la enfermedad (Figura 10) (Binefa et al., 2014).

9.1 PREVENCIÓN PRIMARIA

El ideal en cualquier enfermedad y, muy especialmente, en los tumores malignos, es tomar las medidas para prevenirla y, en el mejor de los casos si esto no fuera posible, hacer el diagnóstico en sus fases iniciales, preferentemente cuando aún sea asintomática. En el caso del CCR, las medidas preventivas van dirigidas a la eliminación de los factores etiológicos conocidos, tales como el tratamiento quirúrgico de los adenomas tubulares y vellosos y de la PAF, para evitar que se malignicen, así como el tratamiento oportuno de las EII y de los demás procesos que predisponen a la presentación de esta neoplasia maligna, antes de que esta complicación aparezca.

En el congreso anual del Colegio Americano de Gastroenterología, celebrado en octubre de 2002, se hizo un amplio análisis del novedoso aspecto de la quimioprevención, con el fin de evitar la aparición del CCR o de las lesiones predecesoras mediante el empleo continuado de diferentes sustancias químicas. Con este fin, se han empleado la aspirina y los AINEs, con los que se ha logrado la disminución del 30% al 50% de mortalidad por este cáncer cuando se usan continuadamente durante un mínimo de 5 años. Igualmente, con el mismo fin, se han empleado el calcio, la vitamina D, folatos, estrógenos, selenio y el ácido ursodesoxicólico, sin que los resultados sean aún fiables, como es el caso del uso de los

1. INTRODUCCIÓN

estrógenos en el período postmenopáusico. Este es un campo a estudio que debe continuar en el futuro y aunque se desconoce la etiología de la mayoría de los CCR, es posible disminuir el riesgo de contraer algunos tumores de colon a través del control de los factores de riesgo (Binefa et al., 2014).

CONTROL DE LOS FACTORES DE RIESGO DE CCR

Como se mencionó anteriormente, más del 70% de los casos de CCR son esporádicos y, por tanto, relacionado con el estilo de vida. El CCR es uno de los que más se beneficia de la prevención primaria y secundaria a través de las estrategias de prevención, y se estima que entre el 66% y el 75% de los casos de CCR podrían evitarse con un estilo de vida saludable (Giovannucci et al., 2002; González et al., 2010; Binefa et al., 2014). La prevención primaria es la mejor estrategia para evitar el desarrollo de esta enfermedad, pero los programas de promoción de la salud, dirigidos a cambiar hábitos alimentarios y de higiene, tienen resultados a largo plazo y por lo tanto, deben complementarse con otra estrategia de impacto más inmediata, como la prevención secundaria (Ascune et al., 1998; Binefa et al., 2014).

9.2. PREVENCIÓN SECUNDARIA

Entre las diferentes opciones de prevención de CCR, la prevención secundaria o cribado del CCR (CCCR) es considerada una de las más apropiadas, ya que puede detectar lesiones precursoras del cáncer y, así, la reducción de la incidencia. Debido a la elevada morbi-mortalidad por CCR esta neoplasia cumple con los principales requisitos establecidos por la Organización Mundial de la Salud para promover su cribado. Si la mayoría de los CCR se detectan a partir de la presencia de signos o síntomas que suelen aparecer en fases avanzadas, un diagnóstico rápido no garantiza un mejor pronóstico.

Sin embargo, no toda la población es susceptible de beneficiarse de los programas que, para el CCR, van dirigidos a la población de hombres y mujeres mayores de 50 años, ya que es la edad a partir de la cual es más probable desarrollar esta neoplasia. En el año 2000, el Comité Asesor para la Prevención del Cáncer recomienda a los Estados

1. INTRODUCCIÓN

miembros de la UE el uso de cribado de CCR en la población asintomática a partir de los 50 años de edad, así como el consejo genético y clínico para los casos con antecedentes familiares, considerados población de alto riesgo (Advisory Committee on Cancer Prevention, 2000).

Aunque existen diferentes estrategias para la detección, debido a la posibilidad de tecnologías emergentes, se aboga por la aplicación de marcadores moleculares, pero no todas las estrategias cumplen con los criterios requeridos para llevarse a cabo. Así los requisitos para determinar las pruebas de cribado son la sensibilidad y especificidad considerables, una eficacia demostrada, la aceptación por parte de la población objetivo y el bajo costo. En este sentido, las tres pruebas más implantadas son el test SOH, la colonoscopia y la sigmoidoscopia. Típicamente, los programas de cribado de población europeos utilizan la SOH bienal como primera prueba de *screening* y la colonoscopia como exploración de confirmación si la anterior es positiva (Zavoral et al., 2009). En contraste, Japón aboga por un intervalo de realización del test de SOH anual y en EEUU se promueve el test de SOH anual y una de las siguientes pautas: sigmoidoscopia, EBDC o colonografía TAC cada 5 años, o colonoscopia cada 10. Entre los diversos programas implantados, hay otras diferencias en cuanto a los intervalos de detección, la población objetivo a los que están dirigidas o el tipo de prueba utilizada (Segnan et al., 2010). En efecto, hay otras técnicas que, aunque están lejos de ser incorporadas en el cribado de rutina, puntualmente son extremadamente útiles para el diagnóstico precoz de CCR y para determinar el curso del tratamiento. Todas las pruebas o técnicas de detección del CCR pueden dividirse en dos grupos: exploraciones de imagen y análisis de muestras biológicas (Binefa et al., 2014).

9.2.1. Exploraciones de imagen

9.2.1.1. Colonoscopia

Se considera el estándar de oro para el diagnóstico de patologías colorrectales. Aunque su uso está claramente asociado con una reducción en la mortalidad relacionada con el CCR, no hay resultados de ensayos clínicos aleatorizados controlados que demuestren su eficacia. Sin embargo, otros estudios como los prospectivos observacionales y de casos y controles, han informado de una reducción significativa en la mortalidad por

1. INTRODUCCIÓN

CCR y la incidencia, llegando, en algunos casos, hasta el 65% y el 67%, respectivamente (Rabeneck et al., 2010; Brenner et al., 2014).

El COLONPREV (Quintero et al., 2012) es un estudio español en el que colaboraron más de ocho regiones, comparando el rendimiento de la colonoscopia con el test de SOH. La colonoscopia tiene algunas desventajas porque es una prueba invasiva, el procedimiento no está exento de complicaciones, como son la perforación y, posterior a la polipectomía, el sangrado. De acuerdo con las Directrices Europeas para la garantía de calidad en CCCR y el diagnóstico, las principales complicaciones se producen en el 3% si la colonoscopia se elige como prueba de cribado o en el 16% si se realiza como confirmación después de un test de SOH positivo (Segnan et al., 2010). Por otra parte, la tasa de fallos que se han descrito oscila entre el 6% y el 12% para los grandes pólipos y el 5% para los CCR (Corley et al., 2011). Por lo tanto, es importante asegurar una buena limpieza colónica y utilizar endoscopistas experimentados (Segnan et al., 2010). Otras limitaciones de la utilización de la colonoscopia son su coste económico y su aceptación por parte de la población. En el estudio COLONPREV mencionado anteriormente, la tasa de participación fue mayor en el grupo del test SOH que en el grupo colonoscopia (34,2% vs. 24,6%). Suponiendo una exploración en perfectas condiciones, excelente o buena limpieza del colon que permite una visualización del >90% de la mucosa y la intubación cecal, teniendo en cuenta la historia natural del CCR, las diferentes directrices disponibles en la actualidad recomiendan una colonoscopia cada 10 años para una población de riesgo promedio a partir de los 50 años de edad (Segnan et al., 2010). Los casos de personas con antecedentes familiares o personales con un alto riesgo de desarrollar CCR obligan a seguir diferentes controles que la población de riesgo promedio, por lo general mediante la reducción del intervalo de la vigilancia con colonoscopias.

En EEUU, la colonoscopia es el método principalmente empleado para la detección de CCR en las *poblaciones de riesgo intermedio y alto*.

9.2.1.2. Sigmoidoscopia

La evidencia sugiere que el riesgo de CCR proximal avanzado en individuos con sólo pólipos hiperplásicos en colon distal es comparable al riesgo que presentan las personas

1. INTRODUCCIÓN

sin pólipos distales. La sigmoidoscopia se recomienda cada 5 años en una población de riesgo promedio y se puede realizar sola o combinada con el test de SOH anualmente cada 2 años (Winawer et al., 2006; Segnan et al., 2010; *NCCN Colorectal Cancer Screening, 2015*).

9.2.1.3. *Enema de bario de doble contraste (EBDC)*

Con la prueba de EBDC se detectó una reducción de la mortalidad por CCR del 33%. No es una primera prueba de selección utilizada con frecuencia para el CCCR debido a su rendimiento global, pero se utiliza como un examen complementario de las técnicas endoscópicas (*NCCN Colorectal Cancer Screening, 2015*).

9.2.1.4. *Colonografía TAC (CTC)*

La CTC es una prueba muy aceptada por el paciente pero es un método menos incluido en el cribado. No requiere sedación aunque, como para la colonoscopia convencional, se necesita la preparación del colon y, en el caso de la búsqueda de lesiones, una exploración adicional para realizar biopsias o resección de las mismas. Una de las desventajas descritas es el alto porcentaje de las lesiones extracolónicas detectadas (66%) y, en consecuencia, casi un tercio de los pacientes requieren más pruebas y monitorización, generando un coste adicional inesperado (von Wagner et al., 2012). La Asociación Americana de Gastroenterólogos la recomienda cada 5 años (Binefa et al., 2014).

Según el tamaño de las lesiones, su sensibilidad varía. Las lesiones >10 mm pueden ser identificados por CTC con una precisión similar a la colonoscopia. Las lesiones entre 5 y 9 mm de tamaño se pueden identificar con una precisión aceptable, pero menor que la colonoscopia, y las de <5 mm no se pueden identificar con una precisión aceptable. En cuanto al seguimiento de las patologías identificadas, en las de tamaño >5 mm debe realizarse mediante colonoscopia, y las <5 mm generalmente no la necesitan. El intervalo de actuación recomendado de cada 5 años en el CCR se basa únicamente en los modelos de simulaciones por ordenador. Todos los hallazgos extracolónicos visualizados deben describirse y recomendar un seguimiento adecuado de los mismos. El riesgo de desarrollo de CCR tras la realización de un solo CTC se

1. INTRODUCCIÓN

estima en < 0,14%. La interpretación de la CTC debe llevarse a cabo sólo por aquellos entrenados en ello, según establece la *Americana de Gastroenterología Association* o la *American College of Radiology (ACR) (NCCN Colorectal Cancer Screening, 2015)*.

En conclusión, actualmente no existe un consenso sobre el uso de la CTC como modalidad de cribado primario y está evolucionando en cuanto a sus recomendaciones y frecuencia en los programas según el tamaño del pólipos, lo que conduce a la disminución de la realización de colonoscopias. Sin embargo, los datos disponibles sugieren que si la CTC es negativa o no detecta pólipos, a continuación se repetiría esta prueba en 5 años y, si ésta es positiva o detecta lesiones polipoideas >5 mm, se debe realizar una colonoscopia (Togashi et al., 2014; *NCCN Colorectal Cancer Screening, 2015*).

9.2.2. Análisis de muestras biológicas

9.2.2.1. Test de Sangre Oculta en Heces (SOH)

En cuanto al test de SOH, los estudios demuestran una reducción en la mortalidad por CCR entre el 15% y el 33%, principalmente debido a la mayor proporción de los diagnósticos en fase inicial. Asimismo, se ha confirmado también una disminución de la incidencia de lesiones preneoplásicas, adenomas, habiéndose observado que la mayor reducción ocurre cuando este test se realiza anualmente (33%) vs. bianual (15%- 21%) (Imperiale, 2012; Shaukat et al., 2013; *NCCN Colorectal Cancer Screening, 2015*). Una de las principales desventajas es su alta tasa de resultados falsos positivos y falsos negativos.

El Test de Inmunoquímica Fecal (*FIT*) se basa en el uso de anticuerpos monoclonales o policlonales específicos para la hemoglobina humana. Estas características hacen que sea la prueba elegida en los programas de cribado de Europa (Italia, Francia, Holanda, España y Eslovenia), Japón, Nueva Zelanda y Australia. La prueba del *FIT* ha demostrado en estudios recientes ser más sensible que el test de gSOH (Imperiale, 2012; *NCCN Colorectal Cancer Screening, 2015*). En la Tabla 13 se resumen las principales características de las pruebas diagnósticas de cribado.

I. INTRODUCCIÓN

Tabla 13: Sensibilidad y especificidad de las principales pruebas de screening de CCR
(Binefa et al., 2014).

PRINCIPALES PRUEBAS DE SCREENING DE CCR			
Test	Sensibilidad	Especificidad	Consideraciones
Colonoscopia		90%	Requiere preparación intestinal y sedación Riesgo de importantes complicaciones No bien aceptada por la población
Adenoma ≤5mm	70-79%		
Adenoma 6-9 mm	80-92%		
Adenoma ≥ 10 mm	92-99%		
CCR	92-99%		
Sigmoidoscopia¹		92%	Requiere escasa preparación intestinal No es necesaria la sedación No se detectan lesiones proximales
Adenoma ≤5mm	70-79%		
Adenoma 6-9 mm	80-92%		
Adenoma ≥ 10 mm	92-99%		
CCR	90-92%		
gSOH estandar		95-99%	Interacción con la dieta y fármacos 3 muestras
Adenoma ≤5mm	1-5%		
Adenoma 6-9 mm	5-13,7%		
Adenoma ≥ 10 mm	9,9-27,5%		
CCR	92-99%		
gSOH sensitiva		95-99%	Interacción con la dieta y fármacos 3 muestras
Adenoma ≤5mm	5-10%		
Adenoma 6-9 mm	10-26,2%		
Adenoma ≥ 10 mm	17,7-49,4%		
CCR	50-87%		
FIT		92,5-98%	Es necesario refrigerar la muestra
Adenoma ≤5mm	2-7,5%		
Adenoma 6-9 mm	7,5-24%		
Adenoma ≥ 10 mm	16-48%		
CCR	50-87%		

¹Sensibilidad y especificidad sólo para lesiones distales. Base de datos “Evaluating test strategies for colorectal cancer screening: a decision analysis for the US Preventive Services Task Force”. Disponible en: <http://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf08/colocancer/cartzaubtab2.htm>.

(EBDC: Enema de Bario de Doble Contraste; gSOH: Test de guayaco Sangre Oculta en Heces; FIT: Immunochemical fecal occulto blood test).

1. INTRODUCCIÓN

*9.2.2.2. ADN y ARN *fecal**

El conocimiento del genoma ha llevado a la exploración de nuevos métodos para el estudio del CCR con la mayoría de los genes implicados: APC, p53 y KRAS. Además, la hipermetilación de los genes supresores de los promotores es un evento temprano en la carcinogénesis, detectable en la mayoría de los CCR, aunque este fenómeno no es universal. Por lo tanto, el diseño de genética y epigenética de marcadores capaces de dar máxima cobertura en el diagnóstico de esta neoplasia parece una razonable estrategia para su detección precoz.

Estas pruebas moleculares no son invasivas. Sólo el 0,01% de las pruebas de ADN *fecal total* (sADN) es humano ya que, el resto, proviene de la dieta y la flora bacteriana. Además, el ADN del tumor es un pequeño porcentaje de todo el ADN humano y es aún más pequeño en el caso de los AA. Esto implica que las técnicas de detección de marcadores deben exhibir una alta sensibilidad. Las primeras pruebas de ADN que se investigaron fueron las mutaciones en KRAS en pacientes con CCR (Ortiz et al., 2012). Un ensayo que comparó la prueba de ADN con el test de gSOH (Imperiale et al., 2004) obtuvo una sensibilidad en detección de AA del 46% y del 16%, respectivamente. Aunque el gen de APC y TP53 están mutados en la mayoría de los CCR, éstas se distribuyen a través de cientos de posiciones, por lo que, el análisis mutacional no es viable para ensayos en la práctica clínica.

La sensibilidad para la detección del adenoma aumenta con el tamaño de la lesión, aunque las lesiones de pólipos serrados también pueden ser detectadas por estos marcadores de ADN (Lidgard et al., 2013). Al contrario que el test de SOH, en el que una de las limitaciones es su menor sensibilidad para lesiones proximales, al igual que ocurre con la colonoscopia, las pruebas de ADN no se ven afectadas por la ubicación de la neoplasia (Binefa et al., 2014). Su principal desventaja es su elevado coste. La sensibilidad global para la detección de CCR se estima entre el 62% y el 91%. En la actualidad, la prueba de detección de ADN en heces no se considera una modalidad de cribado primario.

Los niveles de expresión de ARN en las heces también pueden ser cuantificados para identificar pacientes con CCR con una sensibilidad aproximada del 87% y una especificidad del 100% (Binefa et al., 2014). Los microRNAs (miRNAs o MIR) son

1. INTRODUCCIÓN

pequeñas moléculas de ARN de 18 a 22 nucleótidos que regulan el gen expresión a nivel post-transcripcional. El CCR presenta un único patrón identificable de la expresión de los genes miARN, que puede ser detectado en las heces para su diagnóstico precoz.

9.2.2.3. *Proteínas en las heces*

Algunos marcadores de proteínas plasmáticas como la albúmina, lactoferrina, calprotectina y la haptoglobina, son detectables en las heces, aunque con una sensibilidad muy baja para los adenomas. Sin embargo, la detección de proteínas derivadas de CCR y AA podría tener un mayor valor discriminante. Se estima una sensibilidad y especificidad del 92%. El piruvato quinasa isoenzima tipo M2 (M2-PK) se sobreexpresa en todas las células proliferantes y es cuantificable en las heces, con posibilidad de poner al individuo bajo sospecha de esta neoplasia maligna (Binefa et al., 2014).

9.2.2.4. *Detección en sangre/plasma de células y/o marcadores tumorales*

La detección en sangre/plasma de las células tumorales podría ser de valor pronóstico, pero no son útiles en el contexto del CCCR. Por otra parte, la presencia de ácidos nucleicos libres de origen tumoral en plasma ha sido documentada. Como una alternativa al análisis de mutación, en la detección de cambios epigenéticos en el plasma se evaluó la hipermetilación del gen que pertenece a una clase de guanosina trifosfatasa, la Septina 9, asociada con el CCR. El análisis de metilación de la Septina 9 (mSept 9) en el plasma encontrado entre el 58% y el 96% de los pacientes con CCR y el 18% de los pacientes con AA, tiene una especificidad del 86% y del 100%, respectivamente, una sensibilidad del 82.1%, un valor predictivo negativo del 99.9% y un valor predictivo positivo del 51 (Davila et al., 2005; Gritzmann et al., 2008; de Vos et al., 2009; Taylor et al., 2010).

En cuanto al *ARN en el plasma*, el transcriptoma de la sangre periférica y plasma proporciona una fuente potencial de diagnóstico de marcadores tumorales como BANK1, BCNP1, CDA, MGC20553 y MS4A1 (Binefa et al., 2014).

1. INTRODUCCIÓN

Sobre las *proteínas en el plasma*, el antígeno carcinoembrionario (CEA) es la proteína más investigada, pero no es útil en el CCCR debido a su baja sensibilidad: entre el 43% y el 69%. Otros antígenos, como CA 19.9, CA 50, CA 72.4, CO 29.11, se han estudiado sin demostrar aceptable rendimiento en el diagnóstico precoz. Entre otras proteínas, las más destacadas para la detección del CCR incluyen el CD26 (sensibilidad del 90% y especificidad del 90%), la alfa-defensina 1 (sensibilidad del 69% y especificidad del 100%), el antígeno específico del cáncer de colon, CCSA-3 y CCSA-4, (sensibilidad del 100% y especificidad 96%; para la detección de los AA la sensibilidad es de 78%), CCSA-2 (sensibilidad del 89% y especificidad del 84% para el CCR; para los AA la sensibilidad es del 20%); y TIMP-1 (sensibilidad del 60% y especificidad del 98%) (Binefa et al., 2014).

Los Linfocitos CD24 circulantes también tienen la posibilidad de detectar lesiones displásicas de AA y el CCR. Otra área de investigación es la identificación de autoanticuerpos asociados a tumores como marcadores de CCR: p53, p62, topoisomerasa II-alfa, histona deacetilasa 3 y 5, ubiquitina carboxihidrolasa L3 (UCH-L3), tirosinasa, tropomiosina y ciclina B1 (Kobold et al., 2010). Estos marcadores están ausentes en los individuos sanos y sugieren una vía prometedora para investigación (Binefa et al., 2014).

9.2.2.5. Detección urinaria de marcadores tumorales

La detección de la hipermetilación del gen de la vicentina en muestras de orina fue asociada significativamente con el CCR. La utilización de SELDI-TOF y las plataformas de MALDI-TOF MS para identificar los perfiles de proteínas en la orina de pacientes con CCR han sido evaluadas con una sensibilidad del 78% y una especificidad del 87% (Ward et al., 2008).

En el Apéndice 3 se muestran a modo esquemático las ventajas y desventajas de las pruebas acreditadas de CCCR.

1. INTRODUCCIÓN

9.3. MODALIDADES DE CRIBADO DE CCR (CCCR)

El objetivo de un programa de CCCR es reducir la mortalidad por esta neoplasia a través de la prevención y la detección temprana. Así la clasificación de los individuos con riesgo promedio puede reducir la mortalidad por CCR mediante la detección del mismo en una etapa temprana y curable así como a través de la detección y eliminación de pólipos colónicos (adenomas) (Shoen et al., 2012; Nishihara et al., 2013). Es importante detectar la población de riesgo bajo, intermedio y alto para adaptar dichos programas.

9.3.1. CCCR en la población promedio de EEUU

En el CCCR estadounidense se ha aprobado el análisis de ADN como una modalidad primaria de detección del CCR (Imperiale et al., 2014). Aunque, en este momento, hay pocos datos disponibles para determinar un intervalo exacto aceptado para la detección.

Entre las modalidades de detección en EEUU se establecen las siguientes:

CCCR estándar en EEUU

- ***Detección de pólipos adenomatosos y CCR:***
 - La colonoscopia cada 10 años
 - La sigmoidoscopia flexible cada 5 años
 - Colonografía por TAC (CTC) cada 5 años
- ***Detección principalmente de CCR:***
 - Cribado basado en las heces
 - gSOH anualmente
 - *FIT* anualmente
 - Prueba de ADN en heces de alta sensibilidad
(el intervalo para screening es incierto)

9.3.2. CCCR en la población promedio de España

Existe suficiente evidencia científica del beneficio de los programas de detección precoz de CCR. Debido a la frecuencia de la enfermedad, la capacidad para identificar grupos de alto riesgo, el crecimiento lento de las lesiones primarias, la mejor supervivencia de los pacientes con lesiones en estadios tempranos y la relativa simplicidad y precisión de las pruebas de detección, el diagnóstico precoz del CCR debe formar parte de la atención médica rutinaria de todos los adultos a partir de los 50 años, especialmente de aquellos con parientes de primer grado con CCR.

En España, para este año 2015, se estima una cobertura a nivel nacional para este grupo de edad de > 50%, como representa la figura 16. La implantación del cribado poblacional de CCR se hará de forma progresiva de manera que en el plazo de 5 años dicha cobertura, se aproxime al 100% (Figura 16) (*Red de Programas de Cribado de Cáncer. Cáncer colorrectal. Red de programas de cribado españoles*). Como establece el INE, con el envejecimiento poblacional, en el año 2014 en España más se estimaban 10 millones de personas entre la edad de 50 y 74 años, habiendo llegado la cobertura del CCCR en más de 2 millones de ellos (MSPS, 2009).

Respecto a la situación actual de este programa en España, ocho CCAA tienen programas en desarrollo con una extensión a toda la población (Cataluña, Comunidad Valenciana, Murcia, Cantabria, País Vasco, Canarias, Castilla y León y La Rioja). Por orden de implantación, en el año 2000 comenzó en Cataluña, siguiéndole en el 2006 la Comunidad Valenciana y Murcia, en el 2008 se sumó Cantabria, en el 2009 el País Vasco y Canarias, y en el 2010 Castilla y León y La Rioja. Cuatro CCAA han iniciado programas piloto (Galicia, Navarra, Aragón y Extremadura) y otras cinco no han iniciado este cribado (Andalucía, Asturias, Baleares, Madrid, y Castilla-La Mancha así como Ceuta y Melilla) (Figura 17).

Las personas no correspondientes a la población promedio que cumplen los criterios de riesgo personal, bajo, intermedio y alto, para desarrollar CCR tendrán garantizado su seguimiento a través de protocolos de actuación específicos. Se garantizará la valoración de riesgo individual incluyendo, si procede, la realización de estudio y

1. INTRODUCCIÓN

consejo genético de las personas que cumplen criterios de riesgo de cáncer familiar o hereditario y en caso de confirmarse, su seguimiento a través de protocolos de actuación específicos. Las personas no correspondientes a la población promedio que cumplen los criterios de riesgo personal, bajo, intermedio y alto, para desarrollar CCR tendrán garantizado su seguimiento a través de protocolos de actuación específicos. Se garantizará la valoración de riesgo individual incluyendo, si procede, la realización de estudio y consejo genético de las personas que cumplen criterios de riesgo de cáncer familiar o hereditario y en caso de confirmarse, su seguimiento a través de protocolos de actuación específicos.

En conclusión, la Sociedad Americana del Cáncer, el *National Cancer Institute*, la *American Gastroenterological Asociation*, la *National Cancer Institute*, el *American Congress of Obstetricians and Gynecologists*, la *American College of Physicians*, la *American College of Radiology (ACR)*, la *Canadian Task Force*, la *U.S. Preventive Services Task Force*, la *Federación Española del Aparato Digestivo (FEAD)* y la *Asociación Española de Cirujanos (AEC)* recomiendan, en general, que el CCCR se debe realizar en el marco de programas organizados de carácter poblacional estándar en hombres y mujeres residentes de ≥ 50 años de edad.

I. INTRODUCCIÓN

Figura 16: CCCR en España en 2014 cobertura poblacional del programa.

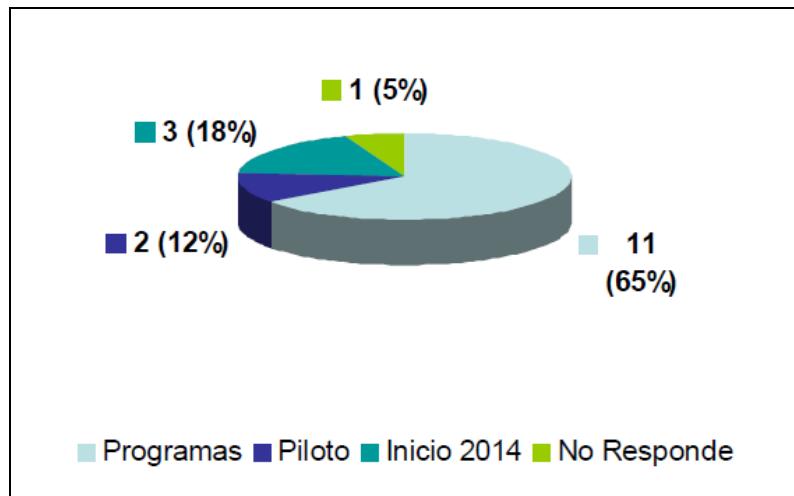
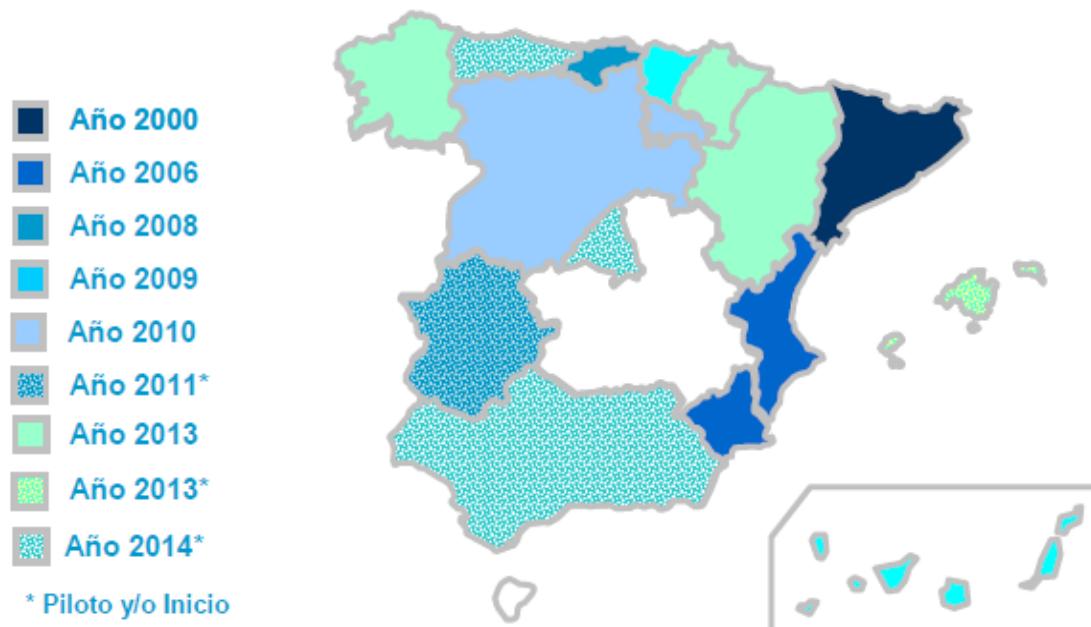


Figura 17: CCCR programas o pilotos implantados progresivamente en España en las CCAA.



1. INTRODUCCIÓN

CCCR estándar en España

- Pruebas de cribado fecales:
 - Test de SOH bianual
 - FIT
 - Pruebas de determinación de ADN fecal
- Pruebas diagnósticas de imagen*
 - Sigmoidoscopia cada 5 años
 - Colonoscopia cada 10 años
 - CTC
 - EBDC
- Test mSept 9

** Si la colonoscopia no está disponible, no es factible, o el paciente no la desea, se acepta el diagnóstico mediante un EBDC, o la combinación de éste y una sigmoidoscopia flexible. Las dos pruebas realizadas conjuntamente pueden proporcionar una evaluación diagnóstica más completa que el EBDC por sí solo. En los casos que el examen colonoscópico no puede alcanzar el ciego, es posible que se necesite de una prueba complementaria que, a su vez, si con el EBDC se identifica una lesión posible, o no permite la visualización adecuada de todo el colon y recto, puede ser necesaria una colonoscopia complementaria.*

9.4. CCCR SEGÚN POBLACIÓN DE RIESGO

Las personas con antecedentes personales o familiares de CCR, se pueden beneficiar del cribado si se someten a pruebas de diagnóstico a temprana edad o cuando aún no se manifiesten los síntomas ni antecedentes de haber padecido la neoplasia. Así pues, cuando se tiene conocimiento de presentar estos antecedentes personales o familiares, las pruebas deben ser efectuadas a menor edad y con mayor frecuencia. En el Apéndice 4 se exponen las normas generales de cribado de CCR y adenomas en los grupos de población de bajo riesgo, riesgo intermedio y alto riesgo.

10. RESUMEN

En esta introducción amplia y rigurosa acerca del estado actual de la prevención, diagnóstico precoz, categorización y pronóstico del CCR, con sus formas actuales de tratamiento, hemos pretendido resaltar los siguientes aspectos relacionados de forma directa o indirecta con los objetivos de este trabajo:

- La frecuencia e impacto sobre la salud de la población y la mortalidad que conlleva el CCR.
- La necesidad de llevar a cabo programas de prevención y diagnóstico precoz en la población de riesgo, estableciendo claramente cuáles son los beneficios y las pautas actuales basadas en los conocimientos demográficos y científicos de que disponemos, con especial mención a los avances en los estudios diagnósticos, genético-moleculares, anatomo-patológicos y de otros factores relacionados con el pronóstico, y el tratamiento.
- La importancia que tiene la puesta en práctica de dichos programas en relación con la prevención, mediante el tratamiento y seguimiento adecuado de las enfermedades premalignas o favorecedoras del desarrollo del CCR, y su diagnóstico precoz, incluso en fase pre-sintomática. este último aspecto tiene una especial relevancia en el ámbito de la atención primaria, donde la realización de las pruebas diagnósticas necesarias en el contexto de la rutina en cualquier paciente de riesgo personal o familiar, o la adecuada exploración del paciente sintomático (rectorragia, cambio no explicable y sostenido del hábito intestinal, o anemia ferropénica sin causa aparente en el paciente de mediana edad, por ejemplo) van a permitir el diagnóstico en un tiempo terapéuticamente útil en un mayor porcentaje de pacientes.

En el presente ya se conocen muchos de los aspectos relacionados con la biología del CCR y se dispone de medios de detección del riesgo de padecerlo en un grupo amplio de personas. También se ha avanzado de forma considerable en cuanto a los programas

1. INTRODUCCIÓN

de prevención, y no digamos de diagnóstico en sus fases más iniciales. Sin embargo, algo todavía se nos escapa y a pesar de tantos conocimientos y esfuerzos, un porcentaje alto de pacientes son diagnosticados en fases avanzadas y no curables con los tratamientos actuales disponibles, a pesar de tanta tecnología y los formidables logros terapéuticos en las modalidades de la cirugía, radioterapia y quimioterapia. A pesar de todo esto, la mortalidad y la morbilidad asociadas a su diagnóstico tardío sigue siendo un reto para los médicos y el sistema de salud.

Es obvio que es más importante prevenir que tratar, pero dado el coste de cualquier programa de prevención, es necesario conocer con la mayor precisión posible la población diana, objeto del estudio, y sus características. Resulta obvio que la prevención de cualquier enfermedad y el tratamiento en sus fases más iniciales, conlleva unos beneficios en términos de salud y un ahorro económico incalculable.

Para valorar el estado actual del CCR en nuestro medio, hemos estudiado retrospectivamente las historias de los pacientes atendidos y operados en el Departamento de Cirugía General y Digestiva del Hospital Universitario Ramón y Cajal en el año 2014, con el fin de conocer todos los aspectos relacionados con la demografía, clínica, demora diagnóstica y métodos de estudio para su categorización final, como mayor indicador pronóstico.

Asimismo, nos pareció de máximo interés comparar el estado actual del CCR con el que era hace más de tres décadas en el mismo medio, y verificar esos cambios demográficos, clínicos, demora diagnóstica y métodos de estudio para su categorización final, si los hubiere. De especial relevancia resultaría conocer el impacto que pudiera tener una mayor educación sanitaria por parte de la población y una mejor atención en términos de medios disponibles y formación de los médicos de atención primaria y especialistas hospitalarios, en relación con el estadio en el que se diagnostica y trata el CCR tanto tiempo después, considerándose, además, de un hospital universitario de nivel III. Para ello, hemos analizado una serie de todos los pacientes con CCR atendidos en el Departamento de Cirugía General y Digestiva del Hospital Universitario Ramón y Cajal en el año 1978.

I. INTRODUCCIÓN

1. JUSTIFICACIÓN

1.1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

1. En España, como en muchos países occidentales, el cáncer es en la actualidad una de las enfermedades de mayor relevancia en términos de salud pública sobre todo por la alta tasa de morbi-mortalidad que genera y su consecuente gasto sanitario. La mayoría de los estudios indican un *aumento de la incidencia* del CCR en las últimas décadas.

2. Se ha constatado la influencia de factores de riesgo genéticos y ambientales en la etiología del CCR en la población general y en la población diana, a los que se debe prestar especial atención en cuanto a la información y divulgación científica para conseguir una mayor concienciación preventiva. La herencia juega un papel mucho mayor en el CCR que en el cualquier otro cáncer del tracto gastrointestinal.

3. Varios estudios coinciden en señalar una serie de asociaciones positivas que presenta el CCR con diversas enfermedades colónicas y extracolónicas, determinando la importancia que supone la etiopatogenia de esta entidad clínica para el diagnóstico en estadios menos avanzados. Es un hecho demostrado que el pronóstico de esta enfermedad está íntimamente ligado a la extensión de la misma en el momento de la realización del primer tratamiento con intento curativo.

4. El conocimiento del conjunto del espectro del CCR en un medio determinado es imprescindible para poder aplicar con criterio y efectividad los programas de prevención y diagnóstico precoz en ese medio.

5. A su vez, el conocimiento de los métodos de estudio actuales, que permiten establecer de forma precisa el grado de extensión de la enfermedad, resultan fundamentales para establecer de forma óptima la indicación y modalidad de los tratamientos neoadyuvante, quirúrgico y adyuvante, así como para realizar un seguimiento convencional o intensivo, de acuerdo al pronóstico.

3. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

6. Desde otra perspectiva, la constatación objetiva de cómo se realiza la rutina en relación a los datos recogidos y el estudio del CCR en un medio hospitalario determinado, en este caso el Hospital Universitario Ramón y Cajal, de Madrid, permite conocer las debilidades y afrontar la introducción de las mejoras necesarias, motivo por el que resulta ineludible la revisión rigurosa de la práctica efectuada en ese medio durante el último año (2014).

7. El Consejo Interterritorial creó el 29 de febrero de 2012 un Grupo de trabajo de desarrollo de cartera básica de servicios del SNS cuyo objetivo es identificar y priorizar las prestaciones. Entre los temas propuestos, uno de los más importantes es desarrollar las actividades necesarias para detectar el CCR en fase pre-sintomática mediante programas de cribado, para garantizar su diagnóstico precoz con pruebas como la SOH y/o estudios endoscópicos.

8. Consideramos que para un hospital de primer nivel, como el Hospital Universitario Ramón y Cajal, de Madrid, que abarca a un núcleo de población muy importante, resulta obligatorio participar en programas como el propuesto en el apartado anterior, lo que hace aún más necesario la realización de este estudio.

1.2. UTILIDAD PRÁCTICA DEL ESTUDIO

1. Promover la mejoría en la prevención, diagnóstico precoz y tratamiento del CCR en un área sanitaria, y poder extrapolarla a otros Centros Asistenciales de características similares.

2. Fortalecer y justificar la realización de estudios genéticos y/o de investigación del CCR en un Hospital Universitario.

3. Conseguir una mejor información clínica poblacional y una mayor concienciación profesional de los factores de riesgo del CCR, que tenga un impacto favorable importante en la salud y en términos de coste-efectividad.

4. Los resultados de este estudio van a permitir conocer los cambios que se hayan

3. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

podido producir en el transcurso de más de tres décadas, en cada una de las variables susceptibles de ser comparadas. Actualizando la historia natural evolutiva del CCR en nuestro medio, podremos establecer un abordaje selectivo para el grupo de la población objeto del estudio en las vertientes preventiva, diagnóstica y terapéutica.

5. El interés final de este estudio viene determinado por conocer si en los últimos años se ha logrado cambiar la tendencia y los pacientes son atendidos en estadios más precoces, a tenor de la educación sanitaria de la población y de los conocimientos de los profesionales en los centros de Atención Primaria. Esto se traduciría en un mayor porcentaje de curación, en relación directa con el estadio tumoral, y una reducción considerable de los gastos sanitarios.

2. HIPÓTESIS

Considerando los cambios socio-culturales, ambientales y los avances científicos que han podido tener lugar durante más de treinta años en una misma área poblacional y de asistencia sanitaria, se pretende demostrar si en el CCR:

1. Ha habido cambios en relación con la edad, sexo, factores etiológicos genéticos y ambientales, enfermedades asociadas al mismo, antecedentes personales y familiares, espectro clínico, localización de los tumores, tiempo transcurrido desde la aparición de los primeros síntomas hasta el diagnóstico y la extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico.
2. Disminuyó la incidencia de cuadros clínicos que indican enfermedad localmente avanzada, como son la obstrucción y la perforación.
3. El hallazgo casual en pacientes asintomáticos, gracias a los programas de cribado, ha permitido el diagnóstico más precoz de la enfermedad así como su detección de estadios menos avanzados en el momento del tratamiento que en los pacientes de tres décadas atrás.
4. Los esfuerzos educacionales de la población y los cambios asistenciales en los medios sanitarios que se han producido en el periodo de tiempo acotado han permitido mejorar el pronóstico en ese medio.

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO PRIMARIO

Describir las características globales actuales del CCR en ese medio y sus posibles variaciones en dos períodos entre más de tres décadas, y saber si se ha logrado una detección de la enfermedad en estadios menos avanzados.

3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

3.2.1. Determinar la frecuencia de los antecedentes personales y familiares que puedan influir en la aparición del CCR:

CCR esporádico, CCR familiar, CCR hereditario, diagnóstico de otros cánceres del tracto digestivo y otros no digestivos (ginecológicos, fundamentalmente).

3.2.2. Detectar si entre ambos períodos de tiempo existen diferencias en la presentación clínica del CCR:

Primer síntoma, síntoma principal, síntomas acompañantes (especificando la localización tumoral), y tiempo transcurrido desde la aparición del primer síntoma hasta el diagnóstico.

3.2.3. Detectar variaciones en la localización tumoral del CCR entre ambos grupos poblacionales.

3. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio epidemiológico retrospectivo descriptivo de pacientes diagnosticados de CCR e ingresados para su estudio y tratamiento en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Ramón y Cajal (HURYC), de Madrid.

La muestra se divide en dos cohortes comprendidas en dos períodos de tiempo que distan más de tres décadas.

2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

2.1. DEFINICIÓN DE LOS GRUPOS

Se estudian dos grupos de pacientes:

Grupo 1: Periodo actual

La muestra se compone de 185 pacientes adultos (≥ 18 años) ingresados de forma consecutiva en el Hospital Universitario Ramón y Cajal, con diagnóstico anatomo-patológico de CCR tipo adenocarcinoma, en el periodo de tiempo que comprende entre enero de 2014 y febrero 2015.

Grupo 2: Periodo histórico

La muestra se compone de 106 pacientes adultos (≥ 18 años) ingresados de forma consecutiva en el Hospital Universitario Ramón y Cajal, con diagnóstico anatomo-patológico de CCR tipo adenocarcinoma, en el periodo de tiempo que comprende entre septiembre de 1977 y enero de 1979.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

2.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

2.1.1. Criterios de inclusión

- Pacientes adultos (≥ 18 años).
- Pacientes ingresados en el HURYC
- Pacientes intervenidos por el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo debido a sospecha de CCR.
- Pacientes con diagnóstico anatomopatológico de CCR (tipo histológico adenocarcinoma) y con los datos necesarios en la historia clínica para la recogida e inclusión en la base de datos.

2.1.2. Criterios de exclusión

- Los que no cumplen los criterios de inclusión
- Pacientes con carcinoma intramucoso o in-situ
- Pacientes con otro diagnóstico anatomo-patológico distinto de adenocarcinoma
- Pacientes con cáncer de ano

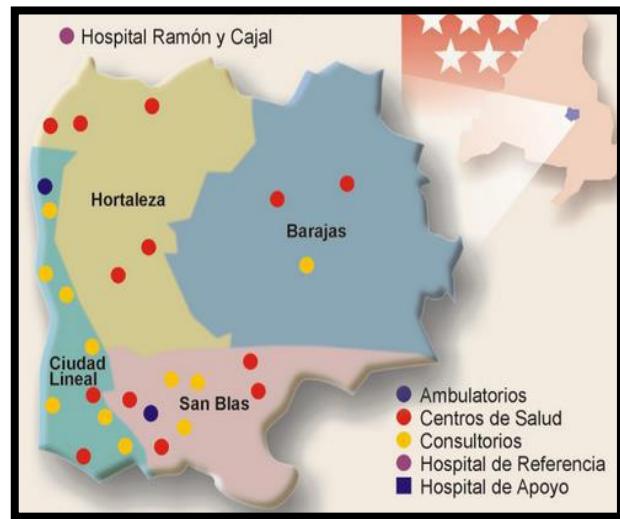
2.3. ÁMBITO DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

El área que atiende el HURYC es en su totalidad un área urbana, que comprende el noreste del municipio de Madrid. Concretamente, son los distritos de *Ciudad Lineal, Hortaleza, Barajas y San Blas*. Constituye un área densamente poblada, con una población censada de *595.060 personas en el año 2012*. Es la mayor población asignada a un centro sanitario en la Comunidad de Madrid. Si esta área de salud fuera una ciudad, sería la sexta de España en población, situándose entre Zaragoza y Málaga. Las características de la población agrupan a un sector de pacientes de predominio

4. MATERIAL Y MÉTODOS

femenino.

En cuanto a *la edad*, al igual que el 65% de la población en la Comunidad de Madrid en enero de 2015 se corresponde con ciudadanos que están entre los 16 y los 65 años de edad. Este porcentaje se mantiene muy similar en los 4 distritos variando entre 63,5% y 65,3%.



Los dispositivos asistenciales de los que dispone este hospital son dos Centros de Especialidades, los de “Pedro González Bueno - San Blas” y “Emigrantes”, y 20 Centros de Salud acreditados.

Los centros de especialidades se encuentran localizados a una distancia razonable de la población a la que atienden. Más del 95% de los pacientes atendidos en ellas pertenecen a nuestra antigua Área de salud.

3. VARIABLES DE REGISTRO

3.1. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS Y HÁBITOS TÓXICOS

3.1.1. Edad

- Variable cuantitativa discreta que se registra como edad en el momento del diagnóstico del CCR, calculada a partir de la fecha de nacimiento y la fecha de ingreso en el HURYC.

3.1.2. Sexo

- Variable cualitativa nominal
- Categorías: hombre / mujer

4. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1.3. Hábito tabáquico

- Variable cualitativa nominal
- Categorías: fumador / no fumador

El estudio no permite su cuantificación

3.1.4. Consumo de alcohol

- Variable cualitativa nominal
- Categorías: sí consumo / no consumo

Sin posibilidad de registrar tipo de bebida (grados de alcohol), ni los mg, ni el tiempo de duración de dicho consumo.

3.2. VARIABLE ANTECEDENTES PERSONALES

3.2.1. Pólips neoplásicos asociados (adenomas)

- Variable cualitativa nominal
- Categorías: adenomas asociados / no adenomas asociados

Con confirmación de diagnóstico anatomo-patológico.

3.2.2. Colelitiasis o Colecistectomía previa

- Variable cualitativa nominal
- Categorías: colecistectomía previa / no colecistectomía previa

3.2.3. Patología hepática

- Variable cualitativa nominal
- Categorías: hepatopatías / no hepatopatías

4. MATERIAL Y MÉTODOS

3.2.4. Diabetes mellitus tipo 2

- Variable cualitativa nominal
- Categorías: diabetes mellitus tipo 2 / no diabetes mellitus tipo 2

3.2.5. Obesidad (estableciendo IMC ≥ 30 = Obesidad clase 1)

- Variable cualitativa nominal
- Categorías: obeso / no obeso

3.2.6. Síndromes de Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF)

- Variable cualitativa nominal
- Categorías: PAF / no PAF

Con confirmación diagnóstica

3.2.7. Poliposis colónica no familiar

- Variable cualitativa nominal
- Categorías: poliposis múltiple no familiar / no poliposis múltiple no familiar

Con confirmación diagnóstica

3.2.8. Cáncer Colo-rectal Hereditario No Asociado a Poliposis (CCHNP)

- Variable cualitativa nominal
- Categorías: CCHNP / no CCHNP:
 - Lynch I
 - Lynch II

Con confirmación diagnóstica siguiendo los criterios de criterios de *Amsterdam* y/o *Bethesda* (Ver Apéndice 1).

4. MATERIAL Y MÉTODOS

3.2.9. Cáncer Colo-Rectal (CCR) previo

- Variable cualitativa nominal
- Categorías: cáncer CCR previo / no CCR previo

Se excluyen los cánceres sincrónicos o la recidiva anastomótica, recidiva locorregional, y la carcinomatosis peritoneal.

3.2.10. Cáncer de mama previo

- Variable cualitativa nominal
- Categorías: cáncer de mama previo / no cáncer de mama previo

3.2.11. Otros cánceres previos

- Variable cualitativa nominal
- Categorías: otros cánceres previos / no otros cánceres previos
Ginecológicos, no ginecológicos.

3.2.12. Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII): Colitis ulcerosa (CU)

- Variable cualitativa nominal
- Categorías: EII (CU) / no EII (CU)

Con confirmación diagnóstica

3.2.13. Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII): Enfermedad de Crohn (EC)

- Variable cualitativa nominal
- Categorías: EII (EC) / no EII (EC)

Con confirmación diagnóstica

4. MATERIAL Y MÉTODOS

3.2.14. Enfermedad Inflamatoria Intestinal (EII): Colitis inespecífica (CI)

- Variable cualitativa nominal
- Categorías: EII (CI) / no EII (CI)

Con confirmación diagnóstica

3.3. VARIABLE ANTECEDENTES FAMILIARES DE CÁNCER

3.3.1. Antecedente familiar de Cáncer Colo-Rectal (CCR)

- Variable cualitativa nominal

Categorías: antecedente familiar con CCR / no antecedente familiar con CCR

3.3.2. Antecedente familiar de otro cáncer digestivo (estómago, hígado, esófago, y cáncer digestivo no especificado)

- Variable cualitativa nominal
- Categorías: si / no

3.3.3. Antecedente familiar de cáncer no-digestivo (mama, útero, otros cánceres no digestivos y cáncer no digestivo no especificado)

- Variable cualitativa nominal
- Categorías: si / no

3.4. VARIABLE LOCALIZACIÓN TUMORAL

3.4.1. Localización tumoral

- Variable cualitativa nominal

4. MATERIAL Y MÉTODOS

- Categorías: si / no
 - A. Categoría CCR de colon derecho:
 - Apéndice
 - Ciego
 - Colon ascendente
 - B. Categoría CCR de colon transverso
 - Ángulo hepático
 - Colon transverso
 - Ángulo esplénico
 - C. Categoría CCR de colon izquierdo
 - Colon descendente
 - Sigma
 - D. Categoría CCR de colon sin especificar
 - E. Categoría CCR de unión recto-sigma
 - F. Cáncer de recto
 - a. Recto superior
 - b. Recto medio
 - c. Recto inferior
 - G. Cáncer de recto sin especificar

3.4.2. Localización tumoral de Cáncer Colo Rectal sincrónico

- Variable cualitativa nominal
- Categorías: si / no

4. MATERIAL Y MÉTODOS

3.5. VARIABLES ANALÍTICAS

MARCADORES TUMORALES: CEA y CA 19-9

- Variable cuantitativa continua
 - a. CEA (categoría medida en ng/ml):
 - * Valores de normalidad en no fumadores: 0-3 ng/ml.
 - * Valores de normalidad en fumadores: 0-5 ng/ml.
 - b. CA 19-9 (categoría medida en UI/ml):
 - * Valores de normalidad: 0-37 UI/ml.

3.6. VARIABLES CLÍNICAS

- Variable cualitativa ordinal
 - a. *Asintomático*: Sospecha y finalmente diagnóstico de CCR sin presentar cuadro sintomático previo.
 - b. *Hallazgo casual*: Sin sospecha y finalmente diagnóstico de CCR sin presentar cuadro sintomático previo del mismo, como consecuencia de la realización de alguna prueba que lo detecta.
 - c. *Primer síntoma*: Definido como el síntoma inicial que refiere el paciente.
 - d. *Síntoma principal*: Definido como el síntoma más destacado.
 - e. *Primer síntoma y síntoma principal más frecuentes según la localización*.

Categorías de síntomas y signos:

- Cambio del hábito intestinal: diarrea, estreñimiento, heces acintadas.
- Hemorragia digestiva baja: rectorragia, hematoquecia, melenas.
- Dolor abdominal: engloba dispepsia o dolores tipo cólicos.
- Obstrucción intestinal aguda: náuseas y vómitos, ausencia de emisión de heces y gases, dolor abdominal.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

- Obstrucción intestinal subaguda: no ausencia completa de emisión de heces y gases.
- Anemia ferropénica: anemia microcítica, VCM < 80 fl, tomando como cifra diagnóstica valor de referencia la hemoglobina en hombres < 13 g/dl y en mujeres <12 g/dl o el hematocrito en hombres < 42% y en mujeres < 37%).
- Otros
 - Síndrome constitucional: anorexia, astenia, pérdida de peso
 - Masa abdominal
 - Síndrome miccional.
 - Meteorismo
 - Tenesmo
 - Síndrome de irritación peritoneal / sepsis

PRESENTACIÓN CLÍNICA SEGÚN LOCALIZACIÓN DEL CCR

- Variable cualitativa nominal

<ul style="list-style-type: none">▪ Categoría <i>primer síntoma</i>:<ul style="list-style-type: none">a. En CCR en colon derechob. En CCR en colon transversoc. En CCR en colon izquierdod. En CCR en sigmae. En Cáncer de recto	<ul style="list-style-type: none">▪ Categoría <i>síntoma principal</i>:<ul style="list-style-type: none">a. En CCR en colon derechob. En CCR en colon transversoc. En CCR en colon izquierdod. En CCR en sigmae. En Cáncer de recto
--	---

4. MATERIAL Y MÉTODOS

3.7. VARIABLES DIAGNÓSTICAS

3.7.1. Primera prueba diagnóstica

- Variables cualitativas nominales
- Categorías: sí / no

Colonoscopia con biopsia
Test SOH
TAC
EBDC

3.7.2. Tiempo hasta el diagnóstico del Cáncer Colo Rectal (CCR) desde la aparición del primer síntoma

- Variable cuantitativa continua
- Tiempo transcurrido desde el primer síntoma de CCR y el diagnóstico anatomopatológico (en días y / o meses)

3.8. VARIABLES TERAPÉUTICAS

3.8.1 Clasificación ASA (ver Apéndice 5)

- Variable cualitativa ordinal

Clasificación de riesgo con cinco categorías (I-V), *The American Society of Anesthesiologists (ASA)* (Higashizawa et al., 2006). Designa el estado preoperatorio de los pacientes según la presencia de determinadas enfermedades y es utilizada de rutina por los anestesiólogos.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

3.8.2. Tratamiento quirúrgico

- Variable cualitativa nominal
 - Categorías: electivo / urgente

3.8.3 Técnica quirúrgica y/o procedimiento paliativo

- Variable cualitativa nominal
 - * Colectomía segmentaria (sí / no)
 - * Colectomía subtotal (sí / no)
 - * Colectomía total (sí / no)
 - * Resección anterior de recto (sí / no)
 - * Proctocolectomía y anastomosis ileo-anal (sí / no)
 - * Hartmann (sí / no)
 - * Amputación abdomino-perineal (sí / no)
 - * Exanteración pélvica (sí / no)
 - * Colostomía (sí / no)
 - * Prótesis autoexpandible (sí / no)

3.8.4. Resecabilidad

- Variable cualitativa nominal
 - Categorías: intento curativo / intento paliativo / no resecable / rehúsa intervención
 - Intento curativo: R0 (no se detectan restos tumorales).
 - Intento paliativo: R1: (restos tumorales microscópicos). R2: (restos tumorales macroscópicos).
 - No resecable: Incluye la realización de laparotomía exploradora y/o la colocación de prótesis autoexpandible.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

- Rehúsa intervención (Paciente / familiar / tutor)

3.8.5. Otros datos del tratamiento

- Variable cualitativa nominal (categoría si / no)

Tratamiento neoadyuvante	Tratamiento adyuvante
* QT	* QT
* RT (Ciclo corto / ciclo largo)	* RT
Ciclo corto: 5 días, 5 Gy	* RT + QT
Ciclo largo: 4 semanas, ≥ 30 Gy	

3.9. VARIABLES ANATOMO-PATOLÓGICAS

3.9.1. Tipo y grado de diferenciación histológico Cáncer Colo Rectal (CCR)

- Variable cuantitativa ordinal

El grado se simplifica como:

- a. *CCR de bajo grado* (G1)
- b. *CCR de grado intermedio* G2)
- c. *CCR de alto grado* (G3 o G4)

3.9.2. Extensión de la enfermedad

- Variable cualitativa ordinal

3.7.1.1. *Clasificación pTNM* (ver Apéndice 2)

3.7.1.2. *Categorización de Dukes y Asler-Coller* (ver Apéndice 2)

3.7.1.3. *Correlación de ambas clasificaciones con el estadio tumoral*
(ver Apéndice 2)

4. MATERIAL Y MÉTODOS

3.9.3 Otros datos anatomo-patológicos

3.9.3.1. Número de ganglios analizados

- Variable cuantitativa discreta que se registra como el número de ganglios analizados por el estudio anatopatológico. Para que éste sea considerado de calidad oncológica óptima, se estima que es necesario examinar un mínimo 12 ganglios del espécimen remitido.

3.9.3.2. Diámetro máximo del tumor (cm.)

- Variable cuantitativa continua de medición en centímetros. De las tres dimensiones hemos recogido la mayor.

3.9.3.3. Distancia de los márgenes tumorales

- Variable cuantitativa continua de medición en centímetros.

4. DESARROLLO DEL ESTUDIO

4.1. BÚSQUEDA DE DATOS HOSPITALARIOS

Para la búsqueda de las historias en los paciente del *Grupo 1 (actual)*, se utilizaron el programa informático “Cajal informes” y la aplicación “Excalibur” de recogida de pacientes en aquellos cuya historia clínica se encontraba digitalizada en el HURYC (pacientes del grupo1, año 2014). La selección de los mismos se realiza a través del campo de registro de fecha de alta (informes de alta) para acotar finalmente el periodo a trece meses, comprendido desde el 1 de enero de 2014 hasta el 9 de febrero de 2015. Los pacientes del *Grupo 2 (histórico)* correspondían así a un periodo de tiempo aproximado, a través de historias clínicas físicas.

4.2. RECOGIDA DE LA BASE DE DATOS

Se procede a realizar el estudio retrospectivo de las historias clínicas de los pacientes recogidos tras la búsqueda digitalizada en el grupo actual, año 2014, y en el Servicio de

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Archivos en el grupo histórico, aplicando los criterios de inclusión y exclusión de pacientes en sendos grupos, y la posterior selección de las variables necesarias para el estudio así como sus distintas categorías.

Todos los datos fueron recogidos y volcados en la base de datos por la autora del estudio.

4.3. RECLUTAMIENTO DE LOS PACIENTES

4.3.1. Grupo 1:

Los pacientes que forman parte del *Grupo 1* ingresaron en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del HURYC de Madrid en un periodo de tiempo comprendido entre enero de 2014 y febrero de 2015, con sospecha diagnóstica de CCR por imagen o biopsia endoscópica según fuesen derivados vía urgencias o electiva, bien desde la propia consulta externa de Cirugía General y del Aparato Digestivo, o por su Médico de Atención Primaria (MAP), o los Servicios de Gastroenterología, Medicina Interna, o cualquier otro del HURYC. Retrospectivamente, fueron incluidos en el estudio tras la intervención quirúrgica y confirmación anatomo-patológica del diagnóstico del tipo histológico de adenocarcinoma colo-rectal. Todos los pacientes cumplían los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión establecidos para el desarrollo del estudio.

4.4.2. Grupo 2:

Los pacientes que forman parte del *Grupo 2* ingresaron en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del HURYC de Madrid en un periodo de tiempo comprendido entre septiembre de 1977 y enero de 1979, con sospecha diagnóstica de CCR por imagen o biopsia endoscópica. Retrospectivamente, fueron incluidos en el estudio tras la intervención quirúrgica y confirmación anatomo-patológica del diagnóstico del tipo histológico de adenocarcinoma colo-rectal. Todos los pacientes cumplían los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión establecidos para el desarrollo del estudio.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En este trabajo, se realiza en primer lugar un análisis descriptivo de las variables a estudio. Para las variables cualitativas se aportan frecuencias relativas y absolutas. Para las variables cuantitativas se estudian la media y desviación estándar (DE) independientemente de su distribución.

A continuación, se han realizado contrastes de hipótesis para evaluar la posible asociación estadística entre las variables objeto de estudio, así como entre las dos cohortes de pacientes. Las pruebas con variables categóricas utilizadas han sido el test de *Chi-cuadrado* o el estadístico exacto de *Fisher*, si la frecuencia esperada en alguna de las casillas era inferior a 5. Cuando la variable en estudio presentaba más de dos categorías, han sido analizadas mediante el test de Chi-cuadrado usando la corrección de *Bonferroni* de los niveles de significación para dar validez a la multiplicidad comparaciones pares entre categorías.

En el caso de las variables numéricas, se ha contrastado la asunción de normalidad para cada grupo por el test de *Kolmogorov-Smirnov* y la asunción de homogeneidad de varianzas mediante la prueba de *Levene*. En caso de no poder asumir normalidad u homocedasticidad, el contraste entre los dos grupos se realizó con el test no paramétrico *U de Mann-Whitney*. Si se pudo asumir normalidad y homocedasticidad, el contraste a realizar fue una *T de Student* para muestras independientes. Cuando la variable en estudio presentaba más de dos categorías, han sido analizadas mediante el test *ANOVA*, si se pudo asumir normalidad y homocedasticidad, o el test de *Kruskal-Wallis*, en caso contrario. Después de encontrar diferencias globales significativas entre categorías, se usó las pruebas de comparación múltiple de *Bonferroni* para hacer la comparativa por pares.

El nivel de significación se ha fijado en 0,05 para todos los contrastes de hipótesis.

Todos los análisis estadísticos fueron realizados usando el software estadístico Stata (StataCorp. 2013. Stata Statistical Software: Release 13. College Station, TX: StataCorp LP).

5. CONSIDERACIONES ÉTICAS

5.1. COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

El protocolo recibió la aprobación del estudio evaluado por el Comité de Ética de Investigación Clínica del HURYC, Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS) de Madrid, el 3 de Julio de 2015.

5.2. CONFIDENCIALIDAD

Todos los pacientes tenían más de 18 años de edad y cumplían los criterios de inclusión y, por ende, los de exclusión. Se ha preservado la confidencialidad de los datos de filiación, medico-quirúrgicos y documentos de las historias clínicas de los pacientes incluyendo un número aleatorio de identificación para los mismos de acuerdo con la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal del (L.O 15/1999).

4. MATERIAL Y MÉTODOS

RESULTADOS

Los resultados del estudio se exponen en 2 bloques: (I) Resultados del Grupo 1 (actual), en relación con las variables estudiadas. (II) Estudio comparativo de las variables compartidas entre los Grupos 1 y 2 (histórico).

I RESULTADOS DEL GRUPO 1

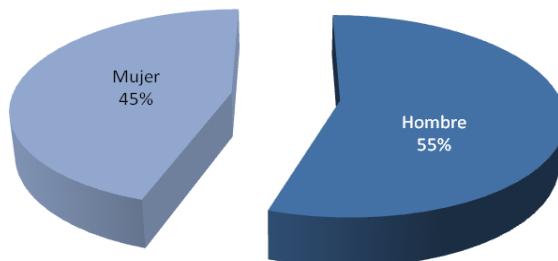
El Grupo 1 está compuesto por una muestra de 185 pacientes con CCR estudiados e ingresados en el Departamento de Cirugía General y Digestiva del Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid, entre el 2 de enero de 2014 y el 9 de febrero de 2015

1. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

1.1. Sexo

De los 185 pacientes 102 (55.1%) son hombres y 83 (44.9%) mujeres, como se observa en la Figura 1.

Figura 1: Distribución de los pacientes por sexo (n=185)



5. RESULTADOS: ESTUDIO DEL GRUPO 1 (ACTUAL)

1.2. Edad

La edad media de los pacientes fue de 71.4 años (IC95% 69.8-73.1). El paciente más joven tiene 41 años y el mayor 96.

1.3. Hábitos tóxicos

En relación al hábito tabáquico, el 25.9% de los pacientes (48/185) son o fueron fumadores (64.6% hombres *vs.* 35.4% mujeres) y el 7% (13/185) son o fueron consumidores de una elevada ingesta de alcohol diaria (84.6% hombres *vs.* 15.4% mujeres). El 8.1% (15/185) confirmaron ambos hábitos (86.7% hombres *vs.* 13.3% mujeres).

2. ANTECEDENTES PERSONALES

Un 71.3% de los pacientes (132/185) tiene antecedentes personales con significación patológica. En este subgrupo, 76 de los 132 pacientes presentan más de un antecedente, según se muestra en la Figura 2. No se reseñó ningún paciente con PAF, EII, ni urétero-sigmoidostomía. El 48.1% presenta pólipos neoplásicos asociados. Un 18.9% de los pacientes (35/185) tiene antecedentes de cáncer previo (CCR, mama, otros ginecológicos, pulmón y otros). El 13.5% tiene antecedentes de colecistectomía o presentaba colelitiasis, el 12.4% DM tipo II y el 9.2% están considerados como obesos (con predominio masculino de este último antecedente con un 64% de los obesos).

En la Tabla 1 se exponen los diferentes antecedentes personales considerados.

5. RESULTADOS: ESTUDIO DEL GRUPO 1 (ACTUAL)

Figura 2: Número de antecedentes personales de los pacientes.

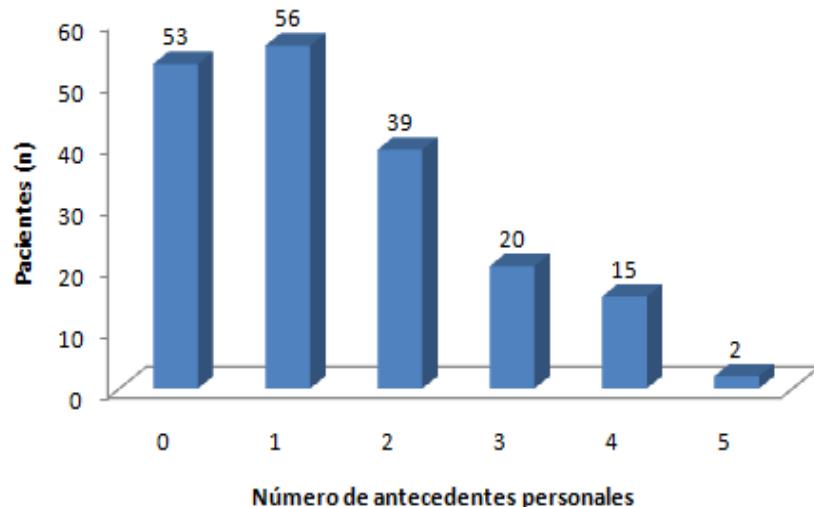


Tabla 1: Antecedentes personales.

Antecedente	Frecuencia (264)	Porcentaje
Pólipos neoplásicos asociados	89	48.1
Colecistectomía	25	13.5
Diabetes Mellitus tipo II	23	12.4
Obesidad	17	9.2
CCR previo	13	7
Otros cánceres previos	9	4.9
Enfermedad hepato-biliar	7	3.8
Cáncer mama previo	6	3.2
Cáncer ginecológico previo	5	2.7
Síndrome de Lynch	3	1.6
Cáncer de pulmón	2	1.1
Poliposis múltiple no familiar	1	0.5
OTROS	64	34.6

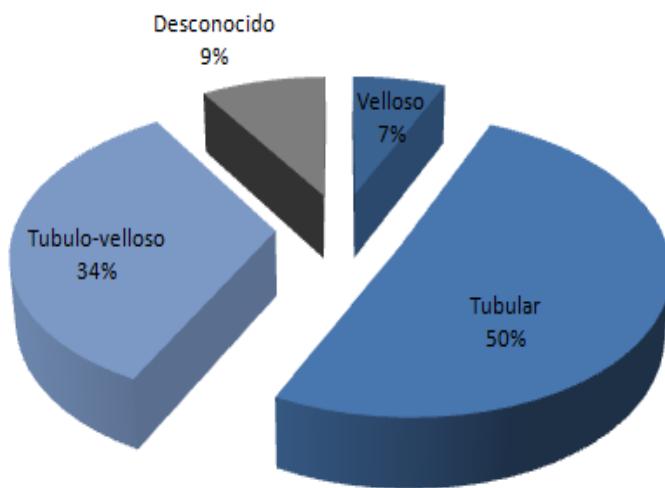
NOTA: “OTROS” Corresponde a cánceres y antecedentes sin clara relación con el CCR.

5. RESULTADOS: ESTUDIO DEL GRUPO 1 (ACTUAL)

De los 89 pacientes con pólipos neoplásicos asociados, destacamos la siguiente información:

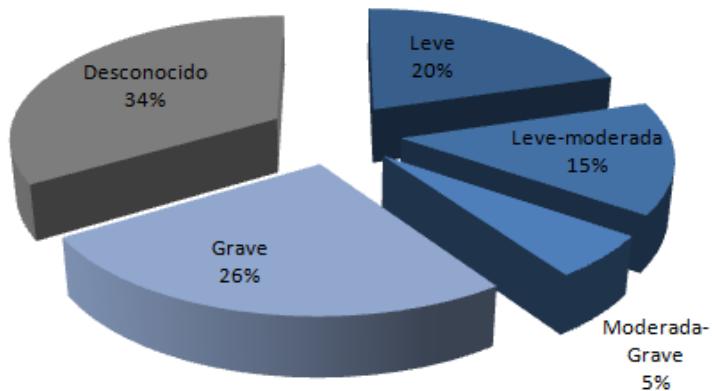
- El 82.0% de los pacientes tenía menos de 10 pólipos, un 15.7% más de 10, y en el 2.2% este dato es desconocido.
- El 67.4% de los pólipos tenían un tamaño menor de 2 cm., un 16.9% mayor de 2 cm., y en el 15.7% este dato es desconocido.
- En relación con la histología predominante, el 50% de los pólipos eran de morfología tubular, el 34% túbulo-velloso, el 7% velloso y en el 9% este dato es desconocido (Figura 3).
- En relación con el grado de displasia, el 20% presentaban displasia leve, el 15% leve-moderada, el 5% moderada-grave, el 26% grave, y en el 34% este dato es desconocido (Figura 4).

Figura 3: Histología de los pólipos de los pacientes con antecedentes de pólipos neoplásicos (n= 89).



5. RESULTADOS: ESTUDIO DEL GRUPO 1 (ACTUAL)

Figura 4: Displasia de los pólipos de los pacientes con antecedentes de pólipos neoplásicos (n= 89).



3. ANTECEDENTES FAMILIARES DE CÁNCER

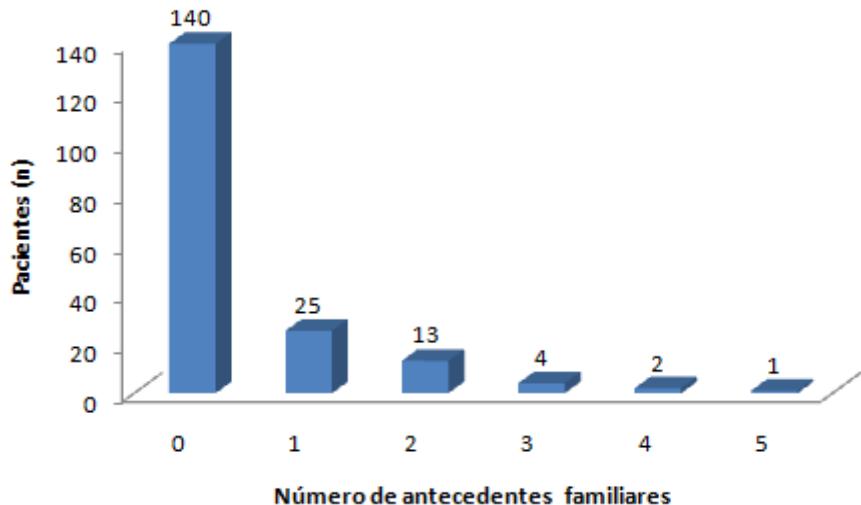
El 24.3% de los pacientes (45/185) tiene antecedentes familiares de cáncer, con un total de 76 antecedentes (Tabla 2). De los 45 pacientes registrados, un 28.9% son hombres y un 22.2% mujeres. Cabe destacar la frecuencia de CCR y cáncer de mama como tumores con riesgo familiar asociado. De los 45 pacientes, 20 tienen más de un familiar con antecedentes de cáncer (Figura 6).

Tabla 2. Antecedentes familiares de cáncer en orden de frecuencia.

Antecedente	Frecuencia (76)	Porcentaje
Cáncer CCR	23	12.4
Cáncer no digestivo no especificado	18	9.7
Cáncer de mama	13	7.0
Cáncer gástrico	7	3.8
Cáncer de pulmón	6	3.2
Cáncer digestivo no especificado	5	2.7
Cáncer de laringe	2	1.1
Cáncer esófago	1	0.5
Cáncer de útero	1	0.5

5. RESULTADOS: ESTUDIO DEL GRUPO 1 (ACTUAL)

Figura 6: Número de antecedentes familiares de los pacientes.



En la Tabla 3 se muestra las frecuencias y porcentaje de hombres y mujeres del conjunto con antecedente familiar de CCR, con predominio en hombres.

Tabla 3. Relación antecedente familiar de CCR y sexo.

Antecedente Familiar / Sexo	Hombre (n= 102)	Mujer (n= 83)
Antecedente fam. de CCR (n=23)	13 (12.7%)	10 (12.0%)

4. LOCALIZACIÓN TUMORAL

En la Tabla 4 se muestran las diferentes localizaciones del CCR y sus frecuencias en los pacientes. Ningún paciente de esta serie presentó CCR en el apéndice. Diez pacientes

5. RESULTADOS: ESTUDIO DEL GRUPO 1 (ACTUAL)

(5.4%) presentaban tumor síncrono en dos localizaciones, de los que 9 son hombres y 1 mujer, representando el 8.8 % de los hombres frente al 1.2% de las mujeres. En la Tabla 5 se muestran las localizaciones de los tumores síncronos.

Tabla 4: Localización de los tumores en orden de frecuencia
(195 tumores en 185 pacientes)

Localización	Frecuencia	Porcentaje
Sigma	43	22.0
Colon ascendente	28	14.3
Ciego	23	11.8
Unión recto-sigma	21	10.8
Recto inferior	18	9.2
Recto superior	17	8.7
Recto medio	16	8.2
Colon transverso	10	5.1
Ángulo esplénico	7	3.6
Ángulo hepático	6	3.1
Colon descendente	6	3.1

Tabla 5: Localizaciones de los tumores síncronos.

Localización 1	Localización 2	Frecuencia
Unión recto-sigma	Recto superior	2
Colon ascendente	Colon transverso	1
Colon ascendente	Colon descendente	2
Ángulo hepático	Unión recto-sigma	1
Colon transverso	Recto superior	1
Sigma	Recto superior	1
Sigma	Recto medio	1
Sigma	Recto inferior	1

4.1. Localización y sexo

Si agrupamos las localizaciones en cinco categorías: colon derecho (ciego y colon ascendente), colon transverso (ángulo hepático, colon transverso y ángulo esplénico), colon izquierdo (colon descendente y sigma), unión recto-sigma (a nivel del promontorio sacro y por encima) y en recto (recto superior, medio e inferior) observamos que la mayor frecuencia corresponde al recto con la unión recto-sigma y la menor al colon transverso, según se detalla a continuación. Tanto en una como en otra localización se da con más frecuencia en hombres que en mujeres, aunque el tamaño muestral sólo permite establecer una tendencia:

- Colon derecho: 26.1% (51/195). De ellos el 58.8% son hombres y el 47.2% mujeres.
- Colon transverso: 11.8% (23/195). De ellos el 60.9 % son hombres y el 39.1% mujeres.
- Colon izquierdo: 25.1% (49/195). De ellos el 53.1% son hombres y el 46.9% mujeres.
- Unión recto-sigma: 10.8% (21/195). De ellos el 66.7% son hombres y el 33.3% mujeres.
- Recto: 26.1% (51/195). De ellos el 53% son hombres y el 47% mujeres.

4.2. Localización y edad

Teniendo en cuenta la edad de los pacientes y las localizaciones agrupadas en colon por un lado y recto con la unión recto-sigma por otro, la mayor frecuencia se produjo en la década de los 70, como corresponde a la edad media de presentación, con un 62.3% de localizaciones en el colon y 37.7% en el recto. Esta tendencia se mantiene en todos los grupos de edad (Tabla 6).

5. RESULTADOS: ESTUDIO DEL GRUPO 1 (ACTUAL)

Tabla 6. Frecuencias de localización en colon y recto según grupos etarios.

Edad / Localización	Total		Colon		Recto/ Recto-sigma	
	n	%	n	%	n	%
40-49 años	9	4,6%	6	66,7%	3	33,3%
50-59 años	27	13,8%	16	59,3%	11	40,7%
60-69 años	33	16,9%	24	72,7%	9	27,3%
70-79 años	77	39,5%	48	62,3%	29	37,7%
80-89 años	46	23,6%	27	58,7%	19	41,3%
90-99 años	3	1,5%	2	66,7%	1	33,3%
Total	195	100%	123	63,1%	72	36,9%

5. MARCADORES TUMORALES

CEA y CA 19-9 PREQUIRÚRGICOS

Sólo 124 de los 185 pacientes tienen registrado el valor del CEA y de ellos, 48 (38.7%) lo tenían elevado. El CA 19-9 fue determinado en 97 pacientes, con resultados elevados en 12 (12.4%). Los valores descriptivos de estas variables se muestran en la Tabla 7. Ambos test fueron realizados en 95 pacientes y en 58 de ellos (61.1%) estaban ambos alterados (Figura 6).

Tabla 7: Estadísticos descriptivos de CEA y CA 19-9.

	n	Media	DE	Mediana	Mínimo	Máximo
CEA	124	20.6	134.7	2.6	0.5	1487.0
CA 19-9	97	6.6	243.3	6.6	1.0	1635.6

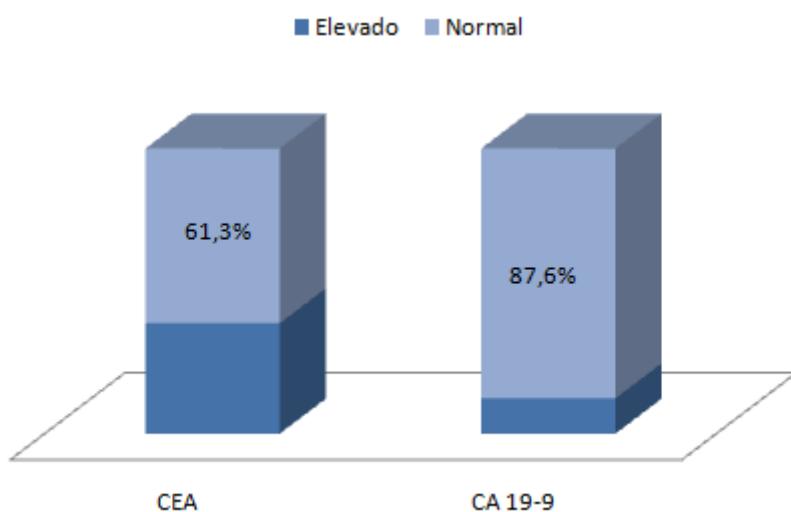
5. RESULTADOS: ESTUDIO DEL GRUPO 1 (ACTUAL)

Representamos cada uno de los valores descriptivos de CEA y CA 19-9 que se encontraron elevados y la determinación de ambos aumentada del conjunto de la serie.

Marcadores Tumorales	CEA (n= 124)	(CEA + CA 19-9) (n= 95)
Pacientes con cifras alteradas	48 (38.7%)	58 (61.1%)

Marcadores Tumorales	CA 19-9 (n= 97)	(CEA + CA 19-9) (n= 95)
Pacientes con cifras alteradas	12 (12.4%)	58 (61.1%)

Figura 6: Porcentaje de los valores de CEA y CA 19-9 normales.



6. PRESENTACIÓN CLÍNICA

De los 185 pacientes, 153 (82.7%) presentaron síntomas, mientras que el 17.3% (32/185) estaban asintomáticos en el momento del diagnóstico. En la Tabla 8 se muestra la relación y frecuencia del primer síntoma del conjunto de la serie que presentó síntomas. En 93 pacientes (60.8% de los pacientes con síntomas) el síntoma principal y el primer síntoma son coincidentes (Tabla 9). La hemorragia visible (rectorragia) y la oculta (causante de anemia ferropénica y la consiguiente astenia) fueron los síntomas más frecuentes. La obstrucción aguda fue el modo de presentación en 3 pacientes y el síntoma principal en 16. Otros síntomas acompañantes se presentan en la Tabla 10, destacando la perforación en 16 (8.6%) de los pacientes.

Tabla 8: Primer síntoma.

Primer síntoma	Frecuencia	Porcentaje
Hemorragia digestiva baja	43	28.1
Astenia (anemia ferropénica)	42	27.4
Cambio hábito intestinal	32	21.0
Dolor	23	15.0
Otros	6	4.0
Hallazgo casual	4	2.6
Obstrucción aguda	3	1.9

Tabla 9: Síntoma principal.

Síntoma principal	Frecuencia	Porcentaje
Hemorragia digestiva baja	60	39.2
Astenia (anemia ferropénica)	34	22.2
Dolor	30	19.6
Obstrucción aguda	16	10.4
Cambio hábito intestinal	9	5.9
Otros	4	2.6

5. RESULTADOS: ESTUDIO DEL GRUPO 1 (ACTUAL)

Tabla 10: Síntomas acompañantes.

Otros síntomas acompañantes	Frecuencia	Porcentaje
Pérdida de peso	29	15.7
Astenia	27	14.6
Perforación	16	8.6
Anorexia	15	8.1
Hemorragia digestiva baja	10	5.4
Obstrucción aguda	8	12.5
Tenesmo	6	9.3

Según la localización del tumor en el tramo del sigma y recto la rectorragia es el primer síntoma y el principal, con la salvedad de que en el recto inferior la sensación de dolor y el tenesmo fueron el síntoma principal. En el colon derecho (ciego y colon ascendente), ángulo hepático y colon transverso, la astenia secundaria a la anemia por hemorragia oculta fue el primer síntoma y el principal, con la salvedad del colon transverso, en el que el síntoma principal fue el dolor, probablemente de origen subocclusivo (Tabla 11).

Tabla 11: Primer síntoma y síntoma principal más frecuente según localización.

Localización	Primer síntoma	Síntoma principal
Sigma	Hemorragia	Hemorragia
Colon ascendente	Astenia y otros	Astenia y otros
Ciego	Astenia y otros	Astenia y otros
Unión recto-sigma	Hemorragia	Hemorragia
Recto inferior	Hemorragia	Dolor/ Tenesmo
Recto superior	Hemorragia	Hemorragia
Recto medio	Hemorragia	Hemorragia
Colon transverso	Astenia y otros	Dolor
Ángulo esplénico	Dolor	Hemorragia
Ángulo hepático	Astenia y otros	Astenia y otros
Colon descendente	Dolor	Astenia y otros

5. RESULTADOS: ESTUDIO DEL GRUPO 1 (ACTUAL)

En 151 de los 153 pacientes que presentaron síntomas, el tiempo transcurrido desde el primer síntoma hasta el diagnóstico fue de 58,8 días de media (DE=82.4), mediana 28 días, mínimo 0 días, máximo 470. En 2 pacientes este dato no es conocido.

7. DIAGNÓSTICO

La colonoscopia con biopsia fue la prueba “gold standard” como primera herramienta diagnóstica en el 77,3% de los pacientes, seguida del test de SOH, TAC y EBDC. En la Tabla 12 se muestran las frecuencias y porcentajes de los diferentes métodos diagnósticos que fueron utilizados en los pacientes a estudio.

Tabla 12: Primera prueba diagnóstica.

Diagnóstico	Frecuencia (185)	Porcentaje (100%)
Colonoscopia	143	77.3
Screening SOH +	21	11.4
TAC	18	9.7
EBDC	3	1.6

Screening SOH+= Cribado con la prueba de Sangre Oculta en Heces; TAC= Tomografía Axial Computerizada; EBDC= Enema de Bario de Doble Contraste.

8. MANEJO TERAPÉUTICO

8.1. CLASIFICACIÓN ASA

En la Tabla 13 se muestran los grados ASA, y observamos que más de la mitad de los pacientes corresponden al grado ASA II.

5. RESULTADOS: ESTUDIO DEL GRUPO 1 (ACTUAL)

Tabla 13: Distribución de los pacientes según el ASA previa a la intervención

ASA	Frecuencia	Porcentaje
I	13	7.0
II	106	57.3
III	48	25.9
IV	1	0.5
Desconocido	17	9.2

8.2. TRATAMIENTO

De los 185 pacientes, 184 (99.5%) han sido sometidos a tratamiento quirúrgico, en 160 de los cuales (86.7%) fue con carácter electivo y 24 (13.0%) requirieron tratamiento quirúrgico urgente. Un paciente no fue intervenido (0.5%) y 5 pacientes (2.7%) necesitaron prótesis auto-expandible previa a la intervención.

8.3. TÉCNICA QUIRÚRGICA

Un 63.6 % de las intervenciones (117/184) fueron mediante laparotomía y en un 25.5% (47/184) laparoscópicas. En 20 pacientes no se especifica este dato. En la Tabla 14 se muestran las distintas estrategias quirúrgicas realizadas en los 184 pacientes. En 16 pacientes se realizó una colostomía definitiva, aunque en 4 (Hartmann) es posible la reconstrucción del tránsito si las condiciones lo permiten y el paciente lo desea.

5. RESULTADOS: ESTUDIO DEL GRUPO 1 (ACTUAL)

Tabla 14. Tipo de cirugía según orden de frecuencia.

Técnica quirúrgica	Frecuencia	Porcentaje
Hemicolectomía derecha	44	23.9
Resección anterior baja	29	15.7
Sigmoidectomía	26	14.1
Colectomía subtotal	17	9.2
Hemicolectomía izquierda	16	8.6
Amputación abdominoperineal	12	6.5
Resección anterior	10	5.4
Resección anterior ultrabaja	8	4.3
Hemicolectomía derecha ampliada	7	3.8
TAMIS	6	3.2
Colectomía total	4	2.2
Hartmann	4	2.2

8.4 RESECANCIAS

El porcentaje de resecabilidad fue del 99.4% (184/185). Como se muestra en la Tabla 15, en la clasificación de Residuo Tumoral, el grado más frecuente fue el R0 con un 80.4%. Un paciente no fue resecable y en 19 pacientes no fue reseñada esta variable.

Tabla 15. Tumoración Residual

RESECANCIAS	Frecuencia	Porcentaje
R0	148	80.4
R1	11	6.0
R2	6	3.2
No consta	20	10.3

R0=intento curativo; R1/R2=intento paliativo

5. RESULTADOS: ESTUDIO DEL GRUPO 1 (ACTUAL)

8.5 OTROS DATOS DEL TRATAMIENTO

Un 20.5% (38/185) de los pacientes ha recibido tratamiento neoadyuvante (pacientes de los 26.1% del total de la serie cuya localización del cáncer fue en recto): 34 radioterapia coincidente con los cánceres en localización recto medio e inferior (10 pacientes ciclo corto y 24 ciclo largo), 29 quimioterapia, y 25 ambas. Un 28.8% (53/184) de los pacientes recibieron tratamiento adyuvante: 44 quimioterapia, 10 radioterapia, y 5 ambas. Cuatro pacientes (2.2%) han recibido finalmente tratamiento paliativo.

En la Tabla 16 se expresa el grado de regresión tumoral y la frecuencia tras la neoadyuvancia, en 24 pacientes en las que se demostró. En 14 pacientes fue escasa o no hubo regresión.

Tabla 16: Grado de regresión tumoral

REGRESIÓN TUMORAL	Frecuencia (n= 38)	Porcentaje (100%)
GRADO 0	1	2.6
GRADO 1	10	26.3
GRADO 2	3	8.0
GRADO 3	10	26.3
No regresión / desoñocido	14	36.8

- GR0: no células tumorales residuales.
- GR1: fibrosis marcada con células tumorales residuales.
- GR2: fibrosis con células tumorales dispersas o agrupadas.
- GR3: escasa fibrosis con abundantes células tumorales.
- GR4: no regresión

Los grados 1, 2 y 3 se consideran como respuestas mayores al 50%.

9. INFORMACIÓN ANATOMO-PATOLÓGICA

9.1. TIPO Y GRADO DE DIFERENCIACIÓN HISTOLÓGICA

El tipo histológico fue adenocarcinoma en el 100% de los casos. El grado de diferenciación más frecuente fue el “bien diferenciado” (G1) con el 43.8 % (81/185) de frecuencia (Tabla 17).

Tabla 17: Grado de diferenciación histológica.

DIFERENCIACIÓN	Frecuencia	Porcentaje
G1	81	43.8
G2	75	40.5
G3 / G4	4	2.2
No filiado	25	13.5

G1=Bien diferenciado. G2=Moderadamente diferenciado. G3/G4=Pobremente diferenciado

9.2. EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD

Se expresa de acuerdo a la clasificación del estadio tumoral TNM, Estadios I a IV, Astler-Coller Modificada y Dukes. En las Tablas 18, 19, 20, 21, 22 y 23 se exponen los resultados de frecuencia de cada subgrupo de acuerdo a los diferentes sistemas de clasificación. En cuanto a los Estadios tumorales de nuestra serie, encontramos que el más frecuente fue el Estadio I con un 35.1%, seguido del II con el 30.3%, el III con el 28.6%, y el menos frecuente el IV con el 5.9%.

5. RESULTADOS: ESTUDIO DEL GRUPO 1 (ACTUAL)

Tabla 18: Clasificación TNM (T)

TNM - T	Frecuencia (185)	Porcentaje (100%)
T1	30	16.2
T2	47	25.4
T3	78	42.2
T4	1	0.5
T4a	19	10.3
T4b	9	4.9
Tx	1	0.5

Tabla 19: Clasificación TNM (N)

TNM - N	Frecuencia (185)	Porcentaje (100%)
N0	120	64.9
N1	5	2.7
N1a	18	9.8
N1b	16	8.6
N1c	2	1.1
N2	1	0.5
N2a	9	4.9
N2b	13	7.0
Nx	1	0.5

Tabla 20: Clasificación TNM (M)

TNM - M	Frecuencia (185)	Porcentaje (100%)
M0	173	93.6
M1a	3	1.6
M1b	8	4.3
Mx	1	0.5

5. RESULTADOS: ESTUDIO DEL GRUPO 1 (ACTUAL)

Tabla 21: Estadios

Estadio	Frecuencia (185)	Porcentaje (100%)
I	63	34.1
IIA	45	24.3
IIB	7	3.8
IIC	5	2.7
IIIA	6	3.2
IIIB	36	19.9
IIIC	11	6.0
IVA	3	1.6
IVB	8	4.3
Desconocido	1	0.5

Tabla 22: Astler & Coller Modificada

ASTLER & COLLER M.	Frecuencia (185)	Porcentaje (100%)
A	30	16.2
B1	33	17.9
B2	43	23.2
B3	14	7.5
C1	10	5.4
C2	29	15.7
C3	14	7.6
D	11	1.1
Desconocido	1	0.5

5. RESULTADOS: ESTUDIO DEL GRUPO 1 (ACTUAL)

Tabla 23: Dukes

DUKES	Frecuencia	Porcentaje
Dukes A	63	34.1
Dukes B	57	30.8
Dukes C	53	28.6
Dukes D	11	5.9
No filiado	1	0.5

DE ACUERDO A LA CLASIFICACIÓN DE DUKES REAGRUPAMOS LOS ESTADIOS EN:

- ENFERMEDAD LOCAL (*EL*) = *DUKES A+B*
(120 pacientes)
- ENFERMEDAD REGIONAL (*ER*) = *DUKES C*
(53 pacientes)
- ENFERMEDAD DISEMINADA (*ED*) = *DUKES D*
(11 pacientes)

NO FILIADO: (1 paciente)

9.2.1. Estadio y sexo

En la Tabla 24 se muestran las frecuencias y porcentajes de hombres y mujeres con diagnóstico de *EL* o *ER/ED* de Dukes.

Tabla 24: Estadios de Dukes y relación con el sexo.

Sexo	Dukes A + B (n= 120)	Dukes C + D (n= 64)
Hombre	64 (53.3)	37 (57.8)
Mujer	56 (46.7)	27 (42.2)

5. RESULTADOS: ESTUDIO DEL GRUPO 1 (ACTUAL)

9.2.2. Estadio y edad

En la Tabla 25 se muestran las frecuencias y los porcentajes de pacientes con diagnóstico de EL y ER/ED de Dukes que se encontraron en los distintos subgrupos etarios. En la década de los 60, el estadio parece más favorable. Sin embargo, la tendencia entre los 40 y los 49 podría ser hacia estadios más avanzados.

Tabla 25: Estadios de Dukes y relación con la edad.

Edad	Dukes A + B (n= 120)	Dukes C + D (n= 64)
40-49 años (n=9)	4 (3.3)	5 (7.8)
50-59 años (n=26)	15 (12.5)	11 (17.2)
60-61 años (n=32)	24 (20.0)	8 (12.5)
70-79 años (n=71)	45 (37.5)	25 (39.1)
80-89 años (n=44)	31 (25.8)	13 (20.3)
90-99 años (n=3)	1 (0.9)	2 (3.1)

9.2.3. Estadio y localización

En la tabla 26 se muestran las frecuencias y los porcentajes de pacientes con diagnóstico de EL y ER/ED de Dukes que se determinaron según la localización del CCR, observando que, aunque las frecuencias son bajas, en colon transverso parece que podría ser más desfavorable.

Tabla 26: Estadios de Dukes y relación con la localización tumoral.

Localización	Dukes A + B (n= 120)	Dukes C + D (n= 64)
Colon derecho	35 (29.2)	18 (28.1)
Colon transverso	4 (3.3)	5 (7.8)
Colon izquierdo	48 (40.0)	24 (37.5)
Recto	33 (27.5)	17 (26.6)

De las 10 localizaciones de tumores sincrónicos:

6 fueron catalogados en EL (1 mujer y 5 hombres) y 4 en ED (los 4 hombres).

5. RESULTADOS: ESTUDIO DEL GRUPO 1 (ACTUAL)

9.2.4. Estadio y antecedente familiar de cáncer

En la Tabla 27 se muestran las frecuencias y los porcentajes de pacientes con diagnóstico de EL y ER/ED de Dukes que se observaron en los pacientes con antecedentes familiares de cáncer, cáncer digestivo y sin antecedente familiar pudiendo ser más favorable el grupo con antecedentes familiares de cáncer digestivo.

Tabla 27: Estadios de Dukes y relación con antecedente familiar de cáncer.

Antecedente familiar	Dukes A + B (n= 120)	Dukes C + D (n= 64)
Cáncer	20 (16.7)	9 (14.1)
Cáncer digestivo	13 (10.8)	2 (3.1)
No antecedente familiar	87 (72.5)	53 (82.8)

9.2.5. Estadio y primer síntoma

En la Tabla 28 se muestran las frecuencias y los porcentajes de pacientes con diagnóstico de EL y ER/ED de Dukes según el primer síntoma más destacado observando que la hemorragia digestiva baja podría resultar más favorable, mientras que el cambio de hábito intestinal parece ser desfavorable. En los subgrupos EL tendremos un total de 90 pacientes de los 153 pacientes sintomáticos (sin contabilizar el paciente que no tiene reseñado el estadio Dukes), y en ER/ED tendremos 62 pacientes en total.

En la categoría de “otros síntomas” se incluyó, como primer síntoma registrado, a aquellos pacientes con: otros síntomas inespecíficos, hallazgo casual y cuadro clínico subocclusivo que presentaron frecuencias muy bajas. De estos, con “otros síntomas inespecíficos” fueron 3 pacientes, tanto en EL como en ER/ED (2.5%); 4 pacientes con “hallazgo casual” 4 presentaron diagnóstico con EL (2.2%); con obstrucción aguda un paciente con EL (0.5%) y 2 pacientes con ER/ED (3.1%).

5. RESULTADOS: ESTUDIO DEL GRUPO 1 (ACTUAL)

Tabla 28: Estadios de Dukes de los pacientes que fueron sintomáticos y relación con el primer síntoma.

Primer síntoma	Dukes A + B (n= 90)	Dukes C + D (n= 62)
Hemorragia digestiva baja	28 (31.1)	14 (22.6)
Astenia (anemia ferropénica)	25 (27.8)	17 (27.4)
Cambio del hábito intestinal	16 (17.8)	16 (25.8)
Dolor	13 (14.4)	10 (16.1)
Otros síntomas	8 (8.9)	5 (8.1)

9.2.6. Estadio y síntoma principal

En la Tabla 29 se muestran las frecuencias y porcentajes de los pacientes con diagnóstico de EL y ER/ED de Dukes según el síntoma principal más destacado y observamos que el dolor parece ser más desfavorable. Al igual que el apartado anterior, para la comparación de estas variables se contabilizaron los 153 pacientes sintomáticos (sin incluir al paciente al que no se le reseñó el estadio Dukes).

Tabla 29: Estadios de Dukes y relación con el síntoma principal.

Síntoma principal	Dukes A + B (n= 90)	Dukes C + D (n= 62)
Hemorragia digestiva baja	40 (44.4)	19 (30.6)
Astenia (anemia ferropénica)	20 (22.2)	14 (22.6)
Dolor	13 (14.4)	17 (27.4)
Obstrucción aguda	9 (10.0)	7 (11.3)
Cambio del hábito	4 (4.4)	5 (8.1)
Otros	4 (4.4)	0 (0.0)

5. RESULTADOS: ESTUDIO DEL GRUPO 1 (ACTUAL)

9.2.7 Estadio y tiempo hasta el diagnóstico

En la Tabla 30 se muestran las frecuencias y porcentajes de los pacientes diagnosticados con EL y ER/ED de Dukes según el tiempo transcurrido desde el primer síntoma hasta el diagnóstico, observando que los pacientes que presentaron síntomas en el periodo comprendido de 1 mes a 1 año obtuvieron un predominio de ER/ED sobre EL. Resulta paradójico el hecho de que en aquellos pacientes que fueron diagnosticados antes de 1 mes, no presentaran un porcentaje más elevado en estadios más favorables. El tiempo desde la aparición del primer síntoma hasta el diagnóstico es conocido en 151 de los 153 pacientes sintomáticos del conjunto de la serie.

Tabla 30: Estadios de Dukes y relación con el tiempo desde el primer síntoma al diagnóstico.

Tiempo del primer síntoma al diagnóstico	Dukes A + B (n= 120)	Dukes C + D (n= 64)
< 1 mes	49 (40.8)	29 (45.3)
1 -12 meses	36 (30.0)	32 (50.0)
> 1 año	3 (2.5)	1 (1.6)
Desconocido	32 (26.7)	2 (3.1)

9.3. OTROS DATOS ANATOMO-PATOLÓGICOS

En cuanto al diámetro máximo del tumor, la media fue de 3.7 cm. (IC95% 1.2-6.2), con un mínimo de 2 cm. y un máximo de 7 cm. En la distancia del tumor al margen más próximo, la media fue de 9.8 cm. (IC95% 1.7-17.8): mínimo 5 cm., máximo 21cm.

Ningún paciente tuvo infiltración tumoral en los márgenes de los rodetes anastomóticos, 2 pacientes (1.1%) tuvieron infiltración tumoral del margen distal, y 1 paciente (0.5 %) infiltración tumoral del margen retroperitoneal.

Un 20.6 % de los pacientes (38/184) tenían invasión metastásica linfática, un 16.3 % (30/184) invasión vascular, y un 4.8 % (9/184) perineural. De media se examinaron 18.7

5. RESULTADOS: ESTUDIO DEL GRUPO 1 (ACTUAL)

ganglios (IC95%: 17.3-20.2), mediana 18, mínimo de 2 y máximo 45.

Un paciente (0.5%) tenía el ganglio apical metastático y en 25 pacientes se estudió el gen K-ras, resultando mutado en 14 y no mutado en 11.

10. TIEMPO MEDIO DESDE EL PRIMER SÍNTOMA HASTA EL DIAGNÓSTICO

En la Tabla 31 se muestra el cálculo del tiempo medio, en meses, desde el primer síntoma hasta el diagnóstico (Tiempo diagnóstico) del conjunto de la serie (2 meses).

Tabla 31: Tiempo medio desde el primer síntoma hasta el diagnóstico.

Tiempo diagnóstico	N (151)	Mínimo 0.0	Máximo 15.7	Media 2.0	DE 2.7

NOTA: Tiempo desde el primer síntoma hasta el diagnóstico es conocido en 151 pacientes de 153 sintomáticos de la muestra.

En la Tablas 32, 33, 34, 35, 36 y 37 se muestran el cálculo del tiempo medio, en meses, desde el primer síntoma hasta el diagnóstico (Tiempo diagnóstico) según la edad, los antecedentes familiares, la localización tumoral, el primer síntoma y el estadio tumoral.

10.1. TIEMPO DIAGNÓSTICO SEGÚN LA EDAD

En la Tabla 32 se muestra el tiempo medio desde el primer síntoma hasta el diagnóstico según la edad, siendo el de mayor intervalo (2.8 meses) en los pacientes mayores de 90 años y el de menor intervalo los en los pacientes de 40 a 49 años (0.7 meses).

5. RESULTADOS: ESTUDIO DEL GRUPO 1 (ACTUAL)

Tabla 32: Tiempo diagnóstico según la edad.

Tiempo diagnóstico y edad	N (151)	Mínimo	Máximo	Media	DE
40-49 años	9	0.0	1.0	0.7	0.3
50-59 años	21	0.0	7.3	2.3	2.3
60-69 años	23	0.0	6.9	2.1	2.0
70-79 años	56	0.0	15.7	2.1	3.6
80-89 años	39	0.0	12.2	1.7	2.3
90-99 años	3	0.1	6.5	2.8	3.3

10.2. TIEMPO DIAGNÓSTICO SEGÚN EL ANTECEDENTE FAMILIAR DE CÁNCER

En la Tabla 33 se muestra el tiempo medio desde el primer síntoma hasta el diagnóstico según el antecedente familiar de cáncer, siendo de mayor intervalo el grupo de pacientes con antecedentes familiares de cáncer globalmente 2.2. Si se fragmenta esta categoría en los dos subgrupos, antecedente familiar de cáncer digestivo y cánceres no-digestivos, este último es el de mayor intervalo (2.7 meses).

Tabla 33: Tiempo diagnóstico según el antecedente familiar de cáncer.

Tiempo diagnóstico y antecedente familiar	N (151)	Mínimo	Máximo	Media	DE
Antecedentes familiares de cáncer	36	0.0	12.2	2.2	3.0
Antecedente familiar de cáncer digestivo	9	0.0	3.3	1.2	1.0
Antecedente familiar de cáncer no digestivo	27	12.2	2.7	2.7	3.6

5. RESULTADOS: ESTUDIO DEL GRUPO 1 (ACTUAL)

10.3. TIEMPO DIAGNÓSTICO SEGÚN LA LOCALIZACIÓN TUMORAL

En la Tabla 34 se muestra el tiempo medio desde el primer síntoma hasta el diagnóstico según la localización tumoral, siendo el de mayor intervalo (3.1 meses) la localización en colon transverso y el de menor el de colon izquierdo (1.6 meses).

Tabla 34: Tiempo diagnóstico según la localización tumoral.

Tiempo diagnóstico y localización tumoral	N (151)	Mínimo	Máximo 15.7	Media 2.0	DE 2.7
Colon derecho	37	0.0	12.2	2.2	2.9
Colon transverso	6	0.7	4.7	3.1	1.6
Colon izquierdo	59	0.0	13.4	1.6	2.6
Recto	39	0.0	12.2	2.0	2.4
Carcinomas sincrónicos	10	0.2	15.7	2.2	4.8

10.4. TIEMPO DIAGNÓSTICO SEGÚN EL PRIMER SÍNTOMA

En la Tabla 35 se muestra el tiempo medio desde el primer síntoma hasta el diagnóstico según la edad, siendo el de mayor intervalo (2.4 meses) los pacientes con primer síntoma cambio del hábito intestinal y el de menor los pacientes con primer síntoma obstrucción intestinal aguda (0.1 meses).

5. RESULTADOS: ESTUDIO DEL GRUPO 1 (ACTUAL)

Tabla 35: Tiempo diagnóstico según el primer síntoma.

Tiempo diagnóstico y Primer síntoma	N (151)	Mínimo	Máximo	Media	DE
Astenia (anemia ferropénica)	41	0.0	12.2	2.2	2.7
Cambio del hábito intestinal	32	0.0	12.2	2.3	2.6
Dolor abdominal	23	0.0	11.3	1.8	2.7
Hallazgo casual	3	0.0	3.8	1.8	1.9
Hemorragia digestiva baja	43	0.0	13.4	1.6	2.4
Obstrucción aguda	3	0.0	0.1	0.1	0.1
Otros	6	0.3	15.7	3.1	6.2

10.5. TIEMPO DIAGNÓSTICO SEGÚN EL ESTADIO TUMORAL

En la Tabla 36 se muestra el tiempo medio desde el primer síntoma hasta el diagnóstico según el estadio tumoral, siendo el de mayor intervalo (2.7 meses) los pacientes con estadio Dukes D y el de menor Dukes A (1.3 meses).

Tabla 36: Tiempo diagnóstico según el estadio tumoral.

Tiempo diagnóstico y Dukes	N (150)	Mínimo	Máximo	Media	DE
Dukes A	39	0.0	1.0	1.3	0.6
Dukes B	49	0.0	1.1	2.6	1.0
Dukes C	51	0.0	0.6	1.7	0.5
Dukes D	11	0.0	1.3	2.7	1.4

Dukes (N= 150 debido a un paciente sin estadiaje reseñado)

5. RESULTADOS: ESTUDIO DEL GRUPO 1 (ACTUAL)

En la Tabla 37 se muestra el tiempo medio desde el primer síntoma hasta el diagnóstico según EL y ER + ED, siendo el de mayor intervalo (2.2 meses) los pacientes con ER + ED y el de menor EL (2.0 meses).

Tabla 37: Tiempo diagnóstico según EL y ER + ED.

Tiempo diagnóstico y EL/ER + ED	N (150)	Mínimo	Máximo	Media	DE
EL	88	0.0	1.1	2.0	0.8
ER + ED	62	0.0	1.0	2.2	0.9

(EL= Dukes A+B; ER+ ED= Dukes C+D)

5. RESULTADOS: ESTUDIO DEL GRUPO 1 (ACTUAL)

II RESULTADOS COMPARATIVOS ENTRE LOS GRUPOS 1 Y 2

Los resultados serán expuestos de forma comparativa entre dos grupos poblacionales de la misma área geográfica separados por más de tres décadas en cada una de las variables que han sido objeto del estudio:

- *Grupo 1 (actual)*, pacientes del periodo comprendido entre enero de 2014 y febrero de 2015 con un tamaño muestral de 185 pacientes diagnosticados de CCR.
- *Grupo 2 (histórico)*, pacientes del periodo comprendido entre septiembre 1977 y enero de 1979, con un tamaño muestral de 106 pacientes diagnosticados de CCR.

1. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

1.1. SEXO

Grupo 1.- De los 185 pacientes, 102 fueron hombres (55.1%) y 83 mujeres (44.9%), como representa la Figura 7.

Grupo 2.- De los 106 pacientes, 58 fueron hombres (54.7%) y 48 mujeres (45.3%), como representa la Figura 8.

5. RESULTADOS: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE GRUPOS 1 Y 2

El estudio comparativo entre ambos grupos mediante el test de *Chi cuadrado* mostró que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ellos en cuanto al sexo de los pacientes ($p= 0.945$).

Figura 7: Distribución de los pacientes por sexo *Grupo 1*. (n= 185)

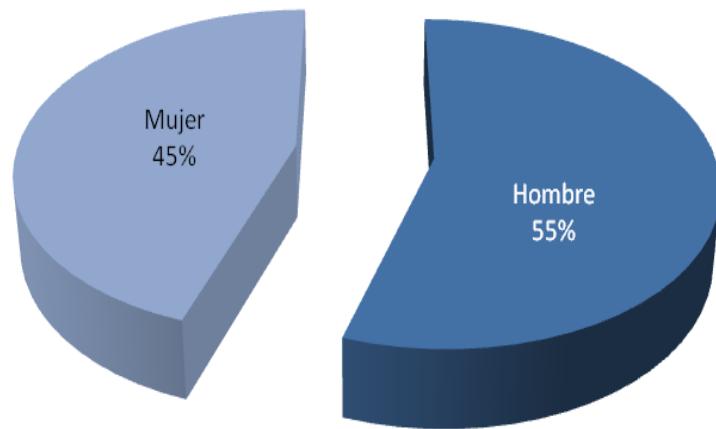
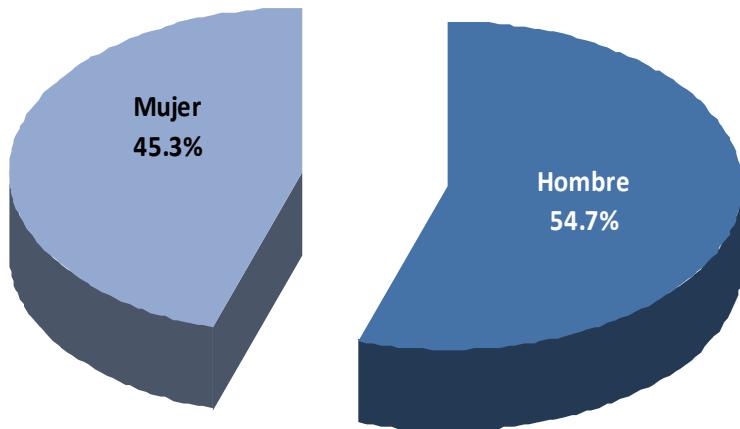


Figura 8: Distribución de los pacientes por sexo *Grupo 2*. (n=106)



5. RESULTADOS: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE GRUPOS 1 Y 2

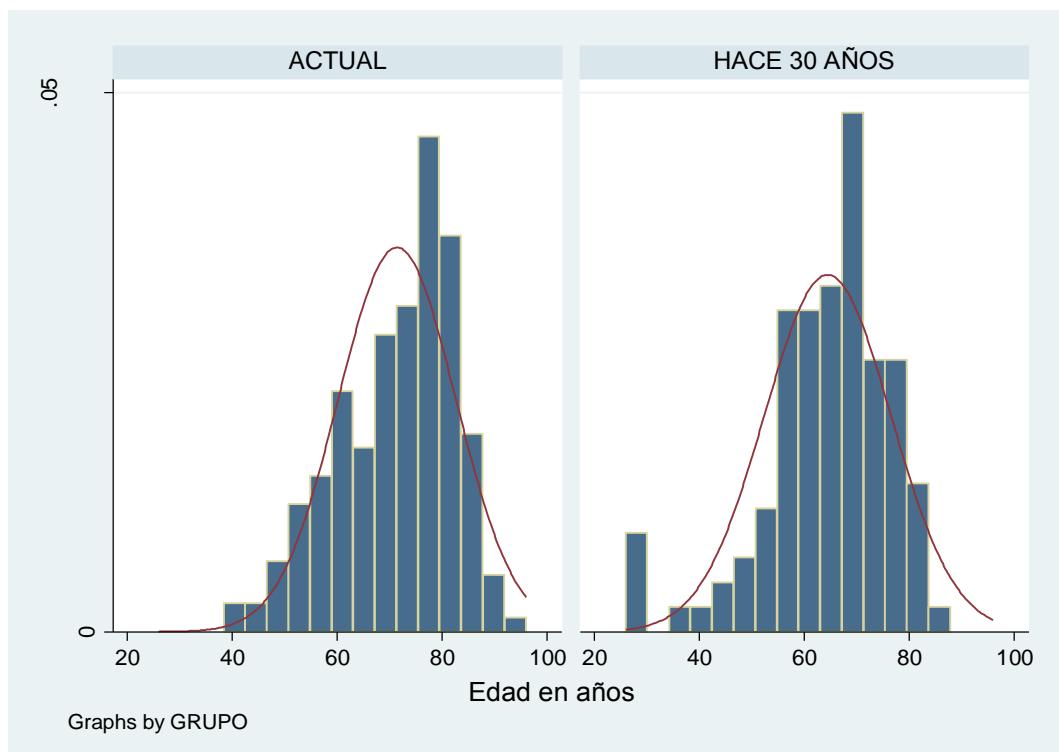
1.2. EDAD

Grupo 1.- La edad media de los pacientes es de 71.4 años (IC95% 69.8-73.1), mediana de 74 años. El paciente más joven tiene 41 años y el mayor 96.

Grupo 2.- La edad media de los pacientes es de 64.5 años (IC95% 63.0-66.7), mediana de 67 años. El paciente más joven tenía 20 años y el mayor 84.

El estudio comparativo entre ambos grupos mediante el test de *t-Student* mostró que existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a la edad media ($p<0.001$). La distribución de esta variable se muestra en el siguiente histograma (Figura 9).

Figura 9: Distribución de los pacientes por edad en ambos grupos.



5. RESULTADOS: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE GRUPOS 1 Y 2

1.2. RELACIÓN EDAD MEDIA Y SEXO

Grupo 1.- La edad media según el sexo fue discretamente mayor para los hombres, 71.9 años (IC95% 69.9-73.9), (DE=10.0), que para las mujeres, 70.7 años (IC95% 68.0-73.5), (DE=12.5).

Grupo 2.- La edad media según el sexo fue discretamente menor para los hombres, 63.5 años (IC95% 60.1-66.9), (DE=12.9), que para las mujeres, 65.5 años (IC95% 62.2-68.8), (DE=11.5).

El estudio comparativo entre ambos grupos mostró que existen diferencias entre la relación edad media y sexo para ambos grupos: hombres ($p<0.001$) y mujeres ($p=0.019$).

2. HÁBITOS TÓXICOS

2.1. HÁBITO TABÁQUICO

Grupo 1.- El 25.9% de los pacientes (48/185) son fumadores.

Grupo 2.- El 21.7% de los pacientes (23/106) son fumadores.

El estudio comparativo entre ambos grupos no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0.417$).

2.2. CONSUMO DE ALCOHOL

Grupo 1.- El 7% (13/185) son consumidores habituales alcohol.

Grupo 2.- El 7,3% (8/106) son consumidores habituales alcohol.

El estudio comparativo entre ambos grupos no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p = 0.869$).

3. ANTECEDENTES PERSONALES

Grupo 1.- Un 48.1% de los pacientes (89/185) tenía antecedentes de pólipos adenomatosos.

Grupo 2.- Un 19.8 de los pacientes (21/106) tenía antecedentes personales de pólipos adenomatosos.

Para la presencia de antecedentes personales de pólipos hubo diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$) entre los grupos, superando el Grupo 1 al Grupo 2.

En la Tabla 38 se compara el número de pacientes con otro tipo de antecedentes personales por categoría entre los dos grupos. El estudio no mostró otras diferencias significativas en cuanto al número de diagnósticos por patología

Tabla 38: Antecedentes personales.

Antecedentes personales	Grupo 1	Grupo 2	p valor
Pólipos adenomatosos	89	21	< 0.001
Enfermedad hepato-biliar	32	11	0.109
Cáncer Colo-Rectal previo	13	2	0.448
Otros cánceres previos	11	3	0.214
Cáncer ginecológico	6	2	0.758
Cáncer ginecológico no filiado	5	3	0.949
CCHNP	3	1	0.964
Colitis ulcerosa	0	1	0.780

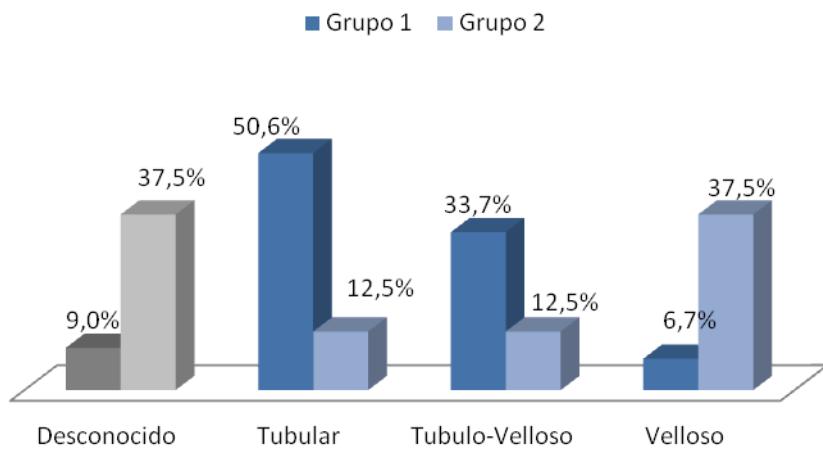
CCHNP= Cáncer de Colon Hereditario No Polipósico; enfermedad Hepato-biliar= hepatopatía y/o colelitiasis

De los 89 pacientes con pólipos adenomatosos asociados, el 82 % (73/89) del *Grupo 1* y el 87.5 % (18/21) del *Grupo 2* tenían un número de menos de 10, y el 15.7 % del *Grupo 1* y el 12.5% del *Grupo 2* tenían más de 10, en ambos casos sin diferencias significativas entre grupos.

5. RESULTADOS: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE GRUPOS 1 Y 2

El estudio comparativo mostró diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la información “tipo histológico” de los pólipos ($p= 0.001$), mayor número de pólipos tubulares en el *Grupo 1* y mayor frecuencia de vellosos en el *Grupo 2* (Figura 10), pero no en cuanto al “grado de displasia” ($p= 0.053$).

Figura 10: Histología de los pólipos de los pacientes con antecedentes de pólipos adenomatosos (n= 89/ n= 21) de ambos grupos.



4. ANTECEDENTES FAMILIARES DE CÁNCER

Grupo 1.- Un 24.3% de los pacientes (45/185) tenía uno o más antecedentes familiares de cáncer.

Grupo 2.- Un 35.8 % de los pacientes (38/106) tenía uno o más antecedentes familiares de cáncer.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a la presencia de antecedentes familiares de cáncer ($p = 0.036$).

5. RESULTADOS: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE GRUPOS 1 Y 2

En cuanto a la comparación del número de antecedentes familiares de cánceres digestivos entre ambos grupos globalmente no se encontraron diferencias estadísticamente significativas y, por ende, tampoco en cada uno de los tipos de antecedentes familiares de cánceres digestivos (Tabla 39).

En cuanto a la comparación del número de antecedentes familiares de cánceres no digestivos entre ambos grupos globalmente no se encontraron diferencias estadísticamente significativas y, por ende, tampoco en cada uno de los tipos de antecedentes familiares de cánceres no digestivos (Tabla 40).

Tabla 39: Antecedentes familiares de cáncer digestivo.

Antecedentes familiares de cáncer digestivo	Grupo 1	Grupo 2	p valor
Cáncer digestivo (total)	36	20	0.902
CCR	23	11	0.599
Cáncer de estómago	7	5	0.937
Cáncer de esófago	1	1	0.736
Cáncer digestivo no especificado	5	3	0.757

Tabla 40: Antecedentes familiares de cáncer no digestivo.

Antecedentes familiares de cáncer no digestivo	Grupo 1	Grupo 2	p valor
Cáncer no digestivo (total)	40	18	0.340
Cáncer de mama	13	5	0.431
Cáncer de útero	1	3	0.275
Cáncer de pulmón	6	2	0.757
Cáncer de laringe	2	2	0.964
Cáncer no digestivo no especificado	18	6	0.225

5. LOCALIZACIÓN TUMORAL

5.1. LOCALIZACIÓN TUMORAL

Grupo 1.- De los 195 tumores, en 72 (36.9%) las localizaciones más frecuentes fueron en recto y unión recto-sigma, y en 43 (22%) en sigma. Como localizaciones menos frecuentes, 6 (3.1%) fueron en ángulo hepático y otras 6 (3.1%) en colon descendente. No se encontraron pacientes con localización en el apéndice.

Grupo 2.- De los 111 tumores, en 55 (49.5%) las localizaciones más frecuentes fueron en recto y unión recto-sigma, y en 23 (20.7%) en sigma. Las localizaciones más infrecuentes fueron 3 en ángulo hepático y otras 3 en colon descendente. Anecdóticamente hubo 1 paciente con cáncer en el apéndice.

El estudio comparativo entre los grupos mostró diferencias estadísticamente significativas en relación con la localización en recto y colon ascendente, siendo superior la localización de recto en el *Grupo 2* ($p= 0.033$) y la localización en colon ascendente en el *Grupo 1* ($p= 0.017$). En la Tabla 41 se muestran los valores observados en las diferentes localizaciones y sus frecuencias en ambos grupos, así como la comparativa porcentual entre los mismos.

En cuanto a la agrupación de las localizaciones tumorales estableciendo los clásicos tramos del tracto digestivo del intestino grueso, en la Tabla 42 y la Figura 11 se muestran los valores observados en las diferentes ubicaciones tumorales, sus frecuencias en ambos grupos, así como la comparativa porcentual entre los mismos con el total de las localizaciones tumorales. Examinadas cada una de las localizaciones de forma individual y utilizando la *corrección de Bonferroni* para la obtención de los p -valores, se observa que la localización de colon derecho es la única significativa ($p= 0.020$).

5. RESULTADOS: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE GRUPOS 1 Y 2

Tabla 41: Localización de los tumores.

Localización	Grupo 1 (n=195)	Grupo 2 (n=111)	p valor
Recto	51 (26.2)	42 (37.8)	0.033
Sigma	43 (22.1)	23 (20.7)	0.786
Colon ascendente	28 (14.4)	6 (5.4)	0.017
Ciego	23 (11.8)	7 (6.3)	0.121
Unión recto-sigma	21 (10.8)	13 (11.7)	0.801
Colon transverso	10 (5.1)	8 (7.2)	0.457
Ángulo esplénico	7 (3.6)	5 (5.0)	0.801**
Ángulo hepático	6 (3.1)	3 (2.7)	0.868**
Colon descendente	6 (3.1)	3 (2.7)	0.868**
Apéndice	0 (0.0)	1 (0.9)	0.775**

NOTA: En este apartado, la "N" para los dos grupos aumenta a 195 y 111 respectivamente debido a la agrupación de las 10 localizaciones adicionales que aportan los pacientes con tumoraciones sincrónicas en el Grupo 1 y las 5 localizaciones de los pacientes con tumoraciones sincrónicas del Grupo 2.

** Test Fisher's exact

Tabla 42: Localización de los tumores.

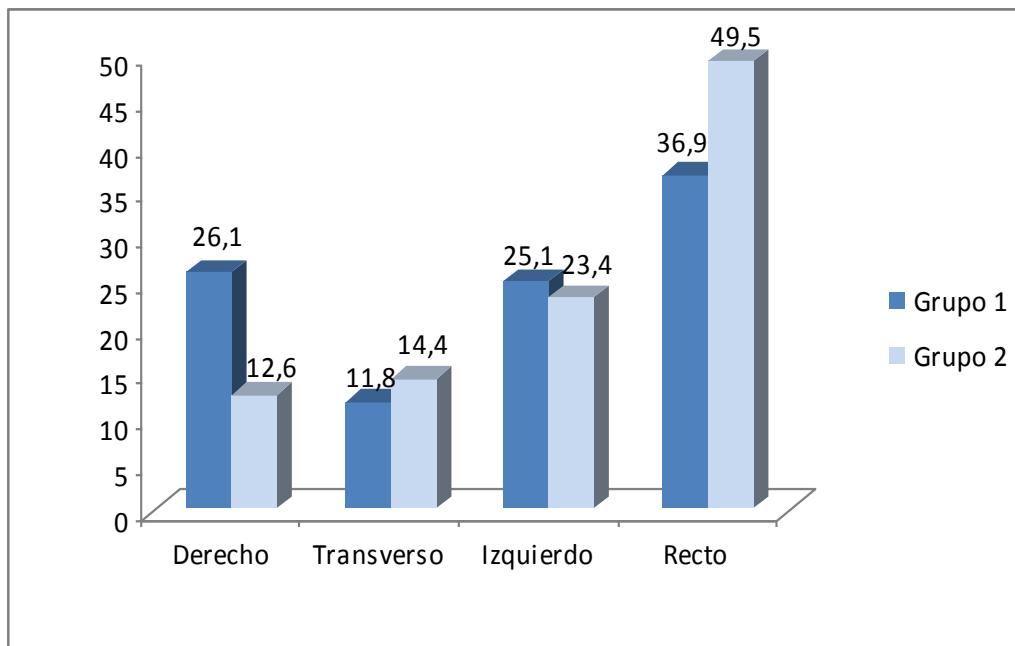
Localización	Grupo 1 (n=195)	Grupo 2 (n=111)	p valor*
Colon derecho	51 (26,2)	14 (12.6)	0.020*
Colon transverso	23 (11.8)	16 (14.4)	0.508*
Colon izquierdo	49 (25.1)	26 (23.4)	0.789*
Recto y unión recto-sigma	72 (36.9)	55 (49.5)	0.093*

NOTA: Colon derecho = Apéndice, ciego y colon ascendente; colon transverso = ángulo hepático, colon transverso y ángulo esplénico; colon izquierdo = colon descendente y sigma; recto = Recto + Unión recto-sigma.

* Corrección de Bonferroni

5. RESULTADOS: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE GRUPOS 1 Y 2

Figura 11: Distribución de las localizaciones tumorales por tramo del tracto de intestino grueso en ambos grupos, *Grupo 1* (n=195) y *Grupo 2* (n=111)



5.2. TUMORES SINCRÓNICOS

Grupo 1.- Diez pacientes de 185 (5.4%), 9 hombres (8.8%) y 1 mujer (1.2%), se presentaron tumor en dos localizaciones.

Grupo 2.- Cinco pacientes de 106 (4.7%), 3 hombres (5.2%) y 2 mujeres (4.2%), presentaron tumor en dos localizaciones.

El estudio comparativo entre ambos grupos no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p = 0.798$).

En la Tabla 43 se muestra la frecuencia y localizaciones de los cánceres sincrónicos de ambos grupos.

5. RESULTADOS: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE GRUPOS 1 Y 2

Tabla 43: Localizaciones de los tumores sincrónicos de ambos grupos.

Localización 1	Localización 2	Frecuencia Grupo 1	Frecuencia Grupo 2
Unión recto-sigma	Recto	2	2
Colon ascendente	Colon descendente	2	0
Colon ascendente	Colon transverso	1	1
Ángulo hepático	Unión recto-sigma	1	0
Colon transverso	Recto	1	0
Sigma	Recto	3	2

5.3. RELACIÓN ENTRE LOCALIZACIÓN Y SEXO

Grupo 1.- La relación hombre / mujer en el colon fue del 1.4/1 (el 75.7 % frente al 71,4%), y en el recto prácticamente similar (24.3 % frente al 28.6 %).

Grupo 2.- La relación hombre / mujer en el colon fue de 1/1 (57.4 % frente al 68 %), y en el recto del 1.6/1 (42.6 % frente al 32 %).

En las siguientes Tablas 44, 45 y 46 se especifican las localizaciones tumorales por sexo.

Tabla 44: Frecuencias de localización según sexo de ambos grupos en recto.

Sexo/ Localización	RECTO Grupo 1 (n= 51)	RECTO Grupo 2 (n= 42)
Hombre	27 (53.0)	26 (62.0)
Mujer	24 (47.0)	16 (38.0)

5. RESULTADOS: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE GRUPOS 1 Y 2

El estudio comparativo de todas las localizaciones por grupo y sexo no mostró diferencias significativas. Sin embargo el estudio comparativo entre ambos grupos de la localización tumoral en colon en hombres, sí mostró diferencias estadísticamente significativas ($p= 0.013$), como muestra la Tabla 45, siendo superior en hombres del *Grupo 1* (75.7%), frente a los hombres del *Grupo 2* (57.4%). Esas diferencias no se establecen en mujeres (Tabla 46).

Tabla 45: Localizaciones de colon y recto en hombres.

Localización	Grupo 1 (n=111)	Grupo 2 (n=61)	p valor
Colon	84 (75.7)	35 (57.4)	0.013
Recto	27 (24.3)	26 (42.6)	

Tabla 46: Localizaciones de colon y recto en mujeres.

Localización	Grupo 1 (n= 84)	Grupo 2 (n=50)	p valor
Colon	60 (71.4)	34 (68.0)	0.675
Recto	24 (28.6)	16 (32.0)	

El estudio comparativo del sexo entre grupos y localización tumoral, obviando los cánceres sincrónicos, mostró diferencias significativas en cuanto a ser hombre y que la localización sea en colon o recto: el cáncer de colon es más frecuente en los hombres del *Grupo 1*, mientras que el de recto es más frecuente en los del *Grupo 2* ($p= 0.002$) (Tabla 47). El estudio no mostró diferencias significativas en mujeres entre ambos grupos (Tabla 48). *NOTA: Sin los cánceres sincrónicos, la “N” total de ambos grupos es la considerada 185 pacientes para el Grupo 1 y 106 pacientes para el Grupo 2.*

5. RESULTADOS: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE GRUPOS 1 Y 2

Tabla 47: Hombres y diagnóstico de cáncer de colon y/o recto.

Localización	Grupo 1 (n=102)	Grupo 2 (n=58)	p valor
Hombres con C. Colon	80 (78.4)	32 (55.2)	0.002
Hombres con C. Recto	22 (21.6)	26 (44.8)	

Tabla 48: Mujeres y diagnóstico de cáncer de colon y/o recto.

Localización	Grupo 1 (n=83)	Grupo 2 (n=48)	p valor
Mujeres con C. Colon	59 (71.1)	33 (68.8)	0.778
Mujeres con C. Recto	24 (28.9)	15 (31.2)	

6. VARIABLES CLÍNICAS

6.1. PRESENTACIÓN CLÍNICA DEL CCR

6.1.1. Primer síntoma

Grupo 1.- De los 185 pacientes, 153 (82.7%) presentaron síntomas previos al diagnóstico de CCR. Por el contrario, un 17.3 % (32/185) se encontraban asintomáticos. La hemorragia fue el primer síntoma más frecuente.

Grupo 2.- De los 106 pacientes, 83 (78.3%) presentaron síntomas previos al diagnóstico de CCR. Por el contrario, un 21.7% (23/106) se encontraban asintomáticos. El cambio del hábito intestinal fue el primer síntoma más frecuente.

En relación a los pacientes sintomáticos, se observa diferencia significativa entre los grupos en cuanto a presentar o no cambio del hábito intestinal como primer síntoma: 20.9 % de los pacientes del *Grupo 1* frente al 38.6 % de los pacientes del *Grupo 2* ($p=0.003$) sin la corrección e incluso con astenia y otros síntomas que sí fueron recogidos en el *Grupo 1* pero no en el *Grupo 2*. En la Tabla 49 se muestra la frecuencia del primer síntoma de los pacientes sintomáticos, así como el análisis comparativo entre los grupos.

5. RESULTADOS: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE GRUPOS 1 Y 2

Tabla 49: Primer síntoma

Primer síntoma	Grupo 1 (n= 153)	Grupo 2 (n= 83)	p valor
Hemorragia digestiva baja	43 (28.1)	28 (33.7)	0.379
Cambio del hábito intestinal	32 (20.9)	32 (38.6)	0.014*
Dolor	23 (15.0)	20 (24.1)	0.085
Obstrucción incompleta	3 (2.0)	3 (3.6)	0.735**
Astenia y otros síntomas	52 (34.0)	0 (0.0)	< 0.001

* Corrección de Bonferroni

** Test Fisher's exact

NOTA: En los pacientes del Grupo 2 no se recogió la astenia (anemia ferropénica), hallazgo casual y otros síntomas que supusieron en el Grupo 1 un número de 52 pacientes del total de los 153 sintomáticos.

6.1.2. Síntoma principal

Grupo 1.- En 185 pacientes, 60 de los 153 que presentaron síntomas (39.2%), la hemorragia digestiva baja fue el síntoma principal más frecuente.

Grupo 2.- En 106 pacientes, 36 de los 83 que presentaron síntomas (43.4%), la hemorragia digestiva baja fue el síntoma principal más frecuente.

En el estudio comparativo entre ambos grupos la única diferencia significativa ($p<0.001$) estuvo en relación con el cambio del hábito intestinal, superior en el *Grupo 2* (Tabla 50).

5. RESULTADOS: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE GRUPOS 1 Y 2

Tabla 50: Síntoma principal.

Síntoma principal	Grupo 1 (n=115)	Grupo 2 (n=83)	p valor
Hemorragia digestiva baja	60 (52.2)	36 (43.4)	0.221
Dolor	30 (26.1)	18 (21.7)	0.476
Obstrucción incompleta	16 (13.9)	5 (6.0)	0.075
Cambio hábito intestinal	9 (7.8)	24 (28.9)	< 0.001

NOTA: En los pacientes del Grupo 2 no se recogió la astenia (anemia ferropénica) y otros síntomas que en el Grupo 1 pacientes se reflejan en 38 pacientes del total de los 153 sintomáticos. Por lo tanto en el estudio comparativo la “n” del Grupo 1 será 115.

6.1.3. Otros síntomas asociados

El estudio comparativo entre grupos mostró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la presencia de Síndrome constitucional (astenia, anorexia, pérdida de peso), cambio de hábito intestinal y dolor, más frecuentes en el *Grupo 2*, mientras que la perforación sólo estuvo presente en el *Grupo 1* (Tabla 51).

Tabla 51: Diferencias entre ambos grupos en cuanto a la prevalencia de los síntomas asociados.

Otros síntomas asociados	Grupo 1	Grupo 2	p valor
Pérdida de peso	29 (15.7)	41 (38.7)	< 0.001
Astenia	27 (14.6)	25 (23.6)	0.054
Perforación	16 (8.6)	0 (0.0)	0.002
Anorexia	15 (8.1)	17 (16.0)	0.037
Hemorragia digestiva baja	10 (5.4)	6 (5.7)	0.927
Cambio hábito intestinal	2 (1.1)	22 (20.8)	< 0.001
Dolor	1 (0.5)	12 (11.3)	< 0.001

7. DIAGNÓSTICO

Grupo 1.- En 143 pacientes de los 185 (77.3%) se obtuvo el diagnóstico de CCR a través de la colonoscopia con biopsia como primera prueba, seguido a distancia por otros métodos.

Grupo 2.- En 69 pacientes de los 106 (65.1%) se obtuvo el diagnóstico de CCR a través del test de SOH+ y posterior colonoscopia con biopsia como primera prueba, seguido a distancia por otros métodos (en aquella época no se disponía de TAC).

El estudio comparativo entre grupos pone en evidencia esta diferencia significativa del primer medio diagnóstico entre una y otra época (Tabla 52), que gráficamente se representa en la Figura 12.

Tabla 52: Pruebas diagnósticas para ambos grupos

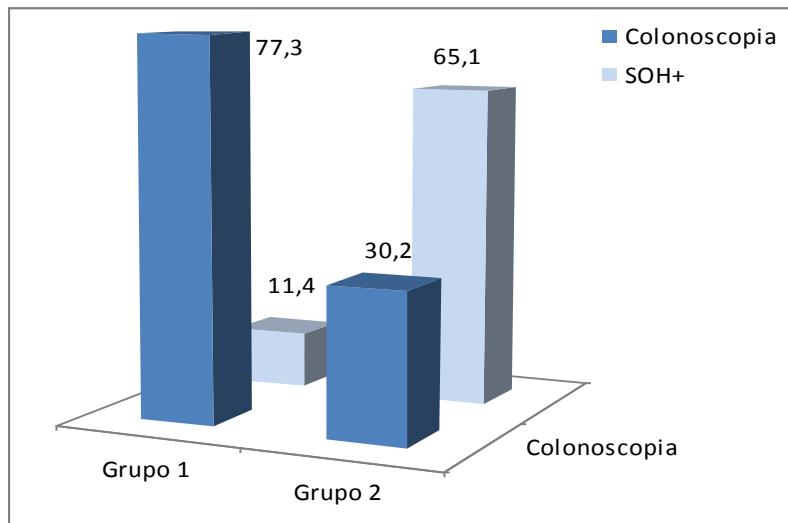
Diagnóstico	Grupo 1 (n=185)	Grupo 2 (n=106)	p valor
Screening SOH +	21 (11.4)	69 (65.1)	< 0.001
TAC	18 (9.7)	0 (0.0)	0.001
EBDC	3 (1.6)	5 (4.7)	0.237**
Colonoscopia (Biopsia)	143 (77.3)	32 (30.2)	< 0.001

Screening SOH+= Cribado con la prueba de Sangre Oculta en Heces; TAC= Tomografía Axial Computerizada; EBDC= Enema de Bario de Doble Contraste

** *Test Fisher's exact*

5. RESULTADOS: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE GRUPOS 1 Y 2

Figura 12: Porcentajes de la realización de primera prueba diagnóstica más frecuentes



8. TIEMPO DESDE LA APARICIÓN DEL PRIMER SÍNTOMA HASTA EL DIAGNÓSTICO

8.1. EN EL CONJUNTO DE LA SERIE DE AMBOS GRUPOS

Grupo 1.- Este dato es conocido en 151 de los 153 pacientes que presentaron síntomas. El tiempo transcurrido desde el primer síntoma hasta el diagnóstico fue de 2 meses (58.8 días) de media (DE=82.4).

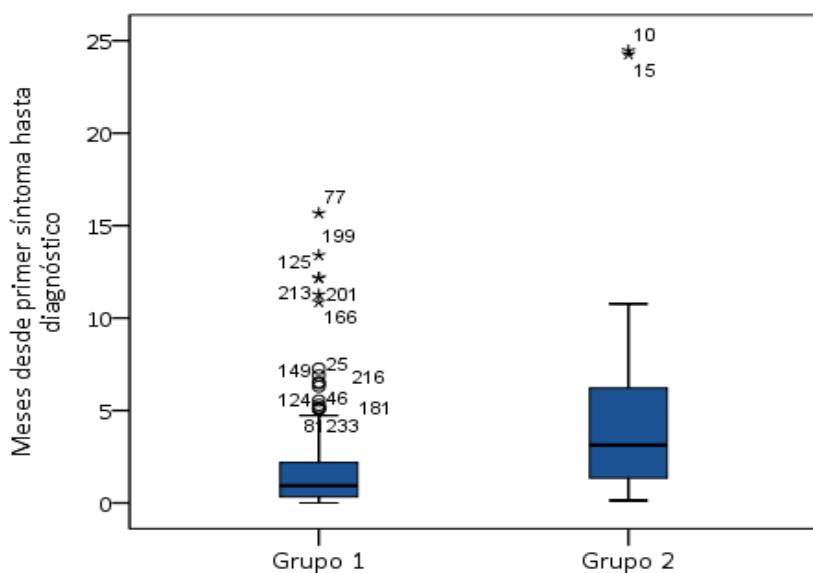
Grupo 2.- Este dato es conocido en tan solo 22 pacientes de los 83 que presentaron síntomas. El tiempo transcurrido desde el primer síntoma hasta el diagnóstico fue de 6.5 meses (195 días) de media (DE=208.1).

El estudio comparativo entre ambos grupos mediante el test *U de Mann-Whitney* mostró diferencias estadísticamente significativas entre ellos, siendo mayor este tiempo en el *Grupo 2* respecto al *Grupo 1*.

5. RESULTADOS: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE GRUPOS 1 Y 2

En la Figura 13 se representa el tiempo desde el primer síntoma hasta el diagnóstico de CCR en ambos grupos, pero no es extrapolable debido a que entre ambos grupos existe una importante diferencia entre tamaños muestrales (*Grupo 1* con 151 pacientes en los que se conoce este dato *vs.* *Grupo 2* con tan sólo 22 pacientes). Por lo tanto el estudio comparativo en los siguientes apartados con las distintas variables se hará de forma descriptiva.

Figura 13: Tiempo medio desde el primer síntoma hasta el diagnóstico de CCR en ambos grupos.



8.2. SEGÚN LOS ANTECEDENTES FAMILIARES EN AMBOS GRUPOS

Grupo 1.- El tiempo medio transcurrido desde el primer síntoma hasta el diagnóstico fue mayor para los pacientes con antecedentes familiares de cáncer, media 2.7 meses y menor para el grupo de pacientes con antecedentes familiares de tumores digestivos, media 1.2 meses. Este dato es conocido en 35 pacientes de los 45 con antecedentes familiares reseñados (Tabla 53).

Grupo 2.- El tiempo medio transcurrido desde el primer síntoma hasta el diagnóstico fue mayor para los pacientes con antecedentes familiares de cáncer, media 7.4 meses, y todavía más para el grupo de antecedentes familiares de tumores digestivos, media 9 meses. Este dato es conocido en 22 pacientes de los 42 con antecedentes familiares reseñados (Tabla 53).

5. RESULTADOS: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE GRUPOS 1 Y 2

Tabla 53: Tiempo medio transcurrido desde el primer síntoma hasta el diagnóstico según los antecedentes familiares de cáncer y de cáncer digestivo en meses.

Antecedentes familiares	Grupo 1	Grupo 2
De cáncer	2.7	7.4
De cáncer digestivo	1.2	9.0

NOTA: No es posible el estudio comparativo entre ambos grupos debido a la diferencia entre los distintos tamaños muestrales (Grupo 1 con 151 pacientes en los que se conoce este dato vs. Grupo 2 con tan sólo 22 pacientes). Por lo tanto el estudio comparativo se hará de forma descriptiva.

8.3. SEGÚN LA LOCALIZACIÓN TUMORAL EN AMBOS GRUPOS

Grupo 1.- El tiempo medio transcurrido desde el primer síntoma hasta el diagnóstico fue de mayor intervalo para los pacientes con CCR localizado en transverso y derecho, media 3.1 meses y 2.2 meses respectivamente (Tabla 54).

Grupo 2.- El tiempo medio transcurrido desde el primer síntoma hasta el diagnóstico fue de mayor intervalo para los pacientes con CCR localizado en recto y en colon transverso, media 8.3 meses y 6 meses respectivamente (Tabla 54).

Tabla 54: Tiempo medio transcurrido desde el primer síntoma hasta el diagnóstico según la localización tumoral de ambos grupos en meses.

Localización tumoral	Grupo 1	Grupo 2
Colon Derecho	2.2	4.7
Colon Transverso	3.1	6.0
Colon izquierdo	1.6	5.8
Recto	2.0	8.3

NOTA: No es posible el estudio comparativo entre ambos grupos debido a la diferencia entre los distintos tamaños muestrales (Grupo 1 con 151 pacientes en los que se conoce este dato vs. Grupo 2 con tan sólo 22 pacientes). Por lo tanto el estudio comparativo se hará de forma descriptiva.

5. RESULTADOS: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE GRUPOS 1 Y 2

8.4. SEGÚN EL PRIMER SÍNTOMA EN AMBOS GRUPOS

Grupo 1.- El tiempo medio transcurrido desde el primer síntoma hasta el diagnóstico fue mayor para los pacientes con primer síntoma cambio del hábito intestinal, media 2.3 meses (Tabla 55). Este dato es conocido en los 151 de los 153 que se reseñó el primer síntoma.

Grupo 2.- El tiempo medio transcurrido desde el primer síntoma hasta el diagnóstico fue mayor para los pacientes con primer síntoma de hemorragia digestiva baja, media 8.7 meses (Tabla 55).

Tabla 55: Tiempo medio transcurrido desde el primer síntoma hasta el diagnóstico según el primer síntoma de ambos grupos en meses.

Primer síntoma	Grupo 1	Grupo 2
Dolor	1.8	4.0
Cambio del hábito intestinal	2.3	8.6
Hemorragia digestiva baja	1.6	8.7

NOTA: No es posible el estudio comparativo entre ambos grupos debido a la diferencia entre los distintos tamaños muestrales (Grupo 1 con 151 pacientes en los que se conoce este dato vs. Grupo 2 con tan sólo 22 pacientes). Por lo tanto el estudio comparativo se hará de forma descriptiva.

8.5. SEGÚN LA EDAD EN AMBOS GRUPOS

Grupo 1.- El tiempo medio transcurrido desde el primer síntoma hasta el diagnóstico fue mayor para los pacientes mayores de 80 años, media 2.8 meses (Tabla 56). Este dato es conocido en 151 pacientes del conjunto de la serie.

Grupo 2.- El tiempo medio transcurrido desde el primer síntoma hasta el diagnóstico fue mayor para los pacientes a partir de la década de los 50 a 59 años y los mayores de 80 (Tabla 56).

5. RESULTADOS: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE GRUPOS 1 Y 2

Tabla 56: Tiempo medio transcurrido desde el primer síntoma hasta el diagnóstico según la edad de ambos grupos en meses.

Grupos etarios	Grupo 1	Grupo 2
≤ 49 años	0.7	3.9
50-59 años	2.3	7.0
60-69 años	2.1	6.0
70-79 años	2.1	6.0
≥ 80 años	2.8	7.0

NOTA: No es posible el estudio comparativo entre ambos grupos debido a la diferencia entre los distintos tamaños muestrales (Grupo 1 con 151 pacientes en los que se conoce este dato vs. Grupo 2 con tan sólo 22 pacientes). Por lo tanto el estudio comparativo se hará de forma descriptiva.

9. DATOS ANATOMO-PATOLÓGICOS

9.1. CLASIFICACIÓN DEL ESTADIO TUMORAL

La extensión de la enfermedad se expresa de acuerdo a la clasificación *Dukes*, al ser la única común en las dos épocas que abarca el estudio. Para las clasificaciones *TNM* (*Tumor Nodes Metastasis*), *MAC* (*Astler & Coller Modificada*) y agrupación por Estadios, muchos de los pacientes del *Grupo 2* no tienen datos, por lo que no es posible realizar un estudio comparativo entre ellos por medio de las mismas.

En la Tabla 50 se exponen los resultados de frecuencia de cada subgrupo de acuerdo a los diferentes estadios de la clasificación en ambos grupos.

Grupo 1.- De los 184 pacientes filiados, 63 (34.1%) se clasificaron como *Dukes A*, siendo el estadio más frecuente de este grupo, mientras que 11 pacientes (5.9%) fueron clasificados como *Dukes D*, siendo el estadio menos frecuente de este grupo (Tabla 57).

Grupo 2.- De los 94 pacientes filiados, 7 (6.6%) se clasificaron como *Dukes A*, siendo

5. RESULTADOS: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE GRUPOS 1 Y 2

el estadio menos frecuente de este grupo, mientras que 32 (30.2%) fueron clasificados como Dukes D, siendo el estadio más frecuente de este grupo. (Tabla 57).

El estudio comparativo entre grupos mediante el test *Chi cuadrado* muestra diferencias significativas en todos los estadios. En cuanto a la distribución del estadio Dukes A en beneficio del *Grupo 1* respecto al *Grupo 2* y del estadio Dukes D en perjuicio del *Grupo 2* respecto al *Grupo 1* ($p<0.001$) (Tabla 57).

Tabla 57: Estadios de Dukes de ambos grupos

DUKES	Grupo 1 (n=185)	Grupo 2 (n=106)	p valor
Dukes A	63 (34.1)	7 (6.6)	< 0.001
Dukes B	57 (30.8)	30 (28.3)	
Dukes C	53 (28.6)	25 (23.6)	
Dukes D	11 (5.9)	32 (30.2)	
No filiado	1 (0.5)	12 (11.3)	

9.2. EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD SEGÚN SEXO Y LOCALIZACIÓN

Si agrupamos los distintos estadios clásicos de Dukes en *Enfermedad Local (EL)*, *Dukes A y B* (Grupo1=120, Grupo 2=37), *Enfermedad Regional (ER)*, *Dukes C* (Grupo1=53, Grupo2 =25), y *Enfermedad Diseminada (ED)*, *Dukes D* (Grupo1=11, Grupo2=32), observamos que en los estadios de ER y ED no hubo diferencias significativas entre hombres y mujeres y colon o recto entre ambos grupos (Tabla 58).

5. RESULTADOS: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE GRUPOS 1 Y 2

Tabla 58: Frecuencia de pacientes con ER o ED en ambos grupos para los hombres y mujeres.

Según sexo	Grupo 1 (n=64)	Grupo 2 (n=64)	p valor
Hombres con cáncer de colon	22 (34.4)	11 (19.3)	0.063
Hombres con cáncer de recto	15 (23.4)	17 (29.8)	0.426
Mujeres con cáncer de colon	17 (26.6)	15 (26.3)	0.975
Mujeres con cáncer de recto	10 (15.6)	14 (24.6)	0.218

9.3. EXTENSIÓN DE LA ENFERMEDAD SEGÚN LA EDAD

9.3.1. En Enfermedad Local

Grupo 1.- No hubo ningún paciente con enfermedad local, ni regional ni diseminada con < 40 años de edad.

Grupo 2.- No hubo ningún paciente con enfermedad local con < 40 años de edad.

El estudio comparativo de ambos grupos mostró que en el *Grupo 1* la EL fue más frecuente a partir de la década de los 70 mientras que en el *Grupo 2* fue entre los 50 y los 69, con diferencias significativas aplicando *la corrección de Bonferroni* (Tabla 59).

En el grupo de ≤ 49 años el test aplicado no tiene validez por el tamaño de la muestra, por lo que aplicando el test de *Fisher's exact* tras la corrección de *Bonferroni* en ese subgrupo etario no se encuentran diferencias estadísticamente significativas.

5. RESULTADOS: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE GRUPOS 1 Y 2

Tabla 59: Frecuencia de pacientes con EL según la edad en ambos grupos.

Según edad	Grupo 1 (n=120)	Grupo 2 (n=37)	p valor
≤ 49 años	4 (3.3)	5 (13.5)	0.271**
50-59 años	15 (12.5)	12 (32.4)	0.025*
60-69 años	24 (20.0)	14 (37.8)	0.011*
70-79 años	45 (37.5)	4 (10.8)	0.011*
≥ 80 años	32 (26.7)	2 (5.4)	0.030*

* Corrección de Bonferroni

** Test Fisher's exact

9.3.2. En Enfermedad Diseminada

Grupo 1.- Las décadas de los 70-79 años fueron los menos favorables. Los pacientes más jóvenes fueron los menos frecuentes en presentar ED.

Grupo 2.- Las décadas 50-59 años y, especialmente, la de los 70-79 años fueron los más favorables.

El estudio comparativo de ambos grupos mostró diferencias significativas entre presentar ED según los rangos de edad establecidos en la década comprendida entre los años 60-69, donde el número de casos de cáncer fue mayor en el *Grupo 2* que en el *Grupo 1*. Los pacientes con 80 años o más presentaron más casos de ED en el Grupo 1 que en el *Grupo 2* (Tabla 60).

Tabla 60: Frecuencia de pacientes con ED según la edad en ambos grupos.

Según edad	Grupo 1 (n=64)	Grupo 2 (n=57)	p valor
≤ 49 años	5 (7.8)	5 (8.8)	0.848
50-59 años	11 (17.2)	8 (14.0)	0.634
60-69 años	8 (12.5)	21 (36.8)	0.010*
70-79 años	25 (39.1)	20 (35.1)	0.651
≥ 80 años	15 (23.4)	3 (5.3)	0.025*

* Corrección de Bonferroni

5. RESULTADOS: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE GRUPOS 1 Y 2

9.4. NÚMERO DE GANGLIOS EXAMINADOS

Grupo 1.- De media se examinaron 18.7 ganglios (IC95%: 17.3-20.2), mínimo 2, máximo 45. Mediana 18.

Grupo 2.- De media se examinaron 12.6 ganglios (IC95%: 8.2-16.9), mínimo 1, máximo 33. Mediana 12.

El estudio comparativo entre grupos mostró diferencias estadísticamente significativas mediante el test *t-Student* entre, con más ganglios examinados en el *Grupo 1* respecto al *Grupo 2* ($p=0.008$).

10. VARIABLES TERAPÉUTICAS

10.1. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Grupo 1.- De los 185 pacientes, a 184 pacientes se les realizó intervención quirúrgica. El porcentaje de operabilidad fue del 99.4 %. De estos que fueron operados, en 160 (87.0 %) el tratamiento fue con carácter electivo y en 24 (13.0 %) urgente. Un paciente no fue intervenido (0.5 %) y 5 pacientes (2.7 %) necesitaron prótesis auto-expandible previa a la intervención.

Grupo 2.- De los 98 de los 106 iniciales de la serie, ya que se excluyen 8 pacientes operados en otros Centros, a 93 se les realizó intervención quirúrgica (94.8 %) y 5 pacientes de los 98 (5.1 %) fueron inoperables.

En cuanto al porcentaje de operabilidad, el estudio comparativo entre grupos no mostró estas diferencias como estadísticamente significativa ($p= 0.792$).

10.2. POSIBILIDADES DE TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Grupo 1.- En 148 de 184 pacientes (80.4%) la cirugía se realizó con intento curativo (R0).

5. RESULTADOS: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE GRUPOS 1 Y 2

Grupo 2. - En 57 de los 98 pacientes (58.2%) se realizó cirugía con intento curativo (R0) y en el 41.8 % fue con intento paliativo.

El estudio comparativo entre ambas series muestra diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en relación con el intento curativo en el *Grupo 1* respecto al 2, y en el intento paliativo en el *Grupo 2* respecto al 1 (Tabla 61).

Tabla 61: Número de pacientes en cada una de las categorías según grupo de estudio.

RESECATILIDAD	Grupo 1 (n=184)	Grupo 2 (n=98)	p valor
R0	148 (80.4)	57 (58.2)	< 0.001
R1 / R2	17 (8.5)	29 (29.6)	
No filiado	19 (10.9)	12 (12.2)	

R0= intento curativo; R1/R2= intento paliativo y no filiado

DISCUSIÓN

El objetivo principal del presente estudio ha sido describir las distintas características epidemiológicas del Cáncer Colo-Rectal en nuestro medio y la variación de las mismas en dos períodos separados más de tres décadas, para conocer si se ha llevado a cabo una mayor *detección precoz* de la enfermedad y, con ello, una mejora en términos generales de salud.

De forma sistemática se han analizado los principales *factores de riesgo de padecer CCR, genéticos y ambientales*, en dos poblaciones de la misma área geográfica pudiendo así establecer comparaciones concretas entre ambas en cuanto a la evolución en el tiempo de las causas que determinan el curso de esta enfermedad.

El interés en señalar las asociaciones positivas que presenta el CCR con otras enfermedades y con los aspectos socio-culturales implicados en el mecanismo patogénico de esta neoplasia que, posiblemente hayan podido presentar variaciones con los años, nos puede permitir establecer la necesidad de ampliar el conocimiento sobre los grupos de riesgo y hacer más selectivos los programas de prevención, “*screening*”, y con ello reducir el porcentaje de pacientes que se diagnostican en estadios tumorales avanzados, lo que determina resultados terapéuticos más desfavorables.

Actualización de la *historia natural evolutiva del CCR en nuestro medio* para estimar un abordaje selectivo en el conjunto de la población objeto de estudio en cuanto a *prevención, diagnóstico y tratamiento precoz*.

El estudio comparativo entre grupos permite conocer si hubo cambios en relación con la *educación sanitaria* de la población y su impacto en la demanda de una consulta diagnóstica más temprana, así como el progreso por parte de la atención primaria y especializada, en ese período de tiempo.

1. GRUPO ACTUAL

La epidemiología poblacional tiene carácter descriptivo y proporciona una estimación directa de la probabilidad de adquirir el CCR, tres décadas atrás y en la actualidad. El CCR continúa siendo una de las enfermedades más prevalentes en nuestro medio, dentro de los países occidentales y a nivel mundial (Devesa et. al., 1980; Sociedad Española de Oncología Médica, 2014; Parkin et al., 2005). En España, cada año se diagnostican alrededor de 30.000 nuevos casos de CCR, lo que supone más del 15% de la incidencia de todos los tumores (Sociedad Española de Oncología Médica, 2014).

El área que atiende el Hospital Universitario Ramón y Cajal (HURYC) está densamente poblada y constituye el distrito noreste del municipio de Madrid, comprendida por una población censada de 595.060 personas en el año 2012, siendo la mayor población asignada a un centro sanitario en la Comunidad de Madrid. Nuestro conjunto de pacientes lo forman 185 nuevos casos diagnosticados de CCR, que fueron registrados por ingreso en el Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del HURYC con intención de intervención quirúrgica, durante un período de trece meses entre enero de 2014 y febrero de 2015.

1.1. FACTORES SOCIO-DEMOGRÁFICOS

La aparición de la mayoría de los CCR guarda relación con factores sociales y culturales. El cáncer de colon es más frecuente en personas de *clase social alta* que viven en zonas *urbanas* y la alimentación afecta a la propensión de la enfermedad (Hill et al., 1977; Sjogren et al., 1977; Wynder et al., 1978; Weisburger et al., 1997).

En nuestra serie, con respecto al sexo y de manera global, no hemos encontrado una relación influyente destacable en cuanto a la predisposición de padecer CCR, siendo el porcentaje en ambos sexos similar, pero con un *ligero predominio en los hombres*, 55% en hombres frente a un 45% en mujeres (relación 1.2:1) (Devesa et al., 1980; Siegel et

6. DISCUSIÓN: ESTUDIO DEL GRUPO ACTUAL

al., 2011). Con ello, esta enfermedad continúa teniendo mayor prevalencia en hombres en nuestro ámbito poblacional en todos los grupos de edad coincidiendo así con otras series internacionales (Libutti, 2005; Visser et al., 2009). Una de las teorías que sigue apoyando esta constante es el factor protector de los estrógenos y/o la terapia hormonal sustitutiva (THS) en la población femenina posmenopáusica (English et al., 1999; IARC, 1999).

Sin embargo, paradójicamente, las mujeres tienen tendencia a las dietas refinadas, cuyo volumen fecal es menor que al ingerir dietas ricas en fibras que tienen un efecto protector, por lo que las heces permanecen mayor tiempo en contacto con la mucosa colónica y la acción bacteriana es más prolongada, el tiempo de tránsito intestinal es mayor, así como la acción de sustancias favorecedoras de la enfermedad. A pesar de estas especulaciones dietéticas, los posibles mecanismos implicados siguen sin ser demostrados (Dyer et al., 2004).

La *edad media* de presentar CCR en nuestros pacientes fue de 71 años, igual que en Irlanda, Reino Unido y EEUU, incluida en el rango etario más incidente reseñado en la mayoría de la literatura colorrectal actual (Libutti, 2005; Visser et al., 2009; Coleman et al., 2011). Antes del año 2000, Kumar et al situaban la máxima incidencia de CCR en la década de los 60 y, menos del 20% en menores de 50 años.

La edad inferior a 40 años tiene un pronóstico desfavorable ya que, entre el 60% y el 80% de los afectados son diagnosticados en estadios avanzados (Tan et al., 2007). Actualmente, más del 90% de los CCR se diagnostican en mayores de 50 años (National Cancer Institute, 2012). En nuestra serie, tan sólo 9 pacientes de los 185 (4.9%) se encontraban en la década de los 40, por lo que el 95% son mayores de 50 años. En la bibliografía nacional y extranjera se aceptan los 40 años como la edad de riesgo de empezar a padecer CCR (Libutti et al., 2005; Tan et al., 2007; Ferlay 2013; SEOM; 2014). A partir de esa edad, la incidencia de la enfermedad comienza a incrementarse diez veces por cada década, lo que puede ser atribuible a la disminución de la actividad del sistema inmunitario y al daño acumulado por los hábitos de vida incorrectos, factores que disminuyen la capacidad defensiva del organismo ante el daño

6. DISCUSIÓN: ESTUDIO DEL GRUPO ACTUAL

génico celular (Kumar et al., 1999; Alves et al., 2005; Bori et al., 2009).

Como es bien conocido, en España, al igual que en otros países occidentales, la prevalencia exacta de esta enfermedad no refleja la incidencia de la misma, que está aumentando desde hace décadas, aunque en EEUU, entre 1985 y 2005, hubo un descenso de la incidencia de casi el 26% (Taylor et al., 2010). En cualquier caso, el aumento en la incidencia puede ser debido en gran parte al envejecimiento poblacional (*International Agency for Research on Cancer. IARC*, 2008). En nuestra muestra, el paciente de menor edad tenía 41 años y el mayor 96, lo que refleja un aumento de la esperanza de vida que alcanza más de 40 años en el último siglo en los países desarrollados, según estudios demográficos (Instituto Nacional de Estadística. INE, 2014; Ministerio de Sanidad y Política Social, 2009). Actualmente se está estimando un cambio con aumento de la incidencia de diagnósticos en la década comprendida entre los 65 y los 75 años, y se registran algunos casos entre los 35 y los 40 años encontrándose, en estos pacientes con edades más tempranas, una probable predisposición genética, los síndromes heredo-familiares, y un pronóstico más desfavorable (Libutti et al., 2005; Tan et al., 2007; Ministerio de Sanidad y Política Social. MSPS, 2009).

En relación a los hábitos tóxicos descritos como factores etiopatogénicos, un 25.9% (16.7% hombres y el 9.2% mujeres) de los pacientes de nuestra serie reconocían fumar en la actualidad o haber fumado, sin determinación exacta del número de cigarrillos ni el tiempo desde su inicio. En cualquier caso, supone un alto porcentaje con respecto al 12% de consumo de tabaco que se estima en otros estudios (Ministerio de Sanidad y Consumo. MSC, 2003; IARC, 2004; Wong et al., 2007; García-Granero et al., 2012).

Un 7% de nuestros pacientes (5.9% hombres y 1.1% mujeres) refirieron tener una elevada ingesta de alcohol diaria sin especificar el tipo de bebida ni grados de etanol. Una serie de estudios revelan que *el consumo crónico de alcohol en cantidades elevadas duplica el riesgo de desarrollo de CCR* (Bagnardi et al., 2001; Ministerio de Sanidad y Consumo. MSC, 2001; Seitz et al., 2007; Park et al., 2009; Poynter et al., 2009; Bongaerts et al., 2008).

6. DISCUSIÓN: ESTUDIO DEL GRUPO ACTUAL

El 8% (7% hombres y 1% mujeres) de la serie afirmaron ambos hábitos de vida, tabaco y alta ingesta de alcohol. Esa es tal vez una de las razones por la que en los países nórdicos, con hábitos y grado de desarrollo similares a otros del mundo occidental, la incidencia de CCR es más alta (Chawla et al., 2013).

Aunque en nuestra serie en ningún paciente se constató una *dieta rica en grasa o pobre en fibra, estos hábitos y la obesidad* son factores de riesgo conocidos bien documentados (Burkitt et al., 1971; Trock et al., 1990; Howe et al., 1992; Mutoh et al., 2000; Slavin et al., 2000; SEEDO, 2000; Sandhu et al., 2001; Weitz et al., 2005; Bingham et al., 2005; Larsson et al., 2005; Taylor et al., 2010). De hecho, el 9.2% de nuestros pacientes son obesos (IMC mayor o igual a 30 de acuerdo a las guías SEEDO, 2000). En particular, en una revisión sistemática se indicó que la asociación entre el IMC y CCR fue más fuerte en hombres que en mujeres, en el cáncer de colon que en el rectal (Ning et al., 2010). Algunos autores sugieren la hipótesis de los mecanismos biológicos ligados a la obesidad, adipocinas, y el riesgo de desarrollar CCR (Bokarewa et al., 2005; Paz-Filho et al., 2011; Joshi et al., 2014).

6. DISCUSIÓN: ESTUDIO DEL GRUPO ACTUAL

1.2. ANTECEDENTES PERSONALES

La forma más frecuente de CCR es el *tipo esporádico* (70%-80%) y, en ausencia de antecedentes familiares, el riesgo de desarrollar esta neoplasia a lo largo de la vida se establece en un 2%-5% (hasta 1 de cada 20 sujetos) (García-Granero et al., 2012). Además de los factores ambientales e higiénico-dietéticos ya reseñados, los genéticos y otras patologías se consideran trascendentales entre los antecedentes personales de los pacientes de nuestra serie.

Globalmente, un 71.3% de los pacientes de nuestro estudio presentaron antecedentes personales patológicos relacionados con el CCR y en un 59.8% de estos fueron múltiples: un 12.9% llegó a tener más de cuatro patologías asociadas.

En un 48.1% de los pacientes se detectaron adenomas, la lesión premaligna prócera de la génesis de esta neoplasia a través de la conocida “*secuencia adenoma-carcinoma*” (Pitot et al., 1996; Banov et al., 1968; Atkin et al., 2002) consagrándose, también en nuestro estudio, como el antecedente patológico más frecuente del conjunto de enfermos. El riesgo de desarrollar pólipos metacrónicos oscila entre el 30% y el 60% de los casos diagnosticados de CCR (Atkin et al., 2002; Sanz et al., 2012). El número, tamaño, histología y grado de displasia son las características eximias de estas lesiones que definen a la denominada población de riesgo de padecer CCR (Morson et al., 1980; Winawer et al., 2006). Sin embargo, podemos establecer que en nuestra serie de pacientes con CCR, la mayoría se incluían en la población de bajo riesgo por presentar menos de 10 pólipos neoplásicos, aunque encontramos un porcentaje no desdeñable del 15.7% de población de alto riesgo por presentar más de 10 pólipos adenomatosos sincrónicos. Es interesante considerar que dicha población puede estar infra-diagnosticada si no se tiene en cuenta no sólo el número de pólipos, sino también otros aspectos de los mismos que los clasificarían como adenomas avanzados por ser de tamaño mayor o igual a un centímetro y/o histología vellosa y/o displasia de alto grado (Winawer et al., 2006; Cairns et al., 2010; Taylor et al., 2010; *NCCN Colon Cancer*, 2015). En esta categoría se encontraban un 17% de los pacientes en cuanto al tamaño polipoide (mayor de 2 cm.), un 7% con histología vellosa y hasta un 34% con displasia grave. La tasa anual de conversión de esta lesión precancerosa a carcinoma se ha

6. DISCUSIÓN: ESTUDIO DEL GRUPO ACTUAL

estimado en 0.25% por adenoma/año, aunque ésta aumenta hasta el 3% en pólipos de uno o más centímetros, al 17% en los de histología vellosa y al 37% los que presentan displasia severa (Sanz et al., 2012).

En nuestra serie no hubo ningún paciente diagnosticado de PAF, lo que no resulta sorprendente puesto que esta poliposis hereditaria supone en nuestro medio menos del 1% de los CCR (Rustgi et al., 1994; Smith et al., 2009; Tops et al., 2009; Jasperson et al., 2010; Steinhagern et al., 2010; Espín et al., 2012). Tampoco encontramos síndromes de Poliposis Serrada (SPS), ni otras poliposis heredo-familiares pero, por el contrario, se diagnosticaron tres pacientes con síndrome de Lynch, dos de localización derecha y uno rectal, todos en edades tempranas. Esto supone el 1.6% de los CCR de nuestra serie, algo inferior a lo que refiere la literatura que lo sitúa entre el 3% y 4% de los CCR (Rustgi et al., 1994; Lynch et al., 1996; Farrington et al., 2005; Smith et al., 2009).

En cuanto al resto de antecedentes personales tumorales de colon, hubo un 7% de pacientes con *historia de CCR previo*, lo que duplica las posibilidades de padecer un nuevo CCR respecto a la población sin ese antecedente (Randsohoff et al., 1991; Devesa et al., 1980; García-Granero et al., 2012; NCCN *Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal*, 2015).

El resto de cánceres que se reseñaron fueron el *cáncer de mama previo* (3.2%), *cáncer ginecológico previo* (2.7%) y otros con incidencia puntual o no especificados, llegando a representar un total de 35 cánceres previos, incluyendo los CCR, con un porcentaje global del 18.9%.

Un 3.8% de nuestros pacientes había padecido alguna *hepatopatía* y 25 de los 185 (13.5%) estaban previamente *colecistectomizados* o presentaban *colelitiasis*. De ellos, 15 (60%) eran mujeres y 10 (40%) hombres. En ambos sexos, el 60% de los tumores estaban localizados en el colon derecho, incluyendo el transverso. Curiosamente, la edad media de las mujeres fue de 78 años, mientras que la de los hombres de 69.5. La literatura refiere esta patología biliar como un factor asociado a un riesgo moderado de padecer CCR, especialmente en mujeres, con predominio de localización proximal

6. DISCUSIÓN: ESTUDIO DEL GRUPO ACTUAL

(Dyer et al., 2004; Tan et al., 2007; Zinder et al., 2007). Hipotéticamente, nuestros hallazgos en relación con la edad de las mujeres comparándola con el conjunto de la serie, 78 vs. 71.4 años, sugeriría que la patología biliar en ellas es un factor protector o que retrasa la aparición del CCR.

En nuestra serie, un 12.4% de los pacientes eran *diabéticos tipo 2*, importante trastorno metabólico en el que se implican diversas afecciones y además se asocia hasta con un 30% de aumento de posibilidades de desarrollar CCR (Larsson et al., 2005). Asimismo, como describió Yang et al, 2004, el tratamiento con insulina se asoció con el riesgo de padecer CCR.

En este periodo de tiempo, no tuvimos ningún paciente con EII, lo que sin duda está en relación con el desarrollo de la Unidad de EII en el HURYC, y el manejo especializado de estos pacientes entre gastroenterólogos y cirujanos. Clásicamente está demostrado que la CU conlleva un riesgo aumentado de padecer CCR (Gyde et al., 1988; Ekbom et al., 1990; Bansal et al., 1996; Eaden et al., 2001; Jess et al., 2005; Dyson et al., 2012). Tampoco se registró en nuestra serie ningún caso de CEP, enfermedad bilio-hepática que recientemente está siendo considerada factor independiente de la CU en cuanto al desarrollo de CCR (Wang et al., 2014).

En cuanto a otras asociaciones con esta neoplasia, no se encontraron pacientes con urétera-sigmoidostomía previa (García Granero et al., 2012), bacteriemia por *Streptococcus gallolyticus* (Boleij et al., 2011), ni haber precedido a ninguno de ellos el tratamiento con radioterapia (García-Granero & Frasson et al., 2012).

Todos estos datos traducen la importancia de recoger el máximo de los antecedentes del enfermo en relación con el establecimiento de grupos de riesgo que nos permitan anticiparnos a la aparición de esta grave entidad neoplásica y aplicar los programas de detección precoz que los distintos organismos sociales y de salud promueven.

6. DISCUSIÓN: ESTUDIO DEL GRUPO ACTUAL

1.3. ANTECEDENTES FAMILIARES DE CÁNCER

Se calcula que del 20% al 25% de los pacientes con CCR presentan antecedentes familiares lo suficientemente importantes como para constituir una agregación familiar: la denominada población de riesgo intermedio (Fearon et al., 1990; Schottenfeld et al. 1996; Borras et al., 2008; Ministerio de Sanidad y Política Social, 2009), y en un 10% de los casos se observa un patrón genético hereditario, la denominada población de alto riesgo (Rustgi et al., 1994; Piñol et al., 2005). El hecho de tener un familiar de primer grado con cáncer de colon aumenta el doble el riesgo de padecer la enfermedad. Si son dos los familiares de primer grado diagnosticados de CCR, o uno de ellos se ha manifestado antes de los 40 años, el riesgo es cinco veces el basal (Ransohoff et al., 1991; Fuchs et al., 1994; Sanz et al, 2012; *NCCN Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal*, 2015). Por consiguiente, cuando existen más familiares afectos, el riesgo de desarrollar esta neoplasia puede ser de hasta el 50%.

Entre los tipos de cáncer de colon familiar principalmente se encuentran las entidades anteriormente mencionadas, la PAF y el CCHNP en las que, siendo portador de la mutación, el riesgo de desarrollar CCR a lo largo de la vida es del 100% y del 70% respectivamente (Smith et al., 2009; Tops et al., 2009; Steinhagern et al., 2010).

En nuestro conjunto de pacientes, un 24.3% de ellos tenía antecedentes familiares oncológicos, el 28.9% hombres y el 22.2% mujeres del total de la serie, sin resultados concluyentes en cuanto a que el sexo influya en la herencia genética de las alteraciones epigenéticas. No obstante, el antecedente familiar de *cáncer de mama* fue el más frecuentemente registrado, con un 7%, después del de *CCR*, 12.4% de la serie. Por orden porcentual decreciente, les sigue el cáncer gástrico con un 3.8%, y el de pulmón, un 2.7%. Menos frecuentes fueron los antecedentes familiares de cáncer de laringe, esófago y endometrio. Otros estudios de casos y control dan mayor relevancia al antecedente familiar de cáncer de pulmón, tras el de CCR y ginecológico, En nuestros pacientes no hubo ningún caso de antecedente familiar de tumor desmoide, variante cribiforme-morular, del cáncer papilar de tiroides (CPT), muy infrecuente (0.1% al 0.2% de los cánceres papilares de tiroides) o hepatoblastoma, que nos orientara a la búsqueda de un buen número de síndromes hereditarios que asocian múltiples

6. DISCUSIÓN: ESTUDIO DEL GRUPO ACTUAL

tumoraciones y que se han relacionado con el desarrollo de CCR a lo largo de la literatura con suficiente evidencia científica, como son la PAF, a la que este CPT se asocia en aproximadamente un tercio de los casos (*NCCN Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal*, 2015).

Englobando los antecedentes familiares en cánceres digestivos, incluido el CCR, con los cánceres no-digestivos, hubo un discreto predominio de estos últimos, lo que, paradójicamente, nos aporta igual o mayor implicación de la patología neoplásica extracolónica que la colónica (Devesa et al., 1980).

Un alto porcentaje de hasta el 27.6% de nuestros pacientes tenían más de un miembro familiar afecto de cáncer. Con respecto al antecedente familiar de mayor importancia por sí mismo, predecesor/es afecto/s de CCR, en el análisis de nuestros datos no se encontraron diferencias entre que el paciente con dicho antecedente generacional fuese hombre o mujer. La edad de los enfermos con esta historia familiar fue de 66.4 años de media, inferior a los 71.4 años del conjunto. Este hecho puede sugerir el impacto del antecedente familiar sobre el adelanto en la aparición del CCR, lo que puede tener implicaciones en los programas de cribado. El mayor tenía 89 años y el más joven 41, lo que en nuestro conjunto traduce la escasa prevalencia de síndromes genéticos -síndromes de Muir-Torre (Smith et al., 2009), Turcot (Espín et al., 2012), Gardner (Herrera et al., 1986), MUTYH asociado a poliposis (PAM) (Al-Tassan et al., 2002; Lipton et al., 2003), Peutz-Jeghers (Tomlison et al., 1997), Poliposis Juvenil (Houlston et al., 1998; Howe et al., 2001), síndromes de tumores PTEN-Hamartoma (Cowden y Bannayan-Riley-Ruvalcaba) (Zhou et al., 2001) y Li- Fraummeni (Li, 1969)- que se presentan, por lo general, en la población de alto riesgo menor de los 40 años (*NCCN Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal*, 2015).

En definitiva, estos datos ratifican que en aquellas *personas jóvenes menores de 60 años* (Taylor et al., 2010) y antecedentes familiares de cáncer, con respecto a la población promedio, hay un mayor riesgo asociado de CCR, que en algunas series se ha establecido del 1.8 al 2.1 superior (Ransohoff et al., 1991; Fuchs et al., 1994).

1.4. LOCALIZACIÓN TUMORAL

Nuestra serie obtuvo un claro predominio de diagnóstico de CCR en la unión recto-sigma y recto con un 36.9 % del total, que es el 26.1% si solo consideramos el recto. Siguiendo las estimaciones de los registros poblacionales de los países escandinavos, que son los que presentan una de las frecuencias más elevadas de cáncer de recto, su incidencia supone un tercio de los casos de CCR mientras que hace 20 años era superior al 40% (Libutti et al., 2005; Tan et al., 2007; Chawla et al., 2013). El hecho de que el cáncer de recto sea más frecuente en hombres (Ortiz & Armendáriz, 2012), mientras que el de colon se presenta con una predisposición similar en ambos sexos, sugirió hace ya más de tres décadas un patrón epidemiológico diferente para el cáncer de colon que para el de recto (Wynder et al., 1978; Devesa et al., 1980). En nuestra serie, en todas las localizaciones fue más frecuente en hombres, con una diferencia de 53% frente al 43% en el recto.

Separando las localizaciones distales, encontramos un porcentaje igual en *colon derecho* (agrupado en ciego, colon ascendente) que en *recto*, 26.1%, seguido de un 25.1% en colon izquierdo (sigma y colon descendente), un 11.8% en colon transverso (ángulo hepático, colon transverso y ángulo esplénico) y un 10.8% en unión recto-sigmoidea. Considerando los estudios realizados hace décadas, donde predominaba el cáncer de colon izquierdo sobre el derecho (66.6% vs. 33.3%), asociado con un mejor pronóstico en el izquierdo, los últimos datos sugieren una inversión a favor del colon derecho (Sanz et al., 2012). En nuestra serie actual, los porcentajes de incidencia son prácticamente iguales en ambos: derecho 26.1%, izquierdo 25.1%. En cuanto a los distintos tramos del intestino grueso, el sigma destacó sobre el resto, con un 22%. En conjunto, encontramos un claro predominio del colon sobre el recto, incluso incluyendo la unión recto-sigma como recto, duplicando su porcentaje (63.1% vs. 36.9%). Ningún paciente presentó CCR en el apéndice.

En general, en nuestro conjunto de ubicaciones de CCR se determinó que se

6. DISCUSIÓN: ESTUDIO DEL GRUPO ACTUAL

detectaron 2.8 más cánceres de colon que de recto (73.9% de localizaciones en colon vs. 26.1% de localizaciones en recto); agrupando cáncer de recto y unión recto-sigmoidea esta relación fue de 1.71 (63.1% de localizaciones en colon vs. 36.9% de localizaciones en recto y unión-rectosigma). En la bibliografía médica se establece que, en nuestro país, se registran 1.56 veces más cánceres de colon que de recto (García-Granero et al., 2012).

Si bien en algunos estudios se demuestra que en el colon derecho es más frecuente en mujeres (Zinder et al., 2007), en nuestra serie, en todas las localizaciones, hubo un discreto predominio en hombres, siendo más evidente en el colon transverso y en la unión recto-sigmoidea.

Teniendo en cuenta la edad de los pacientes y las localizaciones agrupadas en colon y recto con la unión recto-sigma, el *colon* fue más frecuente en la *década de los 60* con un 72.2% de los casos. Subdividiendo los tramos de colon, el recto se mantuvo con la mayor frecuencia en la década de los 80, con un 41.3% de los casos. La localización en colon derecho fue la más frecuente de la década de los 70 (31.2%), el colon transverso en los 50 (18.5%) y el colon izquierdo en los 40 (44.4%).

El CCR puede ser múltiple entre el 0.6 y el 12 % de los pacientes: en los dos tercios de los casos de CCR múltiple es sincrónico (4% de los cánceres de colon y un 2% de los de recto) y en un tercio de los casos restantes es metacrónico, porcentaje que varía del 2 % al 8% (Carter et al. 1976; García-Granero et al., 2012). En nuestra serie, un 5.4% de los tumores fueron CCR múltiples sincrónicos, porcentaje similar al de otras publicaciones (Devesa et al., 1980). En relación con el sexo, aunque en la literatura general la incidencia en hombres es ligeramente superior que en mujeres, en nuestra serie esta relación hombre/mujer fue de 9:1, sin que podamos atribuirlo a causas concretas.

6. DISCUSIÓN: ESTUDIO DEL GRUPO ACTUAL

1.5. PRESENTACIÓN CLÍNICA Y TIEMPO HASTA EL DIAGNÓSTICO

En nuestra serie, de los 185 pacientes, el 82.7% presentaron síntomas, mientras que el 17.3% estaban asintomáticos en el momento del diagnóstico. Es importante reseñar que en nuestro medio, la rectorragia y la anemia ferropénica sin causa aparente son las primeras manifestaciones más frecuentes en el CCR. Esta última presentación clínica ha adquirido gran importancia en la población actual, pasando prácticamente desapercibida años atrás.

Hoy ya no hay dudas de que cualquier paciente que presente una u otra debe ser sometido sin excusa a la realización de una colonoscopia completa como primera prueba diagnóstica que, en nuestra serie como a nivel internacional, es la “*gold standard*” (Isenberg et al., 2003; Davila et al., 2005; Rockey et al., 2005; Taylor et al., 2010). En la actualidad, gracias a la práctica del cribado de individuos con factores de riesgo de padecer CCR y el programa establecido de endoscopias digestivas bajas en algunos centros, existe un aumento del porcentaje de pacientes diagnosticados en fase asintomática (*NCCN Colorectal Cancer Screening, 2015*). A un 2.6% de nuestros enfermos se les diagnosticó CCR como hallazgo casual, y a un 4% por otras causas o síntomas inusuales en esta neoplasia.

No obstante, el espectro sintomático del CCR es muy variado y poco específico, por lo que requiere del médico un elevado índice de sospecha, a fin de evitar un diagnóstico tardío con sus infiustas consecuencias. En este sentido, llama la atención el alto porcentaje de pacientes con perforación (8.6%), sin duda relacionado con tumores localmente avanzados, lo que debe tenerse en cuenta de cara a fortalecer los programas de cribado.

La aparición y características de los síntomas dependen en gran medida de la localización de la lesión y de la extensión de la enfermedad, de ahí que la detección en pacientes asintomáticos sea un asunto médico de gran importancia, para realizar el diagnóstico en las fases iniciales y conseguir que alcancen un pronóstico más favorable.

Al igual que en otras series, en los pacientes sintomáticos, los síntomas y signos que se han recogido más frecuentemente son la *hemorragia digestiva baja* (rectorragia) en

6. DISCUSIÓN: ESTUDIO DEL GRUPO ACTUAL

los cánceres de recto, y la *anemia ferropénica*, el *dolor abdominal* y los cambios del hábito intestinal en el de colon (Devesa et al., 1980; Taylor et al., 2010).

Los síntomas principales menos prevalentes fueron *cambios en el hábito intestinal* con un 5.9% y otros inespecíficos.

El síntoma asociado más frecuente en el conjunto de nuestros enfermos fue la pérdida de peso, la astenia y la anorexia englobando el típico “*síndrome constitucional*” o paraneoplásico que acompaña a la gran parte de los procesos malignos (hasta un 38.4% lo afirmaban).

Los síntomas por cáncer de recto reúnen como síntomas más destacados la hemorragia (rectorragia o hematoquecia), alteración del ritmo defecatorio y tenesmo, que suele ser indicativo de tumores voluminosos pudiendo llegar a la perforación. El dolor anal, solo o asociado a la defecación, se debe a la infiltración del esfínter anal o del suelo pélvico. El dolor abdominal predomina como síntoma primario tanto en el colon derecho como en el izquierdo, seguido de los cambios en el ritmo defecatorio.

En nuestra serie, en sigma y recto, la rectorragia fue el primer síntoma y el principal, a excepción de los pacientes con cáncer en recto inferior, que presentaron dolor y tenesmo.

En colon derecho, agrupando ciego y colon ascendente, en ángulo hepático y colon transverso, destacó la *astenia* debido a anemia ferropénica como primer síntoma y el principal, con la salvedad del colon transverso, en el que el síntoma principal fue el dolor abdominal confirmado por diagnóstico consecutivo de cuadro de obstrucción incompleta, coincidiendo este síntoma con otras series (Taylor et al., 2010).

Tan sólo una paciente con carcinoma sincrónico (colon transverso y recto) presentó como síntoma principal obstrucción intestinal aguda precisando colocación de prótesis auto-expandible para evitar la perforación y proceder, en un segundo tiempo, a la colectomía subtotal. De los otros nueve pacientes con esta categoría de doble localización, cinco debutaron con hemorragia y también fue el síntoma principal

En cuanto a la *obstrucción como síntoma principal*, la sufrieron el 10.4% de los pacientes, aunque la obstrucción completa fue la causa de ingreso en tan sólo el 1.9% de los mismos. En la literatura, se refiere que el 15% de los pacientes son diagnosticados

6. DISCUSIÓN: ESTUDIO DEL GRUPO ACTUAL

de CCR por obstrucción intestinal (Taylor et. al., 2010; Sanz et al., 2012). En nuestra serie no hubo diferencias en el sexo: 50% hombres y 50% mujeres y, en contraste con otros estudios, la localización rectal fue infrecuente. En un 37.5% de los pacientes el diagnóstico de CCR fue en sigma, como el más incidente, seguido del colon transverso, con el 25% de las obstrucciones agudas como síntoma principal.

La *perforación* que, como hemos mencionado, se produjo en el 8.6% de los pacientes, fue debida a la evolución de un cuadro de obstrucción aguda en casi el 50%. Resultó discretamente más frecuente en hombres, 62.5%, y la ubicación más constatada fue en sigma, con un 56.2% de los casos.

En 151 de los 153 pacientes que presentaron síntomas, el tiempo medio transcurrido desde el primer síntoma hasta el diagnóstico fue de *58.8 días (2 meses)*, tiempo medio que, aunque pueda ser optimizado, consideramos razonable. Según el sexo, este tiempo fue mayor en hombres, 68.41 días (2.2 meses), con un rango de 0 a 470 días, que en las mujeres, 46.8 días (1.5 meses), con un rango de 0 a 365 días, sin aparentes diferencias significativas entre ellos. En los 36 pacientes con antecedentes familiares de cáncer de quienes disponemos el dato, este tiempo medio no varió, pero fue más corto entre los que presentaban antecedentes familiares de cáncer digestivo, 1.2 meses, que entre los que presentaban antecedentes familiares de cáncer no-digestivo, 2.7 meses.

Fragmentando la muestra por grupos de edad, el de menor tiempo medio hasta el diagnóstico fue la década de los 40, con 0.7 meses de media, y el mayor correspondió al grupo de pacientes con edad más avanzada, la década de los 90, con un tiempo medio de 2.8 meses.

Por localización, el tiempo medio de diagnóstico más temprano fue para los casos clínicos con CCR en colon izquierdo, con 1.6 meses, y el más tardío para los localizados en colon transverso, con 3.1 meses de media. En los 10 pacientes con carcinomas sincrónicos el tiempo medio fue de 2.2 meses, ligeramente superior al de la media general.

Según el primer síntoma detectado, de los 153 pacientes en 148 conocimos esta información y, acorde con lo esperado, en aquellos que debutaron con obstrucción intestinal se registró un tiempo medio de 0.1 meses; por el contrario, los pacientes que más tardaron en buscar atención sanitaria fueron los que presentaron cambios en el

6. DISCUSIÓN: ESTUDIO DEL GRUPO ACTUAL

hábito intestinal con un tiempo medio de 2.3 meses.

Con estos datos podemos concluir que la gran mayoría de nuestros pacientes que aportaron esta información, el 51.7%, fueron diagnosticados en menos de un mes; el 45.7% entre 1 mes y un año; y tan sólo el 2.6% presentaron síntomas durante más de un año hasta el diagnóstico de CCR.

6. DISCUSIÓN: ESTUDIO DEL GRUPO ACTUAL

1.6. MARCADORES TUMORALES

Como ocurre en otras neoplasias, los marcadores tumorales no son específicos, pudiendo estar también aumentados en condiciones benignas (Duffy et al., 2003). Los niveles séricos elevados del antígeno carcinoembrionario CEA o CA 19-9 antes del tratamiento indican un peor pronóstico del CCR (Filella et al., 1992). Actualmente, el marcador tumoral de referencia para el CCR sigue siendo el CEA (García-Granero et al., 2012), seguido del CA 19-9, aunque se ha estudiado el papel de otros marcadores como los antígenos carbohidratos CA 242, CA 72.4 (Binefa et al., 2014), CA 50(Duffy, 2004), el TPA, el TPS y el TIMP-1 (Filella et al., 1992).

En cuanto al pronóstico, se ha evidenciado que su concentración se relaciona con el tamaño tumoral, y que la existencia de niveles elevados de CEA en el preoperatorio es un indicador de mal pronóstico, con mayor probabilidad de recidiva postoperatoria y en un período más breve (Chapman et al., 1998; Ma et al., 2006). Asimismo, en aquellos pacientes en los que está elevado preoperatoriamente y no se normaliza tras la resección está indicando resección incompleta (R1). En relación con el CA 19-9, aunque el porcentaje de pacientes con sus niveles elevados en el CCR es menor que el del CEA, la combinación de ambos resulta más eficaz que la de uno solo de ellos, como hemos observado en nuestro estudio. Estas determinaciones deben suponer una rutina en la evaluación de los pacientes con diagnóstico de CCR, lo cual es especialmente importante en relación con el seguimiento, pues el verdadero valor clínico de los marcadores tumorales reside en el seguimiento tras o durante el tratamiento, tanto en aquellos tratados con intención curativa como con fines paliativos (Binefa et al., 2014).

El resto de los marcadores mencionados no añaden información adicional de valor práctico en el momento actual, y no forman parte de la rutina en el estudio preoperatorio, aunque en algunos estudios se sugirió que la determinación del CA 72.4 en la etapa II del CCR, en combinación con el CEA, permite la correcta clasificación de casi todos los pacientes con mal pronóstico (Duffy et al., 2003; Duffy, 2004),

En nuestro trabajo, hallamos la determinación del CEA en un 67% del total de enfermos, de los que un 38.7% tenían cifras por encima de la normalidad. El CA 19-9

6. DISCUSIÓN: ESTUDIO DEL GRUPO ACTUAL

fue menos solicitado, alcanzando el 52.4% del conjunto con resultados elevados en tan sólo un 12.4%. Ambos datos analíticos se obtuvieron en un mismo paciente en el 51.4% del conjunto y en el 61.1% de ellos con sendas cifras bioquímicas elevadas.

En definitiva, en el momento actual, la determinación preoperatoria rutinaria del CEA y CA 19-9 debe ser obligada, no sólo para establecer la radicalidad del tratamiento sino para el control evolutivo.

6. DISCUSIÓN: ESTUDIO DEL GRUPO ACTUAL

1.7. MANEJO TERAPÉUTICO

En primer lugar, queremos destacar el *alto índice de operabilidad* que fue del 99.5%, lo que en gran medida se explica porque más de la mitad de los pacientes eran *ASA grado II*, siendo reseñable que todos, menos un paciente con importante comorbilidad asociada, fueron sometidos a tratamiento quirúrgico mediante resección (99.5%), en 2/3 mediante *cirugía abierta* y en 1/4 por vía *laparoscópica*, según consta en los datos de 164 pacientes. Esta tendencia hacia la cirugía laparoscópica es creciente, al aumentar la experiencia de los cirujanos y los medios disponibles, corroborando la idoneidad del procedimiento desde el punto de vista oncológico gracias al tratamiento preoperatorio (Capdevila et al., 2012). Asimismo, llama la atención el número progresivamente menor de *colostomías definitivas* tras la amputación abdomino-perineal (6.5%) en comparación con otras épocas recientes, aunque este dato comparativo no está recogido de forma explícita.

Otro aspecto igualmente destacable es el alto porcentaje de *cirugías con intento curativo* (80.4%), dato que roza la optimización del tratamiento quirúrgico. En este sentido, no hay duda de que también la *neoadyuvancia* en los cánceres de recto y el alto porcentaje de tumores en estadio local han sido factores decisivos (Capdevila et al., 2012). De hecho, separando los cánceres de colon de los de recto, si consideramos el *grado de regresión tumoral* observado en nuestra serie, vemos que en 24 de los 38 pacientes (63%) hubo una respuesta mayor del 50%.

Como contrapartida, debemos dejar constancia que el hecho de que el 13% de nuestra serie requiriera cirugía urgente por obstrucción o perforación es un dato que, aunque está en el rango de lo que ocurre en los países más avanzados de nuestro entorno, debe ser mejorado en el futuro.

En conclusión, en nuestra serie, el 99.4% fueron sometidos a tratamiento quirúrgico, el 86.7 con carácter electivo y un 13% urgente. Tan sólo un 2.7% precisó la colocación de endo-prótesis previa a la intervención.

6. DISCUSIÓN: ESTUDIO DEL GRUPO ACTUAL

1.8. ESTUDIO ANATOMO-PATOLÓGICO

Los hechos anatomo-patológicos de nuestros enfermos que queremos destacar son los siguientes: (1) El *grado de diferenciación* más frecuente fue el “bien diferenciado” (G1) con el 43.8 % (81/185) de frecuencia, con sólo un 2.2% de tumores pobremente diferenciados. (2) El *Estadio I, Dukes A, Astler-Coller A, B1* con un 34.1%, seguido del II con el 30.8%, fueron los más frecuentes, lo que significa un porcentaje elevado de enfermedad local, potencialmente curable, en el que no influye el sexo; la *edad*, si bien la década de los 60 parece más favorable, mientras que en la de los cuarenta hay una tendencia a estadios más avanzados; *el tipo del primer síntoma*, percibiendo que la hemorragia digestiva baja, el hallazgo casual y la ausencia de síntomas son hechos favorables, mientras que el cambio de hábito intestinal parece ser desfavorable; el *síntoma principal*, aunque el dolor abdominal, como indicativo de suboclusión sugiere un estadio más avanzado (Filella et al., 1992); *la localización del tumor*; el hecho de que los pacientes tengan o no *antecedentes familiares de cáncer*; ni, curiosamente, *el tiempo hasta el diagnóstico* cuando es menos de 1 mes o más de 1año, sin embargo, este dato si podría aproximarse a ser significativo entre 1 y 12 meses, en contra de la frecuencia de enfermedad local. (3) Como hechos también a destacar, queremos reseñar *la corrección de las resecciones quirúrgicas* en relación con la distancia al margen más próximo (mínimo 5 cm.), aunque 2 pacientes (1.1%) tuvieron infiltración tumoral del margen distal y 1 paciente (0.5 %) infiltración tumoral del margen retroperitoneal, si bien ningún paciente tuvo infiltración tumoral en los márgenes de los rodetes anastomóticos, y la media de ganglios linfáticos examinados, 18.7, lo que habla a favor de la calidad del tratamiento quirúrgico y del estudio anatomo-patológico. En la literatura científica, se estableció como mínimo 12 ganglios linfáticos para considerar óptimo el examen anatomo-patológico de los especímenes de CCR tras la resección quirúrgica (Velayos et al., 2005). (4) *La determinación del gen K-ras* es reciente y, según algunos estudios, aquellos pacientes con CCR estadio III con este gen nativo, es decir “N-ras” o gen no mutado, se beneficiarían de las terapias dirigidas contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico (*EGFR*) como es el anticuerpo monoclonal dirigido que inhibe dicho factor, el cetuximab (Capdevila & Tabernero, 2012). Los resultados son informativos, sin poder hacer ninguna consideración al respecto en nuestro estudio, en el momento actual.

2. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE GRUPOS

El estudio comparativo entre grupos muestra unas debilidades que conviene aclarar.

Al haber una diferencia de años entre los dos grupos de estudio tan significativa, 37 años, hay una serie de recursos actuales y modalidades de tratamiento que entonces no se realizaban, por lo que las muestras no son comparables en todos los ítems que se estudiaron en la serie de pacientes actual.

En particular, estas debilidades afectan principalmente al estudio anatomo-patológico en relación con el grado de extensión tumoral, por lo que hemos tenido que comparar sólo los estadios clásicos de Dukes, que era la única clasificación que se usaba entonces de forma sistemática.

Otras carencias, como la ausencia de información metódica acerca de otros parámetros que hoy suponen una rutina, así como la de marcadores tumorales, por ejemplo, tienen menos importancia para el objetivo del estudio que se presenta.

Sin embargo, el estudio tiene la fortaleza de que la serie histórica no tiene puentes de selección de los pacientes, igual que la serie actual, al haber sido estudiados de forma correlativa según su ingreso en el Servicio de Cirugía, desde el inicio del funcionamiento de dicho Servicio, lo que da pureza a cómo eran las cosas en aquel momento, antes de iniciar actividades que pudieran modificarlas.

6. DISCUSIÓN: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS DOS GRUPOS

En lo que sigue analizamos los resultados comparativos entre ambas series de las variables que son compartidas en su mayoría o en la totalidad.

2.1. VARIABLES SOCIODEMOGRÁFICAS

El estudio comparativo entre los grupos 1 (actual) y 2 (histórico) no muestra diferencias estadísticamente significativas entre ellos en cuanto al *sexo* y el CCR, predominando en ambos en el sector masculino (MSPS, 2009; Jemal et al., 2011; SEOM, 2014), pero sí en cuanto a la *edad media*: 71.4 años en el grupo actual frente a 64.5 años en el grupo histórico, de hace más de tres décadas. Esto traduce un cambio que puede estar relacionado con una mayor longevidad y retraso en la aparición del CCR, aunque es lógico pensar que hay otros factores implicados. Asimismo, hemos comprobado que en el grupo actual, la edad media es más alta para los hombres, mientras que en el grupo histórico lo es para las mujeres, siendo las diferencias para el mismo sexo entre grupos significativa. Ambos grupos se mantuvieron en la línea de edad media de desarrollo de esta enfermedad establecida en la mayoría de los países sobre todo en Europa Occidental (Kumar et al., 1999; Libutti, 2005; Kaisser et al., 2007; Visser et al., 2009; Siegel et al., 2011; Ferlay 2013; SEOM; 2014). El CCR es más frecuente en hombres y en la séptima década de la vida (Taylor et al., 2010).

En relación con los *hábitos tóxicos* de tabaquismo (Wong et al., 2005) y consumo excesivo de alcohol (Sharpe et al., 2002; Salaspuro, 2003; Seitz & Stickel, 2007; Bongaerts et al., 2008), no hubo diferencias entre ambos grupos. Aunque las campañas de salud realizadas por los medios oficiales y de difusión han tenido su impacto en relación con el hábito de fumar (Ministerio de Sanidad y Consumo, 2003; Organización Mundial de la Salud, 2004, 2005; García-Granero & Frasson, 2012), probablemente no así con el consumo de alcohol, el efecto que puede tener la corrección de un hábito tóxico determinado sobre la incidencia de una enfermedad en concreto, tarda años en expresarse, y eso explicaría el que no haya diferencias entre los dos grupos.

6. DISCUSIÓN: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS DOS GRUPOS

2.2. ANTECEDENTES PERSONALES

En relación con la incidencia de antecedentes personales, hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto al número de afectados por pólipos adenomatosos, que es mucho más elevado en el grupo actual que en el histórico. Aunque es asumible, desconocemos con datos si esto se debe a la variación en el número total de colonoscopias y el examen endoscópico completo que es también mucho mayor actualmente que entonces. No obstante, todavía en la actualidad se estima que esta exploración, aún realizada por expertos endoscopistas, puede ser incompleta en un porcentaje establecido en el 10% de los casos y es variable oscilando entre el 6% y el 26% de colonoscopias (García-Granero et al., 2012). Esta suposición es más probable que la de un cambio en la biología de los tumores, puesto que si analizamos el porcentaje de pacientes con pólipos según el número de pólipos mayor o menor que diez, no hay diferencias significativas entre grupos. Si es cierto que los adenomas tubulares evolucionan hacia vellosos con el tiempo, en la “secuencia adenoma-cáncer” (Pitot, 1996; Banov et al., 1968; Atkin et al., 2002), esto también explicaría que el número de pacientes con adenomas tubulares sea mayor y estadísticamente significativo en el grupo actual que en el histórico, mientras que el de vellosos es mayor en el grupo histórico, pues ahora se diagnostican antes que entonces debido al estimado incremento en el número de colonoscopias ya que, esta prueba de detección precoz de lesiones precancerosas se continúa informando como la más adecuada para la reducción significativa en la mortalidad por CCR y la incidencia llegando, en algunos casos, hasta el 65% y el 67%, respectivamente (Rabeneck et al., 2010; Brenner et al., 20014). Sin embargo, el grado de displasia es similar, lo que de alguna manera hipotética y deductiva contradice esta suposición, pues de acuerdo a ella, el grado de displasia o de pólipos con displasia tendría que ser mayor en el grupo histórico.

Por otro lado, en el grupo actual hay un número mayor de pacientes con antecedentes de cáncer colo-rectal, aunque no es una diferencia estadísticamente significativa, lo que también puede atribuirse a una mejor supervivencia del primer tumor (Sant et al., 2009), a un diagnóstico mejor del segundo cáncer gracias a los programas de seguimiento (Red de programas de cribado de Cáncer, *NCCN Colorectal Cancer Screening*, 2015), y a

6. DISCUSIÓN: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS DOS GRUPOS

una edad mayor asociada a la longevidad, lo que daría lugar a tener más tiempo para padecer otros tumores metácronos. Según establece el Instituto Nacional de Estadística (INE) en España, con el envejecimiento poblacional, en el año 2014 se estimaban más de 10 millones de personas entre la edad de 50 y 69 años, habiendo llegado la cobertura del cribado de CCR a más de 2 millones de ellas (Red de programas de cribado de Cáncer).

Estas mismas reflexiones se pueden aplicar para el resto de antecedentes de cánceres reflejados en el estudio, fundamentalmente los de origen ginecológico (*Recommendations on cancer screening in the European Union, 2000*), pues desde hace unos años la prevención y diagnóstico precoz de este tipo de tumores está sometido a múltiples campañas de aplicación casi universal en las áreas de salud, como la que corresponde al HURYC.

La incidencia de enfermedad hepatobiliar también puede estar relacionada con los cambios que se han producido en la dieta y hábitos en ese período de tiempo como indican varios estudios en cuanto al incremento de ingesta grasa que puede alterar la circulación enterohepática de los ácidos biliares asociando un riesgo moderado de progresión del cáncer de colon sobre todo el proximal (Dyer et al., 2004; Tan et al., 2007) u otros factores dietéticos de cambio generacional alimenticio relacionados con un aumento de la ingesta de alimentos ricos en residuos, que generan heces más voluminosas y frecuentes disminuyendo la incidencia de padecer CCR (Lipkin et al., 1999; Taylor et al., 2010).

La diferencia en otros antecedentes es anecdótica y no se pueden extraer conclusiones.

6. DISCUSIÓN: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS DOS GRUPOS

2.3 ANTECEDENTES FAMILIARES DE CÁNCER

Con respecto a la detección de pacientes con confirmación de parientes próximos que padecieron cáncer y, por tanto, estableciéndose como población de riesgo intermedio-alto, en el estudio comparativo, hubo mayor número de pacientes en el grupo histórico con un 35.8% frente al 24.3% que registramos en el grupo actual con diferencias estadísticamente significativas que podríamos atribuir a la posible mayor implicación en la anamnesis e historia clínica de los enfermos ante las carencias médicas tecnológicas globales con las que se disponía hace más de treinta años, y a las que hoy en día tenemos acceso. Resulta paradógico que, con el conocimiento actual de la relevancia hereditaria de esta enfermedad, obtuviésemos menos casos de pacientes con antecedentes familiares de cáncer que hace treinta años, ya que, desde la década de los 70, viene siendo una constante de trascendencia clínica y oncológica, el hecho de que parientes de familiares con antecedentes de cáncer presenten mayor probabilidad de desarrollar CCR que la población promedio (Llovett et al., 1976).

No obstante, el número de antecedentes familiares de cáncer registrados, aunque sin diferencias entre ambos grupos por cada tipo de ellos, fue mayor en el grupo actual que en el histórico tanto en cánceres digestivos (36 vs. 20) como cánceres no-digestivos (40 vs. 18).

Se constataron más de un miembro afecto en ambos grupos: 11 pacientes en el histórico y en el actual 25 con un familiar afecto y 20 con más de dos. La discrepancia establecida en que el número de antecedentes familiares no-digestivos de la serie actual superase a los digestivos, no se dio en el grupo histórico que, por su ligera variación, no implicaría ninguna conclusión que restara trascendencia a las afecciones familiares extra-digestivas.

De los antecedentes familiares de cánceres digestivos, destacó en frecuencia el propio de CCR con el 29% de los pacientes de la serie actual que afirmaron tener uno o más familiares afectos, frente al 11.6% del grupo histórico, siendo también el más prevalente

6. DISCUSIÓN: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS DOS GRUPOS

dentro de estos cánceres. Con neoplasia estomacal también superó en número el grupo actual (15.5% vs. 13.1%) y también con otros cánceres digestivos no especificados (11.1% vs. 7.8%). Sin embargo, con antecedentes familiares de cáncer de esófago fue discretamente más prevalente el grupo histórico (2.6% vs. 2.2%).

En cuanto a los antecedentes familiares de cánceres no-digestivos, el cáncer de mama fue el más frecuente en ambos grupos, con prácticamente el doble de registros en el grupo 1 que en el grupo 2 (28.9% vs. 13.1%), seguido del cáncer de pulmón (13.3% vs. 5.2%) y otros cánceres no digestivos no especificados (40% vs. 15.7%). En esta categoría, el grupo reciente obtuvo menor prevalencia que el actual en los cánceres de útero (2.2% vs. 7.9%) y de laringe (4.4% vs. 5.3%) y, por sus bajas frecuencias, no se establece una posible significación estadística.

También podríamos traducir dicha variación cuantitativa en este registro a que hace más de tres décadas no se tenía la información genética tan desarrollada como en la actualidad para recopilar todos aquellos cánceres relacionados directa e indirectamente con desarrollo del CCR. Hoy en día, una vez detectado un sujeto con familiares afectos de cáncer (según el número y grado del miembro familiar afecto), se somete a un protocolo de seguimiento que abarca, desde procedimientos ambulatorios hasta la posibilidad de derivarlos a las Unidades de Consejo Genético dentro de los programas de detección secundaria (Binefa et al., 2014).

Recientemente este avance de la ciencia en los aspectos de genética y epigenética ha priorizado esta condición de que ciertos factores hereditarios sean establecidos y vigilados. Así surgieron los denominados grupos poblacionales de incidencia alta de CCR que varía del 10%-15%, con un diverso espectro en cuanto al riesgo de padecer la neoplasia que puede llegar al 100% en individuos portadores de mutaciones genéticas como algunas poliposis, como la PAF (Jasperson et al., 2010; Steinhagern et al., 2010). Aunque estos grupos de riesgo moderado-alto representen aproximadamente el 23% de la población, se deben investigar con rigor siguiendo los programas establecidos por de detección precoz (*NCCN Genetic/Familial High-Risk Assessment*, 2015), sin obviar que si se limitara el examen de detección temprana de cáncer solamente a estos individuos de riesgo, se pasaría por alto la mayoría de los CCR (Winawer, 1980).

6. DISCUSIÓN: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS DOS GRUPOS

Podríamos concluir que los *antecedentes familiares de CCR y el cáncer de mama* en ambos grupos de pacientes de periodos separados en más de treinta años, se han asociado de forma similar a los casos diagnósticos de CCR en sus sucesores, con la implicación suficiente como para mantener e incluso intensificar la identificación temprana de los mismos.

La herencia juega un papel mucho mayor en el CCR que en cualquier otro cáncer del tracto digestivo, ya que ha muchas familias en las que esta enfermedad se hereda de una forma mendeliana dominante (Devesa et al., 1980).

6. DISCUSIÓN: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS DOS GRUPOS

2.4. LOCALIZACIÓN TUMORAL

El estudio comparativo entre los grupos mostró diferencias en relación con la localización en recto y colon ascendente, siendo superior el porcentaje de localización en el recto en el grupo histórico, y en el colon ascendente en el grupo actual, aunque examinadas cada una de las localizaciones de forma individual y utilizando la “corrección de Bonferroni” para la obtención de los p-valores, se observa que la localización de colon derecho es la única significativa ($p= 0.020$).

Estos datos concuerdan con la tendencia hacia el *incremento de las neoplasias en el colon derecho* (Taylor et al., 2010), en detrimento del recto, hecho que puede estar relacionado no sólo con un posible cambio en la biología tumoral per-se, sino con el hecho de que la prevención de los tumores de recto es más sencilla y eficaz que la de los del colon derecho. Ello es debido a una práctica más extendida de realizar un tacto rectal como parte ineludible de la exploración en el momento actual, e indicar una colonoscopia sistemática cuando el paciente refiere rectorragia, aunque sea escasa y atribuible a posibles hemorroides. Asimismo, al realizar una colonoscopia, la exploración del recto está garantizada mientras que la del colon derecho es infructuosa por ser incompleta entre el 10% o más de los casos (García-Granero et al., 2012). No obstante, según algunas estimaciones de los registros poblacionales de hace menos de 5 años en los países escandinavos, todavía se situaba la incidencia del cáncer de recto en un tercio de los casos de CCR (García-Granero et al., 2012).

En relación con los *tumores sincrónicos*, el estudio comparativo no mostró diferencias estadísticamente significativas, tal vez por el escaso tamaño de la muestra de tumores sincrónicos en ambos grupos, pues la incidencia en el grupo actual supera en el doble al del histórico. Si se mantiene esa tendencia como diferencias entre una y otra época, habría que atribuirla también al estudio mejor y más completo en el momento actual que hace más de 30 años.

El estudio comparativo del *sexo entre grupos y localización tumoral*, obviando los cánceres sincrónicos, mostró diferencias significativas en cuanto a ser hombre y que la

6. DISCUSIÓN: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS DOS GRUPOS

localización sea en colon o recto: el cáncer de colon es más frecuente en los hombres del grupo actual, mientras que el de recto es más frecuente en los del grupo histórico. Actualmente, el cáncer de colon es más frecuente en los hombres y el de recto tiene una incidencia similar en hombres y mujeres, mientras que en el grupo histórico la ubicación en colon es similar en ambos sexos y la de recto superior en los hombres. A su vez, comparando la incidencia del cáncer de colon en los hombres en el grupo actual frente al histórico vemos que son significativas, con mayor frecuencia en el grupo actual, como ya se viene reflejando en otros datos comparativos, previamente comentados.

Desconocemos el significado de estos datos, que pueden estar relacionados o no con un patrón epidemiológico diferente para el cáncer de colon que el de recto, como ya se viene estableciendo en otros estudios (Wynder et al., 1978; Devesa et al., 1980). Actualmente, existe un incremento porcentual del CCR de localización derecha y en nuestro país se registran 1,56 veces más cánceres de colon que de recto (García-Granero et al., 2012).

6. DISCUSIÓN: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS DOS GRUPOS

2.5. PRESENTACIÓN CLÍNICA Y TIEMPO MEDIO HASTA EL DIAGNÓSTICO

El *cambio de hábito intestinal* fue referido con más frecuencia en el grupo histórico que en el actual, con una diferencia significativa, tanto como primer síntoma como síntoma principal, al igual que ocurrió con el conocido como *síndrome constitucional* (astenia, anorexia, pérdida de peso). No creemos que esto tenga un significado especial excepto el relacionado con un estadio tumoral más avanzado en el grupo histórico. Tal vez, la frecuencia de estos síntomas como primero y principal justifican también el hecho de que en la serie histórica el test diagnóstico inicial más frecuente fuera *la hemorragia oculta* en heces; también razonable porque entonces era más sencillo, rápido y cómodo hacer esta prueba que una colonoscopia, que por entonces se hacían sin sedación y era una exploración de segunda línea diagnóstica, salvo en los casos de rectorragia.

Lo que si resulta importante desde el punto de vista comparativo es la diferencia entre grupos en relación con el *tiempo medio hasta el diagnóstico* desde la aparición del primer síntoma: 6.5 meses antes frente a 2 meses ahora, aunque debido al tamaño de la muestra en el grupo histórico no se puede establecer la significación estadística.

Como hecho destacable, también resulta interesante conocer que en el grupo actual, curiosamente, el tiempo medio transcurrido desde el primer síntoma hasta el diagnóstico fue mayor para los pacientes con antecedentes familiares de cáncer, media 2.7 meses. Sin embargo, en el caso de que los tumores fueran de origen digestivo este intervalo resultó claramente inferior, media 1.2 meses, al contrario de lo que ocurrió en el grupo histórico, en el que también fue mayor para los pacientes con antecedentes familiares de cáncer, media 7.4 meses, y aún mayor si eran de cáncer digestivo, media 9 meses. Desconocemos las razones de estos hechos pero, sin duda, son de tipo cultural.

Según la localización tumoral, en el grupo actual el tiempo medio transcurrido desde el primer síntoma hasta el diagnóstico fue de mayor intervalo para los pacientes con el tumor localizado en el colon transverso y derecho, media 3.1 meses y 2.2 meses respectivamente, lo cual se justifica por la poca importancia que el paciente le da a los síntomas predominantes, en este caso cambio del hábito intestinal, cuyo intervalo de

6. DISCUSIÓN: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS DOS GRUPOS

tiempo diagnóstico también fue el mayor dentro de los primeros síntomas registrados (2.3 meses en el grupo actual *vs.* 8.6 meses en el grupo histórico). En este sentido, es importante que en las campañas de concienciación no sólo se hable de la rectorragia, como tradicionalmente se venía difundiendo (Smith et al., 2001) sino que también se extienda la idea de que los cambios de hábito intestinal sin causa aparente y la astenia con anemia asociada son síntomas alarmantes y sospechosos de patología tumoral en el colon y deben obligar a consultar sin demora. En el grupo histórico, el tiempo medio transcurrido desde el primer síntoma hasta el diagnóstico fue de mayor intervalo para los pacientes con el tumor localizado en el recto y en el colon transverso, media 8.3 meses y 6.0 meses respectivamente. Estos retrasos, sobre todo cuando el primer síntoma y principal son la rectorragia, no son explicables más que por la frecuente interpretación errónea, por parte de los médicos, de que la mayor parte de las veces eso era debido a hemorroides y en muchos casos se obviaba el tacto rectal y se prescribían tratamientos tópicos sin hacer otros estudios, hasta que se agudizaba el sangrado o se presentaban otros síntomas adicionales.

Asimismo, *en relación con la edad*, vemos que en ambos grupos, el tiempo hasta el diagnóstico es mayor a medida que avanzan las décadas, a partir de los 80 en el grupo actual, media 2.8 meses. En el grupo histórico se observa una clara diferencia entre antes y después de los 50, siendo mayor en los que superan esta edad (7.0 meses *vs.* 3.9 meses).

6. DISCUSIÓN: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS DOS GRUPOS

2.6. ESTUDIO ANATOMO-PATOLÓGICO

Como ya mencionamos anteriormente, la extensión de la enfermedad se expresa de acuerdo a la clasificación *Dukes, 1932*, al ser la única común en las dos épocas que abarca el estudio. En el grupo actual, el 34.1% de los pacientes se clasificaron como *Dukes A*, siendo el estadio más frecuente de este grupo, mientras que el 5.9% fueron clasificados como *Dukes D*, siendo el estadio menos frecuente de este grupo. Por el contrario, en el grupo histórico, sólo el 6.6% de los pacientes se clasificaron como *Dukes A*, siendo el estadio menos frecuente de este grupo, mientras que el 30.2% fueron clasificados como *Dukes D*, siendo el estadio más frecuente de este grupo.

Es decir, en algo de más de tres décadas *se invirtieron las cifras de enfermedad local y enfermedad diseminada*. Aunque parte de estos datos puedan ser atribuidos al uso de la neoadyuvancia (Capdevila & Tabernero, 2012) en los cánceres de recto en el grupo actual, con un porcentaje de regresión del 63% en 38 pacientes tratados, y en las propias frecuencias según la localización (el recto fue más frecuente en el grupo histórico), no lo explican todo y es una realidad que el porcentaje de enfermedad local está relacionado con un diagnóstico más precoz, gracias a las campañas publicitarias de educación de la población (Binefa et al., 2014), y a la propia práctica médica en relación con esta patología, además de los avances tecnológicos en los medios diagnósticos. Este hecho también lo corroboran los porcentajes de *Dukes D* en cada grupo: 5.9% vs. 30.2%, en este caso no adulterados por ningún tratamiento previo.

Si agrupamos los distintos estadios de *Dukes* en Enfermedad Local (EL), *Dukes A* y *B*, Enfermedad Regional (ER), *Dukes C*, y Enfermedad Diseminada (ED), *Dukes D*, observamos que en los estadios de ER y ED no hubo diferencias significativas entre hombres y mujeres y colon o recto entre ambos grupos, lo cual elimina el factor sexo como factor pronóstico relacionado con el estadio tumoral.

Si comparamos la incidencia de unos y otros estadios según la edad, vemos que la enfermedad local es poco frecuente en los más jóvenes, aunque el tamaño de la muestra

6. DISCUSIÓN: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS DOS GRUPOS

en nuestras series, en relación con esta variable, no nos permita realizar el estudio estadístico correspondiente. En cualquier caso, este es un hecho conocido relacionado con la biología del tumor y los síndromes heredo-familiares propios de los grupos etarios más jóvenes (Libutti et al., 2005; Tan et al., 2007).

Queremos llamar finalmente la atención sobre la calidad de los estudios anatomo-patológicos de una y otra época, en este caso relacionados con el número de ganglios examinados. En efecto, el estudio comparativo entre grupos mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, con más ganglios examinados en el actual, *media 18.7*, respecto al histórico, *media 12.6 ganglios*, aunque entonces ya superaban los 12 que se establecen actualmente como el número mínimo de ganglios que debe ser examinado para tener un estadiaje fiable (Velayos et al., 2005; Taylor et al., 2010).

2.7. TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Finalmente en relación con el tratamiento quirúrgico de una y otra época queremos resaltar que si bien el *porcentaje de operabilidad*, aunque ligeramente superior en el grupo actual, no mostró apenas diferencias, 99.4 %. vs. 94.8 %, el *porcentaje de resecabilidad* con intento curativo fue significativamente superior en el grupo actual respecto al histórico: en el actual el 80.4% de la cirugía se realizó con intento curativo (R0), frente al 58.2% del grupo histórico.

En definitiva, el estudio comparativo entre ambas series, separadas entre sí por un período de 37 años, muestra interesantes diferencias significativas que resumimos en las conclusiones.

6. DISCUSIÓN: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS DOS GRUPOS

CONCLUSIONES

De los resultados del presente trabajo de investigación clínica pueden extraerse las siguientes conclusiones:

- El estado actual del CCR en nuestro medio urbano permite confirmar las siguientes peculiaridades y tendencias, con las consiguientes consideraciones:
 1. Entre los *factores socio-demográficos* predisponentes existe un alto porcentaje de pacientes fumadores, bebedores de alcohol crónicos, obesos y diabéticos, cuya incidencia debe ser tenida en cuenta en el momento de establecer los grupos de población de riesgo que deben ser sometidos a las campañas de prevención y diagnóstico precoz. Asimismo, la *alta incidencia personal de cánceres previos*, especialmente los de origen ginecológico, y la *elevada incidencia familiar de cáncer*, especialmente colo-rectal y de mama, debe incluir a estos pacientes en ese grupo de riesgo.
 2. La *elevada incidencia de pólipos adenomatosos*, superior a la que se establece en la literatura, y con un porcentaje no despreciable de un número superior a 10, con 2/3 mayores de 2 cm. y casi el 50% con diferentes grados de displasia, debe alertar a las autoridades sanitarias para designar nuestra área de estudio como de alto riesgo.
 3. La tendencia y la incidencia actual en auge del *cáncer en el colon derecho*, especialmente en el grupo de edad de la década de los setenta y en mujeres con patología biliar, debe obligar a un examen completo del colon en todos los casos.
 4. El *mayor tiempo hasta el diagnóstico detectado en el grupo de más edad* debe ser tenido en cuenta para alertar a los familiares y Servicios de Geriatría de los síntomas sospechosos.

7. CONCLUSIONES

- El estudio comparativo entre el grupo de estudio actual y el histórico, de hace más de tres décadas, permite constatar las siguientes diferencias evolutivas con significación estadística ($p<0.001$):
 1. La *edad media* de los pacientes con diagnóstico de CCR aumentó significativamente de 64.5 años a 71.4 años, y dicho aumento también fue significativo para ambos sexos.
 2. La *incidencia en colon derecho* aumentó significativamente en el grupo actual de 12.6% a 26.2%.
 3. Según *el sexo*, en los hombres, la incidencia en el recto es superior en el grupo histórico mientras que la incidencia de la localización en el colon es superior en el grupo actual. En mujeres no hay diferencias.
 4. La incidencia o detección de *pólipos adenomatosos* en el grupo actual es significativamente superior a la del grupo histórico: 48.1% vs. 19.8%.
 5. La incidencia de *pólipos de tipo tubular* en el grupo actual es significativamente superior a la del grupo histórico: 50.6% vs. 12.5%, mientras que la incidencia de *pólipos de tipo veloso* es significativamente superior en el grupo histórico: 37.5% vs. 6.7%.
 6. El *cambio de hábito intestinal* como primer síntoma y síntoma principal fue significativamente superior en el grupo histórico que en el actual: como primer síntoma 38.6% vs. 20.9% y como síntoma principal 28.9% vs. 7.8%. En relación con otros síntomas, la perforación en el grupo actual (superior al grupo histórico) y el síndrome constitucional en el histórico (superior al grupo actual), también alcanzaron diferencias de frecuencias con significación estadística.

7. CONCLUSIONES

7. El *tiempo medio hasta el diagnóstico* desde el primer síntoma clínico fue superior en el grupo histórico que en el actual, si bien el tamaño de la muestra en relación a esta variable no permite el estudio de significación estadística, aunque resulta una evidencia: 6.5 meses *vs.* 2 meses.
8. El *estadio de Dukes* cambió de forma significativa en los clasificados como Dukes A (superior en el grupo actual: 6.6% *vs.* 34.1%), y en los clasificados como Dukes D (superior en el grupo histórico: 30.2% *vs.* 5.9%).
9. El *porcentaje de resecabilidad* con intento curativo fue significativamente mayor en el grupo actual respecto al histórico: en el actual el 80.4% de la cirugía se realizó con intento curativo (R0), frente al 58.2% del grupo histórico.

Los resultados de este estudio cumplen los objetivos propuestos en la tesis en relación al *establecimiento de grupos de riesgo* y la necesidad de implantar programas de *prevención y diagnóstico precoz*, a la vista de las diferencias favorables que se pudieron constatar entre ambas épocas, con respecto a una *detección del cáncer en fases más iniciales* y al *porcentaje elevado de tratamiento quirúrgico con intento curativo*, con la consiguiente *mejora pronóstica*.

7. CONCLUSIONES

8. APÉNDICES

APÉNDICE 1

Criterios de Ámsterdam I / II

CRITERIOS DE AMSTERDAM I/II

Mínimo 3 individuos con CCR o tumor asociado al CCHNP¹

Uno de los familiares es de 1^{er} grado

Mínimo de 2 generaciones consecutivas afectadas

Mínimo de un caso diagnosticado antes de los 50 años de edad

Exclusión del diagnóstico de PAF

Confirmación de los diagnósticos con informes

¹*Tumores asociados a S. Lynch: colo-rectal, endometrial, gástrico, ovario, páncreas, uréter y pelvis renal, vía biliar, glioblastoma, adenomas sebáceos y queratoacantomas*

Criterios de Bethesda revisados (2003)

CRITERIOS DE BETHESDA REVISADOS

CCR diagnosticado antes de los 50 años

Presencia de CCR sincrónico o metacrónico, o de CCR y un tumor¹ asociado a s. Lynch, a cualquier edad

CCR con histología² de tumor de IMS-alta, diagnosticado antes de los 60 años

CCR y uno o más familiares de 1^{er} grado con un tumor asociado a s. Lynch diagnosticado antes de los 50 años

CCR y dos o más familiares de 1^{er} grado o 2^º grado con un tumor asociado a s. Lynch, a cualquier edad

Debe cumplirse uno de los criterios:

¹*Tumores asociados a CCHNP: CCR, endometrial, gástrico, ovario, páncreas, uréter y pelvis renal, vía biliar, cerebral (normalmente glioblastoma, síndrome de Turcot), adenomas sebáceos y queratoacantomas (síndrome de Muir-Torre) y tumores del intestino delgado.*

²*Presencia de linfocitos infiltrantes de tumor, reacción Crohn-like, diferenciación mucinosa/anillo de sello o medular.*

8. APÉNDICES

APÉNDICE 2

ESTADIOS SEGÚN LA CLASIFICACIÓN ANATOMO-PATOLÓGICA DEL CCR

1. Sistema de clasificación de Dukes modificada por Asler&Coller en 1954 (ACM)

Estadio A: El tumor está limitado a la mucosa, sin afectación ganglionar

Estadio B: El tumor sobrepasa la mucosa y submucosa, sin afectación ganglionar

- Estadio B1: El tumor infiltra a la fibra muscular propia, sin atravesarla ni afectar ganglios.
- Estadio B2: El tumor llega a subserosa o grasa perivisceral sin sobrepasar la serosa, pero los ganglios linfáticos no están afectados.
- Estadio B3: Afectación de órganos adyacentes o que sobrepase la serosa.

Estadio C: Afectación ganglionar, independientemente del grado de penetración en la pared

- Estadio C1 = B1 + ganglios positivos regionales.
- Estadio C2 = B2 + ganglios positivos regionales.
- Estadio C3 = B3 + ganglios positivos regionales.

Estadio D: Existen metástasis a distancia (supervivencia de apenas un 5%).

8. APÉNDICES

2. Sistema de clasificación por etapas de la *American Joint Committee on Cancer (AJCC) / International Union against Cancer (IUCC) de 2002: Tumor, Node, Metastasis (TNM)*¹

El sistema TNM describe tres piezas clave de información clasificados en las categorías T, N y M:

- **Categoría T** del CCR se refiere al nivel de extensión del tumor primario en la pared del intestino, su propagación a través de las distintas capas:
 - Tx: No es posible proveer una descripción de la extensión del tumor debido a que se cuenta con información incompleta.
 - T0: No hay evidencia de tumor primario.
 - Tis: Cáncer en su etapa más temprana “*in situ*”. Intraepitelial, invasión de la lámina propia (capa muscular delgada), confinado a la *mucosa* y no invade la *submucosa*.
 - T1: El cáncer se extiende hasta la *submucosa* invadiéndola.
 - T2: El cáncer se extiende hasta la *muscularis propria* (capa muscular gruesa más externa) invadiéndola.
 - T3: El cáncer ha crecido hacia las capas más externas del colon o el recto, llega hasta *subserosa o tejidos grasos perirrectales o pericólicos no peritonizados* sin alcanzar ningún tejido ni órgano adyacente.
 - T4a: El cáncer ha crecido hasta el *peritoneo visceral*, el revestimiento más externo del intestino.
 - T4b: El cáncer ha perforado el peritoneo visceral y está unido o *invade los tejidos u órganos adyacentes*.

- **Categoría N** del CCR se refiere a la presencia o no de afectación de los ganglios linfáticos regionales o más próximos a la zona donde se origina el tumor:

¹ La misma clasificación se usa tanto para la estadificación clínica como para la patológica. En la descripción se añade el *prefijo “y”*, yp TNM, en aquellos pacientes en los que la clasificación se realiza cuando se ha administrado un tratamiento neoadyuvante como radioterapia (RT), quimioterapia (QT) o radio-quimioterapia. El *prefijo “r”*, prTNM, indica un tumor recidivado después de un periodo conocido libre de enfermedad. Es conveniente discernir que, un nódulo tumoral, sin contacto aparente con el tumor primario, en la grasa perivisceral, sin evidencia de tejido de ganglio linfático residual, se clasifica como una metástasis en ganglio linfático siempre que el nódulo tenga la forma y contorno compatibles con un ganglio.

8. APÉNDICES

- Nx: No es posible proveer una descripción de la afectación en ganglios linfáticos debido a que se cuenta con información incompleta.
- N0: Ausencia de afectación en los ganglios linfáticos.
- N1: Se encuentran células cancerosas en 1 a 3 ganglios linfáticos:
 - N1a: Células cancerosas en 1 ganglio linfático.
 - N1b: Células cancerosas en 2 a 3 ganglios linfáticos.
 - N1c: Se encuentran pequeños depósitos de células cancerosas en áreas de grasa cercanas a los ganglios linfáticos, pero no en los ganglios linfáticos en sí.
- N2: Se encuentran células cancerosas en 4 o más ganglios linfáticos:
 - N2a: Células cancerosas en 2 a 6 ganglios linfáticos.
 - N2b: Células cancerosas en 7 o más ganglios linfáticos.

Un panel patrocinado por la *AJCC* y el *NCI* recomendó, como medida de calidad, que se examinen anatomo-patológicamente por lo menos *12 ganglios linfáticos* en aquellos pacientes con CCR para confirmar la ausencia de compromiso ganglionar a causa del tumor (Taylor et al., 2010).²

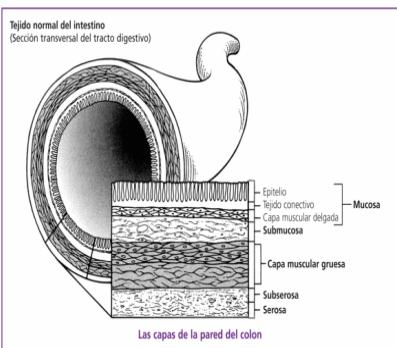
- **Categoría M** del CCR indica si el cáncer se ha propagado a otros órganos como por ejemplo el hígado, los pulmones o los ganglios linfáticos distantes:
 - Mx: No es posible proveer una descripción de la presencia de metástasis a distancia debido a que se cuenta con información incompleta.
 - M0: Ausencia de metástasis a distancia.
 - M1: Presencia de metástasis a distancia:

² En esta recomendación se considera que el número de ganglios linfáticos que se examinan refleja el carácter dinámico de la disección mesentérica linfo-vascular en el momento de la resección quirúrgica y la identificación patológica de los ganglios en el espécimen. En estudios retrospectivos se mostró que el número de ganglios linfáticos que se examinan durante una cirugía rectal o de colon puede estar se recomienda volver a examinar el espécimen con o sin ayuda de técnicas que mejoren la localización de los mismos. El informe de patología debe indicar el número de ganglios examinados y el número de ganglios positivos. Las variables que afectan a la localización de los ganglios linfáticos son: La meticulosidad del examen, la técnica quirúrgica, la variabilidad anatómica y los cambios en la respuesta inmune (Velayos et al., 2005). Por otra parte, los ganglios linfáticos son más difíciles de encontrar en los pacientes ancianos, obesos y en los que han recibido tratamiento neoadyuvante relacionado con el desenlace del paciente. Si el número de ganglios que se encuentra es menor de doce.

8. APÉNDICES

- M1a: El cáncer se ha propagado a un órgano distante o a un grupo de ganglios linfáticos distantes.
- M1b: El cáncer se ha propagado a más de un órgano distante o a más de un grupo de ganglios linfáticos distantes, o a partes distantes del peritoneo parietal.

Clasificación clínica y patológica TNM de CCR (Sexta edición AJCC, 2002) (Taylor et al., 2010)

Clasificación TNM de CCR					
T (Tumor primario)	Estadificación patológica	Estadificación de ultrasonidos	N (Ganglios linfáticos regionales)		
TX No se encuentra tumor primario T0 No evidencia de tumor primario Tis Carcinoma <i>in situ</i> : intraepitelial o invasión de lámina propia*		uT1 Tumor confinado a mucosa y submucosa uT2 Tumor penetra pero no atraviesa la mucosa uT3 Tumor en la pared perirrectal uT4 Extensión en órganos adyacentes	Nx No se encuentran ganglios linfáticos NO No afectación de ganglios linfáticos N1a Invasión de 1 ganglio linfático N1b Invasión de 2 a 3 ganglios linfáticos N1c Células cancerosas en grasa cerca de los ganglios linfáticos N2a Invasión de 2 a 6 ganglios linfáticos N2b Invasión en 7 o más ganglios linfáticos		
T1 El tumor invade submucosa T2 El tumor invade la muscularis propia T3 El tumor invade hasta subserosa o tejidos grasos perirrectales o pericálicos no peritonizados T4a El tumor invade el peritoneo visceral T4b El Tumor perfora el peritoneo visceral e invade a los tejidos u órganos adyacentes					
*Tis incluyen células cancerígenas confinadas en la capa intramucosa (intraepitelial) o lámina propia sin extensión a través de la muscularis mucosa (en la submucosa)		Figura. Sección a través de la pared intestinal ilustrando el tumor primario (T) en la clasificación TNM.			
					
M (Metástasis a distancia)					
Mx No se encuentran metástasis a distancia M0 No metástasis a distancia M1a Tumor propagado a un órgano distante o a un grupo de ganglios distantes M1b Tumor propagado a más de un órgano distante o a más de un grupo de ganglios distantes o a partes distantes del peritoneo					

3. Agrupación en estadios TNM

- **Estadio 0**

- Tis, N0, M0: El cáncer se encuentra en su etapa más temprana. No ha crecido más allá de la capa interna (mucosa) del colon o del recto. Esta etapa también se conoce como *carcinoma in situ o carcinoma intramucoso*.
- *ASLER&COLLER-DUKES: No correspondencia.*

- **Estadio I**

- T1-T2, N0, M0: El cáncer ha crecido a través de la muscularis mucosae hasta la submucosa (T1) o también es posible que haya llegado hasta la muscularis propia (T2). No se ha propagado a los ganglios linfáticos adyacentes ni a áreas distantes.
- *ASLER&COLLER-DUKES: A(T1N0M0) Y B1(T2N0M0)*

- **Estadio IIA**

- T3, N0, M0: El cáncer ha crecido hacia las capas más externas del colon o del recto, pero sin atravesarlas (T3). No ha alcanzado órganos adyacentes. Todavía no se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos ni a otras partes distantes del cuerpo.
- *ASLER&COLLER-DUKES: B2*

- **Estadio IIB**

- T4a, N0, M0: El cáncer ha crecido a través de la pared del colon o del recto, pero no hacia otros tejidos u órganos adyacentes (T4a). Todavía no se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos ni a otras partes distantes del cuerpo.
- *ASLER&COLLER-DUKES: B3*

- **Estadio IIC**

- T4b, N0, M0: El cáncer ha crecido a través de la pared del colon o del recto y está unido o crece hacia otros tejidos u órganos adyacentes (T4b). Todavía no se ha propagado a los ganglios linfáticos cercanos ni a otras partes distantes del cuerpo.
- *ASLER&COLLER-DUKES: B3*

8. APÉNDICES

- **Estadio IIIA**

➤ Se aplica en uno de los siguientes casos:

- T1-T2, N1, M0: El cáncer ha crecido a través de la mucosa hasta la submucosa (T1) y también es posible que haya crecido hasta la muscularis propia (T2). Se ha propagado a uno, dos y/o tres ganglios linfáticos cercanos (N1a/N1b) o hacia áreas de la grasa cercanas a los ganglios linfáticos, pero no a los ganglios en sí (N1c). No se ha propagado a partes distantes.
- T1, N2a, M0: El cáncer ha crecido a través de la mucosa hasta la submucosa (T1). Se ha propagado a cuatro, cinco y/o seis ganglios linfáticos cercanos (N2a). No se ha propagado a partes distantes.

➤ *ASLER&COLLER-DUKES: C1*

- **Estadio IIIB**

➤ Se aplica en uno de los siguientes casos:

- T3-T4a, N1, M0: El cáncer ha crecido hacia las capas más externas del colon o del recto (T3), o a través del peritoneo visceral (T4a), pero no ha alcanzado los órganos adyacentes. Se ha propagado a uno, dos y/o tres ganglios linfáticos cercanos (N1a/N1b) o hacia áreas de la grasa cercanas a los ganglios linfáticos, pero no a los ganglios en sí (N1c). No se ha propagado a partes distantes.
- T2-T3, N2a, M0: El cáncer ha crecido hacia la muscularis propia (T2) o hacia las capas más externas del colon o el recto (T3). Se ha propagado a cuatro, cinco y/o seis ganglios linfáticos cercanos (N2a). No se ha propagado a partes distantes.
- T1-T2, N2b, M0: El cáncer ha crecido a través de la mucosa hasta la submucosa (T1) o también es posible que haya crecido hasta la muscularis propia (T2). Se ha propagado a siete o más ganglios linfáticos cercanos (N2b). No se ha propagado a partes distantes.

➤ *ASLER&COLLER-DUKES: C2-C3*

- **Estadio IIIC**

➤ Se aplica en uno de los siguientes casos:

- T4a, N2a, M0: El cáncer ha crecido a través de la pared del colon o del recto (incluyendo el peritoneo visceral), pero no ha alcanzado los órganos adyacentes

8. APÉNDICES

(T4a). Se ha propagado a cuatro, cinco y/o seis ganglios linfáticos cercanos (N2a). No se ha propagado a partes distantes.

- T3-T4a, N2b, M0: El cáncer ha crecido hacia las capas más externas del colon o del recto (T3), o a través del peritoneo visceral (T4a), pero no ha alcanzado los órganos adyacentes. Se ha propagado a siete o más ganglios linfáticos cercanos (N2b). No se ha propagado a partes distantes.
- T4b, N1-N2, M0: El cáncer ha crecido a través de la pared del colon o del recto y está unido o crece hacia otros tejidos u órganos adyacentes (T4b). Se ha propagado por lo menos a un ganglio linfático cercano o hacia áreas de la grasa cercanas a los ganglios linfáticos (N1 o N2). No se ha propagado a partes distantes.

➤ *ASLER&COLLER-DUKES: C1-C2-C3*

- **Estadio IVA**

➤ Cualquier T, cualquier N, M1a: El cáncer puede o no haber crecido a través de la pared del colon o del recto y, puede o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes. Se ha propagado a un órgano distante, como los pulmones y/o el hígado, o a un grupo de ganglios linfáticos (M1a).

➤ *ASLER&COLLER-DUKES: D*

- **Estadio IVB**

➤ Cualquier T, cualquier N, M1b: El cáncer puede o no haber crecido a través de la pared del colon o del recto, y puede o no haberse propagado a los ganglios linfáticos adyacentes. El cáncer se ha propagado a más de un órgano distante, como el hígado y/o los pulmones, o a un grupo de ganglios linfáticos, o se ha propagado a partes distantes del peritoneo parietal (M1b).

➤ *ASLER&COLLER-DUKES: D*

8. APÉNDICES

4. Correlación de la Clasificación ACM, Estadios y categorías pTNM

Clasificación ACM, Estadios y TNM de CCR		
CLASIFICACIÓN ACM	ESTADIOS	CLASIFICACIÓN TNM
ACM A y B1		T1-T2, N0, M0
ACM B2	Estadio I	T3, N0, M0
ACM B3	Estadio II A	T4a, N0, M0
ACM B3	Estadio II B	T4b, N0, M0
ACM C1	Estadio II C	T1-T2, N1, M0 y T1, N2a, M0
ACM C2-C3	Estadio III A	T1-T2, N2b, M0 ; T2-T3, N2a, M0 y T3-T4a, N1, M0
ACM C1-C2-C3	Estadio III B	T3-T4a, N2b, M0 y T4b, N1-N2, M0 y T4a, N2a, M0
ACM D	Estadio III C	Cualquier T, cualquier N y M1a
ACM D	Estadio IV A	Cualquier T, cualquier N y M1b
	Estadio IV B	

5. Clasificación de la Organización Mundial de Endoscopia Digestiva (OMED)

(Solomon et al., 1994).

- *Tipo 1: CCR Prominente polipoide y velloso.* Es el más frecuente del colon.
- *Tipo 2: CCR Ulcerado.* Es el más frecuente en la unión rectosigmoidea y colon izquierdo, donde suele provocar síntomas de obstrucción intestinal. Esta ulceración puede crecer y abarcar toda la circunferencia intestinal con un claro compromiso de la luz colónica, cuya imagen radiológica característica es “*estenosis en servillertero*” o “*manzana mordida*”.
- *Tipo 3: CCR Infiltrante.* Es menos frecuente y se localiza sobre todo en recto y unión rectosigmoidea. En ocasiones la mucosa está conservada o poco afectada, por lo que la biopsia es decisiva para esclarecer el diagnóstico y poder diferenciarlo de tumoraciones benignas.
- *Tipo 4: CCR Avanzado inclasificable.* Presenta una morfología mixta, en la que se entremezclan características de todos los tipos anteriores.

8. APÉNDICES

APÉNDICE 3

VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LAS PRUEBAS DE CCCR (ACS).

PRUEBA CCR	VENTAJAS	DESVENTAJAS
SIGMOIDOSCOPIA FLEXIBLE	<p>Bastante rápido y seguro.</p> <p>Por lo general, no requiere preparación intestinal completa.</p> <p>La sedación por lo general no se utiliza.</p> <p>No requiere de un especialista.</p> <p>Se realiza cada 5 años.</p>	<p>Visión sólo de un tercio del colon.</p> <p>Pequeños pólipos pueden pasar desapercibidos.</p> <p>No se pueden eliminar todos los pólipos.</p> <p>Puede haber algo de molestia.</p> <p>Bajo riesgo de sangrado, infección o perforación intestinal.</p> <p>La colonoscopia será necesaria si el resultado no es normal.</p>
COLONOSCOPIA	<p>Por lo general se puede ver todo el colon.</p> <p>Se puede realizar una biopsia y extirpar pólipos.</p> <p>Intervalo cada 10 años.</p> <p>Se pueden diagnosticar otras enfermedades.</p>	<p>Pequeños pólipos pueden pasar desapercibidos.</p> <p>La preparación intestinal completa es necesaria.</p> <p>Es más caro que otras pruebas.</p> <p>Generalmente precisa sedación.</p> <p>Bajo riesgo de sangrado, infección o perforación intestinal.</p>
EBDC	<p>Por lo general se puede ver todo el colon.</p> <p>Es relativamente seguro.</p> <p>No necesita sedación.</p> <p>Se realiza cada 5 años.</p>	<p>Pequeños pólipos pueden pasar desapercibidos.</p> <p>La preparación intestinal completa es necesaria.</p> <p>Algunos resultados pueden ser falsos positivos.</p> <p>No se pueden extirpar pólipos durante la prueba.</p> <p>La colonoscopia será necesaria si el resultado no es normal.</p>
	<p>Bastante rápido y seguro.</p> <p>Por lo general se puede ver</p>	<p>Pequeños pólipos pueden pasar desapercibidos.</p>

8. APÉNDICES

CTC	<p>todo el colon.</p> <p>No necesita sedación.</p> <p>Si se realiza como prueba de <i>screening</i> primaria que todavía no está establecido, el intervalo sería de 5 años.</p>	<p>La preparación intestinal completa es necesaria.</p> <p>Algunos resultados pueden ser falsos positivos.</p> <p>No se pueden extirpar pólipos durante la prueba.</p> <p>La colonoscopia será necesaria si el resultado no es normal.</p>
gSOH	<p>Sin riesgo directo en el colon.</p> <p>Sin preparación intestinal.</p> <p>Muestreo realizado en el domicilio.</p> <p>No es caro.</p>	<p>Muchos pólipos y algunos CCR pueden pasar desapercibidos.</p> <p>Algunos resultados pueden ser falsos positivos.</p> <p>La colonoscopia será necesaria si el resultado no es normal.</p> <p>Necesita dieta previa.</p> <p>Debe hacerse cada año.</p>
FIT	<p>Sin riesgo directo en el colon.</p> <p>Sin preparación intestinal.</p> <p>Muestreo realizado en el domicilio.</p> <p>No necesita dieta previa.</p> <p>Bastante barato.</p>	<p>Muchos pólipos y algunos CCR pueden pasar desapercibidos.</p> <p>Algunos resultados pueden ser falsos positivos.</p> <p>La colonoscopia será necesaria si el resultado no es normal.</p> <p>Debe hacerse cada año.</p>
ADN en heces	<p>Sin riesgo directo en el colon.</p> <p>Sin preparación intestinal.</p> <p>Muestreo realizado en el domicilio.</p> <p>No necesita dieta previa.</p>	<p>Muchos pólipos y algunos CCR pueden pasar desapercibidos.</p> <p>Algunos resultados pueden ser falsos positivos.</p> <p>La colonoscopia será necesaria si el resultado no es normal.</p> <p>Debe hacerse cada 3 años.</p>

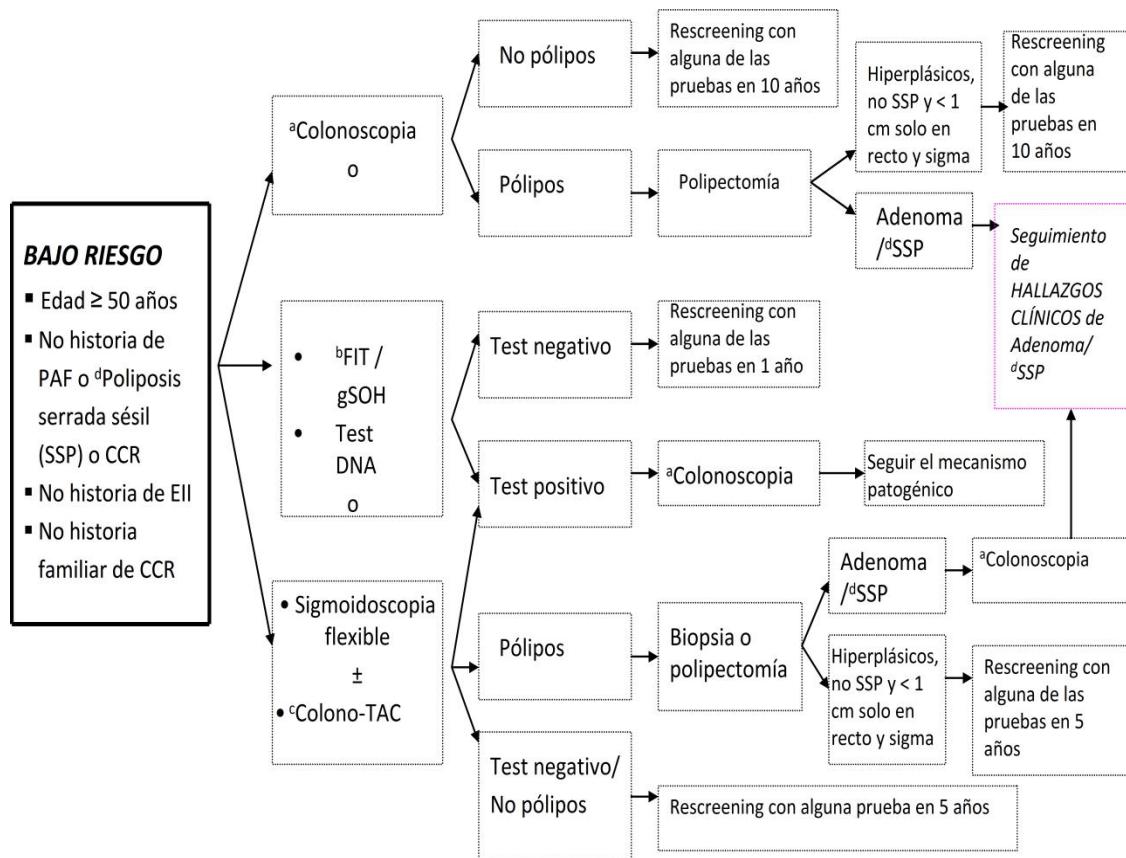
EBDC: *Enema de Bario de Doble Contraste*; CTC: *Colonografía-TAC*; gSOH: *test guayaco de Sangre Oculta en Heces*. Guaiac-based Fecal Occult Blood Test (gFOBT); FIT: *Fecal Inmunochemical Test. Test de Inmunoquímica Fecal*; Stool DNA test / Prueba de ADN en heces.

APÉNDICE 4

CCCR SEGÚN POBLACIÓN DE RIESGO

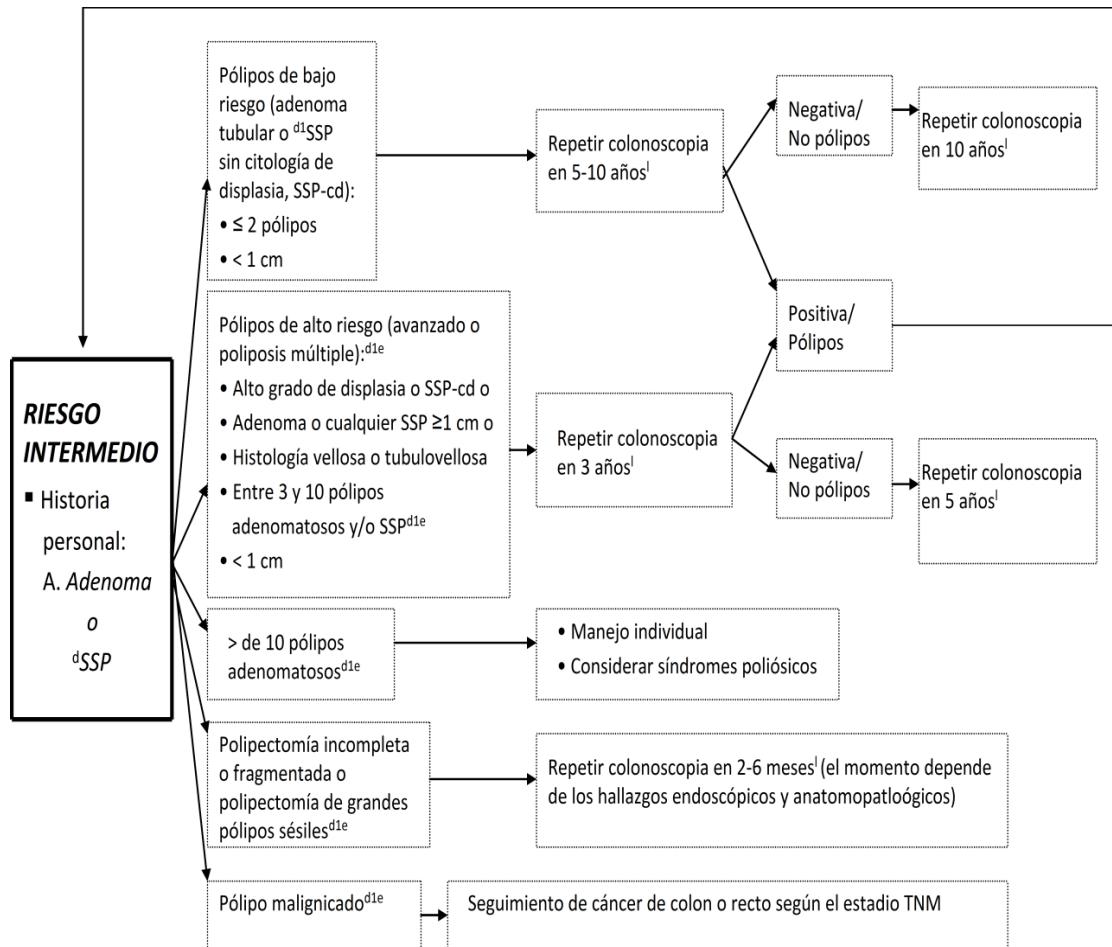
1. CCCR y adenomas en población de bajo riesgo

Estrategia de seguimiento propuesta para el CCCR en pacientes según la clasificación del riesgo individual bajo (*NCCN Colorectal Cancer Screening, 2015*).



2. CCCR y adenomas en población de riesgo intermedio

A. Estrategia de seguimiento propuesta para el CCCR en pacientes según la clasificación del riesgo individual intermedio con historia personal de adenoma o SSP (*NCCN Colorectal Cancer Screening, 2015*).

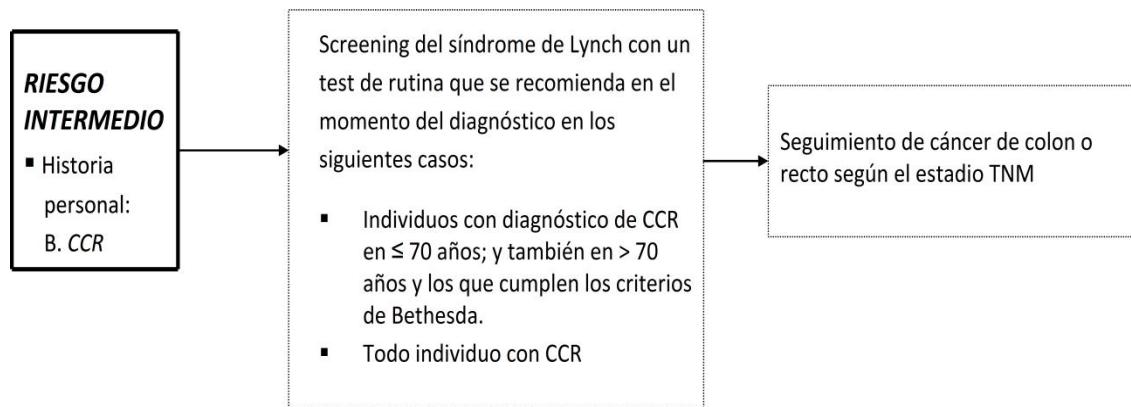


^{d1e}Los términos de pólipos sésiles serrados (SSP) y el adenoma serrado sésil son sinónimos; SSP son un tipo de pólipos no displásicos pero que pueden desarrollar focos de displasia y es entonces cuando se denominan SSP con displasia citológica (SSP-cd). Así "SSP" se utiliza para la SSP sin displasia y "SSP-cd" para la SSP con displasia. En los SSP generales son seguidos como adenomas tubulares y SSP-cd se gestionan como adenomas de alto riesgo que pueden necesitar una vigilancia más frecuente. Además, cualquier lesión serrada proximal al colon sigmoide se deben seguir de manera similar a los pólipos adenomatosos.

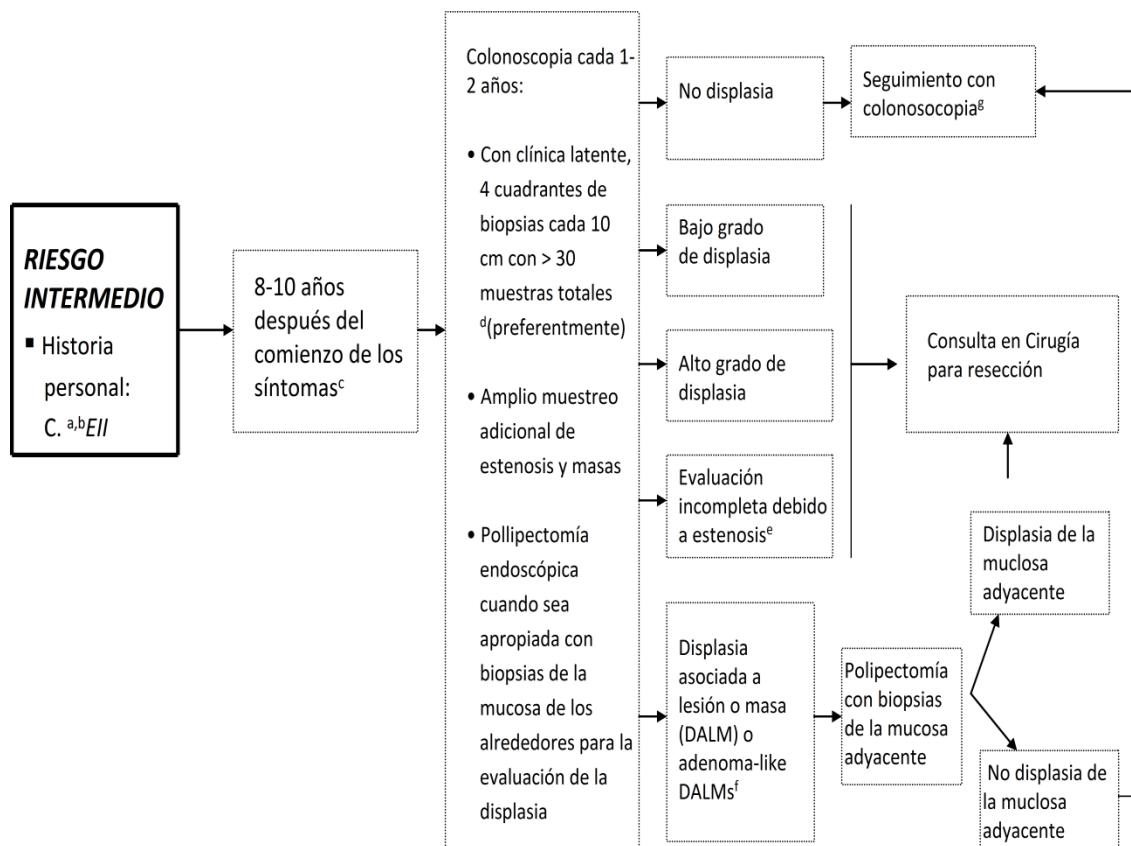
^lDiez o menos pólipos en el contexto de un intenso historial familiar o edad más joven (<40 años) a veces pueden estar asociados con un síndrome de poliposis heredada y se debe sospechar.

8. APÉNDICES

B. Estrategia de seguimiento propuesta para el CCCR en pacientes según la clasificación del riesgo individual intermedio con historia personal del CCR (*NCCN Colorectal Cancer Screening, 2015*).

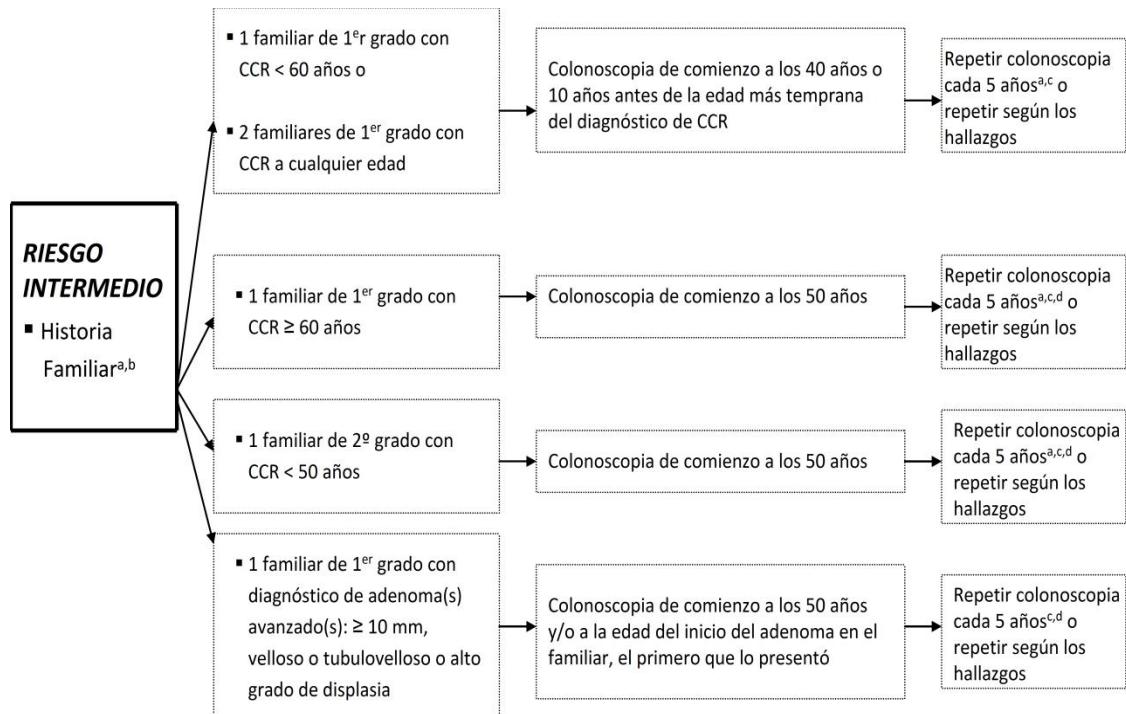


C. Estrategia de seguimiento propuesta para el CCCR en pacientes según la clasificación del riesgo individual intermedio con historia personal de EII (*NCCN Colorectal Cancer Screening, 2015*).



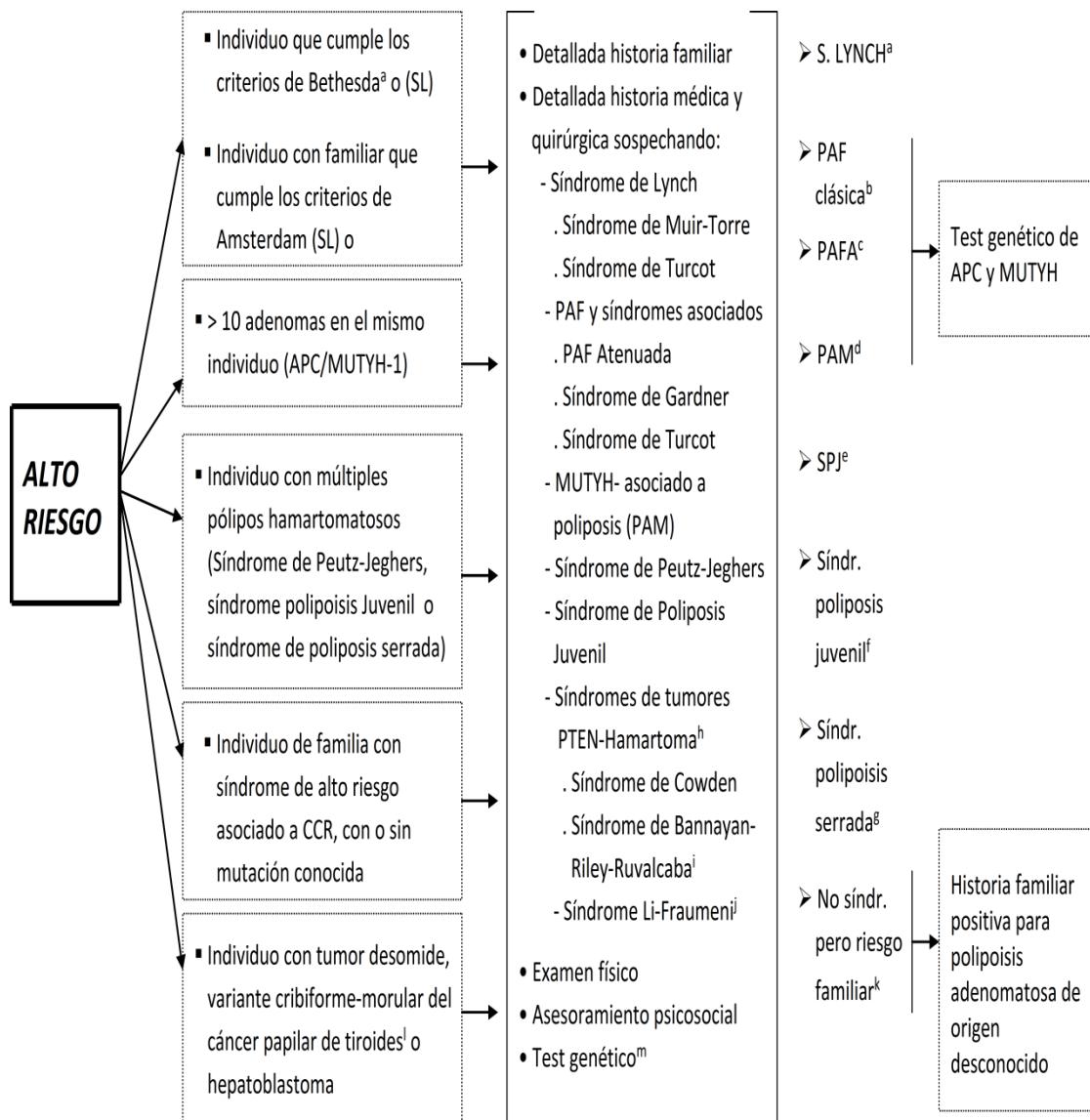
8. APÉNDICES

D. Estrategia de seguimiento propuesta para el CCCR en pacientes según la clasificación del riesgo individual intermedio con historia familiar de CCR (*NCCN Colorectal Cancer Screening, 2015*).



3. CCCR y adenomas en población de alto riesgo

Estrategia de seguimiento propuesta para el CCCR en pacientes según la clasificación del riesgo individual alto (*NCCN Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, 2015*).



^mEl asesoramiento genético es muy recomendable cuando se ofrece y después de conocer resultados que concluyen alguna alteración. Un asesor genético, médico genetista, oncólogo, gastroenterólogo, cirujano, enfermera de oncología u otro profesional con conocimientos y experiencia en genética del cáncer deberían participar de forma precoz en el asesoramiento de paciente que cumplen los criterios para un síndrome hereditario de la salud.

8. APÉNDICES

8. APÉNDICES

APÉNDICE 5

Clasificación de riesgo con cinco categorías (I-V).

The American Society of Anesthesiologists (ASA) (Higashizawa & Koga, 2006).

Clasificación ASA			
GRADO	Clasificación ASA	GRADO	Clasificación revisada
1	Clase I	1a	Paciente con salud normal.
		1b	Paciente con enfermedad sistémica leve. Paciente con salud normal, con riesgos quirúrgicos o anestésicos.
2	Clase II	2a	Paciente con enfermedad sistémica moderada. Paciente con enfermedad sistémica leve, con riesgos quirúrgicos o anestésicos.
		2b	Paciente con enfermedad sistémica moderada-severa que no le limita la actividad. Paciente con enfermedad sistémica leve, con riesgos quirúrgicos y anestésicos. Paciente con enfermedad sistémica moderada, con riesgos quirúrgicos o anestésicos.
3	Clase III	3	Paciente con enfermedad sistémica severa que limita su actividad pero no lo incapacita. Paciente con enfermedad sistémica moderada que no le limita la actividad con riesgos quirúrgicos y anestésicos. Paciente con enfermedad sistémica moderada-severa que no le limita la actividad con riesgos quirúrgicos o anestésicos.
		4	Paciente con una enfermedad sistémica incapacitante que resulta una amenaza constante para su vida. Paciente con enfermedad sistémica severa que le limita la actividad, incapacitado.
5	Clase V	5	Paciente moribundo que no se espera sobreviva 24 horas con o sin operación.

* En el caso de operación de urgencia, preceder el número con una "E" (*Emergency*)

8. APÉNDICES

AETS, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo. Resultados de investigación sobre evaluación de tecnologías sanitarias: diagnóstico precoz y clínico en oncología. Informe de Evaluación nº 32. Madrid: AETS, Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Sanidad y Consumo; 2002.

Al-Tassan N, Chmiel NH, Maynard J, Fleming N, Livingston AL, Williams GT, et al. Inherited variants of MYH associated with somatic G:C→T:A mutations in colorectal tumors. *Nat Genet.* 2002;30(2):227-32.

Alves A, Panis Y, Mathieu P. Postoperative mortality and morbidity in French patients undergoing colorectal surgery: results of a prospective multicenter study. *Arch Surg.* 2005;140(3):278-83.

American Cancer Society. Cancer Screening Guidelines. [Consultado 9 de Octubre de 2015]. Disponible en:
<http://www.cancer.org/healthy/findcancerearly/cancerscreeningguidelines/>.

American Cancer Society Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden, and the. Cancer Prevention & Early Detection Facts & Figures 2011, p 4. Atlanta: *American Cancer Society*; 2011 [Consultado 9 de Octubre de 2015]. Disponible en:
<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-029459.pdf>.

Armstrong B, Doll R. Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices. *Int J Cancer.* 1975;15(4):617-31.

Ascunce N, Salas D, Zubizarreta R, Almazán R, Ibáñez J, Ederra M; Network of Spanish Cancer Screening Programmes. Cancer screening in Spain. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 3:iii43-51.

Astler VB, Coller FA. The prognostic significance of direct extensions of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg.* 1954;139(6):846-51.

Atkin W, Saunders BP. British Society for Gastroenterology; Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Surveillance guidelines after removal of colorectal adenomatous polyps. *Gut*. 2002 Oct;51 suppl 5:V6-9.

Aust DE, Baretton GB; Members of the Working Group GI-Pathology of the German Society of Pathology. Serrated polyps of the colon and rectum (hyperplastic polyps, sessile serrated adenomas, traditional serrated adenomas, and mixed polyps)-proposal for diagnostic criteria. *Virchows Arch*. 2010;457(3):291-7.

Ayanian JZ. Racial disparities in outcomes of colorectal cancer screening: biology or barriers to optimal care?. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(8):511-3.

Baars JE, Loosman CW, Steyerberg EW, Beukers R, Tan AC, Weusten BL, et al. The risk of inflammatory bowel disease-related colorectal carcinoma is limited: results from a nationwide nested case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(2):319-28.

Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G. Alcohol consumption and the risk of cancer: a meta-analysis. *Alcohol Res Health*. 2001;25(4):263-70.

Baldwin LM, Dobie SA, Billingsley K, Cai Y, Wright GE, Dominitz JA, et al. Explaining black-white differences in receipt of recommended colon cancer treatment. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(16):1211-20.

Banov L. Frederick Salmon-Surgeon who founded St. Mark's Hospital. *Dis Colon Rectum*. 1968;11(6):447-51.

Bansal P, Sonnenberg A. Risk factors of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(1):44-8.

Bastide NM, Pierre FH, Corpet DE. Heme iron from meat and risk of colorectal cancer: A meta-analysis and a review of the mechanisms involved. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4(2):177-84.

Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, Bouvier AM, Simon T, Allez M, Brixi H, Gornet JM, Altwegg R, Beau P, Duclos B, Bourreille A, Faivre J, Peyrin-Biroulet L, Fléjou JF, Carrat F, CESAME Study Group. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2013 [Consultado 9 de Octubre de 2015];145(1):166-175.e8. Disponible en: http://ac.els-cdn.com/S0016508513004587/1-s2.0-S0016508513004587-main.pdf?_tid=fff0d13e-799e-11e5-83cb-0000aacb35d&acdnat=1445616131_247c62c5bff030fa5b8f96f1cfafc352.

Bella F, Minicozzi P, Giacomin A, Crocetti E, Federico M, Ponz de Leon M, et al. Impact of diabetes on overall and cancer-specific mortality in colorectal cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013;139(8):1303-10.

Binefa G, Rodriguez-Moranta F, Teule A, Medina-Hayas M. Colorectal cancer: from prevention to personalized medicine. *World J Gastroenterol*. 2014;20(22):6786-808.

Bingham SA, Norat T, Moskal A, Ferrari P, Slimani N, Clavel-Chapelon F, et al. Is the association with fiber from foods in colorectal cancer confounded by folate intake?. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(6):1552-6.

Bokarewa M, Nagaev I, Dahlberg L, Smith U, Tarkowski A. Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *J Immunol*. 2005;174(9):5789-95.

Boland CR, Sinicrope FA, Brenner DE, Carethers JM. Colorectal cancer prevention and treatment. *Gastroenterology*. 2000;118(2 Suppl 1):S115-28.

Boleij A, van Gelder MM, Swinkels DW, Tjalsma H. Clinical Importance of *Streptococcus gallolyticus* infection among colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2011;53(9):870-8.

Bongaerts BW, van den Brandt PA, Goldbohm RA, de Goeij AF, Weijenberg MP. Alcohol consumption, type of alcoholic beverage and risk of colorectal cancer at specific subsites. *Int J Cancer*. 2008;123(10):2411-7.

Boparai KS, Reitsma JB, Lemmens V, van Os TAM, Mathus-Vliegen EMH, Koornstra JJ, et al. Increased colorectal cancer risk in first-degree relatives of patients with hyperplastic polyposis syndrome. *Gut* 2010 May;59:1222-5.

Bori R, Sejben I, Svébis M, Vajda K, Markó L, Pajkos G, et al. Heterogeneity of pT3 colorectal carcinomas according to the depth of invasion. *Pathol Oncol Res.* 2009;15(3):527-32.

Borras JM, Pareja L, Peris M, Espinas JA. Análisis de la incidencia, la supervivencia y la mortalidad según las principales localizaciones tumorales, 1985-2019: cáncer colorrectal. *Med Clin (Barc).* 2008 Oct;131 Suppl 1: 58-62.

Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300(23):2765-78.

Brenner H, Chang-Claude J, Jansen L, Knebel P, Stock C, Hoffmeister M. Reduced risk of colorectal cancer up to 10 years after screening, surveillance, or diagnostic colonoscopy. *Gastroenterology.* 2014;146(3):709-17.

Brown AL, Skehan SJ, Greaney T, Rawlinson J, Somers S, Stevenson GW. Value of double - contrast barium enema performed immediately after incomplete colonoscopy. *AJR Am J Roentgenol.* 2001;176(4):943-5.

Burkitt DP. Epidemiology of cancer of the colon and rectum. *Cancer.* 1971;28(1):3-13.

Bussey HJR. *Familial polyposis coli.* Baltimore: The John Hopkins University; 1975.

Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ, Dunlop MG, Thomas HJ, Evans GD, et al; British Society of Gastroenterology; Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Guidelines for colorectal cancer-Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut.* 2010;59(5):666-89.

Calle EE, Miracle-McMahill HL, Thun MJ, Heath CW Jr. Estrogen replacement therapy and risk of fatal colon cancer in a prospective cohort of postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst.* 1995;87(7): 517-23.

Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(8):1097-104.

Capdevila Castillón J, Tabernero Caturla J. Tratamiento neoadyuvante y adyuvante del cáncer de colon y recto. En: Ortiz Hurtado H, ed. Cirugía colorrectal. Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Sección Coloproctología. Madrid: Arán Ediciones, S.L.; 2012. p.301-316.

Carroll C, Cooper K, Papaioannou D, Hind D, Pilgrim H, Tappenden P. Supplemental calcium in the chemoprevention of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Ther*. 2010;32(5):789-803.

Carter, S.K. Large-Bowel Cancer. The current status of treatment. *J Natl Cancer Inst*. 1976;56(1):3-10.

Chapman MA, Buckley D, Henson DB, Armitage NC. Preoperative carcinoembryonic antigen is related to tumour stage and long - term survival in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 1998;78(10):1346-9.

Chawla N, Butler EN, Lund J, Warren JL, Harlan LC, Yabroff KR. Patterns of colorectal cancer care in Europe, Australia, and New Zealand. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2013;2013(46):36-61.

Church J. Familial adenomatous polyposis. *Surg Oncol Clin N Am*. 2009;18(4): 585-98.

Coleman MP, Forman D, Bryant H, Butler J, Rachet B, Maringe C, Nur U, Tracey E, Coory M, Hatcher J, McGahan CE, Turner D, Marrett L, Gjerstorff ML, Johannessen TB, Adolfsson J, Lambe M, Lawrence G, Meechan D, Morris EJ, Middleton R, Steward J, Richards MA, ICBP Module 1 Working Group. UK, 1995–2007 (the International Cancer Benchmarking Partnership): an analysis of population-based cancer registry data. *Lancet*. 2011;377:127–38.

Compton CC, Fielding LP, Burgat LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR, et al. Prognostic factors in colorectal cancer. American College of Pathologists Consensus Statement 1999. *Arch Pathol Lab Med*. 2000;124(7):979-94.

Cooper GS, Koroukian SM. Racial disparities in the use of and indications for colorectal procedures in Medicare beneficiaries. *Cancer*. 2004;100(2):418–24.

Corley DA, Jensen CD, Marks AR. Can we improve adenoma detection rates? A systematic review of intervention studies. *Gastrointest Endosc.* 2011;74(3):656-65.

Cotterchio M, Boucher BA, Manno M, Gallinger S, Okey A, Harper P. Dietary phytoestrogen intake is associated with reduced colorectal cancer risk. *J Nutr.* 2006;136(12):3046-53.

Cross AJ, Harnly JM, Ferrucci LM, Risch A, Mayne ST, Sniha R. Developing a heme iron database for meats according to meat type, cooking method and doneness level. *Food Nutr Sci.* 2012;3(7):905-13.

Davila RE, Rajan E, Adler D, Hirota WK, Jacobson BC, Leighton JA, et al.; ASGE. ASGE guideline: the role of endoscopy in the diagnosis, staging, and management of colorectal cancer. *Gastrointest Endosc.* 2005;61(1):1-7.

deVos T, Tetzner R, Model F, Weiss G, Schuster M, Distler J, et al. Circulating methylated SEPT9 DNA in plasma is a biomarker for colorectal cancer. *Clin. Chem.* 2009;55(7):1337-46.

Desch CE, Benson AB, Smith TJ. Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2005;17(4):1312.

Devesa JM, Morales V, Enriquez JM, Nuño J, Camuñas J, Hernandez MJ, Avila C. Colorectal cancer. The bases for a comprehensive follow-up. *Dis Colon Rectum.* 1988;31(8):636-52.

Devesa JM, Morales V, Moreira V, Hernández MJ, Boixeda D, Fresneda V. Historia natural del cáncer colorrectal en nuestro medio. *Cir Esp.* 1980;34(3):188-96.

Duffy MJ. Evidence for the clinical use of tumour markers. *Ann Clin Biochem.* 2004;41(Pt 5):370-7.

Duffy MJ, van Dalen A, Haglund C, Hansson L, Klapdor R, Lamerz R, et al. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *Eur J Cancer.* 2003;39(6):718-27.

Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *J Path Bact.* 1932;35:323-32.

Dyer KJ, Fearon KCH, Buckner K, Richardson RA. Diet and colorectal cancer risk: Baseline dietary knowledge of colorectal patients. *Health Education Journal* [Consultado 2 de Agosto de 2015]. 2004;63(3):242-53. Disponible en: <http://hej.sagepub.com/content/63/3/242.full.pdf+html>.

Dyson JK, Rutter MD. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: what is the real magnitude of the risk? *World J Gastroenterol*. 2012;18(29):3839-48.

Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001;48(4):526-35.

Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med*. 1990;323(18):1228-33.

Ellison GL, Warren JL, Knopf KB, Brown ML. Racial differences in the receipt of bowel surveillance following potentially curative colorectal cancer surgery. *Health Serv Res*. 2003;38(6 Pt 2):1885-903.

English MA, Kane KF, Cruickshank N, Langman MJ, Stewart PM, Hewison M. Loss of estrogen inactivation in colonic cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84(6):2080-5.

Espín Basany E, Armengol Carrasco M. Poliposis adenomatosa familiar y cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis. En: Ortiz Hurtado H, ed. Cirugía colorrectal. Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Sección Coloproctología. Madrid: Arán Ediciones, S.L.; 2012. p.247-264.

Etzioni DA, Ponce NA, Babey SH, Spencer BA, Brown ER, Ko CY, et al. A population-based study of colorectal cancer test use: results from the 2001 California Health Interview Survey. *Cancer*. 2004;101(11):2523-32.

Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH. AGA medical position statement on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2010;138(2):738-45.

Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH. AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease.

Gastroenterology. 2010 [Consultado 9 de Octubre de 2015];138(2):746-774.e1-4.

Disponible en: http://ac.els-cdn.com/S0016508509022008/1-s2.0-S0016508509022008-main.pdf?_tid=3443ca36-799f-11e5-a1bb-00000aab0f6b&acdnat=1445616218_519702991ab326c8053e1826324b0a45.

Farrington SM, Tenesa A, Barnetson R, Wiltshire A, Prendergast J, Porteous M, et al.

Germline susceptibility to colorectal cancer due to base-excision repair gene defects.

Am J Hum Genet. 2005;77(1):112-9.

Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*.

1990;61(5):759-67.

Ferlay J, Bray F, Sankila R, Parkin DM. EUCAN: Cancer Incidence, Mortality and Prevalence in the European Union 1998, version 5.0. IARC CancerBase No. 4. Lyon: IARC Press. 1999.

Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer*. 2013;49(6):1374–1403.

Fernández de Larrea-Baz N, Alvarez-Martín E, Morant-Ginestar C, Gènova-Maleras R, Gil A, Pérez-Gómez B, López-Abente G. Burden of disease due to cancer in Spain. *BMC Public Health*. 2009 Jan 30;9:42.

Ferreira EJ, Díaz JA, Herrera AA, García E. Cáncer de colon y recto. *Medicas UIS*. 2007 Julio-Diciembre;20:174-84.

FESEO. Tercer libro blanco de la oncología en España. Madrid: Federación de Sociedades Españolas de Oncología (FESEO); 2002.

Filella X, Molina R, Grau JJ, Piqué JM, Garcia-Valdecasas JC, Astudillo E, et al. Prognostic value of CA 19.9 levels in colorectal cancer. *Ann Surg*. 1992;216(1):55-9.

Fischer SM, Hawk ET, Lubet RA. Coxibs and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs in animal models of cancer chemoprevention. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2011;4(11):1728-35.

Folsom AR, Hong CP. Magnesium intake and reduced risk of colon cancer in a prospective study of women. *Am J Epidemiol*. 2006;163(3):232-5.

Freeny PC, Marks WM, Ryan JA, Bolen JW. Colorectal carcinoma evaluation with CT: preoperative staging and detection of postoperative recurrence. *Radiology*. 1986;158(2):347-53.

Fu X, Qiu Y, Zhang Y. Screening, management and surveillance for the sessile serrated adenomas/polyps. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(4):1275-85.

Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Speizer FE, Willett WC. A prospective study of family history and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 1994;331(25):1669-74.

Garcia-Aguilar J, Pollack J, Lee SH, Hernandez de Anda E, Mellgren A, Wong WD, et al. Accuracy of endorectal ultrasonography in preoperative staging of rectal tumors. *Dis Colon Rectum*. 2002;45(1):10-5.

García-Granero Ximénez E, Frasson M. Cáncer de colon. En: Ortiz Hurtado H, ed. Cirugía colorrectal. Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Sección Coloproctología. Madrid: Arán Ediciones, S.L.; 2012. p.265-276.

Gilsing AM, Fransen F, de Kok TM, Goldbohm AR, Schouten LJ, de Bruïne AP, et al. Dietary heme iron and the risk of colorectal cancer with specific mutations in Kras and APC. *Carcinogenesis*. 2013;34(12):2757-66.

Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Physical activity, obesity, and risk of colorectal adenoma in women (United States). *Cancer Causes Control*. 1996;7(2):253-63.

Giovannucci E. Modifiable risk factors for colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002;31(4):925-943.

Gollub MJ, Schwartz LH, Akhurst T. Update on colorectal cancer imaging. *Radiol Clin North Am.* 2007;45(1):85-118.

Gonzalez CA, Riboli E. Diet and cancer prevention: Contributions from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Eur J Cancer.* 2010;46(14):2555-62.

Graser A, Stieber P, Nagel D, Schäfer C, Horst D, Becker CR, et al. Comparison of CT colonography, colonoscopy, sigmoidoscopy and faecal occult blood tests for the detection of advanced adenoma in an average risk population. *Gut.* 2009;58(2):241-8.

Gritzmann R, Molnar B, Pilarsky C, Habermann JK, Schlag PM, Saeger HD, et al. Sensitive detection of colorectal cancer in peripheral blood by septin 9 DNA methylation assay. *PLoS ONE.* 2008 [Consultado 9 de Octubre de 2015];3(11):e3759. Disponible en:
<http://www.plosone.org/article/fetchObject.action?uri=info:doi/10.1371/journal.pone.0003759&representation=PDF>.

Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H, Janowitz HD, Aufses AH. A comparison of cancer risk in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Cancer.* 1981;48(12):2742-45.

Gutiérrez-Fisac JL, Banegas Banegas JR, Artalejo FR, Regidor E. Increasing prevalence of overweight and obesity among Spanish adults, 1987- 1997. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24(12):1677-82.

Gyde SN, Prior P, Allan RN, Stevens A, Jewell DP, Truelove SC, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a cohort study of primary referrals from three centres. *Gut.* 1988;29(2):206-17.

H Salim OE, Hamid HK, Mekki SO, Suleiman SH, Ibrahim SZ. Colorectal carcinoma associated with schistosomiasis: a possible causal relationship. *World J Surg Oncol.* 2010 Aug 13 [Consultado 9 de Octubre de 2015];8:68. Disponible en:
<http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1477-7819-8-68.pdf>.

Higashizawa T, Koga Y. Modified ASA Physical Status (7 grades) May Be More Practical In Recent Use For Preoperative Risk Assessment. The Internet Journal of Anesthesiology. 2006 Volume 15 Number 1.

Hill M. Epidemiology and etiology of colon cancer. En: Grundmann E, editor. *Colon Cancer* (Cancer Campaign, vol.2). Stuttgart-New York: Gustav Fischer Verlag, 1978. p. 15-28.

Hooda J, Shah A, Zhang L. Heme, an essential nutrient from dietary proteins, critically impacts diverse physiological and pathological processes. *Nutrients*. 2014;6(3):1080-102.

Houlston R, Bevan S, Williams A, Young J, Dunlop M, Rozen P, et al. Mutations in DPC4 (SMAD4) cause juvenile polyposis syndrome, but only account for a minority of cases. *Hum Mol Genet*. 1998;7(12):1907-12.

Howe JR, Bair JL, Sayed MG, Anderson ME, Mitros FA, Petersen GM, et al. Germline mutations of the gene encoding bone morphogenetic protein receptor 1A in juvenile polyposis. *Nat Genet*. 2001;28(2):184-7.

Howe GR, Benito E, Castelletto R, Cornee J, Esteve J, Gallagher RP, et al. Dietary intake of fiber and decreased risk of cancers of the colon and rectum: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *J Natl Cancer Inst*. 1992;84(24):1887-96.

Howe JR, Ringold JC, Summers RW, Mitros FA, Nishimura DY, Stone EM. A gene for familial juvenile polyposis maps to chromosome 18q21.1. *Am J Hum Genet*. 1998;62(5):1129-36.

Howe JR, Roth S, Ringold JC, Summers RW, Jarvinen HJ, Sistonen P, et al. Mutations in the SMAD4/DPC4 gene in juvenile polyposis. *Science*. 1998;280(5366):1086-8.

Howe JR, Sayed MG, Ahmed AF, Ringold J, Larsen-Haidle J, Merg A, et al. The prevalence of MADH4 and BMPR1A mutations in juvenile polyposis and absence of BMPR2, BMPR1B, and ACVR1 mutations. *J Med Genet*. 2004; 41(7):484-91.

IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Hormonal contraception and post-menopausal hormonal therapy. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*. 1999;72:1-675.

IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Tobacco smoke and involuntary smoking. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2004;83:1-1438.

IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Some antiviral and antineoplastic drugs and other pharmaceutical agents. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum.* 2000;76:1-531.

IARC, World Health Organization. Globocan 2008. Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/>.

Imperiale TF, Glowinski EA, Lin-Cooper C, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Five-year risk of colorectal neoplasia after negative screening colonoscopy. *N Engl J Med.* 2008;359(12):1218-24. Fe de erratas en: *N Engl J Med.* 2009;361(20):2004.

Imperiale, TF. Noninvasive screening tests for colorectal cancer. *Dig Dis.* 2012;30 Suppl 2:16-26.

Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Levin TR, Lavin P, Lidgard GP, et al. Multitarget stool DNA testing for colorectal-cancer screening. *N Engl J Med.* 2014;370(14):1287-97.

Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Turnbull BA, Ross ME. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *N Engl J Med.* 2004;351(26):2704-14.

Instituto Nacional del Cáncer (NCI). National Cancer Institute. Actualización 31 de Julio de 2015 [Consultado 9 de Octubre de 2015]. Disponible en: <http://www.cancer.gov/espanol/tipos/colorrectal/paciente/tratamiento-colorrectal-pdq>.

International Union Against Cancer (IUCC): TNM Classification of Malignant tumours, 6th ed. Sabin LH, Wttein Ch (eds). New York: Wiley; 2002.

Isenberg GA, Ginsberg GG, Barkun AN, Bosco JJ, Nguyen CC, Petersen BT, et al. Virtual colonoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2003;57(4):451-4.

Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology.* 2010;138(6):2044-58.

Jass JR. HNPCC and sporadic MSI-H colorectal cancer: a review of the morphological similarities and differences. *Fam Cancer*. 2004;3(2):93-100.

Jemal A, Bray F, Center M, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA *Cancer J Clin*. 2011;61(2):69–90.

Jess T, Gamborg M, Matzen P, Munkholm P, Sørensen TI. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(12):2724-29.

Jess T, Riis L, Vind I, Winther KV, Borg S, Binder V, et al. Changes in clinical characteristics, course, and prognosis of inflammatory bowel disease during the last 5 decades: a population-based study from Copenhagen, Denmark. *Inflamm Bowel Dis*. 2007;13(4):481-9.

Jess T, Simonsen J, Jørgensen KT, Pedersen BV, Nielsen NM, Frisch M. Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology*. 2012 [Consultado 9 de Octubre de 2015];143(2):375-381.e1. Disponible en: http://ac.els-cdn.com/S0016508512005677/1-s2.0-S0016508512005677-main.pdf?tid=66859c18-799f-11e5-a4e2-0000aacb35d&acdnat=1445616303_bfe61e79de17e482e5db528363bec23b.

Joshi RK, Lee SA. Obesity related adipokines and colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(1):397-405.

Kahi CJ, Imperiale TF, Julian BE, Rex DK. Effect of screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2009;7(7):770-5.

Kaisser AM, Nunoo-Mensah JW, Beart RW. Tumors of the colon. En: Zinner MJ, Ashley SW, editors. Maingot's abdominal operations. 11th ed. New York: McGraw-Hill Companies; 2007. p. 625-629.

Karran P. Thiopurines, DNA damage, DNA repair and therapy-related cancer. *Br Med Bull*. 2006 [Consultado 9 de Octubre de 2015];79-80:153-70. Disponible en: <http://bmb.oxfordjournals.org/content/79-80/1/153.full.pdf+html>.

Kobold S, Luetkens T, Cao Y, Bokemeyer C, Atanackovic D. Prognostic and diagnostic value of spontaneous tumor related antibodies. *Clin Dev Immunol*. 2010 [Consultado 9 de Octubre de 2015];2010:721531. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3017959/pdf/CDI2010-721531.pdf>.

Koushik A, Hunter DJ, Spiegelman D, Beeson WL, Van den Brandt PA, Buring JE, et al. Fruits, vegetables, and colon cancer risk in a pooled analysis of 14 cohort studies. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(19):1471-83.

Kumar V, Cotran R, Robbins SL. *Patología humana*. 6 ed. Madrid: Mc Graw-Hill Interamericana, 1999.

Kunzmann AT, Murray LJ, Cardwell CR, McShane CM, McMenamin UC, Cantwell MM. PTGS2 (Cyclooxygenase-2) expression and survival among colorectal cancer patients: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(9):1490-7.

Lambert JD, Hong J, Yang GY, Liao J, Yang CS. Inhibition of carcinogenesis by polyphenols: evidence from laboratory investigations. *Am J Clin Nutr*. 2005; 81(1 Suppl): 284S-291S.

Lamprecht SA, Lipkin M. Cellular mechanisms of calcium and vitamin D in the inhibition of colorectal carcinogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2001 Dec;952:73-87.

Lang K, Korn JR, Lee DW, Lines LM, Earle CC, Menzin J. Factors associated with improved survival among older colorectal cancer patients in the US: a population-based analysis. *BMC Cancer*. 2009 Jul 13;9:227.

Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Magnesium intake in relation to risk of colorectal cancer in women. *JAMA*. 2005;293(1):86-9.

Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(22):1679-87.

Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Processed meat consumption and stomach cancer risk: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2006;98(15):1078-87.

Lennard-Jones JE, Melville DM, Morson BC, Ritchie JK, Williams CB. Precancer and cancer in extensive ulcerative colitis: findings among 401 patients over 22 years. *Gut*. 1990;31(7):800-6.

Leonard DF, Dozois EJ, Smyrk TC, Suwanthanma W, Baron TH Sr, Cima RR, et al. Endoscopic and surgical management of serrated colonic polyps. *Br J Surg*. 2011;98(12):1685-94.

Levin B, Lieberman DA, McFarland B, Andrews KS, Brooks D, Bond J, et al; American Cancer Society Colorectal Cancer Advisory Group; US Multi-Society Task Force; American College of Radiology Colon Cancer Committee. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology*. 2008;134(5):1570-95.

Li D, Jin C, McCulloch C, Kakar S, Berger BM, Imperiale TF, et al. Association of large serrated polyps with synchronous advanced colorectal neoplasia. *Am J Gastroenterol*. 2009;104(3):695-702.

Li FP, Fraumeni JF Jr. Soft-tissue sarcomas, breast cancer, and other neoplasms. A familial syndrome?. *Ann Intern Med*. 1969;71(4):747-52.

Liang PS, Chen TY, Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009;124(10):2406-15.

Libutti SK LB, Rustgi AK, Tepper JE. Cancer of the colon. Principles and practice of oncology. 7th ed. Philadelphia: Lippincott William and Wilkins, 2005.

Lidgard GP, Domanico MJ, Bruinsma JJ, Light J, Gagrath ZD, Oldham-Haltom RL, et al. Clinical performance of an automated stool DNA assay for detection of colorectal neoplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(10):1313-8.

Lieberman DA, Weiss DG, Harford WV, Ahnen DJ, Provenzale D, Sontag SJ, et al. Five-year colon surveillance after screening colonoscopy. *Gastroenterology*. 2007;133(4):1077-85.

Lindberg B, Persson B, Veress B, Ingelman-Sundberg H, Granqvist S. Twenty years' colonoscopic surveillance of patients with ulcerative colitis. Detection of dysplastic and malignant transformation. *Scand J Gastroenterol.* 1996;31(12):1195-204.

Linos A, Riza E, Ballegooijen M. Introduction. Cervical cancer screening. *Eur J Cancer.* 2000;36(17):2175-6.

Lipkin M, Reddy B, Newmark H, Lamprecht SA. Dietary factors in human colorectal cancer. *Annu Rev Nutr.* 1999;19:545-86.

Lipton L, Halford SE, Johnson V, Novelli MR, Jones A, Cummings C, et al. Carcinogenesis in MYH-associated polyposis follows a distinct genetic pathway. *Cancer Res.* 2003;63(22):7595-9.

Llácer A. Años potenciales de vida perdidos por causa 1989-1998. Madrid: *Centro Nacional de Epidemiología*; 2002.

López-Abente G, Ardanaz E, Torrella-Ramos A, Mateos A, Delgado-Sanz C, Chirlaque MD; Colorectal Cancer Working Group. Changes in colorectal cancer incidence and mortality trends in Spain. *Ann Oncol.* 2010 May;21 Suppl 3:iii76-82.

Lovett, E. Familial cancer of the gastrointestinal tract. *Br J Surg.* 1976;63:19-22.

Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, Vleggaar FP, Siersema PD, Oldenburg B. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis.* 2013;19(4):789-99.

Lynch H. T., Fitzgibbons R, Jr. Surgery, desmoid tumors, and familial adenomatous polyposis: case report and literature review. *Am J Gastroenterol.* 1996;91(12):2598-601.

Ma CJ, Hsieh JS, Wang WM, Su YC, Huang CJ, Huang TJ, et al. Multivariate analysis of prognostic determinants for colorectal cancer patients with high preoperative serum CEA levels: prognostic value of postoperative serum CEA levels. *Kaohsiung J Med Sci.* 2006;22(12):604-9.

McCoy W, Mason JM. Enterococcal endocarditis associated with of the sigmoid; report of a case. *J Med Assoc State Ala.* 1951;21(6):162–6.

McLeod HL, Murray GI. Tumour markers of prognosis in colorectal cancer. *Br J Cancer.* 1999;79(2):191-203.

Merg A, Howe JR. Genetic conditions associated with instestinal juvenil polyps. *Am Med Genet C Semin Med Genet.* 2004;129C(1):44-55.

Middleton E. Effect of plant flavonoids on immune and inflammatory cell function. *Adv Exp Med Biol.* 1998;439:175-82.

Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan Nacional de Prevención y Control del Tabaquismo 2003-2007. Madrid: *Ministerio de Sanidad y Consumo*; 2003.

Ministerio de Sanidad y Política Social. Estrategia en Cáncer en el Sistema Nacional de Salud. Actualización aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, el 22 de Octubre de 2009. Madrid: *Ministerio de Sanidad y Política Social*; 2009 [Consultado 9 de Octubre de 2015]. Disponible en:
<http://www.faecap.com/publicaciones/show/estrategia-en-cancer-del-sistema-nacional-de-salud-2>.

Morson BC. Prevention of cancer. *Annual report St. Mark's Hospital* 1980;13-4.

Morson BV, Pang LSC. Rectal biopsy as an aid to cancer control in ulcerative colitis. *Gut.* 1967;8(5):423-34.

Moskal A, Norat T, Ferrari P, Riboli E. Alcohol intake and colorectal cancer risk: a dose-response meta-analysis of published cohort studies. *Int J Cancer.* 2007;120(3):664-71.

Mulhall BP, Veerappan GR, Jackson JL. Meta-analysis: computed tomographic colonography. *Ann Intern Med.* 2005;142(8):635-50.

Munkholm P, Loftus EV, Reinacher-Schick A, Kornbluth A, Mittmann U, Esenad B. Prevention of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: value of screening and 5-aminosalicylates. *Digestion.* 2006;73(1):11-9.

Mutoh M, Takahashi M, Fukuda K, Komatsu H, Enya T, Matsushima-Hibiya Y, et al. Suppression by flavonoids of cyclooxygenase-2 promoter-dependent transcriptional activity in colon cancer cells: structure activity relationship. *Jpn J Cancer Res.* 2000;91(7):686-91.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (National Comprehensive Cancer Network Guidelines). *Colon Cancer*, Version 3.2015. Washington: NCCN Guidelines; 2015 [Consultado 9 de Octubre de 2015]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (National Comprehensive Cancer Network Guidelines). *Colorectal Cancer Screening*, Version 1. 2015. Washington: NCCN Guidelines; 2015 [Consultado 9 de Octubre de 2015]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colorectal_screening.pdf.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (National Comprehensive Cancer Network Guidelines). *Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal*, Version 2.2015. Washington: NCCN Guidelines, 2015 [Consultado 9 de Octubre de 2015]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/genetics_colon.pdf.

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (National Comprehensive Cancer Network Guidelines). *Rectal Cancer*, Version 3.2015. Washington: NCCN Guidelines; 2015 [Consultado 9 de Octubre de 2015]. Disponible en: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf.

Narisawa T, Reddy BS, Weisburger JH. Effect of bile acids and dietary fat on large bowel carcinogenesis in animal models. *Gastroenterol Jpn.* 1978;13(3):206-12.

Naylor K, Ward J, Polite BN. Interventions to improve care related to colorectal cancer among racial and ethnic minorities: a systematic review. *J Gen Intern Med.* 2012;27(8):1033-46.

Newmark HL, Wargovich MJ, Bruce WR. Colon cancer and dietary fat, phosphate, and calcium: a hypothesis. *J Natl Cancer Inst.* 1984;72(6):1323-25.

Ning Y, Wang L, Giovannucci EL. A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies. *Obes Rev.* 2010;11(1):19-30.

Nishihara R, Wu K, Lochhead P, Morikawa T, Liao X, Qian ZR, et al. Long-term colorectal-cancer incidence and mortality after lower endoscopy. *N Eng J Med.* 2013;369(12):1095-105.

Norat T, Riboli E. Dairy products and colorectal cancer. A review of possible mechanisms and epidemiological evidence. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57(1):1-17.

Organización Mundial de la Salud. Convenio Marco de la OMS para el Control del Tabaco. Geneva: WHO Document Production Services, reimpresión actualizada 2004, 2005 [Consultado 9 de Octubre de 2015]. Disponible en: <http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/42813/1/9243591010.pdf>.

Ortiz Hurtado H, Armendáriz Rubio P. Cáncer de recto. En: Ortiz Hurtado H, ed. Cirugía colorrectal. Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Sección Coloproctología. Madrid: Arán Ediciones, S.L.; 2012. p.

Park JY, Mitrou PN, Dahm CC, Luben RN, Wareham NJ, Khaw KT, Rodwell SA. Baseline alcohol consumption, type of alcoholic beverage and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Norfolk study. *Cancer Epidemiol.* 2009;33(5):347-54.

Park Y, Subar AF, Kipnis V, Thompson FE, Mouw T, Hollenbeck A, et al. Fruit and vegetable intakes and risk of colorectal cancer in the NIH-AARP diet and health study. *Am J Epidemiol.* 2007;166(2):170-80.

Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Storm H, eds. *Cancer Incidence in Five Continents.* Vol I to VIII. IARC Cancer Base 7. Lyon: IARC Press; 2005.

Paz-Filho G, Lim EL, Wong ML, Licinio J. Associations between adipokines and obesity-related cancer. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2011 Jan;16:1634-50.

Piñol V, Castells A, Andreu M, Castellví-Bel S, Alenda C, Llor X, et al. Accuracy of revised Bethesda guidelines, microsatellite instability, and immunohistochemistry for the identification of patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *JAMA*. 2005;293(16):1986-94.

Pitot HC. Stages in neoplastic development. En: Schottenfeld D, Fraumeni J, eds. *Cancer epidemiology and prevention*. New York: Oxford University Press; 1996. p. 65-75.

Poyer JN, Gruber SB, Higgins PD, Almog R, Bonner JD, Rennert HS, et al. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2005;352(21):2184-92.

Poyer JN, Haile RW, Siegmund KD, Campbell PT, Figueiredo JC, Limburg P, et al. Associations between smoking, alcohol consumption, and colorectal cancer, overall and by tumor microsatellite instability status. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(10):2745-50.

Quintero E, Castells A, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanas Á, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal cancer screening. *N Engl J Med*. 2012;366(8):697-706.

Rabeneck L, Paszat LF, Saskin R, Stukel TA. Association between colonoscopy rates and colorectal cancer mortality. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(7):1627-32.

Ransohoff DF, Lang CA. Screening for colorectal cancer. *N Engl J Med*. 1991;325(1):37-41.

Recommendations on cancer screening in the European Union. Advisory Committee on Cancer Prevention. *Eur J Cancer*. 2000;36(12):1473-8.

Red de Programas de Cribado de Cáncer. Cáncer colorrectal. *Red de programas de cribado españoles*. Disponible en:
<http://cribادocancer.com/index.php/cancer-colorrectal/red-de-programas-de-cribado-espanoles>

Regula J, Rupinski M, Kraszewska E, Polkowski M, Pachlewski J, Orlowska J, et al. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med*. 2006;355(18):1863-72.

Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, Batts KP, Burke CA, Burt RW, et al. Serrated lesions of the colorectum: review and recommendations from an expert panel. *Am J Gastroenterol.* 2012;107(9):1315-29.

Ribes J, Navarro M, Clèries R, Esteban L, Pareja L, Binefa G, Peris M, Fernández E, Borràs JM. Colorectal cancer mortality in Spain: trends and projections for 1985-2019. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21(1):92-100.

Rockey DC, Paulson E, Niedzwiecki D, Davis W, Bosworth HB, Sanders L, et al. Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. *Lancet.* 2005;36(9456):305-11.

Roth JA. p53 prognostication: paradigm or paradox?. *Clin Cancer Res.* 1999;5(11):3345.

Rustgi AK. Hereditary gastrointestinal polyposis and non-polyposis syndromes. *N Engl J Med.* 1994;331(25):1694-702.

Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, Schofield G, Kamm M, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2004;126(2):451-59.

Salaspuro MP. Alcohol consumption and cancer of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2003;17(4):679-94.

Sandhu MS, White IR, McPherson K. Systematic review of the prospective cohort studies on meat consumption and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001;10(5):439-46.

Sanjoaquin MA, Allen N, Couto E, Roddam AW, Key TJ. Folate intake and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Int J Cancer.* 2005;113(5):825-8.

Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F, Capocaccia R. EUROCARE-4. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999. Results and commentary. *Eur J Cancer.* 2009;45(6):931-91.

Sanz Ortega G, Cerdán Miguel J. Tumores benignos. En: Ortiz Hurtado H, ed. Cirugía colorrectal. Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Sección Coloproctología. Madrid: Arán Ediciones, S.L.; 2012. p.235-246.

- Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, Yokochi LA, Church T, Laiyemo AO, et al. Colorectal-Cancer incidence and mortality with screening flexible sigmoidoscopy. *N Engl J Med.* 2012;366(25):2345-57.
- Schoenfeld P, Cash B, Flood A, Dobhan R, Eastone J, Coyle W, et al; CONCeRN Study Investigators. Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. *N Engl J Med.* 2005;352(20):2061-8.
- Schottenfeld D, Winawer SJ. Cancers of the large intestine. In: Schottenfeld D, Fraumeni J, editors. *Cancer Epidemiology and Prevention.* New York: Oxford University Press; 1996. p. 813-840.
- Sebastian S, Hernandez V, Myrelid P, Kariv R, Tsianos E, Toruner M, et al. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: results of the 3rd ECCO pathogenesis scientific workshop (I). *J Crohns Colitis.* 2014;8(1):5-18.
- Segnan N, Patnick J, von Karsa L, editors. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First edition. Luxembourg: *Publications Office of the European Union;* 2010.
- Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer.* 2007;7(8):599-612.
- Sharpe CR, Siemiatycki J, Rachet B. Effects of alcohol consumption on the risk of colorectal cancer among men by anatomical subsite (Canada). *Cancer Causes Control.* 2002;13(5):483-91.
- Shaukat A, Mongin SJ, Geisser MS, Lederle FA, Bond JH, Mandel JS, et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2013;369(12):1106-14.
- Siegel R, Jemal A. Colorectal cancer facts & figures. Atlanta: *American Cancer Society;* 2011.
- Sjogren HO. Overview: the application of immunology to the development of immunotherapeutic programs for patients with large bowel cancer. *Cancer.* 1977;40(5 Suppl):2710-15.

Slavin JL. Mechanisms for the impact of whole grain foods on cancer risk. *J Am Coll Nutr.* 2000;19(3 Suppl):300S-307S.

Smith MA, Irving PM, Marinaki AM, Sanderson JD. Review article: malignancy on thiopurine treatment with special reference to inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32(2):119-30.

Smith KD, Rodríguez-Bigas MA. Role of surgery in familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 2009;18(4):705-15.

Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, Levin B, Byers T, Rothenberger D, Brooks D, et al.; ACS Prostate Cancer Advisory Committee, ACS Colorectal Cancer Advisory Committee, ACS Endometrial Cancer Advisory Committee. American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. Also: update 2001--testing for early lung cancer detection. *CA Cancer J Clin.* 2001;51 (1):38-75.

Snover DC, Ahnen DJ, Burt RW, Odze RD. Serrated polyps of the colon and rectum and serrated polyposis. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, eds. WHO Classification of Tumours of the Digestive System: Lyon: IARC, 2010:160-165.

Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2014. Madrid: SEOM; 2014 [Consultado 9 de Octubre de 2015]. Disponible en: http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_cifras_del_cancer_2014.pdf.

Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO). Consenso SEEDO'2000 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Med. Clin. Barc.* 2000;115(15):587-97.

Solomon MJ, McLeod RS, Cohen EK, Simons ME, Wilson S. Reliability and validity studies of endoluminal ultrasonography for anorectal disorders. *Dis Colon Rectum.* 1994;37(6):546-51.

Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, Stablein DM. Prognostic indicators of colon tumors. The Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Cancer.* 1986;57(9):1866-70.

Steinhagern E, Markowitz AJ, Guillem JG. How to manage a patient with multiple adenomatous polyps. *Surg Oncol Clin N Am.* 2010;19(4):711-23.

Tan E, Tilney H, Thompson M, Smith J, Tekkis PP. The United Kingdom National Bowel Cancer Project-Epidemiology and surgical risk in the elderly. *Eur J Cancer.* 2007;43(15):2285-94.

Taylor I, Garcia-Aguilar J, Ward R. *Fast Facts: Colorectal Cancer.* Third edition. Plymouth, UK: Latimer Trend and Company Limited; 2010.

Terdiman JP, McQuaid KR. Surveillance guidelines should be updated to recognize the importance of serrated polyps. *Gastroenterology.* 2010;139(5):1444-7.

Thiis-Evensen E, Hoff GS, Sauar J, Langmark F, Majak BM, Vatn MH. Population-based surveillance by colonoscopy: effect on the incidence of colorectal cancer. Telemark Polyp Study I. *Scand J Gastroenterol.* 1999;34(4):414-20.

Togashi K, Utano K, Kijima S, Sato Y, Horie H, Sunada K, et al. *World J Gastroenterol.* 2014;20(46):17552-7.

Tomlison IP, Houlston RS. Peurz-Jeghers syndrome. *J Med Genet.* 1997;34(12):1007-11.

Tops CM, Wijnen JT, Hes FJ. Introduction to molecular and clinical genetics of colorectal cancer syndromes. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2009;23(2): 127-46.

Touvier M, Chan DS, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, et al. Meta-analyses of vitamin D intake, 25-hydroxyvitamin D status, vitamin D receptor polymorphisms and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(5):1003-16.

Tran TT, Medline A, Bruce R. Insulin promotion of colon tumors in rats. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1996;5(12):1013-15.

Trock B, Lanza E, Greenwald P. Dietary fiber, vegetables, and colon cancer: critical review and meta-analyses of the epidemiologic evidence. *J Natl Cancer Inst.* 1990;82(8):650-61.

Tsuda H, Kozu T, Iinuma G, Ohashi Y, Saito Y, Saito D, et al. Cancer prevention by bovine lactoferrin: from animal studies to human trial. *Biometals*. 2010;23(3):399-409.

Van de Poll-Franse LV, Haak HR, Coebergh JW, Janssen-Heijnen ML, Lemmens VE. Disease-specific mortality among stage I-III colorectal cancer patients with diabetes: a large population-based analysis. *Diabetologia*. 2012;55(8):2163-72.

Van Duijnhoven FJ, Bueno-De-Mesquita HB, Ferrari P, Jenab M, Boshuizen HC, Ros MM, et al. Fruit, vegetables, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(5):1441-52.

Van Schaik FD, van Oijen MG, Smeets HM, van der Heijden GJ, Siersema PD, Oldenburg B. Thiopurines prevent advanced colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 2012;61(2):235-40.

Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(6):1345-53.

Vilkin A, Rozen P, Levi Z, Waked A, Maoz E, Birkenfeld S, Niv Y. Performance characteristics and evaluation of an automated-developed and quantitative, immunochemical, fecal occult blood screening test. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(11):2519-25.

Visser BC, Keegan H, Martin M, Wren SM. Death after colectomy: it's later than we think. *Arch Surg*. 2009;144(11):1021-7.

von Wagner C, Ghanouni A, Halligan S, Smith S, Dadswell E, Lilford RJ, et al. Patient acceptability and psychologic consequences of CT colonography compared with those of colonoscopy: results from a multicenter randomized controlled trial of symptomatic patients. *Radiology*. 2012;263(3):723-31.

Wang L, Cai S, Teng Z, Zhao X, Chen X, Bai X. Insulin therapy contributes to the increased risk of colorectal cancer in diabetes patients: a meta-analysis. *Diagn Pathol*. 2013 Oct 31 [Consultado 9 de Octubre de 2015];8:180. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/content/pdf/1746-1596-8-180.pdf>.

Wang R, Leong RW. Primary sclerosing cholangitis as an independent risk factor for colorectal cancer in the context of inflammatory bowel disease: a review of the literature. *World J Gastroenterol.* 2014;20(27):8783-9.

Ward DG, Nyangoma S, Joy H, Hamilton E, Wei W, Tselepis C, et al. Proteomic profiling of urine for the detection of colon cancer. *Proteome Sci.* 2008 Jun [Consultado 9 de Octubre de 2015];6:19. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2440369/pdf/1477-5956-6-19.pdf>.

Webb AL, McCullough ML. Dietary lignans: potential role in cancer prevention. *Nutr Cancer.* 2005;51(2):117-31.

Weisburger JH, Reddy BS, Winder EL. Colon cancer: its epidemiology and experimental production. *Cancer.* 1977;40(5 Suppl):2414-20.

Weitz J, Koch M, Debus J, Höhler T, Galle PR, Büchler MW. Colorectal cancer. *Lancet.* 2005;365(9454):153–65.

Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, Stillman JS, O'Brien MJ, Levin B, et al; US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer; *American Cancer Society.* Guidelines for colonoscopy surveillance after polypectomy: a consensus update by the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer and the American Cancer Society. *Gastroenterology.* 2006;130(6):1872-85.

Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med.* 1993;329(27):1977-81.

Wong HP, Yu L, Lam EK, Tai EK, Wu WK, Cho CH. Nicotine promotes colon tumor growth and angiogenesis through beta-adrenergic activation. *Toxicol Sci.* 2007;97(2):279-87. Epub 2007 Mar 16.

Woodford-Richens K, Williamson J, Bevan S, Young J, Leggett B, Frayling I, et al. Allelic loss at SMAD4 in polyps from juvenile polyposis patients and use of fluorescence in situ hybridization to demonstrate clonal origin of the epithelium. *Cancer Res.* 2000;60(9):2477-82.

World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington DC: *American Institute for Cancer Research*; 2007.

Wray CM, Ziogas A, Hinojosa MW, Le H, Stamos MJ, Zell JA. Tumor subsite location within the colon is prognostic for survival after colon cancer diagnosis. *Dis Colon Rectum*. 2009;52(8):1359-66.

Wynder EL, Reddy BS. Colon cancer prevention: today's challenge to biomedical scientists and clinical investigators. *Cancer*. 1977;40(5 Suppl):2565-71.

Wynder EL, Reddy BS. Etiology of Cancer of the Colon. En: Grundmann E, editor. Colon Cancer (Cancer Campaign, vol.2). *Stuttgart-New York*: Gustav Fischer Verlag; 1978, p. 1-14.

Yang YX, Hennessy S, Lewis JD. Insulin therapy and colorectal cancer risk among type 2 diabetes mellitus patients. *Gastroenterology*. 2004;127(4):1044-50.

Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, Van Ballegooijen M, Hankey BF, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med*. 2012;366(8):687-96.

Zavoral M, Suchanek S, Zavada F, Dusek L, Muzik J, Seifert B, Fric P. Colorectal cancer screening in Europe. *World J Gastroenterol*. 2009;15(47):5907-15.

Zhang XH, Ma J, Smith-Warner SA, Lee JE, Giovannucci E. Vitamin B6 and colorectal cancer: current evidence and future directions. *World J Gastroenterol*. 2013;19(7):1005-10.

Zhou XP, Woodford-Richens K, Lehtonen R, Kurose K, Aldred M, Hampel H, et al. Germline mutations in BMPR1A/ALK3 cause a subset of cases of juvenile polyposis syndrome and of Cowden and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndromes. *Am J Hum Genet*. 2001;69(4):704-11.

Zinder MJ, Ashley SW. Tumors of the colon. En: Maingot's abdominal operations. 11th. ed. Philadelphia: *McGraw-Hill Companies*, 2007.

ÍNDICE

1. RESUMEN	15
1. RESUMEN EN ESPAÑOL	17
2. RESUMEN EN INGLÉS	21
2. INTRODUCCIÓN	25
1. SITUACIÓN ACTUAL DEL CÁNCER EN ESPAÑA	27
1.1. Generalidades	27
1.2. Incidencia y prevalencia del cáncer	29
1.3. Mortalidad del cáncer	31
1.4. Cribado de cáncer	32
2. EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER COLO-RECTAL (CCR)	35
2.1. Incidencia, prevalencia y mortalidad	35
2.2. Factores etiológicos	39
2.3. Población de riesgo	69
2.4. Localización del CCR	70
3. ETIOPATOLOGÍA DEL CCR	71
3.1. Mecanismos patogénicos	71
3.2. Formas de diseminación	73
4. PRESENTACIÓN CLÍNICA DEL CCR	75
4.1. Síntomas frecuentes	75
4.2. Síntomas frecuentes según localización del CCR	76
4.3. Complicaciones clínicas	77

ÍNDICE

5. DIAGNÓSTICO DEL CCR	79
5.1. Diagnóstico precoz	79
5.2. Marcadores tumorales	81
5.3. Métodos diagnósticos de estadificación	81
5.4. Sistemática de pruebas diagnósticas	85
6. ESTADIFICACIÓN Y ESTUDIO ANATOMO-PATOLÓGICO	86
6.1. Clasificación del CCR	86
6.2. Estudio anatomo-patológico	88
7. MANEJO TERAPÉUTICO	91
7.1. Generalidades en el tratamiento	91
7.2. Valoración de la operabilidad	92
7.3. Tratamiento quirúrgico	92
7.4. Tratamiento no quirúrgico	93
8. PRONÓSTICO Y SUPERVIVENCIA	94
8.1. Factores pronósticos	94
8.2. Supervivencia según el estadio tumoral	95
9. PREVENCIÓN	96
9.1. Prevención primaria	97
9.2. Prevención secundaria	98
9.3. Modalidades de cribado de CCR (CCCR)	107
9.4. CCCR según población de riesgo	111
10. RESUMEN	112

ÍNDICE

3. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	115
1. JUSTIFICACIÓN	117
1.1. Justificación del estudio	117
1.2. Utilidad práctica del estudio	118
2. HIPÓTESIS	120
3. OBJETIVOS	121
7.1. Objetivos primarios	121
7.2. Objetivos secundarios	121
4. MATERIAL Y MÉTODOS	123
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	125
2. POBLACIÓN DE ESTUDIO	125
2.1. Definición de los grupos de estudio	125
2.2. Criterios de inclusión y exclusión	126
2.3. Ámbito de la población a estudio	126
3. VARIABLES DE REGISTRO	127
3.1. Variables sociodemográficas y hábitos tóxicos	127
3.2. Variable antecedentes personales	128
3.3. Variable antecedentes familiares de cáncer	131
3.4. Variable localización tumoral	131
3.5. Variables analíticas	133
3.6. Variables clínicas	133

ÍNDICE

3.7. Variables diagnósticas	135
3.8. Variables terapéuticas	135
3.9. Variables anatomo-patológicas	137
4. DESARROLLO DEL ESTUDIO	138
4.1. Búsqueda de datos hospitalarios	138
4.2. Recogida de la base de datos	138
4.3. Reclutamiento de los pacientes	139
4.4. Análisis estadístico	140
5. CONSIDERACIONES ÉTICAS	141
5.1. Comité ético de investigación clínica	141
5.2. Confidencialidad	141
5. RESULTADOS	143
1. RESULTADOS: ESTUDIO DEL GRUPO 1 (ACTUAL)	145
2. RESULTADOS: ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE GRUPOS 1 Y 2	175
6. DISCUSIÓN	201
1. GRUPO ACTUAL (I)	204
1.1. Factores sociodemográficas y hábitos tóxicos	204
1.2. Antecedentes personales	208
1.3. Antecedentes familiares de cáncer	211
1.4. Localización tumoral	213
1.5. Presentación clínica y tiempo medio hasta el diagnóstico	215

ÍNDICE

1.6. Marcadores tumorales	219
1.7. Manejo terapéutico	221
1.8. Estudio anatomo-patológico	222
2. ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE GRUPOS (II)	223
2.1. Factores sociodemográficas y hábitos tóxicos	224
2.2. Antecedentes personales	225
2.3. Antecedentes familiares de cáncer	227
2.4. Localización tumoral	230
2.5. Presentación clínica y tiempo medio hasta el diagnóstico	232
2.6. Estudio anatomo-patológico	234
2.7. Tratamiento quirúrgico	235
7. CONCLUSIONES	237
8. APÉNDICES	243
9. BIBLIOGRAFÍA	267