

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Especialidades Quirúrgicas, Bioquímica e Inmunología
Programa de Doctorado: Cirugía y nutrición: adquisición de capacidades técnicas, de investigación y desarrollo profesional



TESIS DOCTORAL

FACTORES ASOCIADOS A DEMORA TERAPÉUTICA EN CÁNCER COLORRECTAL

DOCTORANDO

Alberto Fernández López

DIRECTORES


Dr. D. Maximino Redondo Bautista

Dr. D. Antonio Rueda Domínguez



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Alberto Fernández López

 <http://orcid.org/0000-0002-3708-8208>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



Tesis Doctoral

**FACTORES ASOCIADOS A DEMORA TERAPÉUTICA
EN CÁNCER COLORRECTAL**

**Tesis Doctoral presentada por
D. Alberto Fernández López para optar al grado de
Doctor por la Universidad de Málaga**

Málaga

Enero 2017

D. MAXIMINO REDONDO BAUTISTA, Facultativo Especialista del Área de Laboratorio del Hospital Costa Del Sol de Marbella y Profesor Asociado del Departamento de Bioquímica, Biología Molecular e Inmunología de la Universidad de Málaga.

CERTIFICA: Que el presente trabajo de investigación titulado “FACTORES ASOCIADOS A DEMORA TERAPÉUTICA EN CÁNCER COLORRECTAL”, ha sido realizado bajo mi dirección por Don Alberto Fernández López, para optar al título de Doctor por la Universidad de Málaga.

Y para que conste, firmo el presente certificado en Málaga a 9 de enero de 2017.

Fdo. Dr. D. Maximino Redondo Bautista

D. ANTONIO RUEDA DOMÍNGUEZ, Doctor en Medicina y Director de Área de Oncología del Hospital Costa del Sol de Marbella.

CERTIFICA: Que el presente trabajo de investigación titulado “FACTORES ASOCIADOS A DEMORA TERAPÉUTICA EN CÁNCER COLORRECTAL”, ha sido realizado bajo mi dirección por Don Alberto Fernández López, para optar al título de Doctor por la Universidad de Málaga.

Y para que conste, firmo el presente certificado en Málaga a 9 de enero de 2017.

Fdo. Dr. D. Antonio Rueda Domínguez

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer en primer lugar a los directores de esta Tesis Doctoral, los Doctores Maximino Redondo Bautista y Antonio Rueda Domínguez por su apoyo, entrega y ayuda en este proyecto.

Gracias a todos los investigadores/as que han colaborado en este apasionante proyecto, a los miembros del Grupo de Estudio CARESS-CCR y al grupo de trabajo REDISSEC (Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas) por su confianza y generosidad al confiar en mí para la realización de esta Tesis.

Mi más sincero agradecimiento a todos los cirujanos y residentes del Servicio de Cirugía General y de Aparato Digestivo del Hospital Costa del Sol, por su paciencia y empeño en enseñarme esta profesión.

A mis amigos, los de toda la vida y los que parece que lo son de toda la vida.

A mis padres y a mi hermana, porque todo lo que soy y todo lo que estoy consiguiendo os lo debo a vosotros.

A mi mujer, Luisa, por su paciencia y apoyo infinitos y aguantarme para que pueda conseguir todo esto. Nos queda una maravillosa vida juntos por delante.

PUBLICACIONES

Parte del contenido de este trabajo de Tesis Doctoral ha sido publicado en los siguientes artículos.

Zarcos-Pedrinaci I, Fernández-López A, Téllez T, Rivas-Ruiz F, Rueda A A, Suarez-Varela MM, Briones E, Baré M, Escobar A, Sarasqueta C, de Larrea NF, Aguirre U, Quintana JM, Redondo M, CARESS-CCR Study Group. **Factors that influence treatment delay in patients with colorectal cáncer.** *Oncotarget.* 2017; 8:36728-36742.

RESUMEN

Introducción: el cáncer colorrectal (CCR) es un problema mayor de salud pública con un impacto mayor en cuanto a morbimortalidad. Se trata de la segunda neoplasia más prevalente a nivel mundial y es, además, la segunda en incidencia y mortalidad en la mayoría de los países desarrollados. En Europa, la tasa de supervivencia a cinco años es del 44-64%. Como resultado del envejecimiento de la población junto con los avances en cuanto al diagnóstico y tratamiento, el número de pacientes con cáncer se ha incrementado significativamente, lo que ha llevado a los sistemas sanitarios a una posición de mucha presión, haciendo de esta patología un problema de salud pública. El diagnóstico precoz y el consiguiente tratamiento temprano son objetivos fundamentales en los cuidados del cáncer. Aunque la demora atribuible al sistema sanitario constituye una pequeña proporción de la evolución tumoral, estas demoras provocan estrés y una disminución de la calidad de vida de los pacientes.

Objetivos: el objetivo de nuestro estudio es analizar y determinar los factores que provocan una demora en el primer tratamiento (DPT).

Material y métodos: se estudiaron 2749 pacientes con cáncer colorrectal. La población del estudio fue reclutada entre junio de 2010 y diciembre de 2012. En nuestro trabajo definiremos una DPT al período de tiempo comprendido entre el diagnóstico y el primer tratamiento que exceda los 30 días.

Resultados: en el análisis de nuestra muestra se produjo una excesiva demora en el 65.5 % de los casos, siendo mayor en los casos de cáncer de recto. Las variables independientes predictivas de una elevada DPT en los casos de cáncer de colon fueron el tener un bajo nivel educativo, que se tratase de tumores de pequeño tamaño, pacientes exfumadores, asintomáticos al

diagnóstico y en pacientes que se había sometido a screening de un posible CCR. Entre los pacientes con cáncer de recto, los factores implicados en una mayor DPT fueron el tener un nivel educativo de primaria y que se tratase de tumores asintomáticos.

Conclusiones: en nuestro trabajo concluimos que la DPT en los pacientes con CCR está afectada, no sólo por factores clínicopatológicos, sino también por factores socioculturales. Esto nos hace llegar a la conclusión de que es necesario, por parte de los servicios de salud, prestar mayor atención a los grupos con menor nivel educativo para conseguir mejorar la atención y el tratamiento.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

1 – INTRODUCCIÓN	13
1.1 – EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL	13
1.2 – FACTORES DE RIESGO	22
1.3 – FACTORES PROTECTORES	30
1.4 – GENÉTICA DEL CCR	35
1.5 – MANIFESTACIONES CLÍNICAS	38
1.6 – DIAGNÓSTICO	42
1.7 – ESTADIFICACIÓN	47
1.8 – TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE COLON	54
1.9 – TRATAMIENTO DE CÁNCER DE RECTO	64
1.10 – FACTORES PRONÓSTICOS	76
1.11 – SEGUIMIENTO	82
1.12 – SCREENING	86
1.13 – DEMORA PRIMER TRATAMIENTO (DPT)	90
2 – OBJETIVOS	108
3 - MATERIAL Y MÉTODOS	109
4 – RESULTADOS	120
5 – DISCUSIÓN	128
6 – CONCLUSIONES	138
7 – BIBLIOGRAFÍA	140

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1. Incidencia mundial en ambos sexos.

FIGURA 2. Número estimado de muertes en ambos sexos a nivel mundial.

FIGURA 3. Incidencia mundial en varones.

FIGURA 4. Incidencia mundial en mujeres.

FIGURA 5. Mortalidad mundial en varones.

FIGURA 6. Mortalidad mundial en mujeres.

FIGURA 7. Distribución mundial ajustada por edad.

FIGURA 8. Incidencia en España.

FIGURA 9. Mortalidad en España.

FIGURA 10. Modelo genético de la carcinogénesis colorrectal.

FIGURA 11. Resección quirúrgica de un tumor de colon derecho.

FIGURA 12. Resección quirúrgica de un tumor de ángulo hepático.

FIGURA 13. Resección quirúrgica de un tumor de colon transverso.

FIGURA 14. Resección quirúrgica de un tumor de ángulo esplénico.

FIGURA 15. Resección quirúrgica de un tumor de colon izquierdo.

FIGURA 16. Resección quirúrgica de un tumor de sigma.

FIGURA 17. Resección anterior baja de recto.

FIGURA 18. Amputación abdomino-perineal de recto.

FIGURA 19. Histograma de distribución de frecuencias según DPT

LISTA DE TABLAS

TABLA 1. Estadificación TNM

TABLA 2. Recomendaciones de seguimiento

TABLA 3. Características sociodemográficas y clínicas para todos los casos y según localización del tumor

TABLA 4. DPT según tipo de tratamiento

TABLA 5. DPT en relación a tratamiento urgente/programado

TABLA 6. Análisis bi y multivariante de DPT (colon)

TABLA 7. Análisis bi y multivariante de DPT (recto)

1

INTRODUCCIÓN

1.1 – EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER COLORRECTAL

En la valoración de la epidemiología (incidencia, prevalencia, mortalidad, supervivencia,...) revisaremos los datos proporcionados por el Instituto Nacional de Estadística (INE) y por los grupos cooperativos EUROCARE (EUROCARE-5) y REDECAN (Red Española de Registros de Cáncer), así como los de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC) de la OMS, a través de la página web EUCAN y GLOBOCAN. Estas estimaciones se realizan a partir de los datos de mortalidad de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y de los diferentes registros nacionales. Además se revisarán los datos del Surveillance, Epidemiology and End Results Program (SEER) del National Cancer Institute de Estados Unidos.

Las cifras de incidencia y mortalidad sitúan al CCR en un lugar destacado, siendo unos de los tumores más frecuentes y una importante causa de muerte por cáncer a nivel mundial.

Según las últimas estadísticas disponibles de GLOBOCAN 2012 (1), es la tercera neoplasia más frecuente de forma global con una incidencia de 1.360.602 casos (9,7 %) tras el cáncer de pulmón y mama y la cuarta neoplasia en cuanto a mortalidad con 693.933 muertes (8,5 %) tras el cáncer de pulmón, hígado y estómago.

Número estimado de incidencia de casos, ambos sexos, en todo el mundo (Las 10 localizaciones más habituales de cáncer) en 2012.

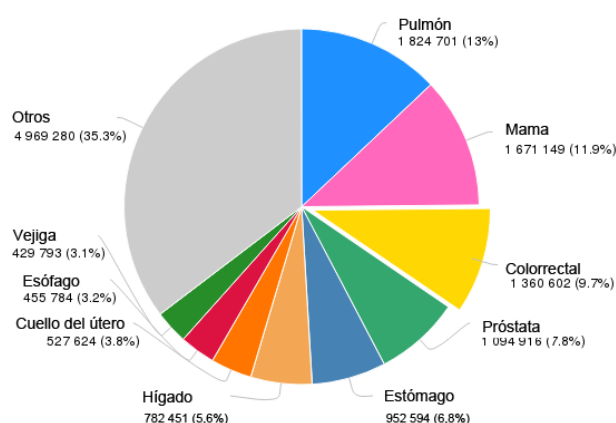


FIGURA 1. Incidencia mundial en ambos sexos. Fuente: GLOBOCAN 2012 (<http://globocan.iarc.fr>)

Es la tercera neoplasia más frecuente en hombres (746,000 casos, 10.0% del total), por detrás del cáncer de pulmón y de próstata, y la segunda en mujeres (614,000 casos, 9.2% del total), tras el cáncer de mama.

Número estimado de muertes, ambos sexos, en todo el mundo (Las 10 localizaciones más habituales de cáncer) en 2012.

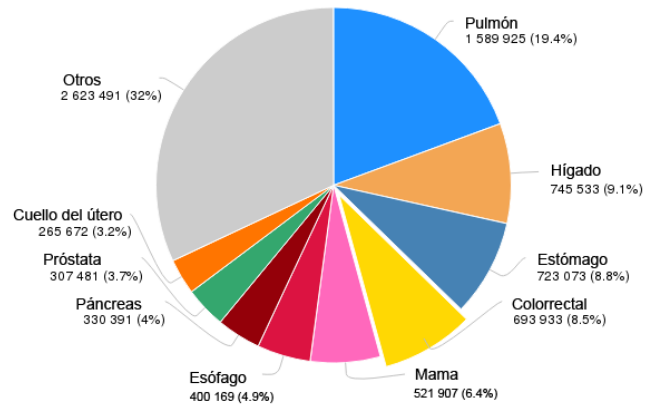


FIGURA 2. Número estimado de muertes en ambos sexos a nivel mundial. Fuente: GLOBOCAN 2012 (<http://globocan.iarc.fr>)

Número estimado de incidencia de casos, en varones, en todo el mundo (Las 10 localizaciones más habituales de cáncer) en 2012.

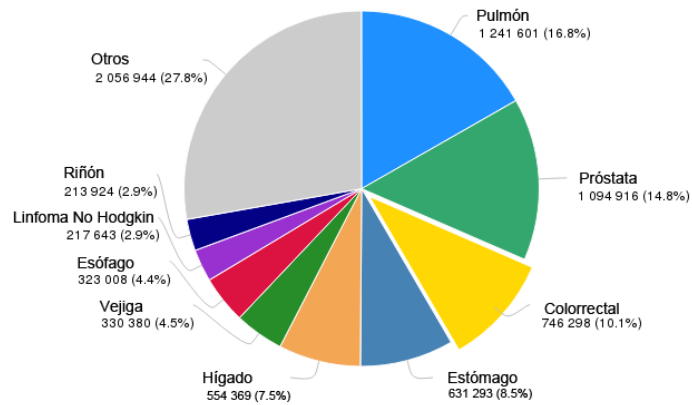


FIGURA 3. Incidencia mundial en varones. Fuente: GLOBOCAN 2012 (<http://globocan.iarc.fr>)

Número estimado de incidencia de casos, en mujeres, en todo el mundo (Las 10 localizaciones más habituales de cáncer) en 2012.

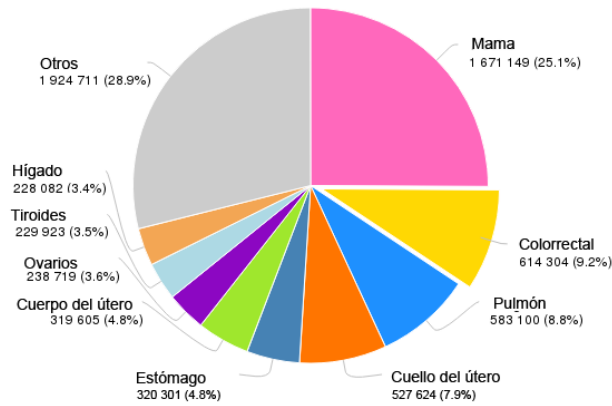


FIGURA 4. Incidencia mundial en mujeres. Fuente: GLOBOCAN 2012 (<http://globocan.iarc.fr>)

En cuanto a la mortalidad, ocupa el cuarto lugar en el sector de población masculino con 373.639 muertes (8%), tras el cáncer de pulmón, hígado y estómago, y el tercero en el femenino con 320.294 muertes (9%), tras el cáncer de mama y pulmón.

Número estimado de muertes, en varones, en todo el mundo (Las 10 localizaciones más habituales de cáncer) en 2012.

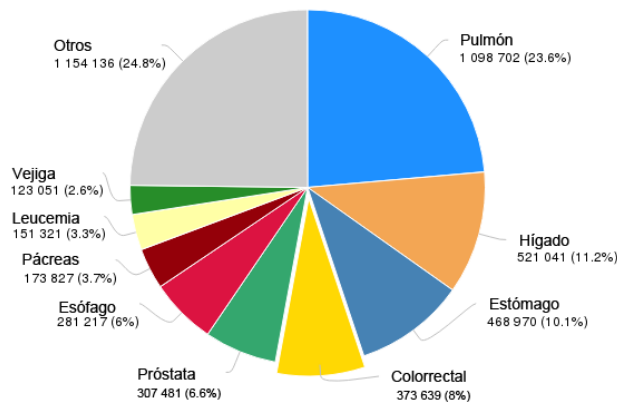


FIGURA 5. Mortalidad mundial en varones. Fuente: GLOBOCAN 2012 (<http://globocan.iarc.fr>)

Número estimado de muertes, en mujeres, en todo el mundo (Las 10 localizaciones de cáncer más habituales) en 2012.

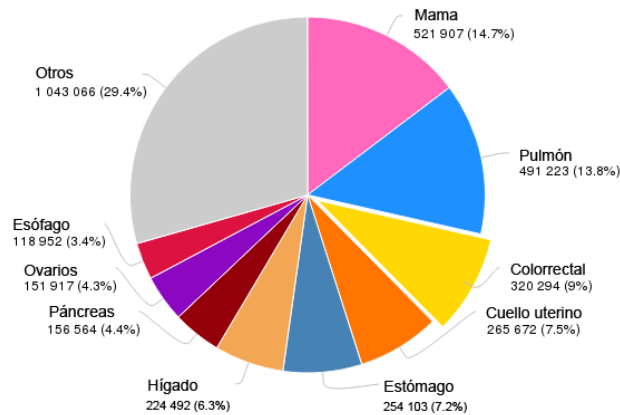


FIGURA 6. Mortalidad mundial en mujeres. Fuente: GLOBOCAN 2012 (<http://globocan.iarc.fr>)

Globalmente se estima que más de 1.3 millones de casos nuevos de CCR son diagnosticados en todo el mundo y ocurren más de 600,000 muertes cada año. (2), (3). Pero el CCR no se distribuye por igual en todo el mundo, sino que existen diferencias geográficas.

La incidencia es menor en los países en vías de desarrollo, como los que forman parte de África o el sur y centro de Asia. En cambio, su frecuencia es mayor en los países desarrollados, y así, encontramos tasas de incidencia más altas en Australia, Nueva Zelanda, Europa, y Norteamérica (3).

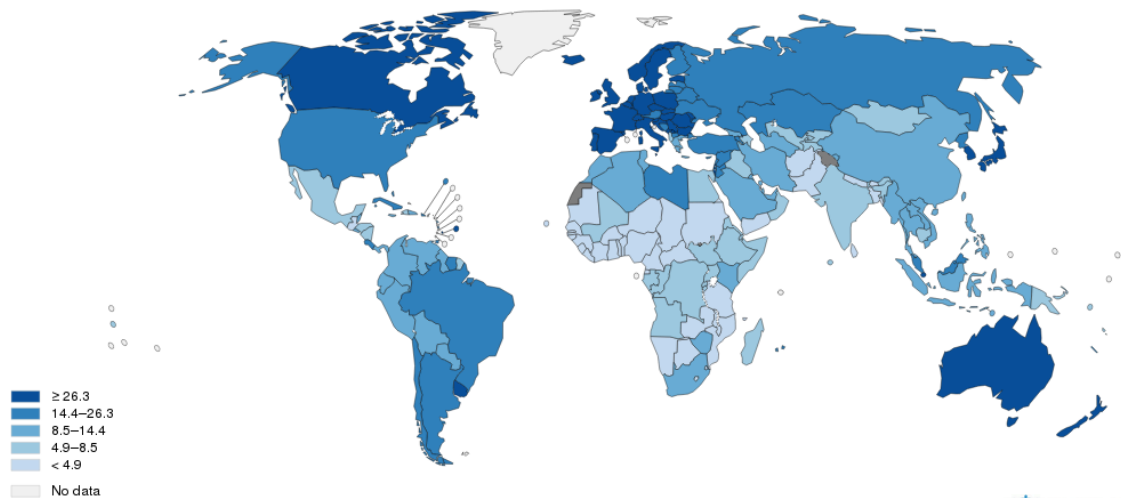


FIGURA 7. Distribución mundial ajustada por edad. Fuente: GLOBOCAN 2012 (<http://globocan.iarc.fr>)

También se han observado diferencias en la evolución de las tendencias. Mientras que en EEUU se ha registrado un reciente descenso en la incidencia de CCR sobre un 3 – 4 % al año en los últimos 15 años.(4), que se ha relacionado con la implantación de programas de cribado poblacional, así como una reducción en las tasas de mortalidad de las principales neoplasias, entre ellas el CCR, en otras regiones se ha comprobado un aumento de dichos parámetros.

Zonas que previamente eran de bajo riesgo, entre ellas España, han comunicado un importante aumento de la incidencia de CCR (5). Los cambios dietéticos (mayor consumo de azúcares y carnes rojas, menor consumo de fibra), el aumento de la obesidad y el sedentarismo, y el consumo de tabaco y alcohol podrían explicar esta tendencia.

En Europa, es el segundo cáncer más frecuente, tras el cáncer de mama, y representa el 13.1% de todos los casos de cáncer. Con 215,000 muertes producidas por CCR en el año 2012, ocupa también el segundo lugar en mortalidad, tras el cáncer de pulmón. (6).

En España es la tercera neoplasia en incidencia en hombres, tras el cáncer de próstata y el de pulmón, y la segunda en mujeres, tras el cáncer de mama, siendo el cáncer con más casos nuevos en 2012 considerando ambos sexos (32,240 casos nuevos), y el segundo cáncer que más muertes produce (14,700 muertes). (1). En cuanto a la prevalencia a 5 años en España, el CCR se sitúa en el tercer lugar tras el cáncer de mama y próstata.

Número estimado de casos de incidencia, de ambos sexos, España (Las 10 localizaciones de cáncer más habituales) en 2012.

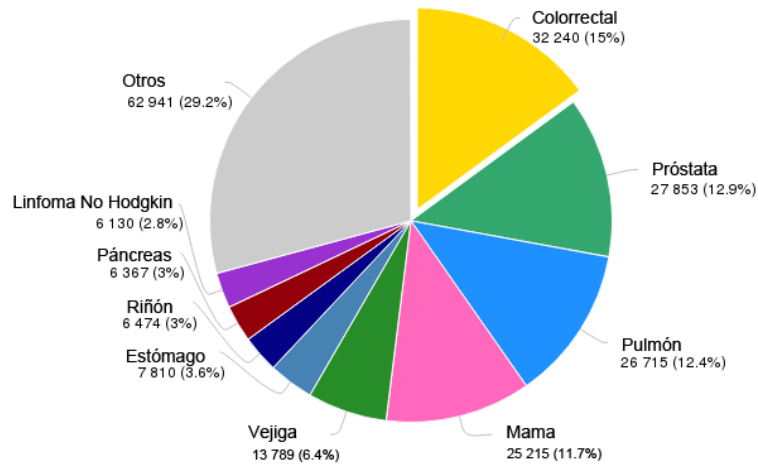


FIGURA 8. Incidencia en España. Fuente: GLOBOCAN 2012 (<http://globocan.iarc.fr>)

Número estimado de muertes, de ambos sexos, España (Las 10 localizaciones de cáncer más habituales) en 2012.

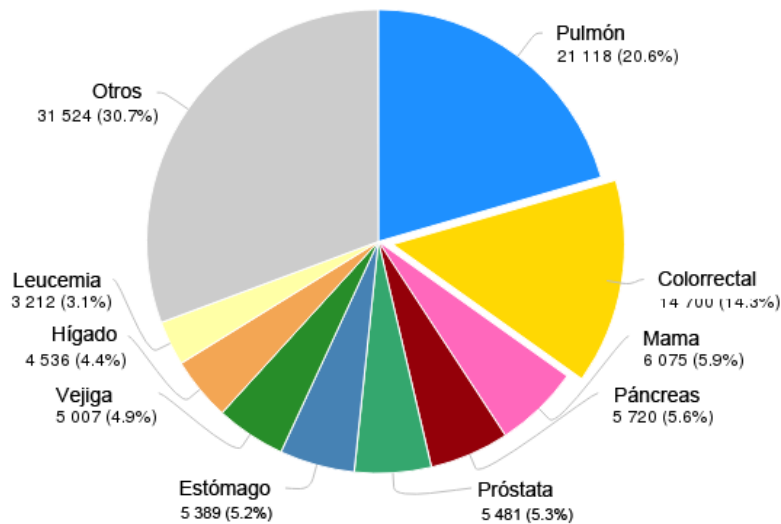


FIGURA 9. Mortalidad en España. Fuente: GLOBOCAN 2012 (<http://globocan.iarc.fr>)

La edad es un factor de riesgo mayor para el CCR esporádico. El cáncer de colon es poco frecuente antes de los 40 años; la incidencia comienza a aumentar significativamente entre los 40 y los 50, y la tasa de incidencia específica por edad se incrementa en cada década sucesiva.

Los datos más recientes de la base de datos SEER y de otros registros de tumores de países occidentales sugieren que la incidencia de CCR está aumentando en los menores de 50 años mientras está disminuyendo en el grupo de pacientes más mayores. (7). En Estados Unidos, la incidencia de CCR en hombres y mujeres por debajo de 50 años se ha incrementado continuamente a un ritmo de un 2.1 % al año entre 1992 y 2012. (8). Algunos registros han mostrado un aumento de incidencia de CCR incluso en adultos entre 20 y 39 años, a pesar de que la incidencia absoluta en este grupo de edad permanece muy por debajo que la de los adultos de 50 años o más. (9).

Estos incrementos se están produciendo predominantemente por los cánceres de colon izquierdo en general y por lo cánceres de recto en particular. (10). La literatura actual sugiere que más del 86 % de estos diagnósticos por debajo de 50 años están asintomáticos al diagnóstico, y que esto se asocia con un estadio más avanzado y un peor pronóstico. (11). En el momento actual, el screening no está recomendado para individuos menores de 50 años a no ser que tengan una historia familiar o un síndrome hereditario predisponente.

Sin embargo, en Estados Unidos, se estima que el 35 % de estos cánceres en adultos jóvenes están asociados con los síndromes de CCR hereditario, y las causas para estos incrementos permanecen siendo desconocidas. (12). Esta tendencia se ha observado también en países en “vías de desarrollo”, que tradicionalmente se había pensado que tenían tasas bajas de CCR en comparación con los países occidentales “desarrollados”. La literatura. En la actualidad, los esfuerzos para reducir la incidencia y mortalidad del CCR en adultos jóvenes está centrada en identificar a los pacientes

candidatos a vigilancia en edad temprana, basándose en la historia familiar y promoviendo la detección precoz de síntomas como el sangrado rectal persistente en cualquier edad. En Estados Unidos, la incidencia en pacientes de riesgo es sobre un 5 %. La incidencia es un 25 % superior, aproximadamente, en hombres que en mujeres y es sobre un 20 % mayor en afroamericanos que en blancos. (3).

Se ha producido un cambio gradual hacia los tumores de colon derecho o proximales tanto en Estados Unidos como a nivel internacional. (13). Este cambio en la distribución anatómica del CCR se puede deber, en parte, a la mejora en los métodos de diagnóstico y tratamiento, y al incremento del screening y la resección de pólipos adenomatosos en el colon distal. La colonoscopia es más efectiva en prevenir los tumores del colon izquierdo que los del colon derecho, lo que ha contribuido a este cambio de tendencia. Esta diferencia se puede deber a aspectos técnicos relacionados con la colonoscopia (peor preparación, colonoscopias incompletas, configuración anatómica difícil) y ha diferencias en la biología de los tumores de colon derecho e izquierdo.

Las tasas de mortalidad por CCR han disminuido progresivamente desde mediados de los 80 en Estados Unidos y en gran parte de los países occidentales (4)(8)(14). Esta mejoría en el pronóstico puede ser atribuida, al menos en parte, a la detección y resección de pólipos, detección de CCR en estadios precoces y a la mayor efectividad de los tratamientos.

Globalmente, Estados Unidos tiene una de las más altas tasas de supervivencia de CCR. Los datos del SEER indican que el 61 % de los pacientes tratados de CCR (todos los estadios y localizaciones) sobreviven a los cinco años.

En contraste con estos datos, las tasas de mortalidad continúan creciendo en muchos países con recursos limitados y peores infraestructuras sanitarias, particularmente en América Central y del Sur y en el Este de Europa. (14).

1.2 – FACTORES DE RIESGO

Existen factores de riesgo ambientales y genéticos que pueden aumentar la posibilidad de desarrollar CCR. (15). Aunque la susceptibilidad genética es el factor que más incrementa el riesgo, la mayoría de los CCR son esporádicos más que familiares.

SÍNDROMES DE CCR HEREDITARIO

La comprensión de la patogenia molecular del CCR está evolucionando rápidamente (tanto para las formas hereditarias como para las esporádicas). Estos hallazgos han llevado a la identificación de desórdenes genéticos específicos, la mayoría de ellos hereditarios de forma autosómica dominante, lo que se asocia a un elevado riesgo de desarrollar cáncer de colon. La poliposis adenomatosa familiar (PAF) y el síndrome de Lynch (cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis) son los más comunes dentro de este grupo de síndromes, pero juntos sólo representan alrededor del 5 % de los casos de CCR. (16). (17). (18).

Poliposis adenomatosa familiar

La poliposis adenomatosa familiar (PAF) y sus variantes (síndrome de Gardner, síndrome de Turcot y poliposis adenomatosa familiar atenuada) representan aproximadamente un 1 % de todos los CCR. En la PAF típica aparecen numerosos adenomas en colon durante la infancia. Los síntomas aparecen a una edad aproximada de 16 años y el cáncer de colon aparece en un 90 % de los individuos no tratados a la edad de 45 años. La forma atenuada también conlleva un elevado riesgo de CCR, pero se caracteriza por menor

número de adenomas y una edad más tardía de aparición del cáncer (alrededor de los 54 años).

La PAF está causada por mutaciones en la línea germinal en el gen *APC* (adenomatous polyposis coli), localizado en el cromosoma 5. Este mismo gen es el afectado también en la forma atenuada, aunque el sitio de la mutación *APC* es diferente. (19). (20).

Poliposis asociada a MYH

La poliposis asociada al gen MYH (MAP), es un síndrome autosómico recesivo debido a una mutaciones bialélicas en la línea germinal de los genes de reparación MUYTH. El fenotipo de la MAP es variable, pero típicamente se presenta con menos de 500 adenomas.

Síndrome de Lynch

También conocido como cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (HNPCC) es una síndrome autosómico dominante más frecuente que la PAF y que representa aproximadamente el 3 % de todos los adenocarcinomas de colon. El síndrome de Lynch se debe sospechar en casos de historia familiar de CCR, endometrio y otras localizaciones.

El término síndrome de Lynch se suele reservar para las familias que presentan determinantes genéticos que causan defectos en los genes de reparación de los defectos del ADN, los genes más comúnmente afectados son *hMLH1*, *hMSH2*, *hMSH6* y *PMS2*.

Los tumores colorrectales que se desarrollan en pacientes con síndrome de Lynch se caracterizan por producirse en edades tempranas y con predominancia en el colon derecho. La media de edad del diagnóstico de cáncer en estos pacientes es de 48 años. Cerca del 70 % de las lesiones se producen en una localización proximal al ángulo esplénico, y aproximadamente un 10 %

tendrán tumores sincrónicos o metacrónicos. La posibilidad de desarrollar tumores metacrónicos en pacientes con una resección segmentaria de colon es alta (16 % a los 10 años y 62 % a los 30 años tras la resección primaria). (21). (22).

Los tumores extracolónicos son muy comunes, particularmente el cáncer de endometrio que puede ocurrir en más de 60 % de mujeres con la mutación. Otros lugares con riesgo de neoplasias en estos pacientes son los ovarios, estómago, intestino delgado, sistema hepatobiliar, cerebro, pelvis renal, uréter, mama o próstata.

ANTECEDENTES DE CCR ESPORÁDICO O PÓLIPOS ADENOMATOSOS

Los pacientes con historia familiar de CCR o pólipos adenomatosos de colon tienen riesgo de desarrollo de CCR en el futuro. En pacientes con resección de colon por un CCR único, la posibilidad de desarrollo de un tumor metacrónico es del 1.5 – 3 % en los primeros cinco años tras la cirugía.

La historia personal de pólipos adenomatosos grandes (>1 cm) , pólipos vellosos o tubulovellosos o con histología de displasia de alto grado también incrementa el riesgo de CCR, sobre todo si se trata de pólipos múltiples. (23). El riesgo relativo en estos casos va de 3.5 6.5. Por otro lado, los pacientes con uno o dos adenomas tubulares pequeños (< 1 cm) no parece estar asociado con un mayor riesgo de CCR.

La historia familiar es también un importante factor de riesgo, incluso fuera de los síndromes con una predisposición genética definida. Tener un único familiar de primer grado (padres, hermanos o hijos) con CCR incrementa el riesgo al doble del de la población general. El riesgo aumenta aún más si dos familiares de primer grado en la misma rama familiar tienen CCR o si el caso índice se diagnosticó entre los 50 – 60 años. (24).

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Colitis ulcerosa

Existe una asociación bien documentada entre la colitis ulcerosa crónica y las neoplasias de colon, siendo la extensión, duración y actividad de la enfermedad los principales determinantes. La pancolitis confiere entre 5 y 15 veces más riesgo comparado con la incidencia esperada en la población general, mientras que si la enfermedad está limitada al lado izquierdo del colon, el riesgo es tres veces mayor. El riesgo no parece estar significativamente aumentado en proctitis o proctosigmoiditis aislada. Algunos tratamientos para la colitis pueden disminuir el riesgo de CCR. Las formas crónicamente activas implican más riesgo respecto a las formas quiescentes.

La incidencia estimada de cáncer de colon es del 0.5 % por año para sujetos con una duración de la enfermedad de entre 10 y 20 años, después será del 1 % por año. La presentación simultánea de colitis ulcerosa y colangitis esclerosante primaria identifica a un grupo de pacientes en los que el riesgo de CCR es aún mayor. La presencia de pseudopólipos es un factor de riesgo, especialmente si son grandes y complejos. Las estenosis deben hacer sospechar malignidad siempre.

El incremento del riesgo de cáncer de colon comienza a los 8 y 10 años tras el diagnóstico de pancolitis, y entre 15 y 20 años del diagnóstico de colitis limitada al colon izquierdo. La probabilidad de desarrollar cáncer se incrementa con la duración y la actividad de la enfermedad, llegando a afectar al 30 % de los pacientes con pancolitis de 40 años de evolución. (25). (26).

Enfermedad de Crohn

Existen menos datos que para la colitis ulcerosa, pero parece que la pancolitis debida a la enfermedad de Crohn está asociada con un riesgo relativo similar de CCR que en la colitis ulcerosa extensa, aunque los datos son menos consistentes.

RADIACIÓN ABDOMINAL

Los adultos supervivientes a neoplasias en la infancia y que recibieron radioterapia (RT) a nivel abdominal tienen un riesgo significativamente incrementado de desarrollar una neoplasia gastrointestinal, en la mayoría de los casos CCR. La RT para el cáncer de próstata se ha relacionado con el desarrollo del cáncer de recto. (27). (28).

RAZA Y GÉNERO

Los afroamericanos tienen la tasa más alta de CCR de todos los grupos étnicos en Estados Unidos, y la mortalidad es un 20 % más alta en este grupo que entre los individuos de raza blanca. (2). Además, el CCR ocurre en edades más tempranas, con una mayor frecuencia de casos por debajo de los 50 años en afroamericanos. En este grupo de individuos, la distribución suele ser más proximal. No está claro si estas diferencias se deben a factores raciales y biológicos o si se debe a las menores posibilidades del acceso a programas de screening y polipectomía.

La mortalidad por CCR es aproximadamente un 25 % más elevada en hombres que en mujeres, y tanto los adenomas como los CCR parecen tener una distribución más proximal en mujeres, particularmente en mujeres postmenopáusicas. (29). (30).

ACROMEGALIA

Varios estudios han sugerido que tanto los adenomas de colon como el CCR se presentan con mayor frecuencia en pacientes con acromegalia, particularmente en aquellos con enfermedad no controlada. (31). (32).

TRASPLANTE RENAL

El trasplante renal, asociado a la inmunosupresión a largo plazo, se ha asociado a un incremento del riesgo de CCR. En general, las tasas de cáncer en pacientes trasplantados son similares a los no trasplantados en individuos de 20 – 30 años. El riesgo aumenta en mayores de 40 años o cinco años tras el trasplante. (33). (34).

OBESIDAD

Es un factor de riesgo para el CCR. Una revisión sistemática y meta-análisis de datos de 13 estudios reportó que la ganancia de peso estaba asociada con un aumento de riesgo moderado pero significativo de CCR así como con un aumento de la mortalidad por CCR. (35).

DIABETES MELLITUS Y RESISTENCIA A LA INSULINA

Las evidencias que sugieren que la diabetes mellitus está asociada con un elevado riesgo de CCR son crecientes. (36). (37). (38). (39). (40). (41). (42). (43). Un meta-análisis de 14 estudios ha concluido que el riesgo de cáncer de colon en diabéticos es un 38 % mayor y un 20 % mayor en el caso del cáncer de recto. (43).

Una posible explicación a esta asociación es el estado de hiperinsulinemia, ya que la insulina es un importante factor de crecimiento para las células de la mucosa del colon y estimula las células tumorales. (44). Las concentraciones plasmáticas de factores de crecimiento “insulin-like” como el IGF-I se han relacionado con el riesgo de CCR. (45).

Además de incrementar el riesgo, la diabetes también puede influenciar el pronóstico en pacientes con CCR, con un elevación significativa del riesgo de mortalidad específica respecto a los individuos no diabéticos. (46). (47).

CARNE ROJA Y PROCESADA

Aunque los datos no son totalmente consistentes, el consumo a largo plazo de carne roja o procesada parece asociado a un incremento de riesgo de CCR, particularmente de tumores de colon izquierdo. (48). (49). (50). (51). La cocción a alta temperatura se ha relacionado con un aumento del riesgo, probablemente debido a la producción de hidrocarburos poliaromáticos y otros productos cancerígenos producidos en el proceso de cocción.

En 2015, la Organización Mundial de la Salud (OMS) a través de la Agencia para la Investigación en Cáncer, revisó la evidencia existente entre la ingesta de carne roja y procesada y el desarrollo de CCR. (52). La mayoría de los grupos concluyeron que había suficiente evidencia para clasificar las carnes procesadas como carcinógenos del grupo 1 (el mismo grupo que otros carcinógenos como el asbesto, tabaco o alcohol). Sin embargo, los datos respecto al consumo de carne roja no fueron tan consistentes y se clasificaron como carcinógenos del grupo 2A (asociación probable).

Aunque existe este aumento de riesgo con el consumo de carne procesada, el riesgo relativo es pequeño y sólo se produce con un consumo diario elevado.

TABACO

El consumo de cigarrillos se ha asociado a un aumento de la incidencia y mortalidad por CCR. Un meta-análisis de 106 estudios observacionales estimó que el riesgo de desarrollar CCR estaba incrementado entre los fumadores de tabaco en comparación con aquellos individuos que nunca habían fumado. (53). El riesgo de muerte por CCR está también incrementado entre los fumadores. Para ambos factores, incidencia y mortalidad, la asociación es más fuerte para el cáncer de recto que para el de colon.

El consumo de cigarrillos es también un factor de riesgo para el desarrollo de pólipos de colon, especialmente para los pólipos adenomatosos (mayor tamaño y con más displasia). (54).

ALCOHOL

La relación entre el consumo de alcohol y el incremento del riesgo de CCR se ha observado en varios estudios. Un meta-análisis de 27 estudios de cohortes y 34 de casos y controles concluyó que, comparado con aquellos individuos que nunca han bebido, había un incremento de riesgo significativo de CCR para bebedores moderados y severos. (55). Esta elevación de riesgo dosis dependiente quizás se deba a la interferencia con la absorción de folato que ejerce el alcohol.

TERAPIA ANTI ANDROGÉNICA

Una revisión de 107859 varones a partir de los 67 años con cáncer de próstata realizado con el SEER sugirió que la terapia anti androgénica (farmacológica u orquiectomía) a largo plazo puede incrementar el riesgo de CCR. (56). El mecanismo no está claro, pero parece tener relación con la resistencia a la insulina que presentan estos pacientes. (57).

COLECISTECTOMÍA

Se ha descrito la relación entre la colecistectomía y el cáncer de colon derecho. Por ejemplo, en un estudio de 278460 pacientes seguidos durante 33 años tras la cirugía, aquellos sometidos a colecistectomía tuvieron un incremento de riesgo ligeramente superior de cáncer de colon derecho, pero no de cánceres de colon distal. (58). Varios meta-análisis han confirmado esta asociación. (59). (60), sin embargo, se han publicado datos contradictorios. (61). El mecanismo

se cree que se debe a alteraciones en la composición de la bilis que llega al colon tras la colecistectomía. (62).

OTROS FACTORES DE RIESGO

- Enfermedad coronaria.
- Anastomosis ureterocólica tras cirugía vesical.
- Gen BRCA.
- Cáncer de endometrio.
- Bacterias y virus: *Streptococcus bovis*, *Helicobacter pylori*, JC virus, human papiloma virus [HPV], *Fusobacterium*, *E. Coli*.

1.3 – FACTORES PROTECTORES

ACTIVIDAD FÍSICA

Varios estudios observacionales han demostrado que la actividad física está asociada con la protección contra el CCR. (63). (64). En un meta-análisis de 21 estudios, hubo una diferencia significativa del 27 % de reducción de riesgo de cáncer de colon proximal al comparar a los individuos más activos con los que realizaban menos actividad física y un 26 % de reducción de riesgo en el caso de los tumores de colon distal. El mecanismo subyacente en este efecto protector no está claro y no se han realizado estudios de intervención.

DIETA

Muchos estudios epidemiológicos han demostrado la asociación entre la ingesta de una dieta rica en frutas y verduras y la protección frente al CCR. (65).

(66). El riesgo relativo de CCR es aproximadamente de 0.5 comparando los grupos con la mayor ingesta con aquellos grupos con la menor ingesta de este tipo de dieta. Sin embargo, se han publicado datos discordantes, La relación entre el consumo de estos productos y el CCR fue estudiada en un estudio prospectivo que combinó sujetos del Nurses` Health Study (88764 mujeres) y del Health Professionals` Follow-up Study (47325 varones). (67). En este análisis, no hubo una asociación significativa entre el consumo de frutas, verduras o ambos en la incidencia de cáncer de colon o recto.

Un análisis de 14 estudios de cohortes (incluyendo los estudios previos), concluyó que el consumo de más de 800 g. de frutas y verduras a diario, comparado con el consumo de menos de 200 g. disminuía el riesgo de cáncer de colon distal, pero no de cáncer de colon proximal. (68). Por otro lado, un meta-análisis más reciente de 19 estudios de cohortes concluyó que había un débil efecto protector en la alta ingesta de frutas y verduras respecto al grupo con baja ingesta de este tipo de dieta. (69). La mayoría de la reducción del riesgo se atribuye al incremento de ingesta por encima de 100 g/día, con un beneficio relativamente pequeño si la ingesta es mucho mayor.

Comparada con la dieta no vegetariana, la dieta vegetariana se ha asociado con una disminución significativa del riesgo de CCR, con mayor beneficio en aquellos que además consumen pescado. (70).

FIBRA

Se han realizado múltiples estudios que han identificado el papel de la fibra dietética en la patogénesis del CCR. (71). Sin embargo, el grado en el que la fibra dietética protege contra el desarrollo de adenomas y CCR no está claro debido a los resultados discordantes de varios estudios.

Se ha descrito una disminución de riesgo de adenomas de colon y CCR con la elevada ingesta de fibra en varios estudios epidemiológicos. (72). (73). (74). (75). (76).

Por otro lado, en el Nurses' Health Study, no se encontró relación entre la ingesta de fibra y el riesgo de CCR o adenomas. (77). De manera similar, en el Women's Health Initiative Trial no se encontró efecto protector en la incidencia de CCR con una dieta baja en grasa y con poca ingesta de fibra, fruta y verdura. (78).

Un análisis de 13 estudios de cohortes prospectivos (con 725.628 pacientes de ambos sexos, seguidos entre 6 y 20 años) concluyó que la ingesta de fibra estaba inversamente asociada con el riesgo de CCR, pero esta asociación no se seguía manteniendo tras tener en cuenta otros factores de riesgo dietéticos. (79).

Un meta-análisis del World Cancer Research Fund concluyó que por cada 10 g/día de incremento en el consumo de fibra en la dieta, había una reducción significativa en el riesgo de CCR del 10 %. (80). Este efecto beneficioso se produce con el consumo de fibra procedente de semillas, mientras que no se produce con la fibra procedente de vegetales, frutas o legumbres. Estos datos fueron corroborados posteriormente por un estudio de casos-controles del European Prospective into Cancer and Nutrition (EPIC). (81).

Una revisión sistemática de 5 estudios con un total de 4.349 pacientes concluyó que no había evidencia suficiente de que el consumo de fibra redujese la incidencia o recurrencia de pólipos adenomatosos en un período de 2 a 4 años. (82).

ÁCIDO FÓLICO Y FOLATO

El folato es la forma natural de la vitamina en los alimentos, y el ácido fólico es la forma sintética utilizada en los suplementos.

Datos de estudios en animales y humanos han demostrado que el folato inhibe la patogénesis del cáncer en diversos tejidos, incluyendo el colon. (83). Sin embargo, el papel del folato y del ácido fólico en la prevención del CCR no está clara.

Un análisis combinado de los datos de dos grandes cohortes del Nurses' Health Study y el Health Professionals Follow-up Study proporcionó evidencias del efecto protector de la suplementación con ácido fólico. (84).

Por el contrario, la posibilidad de que los suplementos de ácido fólico incrementen el riesgo de cáncer de colon también se ha publicado en algunos trabajos. (85).

VITAMINA B6 (PIRIDOXINA)

Los datos disponibles muestran una modesta asociación entre el consumo elevado de vitamina B6 y la disminución del riesgo de CCR. (86).

CALCIO Y PRODUCTOS LÁCTEOS

Se ha propuesto como posible factor protector el incremento del consumo de calcio en la dieta o como suplementos. (87). (88). (89). (90). (91). (92).

Al menos tres estudios controlados han evaluado la eficacia de los suplementos de calcio en la prevención de la recurrencia de los adenomas colorrectales. Un meta-análisis de esos datos, con 1.485 pacientes, concluyó que el riesgo de recurrencia era significativamente más bajo en pacientes que tomaron suplementos de calcio. (93).

A pesar de estos beneficios en la prevención de los adenomas, en el caso de si la suplementación con calcio reduce el riesgo de CCR no está probada. El único gran ensayo controlado en 36.282 mujeres post-menopáusicas, randomizadas a tomar calcio y vitamina D o placebo, no mostró diferencias significativas en la tasa de CCR invasivo en un seguimiento de 7 años. (93).

El efecto protector del calcio parece depender de diferencias en el genotipo para el receptor de la vitamina D y con los niveles de vitamina D. (92). (94).

Los suplementos de calcio han sido recomendados como prevención primaria y secundaria de los adenomas de colon por el American College of Gastroenterology. (87).

Un metaanálisis de 19 estudios de cohortes concluyó que las dietas con alta ingesta de leche y productos lácteos estaba asociada con una significativa, aunque moderada, reducción del riesgo de cáncer de colon pero no presentaba efecto protector en cuanto al cáncer de recto. (95).

VITAMINA D

La vitamina D y sus metabolitos actúan como inhibidores de la progresión del CCR a través de procesos que interfieren en la iniciación y progresión del mismo. (95). Un análisis de la Organización Mundial de la Salud (OMS) identificó al cáncer de colon con el cáncer más relacionado con la deficiencia de vitamina D. (96).

MAGNESIO

Estudios en animales han sugerido que el magnesio de la dieta puede influenciar el desarrollo de CCR. En un estudio poblacional sueco se encontró una asociación inversa entre la ingesta de magnesio y el riesgo de CCR en mujeres. (97).

AJO

El consumo de ajo se ha asociado a la reducción de riesgo de adenomas de colon en algunos estudios observacionales de pacientes con CCR y en estudios de laboratorio. (98).

El ajo se ha incluido como un probable factor protector con el World Cancer Research Fund / American Institute of Cancer Research, pero con una evidencia limitada.

PESCADO

El consumo de ácidos grasos omega 3, presentes en el pescado, se ha asociado a una disminución de la incidencia de neoplasias colorrectales.

Un metaanálisis de 22 estudios de cohortes prospectivos y 19 estudios de casos y controles, encontró una menor incidencia de CCR en individuos con mayor ingesta de pescado respecto a los que consumían menos pescado. (99).

FÁRMACOS

Varios grupos de fármacos se han relacionado con una disminución de incidencia de CCR.

- Aspirina y AINES.
- Terapia hormonal en la post menopausia.
- Estatinas.
- Antioxidantes.
- Bifosfonatos.
- Inhibidores de la angiotensina II.

1.4 – GENÉTICA DEL CÁNCER COLORRECTAL

Las células tumorales se caracterizan por la capacidad de eludir el envejecimiento y la muerte. Las mutaciones secuenciales acumuladas en los oncogenes, asociada a una desactivación mutacional de los genes supresores

de tumores con el paso del tiempo, conducen a la producción de células anormales que crecen sin control, invaden tejidos locales y causan metástasis en órganos a distancia. Este modelo de carcinogénesis, la cascada de adenoma a carcinoma en el CCR, fue descrito por primera vez por Fearon y Vogelstein en 1907. (100).

La inestabilidad del genoma es la clave del desarrollo tumoral, y diversas vías genéticas, cada una caracterizada por mutaciones específicas, conducen al desarrollo de CCR. La vía de inestabilidad cromosómica (CIN) se caracteriza por la acumulación de genes supresores de tumores desactivados y protooncogenes anormalmente activos. Los tumores que se desarrollan por esta vía presentan mutaciones características de los genes *APC*, *TP53* y *K-ras*, pérdida alélica de 18q y aneuploidía. El gen *APC* es crucial en el desarrollo tumoral: prácticamente todos (100 %) los pacientes con poliposis adenomatosa familiar (PAF), portadores de esta mutación, desarrollan CCR si no se someten a cirugía profiláctica. Esta progresión fue reevaluada recientemente mediante secuenciación genética a gran escala comparando múltiples lesiones de un solo paciente. (101). Los investigadores calcularon que un adenoma grande tarda aproximadamente 17 años en progresar a una neoplasia maligna, pero a partir de ese momento tarda menos de dos años en desarrollar la capacidad de causar metástasis. Casi el 80 % de los tumores se desarrollan por la vía de CIN.

La vía de inestabilidad de microsatélites (MSI) también está implicada en el desarrollo del CCR. Se caracteriza por una deficiencia del sistema de reparación de mal apareamiento (*mismatch repair* [MMR]) del ácido desoxirribonucleico (ADN), un cariotipo casi diploide; niveles más bajos de mutaciones *p53*, *SMAD4* y *K-ras* y niveles más elevados de mutaciones *BAX*, *TGF-BIIIR* y *BRAF*. Estos tumores, generalmente proximales al ángulo esplénico, tienen mejor pronóstico que los originados por la vía de CIN. Los pacientes con síndrome de Lynch desarrollan tumores por la vía de MSI, con mutaciones en los genes del sistema MMR. La vía de MSI (también conocida como vía del error de replicación [RER]), es responsable de aproximadamente el 20 % de los carcinomas. Los tumores originados en la vía de MSI parecen ser menos

sensibles a la quimioterapia con 5- fluorouracilo (5-FU). (102). (103). Por lo tanto, es importante identificarlos correctamente para poder ofrecer un tratamiento óptimo a los pacientes.

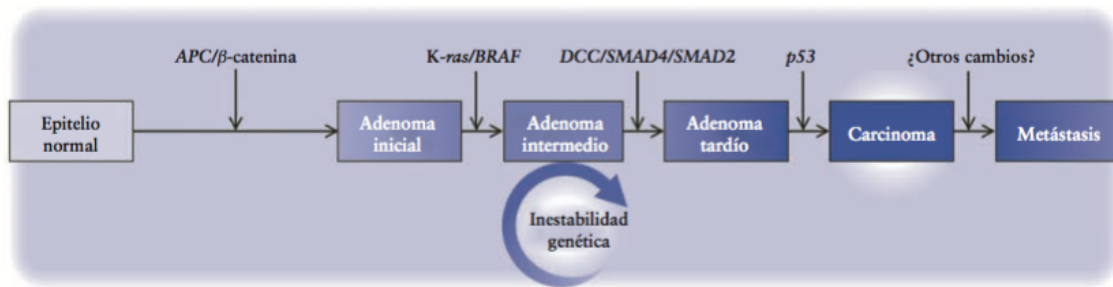


FIGURA 10. Modelo genético de la carcinogénesis colorrectal

Las neoplasias malignas que se caracterizan por una metilación genética excesiva (fenotipo metilador de islotes CpG [CIMP]) son diferentes de otros cánceres de colon. (104). Sin embargo, no se ha establecido si el CIMP es una entidad diferenciada. El CIMP podría representar sólo un extremo de una continuidad tumoral, caracterizado por hipermetilación genética, o abarcar un subgrupo de CCR de etiología molecular única. Muchas lesiones precursoras asociadas a tumores CIMP son pólipos aserrados que presentan hipermetilación extrema y mutaciones V600E *BRAF*. Esto sugiere que las neoplasias malignas colorrectales de tipo CIMP se originan en pólipos aserrados, que, a su vez, podrían proceder de una célula progenitora diferente de la de los CCR asociados a adenomas tubulares. La hipermetilación del ADN en el CCR es un tema destacado de investigación en la actualidad.

Algunos tumores no corresponden a ninguna categoría conocida, lo que sugiere la existencia de otras vías genéticas. (105). Las investigaciones futuras permitirán comprender mejor las distintas etapas de la carcinogénesis, lo cual dará lugar a una estadificación molecular más específica y, en última instancia, a una terapia antitumoral específica.

1.5 – MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los pacientes con CCR se pueden diagnosticar de tres formas:

- Aparición de signos y síntomas de sospecha.
- Pacientes asintomáticos diagnosticados por un screening de rutina.
- Pacientes que consultan en Urgencias con obstrucción intestinal, peritonitis o sangrado gastrointestinal.

En la mayoría de pacientes con estadios tempranos de CCR no suele haber síntomas, diagnosticándose estos por programas de screening. A pesar de que el incremento de los programas de screening ha llevado a un aumento de los casos que se diagnostican en un estadio asintomático, la mayoría de CCR (70 - 90% en dos series recientes) son diagnosticados tras la aparición de síntomas. (106), (107). Los síntomas son típicamente secundarios al crecimiento del tumor en la luz intestinal o al compromiso de estructuras adyacentes. Por lo tanto, la aparición de síntomas suele reflejar un estado relativamente avanzado de CCR.

SÍNTOMAS LOCALES

Los síntomas y signos típicos asociados con el CCR incluyen hematoquecia o melenas, dolor abdominal, anemia ferropénica y/o cambios del hábito intestinal. (108). (109). (110). Otros signos y síntomas menos frecuentes son la distensión abdominal y las náuseas y/o vómitos que pueden ser indicativos de obstrucción. Un conjunto de los síntomas más frecuentes que llevan a la realización de una colonoscopia diagnóstica en una serie de 388 pacientes diagnosticados de CCR entre 2.011 y 2.014 incluía los siguientes: (106).

- Sangrado por el recto (37%)
- Dolor abdominal (34%)
- Anemia (23%)
- Hallazgo incidental en PET/TC por otra razón (1.9%)
- Cambios del hábito intestinal (1.3%)

Por otra parte, entre los 28 pacientes cuyo diagnóstico se realizó en el momento de la cirugía, el síntoma más frecuente para la cirugía urgente fue la obstrucción intestinal (57 %), adenocarcinoma cecal encontrado en el espécimen quirúrgico en pacientes con diagnóstico preoperatorio de apendicitis aguda por TC (25%), y perforación (18%).

Los síntomas obstructivos son más frecuentes en tumores circunferenciales, provocando la imagen radiológica en “corazón de manzana”.

Entre los pacientes sintomáticos, las manifestaciones clínicas también difieren dependiendo de la localización del tumor:

- Los cambios del hábito intestinal son más frecuentes en los tumores del colon izquierdo que en los del colon derecho debido a que el contenido fecal es líquido en el colon próxima y el calibre de la luz es mayor, y por lo tanto se asocian menos a síntomas obstructivos.
- La hematoquecia es más frecuente en tumores de recto-sigma que en los del colon derecho.
- La anemia ferropénica sin sangrado evidente es más común en tumores del colon derecho. (111). Los tumores cecales y del colon

derecho tienen cuatro veces más pérdidas sanguíneas al día (aproximadamente 9 ml/día) que los tumores de otras localizaciones.

- El dolor abdominal puede ocurrir en tumores de todas las localizaciones. Puede estar provocado por una obstrucción parcial, diseminación peritoneo, o una perforación intestinal que puede conducir a una peritonitis.
- Los cánceres rectales pueden provocar tenesmo, dolor rectal y disminución del calibre de las heces.

ENFERMEDAD METASTÁSICA

Los pacientes pueden presentar signos o síntomas de enfermedad metastásica. Aproximadamente un 20% de los pacientes en EE.UU. tienen enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico. (8). El CCR puede diseminarse por vía linfática y hematogena así como por contigüidad o por vía transperitoneal. El lugar más frecuente de metástasis son los ganglios linfáticos, hígado, pulmones y peritoneo. Los pacientes pueden presentar otros signos o síntomas relacionados con estos órganos. La presencia de dolor en el cuadrante superior derecho del abdomen, distensión abdominal, saciedad precoz, adenopatías supraclaviculares o la presencia de un nódulo periumbilical suelen ser señales de enfermedad avanzada, a menudo enfermedad metastásica.

Debido a que el drenaje venoso del tracto intestinal es a través del sistema porta, el primer lugar de diseminación hematogena es usualmente el hígado, seguido de los pulmones, hueso y otros lugares incluyendo el cerebro. Sin embargo, los tumores del recto distal pueden metastatizar inicialmente a los pulmones debido a que las venas rectales inferiores drenan en la vena cava inferior antes que en el sistema porta.

PRESENTACIONES POCO FRECUENTES

Existen gran variedad de síntomas atípicos, incluyendo:

- Invasión local o perforación contenida, provocando un la formación de una fístula maligna a los órganos adyacentes como la vejiga (provocando neumaturia) o el intestino delgado. Este hecho es más frecuente con los tumores cecales o sigmoides. En el caso de los tumores del colon sigmoide, estos pueden simular una diverticulitis.
- Fiebre de origen desconocido y abscesos intraabdominales, retroperitoneales, de pared abdominal o intrahepáticos debido a cánceres perforados. (112). (113). La bacteriemia por *Streptococcus bovis* o la sepsis por *Clostridium* están asociadas a neoplasias de colon en un 10-25 % de los pacientes. Raramente, otras infecciones extraabdominales causadas por organismos anaerobios, como *Bacterioides fragilis*, pueden estar asociadas con un CCR.
- El CCR parece ser el lugar de origen del 6% de los adenocarcinomas de origen desconocido.
- El CCR se puede detectar tras el descubrimiento de metástasis hepáticas de forma incidental durante ecografías o TC para estudio de otras patologías abdominales.

IMPACTO DE LOS SIGNOS Y SÍNTOMAS EN EL PRONÓSTICO

La presencia y tipo de síntomas aporta alguna importancia pronóstica. Los pacientes sintomáticos al diagnóstico suelen tener una enfermedad más avanzada y un peor pronóstico. (106). En un estudio de 1.071 pacientes con diagnóstico de cáncer de colon , 217 de ellos fueron diagnosticados a través de programas de screening. Los pacientes no diagnosticados a través de screening tuvieron un riesgo significativamente mayor de tumores invadidos ($\geq T3$: RR 1.96), invasión de ganglios linfáticos (RR 1.92) y enfermedad metastásica en su presentación (RR 3.37). Además, los pacientes no diagnosticados a través de

screening tuvieron una tasa de mortalidad significativamente mayor (RR 3.02) y tasa de recurrencia (RR 2.19) así como un período libre de enfermedad más corto. (114).

El número total de síntomas parece estar inversamente relacionado a la supervivencia en el cáncer de colon, pero no en el de recto. La influencia de la duración de los síntomas en el pronóstico no está clara. (115). (116). (117).

La obstrucción y/o perforación, a pesar de que son poco frecuentes, conllevan un peor pronóstico independientemente del estadio. (118). Entre los pacientes con cáncer de colon con nódulos negativos, la obstrucción o perforación son factores de mal pronóstico que pueden influenciar la decisión de quimioterapia adyuvante.

Los tumores que se presentan con sangrado rectal (típicamente los que implican el colon distal y el recto) se ha pensado que podrían tener mejor pronóstico por su tendencia a ser diagnosticados en estadios más tempranos. (119). (120). Sin embargo, el sangrado no es un factor predictivo independiente. El sangrado rectal es más común en tumores dislates, y una gran proporción de cánceres de colon distales se presentan como tumores en estadios precoces comparados con tumores proximales. (119).

1.6 – DIAGNÓSTICO

El CCR debe ser sospechado por uno o más de los signos y síntomas descritos en el correspondiente apartado de este trabajo, o bien puede ser asintomático y ser descubierto por un screening rutinario en pacientes con riesgo moderado o alto. Cuando se sospecha un CCR, la siguiente prueba a realizar puede ser una colonoscopia, un enema baritado o una TC. Sin embargo, para establecer el diagnóstico definitivo, se precisa una muestra de tejido para su

análisis histológico. Histopatológicamente, la mayoría de los cánceres de colon y recto son adenocarcinomas.

COLONOSCOPIA

La colonoscopia es el método diagnóstico más preciso y versátil para el CCR, ya que permite la localización y la toma de biopsias de lesiones de colon y recto, detectar neoplasias sincrónicas y reseca pólipos. El CCR sincrónico se define como la presencia de dos o más tumores primarios diagnosticados dentro de los seis primeros meses del diagnóstico del CCR, separados por intestino normal y que no se deba a extensión directa o metástasis. La presencia de tumores sincrónicos ocurre en el 3 – 5 % de pacientes con CCR. (121).

Cuando se observan a través de colonoscopia, la gran mayoría de CCR son masas endoluminales que se originan en la mucosa y protruyen en la luz. Las masas pueden ser exofíticas o polipoideas. El sangrado (sangrado franco o rezumante) se puede observar en lesiones friables, necróticas o ulceradas. La afectación circunferencial de la pared colónica se correlaciona con la imagen en “corazón de manzana” descrita en las imágenes radiológicas.

Una minoría de las lesiones neoplásicas del tracto gastrointestinal (tanto en individuos sintomáticos como asintomáticos) son no polipoideas y relativamente planas o deprimidas. Se han relacionado estas lesiones no polipoideas con un mayor riesgo de carcinoma que las lesiones polipoideas. (122). Los cánceres que se desarrollan a partir de adenomas planos (no polipoideos) pueden ser más difíciles de visualizar en la colonoscopia, pero aún en este caso, la colonoscopia parece tener mayor sensibilidad que el enema opaco o que la colonoscopia virtual.

Para las lesiones visibles endoscópicamente, los métodos de toma de muestras incluyen la biopsia, cepillado y polipectomía. Para lesiones que se han resecado completamente de forma endoscópica (polipectomía, resección mucosa endoscópica o disección submucosa), es importante tatuar el lecho para

poder localizar la zona en caso de que se trate de una neoplasia invasiva que requiera otro tipo de tratamiento a nivel local. Los tatuajes se realizan habitualmente adyacentes a la lesión o a varios centímetros en sentido distal, siendo importante describir la localización del tatuaje en el informe de la colonoscopia.

Entre los pacientes sintomáticos, las tasas de colonoscopias no diagnósticas en casos de CCR oscilan entre el 2 y 6 % y son mayores en el colon derecho. .

La sigmoidoscopia flexible no se considera adecuada para el estudio del paciente con neoplasia o sospecha de neoplasia colorrectal debido al incremento en la incidencia de neoplasias en colon derecho y a la posibilidad de existir tumores sincrónicos, lo que obliga a realizar siempre una colonoscopia completa para el correcto diagnóstico del CCR.

ENEMA BARITADO

Es una prueba ampliamente disponible y que puede ser utilizada para el estudio de pacientes con síntomas sugestivos de CCR. Sin embargo, el rendimiento del enema con doble contraste sólo o la combinación de enema con doble contraste más sigmoidoscopia flexible, es menor que el de la colonoscopia o el de la colonoscopia virtual en la evaluación de síntomas del tracto digestivo bajo. (123). (124).

El rendimiento del enema con doble contraste de forma aislada se ha evaluado en un estudio randomizado comparando este con la colonoscopia virtual en 3838 pacientes con síntomas sugestivos de CCR. De los 2527 pacientes que se asignaron al grupo de enema con doble contraste, la detección del CCR o pólipos grandes fue significativamente menor (5,6 % versus 7,3 % con colonoscopia virtual). (125).

Si se detecta un pólipo o masa en el enema baritado, se recomienda la realización de una colonoscopia para establecer la histología, resear el pólipo e investigar la presencia de posibles lesiones sincrónicas.

COLONOSCOPIA VIRTUAL

Proporciona una simulación por ordenador de una visión endoluminal del colon distendido por aire. La técnica usa imágenes de TC o RMN a través de un software de procesamiento para generar imágenes que permiten navegar a través de un colon limpio en cualquier dirección. Requiere preparación mecánica del colon para evitar la posible confusión de la heces con pólipos. Se suele reservar su utilización en caso de pacientes con colonoscopia incompleta.

Las tasas de colonoscopia incompleta en pacientes sintomáticos es de un 11 – 12 % aproximadamente. Las causas para una colonoscopia incompleta incluyen la incapacidad del colonoscopio para pasar el tumor o visualizar la mucosa proximal al tumor por razones técnicas (obstrucción parcial o completa, colon tortuoso o mala preparación) o la mala tolerancia del paciente a la prueba. En este caso, la colonoscopia virtual es más sensible para la detección del CCR y proporciona un diagnóstico radiológico, aunque puede sobreestimar las imágenes de heces como masas en un colon mal preparado o poco distendido. También carece de la capacidad de toma de biopsias o resección de pólipos. (126). (127). (128). (129).

La colonoscopia virtual se debe reservar para pacientes que tienen tránsito a gases y que toleran la preparación oral. Para pacientes clínicamente obstruidos, se debe realizar una TC abdominal.

CÁPSULA ENDOSCÓPICA

Se ha aprobado su uso para pacientes con colonoscopia incompleta sin signos de obstrucción, mientras que su papel en el screening no está claro.

MARCADORES TUMORALES

Se han asociado varios marcadores séricos con la presencia de un CCR, particularmente el antígeno carcinoembrionario (CEA). Sin embargo, estos marcadores tienen una baja capacidad diagnóstica para detectar un CCR primario debido al solapamiento entre enfermedad benigna y su baja sensibilidad en estadios precoces. (129). (130). (131). (132). Un meta análisis concluyó que la sensibilidad del CEA para el diagnóstico del CCR era sólo de un 46 %. (133). Ningún otro marcador tumoral tiene una sensibilidad mayor que el CEA, incluyendo el Ca 19.9).

Además, la especificidad del CEA es limitada. En el meta análisis que se ha comentado anteriormente, la especificidad del CEA para el diagnóstico del CCR fue del 89 %. La causas no neoplásicas de elevación del CEA incluyen la gastritis, la enfermedad ulcerosa péptica, diverticulitis, enfermedad hepática, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y los estados inflamatorios crónicos o agudos. Además, los niveles de CEA están significativamente aumentados en fumadores. (134).

La American Society of Clinical Oncology (ASCO) y el European Group on Tumor Markers no recomiendan ningún marcador tumoral sérico como test de screening del CCR. (135). (130).

Sin embargo, los niveles de CEA se han evaluado en el seguimiento de pacientes diagnosticados de CCR. La guías de la ASCO recomiendan la medición de niveles de CEA en el preoperatorio de los pacientes con CCR incluidos en lista de espera, en el seguimiento y en la valoración pronóstica. (130).

En los pacientes con un nuevo diagnóstico de CCR, los niveles de CEA tienen utilidad pronóstica. Los pacientes con un CEA preoperatorio > 5 ng/ml tienen peor pronóstico estadio por estadio que aquellos con niveles más bajos.

Los niveles elevados de CEA en el preoperatorio que no se normalizan tras la resección quirúrgica implican la presencia de enfermedad residual y la necesidad de seguimiento y evaluación estrechas.

Se deben realizar mediciones seriadas de CEA durante 5 años en pacientes con estadios II o III que sean candidatos a cirugía o quimioterapia si se descubre enfermedad metastásica. Un aumento del CEA tras la resección quirúrgica implica enfermedad recurrente y debe ser rápidamente evaluada con pruebas de imagen.

1.7 – ESTADIFICACIÓN

Una vez establecido el diagnóstico de CCR, se determina la extensión local y a distancia de la enfermedad para proporcionar un marco de referencia para discutir sobre el tratamiento y el pronóstico.

La biopsia es prioritaria para tomar la decisión sobre la necesidad de estudios para completar el estadiaje y sobre la necesidad de resección quirúrgica, especialmente en el caso de los pólipos malignos. Los pólipos con áreas de tumor invasivo que han sido completamente resecados y la ausencia de características histológicas adversas (márgenes positivos, tumores pobremente diferenciados, invasión linfovascular) tienen un riesgo bajo de metástasis linfáticas o a distancia; en estos pacientes, la polipectomía como única técnica puede ser adecuada. Esto es más fácil si el pólipo es pedunculado.

ESTADIAJE TNM

Tumor Node Metastases (TNM), es un sistema de estadiaje tumoral del American Joint Committee on Cancer / Union for International Cancer Control y es el sistema más utilizado para estadificar el CCR. El uso de la antigua clasificación de Astler-Coller modificada de la de Duke's está en desuso.

La clasificación TNM más reciente es la de 2010, la cual ha sido la utilizada en nuestro trabajo.

Los hallazgos radiológicos, endoscópicos e intraoperatorios se utilizan para establecer el estadio clínico, mientras que el estadiaje patológico (pT, pN, pM), requiere el análisis de la pieza resecada. La radioterapia preoperatoria y la quimioterapia pueden alterar significativamente el estadio. (136). El estadio patológico tras tratamiento se representa como (ypT, ypN).

La clasificación TNM se establece del siguiente modo:

T: tumor primario.

TX: tumor primario que no puede ser evaluado.

T0: no evidencia de tumor primario.

Tis: carcinoma in situ (intraepitelial o invasión de lámina propia).

T1: tumor que invade la submucosa.

T2: tumor que invade la muscular propia.

T3: tumor que invade a través de la muscular propia en los tejidos pericorreciales.

T4a: tumor que penetra la superficie del peritoneo visceral.

T4b: tumor que directamente invade o está adherido a otros órganos o estructuras.

N: ganglios linfáticos regionales.

NX: los ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.

N0: no metástasis en ganglios linfáticos regionales.

N1: metástasis en 1 – 3 ganglios linfáticos regionales.

N1a: metástasis en un ganglio linfático regional.

N1b: metástasis en 2 – 3 ganglios linfáticos regionales.

N1c: depósitos tumorales en subserosa, mesenterio o tejidos desperitonizados pericorrectales sin metástasis en ganglios linfáticos.

N2: metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales.

N2a: metástasis en 4 – 6 ganglios linfáticos regionales.

N2b: metástasis en 7 o más ganglios linfáticos regionales.

M: metástasis a distancia.

M0: no metástasis a distancia.

M1: metástasis a distancia.

M1a: metástasis confinada en un órgano o sitio (no ganglios regionales).

M1b: metástasis en más de un órgano o sitio o en el peritoneo.

TUMOR PRIMARIO (T)					
TX	El tumor primario no puede ser evaluado				
T0	No evidencia de tumor primario				
Tis	Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de la lámina propia				
T1	Tumor que invade la submucosa				
T2	Tumor que invade la muscular propia				
T3	Tumor que invade a través de la muscular propia en tejidos pericororrectales				
T4a	Tumor que penetra la superficie del peritoneo visceral				
T4b	Tumor que invade directamente o está adherido a otros órganos y estructuras				
NÓDULOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)					
NX	Los nódulos linfáticos regionales no pueden ser evaluados				
N0	No metástasis en nódulos linfáticos regionales				
N1	Metástasis en 1-3 nódulos linfáticos regionales				
N1a	Metástasis en 1 ganglio linfático regional				
N1b	Metástasis en 2-3 ganglios linfáticos regionales				
N1c	Depósitos tumorales en la subserosa, mesenterio, o tejidos pericororrectales no peritonizados sin metástasis en nódulos regionales				
N2	Metástasis en 4 o más nódulos linfáticos regionales				
N2a	Metástasis en 4-6 nódulos linfáticos regionales				
N2b	Metástasis en 7 o más nódulos linfáticos regionales				
METÁSTASIS A DISTANCIA (M)					
M0	No metástasis a distancia				
M1	Metástasis a distancia				
M1a	Metástasis confinadas a un órgano o localización				
M1b	Metástasis en más de un órgano/localización o en peritoneo				
ESTADIAJE ANATÓMICO / GRUPOS PRONÓSTICOS					
ESTADIO	T	N	M	Dukes	MAC
0	Tis	N0	M0	-	-
I	T1	N0	M0	A	A
	T2	N0	M0	A	B1
IIA	T3	N0	M0	B	B2
IIB	T4a	N0	M0	B	B2
IIC	T4b	N0	M0	B	B3
IIIA	T1-2	N1/N1c	M0	C	C1
	T1	N2a	M0	C	C1
IIIB	T3-T4a	N1/N1c	M0	C	C2
	T2-T3	N2a	M0	C	C1/C2
	T1-T2	N2b	M0	C	C1
IIIC	T4a	N2a	M0	C	C2
	T3-T4a	N2b	M0	C	C2
	T4b	N1-N2	M0	C	C3
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a	-	-
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b	-	-

TABLA 1. Estadificación TNM. *AJCC Cancer Staging Manual, Seventh Edition (2010) published by Springer New York, Inc.*

EVALUACIÓN CLÍNICA

El estadio preoperatorio clínico se realiza mediante exploración física (con especial atención a la ascitis, hepatomegalia, adenopatías y posibles lesiones rectales), la tomografía computerizada (CT) de abdomen y pelvis y pruebas de imagen para el tórax. La determinación de enzimas hepáticas no es un buen indicativo para posibles lesiones metastásicas. El dato más frecuentemente asociado con la presencia de metástasis hepáticas es la elevación de la fosfatasa alcalina (FA) en suero.

Tomografía computerizada

La práctica habitual de la mayoría de los centro de todo el mundo es que a todos los pacientes con CCR en estadios II, III o IV, se les realice un CT de tórax, abdomen y pelvis, ya sea antes o después de la resección, una propuesta del National Comprehensive Cancer Network. En general, es preferible realizarlos en el preoperatorio ya que en ocasiones pueden cambiar el plan quirúrgico.

RMN hepática

La Resonancia Magnética Nuclear (RMN) hepática con contraste puede identificar más lesiones hepáticas que las visualizadas en la CT y es particularmente valiosa en pacientes con hígado graso. Un metaanálisis concluyó que la RMN es la prueba de primera línea para evaluar las metástasis hepáticas en pacientes con CCR sin tratamiento previo. Sin embargo, los aparatos de CT de nueva generación y el uso de contraste en tres fases ha mejorado la sensibilidad de la CT en la detección de metástasis hepáticas. En la práctica habitual, la RMN hepática está generalmente reservada para pacientes con hallazgos sospechosos en la CT, particularmente si se precisa mejor definición de las lesiones de cara a una potencial resección quirúrgica. (137).

Tomografía por Emisión de Positrones

La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) no parece añadir información significativa a la CT para el estadiaje de rutina del CCR. (138). (139).

El papel actual del PET se limita a algunos casos: localizar lugares de recurrencia de enfermedad en pacientes con un aumento los niveles séricos de CEA y en los que no se realizaron pruebas de imagen convencionales en el seguimiento tras el tratamiento primario. En este caso, el PET puede localizar enfermedad oculta y permitir la selección de pacientes que se pueden beneficiar de una exploración quirúrgica. En una serie de 105 pacientes se realizó PET y posteriormente CT. Comparando CT y otros estudios convencionales, el PET tuvo una mayor sensibilidad (87 % vs 66 %) y especificidad (68 vs 59 %) para la detección de tumores clínicamente relevantes. En un segundo informe, los hallazgos del PET llevaron a una resección potencialmente curativa en 14 de 50 pacientes (28 %) con elevación del CEA y un estudio diagnóstico convencional normal. (140). (141). (142).

Otro de los usos del PET es la evaluación de pacientes candidatos, actualmente o en el futuro, a resección de metástasis hepáticas aisladas. El uso del PET de rutina previamente al intento de resección, reduce el número de laparotomía no terapéuticas.

Estadiaje locorregional del cáncer de recto

Una determinación precisa de la localización de tumor en el recto así como la extensión de la enfermedad, es necesaria previamente al inicio del tratamiento para seleccionar el abordaje quirúrgico e identificar aquellos pacientes que son candidatos a quimiorradioterapia previa a la cirugía.

El tacto rectal, la sigmoidoscopia rígida, la ecografía endorrectal, la ecoendoscopia y la RMN pueden ayudar en la determinación de la necesidad de una resección radical vs excisión local y aquellos pacientes candidatos a neoadyuvancia.

La resonancia magnética nuclear (RMN) es la prueba fundamental en la exploración local del CR, pues aúna la estadificación TNM, una descripción anatómica precisa de las estructuras pélvicas y la valoración de la afectación de la fascia del mesorrecto. Esta última valoración permite anticipar el estado del margen de resección circunferencial (MRC), que tiene valor pronóstico de recidiva local y de supervivencia global. (143). (144). (145). La precisión de esta valoración clasifica el MRC como: Afectado (cuando el tumor alcanza la fascia del mesorrecto o queda a menos de 1 mm), amenazado (cuando el margen libre de tumor es menor de 2 mm) o libre (cuando no llega a esta distancia de 2 mm). Es importante que el informe de la RMN esté estandarizado para que el estudio y la terminología utilizados puedan sistematizarse y ser comparables. (146). La RMN también permite valorar la relación del tumor con la reflexión peritoneal que marca el inicio del MRC de 360° o el promontorio, es decir, la altura a partir de la cual el campo de radioterapia puede afectar al intestino delgado. Igualmente, valora la distancia de recto libre de tumor desde el suelo pélvico y en la localización del máximo punto de penetración en la pared, tanto en el eje longitudinal como transversal.

1.8 – TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE COLON

La mayoría de los tumores de colon son adenocarcinomas. La resección quirúrgica es la única modalidad de tratamiento curativo para los tumores localizados. El objetivo principal de la resección es la exéresis completa del tumor, sus pedículos vasculares y el drenaje linfático del segmento afecto. La resección en bloque de estructuras vecinas estaría indicada si hay infiltración tumoral en las mismas. Los pacientes con síntomas de enfermedad complicada como obstrucción o perforación pueden requerir un abordaje quirúrgico por etapas.

La resección quirúrgica también puede estar indicada en pacientes con enfermedad metastásica limitada y potencialmente resecable en hígado y/o pulmón.

PRINCIPIOS GENERALES

Los objetivos de la resección quirúrgica de los tumores primarios de colon son la completa resección del tumor, sus pedículos vasculares principales y el drenaje linfático del segmento afectado. Estos objetivos se pueden conseguir con un abordaje abierto tanto como laparoscópico, pero la situación clínica (cirugía electiva vs urgente) marca la vía de abordaje a menudo.

Cirugía abierta versus laparoscópica

Los metaanálisis de ensayos aleatorizados han demostrado una recuperación más rápida sin diferencias en la recurrencia o supervivencia para la cirugía laparoscópica comparada con la cirugía abierta en el tratamiento del cáncer de colon. Así, cuando está disponible un cirujano con experiencia en cirugía laparoscópica, esta vía es preferible para tumores de colon no complicados y en pacientes sin grandes cirugías abdominales previas. En las

resecciones laparoscópicas se debe tatuar la zona a reseca en el momento de la colonoscopia para identificarlo con seguridad en el momento de la cirugía. En tumores complicados suele ser necesario un abordaje abierto. La tasa de conversión en ensayos aleatorizados, varía entre el 11-21 % y son menores al aumentar la experiencia del cirujano. (147).(148).(149).(150).(151).(149).(152).(153).

En el ensayo más grande, el United States Intergroup Clinical Outcomes of Surgical Therapy (COST trial), se aleatorizaron 872 pacientes con adenocarcinoma de colon a cirugía abierta o laparoscópica realizada por cirujanos experimentados, con al menos 20 resecciones de colon laparoscópicas documentadas. El tiempo quirúrgico fue significativamente mayor en el grupo de cirugía laparoscópica (150 versus 95 minutos) y el 21 % de resecciones laparoscópicas requirieron de conversión a cirugía abierta. El grupo de cirugía laparoscópica tuvo una estancia hospitalaria menor (cinco versus seis días) y un menor consumo de analgesia parenteral (tres versus cuatro días). No hubo diferencias significativas en cuanto a las complicaciones intraoperatorias y postoperatorias, mortalidad perioperatoria, reingresos, reintervenciones o recurrencias a nivel de la herida quirúrgica. Con un seguimiento medio de 7 años, no hubo diferencias significativas en la tasa de supervivencia libre de enfermedad a los cinco años (69 versus 68 %) o en la supervivencia global (76 versus 75 %). (154). (150).

El pronóstico a largo plazo para el abordaje laparoscópico respecto al abierto se ha reportado en dos meta-análisis de ensayos aleatorizados. Uno de ellos analizó resultados de siete ensayos aleatorizados publicados, mientras que el otro se centraba en cuatro ensayos de supervivencia con 150 pacientes. Ambos concluyeron que el abordaje laparoscópico proporcionaba un pronóstico oncológico comparable a la cirugía abierta con respecto a la supervivencia, recurrencia y número de ganglios resecaos. Sólo 3 de 826 pacientes de cirugía laparoscópica desarrollaron recurrencia a nivel de la herida comparado con 1 de 801 en cirugía abierta. (155).

Además, los pacientes con cirugía laparoscópica en tumores con ganglios positivos, tuvieron más frecuencia de tratamiento quimioterápico adyuvante. En un estudio de 12.849 sometidos a colectomía por estadio II de cáncer de colon, la quimioterapia se administró más frecuentemente a los pacientes con resección laparoscópica (72 versus 67 %). La quimioterapia adyuvante sólo se suele iniciar tras la recuperación de la cirugía y la laparoscopia parece tener menos complicaciones y, por lo tanto, una recuperación postoperatoria más rápida. (156).

Márgenes quirúrgicos

Los márgenes proximales y distal deben ser de al menos 5 cm desde el tumor. Estos márgenes deben permitir una adecuada resección del segmento colónico afectado con su eje vascular y su drenaje linfático. Para pacientes sometidos a hemicolectomía derecha, la longitud de íleon resecado no influye en la tasa de recurrencia. (157).

El margen radial positivo es raro en las resecciones de colon. Un estudio retrospectivo de 984 pacientes con resección de cáncer de colon identificó 52 pacientes (5.3 %) con afectación del margen radial. Un margen radial positivo confiere una peor supervivencia global (hazard ratio [HR] 3.39, 95 % CI 2.41-4.77) y una peor supervivencia específica por la enfermedad (HR 2.03, 95 % CI 1.43-2.89). Además, en un análisis de subgrupos de 16 pacientes sin metástasis en el diagnóstico, un margen radial positivo estuvo asociado con un incremento significativo del riesgo de recurrencia a distancia (38 versus 13 %), así como un incremento del riesgo no significativo en la recurrencia local (6.3 versus 1.3 %). Este subgrupo se debe analizar con precaución debido a su pequeño tamaño. (158).

Los pacientes con sospecha, preoperatoria o intraoperatoria, de tener un margen radial positivo, deben de ser sometidos a una resección extendida incluyendo los posible órganos adyacentes afectados para asegurar un margen negativo.

Linfadenectomía locorregional

La linfadenectomía locorregional proporciona información pronóstica y guía el manejo postoperatorio, como la administración de quimioterapia. La excisión completa del mesocolon, que incluye una resección en bloque del tumor y su meso asociado se debe realizar de rutina. La ligadura de los vasos mesentéricos cerca de su origen es una parte esencial de la excisión completa del mesocolon. Esta resección incluirá los nódulos linfáticos locorregionales en el curso de los vasos mesentéricos y las arcadas vasculares, así como aquellos adyacentes al colon en su borde mesocólico. (159).

Existe una relación directa entre el número de ganglios analizados tras la resección quirúrgica y la supervivencia. Las guías de consenso recomiendan que se deben analizar al menos 12 ganglios para una estadificación correcta. (157). (160).(161).

Variables clínicas, patológicas y moleculares contribuyen en el número total de ganglios linfáticos recuperados en pacientes con CCR, independientemente de la técnica de resección y el recuento del patólogo (variables independientes del operador). En una revisión de dos bases de datos prospectivas que incluían 918 pacientes sometidos a resección de CCR, hubo un 1.09 de incremento (95 % CI 1.05-1.13) en el número total de ganglios recuperados por cada 10 centímetros de incremento de longitud del espécimen quirúrgico. Además, por cada 5 cm de incremento en el tamaño del tumor, hubo 1.29 veces más (1.1.4 - 1.46) de ganglios linfáticos en el recuento. Los cánceres localizados en el colon ascendente, los CCR con mutación KRAS y los especímenes con ganglios negativos se asociaron con el mayor número de ganglios en el recuento anatomopatológico. (162).

RESECCIÓN DE COLON

La resección segmentaria de colon puede ser suficiente para la extirpación de tumores primarios; sin embargo, se debe realizar una resección

más amplia para llevar a cabo la linfadenectomía regional, la cual requiere la ligadura vascular en el origen para maximizar el número de ganglios resecados.

Carcinoma en un pólipo

La mayoría de CCR se desarrollan a partir de pólipos (adenomas). El potencial maligno de un adenoma depende de su tamaño, histología y grado de displasia. Se cree que la transformación de mucosa normal a adenoma, displasia, carcinoma in situ (no invasivo) y luego a cáncer invasivo conlleva varios años. Un cáncer invasivo, que se define por la penetración de la muscular de la mucosa por células malignas, tiene potencial para metastatizar a ganglios linfáticos y a distancia.

El manejo de un pólipo maligno que contiene carcinoma invasivo debe ser individualizado. Ciertas características (histología pobremente diferenciada, invasión linfovascular, cáncer en el margen de resección, invasión de la muscular propia [T2], pólipo sésil con penetración en el tercio inferior de la submucosa) se consideran desfavorables, ya que están asociadas con un incremento de la incidencia de cáncer residual y/o diseminación linfática. La presencia de estas características hace necesaria una resección quirúrgica radical.

Cáncer localizado

Se recomienda una excisión completa del mesocolon para obtener nódulos linfáticos adecuados para el estadiaje.

- Ciego y colon derecho: habitualmente se realiza una hemicolectomía derecha para cánceres de ciego y colon ascendente así como para algunos del ángulo hepático.

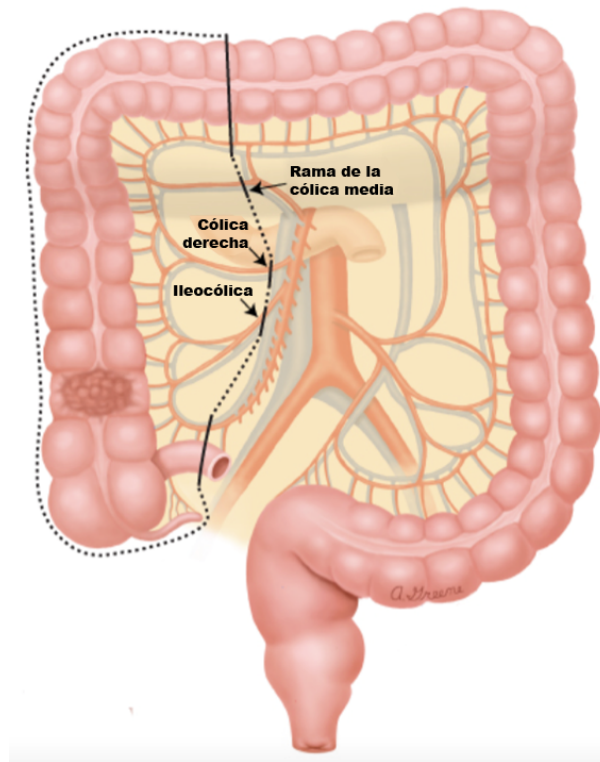


FIGURA 11. Resección quirúrgica de un tumor de colon derecho. Fuente: UpToDate

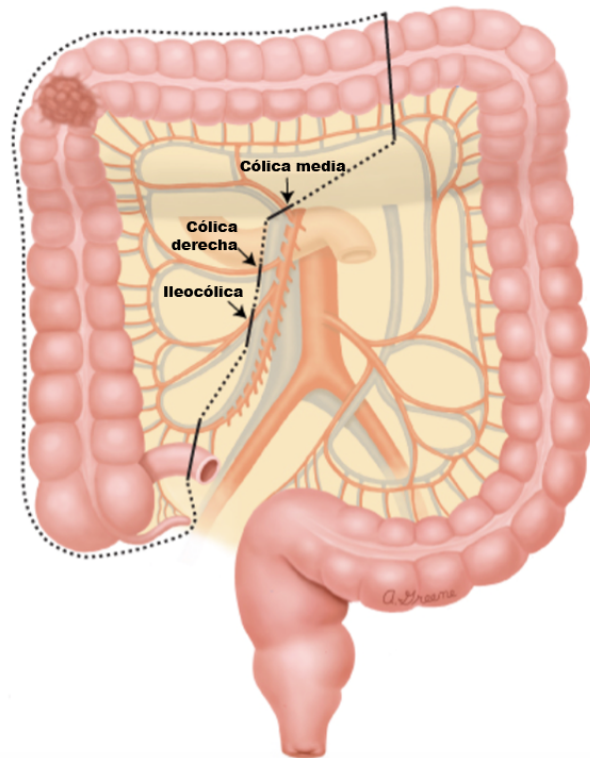


FIGURA 12. Resección quirúrgica de un tumor de ángulo hepático. Fuente: UpToDate

- Colon transverso: La colectomía transversa es un procedimiento que no se realiza habitualmente, ya que los cánceres están generalmente a la derecha o izquierda de la línea media y, por lo tanto, se suele realizar una hemicolectomía derecha o izquierda ampliada para asegurar una correcta linfadenectomía. Para cánceres del ángulo hepático y transverso proximal, se suele realizar una hemicolectomía derecha ampliada. En el caso de tumores de colon transverso “puro”, se puede realizar una colectomía transversa siempre que se pueda garantizar un adecuada linfadenectomía. El colon transverso se reseca con el pedículo de los vasos cólicos medios y su mesenterio, y se debe garantizar una anastomosis sin tensión. Si no se pueden garantizar alguna de estas condiciones, se debe realizar una hemicolectomía ampliada (derecha o izquierda).

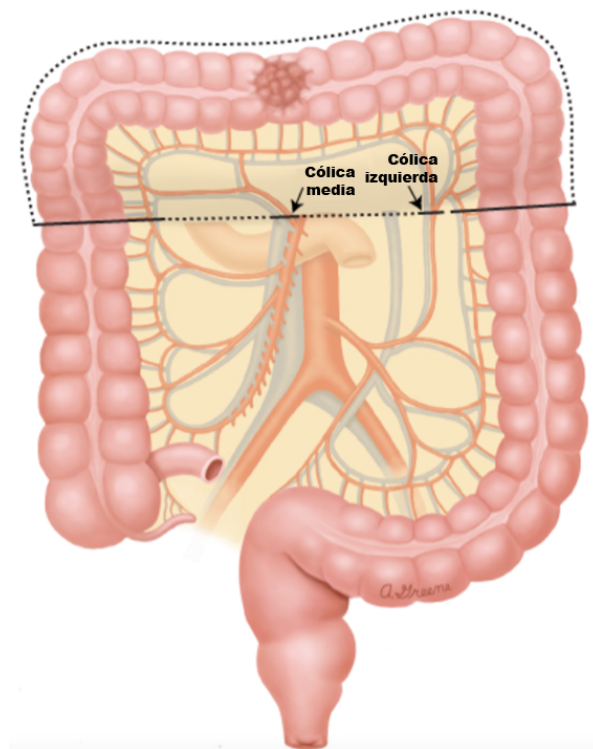


FIGURA 13. Resección quirúrgica de un tumor de colon transverso. Fuente: UpToDate

- Colon izquierdo: para tumores de colon transverso distal, ángulo esplénico y colon descendente se suele realizar una hemicolectomía izquierda. En pacientes seleccionados se puede realizar una colectomía segmentaria siempre que se aseguren unos márgenes de resección y una linfadenectomía adecuada.

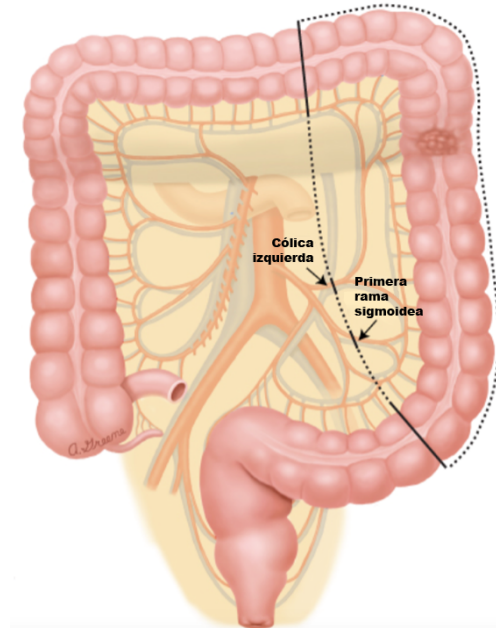


FIGURA 14. Resección quirúrgica de un tumor de ángulo esplénico. Fuente: UpToDate

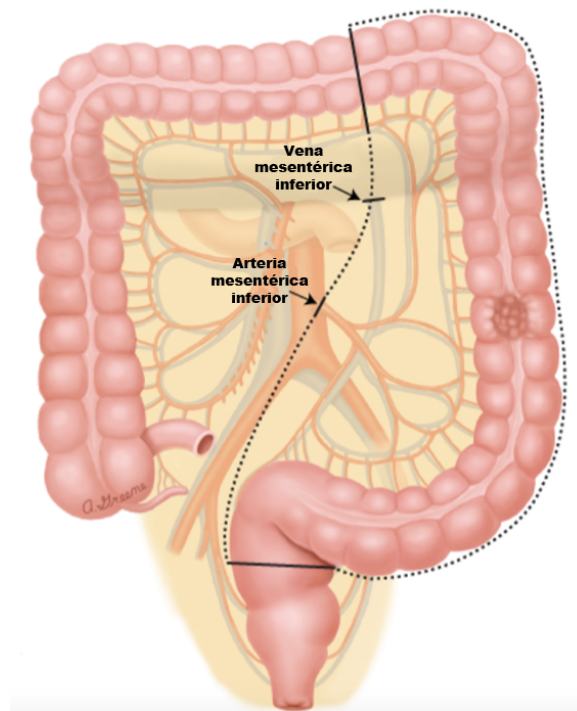


FIGURA 15. Resección quirúrgica de un tumor de colon izquierdo. Fuente: UpToDate

- Colon sigmoide: para tumores de colon sigmoide, la técnica adecuada es una sigmoidectomía. La arteria mesentérica inferior se liga en el origen y la disección continúa hacia la pelvis hasta que se obtiene un margen adecuado.

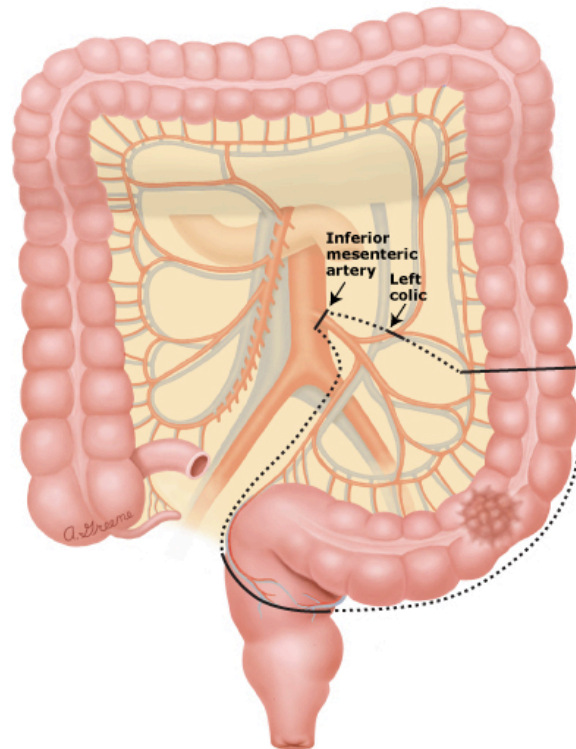


FIGURA 16. Resección quirúrgica de un tumor de sigma. Fuente: UpToDate

Cáncer de colon sincrónico

Si hay neoplasias sincrónicas en colon derecho e izquierdo, se debe realizar una colectomía subtotal o total. En paciente con CCR hereditario no asociado a poliposis (HNPCC) que presenten cáncer de colon se debe realizar una colectomía total y considerar la posibilidad de histerectomía y doble anexectomía en mujeres. La colectomía total se debe realizar también en pacientes seleccionados con Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) y poliposis asociada a MUTYH.

Cáncer localmente avanzado

Aproximadamente un 10 % de los pacientes con cáncer de colon tienen invasión de órganos adyacentes o adherencias inflamatorias que implican a estructuras vecinas. La resección en bloque de estructuras contiguas está indicada si hay infiltración o adherencias firmes del tumor en cualquier órgano o estructura. Las principales guías enfatizan en el adecuado manejo quirúrgico de los cánceres de colon con implicación de otros órganos adyacentes en los que se debe realizar una resección multivisceral y con márgenes negativos de las estructuras adyacentes.(163).(164).

La resección multivisceral está relacionada con un mejor control local y un aumento de la supervivencia global. En algunas series, el pronóstico a largo plazo fue comparable al de los pacientes con una resección standard que no tenían implicación de órganos adyacentes, sin embargo, las tasas de morbilidad perioperatorias fueron mayores. El plano de unión entre el tumor de colon y el órgano adyacente no debe romperse ya que más del 40 % de estas adherencias suelen ser malignas y su ruptura puede empeorar el pronóstico.(165).(166).(167).

A pesar de los beneficios de la resección multivisceral “en bloque” para enfermedad localmente avanzada, este abordaje está infrautilizado. En un estudio derivado de la base de datos SEER, sólo en un tercio de los pacientes con enfermedad localmente avanzada entre 1988 y 2002 se trataron mediante resección multivisceral.(168).

1.9 – TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE RECTO

1.9.1 – GENERALIDADES

Planificación de la resección oncológica y reconstrucción

El conocimiento del tumor y de la anatomía de la pelvis que proporciona la RMN permite planificar la resección oncológica del recto, que debe seguir el plano inmediatamente externo a la fascia del mesorrecto para bien seccionar éste totalmente-escisión total del mesorrecto (ETM)-o bien parcialmente-escisión parcial del mesorrecto (EPM)-. Por ello, el conocimiento previo a la cirugía de las zonas con una especial dificultad o especialmente amenazadas por el tumor, permitirá al cirujano guiarse en cada caso. La información sobre la presencia de ganglios laterales de la pelvis que puedan estar afectados, sobre todo en tumores de tercio inferior, debe estar disponible preoperatoriamente para planificar su abordaje.

La estadificación por RMN debe permitir también la planificación de las resecciones multiviscerales pélvicas, de gran complejidad quirúrgica y agresividad para el paciente.

Por último, el conocimiento preciso del tumor y de la anatomía de la pelvis que ofrecen las pruebas de imagen disponibles permite planificar las posibilidades de reconstrucción del tubo digestivo para que el paciente disponga de un importante margen de decisión.

Consideraciones acerca de la altura del tumor

El tratamiento del CR varía en función de la altura del tumor respecto al margen anal dado que esta condiciona la anatomía del mesorrecto, que se acuña en el eje longitudinal, adelgazándose distalmente y anteriormente con la localización intra o extraperitoneal, lo que implica distintas vías de invasión local y peritoneal. Otros condicionantes como una pelvis estrecha, la obesidad del

paciente o el volumen del tumor, también pueden dificultar la cirugía.

Se consideran tumores de recto bajo aquellos situados a ≤ 5 cm del margen anal; medio, a 5-10 cm y superiores, a 10-15 cm. Esto es así considerando que el recto se inicia a 15 cm del margen anal; ahora bien, estas medidas pueden modificarse por la longitud del canal anal, que depende del sexo, la constitución y la edad del paciente, así como también por el propio recto.

Estos datos son muy importantes para planificar el límite de resección distal (considerado como aceptable del orden de 10 mm) y la indicación de radioterapia preoperatoria, que van a depender, entre otros factores, de la altura del tumor. Por tanto, conocer el margen de recto libre de tumor hasta la unión anorrectal resultará muy importante, sobre todo, en los tumores bajos.

Por todas estas razones, la valoración de la altura del tumor es primordial y en concreto:

- Clasificación del tumor según distancia del límite inferior al margen anal, medida por rectoscopia rígida y matizada por las pruebas de imagen (valoración de la reflexión peritoneal, de la unión anorrectal).
- La altura del límite superior del tumor: medida por RMN en relación al promontorio. Tendrá implicación en delimitar qué estructuras entrarán en el campo de irradiación en el caso de administrarse neoadyuvancia.
- La distancia al asa del puborectalis: tanto el tacto rectal en el paciente despierto como la medida por RMN, permiten valorar la distancia de pared rectal libre de tumor que queda entre el límite inferior del tumor y la unión anorrectal. Ahora bien, esta valoración es menos precisa si la exploración se realiza en la cara anterior del recto, donde no existe una marca anatómica bien definida para identificar el suelo pélvico, como lo es en la hemicircunferencia posterior el asa del puborectalis. Esta distancia permite anticipar el tipo de anastomosis requerida, en el caso de decidir realizarla.

1.9.2 – CÁNCER DE RECTO INICIAL

Resección local de los T1

Se ha visto que los T1 son lesiones heterogéneas (3-20% de N+), pero los tumores situados a menos de 10 cm del ano, con tamaño <4cm, que ocupan menos de un tercio de la circunferencia rectal, preferentemente exofíticos no ulcerados y considerados de bajo riesgo pueden ser tratados con resección local (RL), siempre que se puedan resecar en bloque (sin fragmentar), con espesor completo y un margen libre <1cm. La pieza obtenida debe extenderse, orientarse y sujetarse en un corcho y ser enviada así al laboratorio de anatomía patológica antes de que se contraiga por el formol.

En cualquier caso, la RL debe considerarse como una biopsia escisional hasta tener el resultado histológico definitivo. (169). (170).

El término RL comprende diversos procedimientos que van desde la Resección Endoscópica Mucosa (insuficiente para un T1) hasta la RL de espesor completo, incluyendo una porción de grasa mesorrectal, pasando por la resección submucosa endoscópica (RSE). Aunque no es infrecuente obtener 1 o 2 N cuando se realiza una RL de espesor completo, no es suficiente para la estadificación de estas lesiones. (171).

La elección entre una RSE y una RL de espesor completo es un tema controvertido y depende muchas veces de la experiencia de cada centro. En un metaanálisis comparando la eficacia y seguridad de la RSE y la operación endoscópica transanal/microcirugía endoscópica transanal (TEO/TEM) para las NRS >2cm, se ha señalado una mayor incidencia de R0 y piezas sin fragmentar y un menor requerimiento de cirugía posterior con la utilización de la TEM/TEO.(172).

Resección local de los T2 sola o con radioterapia adyuvante

La RL de los T2 conlleva dos veces más de RLR que la de los T1; es decir,

entre el 25- 35%. Al ser más invasivos y presentar mayor incidencia de N+, la SG y la SLE también se ven afectadas, siendo menores entre los pacientes a quienes se realiza una RL que tras la resección radical de entrada.

Por otra parte, la administración de radioterapia (RT) o quimiorradioterapia (QRT) postoperatoria en estos casos, aunque retrasa la aparición de RLR, no logra disminuir el índice suficientemente como para no comprometer la supervivencia, y es una estrategia menos eficaz que su administración preoperatoria

Por ello, la RL sola o con RT postoperatoria no debe realizarse en pacientes con tumores T2 que pueden tolerar una cirugía radical, siendo en todo caso una alternativa para pacientes con muy elevado riesgo quirúrgico.(170).(171).(173).

Radioterapia sola

La RT puede ser de contacto, endocavitaria, a través de un dispositivo especial para administrar altas dosis en un volumen reducido, o como braquiterapia intersticial, administrando un “boost” de radiación en el tumor. La RT externa puede usarse para suplementar la dosis en áreas profundas o adenopatías perirrectales. Los resultados publicados señalan un control local del 33% en los T2 y del 85% en los T1, si bien la experiencia global es escasa.(173).(174).

Resección local tras QT-RT neoadyuvante

Entre un 10-30% de los CR presentan una respuesta patológica completa (pCR) tras recibir QRT y un porcentaje mayor lo hace de forma parcial, con una reducción del tamaño del tumor y una degradación tanto del estadio T como del N, que es mayor en los CR1 que en los T3-T4.(170).(175).(176).(177).(178).(179).

Por otra parte, los CR con igual estadio clínico o patológico responden de manera diferente a la QRT/ RT, siendo el tipo de respuesta un factor pronóstico importante, de tal manera que la estadificación post-QRT es independiente de la pre-QRT (es decir que un cT3 degradado a ypT1 tras QRT/RT se comporta como un pT1). Además, existe una correlación entre la respuesta tumoral y la nodal a la QRT. Así, los yT0, ypT1, ypT2 e ypT3 presentan una frecuencia de N+ del 0-2%, 3-5%, 20-22% y >40%, respectivamente. (178).

Esta modificación en el estadiaje de algunos CR con la QRT propició estudiar la posibilidad de transformar la cirugía radical en local. Desde los años 90, diversos estudios han reportado una incidencia similar de RLR y SG con la RL en casos seleccionados (cT2-3, cN0) tras la QRT en relación a la cirugía radical, conformando, por tanto, una alternativa razonable. Sin embargo, se ha visto que aquellos tumores que no responden a la QRT o presentan una histología desfavorable (alrededor de un tercio de los casos) tienen un índice de RLR muy elevado y una SG disminuida, siendo aconsejable la cirugía radical inmediata en esos casos. Esto demuestra la importancia y la dificultad de la selección de los casos. (170).(175).(176).(177).(178).(179).

Los mejores candidatos a una RL tras la administración de QRT serían aquellos que tienen <4cm de diámetro cT2-3 que se degrada a yT0-1, ya que son los que tienen menor incidencia de N+26. Algunos estudios retrospectivos y dos aleatorizados han mostrado que, para estos casos, la QRT+ RL obtiene una tasa de RLR del 7% (rango 0-15%) y de metástasis de 8% (0-15%).(177).(179).

Por otra parte, para aquellos casos seleccionados para QRT y con una respuesta clínica aparentemente completa, una alternativa puede ser el manejo no operatorio. Aunque actualmente no hay consenso sobre cuál es la mejor estrategia para la preservación del órgano, en estos casos la RL (en realidad una macro biopsia) tiene la ventaja de clasificar la pT.(180).

1.9.3 – CÁNCER DE RECTO AVANZADO

Protocolos de adyuvancia y neoadyuvancia

La cirugía con exéresis total del mesorrecto (ETM) es la piedra angular del tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado (CRLA).

La RT corta (5 Gy/día hasta 25 Gy en total) y la QRT larga (1,8-2 Gy al día hasta 45-50 Gy en total) en combinación con una uoropirimidina como radiosensibilizante, son las opciones estándar de neoadyuvancia para los casos de CRLA (T3-4 y/o N+). Ambas han demostrado disminuir la tasa de recidiva local en los pacientes con CRLA tratados con cirugía, incluso con ETM, aunque no se ha traducido uniformemente en un incremento de la supervivencia global. Este tratamiento estándar se completa con la administración de quimioterapia postoperatoria (adyuvante).

Tres estudios han comparado la RT corta con la QRT larga.(181). Aunque con la QRT larga se obtiene una mayor reducción y regresión tumoral, así como un menor índice de MRC afecto, cuando la cirugía se retrasa 4-8 semanas después de la RT corta los resultados son más parejos, con una supervivencia global similar.(182). La RT corta ofrece ventajas relativas en la utilización de recursos, costes y duración del tratamiento; la QRT larga no parece aumentar el índice de cirugía preservadora de esfínteres, pero sí parece aportar un mejor control local de la enfermedad y permite evaluar la respuesta al tratamiento.

El grado de respuesta tumoral a la QRT es uno de los factores pronósticos más importantes en los pacientes con CRLA. La respuesta clínica (cCR) e histológica (pCR)a la RT es mayor cuanto más bajo es el grado celular (G), el estadio T y N y mayor es la dosis de radiación, y cuando el intervalo entre RT-cirugía es mayor a 6-8 semanas (el 80% de los pacientes con pCR se intervienen en los primeros 60 días tras la RT).(183). Sin embargo, el retrasar la cirugía no ha demostrado un beneficio en cuanto a la SG y laSLE o una mayor preservación esfinteriana. Añadir los fármacos biológicos oxaliplatino e irinotecan, como

radiosensibilizantes, al régimen estándar de QRT larga tampoco ha mostrado beneficios relativos al incremento del grado de respuesta o de la SG y/o SLE.(184).

En la actualidad, el índice de recidiva local después de aplicar un tratamiento combinado es mayoritariamente inferior al 10%. Sin embargo, la tasa de metástasis permanece constante, alrededor del 30-35%. En consecuencia, se recomienda la administración de QT adyuvante (postoperatoria) en los casos de CRLA, independientemente del grado de respuesta a la QRT (aunque esto último es cuestionable).

datos de estudios piloto señalan que con QT neoadyuvante sin RT concomitante se pueden obtener tasas de respuesta local y reducción del tumor similares a las obtenidas con QRT larga, lo que plantea una controversia sobre la necesidad de administrar RT y si con la QT neoadyuvante sería suficiente en la era de la cirugía ETM. Esta es la base conceptual para el estudio en fase II/III PROSPECT.(185).

Respuesta completa tras neoadyuvancia

La cirugía del CR, con o sin tratamiento neoadyuvante, no está exenta de complicaciones (hasta en un 35% de los casos), estas son fundamentalmente de tipo funcional e infecciosas y con una mortalidad que oscila entre el 3% y el 13%.(186).

Todo esto, sumado a los buenos resultados que se están tras la neoadyuvancia, con ausencia de células neoplásicas en la pieza en torno al 15-40%, ha propiciado que se cuestione si es necesario intervenir o no a los pacientes que presenten una respuesta clínica completa (RCC) tras la RQT. Algunos autores señalan que esta respuesta completa es un testimonio de la propia biología del tumor, ya que los pacientes que tienen una respuesta completa tras neoadyuvancia presentan mejor supervivencia, con intervalos libres de enfermedad mayores (89,5% frente a 65% a los 5 años) y menor

incidencia de metástasis a distancia (7% frente a 26%).(187).

Como se ha indicado previamente, el principal problema para la decisión de no intervenir a estos pacientes tras la neoadyuvancia radica en saber cuáles son aquellos que han presentado una respuesta clínica completa (RCC) tras la RQT.(188).

Actualmente se recomienda la realización de las siguientes pruebas para definirla: exploración física/tacto rectal, RMN, endoscopia con biopsia, ecografía endorrectal, PET-TC, marcadores tumorales (CEA) y marcadores moleculares.

Habr-Gama et al (189) han propuesto un algoritmo de seguimiento que se basa en el hecho de que cuanto más largo es el periodo entre la administración de la RQT y la realización de una intervención quirúrgica mayor es la incidencia de RCC y de pCR. y que, en caso de producirse una recidiva local, ésta aparecerá en los 12 primeros meses tras la neoadyuvancia⁶⁴. El protocolo se debe iniciar pasadas 10 semanas tras la finalización del tratamiento neoadyuvante. Implica la realización de una exploración física (incluyendo tacto rectal), determinación del CEA y rectoscopia rígida mensual durante el primer año y cada 2-3 meses durante el segundo año, así como la realización de una RMN pélvica cada 6 meses (en ausencia de sospecha de recidiva). Una vez superados los 2 primeros años de seguimiento, el paciente debe ser revaluado cada 6 meses en consulta externa, siguiendo las mismas guías que se emplean en los pacientes operados.

Si en cualquier momento alguna de las pruebas realizadas sugiere la aparición de una posible recidiva (tumoral y/o ganglionar), se recomienda completar el estudio con todas las pruebas previamente citadas, y un PET-TC, así como la realización de una biopsia de espesor completo (ya sea mediante TEM, TEO u otro dispositivo de cirugía mínimamente invasiva transanal) para confirmarla y tratarla.(190).

Actualmente, la mayoría de los trabajos publicados son series unicéntricas retrospectivas, por lo que se necesitan estudios prospectivos con criterios de

inclusión uniformes, para poder obtener conclusiones extrapolables, fundamentalmente en aquellos casos con posible afectación ganglionar.

Cirugía preservadora de órgano en el cáncer de recto

Entre las técnicas de cirugía mínimamente invasivas empleadas hoy en día para la cirugía local y preservadora de órgano están:

- Escisión transanal: La escisión transanal a través de un anoscopio convencional, descrita por Parks hace años, ha sido la técnica más empleada para las resecciones tumorales de espesor completo de pared rectal en los tumores de tercio inferior. Su correcta ejecución requiere un margen de 1 cm de tejido sano, tanto radial como en profundidad. Dependiendo de la localización y el tamaño de la lesión, la visualización, la manipulación de la pieza y la precisión de la técnica (obtención de márgenes y eventual cierre de los defectos) puede resultar difícil de ejecutar, lo que ha hecho que pierda vigencia en relación a las técnicas asistidas por endoscopia.
- Microcirugía endoscópica transanal (TEM): Se trata de un dispositivo endoscópico óptico binocular con instrumental específico que ofrece una imagen magnificada y tridimensional de 220º del recto, permitiendo valorar lesiones hasta a 18 cm del margen anal. La visualización y el tratamiento de las lesiones situadas en los últimos 5 cm del recto se ve dificultada debido al propio rectoscopio.
- Cirugía Mínimamente invasiva transanal (TAMIS): Se define como una serie de técnicas quirúrgicas realizadas con diferentes dispositivos de varios canales de trabajo, tanto para instrumental como para elementos ópticos, que son introducidos por vía transanal con el fin de crear un neumorrecto con CO₂ para la resección de lesiones rectales. Al emplear dispositivos e instrumental laparoscópico convencional, se reducen no sólo los costes del procedimiento sino la curva de aprendizaje, ya que los equipos quirúrgicos están familiarizados con

los dispositivos, facilitando la implantación de esta técnica.

Cáncer de tercio inferior

El tratamiento del cáncer de recto inferior es controvertido dado que las tasas de AAP o cirugía conservadora son variables en función de la experiencia del cirujano y de una pelvis estrecha pero también debido a la falta de una definición clara del concepto de recto inferior. Por ello, Rullier et al propusieron una clasificación de los tumores de recto inferior de acuerdo a su extensión local tanto distal como lateral.(191).

- Tipo I: supra-anal; situado a > 1 cm del anillo anorrectal.
- Tipo II: yuxta-anal; situado a < 1 cm del anillo anorrectal.
- Tipo III: intra-anal; invade el esfínter interno.
- Tipo IV: transanal; invade el esfínter externo.

Esta estadificación debe realizarse antes del tratamiento neoadyuvante. La RMN es fundamental para determinar los márgenes quirúrgicos y precisar la distancia del tumor al esfínter anal. La preservación de los músculos elevadores y el espacio interesfintariano por RMN es la clave para poder diferenciar los diferentes tipos susceptibles de cirugía conservadora. Los tumores con un margen radiológico por RMN de >1 mm a los músculos elevadores y con espacio interesfintariano libre son candidatos a cirugía preservadora de esfínteres. En base a esta clasificación, los autores establecen una estandarización del procedimiento quirúrgico:

- Tipo I: anastomosis coloanal.
- Tipo II: resección interesfinteriana parcial.
- Tipo III: resección interesfinteriana total.
- Tipo IV: amputación abdominoperineal.

Resección interesfinteriana: Se ha propuesto como técnica de preservación esfinteriana en caso de tumores ultrabajos (tipos II y III de la clasificación de Rullier) como alternativa a una AAP con colostomía definitiva. Es imprescindible una estricta selección de los pacientes con pruebas de imagen (EUS y RMN) y tacto rectal, incluso bajo anestesia, para tomar la última decisión. Está indicada en tumores T1-3 situados dentro de los 3-5 cm del margen anal o a 1cm del anillo anorrectal, móviles, limitados a la pared rectal o el esfínter interno, con buena continencia y sin metástasis. Se consideran contraindicaciones los tumores: a <1mm del margen circunferencial, T4, fijos, con infiltración del esfínter externo, pobremente diferenciados o con metástasis, así como la presencia de función anal mala o enfermedad mental. La neoadyuvancia con QRT no se considera una contraindicación.(192).(193).(194).

Escisión total del mesorrecto transanal: Esta técnica se basa en movilizar el recto por vía transanal, distal a proximal, para facilitar su disección radical y de la parte más distal del mesorrecto durante la ETM en aquellos pacientes con pelvis estrecha, permitiendo una definición más segura del margen de resección distal del tumor. Si bien la escisión total mesorrectal transanal (Ta-TME) parece un concepto nuevo, es más bien la combinación de varios conceptos quirúrgicos como son la ETM, la cirugía transanal (TEM y/o TAMIS) y el abordaje transabdominal-transanal (TATA).(195). De acuerdo a una reciente conferencia de consenso, (196) esta técnica está indicada en: varones, tumores por debajo de 12 cm del margen anal (especialmente tumores muy bajos), pelvis estrecha o profunda, obesidad (IMC >30), hipertrofia de próstata, diámetro del tumor >4 cm, distorsión de los planos por la QRT neoadyuvante o tumor primario no palpable para definir su margen de resección distal. Se consideran contraindicaciones: tumores T4 con infiltración de vagina o próstata, invasión de esfínter externo o músculos elevadores, tumor recurrente o tumor obstruido

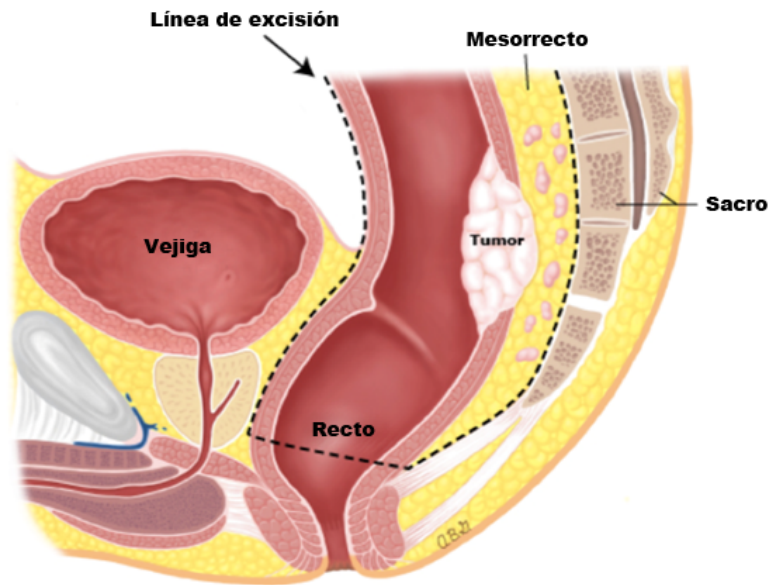


FIGURA 17. Resección quirúrgica de un tumor de recto medio/inferior. Fuente: UpToDate

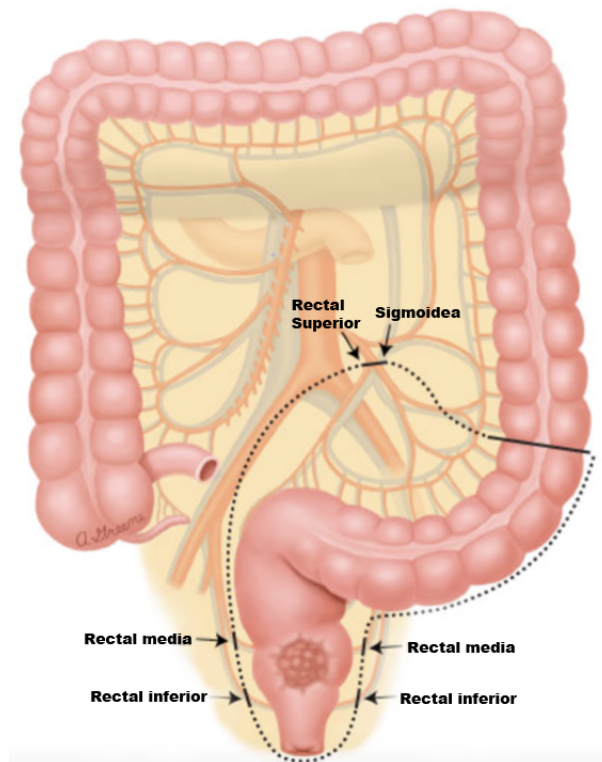


FIGURA 18. Resección abdómino-perineal de recto. Fuente: UpToDate

1.10 – FACTORES PRONÓSTICOS

FACTORES CLÍNICOS

Edad

Al igual que en muchos otros cánceres, la incidencia de CCR se incrementa con la edad. La mayoría de las series sitúan la media de edad en la sexta década de la vida para el cáncer no hereditario.

Los pacientes con PAF presentarán cáncer de colon alrededor de los 30 años si no se realiza una colectomía antes de esta edad.

Los pacientes con Síndrome de Lynch pueden presentar CCR a cualquier edad, pero la edad más frecuente de presentación es entre los 40 y los 50 años.

Los pacientes jóvenes presentan tumores de peor pronóstico o en estadios y grados más avanzados. Sin embargo, al analizarlos por estadio, tienen una similar o mejor supervivencia a 5 años.

Forma de presentación

La obstrucción y la perforación son signos de peor pronóstico, ya que habitualmente se asocian a estadios avanzados. Además, suelen ser pacientes que requieren cirugía urgente, por lo que su morbilidad y mortalidad aumenta.

Los cánceres perforados tienen un 9 % de mortalidad perioperatoria en comparación con el 5 % de los tumores obstructivos. La supervivencia global a los 5 años es de un 33 % en cada grupo, mucho más baja que esperada en los mismo estadios en casos no complicados.

Transfusión sanguínea

La transfusión de sangre puede causar inmunosupresión en el período postoperatorio, lo que puede provocar una disminución de la capacidad para luchar contra las células tumorales. Chung et al, revisaron 20 artículos con 5236 pacientes, que apoyaban la hipótesis de que la transfusión perioperatoria se asociaba con un incremento de la recurrencia y muerte por cáncer de colon.

Invasión de órganos adyacentes

La extensión local del CCR, que se presenta en un 5 – 12 % de los casos, puede implicar cualquier estructura u órgano adyacente al tumor primario (T4b). Una resección extensa en bloque, proporciona una supervivencia similar a un tumor T3.

FACTORES HISTOLÓGICOS, BIOQUÍMICOS Y GENÉTICOS

Grado histológico

Se describen tres grados, el grado 1 o bien diferenciado, el grado 2 o moderadamente diferenciado y el grado 3 o pobremente diferenciado. La gran mayoría de cánceres de colon son moderadamente diferenciados (grado 2), con preservación de la arquitectura glandular.

El grado de diferenciación se relaciona con el pronóstico. Los pobremente diferenciados tienen un peor pronóstico en comparación con los mejor diferenciados.

Tumor Budding o desdiferenciación focal

Definido como agrupaciones microscópicas de células tumorales situadas por delante del borde invasor de la lesión es un factor de mal pronóstico del CCR.

Está asociado como un alto riesgo de recurrencia. Además, es un factor independiente para la diseminación local, metástasis ganglionares, metástasis a distancia y una peor supervivencia.

Inestabilidad de los microsatélites

La vía más común para el desarrollo del CCR es por inestabilidad cromosómica (microsatélite estable). Esta vía es responsable de entre 80 – 85 % de los CCR.

El restante 15 – 20 % ocurren por otras vías que se encuentran con mucha frecuencia asociadas a alta frecuencia de inestabilidad de microsatélites.

La inestabilidad de los microsatélites se relaciona con el CCR hereditario no asociado a poliposis, aunque sólo alrededor de un 20 % de los pacientes con tumores con inestabilidad de los microsatélites son provocados por un CCR hereditario no asociado a poliposis. La inestabilidad de los microsatélites es una alteración en la reparación genética, que es importante para reparar los errores en la replicación.

Histología en anillo de sello

Los tumores con células en anillo de sello presentan un peor pronóstico. Esta forma histológica se presenta en pacientes más jóvenes, tienen estadios más avanzados y tienen una incidencia aumentada de metástasis hepáticas además de una tasa menor de resección curativa (35 % comparado con 79 %).

Invasión venosa

La invasión vascular se ha asociado a un peor pronóstico, tanto de manera independiente así como asociada a la presencia de metástasis en nódulos linfáticos.

Aunque la invasión arterial también se produce, la mayoría de los autores definen y describen la invasión vascular como la invasión venosa.

La invasión venosa en el cáncer de colon ocurre en aproximadamente un 42 % de los casos y se incrementa con el incremento del grado y del estadio. Los pacientes con invasión vascular tienen un 74 % de supervivencia comparado con el 85 % supervivencia de los pacientes sin invasión vascular.

Invasión perineural

Es el crecimiento del tumor a través de los espacios perineurales y, como la invasión venosa, se incrementa con el aumento del grado y del estadio tumoral. Se presenta en el 14 – 32% de los CCR y se puede extender hasta 10 cm desde el tumor principal.

Numerosos estudios han confirmado el peor pronóstico del CCR cuando este presenta invasión perineural.

Invasión linfática

La invasión de los nódulos linfáticos es uno de los factores más importantes en el pronóstico. Todas las clasificaciones de estadificación tienen en cuenta la presencia o ausencia de esta invasión. Se requieren al menos 12 ganglios para una correcta estadificación.

Antígeno Carcinoembrionario (CEA)

Descubierto en 1965, es una glicoproteína ausente normalmente en la mucosa del colon, pero presente en el 97 % de los pacientes con cáncer de colon.

Los pacientes con enfermedad confinada a la mucosa o submucosa sólo presentarán elevación del CEA en entre un 30 – 40 % de los casos.

En pacientes con elevación del CEA preoperatorio y enfermedad localizada resecable, el CEA suele bajar tras la cirugía. Si este CEA no baja, puede significar la presencia de metástasis. El nivel absoluto del CEA también es importante. Un CEA mayor de 15 mg/ml es predictivo de un mayor riesgo de metástasis. El nivel de CEA se puede usar en el seguimiento postoperatorio.

FORMA DE DISEMINACIÓN

Diseminación intramural

La diseminación intramural se refiere a la diseminación a lo largo de la pared intestinal, en proximidad o a distancia en alguna de las capas de la pared intestinal. El CCR raramente se disemina por esta vía.

Varios estudios han demostrado que la diseminación por esta vía no suele ser mayor de 2 cm. Esto apoya la práctica habitual de reseca 5 cm de forma distal y proximal al tumor para disminuir el riesgo de recurrencia a nivel de la anastomosis.

Diseminación transmural

En su avance, los tumores invaden la pared intestinal en profundidad. Este grado de invasión es la base de muchos de los sistemas de estadificación con el TNM o el Dukes.

Los tumores T4 invaden toda el espesor de la pared y tras esto pueden invadir otras estructuras en proximidad. Cuando se da este caso, es necesaria una resección “en bloque” para conseguir una resección R0.

Margen radial

Los márgenes circunferenciales son importantes tanto en el cáncer de colon como en el de recto, pero la mayoría de las series se han centrado en su

estudio en relación con el cáncer de recto. Se ha demostrado que un margen circunferencial positivo en el cáncer de recto está asociado con una elevada tasa de recurrencia local de hasta el 85 %.

En el cáncer de colon el margen radial es menos importante, con la excepción de los tumores T4. En el cáncer de colon el único margen radial que puede estar afectado, sin invasión de órganos vecinos, es el que presente invasión de la serosa.

Transperitoneal / Implantación

Los tumores con invasión de la serosa pueden desprender células tumorales que pueden diseminarse a través de la cavidad peritoneal e implantarse en gran variedad de estructuras. Las más comúnmente afectadas son los ovarios, omento y superficie peritoneal dando lugar a una carcinomatosis.

Cuando se presenta en los ovarios, lo que ocurre en el 3 – 5 % de las mujeres, se debe realizar una doble ooforectomía.

Linfática

Es la vía de diseminación más común en el desarrollo de enfermedad metastásica. Los linfáticos se encuentran dentro de la pared del colon, y la invasión linfática se relaciona con la profundidad de penetración del tumor.

Los tumores T1 tienen un riesgo de afectación linfática del 10 %, los T2 del 25 % y los T3 del 45 % aproximadamente.

Hematógena

La diseminación hematógena del cáncer de colon es menos común que la linfática. La vía hematógena puede, en ocasiones, bypassar el hígado y dar lugar a metástasis en otras localizaciones.

1.11 - SEGUIMIENTO

La resección quirúrgica es el principal tratamiento para el 80% de los CCR que se presentan sin enfermedad metastásica, y la herramienta más poderosa para evaluar el pronóstico, es el análisis del espécimen resecado. A pesar del potencial curativo de la cirugía y la QT y RT adyuvante, más del 40 % de los pacientes que se presentan con un estadio II o III, tendrán recurrencia de la enfermedad tras el tratamiento primario.

La finalidad del seguimiento tras el tratamiento primario, es la detección precoz de aquellos pacientes que pueden ser potencialmente curados con sucesivas intervenciones quirúrgicas y vigilar la aparición de segundas neoplasias o pólipos.

La detección temprana de una recurrencia asintomática aumenta las posibilidades de una resección curativa. Es importante destacar que las diferentes pruebas disponibles para el seguimiento sólo deben realizarse si su resultado podría cambiar nuestra actitud.

Existe una variabilidad considerable entre los profesionales en cuanto al uso de los estudios para el seguimiento tras la resección del tumor primario.

En paciente con estadios II y III con tumores resecados se recomienda un seguimiento intensivo, ya que se consideran candidatos a un tratamiento intensivo, incluyendo la resección quirúrgica.

Las siguientes recomendaciones en el seguimiento de estos pacientes se basan en las recomendaciones de las guías de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) y el National Comprehensive Cancer Network (NCCN).

- Se recomienda una revisión médica cada 3 – 6 meses durante los primeros tres años y cada 6 meses durante el cuarto y quinto año tras la cirugía. Aunque la mayoría de las recurrencias se producen dentro de los

primeros tres años, la recaída más allá de los tres primeros años no es infrecuente, particularmente en pacientes tratados de un cáncer de recto localmente avanzado. Se debe realizar una historia clínica en cada visita, resaltando los síntomas que podrían sugerir recidiva tumoral. La exploración física debe incluir una exploración rectal para aquellos pacientes que han sido sometidos a una resección baja de recto o una excisión transanal por un cáncer de recto.

- Se recomienda obtención de niveles de CEA sérico en cada visita de seguimiento al menos durante tres años tras la resección del tumor primario, incluso aunque el CEA previo a la cirugía fuese normal. Es razonable eliminar la determinación del CEA del seguimiento en pacientes no candidatos a una potencial resección quirúrgica si se objetiva una recidiva. Si se realiza una monitorización del CEA, una elevación del mismo debe ser confirmada, especialmente en caso de valores entre 5 – 10 ng/ml.
- Todos los pacientes con cáncer de colon o recto se deben someter a una colonoscopia completa ya sea antes de la intervención quirúrgica o (para aquellos con tumores obstructivos), unos pocos meses tras la cirugía para excluir lesiones sincrónicas (pólipos u otros tumores).
- Se recomienda repetir la colonoscopia al año de la resección del tumor primario para excluir nuevas lesiones y, si es normal, repetirla en el seguimiento cada tres o cinco años.
- En los pacientes sometidos a una resección anterior baja de recto y que no han recibido RT se debe realizar un proctosigmoidoscopia cada seis meses durante dos a cinco años. Esta recomendación es variable en las diferentes guías consultadas (ver tabla).
- En pacientes con CCR se recomienda TC anual de tórax y abdomen durante al menos tres años si el paciente es candidato a un tratamiento agresivo, incluyendo la cirugía. En pacientes con cáncer de recto, se

recomienda TC pélvico anual si no se realizó RT.

- No se recomienda el uso de los siguientes estudios para el seguimiento: test de sangre oculta en heces, test de función hepática, análisis de sangre, radiografía de tórax o PET.

En pacientes con estadio I no existen datos suficientemente consistentes en las guías consultadas para el seguimiento post tratamiento de tumores resecados. No se recomienda ningún protocolo concreto de seguimiento salvo la realización de colonoscopia.

En pacientes con tumores estadio IV resecados existe menos consenso, aunque la NCCN propone la realización del mismo seguimiento que para pacientes con estadios II y III, a excepción de la realización con mayor frecuencia de TC. La estrategia de seguimiento en estos pacientes debe ser individualizada.

ORGANIZACIÓN	HISTORIA Y EXPLORACIÓN	CEA	TC	ENDOSCOPIA
ASCO Y CCO	Cada 3-6 meses durante 5 años	Cada 3-6 meses durante 5 años	Abdomen y tórax anual durante 3 años; pelvis en cáncer de recto, anual durante 3-5 años	Colonoscopia al año; posteriormente dependiendo de los hallazgos. Si negativa, cada 5 años. Proctosigmoidoscopia cada 6 meses durante 2-5 años en cáncer de recto sin RT
AMERICAN CANCER SOCIETY	Cada 3-6 meses durante los 2 primeros años, después cada 6 meses durante 5 años	Cada 3-6 meses durante 2 años, después cada 6 meses hasta los 5 años si el paciente es candidato a cirugía	Abdomen/pelvis y tórax anual durante 5 años para estadio III y estadio I y II de alto estadio	Colonoscopia al año; si adenoma avanzado, repetir al año; en caso contrario, repetir en 3 años. Si no adenoma avanzado, repetir al 4º año y cada 5 años
NCCN	Cada 3-6 meses durante 2 años y cada 6 meses durante 3 años	Cada 3-6 meses durante 2 años para tumores T2 o superior, después cada 6 meses durante 3 años. Para tumores metastásicos resecados cada 3-6 meses durante 2 años, después cada 6 meses durante 3-5 años	Colon: abdomen/pelvis y tórax cada 6-12 meses hasta los 5 años en alto riesgo de recurrencia. Recto: abdomen/pelvis y tórax cada 3-6 meses durante 2 años, después cada 6-12 meses hasta los 5 años en alto riesgo de recurrencia. Enfermedad metastásica resecada, TC abdomen/pelvis y tórax cada 3-6 meses durante 2 años y cada 6-12 meses hasta un total de 5 años.	Colonoscopia al año; posteriormente según los hallazgos. Si no adenoma avanzado, repetir a los 3 años y cada 5 años; si adenoma avanzado, repetir al año. Sigmoidoscopia flexible con ecoendoscopia o RMN cada 3-6 meses durante 3 años, posteriormente cada 6 meses hasta 5 años en pacientes con cáncer de recto sometidos a excisión transanal
ESMO COLON	Cada 3-6 meses durante 3 años y cada 6-12 meses durante 2 años	Cada 3-6 meses durante 3 años, después cada 6-12 meses durante 2 años	Abdomen y tórax cada 6-12 meses durante 3 años; se puede sustituir TC por ecografía abdominal con potenciadores	Colonoscopia al año; posteriormente cada 3-5 años
ESMO RECTO	Cada 6 meses durante 2 años	No recomendado	No recomendado	Colonoscopia cada 5 años
BRITISH COLUMBIA MEDICAL ASSOCIATION	Cada 3-6 meses durante 2 años y cada 6 meses durante 3 años	Cada 3 meses durante 3 años, después cada 6 meses durante 2 años	ografía hepática o TC (preferido) cada 6 meses durante 3 años, después anualmente durante 2 años. TC tórax anual durante 3 años	Colonoscopia al año; si normal, repetir 3 años después y, si normal, cada 5 años

TABLA 2. Recomendaciones de seguimiento

1.12 – SCREENING

El cribado del CCR en pacientes asintomáticos apunta a la detección y la extirpación de pólipos adenomatosos premalignos y al diagnóstico precoz de tumores malignos. Cuando se detecta un pólipo adenomatoso se debe indicar un examen endoscópico completo del colon, porque en el 35-40 % de los casos se identifican lesiones sincrónicas. Los pólipos sésiles, los vellosos y los de gran tamaño (> 1,5 cm) tienen más probabilidades de contener carcinomas invasores que los pediculados, los tubulares o los de pequeño tamaño. En el National Polyp Study se observó que los pacientes con adenomas extirpados por vía endoscópica tenían una menor probabilidad de desarrollar CCR en comparación con: 1) un grupo de referencia en el que los pólipos no se extirparon y 2) los sujetos de un registro poblacional (Surveillance, Epidemiology, and End Results [SEER]) que, en su mayoría, no tenían pólipos. (197). Este estudio confirmó que la polipectomía colonoscópica reduce la mortalidad por cáncer de colon, validó la secuencia de adenoma a adenocarcinoma colorrectal y reforzó la importancia de la detección precoz. El esquema de cribado del CCR se basa en el riesgo individual. En general, los sujetos asintomáticos de riesgo medio son candidatos al cribado habitual, mientras que aquellos de alto riesgo se deberían someter a un seguimiento más estrecho y frecuente.

El cribado sistemático del CCR debe comenzar a los 50 años de edad en los varones y las mujeres de riesgo medio. Existen diversos esquemas de cribado. El primero consiste en una prueba anual de sangre oculta en heces y una sigmoidoscopia flexible cada cinco años. Si la prueba de sangre oculta en heces es positiva, se debe indicar una colonoscopia completa. Si la sigmoidoscopia detecta lesiones pequeñas, se deben obtener biopsias y el tratamiento adicional dependerá de la histología. Si la lesión es un pólipo adenomatoso, se debe indicar una colonoscopia (para completar la polipectomía y determinar si existen lesiones sincrónicas en el colon proximal). Si la lesión es un pólipo hiperplásico benigno, no se requiere evaluación adicional. Sin

embargo, si la sigmoidoscopia revela un pólipo grande o múltiples pólipos, la biopsia inicial puede omitirse y se realizará una colonoscopia completa y biopsia de las lesiones. La segunda opción para el cribado de sujetos de riesgo medio es una colonoscopia completa repetida a intervalos de 7-10 años si es negativa. La tercera opción (menos frecuente) consiste en un enema de bario con doble contraste y sigmoidoscopia flexible cada 5-10 años. Si el enema de bario es positivo, se indica una colonoscopia completa.

Los sujetos de alto riesgo son aquellos que tienen antecedentes personales de adenomas o cáncer, antecedentes familiares de CCR, síndromes genéticos o trastornos médicos predisponentes, como la enfermedad inflamatoria intestinal. En los pacientes con antecedentes de adenomas colorrectales se indica una vigilancia más frecuente para detectar pólipos metacrónicos o pequeños pólipos sincrónicos, ya que se identifican en el 15 % de los casos. (198). El intervalo de seguimiento debe ser más breve tras la extirpación de adenomas múltiples o de un adenoma con cáncer invasor, así como tras la eliminación incompleta o fragmentaria de un adenoma sésil grande o si el examen es insatisfactorio debido a una preparación colónica inadecuada. El National Polyp Study recomienda repetir el examen tres años después de una polipectomía. (197). Si la colonoscopia de seguimiento a los tres años es negativa, el control puede realizarse cada cinco años. (199).

Los pacientes con antecedentes personales de CCR requieren una vigilancia más rigurosa, debido a la posibilidad de enfermedad metacrónica. Por lo general, la primera colonoscopia de seguimiento se realiza un año después de la resección de un CCR. Si la evaluación prequirúrgica del colon no fue completa, la primera colonoscopia debe realizarse antes de un año después de la cirugía. Si la primera colonoscopia postoperatoria es normal, el intervalo de control puede ser de tres años. Sin embargo, si se identifican otras anomalías o patología adicional, los controles deben ser más frecuentes.

Los pacientes con historia familiar de CCR o adenomas o con familiares de primer grado afectados también requieren una vigilancia más rigurosa. Esto incluye una colonoscopia a los 40 años de edad o antes (cuando el paciente es

10 años más joven de la edad a la que fueron diagnosticados los familiares afectados).

Los pacientes con antecedentes de EII de larga evolución presentan un mayor riesgo de desarrollar CCR y requieren pruebas de detección sistemáticas. Dado que la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa crónicas parecen asociarse a un riesgo de cáncer similar, se indica un esquema de seguimiento parecido. El control colonoscópico debe comenzar ocho años después de los primeros síntomas en los pacientes con pancolitis (enfermedad proximal al ángulo esplénico), y 12 a 15 años después de los primeros síntomas en aquellos con colitis del lado izquierdo. La colonoscopia se debe realizar cada 1-2 años. Se deben obtener biopsias de todo el colon, cada 10 a 12 cm, tanto de mucosa de aspecto anormal como normal. La colectomía se indica en pacientes con displasia de bajo o alto grado o con colitis difícil de controlar o en aquellos que no pueden cumplir con la vigilancia sistemática.

Los miembros de familias con PAF que no se han realizado las pruebas para detectar una mutación del gen *APC* deben comenzar los controles en la pubertad con una sigmoidoscopia flexible anual. Si a los 40 años de edad no se han identificado pólipos, los controles pueden realizarse cada tres años. Sin embargo, los sujetos con fenotipo PAF se deben realizar una endoscopia gastrointestinal alta de la región periampular. Debido a que la supervivencia específica por estadio del cáncer colorrectal parece ser similar en la poliposis y el carcinoma de colon esporádico, la colectomía se debe indicar tanto a los familiares de pacientes con PAF como a los sujetos con una mutación genética documentada en cuanto desarrollan pólipos.

Los pacientes con síndrome de Lynch deben realizarse una colonoscopia completa cada 1-2 años, debido a la predisposición a desarrollar lesiones colónicas proximales y a una secuencia más rápida de adenoma a carcinoma asociada a este síndrome. El cribado debe comenzar a los 21 años de edad en los sujetos con mutaciones documentadas o con antecedentes familiares compatibles con los criterios de Ámsterdam. Estos pacientes también requieren pruebas periódicas de detección de enfermedad extracolónica, como análisis de

orina, citología de orina, ecografía pélvica y biopsia endometrial.

La colonoscopia virtual, que emplea la tomografía computarizada (TC) de alta resolución del colon, se ha evaluado en al menos dos ensayos multicéntricos en Estados Unidos, con resultados variables. (200). (201). En uno de los estudios se informaron valores de sensibilidad y especificidad del 89 y el 80 %, respectivamente, para pólipos mayores de 6 mm y de hasta el 94 y el 96 %, respectivamente, para pólipos mayores de 10 mm. La sensibilidad fue equivalente a la de la colonoscopia óptica en este grupo de pacientes asintomáticos de riesgo medio. Sin embargo, en el segundo estudio la colonoscopia virtual mostró una sensibilidad del 39 % para lesiones mayores de 6 mm y del 55 % para las mayores de 10 mm. Estos resultados divergentes requieren abordar los problemas relacionados con el equipamiento, el programa informático, la capacitación y la sensibilidad general del estudio, antes de recomendar la colonoscopia virtual como modalidad de cribado. Además, otro aspecto a considerar es que en los pacientes con lesiones diagnosticadas mediante colonoscopia virtual será necesario realizar una colonoscopia óptica para tratar las lesiones y tomar muestras para el diagnóstico.

Se han desarrollado técnicas de análisis del ADN fecal para detectar mutaciones en múltiples genes implicados en el carcinoma colorrectal y se están evaluando en ensayos clínicos. (202). Una comparación entre un panel comercial de múltiples genes para evaluar el ADN fecal y la prueba sangre oculta en heces en pacientes asintomáticos demostró que ambos métodos tienen baja sensibilidad para detectar cánceres y adenomas avanzados con respecto al cribado colonoscópico. (203). La evaluación del ADN fue significativamente superior, pero sólo detectó el 52 % de los cánceres y el 18 % de los adenomas avanzados.

1.13 – DEMORA DIAGNÓSTICA Y TERAPÉUTICA

El diagnóstico y tratamiento precoces del cáncer son un objetivo fundamental en los cuidados de cáncer. Aunque los retrasos atribuibles al sistema sanitario constituyen una pequeña proporción de la historia natural del tumor, un retraso perceptible en la atención hospitalaria (desde la primera visita hasta el diagnóstico o desde el diagnóstico al tratamiento), puede provocar estrés y afectar a la calidad de vida de los pacientes. De hecho, las demoras en el inicio de los tratamientos son la principal causa de quejas por mala práctica médica. (204).

La mayoría de trabajos utilizan el término demora/retraso para referirse al tiempo transcurrido entre la aparición del primer síntoma y el diagnóstico o tratamiento. Conceptualmente, la demora en el diagnóstico en el cáncer es un concepto complejo que implica el comportamiento de paciente, las capacidades del médico, la respuesta del sistema sanitario, la biología del tumor y la interacción entre el tumor y el huésped. Los estudios realizados sobre demora diagnóstico-terapéutica, distinguen entre demora del paciente y demora del sistema sanitario.

Demora del paciente: el tiempo desde el primer síntoma hasta la primera consulta se expresa a menudo como el “retraso del paciente” o “intervalo del paciente”, y aproximadamente la mitad de pacientes con CCR muestran una demora de 3 meses o mayor. Existen varias razones por las que un paciente frente a signos o síntomas sospechosos de malignidad, puede decidir no acudir al médico. El paciente puede no ser consciente de la importancia de los síntomas, puede sentirse avergonzado al consultar por estos síntomas, puede no relacionar los síntomas con la enfermedad o puede tener miedo de ser diagnosticado de cáncer. (205). (206). Una historia familiar de cáncer junto con una actitud negativa hacia el colectivo sanitario también pueden ser causa del

retraso, así como una historia previa de ansiedad. (207). Otros factores que pueden influir son la edad, el estado civil, el estatus social, desconfianza en los médicos o falta de tiempo para acudir al médico. (208). (209). Entre los síntomas, la anemia es la más frecuentemente relacionada con una demora diagnóstica (210). (211), mientras que otros múltiples síntomas se han asociado con una menor demora. (207). Además, el síndrome constitucional se ha asociado con un diagnóstico realizado en el hospital de forma urgente, mientras que el dolor abdominal leve es más frecuente en los pacientes sometidos a cirugía electiva. (212). (213).

Demora del Médico de Atención Primaria: el Médico de Atención Primaria juega un papel activo en el diagnóstico del cáncer, participando en un 63% de estos diagnósticos. (214). Un estudio sobre el manejo clínico de los Médicos de Familia de los síntomas gastrointestinales encontró que un tercio de los pacientes no recibían una exploración física adecuada, a menos de un 50% se les realizó un tacto rectal, y al menos un 90% de las derivaciones no incluían los datos correctos. (215). La presencia de síntomas no específicos, la no realización de un tacto rectal de forma rutinaria o la reticencia del paciente hacia el tacto rectal pueden aumentar este retraso. (216). (217). (213).

Demora hospitalaria: los factores implicados como responsables en la posible demora en este ámbito incluyen las listas de espera de derivación al especialista, la mala coordinación y las pruebas complementarias. Alrededor de un 65% de los pacientes afectados de cánceres del tracto gastrointestinal fueron inicialmente diagnosticados en el departamento de urgencias y más de un 50% habían visitado a su Médico de Atención Primaria mientras tenían síntomas de CCR. (212). (213). La demora diagnóstica es el tiempo entre la primera consulta médica y la fecha de diagnóstico basada en el examen histopatológico. La demora en el tratamiento se describe como el tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento mayor a un mes, basándonos en las recomendaciones del United Kingdom Health Service Cancer Plan. El tiempo hasta el tratamiento se ha establecido como un indicador de la calidad de la asistencia a lo largo del mundo, publicándose guías para regular el límite máximo.

El retraso en el tratamiento es el periodo de tiempo entre el diagnóstico y el tratamiento. La mayoría de las neoplasias siguen modelos lineales o exponenciales y el comienzo de los síntomas está a menudo precedido por una larga fase asintomática con una degeneración progresiva. (218). (219). El crecimiento acelerado y la degeneración es lo que teóricamente determina la demora entre el diagnóstico y el tratamiento, especialmente perjudicial en el cáncer.

Los trabajos en cuanto al efecto del retraso en el tratamiento han obtenido resultados muy variados. Se ha descrito un efecto perjudicial de este retraso en el caso del cáncer de mama (220), próstata (221), recto, pulmón y páncreas (222), mientras que otros trabajos no han encontrado relación significativa entre el retraso en el tratamiento y el pronóstico del cáncer de estómago (222), carcinoma broncogénico (223) o carcinoma de cabeza de páncreas (224).

En el cáncer de colon el impacto del retraso en el tratamiento es controvertido (222), (225), (226), (227) debido, quizás, a la heterogeneidad de este tumor. La mayoría de los casos de cáncer de colon son de crecimiento lento y resultantes de la secuencia adenoma-carcinoma, la cual puede llevar unos 15 años desde el comienzo hasta la eventual progresión de la neoplasia. (228). Sin embargo, existen un grupo de neoplasias de colon con un comportamiento más agresivo, que incluyen aquellos tumores con ganglios linfáticos positivos, enfermedad metastásica, invasión vascular y coexistencia de una enfermedad inflamatoria intestinal. Estos pacientes se pueden ver perjudicados por la suposición de que se trata de neoplasias de crecimiento lento si se aplican las mismas demoras en el tratamiento.

Desafortunadamente, los síntomas gastrointestinales no son específicos. Esto puede llevar al paciente a una demora en la presentación, infradiagnósticos y, como consecuencia, demora en el diagnóstico. Esto ha sido estudiado en por estudios que muestran que los conocimientos de la población general sobre los síntomas del CCR son, en ocasiones, limitados.

Mientras que los programas de screening suelen estar dirigidos a encontrar casos asintomáticos, el reconocimiento precoz de los CCR sintomáticos se basa en los conocimientos del paciente y en la habilidad del médico de atención primaria para interpretar los signos y síntomas.

Varios factores como la edad, nivel educativo, estado civil, nivel económico, la naturaleza del primer síntoma o un conocimiento escaso de los síntomas del CCR se han identificado como predictores de demora.

Se ha identificado cierta asociación entre el “status socioeconómico” (SSE) y diferentes resultados relacionados con el cáncer. Estudios de varios países han señalado el impacto significativo del SSE en el diagnóstico, tratamiento, mortalidad y rehabilitación de los pacientes supervivientes; un SSE más bajo se relaciona con peores resultados en estos parámetros. El SSE ha demostrado estar también relacionado de manera lineal con la adherencia los programas de screening. Pocos estudios han evaluado la asociación entre el SSE y el tiempo entre los síntomas y el diagnóstico o entre el diagnóstico y el primer tratamiento hospitalario. Estos indicadores han demostrado ser un buen reflejo de la calidad de la asistencia sanitaria.

Recientemente se ha desarrollado un índice para tratar de medir las diferencias socioeconómicas y sociales llamado European Deprivation Index (EDI). Este índice es una buena elección para valorar el nivel cultural y el entorno social de las diferentes poblaciones ya que ha sido desarrollado y adaptado para cada país europeo y puede utilizarse para realizar comparaciones entre estos. (229).

Se han realizado estudios con la finalidad de valorar la posible influencia del SSE, valorado con el EDI y el tiempo hasta el diagnóstico o el tiempo hasta el tratamiento. En un reciente estudio mono céntrico realizado en Francia (230) sobre tumores de varias localizaciones (mama, próstata, pulmón, colon y recto y sarcomas), el lugar del tumor primitivo resultó ser el principal factor predictivo del tiempo hasta el diagnóstico y el tiempo hasta el tratamiento. El SSE valorado con

EDI, no se identificó como factor modificador del tiempo hasta el diagnóstico o el tiempo hasta el tratamiento.

En un reciente estudio realizado en Jordania (231) se analizaron 189 pacientes con CCR. La proporción de pacientes que presentó una demora en forma de presentación, diagnóstico y tratamiento fue del 33.9, 68.1 y 32.6 % respectivamente. La primera razón para la demora en la presentación fue el desconocimiento de los síntomas sugestivos de cáncer (58.5%), los errores diagnósticos (38.4%) y el no acudir al médico (3.1%).

La supervivencia de los pacientes con CCR depende mayormente del estadio de la enfermedad al diagnóstico. La mayor parte de los pacientes estarán vivos a los 5 años en los tumores que no han pasado la pared intestinal (estadio I). Esta tasa de supervivencia desciende hasta el 60 % si el tumor invade los nódulos linfáticos regionales (estadio III) y es sólo del 5-15 % si la neoplasia metastatiza (estadio IV). Por lo tanto, los individuos con signos o síntomas sospechosos de CCR deben ser estudiados sin demora; sin embargo, muchos no lo son. Muchos aspectos de la demora en el diagnóstico y el tratamiento no están bien estudiados o no se comprenden suficientemente. El retraso en el diagnóstico o el tratamiento pueden ser predictores del estadio y la supervivencia del CCR, pero estos resultados son controvertidos. (232). (233). (234).

Un estudio de Dinamarca ha aportado el dato de un mes como referencia en el tiempo de demora diagnóstica. Estos resultados mostraron que la demora diagnóstica mayor de un mes estaba significativamente asociada con una mayor mortalidad a 3 años. (117).

Mientras que algunos estudios indican que la demora en el tratamiento afecta negativamente al pronóstico de los pacientes con cáncer, particularmente en el caso del CCR, otros estudios no han demostrado dicha asociación. (235), (236). Por otra parte, se ha descrito que la demora es, en ocasiones, atribuible a factores del tumor como el estadio clínico y la localización, y no solo atribuible al sistema sanitario. El impacto de la demora del tratamiento en la supervivencia, y la significación de los diversos factores implicados aún no se han determinado.

(237). El tiempo de espera es una variable compleja, que puede reflejar el propio comportamiento del paciente, el curso clínico, el funcionamiento del sistema sanitario y la biología tumoral. (238).

En el trabajo de Remzi Amri et al (239) se analizó la posible relación entre el retraso en el tratamiento y el pronóstico a largo plazo en una muestra de 769 pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico de cáncer de colon entre 2004 y 2011, de forma programada y con un diagnóstico preoperatorio de cáncer de colon. La media de demora de la cirugía fue de 23 días. En este estudio se observó, en contra de lo que cabría esperar, una relación inversa entre el retraso en el tratamiento y las tasas de mortalidad y recurrencia; los pacientes con un mayor retraso en el tratamiento fueron pacientes con una menor tasa de mortalidad y recurrencia. Evaluando varios subconjuntos de riesgo individualmente, se producían resultados similares o no concluyentes. El único grupo que mostró un incremento no significativo en las probabilidades de muerte o recurrencia con mayor retraso en el tratamiento fueron los pacientes con estadio IV, enfermedad inflamatoria intestinal (EII) o antecedentes personales de CCR. Cuando se ajustaba esta población según las características, en especial el estadio, esta relación inversa de hacía en gran medida insignificante. Sin embargo, concluyen que esta asociación inesperada entre mejor supervivencia con mayor retraso en el tratamiento, no debe interpretarse como un estímulo para aumentar los tiempos de espera hasta la cirugía ni que un mayor tiempo signifique necesariamente un mejor pronóstico. Sin embargo, puede servir como mensaje para médicos y pacientes de que lo que se considera un retraso en el tratamiento en la práctica habitual no sitúa a los pacientes en un mayor riesgo de peores resultados. Esta inversa relación entre el retraso en el tratamiento y la supervivencia y la recurrencia refleja la adecuada priorización de los casos avanzados y de alto riesgo y, al mismo tiempo, muestra que, clasificados por estadio y categorías de riesgo, el retraso en el tratamiento no se relaciona con un peor pronóstico. Por lo tanto, este estudio concluyó que una demora razonable entre el diagnóstico y la cirugía no perjudicaba el pronóstico del paciente, lo cual podría permitir una mayor flexibilidad en la programación

permitiendo un estudio preoperatorio completo y detallado, mejorando la calidad y seguridad del tratamiento.

En una revisión sistemática de 54 trabajos, Mitchell et al (240) revisaron los factores que influían en el retraso en la atención pre-hospitalaria (el tiempo entre que el paciente percibe el primer síntoma de cáncer y consulta con atención primaria o el tiempo entre el primer síntoma y su derivación al especialista). La falta de reconocimiento de los síntomas por parte del paciente incrementa seriamente el retraso al igual que la negación de los síntomas. En esta revisión, el retraso fue mayor en el cáncer de recto que en el de colon y la presencia de síntomas más serios, como el dolor, reducía el retraso. No se encontró una relación clara entre el retraso en la atención pre-hospitalaria y la edad, sexo o nivel socioeconómico. Los casos inicialmente mal enfocados, la incorrecta exploración física y las pruebas complementarias inadecuadas incrementaron el retraso por parte del médico de atención primaria.

En otro trabajo realizado en Dinamarca, korsgaard et al (241) analizaron la asociación entre los síntomas y el retraso en el diagnóstico y entre los síntomas y el estadio y evaluaron como esta asociación difería entre el cáncer de colon y el cáncer de recto en una población de 733 pacientes. Los síntomas iniciales más frecuentes fueron molestias o síntomas muy leves en el caso del cáncer de colon y sangrado rectal en el caso del cáncer de recto. Para ambos tipos de cáncer, el sangrado digestivo se asoció con estadios nos avanzados de la enfermedad. La presencia de síntomas de inicio leves y poco reconocibles en el caso del cáncer de colon dificultan la correcta identificación de la fecha de inicio de los mismos. En el caso del cáncer de recto, el sangrado rectal está mejor definido como un síntoma inicial fácilmente reconocible.

En el trabajo de Langenbach et al (226), se estudiaron los posibles factores relacionados con un retraso en el tratamiento del CCR. Mediante un cuestionario estandarizado se registraron datos de 40 pacientes con cáncer de colon y de 30 con cáncer rectal, incluyendo información antropométrica, social y operatoria, a fin de analizar su influencia sobre demoras en el tratamiento y sobre el resultado final. Se encontró correlación significativa entre el intervalo desde el

momento del comienzo de los síntomas y el tratamiento quirúrgico definitivo con el estado del tumor. El tiempo de demora fue de 224 días, en promedio, en los pacientes con carcinoma rectal y de 149 días en los casos de cáncer de colon. Algunos factores de tipo social tales como la profesión, el tipo de educación, el estado y la calidad del seguro de salud demostraron influencia significativa sobre la demora en el tratamiento, así como la experiencia clínica del médico consultado por primera vez. Los principales síntomas fueron la hemorragia en los pacientes con cáncer rectal, y el dolor abdominal en los casos de cáncer de colon. Las principales causas iatrogénicas de demora fueron una investigación clínica insuficiente y la falta de conciencia sobre el problema cuando aparecieron los primeros síntomas. La demora en el tratamiento del cáncer colorrectal parece ser un problema multifactorial. Las causas no residen exclusivamente en los pacientes y su entorno social, sino también en el tipo y la calidad de los sistemas de atención médica. Una educación intensificada y la prevención precoz constituyen un propósito para cumplir, tanto por los pacientes como por los médicos.

En un trabajo posterior del mismo grupo (242), se estudió el tiempo de retraso pre-hospitalario en pacientes con CCR y sus posibles causas. Analizaron los datos de 123 pacientes entre 2.005 y 2.008, clasificándolos en pacientes con cáncer de colon y pacientes con cáncer de recto. Los resultados asociaron el status social y familiar como factores de riesgo para un retraso en el diagnóstico y el tratamiento del CCR. Los resultados de este estudio también confirmaron que el cáncer de recto es más difícil de reconocer que el cáncer de colon. No se observó relación entre la edad o el género y un retraso en el diagnóstico. El principal resultado de este estudio fue la observación de un mayor retraso en los pacientes en las escalas más bajas de nivel socioeconómico y el posible impacto de este retraso en el pronóstico. En este trabajo, el tiempo desde el primer síntoma hasta el primer tratamiento (cirugía o tratamiento neoadyuvante) fue de 125 días para el cáncer de colon y de 202 días para el cáncer de recto. Según los autores de este trabajo, aunque la asociación entre el retraso diagnóstico-terapéutico y un peor pronóstico es muy plausible, el efecto perjudicial de un retraso en el tratamiento no ha podido ser demostrado aún. De acuerdo con los

dos meta-análisis de Ramos et al (116), (115), el retraso en el tratamiento parece ser más perjudicial en pacientes con cáncer de recto en comparación con aquellos con cáncer de colon. Como conclusión, este estudio destaca la necesidad de mejores programas de screening de CCR, especialmente entre la población con más baja nivel sociocultural y económico, lo que haría posible la detección de tumores en estadios más precoces mejorando así el pronóstico.

A pesar de que la evidencia sugiere claramente que los programas de screening de CCR reducen la incidencia y la mortalidad, la implementación de los programas de screening en España es limitada (243). Como consecuencia de esto, muchos pacientes son diagnosticados tras la aparición de síntomas, y solo algunos casos son diagnosticados en una fase asintomática como resultado de un programa de screening.

Una vez que aparecen los síntomas, no está claro el papel del retraso diagnóstico-terapéutico en el pronóstico. Intuitivamente, un mayor retraso en el diagnóstico (definido como el tiempo entre el primer síntoma y el diagnóstico de CCR) o retraso en el tratamiento (tiempo entre el primer síntoma y el inicio del tratamiento), podría estar asociado con un peor pronóstico. Sin embargo, en lo que respecta al CCR, se han obtenido resultados contradictorios: mientras que la mayoría de los trabajos no han encontrado una asociación significativa entre el retraso y la supervivencia (120). (244). (210). (245). (246). (234), otros autores han encontrado, como era de esperar, un peor pronóstico en pacientes con mayor retraso (247). (248). También se han publicado estudios en los que los pacientes con un menor retraso en el diagnóstico, tenían mayor tasa de mortalidad (247). (249), lo que ha dado lugar a la llamada paradoja del tiempo de espera o “waiting-time paradox”.

En un reciente trabajo de Pita-Fernández et al (250), se ha estudiado la relación entre el retraso en el diagnóstico y la supervivencia en una cohorte española de pacientes con CCR, con un total de 942 pacientes incluidos entre los años 1.994 y 2000. La mediana de retraso en el diagnóstico fue de 3,4 meses, siendo ligeramente superior en tumores de recto que de colon. Los resultados de este estudio mostraron que un intervalo diagnóstico corto estaba asociado

con una mayor mortalidad en el caso del cáncer de recto, pero no en el cáncer de colon. Además, un tiempo hasta el diagnóstico mayor no parece estar asociado con peor supervivencia en pacientes con CCR. Los resultados de este trabajo sugieren que, al contrario de lo que cabría esperar, un mayor retraso hasta el diagnóstico no estaría necesariamente asociado con un peor pronóstico. Sin embargo, un elevado retraso en el diagnóstico se asoció con otros efectos adversos como complicaciones postoperatorias, aumento de la estancia hospitalaria, disminución de la calidad de vida y otros factores psicosociales como ansiedad. Para los autores, los diferentes resultados encontrados en la literatura pueden ser explicados por diferencias metodológicas entre estudios además de diferencias en los sistemas sanitarios.

La tasa de supervivencia del CCR a 5 años en Europa es del 52 %, sin embargo, existen variaciones considerables entre países que se han atribuido al estadio y el momento del diagnóstico y, en algunas regiones, a la calidad de la asistencia médica. Ramos et al realizaron una revisión sistemática (115) de los trabajos publicados sobre este tema entre 1962 y 2006 en español e inglés. En esta revisión se incluyeron 40 trabajos, con un total de 20.440 pacientes con CCR. Los resultados de esta revisión sugieren que no existe una asociación entre el retraso diagnóstico y terapéutico y la supervivencia en los pacientes con CCR. En esta revisión se destaca la importancia de realizar estudios en los que se analicen los resultados del cáncer de colon y del cáncer de recto por separado. El efecto del estadio tumoral debe ser clarificado, así como su relación con el retraso diagnóstico y terapéutico.

Esta relación entre el retraso diagnóstico-terapéutico y el estadio tumoral fue estudiada posteriormente por los mismos autores (116), realizando una revisión sistemática y meta-análisis de 17 estudios con un total de 5209 pacientes. Los resultados obtenidos apuntan a una ausencia de asociación entre el retraso en el diagnóstico y el estadio de la enfermedad. Sin embargo, cuando se toman por separado los cánceres de colon y recto, parece haber un resultado contrario en el sentido de que un menor retraso en el diagnóstico se asoció con

estadios más avanzados en el caso del cáncer de colon, mientras que en el cáncer de recto permite un diagnóstico en un estadio más precoz.

La tasa estimada de supervivencia de pacientes con CCR a largo plazo en Europa, publicadas por EURO CARE-4, muestran una supervivencia relativa a cinco años que va desde el 64 % en Suiza hasta el 44 % en Polonia. (251). En España esta cifra se mantiene alrededor del 61,5 %. La supervivencia relativa a diez años es sólo alrededor de un 5 % más baja, lo que indica un muy buen pronóstico para los pacientes que están vivos tras cinco años.

Debido a este reciente aumento en la supervivencia, los resultados informados por los pacientes, incluyendo la calidad de vida relacionada con la salud (QOL) y la satisfacción con los cuidados, se han convertido en resultados bien establecidos para los pacientes con cáncer, junto con criterios tradicionales de respuesta tumoral y supervivencia. (252). Los pacientes con cáncer pueden sufrir también un deterioro funcional como resultado directo de la enfermedad o como secuela del tratamiento. Por otra parte, se ha establecido una relación directa entre la calidad de vida y la supervivencia en los pacientes con cáncer. (253).

Sin embargo, a pesar de su importancia, la calidad de vida no suele medirse de manera rutinaria en los pacientes con cáncer. Una de las dificultades radica en elegir los instrumentos adecuados para medir la calidad de vida del paciente. Se han desarrollado cuestionarios por la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) (254). (255), y el FACT-C (Functional Assessment of Cancer Therapy-Colorectal). (256) que son los más utilizados en los estudios de investigación.

En un trabajo prospectivo observacional realizado en Dinamarca por Korggaard et al (257), se analizaron 733 pacientes de CCR entre enero de 2001 y julio de 2002 estimándose la demora en el tratamiento mediante cuestionarios y entrevistas y el estadio tumoral basado en la clasificación de Dukes a través de los informes de Anatomía Patológica. Se clasificó la demora en el tratamiento en tres grupos: corta (0 – 60 días), intermedia (61 – 150 días) y larga (>150 días).

El estadio de Dukes se clasificó en dos grupos: no avanzado (Dukes A y B) y avanzado (Dukes C y D). Se estimó la relación entre demora en el tratamiento y estadio tumoral mediante el riesgo relativo (RR), tomando como grupo de referencia el grupo con una demora corta. El RR de cáncer avanzado fue de 1.0 (IC 95% 0.8 – 1.3) para pacientes con cáncer de colon y una demora intermedia y de 1.1 (IC 95 % 0.9 – 1.4) para pacientes con una demora larga. Para el cáncer de recto, el RR de cáncer avanzado fue de 1.9 (IC 95 % 1.1 – 3.1) para pacientes con una demora intermedia y de 2.1 (IC 95 % 1.3 – 3.4) para pacientes con una demora larga. Por lo tanto, los autores de este trabajo concluyeron que la demora en el tratamiento estaba fuertemente ligada con cáncer avanzado en el caso del cáncer de recto, pero no en el cáncer de colon.

Este mismo grupo analizó posteriormente (258) la influencia de los pacientes, los Médicos de Atención Primaria y la asistencia hospitalaria con la demora en el tratamiento del CCR. Realizaron un estudio observacional prospectivo con 743 pacientes. En cuanto a la demora del paciente, esta fue especialmente larga en el caso del cáncer de recto (mediana 44 días Vs 18 días en cáncer de colon). La mediana de demora del Médico de Atención Primaria fue corta, pero un 25% de pacientes con cáncer de colon tuvieron una demora de 59 días o más, y un 25 % de pacientes con cáncer de recto tuvieron una demora de 53 días o más.

En un trabajo realizado en Cataluña por Gloria Pérez et al (259), se analizó el intervalo entre el diagnóstico y el tratamiento y los factores implicados en el mismo en los seis tipos de cáncer con más incidencia en la región (pulmón, CCR, próstata, vejiga, mama y endometrio), con la participación de 22 hospitales y 1023 casos de cáncer (253 casos de CCR). La mediana de días de demora en el tratamiento fue de 39 para el cáncer de pulmón, 25 para el CCR, 108 para el cáncer de próstata, 69 para el de vejiga, 35 para el de mama y 40 para el de endometrio. En el caso de próstata y vejiga, más de 78 % de los pacientes presentaron una demora >30 días, mientras que esta demora sólo representó el 42 % en el caso de CCR. El estadio diseminado (con metástasis a distancia) se asoció con una menor demora en el tratamiento en todas las localizaciones. Los

pacientes atendidos en hospitales de tercer nivel y de forma electiva tendieron a tener demoras >30 días.

En un trabajo retrospectivo con 942 pacientes de Pita-Fernández et al (250), se estudió la relación entre la demora en el diagnóstico (demora entre síntoma y diagnóstico) y la supervivencia en el CCR. La mediana de tiempo entre el primer síntoma y el diagnóstico fue de 3.4 meses, no estando esta demora asociada con el estadio tumoral al diagnóstico. Se observó una demora diagnóstica menor en aquellos pacientes con dolor abdominal (2.8 meses) y mayor en los pacientes con rectorragia (5.2 meses) y tenesmo rectal (4.4 meses). Ajustando por edad y género, en el caso del cáncer de recto, los pacientes dentro del primer cuartil en cuanto a demora tuvieron una menor supervivencia, mientras que estas diferencias no se encontraron en el caso del cáncer de colon. Para el cáncer de recto, la mortalidad a 5 años aumentaba progresivamente para demoras por debajo de la mediana (3.7 meses) y disminuía al aumentar la demora hasta aproximadamente 8 meses. En el caso del cáncer de colon, no se encontró relación entre la demora en el diagnóstico y la supervivencia. Los autores de este trabajo concluyeron que un intervalo diagnóstico más corto estaba significativamente asociado con una elevada mortalidad en el cáncer de recto pero no en el cáncer de colon aunque se observó un efecto “borderline”. Mayores intervalos diagnósticos no parecen estar asociados con peor supervivencia. Los autores insisten en la necesidad de nuevos trabajos y estudiar otros factores para dar explicación a esta paradoja “waiting-time paradox”.

Robertson et al (207) analizaron la posible relación entre el lugar de residencia (medio rural o medio urbano) y el tiempo desde la presentación hasta el tratamiento en el CCR (1223 pacientes) y cáncer de mama. En el caso del CCR, el tiempo hasta el tratamiento fue similar para las personas que habitaban en la zona rural y en la zona urbana. El tratamiento más rápido estaba asociado a la presencia de una masa rectal palpable o de una masa abdominal, tenesmo, dolor abdominal, consultas frecuentes con su médico, edad entre 50 y 74 años,

tumores de colon transverso y tratamiento con hierro. El retraso estuvo asociado con los antecedentes de ansiedad o depresión.

En un trabajo publicado por Mitchell et al (240) se revisaron los factores que influenciaban la demora pre hospitalaria (el tiempo desde que el paciente notifica el primer síntoma de cáncer y acude a Atención Primaria o entre el primer síntoma y su derivación al especialista) mediante una revisión de la literatura desde 1970 a 2003, lo que incluyó 54 trabajos. Esta revisión concluyó que el no reconocimiento de los síntomas por parte del el paciente así con la negación de dichos síntomas incrementaba seriamente la demora. La demora por parte del paciente fue mayor para el cáncer de recto que para el cáncer de colon, y la presencia de síntomas más serios como el dolor redujeron la demora. En esta revisión no pareció haber relación entre demora y edad del paciente, sexo o estatus socioeconómico. El retraso por parte del médico de Atención Primaria se aumentaba por los errores diagnósticos, exploración no adecuada y petición de pruebas complementarias no adecuadas. El uso de guías de práctica clínica podría reducir estos errores, sin embargo, la evidencia es aún limitada. En esta revisión se concluyó que para reducir la demora diagnóstica, se debe incrementar el reconocimiento de los síntomas y desarrollar y evaluar medidas para asegurar un adecuado diagnóstico.

En un estudio prospectivo sobre 740 pacientes con CCR realizado en Dinamarca por Iversen et al (225) observaron que, sólo para el cáncer de recto, un lapso temporal de al menos 60 días desde el comienzo de los síntomas hasta el tratamiento (demora terapéutica total) estaba asociada con un 69% más de riesgo de mortalidad en comparación con una demora terapéutica total menor de 60 días. Una demora desde el primer contacto con el médico hasta el tratamiento y una demora hospitalaria (tiempo desde la remisión al hospital al tratamiento) de al menos 60 días no tuvo impacto en la supervivencia del CCR.

En el trabajo de Van Hout et al (260) se estudiaron los factores determinantes de la demora del paciente y del médico en el diagnóstico y tratamiento del CCR en un estudio retrospectivo observacional sobre 197 pacientes. Para este estudio, los autores establecieron cuatro periodos en los

que se podrían producir demoras, nombrados como T1, T2, T3 y T4. El periodo T1 corresponde al tiempo entre la aparición de los primeros síntomas y la primera consulta al médico general. T2 es el periodo entre la visita al médico general y la derivación al especialista o a la unidad de endoscopias para la realización de una colonoscopia. T3 es el tiempo entre la derivación y el diagnóstico histológico. Por último, T4 es el periodo entre el diagnóstico y el comienzo del tratamiento. La mediana de duración del periodo entre la aparición de los síntomas y el comienzo del tratamiento fue de 138 días (T total). La mediana de T1 fue de 31 días, T2 de 14 días, T3 de 27 días y T4 de 18 días. Este estudio concluyó la existencia de una considerable demora en el manejo del CCR, especialmente en el tiempo hasta la primera visita al médico, por lo tanto es de gran importancia dar a conocer los síntomas de alarma y aumentar la eficiencia del proceso diagnóstico. En este estudio la demora diagnóstico-terapéutica no se relacionó con estadios más avanzados de la enfermedad.

En un reciente trabajo de Esteva et al. (261) se analizaron los casos incidentes de CCR entre 2006-2009 (795 casos) en 5 centros españoles, obteniendo los datos de entrevistas realizadas a los pacientes, datos de atención primaria y de la atención hospitalaria. Los datos recogidos fueron: síntomas de la enfermedad y percepción de los mismos, confianza en el médico de Atención Primaria o médico general, exploraciones tanto a nivel hospitalario como en atención primaria antes del diagnóstico, derivación y características del tumor al diagnóstico. El intervalo desde el/los primeros síntomas hasta el diagnóstico (Symptom Diagnosis Interval – SDI) se calculó como el tiempo desde el primer síntoma sugestivo de CCR hasta el diagnóstico. El intervalo desde el/los síntomas hasta el tratamiento (Symptom Treatment Interval – STI) se definió como el periodo entre el primer síntoma de CCR y el comienzo del tratamiento. El STD fue de 128 días y el STI de 155 días, no observándose diferencias estadísticamente significativas entre el cáncer de colon y recto. En este estudio, los intervalos observados fueron mayores para el sexo femenino que para el masculino. Los síntomas de presentación como vómitos o dolor abdominal y la presencia de obstrucción intestinal conllevan un intervalo diagnóstico y terapéutico más corto. El tiempo transcurrido fue también menor en los pacientes

que percibieron sus primeros síntomas como serios, comentándolo con sus conocidos, acudiendo a urgencias o acudiendo a su médico general o de atención primaria. Las exploración tanto en atención primaria como a nivel hospitalario y las pruebas realizadas parecen estar relacionadas con el tiempo hasta el diagnóstico o tratamiento.

El estudio de Ristvedt et al (227), se centró en el cáncer de recto, analizando la magnitud y las implicaciones médicas de la demora en el diagnóstico. Se analizaron 120 pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de recto y que proporcionaron información sobre la historia de los síntomas y la percepción inicial de los mismos. Los pacientes también estimaron el tiempo transcurrido desde el comienzo de los síntomas hasta su primera consulta al médico así como el tiempo transcurrido desde que consultaron hasta que se realizó el diagnóstico de cáncer de recto. Para 106 de los pacientes, el primer signo de cáncer de recto fue el sangrado rectal. En los restantes 14, el cáncer de recto fue descubierto mediante un examen rutinario. Más del 75% de los pacientes con síntomas no pensaron inicialmente que estuvieran causados por cáncer o por otro problema de gravedad y más del 50% atribuyeron este sangrado a hemorroides. Este estudio mostró una clara tendencia, aunque no estadísticamente significativa, hacia un empeoramiento de la enfermedad en relación con la demora. La mediana de demora en semanas fue de 10 semanas en los pacientes con estadio I, 14 semanas en los pacientes con estadio II, 18.5 semanas en pacientes con estadio III y 26 semanas en pacientes con estadio IV.

En el trabajo de Pruitt et al (247) se analizaron los datos de la base de datos del SEER en el periodo 1998-2005 con un total de 10.663 pacientes, examinando la relación entre la demora en el diagnóstico y tratamiento del CCR y la mortalidad (tanto general como específica por CCR). En esta revisión, la mediana de demora diagnóstica fue de 60 días para el cáncer de colon y 40 días para el cáncer de recto mientras que la demora en el tratamiento fue de 13 días para el cáncer de colon y de 16 días para el cáncer de recto. Los pacientes de cáncer de colon con la mayor demora diagnóstica tuvieron mayor mortalidad general, pero no mayor mortalidad específica por CCR. Los pacientes con cáncer

de colon con la menor demora en el tratamiento tuvieron una mayor mortalidad general pero no específica por CCR. Esto no se produce en los pacientes con cáncer de recto, en los que la demora tanto en el diagnóstico como en el tratamiento no influyen en la mortalidad. Los autores concluyeron que una demora mayor a un año tras el comienzo de los síntomas o de 120 días para el tratamiento no incrementaba la mortalidad específica por CCR y que el screening antes de la aparición de los síntomas puede ser clave para reducir la incidencia, mortalidad y mortalidad de CCR.

En el trabajo de Murchie et al. (262) se analizó, en un total de 958 paciente, el tiempo transcurrido desde la presentación en atención primaria hasta el tratamiento de un CCR sintomático y su efecto en el estadio y la supervivencia. Aquellos pacientes con una demora de menos de 4 semanas desde su presentación en atención primaria hasta el tratamiento, tuvieron una enfermedad más avanzada al diagnóstico y el peor pronóstico. Una demora en el tratamiento comprendida entre 4 y 34 semanas estuvo asociada con estadios más tempranos (menor odds ratio de 20 semanas) y mejor supervivencia (con el menor hazard ratio a las 16 semanas). Una demora superior a 34 semanas estuvo asociada con una enfermedad más avanzada al diagnóstico, pero no con un incremento en la mortalidad. El ajuste por las características de paciente, factores tumorales, atención urgente y la presencia de los distintos signos y síntomas no mostró una relación significativa entre demora y estadio al diagnóstico o supervivencia. Los autores de este trabajo concluyeron que, a pesar de la presencia de una relación no lineal e importantes factores de confusión, las demoras moderadamente largas en la asistencia no tuvieron un impacto negativo en el pronóstico del cáncer, por lo que esto debería tranquilizar a los pacientes. Las demoras no son deseables porque generan ansiedad al paciente, por lo que se deben tomar medidas para un diagnóstico temprano de los cánceres, haciendo especial énfasis en su diagnóstico y calidad de la atención.

Teniendo en cuenta la escasez de estudios prospectivos diseñados para analizar la demora en el tratamiento, nosotros analizamos una cohorte amplia de

pacientes distinguiendo en tumores de colon y recto, evaluando el grado en el cual dicha demora diagnóstica está influenciada por las condiciones sociodemográficas de los pacientes y por las características clínico-patológicas del tumor.

2

OBJETIVOS

1. Comprobar la prevalencia de demora en el inicio del primer tratamiento en una cohorte amplia reclutada de manera prospectiva en diferentes hospitales de nuestro país.
2. Establecer las diferencias en la demora terapéutica en los tumores localizados en colon y recto así como la influencia del estadio tumoral en esta demora.
3. Analizar los factores sociodemográficos que pudieran predecir la demora en el tratamiento en estos pacientes.

3

MATERIAL Y MÉTODOS

Nuestro trabajo se enmarca dentro del grupo de trabajo del Proyecto de Cohortes Prospectivo Observacional CCR-CARESS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de cohortes analítico prospectivo con un seguimiento esperado de cinco años tras la intervención quirúrgica. (263).

Inicialmente, se incluyeron pacientes de 22 hospitales de 9 provincias españolas, todos ellos pertenecientes al Sistema Nacional de Salud (SNS), que da cobertura a la mayoría de la población española. Todos los residentes en España tienen acceso libre tanto a su médico de Atención Primaria como a la atención especializada.

Los hospitales incluidos fueron:

- 1- Hospital de Antequera.

- 2- Hospital Costa del Sol.
- 3- Hospital Universitario de Valme.
- 4- Hospital Universitario Virgen del Rocío.
- 5- Hospital Universitario Virgen de las Nieves.
- 6- Hospital Universitario de Canarias.
- 7- Corporació Sanitaria Parc Taulí.
- 8- Althaia.
- 9- Hospital del Mar.
- 10-Hospital Clínico San Carlos.
- 11-Hospital Universitario La Paz.
- 12-Hospital Infanta Sofía.
- 13-Hospital Universitario Fundación Alcorcón.
- 14-Hospital Galdakao-Usansolo.
- 15-Hospital Universitario Araba.
- 16-Hospital Universitario Basurto.
- 17-Hospital Universitario Cruces.
- 18-Hospital Universitario Donostia.
- 19-Hospital Bidasoa.
- 20-Hospital de Mendaro.
- 21-Hospital de Zumarraga.
- 22-Hospital Universitario Doctor Peset.

Población a estudio

Pacientes diagnosticados de CCR (estadio I-IV) y sometidos a intervención quirúrgica (tanto de forma programada como urgente) en los hospitales citados anteriormente entre junio de 2.010 y diciembre de 2.012. Los pacientes fueron informados de los objetivos del estudio e invitados a participar de forma voluntaria, siendo incluidos en el estudio de forma secuencial.

Duración del estudio

Los pacientes serán seguidos durante 5 años tras la intervención quirúrgica o hasta su fallecimiento.

Definiciones del estudio

En nuestro estudio definiremos una excesiva demora en el tratamiento (DPT) como un intervalo que exceda los 30 días desde el diagnóstico anatomopatológico hasta el primer tratamiento, de acuerdo a los estudios previos existentes en este campo y las guías existentes sobre el manejo del CCR, en las que también se define como un criterio de calidad una demora entre el diagnóstico y el tratamiento no superior a 30 días. (257). (264). (265). (266). (240).

El primer tratamiento se puede considerar cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapias biológicas o tratamiento de soporte. La fecha del diagnóstico se consideró como la fecha de la confirmación histológica, a no ser que esta coincidiese con la fecha de la intervención, en cuyo caso se tomó como fecha del primer diagnóstico la fecha del diagnóstico de sospecha.

La localización anatómica del tumor y los hallazgos histológicos fueron recogidos y codificados de acuerdo con la International Classification for Oncology (ICD-O). La estadificación se basó en la clasificación TNM de la International Union Against Cancer (7^a ed).

Criterios de inclusión

- Pacientes diagnosticados de cáncer de colon (a más de 15 cm del margen anal) y recto (entre margen anal y 15 cm por encima), en los que se llevara a cabo un tratamiento quirúrgico curativo o paliativo por primera vez.
- Firma del consentimiento informado para participar en el estudio.

Criterios de exclusión

- CCR in situ.
- Tumores irresecables.
- Deterioro severo mental o físico que imposibiliten responder a los cuestionarios.
- Enfermedad terminal. Pacientes en unas condiciones físicas y mentales que pueden limitar la comprensión de los objetivos del estudio, su capacidad para dar su consentimiento informado o su capacidad para comprender y responder cuestiones específicas del estudio.

El proyecto fue aprobado por los diferentes Comités de Ética en los Centros participantes. El consentimiento informado se entregó antes de la intervención quirúrgica. Se cumplieron los requerimientos legales en cuando a la protección de datos.

METODOLOGÍA

Los pacientes elegibles fueron identificados de en las listas de espera de los hospitales participantes. Para los pacientes sometidos a cirugía urgente, la identificación se llevó a cabo durante el periodo de hospitalización.

Dependiendo del hospital se llevó a cabo una de los siguientes estrategias para para inclusión de pacientes.

A .- Los cirujanos u otros profesionales sanitarios explicaron los objetivos del estudio e invitaron a participar voluntariamente en el estudio durante la visita previa a la cirugía o durante la hospitalización.

B.- Envío de la documentación con los objetivos del estudio y el consentimiento informado para el mismo previo a la hospitalización para la cirugía.

Tras el proceso de selección, se recolectaron los datos clínicos y el resto de variable a estudio en momentos específicos del seguimiento.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Consideraremos como variable dependiente la demora en el primer tratamiento. Se consideraron varios tipos de primer tratamiento, recogándose además, la fecha de la primera visita hospitalaria, primer diagnóstico y comienzo del tratamiento. Como ya hemos comentado, se consideró como fecha del diagnóstico la fecha en la que se emitió el primer informe histopatológico en el que se identificara la presencia de cáncer.

A continuación se detallan las variable sociodemográficas, clínico-patológicas y relacionadas con el tratamiento que hemos estudiado en nuestro trabajo.

- Factores sociodemográficos:
 - Sexo: masculino o femenino.
 - Edad.

- Estado civil: soltero/a; casado/a o con pareja; separado/a o divorciado/a; viudo/a.
 - Nivel educativo: ninguno o educación primaria; educación secundaria o universitaria.
 - Trabajador/a actualmente: sí o no.
 - IMC.
 - Hábito tabáquico: nunca; fumador/a actualmente; ex-fumador/a.
 - Historia familiar de neoplasia: sí o no.
 - Historia familiar de CCR: sí o no.
- Factores clínico-patológicos:
 - Signos y síntomas específicos: asintomático/a; signos y síntomas moderados; signos y síntomas severos.
 - Localización de tumor: colon o recto.
 - Tamaño tumoral: pequeño (T0-T1-T2); grande (T3-T4).
 - Nódulos afectos: sí o no.
 - Tipo Histológico: adenocarcinoma; carcinoma mucinoso u otros tipos.
 - Metástasis: sí o no.
 - Diferenciación histológica: bajo grado; alto grado.
 - Invasión vascular: sí o no.
 - Invasión perineural: sí o no.

- CEA (carcino-embryonic antigen): normal (0-5); elevado (>5).
 - Ca 19.9 (carbohydrate antigen): normal (1-37); elevado (>37).
 - Screening previo: sí o no.
- Tipo y demora del primer tratamiento:
 - Primera línea de tratamiento: cirugía; quimioterapia (± radioterapia); radioterapia.
 - Demora en el primer tratamiento: ≤ 30 días; > 30 días.
 - Demora antes de la cirugía: ≤ 30 días; > 30 días.
 - Demora antes de quimioterapia: ≤ 30 días; > 30 días.
 - Demora antes de radioterapia: ≤ 30 días; > 30 días.

Proceso de recogida de datos

Los datos médicos fueron recogidos por revisores cualificados de registros médicos y bases de datos. Se desarrollaron un formulario de recogida de datos y un manual de instrucciones como guía para el proceso de recogida de datos para asegurar la coherencia entre los diferentes centros y revisores.

Los datos recogidos a partir de la historia clínica del paciente fueron los siguientes: edad, sexo, IMC, screening previo, fecha del primer contacto con el hospital, primer diagnóstico, comienzo del tratamiento y los diferentes tipos de tratamiento (cirugía, quimioterapia, radioterapia, terapia biológica o tratamiento de soporte). Se consideró como fecha del diagnóstico como la fecha del informe de la confirmación histológica de cáncer, excepto en los pacientes tratados en el mismo momento del diagnóstico en los que se tomó la fecha de la sospecha

diagnóstica. También se tomaron de la historia clínica del paciente los datos de laboratorio y datos patológicos como la localización del tumor, grado de diferenciación histológica, estadio TNM, marcadores tumores (267) e invasión linfovascular, perineural y presencia de metástasis.

Los datos que fueron proporcionados por el propio paciente fueron los siguientes: historia familiar de CCR y otros tumores, estado civil, ocupación en el momento del estudio, perfil educativo, hábito tabáquico, síntomas previos y fecha de comienzo de los mismos.

DISEÑO ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo con medidas de tendencia central y dispersión para variables cuantitativas y distribución de frecuencia para la cualitativas. Las diferencias fueron determinadas por un análisis bivariado, segmentando por tipo de tumor y por el tiempo transcurrido hasta el primer tratamiento, usando el test de la t de Student para variables cuantitativas y el test de la chi cuadrado para la cualitativas.

Finalmente, la variable demora en el tratamiento, se utilizó para realizar un análisis de regresión logística multivariado, utilizando las variables con un valor de $p < 0.1$, junto a la edad y el sexo del paciente. El nivel de significación utilizado en este análisis fue de $p < 0.05$.

CONSIDERACIONES DE SEGURIDAD

No hay intervenciones explícitas en este estudio. Sin embargo, debido a la sensibilidad de la naturaleza de la enfermedad y por razones de confidencialidad, toda la información proporcionada a los pacientes ya sea directamente por los investigadores o revisores o escrita en los cuestionarios, evita términos como “cáncer” o “tumor”, refiriéndose a “su problema intestinal”. Los pacientes pueden rechazar participar en cualquier fase del estudio tanto en la fase de reclutamiento como en la de seguimiento. Además, los pacientes que

preferiesen rellenar el cuestionario por teléfono podían hacerlo. Todos los centros tienen personas de referencia para las consultas sobre el proyecto de pacientes, o familiares.

SEGUIMIENTO

El seguimiento a dos años se realizó en los 22 hospitales participantes. Por razones económicas y organizativas, el seguimiento a 3 y 5 años se limitó a 18 hospitales:

- 1- Hospital de Antequera.
- 2- Hospital Costa del Sol.
- 3- Hospital Universitario de Valme.
- 4- Hospital Universitario Virgen del Rocío.
- 5- Hospital Universitario Virgen de las Nieves.
- 6- Hospital Universitario de Canarias.
- 7- Corporació Sanitaria Parc Tauli.
- 8- Hospital del Mar.
- 9- Hospital Clínico San Carlos.
- 10- Hospital Universitario La Paz.
- 11- Hospital Infanta Sofía.
- 12- Hospital Universitario Fundación de Alcorcón.
- 13- Hospital Galdakao-Usansolo.
- 14- Hospital Universitario de Araba.
- 15- Hospital Universitario Basurto.

16-Hospital Universitario Cruces.

17-Hospital Universitario Donostia.

18-Hospital Doctor Peset.

GARANTÍA DE CALIDAD

Los revisores fueron entrenados para identificar los datos correctamente y se desarrolló un manual específico para ayudar a los revisores en la recogida de datos. Todos los datos fueron introducidos en una base de datos especialmente diseñada. Los datos personales de pacientes que podrían permitir identificar a los pacientes fueron separados de la base de datos principal donde se incluían todos los datos clínicos y de resultados proporcionados por el paciente (PRO). Para acceder a la base de datos se empleó un usuario y contraseña específicos. Se desarrolló un sistema para monitorizar el acceso a la base de datos. Las bases de datos se localizaban en seis lugares, en los servidores de los hospitales. Cada hospital tenía una persona al cargo de la supervisión de la recogida de datos y que sirve como contacto de referencia para los revisores. Un gerente del proyecto trabajó coordinando el estudio en los dos primeros años, con comprobaciones cada seis meses para valorar la calidad, completar los datos y solicitar datos adicionales así como las correcciones correspondiente a los centros participantes si fuese necesario. Dos veces al año, los encargados del estudio se reunían para discutir el estado de la recogida de datos y los problemas relacionados con el estudio.

DURACIÓN DEL PROYECTO

Como ya hemos comentado, el resultado de nuestro trabajo está extraído del Proyecto CCR-CARESS, el cual sigue en desarrollo. El proyecto completo está previsto que dure más de siete años (dos años de reclutamiento de pacientes y cinco de seguimiento, hasta final de 2017) hasta la recogida de datos del último paciente y su introducción en la base de datos. Más tarde, se espera

un periodo de seis meses de corrección de errores y preparación de la base de datos final. La escritura de los manuscritos se llevará a cabo en diferentes momentos: tras el primer, segundo, tercer y quinto año de seguimiento, cuando los posibles errores sean corregidos y aceptados por el equipo coordinador.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todos los pacientes fueron informados de los objetivos del estudio e invitados a participar de forma voluntaria en el primer contacto y en la visita del tercer año de seguimiento. A los pacientes que aceptaron participar se les entregó un consentimiento escrito. Se crearon dos tipos de consentimientos, uno para toda la muestra y otro para los subgrupos en los que se recogían datos biológicos. Toda la información se mantuvo de forma confidencial. Los Comités de Ética e Investigación de cada hospital participante aprobaron participar en el proyecto.

4

RESULTADOS

Análisis descriptivo

Durante el período de reclutamiento, los 22 centro participantes reclutaron un total de 2.749 pacientes que cumplían los criterios de inclusión. De estos, 330 (12 %) fueron excluidos posteriormente del estudio porque no fue posible determinar la demora en el tratamiento. Así, la muestra final estuvo compuesta por 2.419 pacientes. La características sociodemográficas y clinicopatológicas de la población del estudio se muestran en la siguiente tabla.

		Total		Colon		Recto		p
		n	%	n	%	n	%	
Sexo	Masculino	1539	63.6	1092	62.2	447	67.3	0.023
	Femenino	880	36.4	663	37.8	217	32.7	
Edad	<i>Media – DE</i>	68.3	±10.9	68.8	±10.8	66.9	±11.0	<0.001
Estado civil¹	Soltero/a	150	7.6	100	6.9	50	9.1	0.048
	Casado/a-Con pareja	1434	72.2	1028	71.4	406	74.2	
	Separado/a-Divorciado/a	100	5.0	76	5.3	24	4.4	
	Viudo/a	302	15.2	235	16.3	67	12.2	
Nivel educativo²	No educación-Primaria	1531	77.2	1114	77.1	417	77.2	1.000
	Secundaria-Universitario	453	22.8	330	22.9	123	22.8	
Trabajo actualmente³	No	1493	76.3	1072	75.3	421	78.7	0.135
	Sí	465	23.7	351	24.7	114	21.3	
IMC⁴	<i>Media – DE</i>	27.7	±4.8	28.0	±4.9	27.1	±4.5	<0.001
Hábito tabáquico⁵	Nunca	1109	47.8	831	49.6	278	43.3	0.008
	Fumador actual	302	13.0	201	12.0	101	15.7	
	Ex-fumador	908	39.2	645	38.5	263	41.0	
Historia familiar de neoplasia⁶	No	1339	61.3	990	63.1	349	56.7	0.007
	Sí	846	38.7	580	36.9	266	43.3	
Historia familiar de CCR⁷	No	1295	86.2	934	86.3	361	85.7	0.837
	Sí	208	13.8	148	13.7	60	14.3	
Signos y síntomas específicos⁸	Asintomático	204	8.8	160	9.6	44	6.9	<0.001
	Signos y síntomas moderados	381	16.5	300	18.0	81	12.6	
	Signos y síntomas severos	1724	74.7	1207	72.4	517	80.5	

Pérdidas: 1=433; 2=435; 3=461; 4=552; 5=100; 6=234; 7=916; 8=110.

TABLA 3. Características sociodemográficas y clínicas para todos los casos y según localización del tumor

	Total		Colon		Recto		p
	n	%	n	%	n	%	
Tipo de tumor							
Colon	1755	72.6					
Recto	664	27.4					
Profundidad tumoral⁹							
Superficial (T0-T1-T2)	681	28.8	376	21.9	305	47.0	<0.001
Profundo (T3-T4)	1686	71.2	1342	78.1	344	53.0	
Ganglios linfáticos¹⁰							
Ausente	1464	62.7	1028	60.0	436	70.1	<0.001
Presente	871	37.3	685	40.0	186	29.9	
Diagnóstico histológico¹¹							
Adenocarcinoma	2152	89.6	1555	89.0	597	91.3	0.121
Carcinoma u otros tipos	249	10.4	192	11.0	57	8.7	
Metástasis¹²							
Ausente	2057	91.9	1483	91.2	574	93.8	0.056
Presente	181	8.1	143	8.8	38	6.2	
Diferenciación¹³							
Bajo grado	1790	86.9	1333	86.4	457	88.2	0.336
Alto grado	270	13.1	209	13.6	61	11.8	
Invasión vascular¹⁴							
Ausente	1764	86.4	1259	84.4	505	92.0	<0.001
Presente	277	13.6	233	15.6	44	8.0	
Invasión perineural¹⁵							
Ausente	1627	81.4	1165	80.1	462	84.8	0.019
Presente	373	18.7	290	19.9	83	15.2	
Antígeno carcinoembrionario (CEA)¹⁶							
Normal (0-5)	1328	68.7	917	67.5	411	71.6	0.083
Elevado (>5)	605	31.3	442	32.5	163	28.4	
Ca 19-9¹⁷							
Normal (1-37)	944	85.4	620	84.1	324	88.0	0.099
Elevado (>37)	161	14.6	117	15.9	44	12.0	
Screening previo¹⁸							
No	1868	80.8	1330	79.1	538	85.4	0.001
Yes	443	19.2	351	20.9	92	14.6	

Pérdidas: 9=52; 10=84; 11=18; 12=181; 13=359; 14=378; 15=419; 16=486; 17=1314; 18=108

TABLA 3 (cont). Características sociodemográficas y clínicas para todos los casos y según localización del tumor

Demora en el tratamiento y tipos de tratamiento

Para todos los tumores el tratamiento inicial más frecuente fue la cirugía (81.4 %), seguido de quimioterapia (13 %, $p < 0.001$). Para tumores rectales, la cirugía y la quimioterapia fueron también las opciones de tratamiento más frecuentes (40.5 % y 39.5 % respectivamente).

En la siguiente figura se muestra un histograma con la distribución de la demora en el tratamiento.

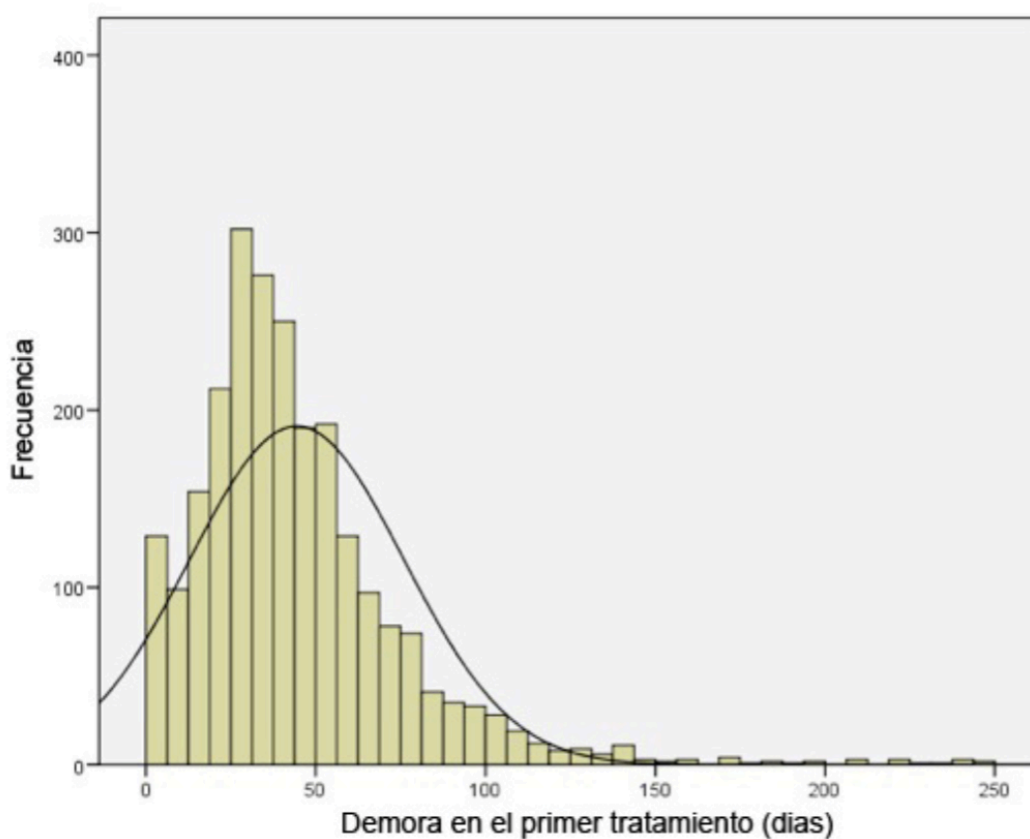


FIGURA 19. Histograma de distribución de frecuencias según DPT

Se registró un retraso en el primer tratamiento mayor a 30 días en el 65.5 % de los casos [95 % CI: 63.6 – 67.4], y este valor fue mayor ($p < 0.001$) para tumores rectales (74.4 %) que para tumores de colon (62.2 %).

	Total		Colon		Recto		p
	n	%	n	%	n	%	
Primera línea de tratamiento							
Cirugía	1968	81.4	1699	96.8	269	40.5	
Quimioterapia ¹	314	13.0	52	3.0	262	39.5	<0.001
Radioterapia	137	5.7	4	0.2	133	20.0	
Demora en el primer tratamiento							
≤30 días	834	34.5	664	37.8	170	25.6	
>30 días	1585	65.5	1091	62.2	494	74.4	<0.001
Demora antes de la cirugía							
≤30 días	699	35.5	643	37.8	56	20.8	
>30 días	1269	64.5	1056	62.2	213	79.2	<0.001
Demora antes de la quimioterapia							
≤30 días	96	30.6	20	38.5	76	29.0	
>30 días	218	69.4	32	61.5	186	71.0	0.235
Demora antes de radioterapia							
≤30 días	39	28.5	1	25.0	38	28.6	
>30 días	98	71.5	3	75.0	95	71.4	1.000

¹ Con o sin radioterapia

TABLA 4. DPT según tipo de tratamiento

Estratificando de acuerdo al tipo de primer tratamiento y por localización del tumor, hay una frecuencia mayor de retraso en el tratamiento quirúrgico para tumores de recto que para tumores de colon (79.2% vs. 62.2%) con un valor de $p < 0.001$. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas para otras estrategias de tratamiento.

Analizando el tratamiento urgente vs programado, no se han apreciado diferencias significativas entre ambos tipos de tratamiento. Además, este factor no se ha comportado como factor de confusión en la relación entre el estadio T y la demora en el primer tratamiento ya que el 95% de los intervalos de confianza de los dos estratos se solapan.

MUESTRA	ESTADIO T	DFT < 30	DFT > 30	ODDS RATIO
TODOS	T0 – T1 – T2	174	507	1
	T3 – T4	643	1043	0.56 ; 95%CI (0.46-0.68)
URGENTE	T0 – T1 – T2	7	26	1
	T3 – T4	50	52	0.28 ; 95%CI (0.11-0.69)
PROGRAMADO	T0 – T1 – T2	160	473	1
	T3 – T4	531	968	0.61 ; 95%CI (0.50-0.80)

TABLA 5. DPT en relación a tratamiento urgente/programado

Relación entre la demora en el tratamiento y las características sociodemográficas y clinicopatológicas de los pacientes

En nuestro análisis de la relación entre la presencia de demora en el primer tratamiento (DPT) y cada una de las variables sociodemográficas, aquellas que estuvieron significativamente asociadas con una mayor DPT en pacientes con cáncer de colon fueron el sexo masculino, bajo nivel educativo o no educación oficial, IMC (28 +/- 5.1), ser exfumador y estar asintomático en el momento del diagnóstico. Las características tumorales más relevantes fueron la pequeña extensión local y la ausencia de adenopatías, metástasis e invasión perineural. El retraso en el tratamiento en pacientes con valores normales de CEA y Ca 19.9 fue mayor que para aquellos pacientes con valores aumentados de estos marcadores tumorales. Finalmente, el retraso en el tratamiento en pacientes sometidos a screening fue mayor que entre aquellos que no fueron sometidos a estos test.

	≤30 días		>30 días		Análisis crudo		Análisis ajustado*	
	n	%	n	%	p	OR 95% CI	p	OR 95% CI
Sexo								
Masculino	393	36.0	699	64.0	0.041	1.00		
Femenino	271	40.9	392	59.1		0.81 [0.67-0.99]		
Edad								
Media - DE	68.8	±11.3	68.8	±10.4	0.915	1.00 [0.99-1.01]		
Estado civil								
Soltero/a	38	38.0	62	62.0	0.182	1.00		
Casado/a-Con pareja	374	36.4	654	63.6		1.07 [0.70-1.64]		
Separado/a-Divorciado/a	21	27.6	55	72.4		1.60 [0.84-3.06]		
Viudo/a	97	41.3	138	58.7		0.87 [0.54-1.41]		
Nivel educativo								
No educación-Primaria	388	34.8	726	65.2	0.001	1.00	0.008	1.00
Secundaria-Universitario	148	44.8	182	55.2		0.66 [0.51-0.84]		0.69[0.52-0.91]
Trabajo actualmente								
No	396	36.9	676	63.1	0.482	1.00		
Sí	137	39.0	214	61.0		0.91 [0.71-1.17]		
IMC								
Media - DE	27.2	±4.4	28.4	±5.1	<0.001	1.06 [1.03-1.08]		
Hábito tabáquico								
Nunca	332	40.0	499	60.0	0.017	1.00	1.00	
Fumador actual	83	41.3	118	58.7		0.95 [0.69-1.29]	1.08[0.74-1.57]	
Ex fumador	215	33.3	430	66.7		1.33 [1.07-1.65]	0.028 1.40[1.09-1.80]	

* En regresión logística multivariada con una muestra de 1291 pacientes

TABLA 6. Análisis bi y multivariante de DPT con cáncer de colon

Para tumores de recto, las variables que estuvieron significativamente relacionadas con una mayor DPT fueron el tener estudios primarios o no tener estudios oficiales, estar asintomático al diagnóstico y tener screening previo.

	≤30 días		>30 días		<i>Análisis crudo</i>		<i>Análisis ajustado*</i>	
	n	%	P	OR 95% CI	P	OR 95% CI	P	OR 95% CI
Sexo								
Masculino	109	24.4	338	75.6	0.303	1.00 0.82[0.57-1.19]		
Femenino	61	28.1	156	71.9				
Edad								
Media – DE	65.9	±11.2	67.2	±11.0	0.168	1.01[0.99-1.03]		
Estado civil								
Soltero/a	9	18.0	41	82.0	0.145	1.00 0.58[0.27-1.24] 2.41[0.48-12.17] 0.60[0.24-1.47]		
Casado/a – Con pareja	111	27.3	295	72.7				
Separado/a – Divorciado/a	2	8.3	22	91.7				
Viudo/a	18	26.9	49	73.1				
Nivel educativo								
No educación – Primaria	97	23.3	320	76.7	0.025	1.00 0.61[0.39-0.94]	0.020	1.00 0.56[0.34-0.91]
Secundaria- Universitario	41	33.3	82	66.7				
Trabajo actual								
No	107	25.4	314	74.6	0.845	1.00 0.95[0.60-1.53]		
Sí	30	26.3	84	73.7				
IMC								
Media – DE	26.9	±4.1	27.1	±4.7	0.699	1.01[0.96-1.05]		
Hábito tabáquico								
Nunca	71	25.5	207	74.5	0.989	1.00 0.99[0.59-1.67] 1.02[0.69-1.51]		
Fumador actual	26	25.7	75	74.3				
Ex-fumador	66	25.1	197	74.9				

* En regresión logística multivariada con una muestra de 433 pacientes

TABLA 7. Análisis bi y multivariante de DPT (recto)

Tras ajustar por las variables que fueron estadísticamente significativas en el análisis crudo, el análisis multivariante reveló los siguientes factores como protectores contra una DPT aumentada: menor DPT; tener estudios universitarios, para cáncer de colon [OR = 0.69; 95 % CI 0.52 – 0.91] y para cáncer de recto [OR = 0.56; 95 % CI 0.34 – 0.91]; tumores avanzados, para tumores de colon, T3-T4 [OR = 0.51; 95% CI 0.37-0.69]; y para tumores de recto, la presencia de síntomas severos [OR = 0.31; 95% CI 0.09-1.07] o moderados [OR = 0.67; 95% CI 0.16-2.74], comparado con los pacientes asintomáticos. Sin embargo, la DPT fue mayor en pacientes con cáncer de colon que eran exfumadores [OR = 1.40; 95% CI 1.09-1.80] y en aquellos con screening previo [OR = 1.79; 95% CI: 1.32-2.43].

5

DISCUSIÓN

Nuestro estudio destaca la existencia de DPT en el 65.5 % de la población diagnosticada de CCR. Los resultados se encuentran dentro del rango del 40-70 % de DPT que se han encontrado en otros estudios. (115).

Se han llevado a cabo varios estudios para evaluar la influencia en el pronóstico de los retrasos en el diagnóstico y tratamiento en los diferentes tipos de cáncer y para determinar los factores significativos en este proceso. Sin embargo, se han obtenido resultados conflictivos, debido en parte a las diferentes características de las poblaciones analizadas; además, en la mayoría de los casos, las cohortes han sido evaluadas retrospectivamente y con diferencias en los intervalos de tiempo de los estudios. (116). Este es un tema controvertido que queda por aclarar. A diferencia de estos estudios anteriores, nuestro estudio se basa en un gran número de pacientes reclutados prospectivamente. Nuestro trabajo define el exceso de demora entre el diagnóstico y tratamiento como un período superior a los 30 días, siguiendo las

recomendaciones existentes al respecto y los datos de los estudios previos sobre este tema. (259). (268). (264). (265). (266). (240). (269).

A diferencia de otros estudios sobre demora en diagnóstico y tratamiento en pacientes con CCR, nuestra población de estudio se distribuye de acuerdo a la localización del tumor (colon o recto), en vista de las conocidas diferencias en la patogénesis de cada uno de estos tipos de tumor. Nuestro trabajo encontró una DPT significativamente mayor para tumores rectales, como también ha sido descrito en el caso de la demora por parte del paciente en el trabajo publicado por Mitchell et al (240) en el que revisaron los factores que influenciaban la demora pre hospitalaria (el tiempo desde que el paciente notifica el primer síntoma de cáncer y acude a Atención Primaria o entre el primer síntoma y su derivación al especialista) mediante una revisión de la literatura desde 1970 a 2003, lo que incluyó 54 trabajos. Esta revisión concluyó que el no reconocimiento de los síntomas por parte del el paciente así con la negación de dichos síntomas incrementaba seriamente la demora. La demora por parte del paciente fue mayor para el cáncer de recto que para el cáncer de colon, y la presencia de síntomas más serios como el dolor redujeron la demora. En esta revisión no pareció haber relación entre demora y edad del paciente, sexo o estatus socioeconómico. El retraso por parte del médico de Atención Primaria se aumentaba por los errores diagnósticos, exploración no adecuada y petición de pruebas complementarias no adecuadas. El uso de guías de práctica clínica podría reducir estos errores, sin embargo, la evidencia es aún limitada. En esta revisión se concluyó que para reducir la demora diagnóstica, se debe incrementar el reconocimiento de los síntomas y desarrollar y evaluar medidas para asegurar un adecuado diagnóstico.

El análisis de la demora de acuerdo al tipo de primer tratamiento aplicado mostró que esta diferencia persiste cuando el primer tratamiento es la cirugía, pero no cuando es quimioterapia o radioterapia. Esta asociación coincide con los hallazgos de otros estudios, que han relacionado la demora en el tratamiento quirúrgico para tumores rectales en estadios avanzados (de acuerdo con el sistema de Dukes) pero no para tumores de colon (257). En este trabajo

prospectivo observacional realizado en Dinamarca por Korsgaard et al (257), se analizaron 733 pacientes de CCR entre enero de 2001 y julio de 2002 estimándose la demora en el tratamiento mediante cuestionarios y entrevistas y el estadio tumoral basado en la clasificación de Dukes a través de los informes de Anatomía Patológica. Se clasificó la demora en el tratamiento en tres grupos: corta (0 – 60 días), intermedia (61 – 150 días) y larga (>150 días). El estadio de Dukes se clasificó en dos grupos: no avanzado (Dukes A y B) y avanzado (Dukes C y D). Se estimó la relación entre demora en el tratamiento y estadio tumoral mediante el riesgo relativo (RR), tomando como grupo de referencia el grupo con una demora corta. El RR de cáncer avanzado fue de 1.0 (IC 95% 0.8 – 1.3) para pacientes con cáncer de colon y una demora intermedia y de 1.1 (IC 95 % 0.9 – 1.4) para pacientes con una demora larga. Para el cáncer de recto, el RR de cáncer avanzado fue de 1.9 (IC 95 % 1.1 – 3.1) para pacientes con una demora intermedia y de 2.1 (IC 95 % 1.3 – 3.4) para pacientes con una demora larga. Por lo tanto, los autores de este trabajo concluyeron que la demora en el tratamiento estaba fuertemente ligada con cáncer avanzado en el caso del cáncer de recto, pero no en el cáncer de colon.

Esta mayor demora se debe probablemente a que en tumores localizados y localmente avanzados, se debe realizar una evaluación para decidir el tratamiento inicial más adecuado; en muchos casos, este proceso implica a varias unidades y especialidades, y la realización de RMN o eco endoscopia rectal lo cual extiende la duración de este proceso hasta el inicio del primer tratamiento. (270).

Otra diferencia entre los dos tipos de cánceres fue la relación entre DPT y los síntomas digestivos; se observó un DPT más corto sólo en pacientes con cáncer de recto y síntomas moderados-severos, comparado con los levemente sintomáticos o asintomáticos. Posiblemente los síntomas más alarmantes y llamativos se producen en los tumores rectales como el sangrado y el dolor, comparado con los síntomas menos específicos y con un curso subagudo provocados por los tumores de colon, lo que lleva a los pacientes con cáncer de recto a buscar atención médica en estadios más tempranos, facilitando así el

circuito diagnóstico-terapéutico. El médico que indica el tratamiento, probablemente dé preferencia a los pacientes sintomáticos que tienen un riesgo mayor de presentar complicaciones relacionadas con el tumor y, por lo tanto, tener un peor pronóstico. En realidad, una vez diagnosticados, estos pacientes se suelen asignar a un grupo con mayor prioridad que aquellos que son diagnosticados por screening o que están asintomáticos. También se debe tener en cuenta que algunos pacientes con tumores avanzados no indican la fecha real de inicio de sus síntomas o los minimizan debido al sentimiento de culpa de no haber consultado antes, y esto puede incrementar el DPT. (210).(244).(271).

En el trabajo de Roncoroni et al. (210) analizaron la incidencia de demora en el diagnóstico de CCR, las posibles causas de esta demora y su efecto en el pronóstico. Analizaron 100 pacientes y la duración de los síntomas se calculó desde el inicio de los síntomas hasta la fecha de la cirugía. En este trabajo, 69 pacientes sufrieron demora en el tratamiento de más de 12 semanas desde el inicio de los síntomas. En pacientes con síntomas de menos de 12 semanas de duración hubo una mayor tasa de cirugía radical, y ninguno de estos pacientes presentó diseminación neoplásica en el momento de la cirugía. Sin embargo, en el análisis multivariante se evidenció que el único factor con efecto de forma independiente en la supervivencia a 5 años y la supervivencia libre de enfermedad fue el grado de Dukes y la presencia de complicaciones preoperatorias, concluyendo los autores que la demora no influía en el pronóstico del CCR.

Los estudios de CCR han evaluado la relación entre el estadio tumoral y el retraso en el diagnóstico y el tratamiento, y no han encontrado relación entre estos parámetros. (116). A pesar de que algunos estudios han mostrado que el DPT es más corto en pacientes con estadios avanzados de la enfermedad (272), otros han concluido lo opuesto. (273). Sin embargo, estas conclusiones no pueden ser generalizadas para tumores de colon y recto como si fuesen una única entidad; por el contrario, estas dos entidades tienen que ser analizadas independientemente, en vista de la diferente historia natural presentada en cada caso. (274). (275). Así, algunos estudios retrospectivos han mostrado que los

tumores de recto avanzados presentan un riesgo incrementado de DPT, en comparación con los estadios iniciales, mientras que estas diferencias no se encuentran en los cánceres de colon. (257). Por otro lado, en nuestro estudio, los tumores T1-T2 tienen una mayor DPT que los estadios más avanzados, pero sólo en los tumores de colon. Esta diferencia podría deberse a la prioridad más baja que se les asigna para el tratamiento en los tumores en estadios tempranos, cuando los síntomas son habitualmente menos evidentes y los pacientes pueden retrasar la consulta con el médico y, por lo tanto, retrasar el inicio del proceso diagnóstico-terapéutico. En un estudio sobre cáncer de mama, se evaluaron los diferentes períodos de demora, observando que los tumores en estadios más avanzados estuvieron asociados con una DPT más corta, lo que estuvo asociado con una período de supervivencia libre de enfermedad más corto. Este pronóstico es debido, probablemente, a la atención temprana prestada a paciente cuya condición se considera más grave (238), lo que contradice la visión tradicional de que una demora mayor se asocia con un descenso en el tiempo de supervivencia. Esta relación inversa entre demora en el tratamiento y supervivencia se ha descrito previamente en estudios de cáncer de endometrio y pulmón. (273). (276).

En nuestro análisis de las características clinicopatológicas con valor pronóstico conocido y asociadas con el incremento de la agresividad del tumor, el grado de diferenciación histológica y de invasión linfovascular no presentó relación con la DPT. Sin embargo, estas resultaron estar relacionadas con la presencia de metástasis a distancia, invasión de ganglios linfáticos, invasión perineural y elevación de marcadores tumorales, y todos estos factores disminuyen el riesgo de una severa DPT. Sin embargo, cuando se realizó un estudio multivariante, y se tuvieron otras variables en cuenta, estas diferencias no persistieron, probablemente porque las variables en cuestión son más dependientes del comportamiento biológico del tumor y de su agresividad intrínseca que del período de demora diagnóstica, como sugirió Symonds en un estudio sobre cáncer de cervix.(277). En otros tumores, como el cáncer de mama, se ha descrito una asociación significativa entre la presencia de características de mayor agresividad y un período más corto de demora en el

tratamiento inicial; estas características pueden incluir la no expresión de receptores hormonales, o la no respuesta a tratamientos hormonales en tumores que expresan receptores hormonales. Estos hallazgos sugieren que el inicio del tratamiento se debe acelerar cuando el médico es consciente de la extensión del tumor.(238).

Entre los factores socioculturales analizados, la falta de educación oficial o sólo tener la educación primaria, aumenta de manera significativa el riesgo de DPT, tanto para cáncer de colon como de recto. Curiosamente, esta asociación, a la que no se le ha prestado mucha atención en la investigaciones anteriores, influencia la DPT de manera independiente de otros factores. Una explicación para esto podría ser que estos pacientes no entiendan las instrucciones que reciben durante el proceso diagnóstico-terapéutico, y pueden fallar en el proceso de seguimiento con las citas necesarias para recibir el tratamiento necesario de su tumor. Este grupo de población con un nivel cultural bajo, pueden retrasar también el comienzo del tratamiento por miedo a futuros tratamientos y por desconfianza en el beneficio derivado de ellos. Esta posibilidad se puso de manifiesto en un reciente estudio en el cual la DPT estuvo asociada con una falta de conocimiento de los síntomas sugestivos de cáncer, y de la aversión de los pacientes para visitar al médico, entre otros factores. (231).

En un reciente estudio realizado en Jordania (231) se analizaron 189 pacientes con CCR. La proporción de pacientes que presentó una demora en forma de presentación, diagnóstico y tratamiento fue del 33.9, 68.1 y 32.6 % respectivamente. La primera razón para la demora en la presentación fue el desconocimiento de los síntomas sugestivos de cáncer (58.5%), los errores diagnósticos (38.4%) y el no acudir al médico (3.1%).

Por estas razones, pensamos que entre ciertos grupos de población con hábitos de vida poco saludables y con un bajo nivel educativo, el riesgo de una DPT severa es mayor. Al respecto de esto, se realizó un estudio retrospectivo para obtener una estimación ecológica del status socioeconómico de los pacientes con cáncer (European Deprivation Index). No se encontró tal relación

entre DPT o demora diagnóstica, aunque hay que destacar que este estudio incluía diferentes tipos de cáncer y sólo 116 CCR. (230).

Se ha identificado cierta asociación entre el “status socioeconómico” (SSE) y diferentes resultados relacionados con el cáncer. Estudios de varios países han señalado el impacto significativo del SSE en el diagnóstico, tratamiento, mortalidad y rehabilitación de los pacientes supervivientes; un SSE más bajo se relaciona con peores resultados en estos parámetros. El SSE ha demostrado estar también relacionado de manera lineal con la adherencia los programas de screening. Pocos estudios han evaluado la asociación entre el SSE y el tiempo entre los síntomas y el diagnóstico o entre el diagnóstico y el primer tratamiento hospitalario. Estos indicadores han demostrado ser un buen reflejo de la calidad de la asistencia sanitaria.

Recientemente se ha desarrollado un índice para tratar de medir las diferencias socioeconómicas y sociales llamado European Deprivation Index (EDI). Este índice es una buena elección para valorar el nivel cultural y el entorno social de las diferentes poblaciones ya que ha sido desarrollado y adaptado para cada país europeo y puede utilizarse para realizar comparaciones entre estos. (229).

Se han realizado estudios con la finalidad de valorar la posible influencia del SSE, valorado con el EDI y el tiempo hasta el diagnóstico o el tiempo hasta el tratamiento. En un reciente estudio mono céntrico realizado en Francia (230) sobre tumores de varias localizaciones (mama, próstata, pulmón, colon y recto y sarcomas), el lugar del tumor primitivo resultó ser el principal factor predictivo del tiempo hasta el diagnóstico y el tiempo hasta el tratamiento. El SSE valorado con EDI, no se identificó como factor modificador del tiempo hasta el diagnóstico o el tiempo hasta el tratamiento.

En una revisión de estudios examinando la asociación entre la supervivencia y el nivel socio-económico, se encontraron 38 artículos y se mencionaron 14 de ellos en los que no se encontró asociación entre el nivel socioeconómico y la supervivencia. En los estudios en los que se ha encontrado

una relación entre el SSE y la supervivencia, el efecto fue moderado. Los estudios más recientes confirman esta tendencia.

En cuanto a las posibles implicaciones del estatus socioeconómico (SES), Frederiksen et al. (278) analizaron las características sociales y económicas de 15 274 pacientes diagnosticados en 1996-2004 en Dinamarca. Se observó una reducción del riesgo de ser diagnosticado de CCR con metástasis a distancia en pacientes mayores con cáncer de recto con elevados ingresos, vivienda propia y que compartían vivienda con su pareja. Entre los pacientes jóvenes con cáncer de recto, se observó una reducción de riesgo en aquellos con mejor nivel educativo. Entre los pacientes con cáncer de colon no se encontró ningún gradiente social.

En nuestro estudio no se ha incluido en el análisis los ingresos económicos, aunque esta variable se encuentra íntimamente relacionada con el nivel educativo.

Algunos estudios retrospectivos han evaluado los factores sociales que podrían influenciar la demora en el tratamiento. No se ha encontrado mayor demora en el inicio de la quimioterapia adyuvante en pacientes de raza negra y/o ancianos con cáncer de recto. (279). En otro estudio, los pacientes ancianos o solteros fueron más susceptibles de sufrir una demora. (280). Otros estudios han evaluado la demora prehospitalaria, encontrando relación entre el nivel socioeconómico bajo y el nivel educativo bajo como factores relevantes. (240). (281).

Otra característica de nuestra población que mostró asociación con el incremento en el DPT en el análisis univariante fue el IMC elevado (>28) en pacientes con cáncer de colon. Esta relación podría ser explicada, en parte, por la dificultad de la exploración abdominal en presencia de un gran panículo adiposo. Una de las principales causas de obesidad en occidente son los hábitos de vida poco saludables en términos de dieta y ejercicio; esto también está asociado con un nivel socio-cultural bajo que, como se ha mencionado anteriormente, es un factor predictivo independiente de demora en el

tratamiento. Las otras variables demográficas analizadas (sexo, edad al diagnóstico, historia familiar de cáncer, estado civil y ocupación) no tuvieron relación con la DPT.

La relación entre la demora en el tratamiento y el ser ex fumador es compleja. Los ex fumadores ancianos probablemente tengan más limitaciones de la función respiratoria y requieran una evaluación más prolongada previa a la cirugía. Por otro lado, un paciente que deja de fumar probablemente creerá que tiene menos riesgo de padecer enfermedades relevantes que si continuase fumando y esto podría, quizás influenciar la comunicación con el médico tras el diagnóstico. Respecto a esto, Mosher et al (282), en un estudio de pacientes diagnosticados de cáncer de pulmón, encontraron que los ex fumadores rechazaban la terapia psicológica.

Nuestros resultados muestran que un screening positivo previo, en el cual se detecte sangre oculta en heces, está asociado con un mayor riesgo de DPT; esta relación no se ha observado en estudios previos. A priori, parece ilógico que un paciente con screening de CCR previo al tratamiento pueda sufrir una demora en el tratamiento por esta razón. Sin embargo, probablemente, debido al estado asintomático del paciente en el momento de la consulta, no se toma el caso como “preferente”, al contrario que el paciente con síntomas manifiestos y un incremento del riesgo de complicaciones del tumor, requiriendo un tratamiento temprano. A pesar de todo, consideramos la posible existencia de factores de confusión e interacción con las otras variables.

A pesar de que se ha observado que un retraso en el diagnóstico y tratamiento no parece incrementar el riesgo de muerte en pacientes con CCR sintomáticos, sin embargo, en la población asintomática, un diagnóstico y tratamiento tempranos pueden jugar un papel en la reducción de la morbilidad y mortalidad. (247). Los resultados presentados se deben tomar con cautela, y serán objeto de más análisis para determinar si, en la población analizada, el aumento de la demora tiene impacto en la supervivencia.

La demora antes del comienzo del tratamiento del cáncer es un importante factor que debe ser evaluado. Este retraso, el cual es un criterio de calidad de los sistemas sanitarios, debe de prevenirse y reducirse tanto como sea posible para evitar el impacto psicológico negativo que puede provocar en los pacientes. Numerosos estudios han mostrado que la demora en el tratamiento está asociada con ciertos factores clínicos en CCR, pero nuestro estudio es el primero en establecer que la DPT depende no solo de factores clínico patológicos del tumor, o de deficiencias en el sistema sanitario, sino también en características socioculturales de la población. Por lo tanto, nosotros concluimos que se debe prestar más atención a la educación sanitaria, poniendo especial atención en los síntomas iniciales relacionados con la enfermedad, especialmente en los grupos con menos nivel educativo. El médico responsable del tratamiento del paciente debe estar alerta para detectar a estos pacientes que requieren una atención especial.

Finalmente, se deben realizar más estudios multicéntricos en otros países y dónde existen diferentes sistemas sanitarios para poder generalizar los resultados de nuestro trabajo. Otra valiosa área de futuras investigaciones debe ser determinar cómo la demora en el tratamiento también tiene impacto en la supervivencia, ya que esta asociación no ha podido ser clarificada en las recientes revisiones sobre el tema. (238). (262).

6

CONCLUSIONES

1. Nuestro estudio ha comprobado una gran prevalencia, al igual que estudios anteriores, en cuanto a demora en el primer tratamiento del cáncer colorrectal.
2. La demora en el primer tratamiento es mayor en el cáncer de recto que en el cáncer de colon, lo que podría explicarse por la mayor cantidad de pruebas que se deben realizar para completar el estudio de los tumores de recto antes de iniciar el tratamiento.
3. Los estadios tumorales avanzados se acompañan, paradójicamente, de demoras más cortas probablemente por la prioridad que el clínico da a estos tumores que suelen acompañarse de un mayor número de manifestaciones clínicas.

4. El menor nivel educativo ha resultado ser un factor relacionado con una mayor demora en el tratamiento de estos tumores. Esto tiene implicaciones en cuanto a la atención que el clínico da a estos pacientes y debe obligar a dedicar más tiempo en la consulta a los pacientes con menos nivel educativo.

7

BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase [Internet]. GLOBOCAN 2012. 2013. Available from: <http://globocan.iarc.fr>
2. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics , 2015 . CA Cancer J Clin [Internet]. 2015;65(1):29. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21254/pdf>
3. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-tieulent J, Jemal A. Global Cancer Statistics, 2012. CA: a cancer journal of clinicians [Internet]. 2015;65(2):87–108. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21262/abstract>
4. Ryerson AB, Eheman CR, Altekruse SF, Ward JW, Jemal A, Sherman RL, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2012,

featuring the increasing incidence of liver cancer. *Cancer*. 2016;122(9):1312–37.

5. López-Abente G, Ardanaz E, Torrella-Ramos A, Mateos A, Delgado-Sanz C, Chirlaque MD, et al. Changes in colorectal cancer incidence and mortality trends in Spain. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* [Internet]. 2010 May [cited 2016 Aug 12];21 Suppl 3:iii76-82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20427364>
6. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JWW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* [Internet]. 2013 Apr [cited 2016 Aug 13];49(6):1374–403. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23485231>
7. Davis DM, Marcet JE, Frattini JC, Prather AD, Mateka JJ, Nfonsam VN. Is It Time to Lower the Recommended Screening Age for Colorectal Cancer? *ACS*. 2011;213:352–61.
8. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer statistics*. 2016;66(1):7–30.
9. Tawadros PS, Paquette IM, Hanly AM, Mellgren AF, Rothenberger DA, Madoff RD. Adenocarcinoma of the Rectum in Patients Under Age 40 Is Increasing. *Diseases of the Colon & Rectum* [Internet]. 2015;58(5):474–8. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003453-201505000-00002>
10. Ahnen DJ, Wade SW, Jones WF, Sifri R, Mendoza Silveiras J, Greenamyre J, et al. The Increasing Incidence of Young-Onset Colorectal Cancer: A Call to Action. *Mayo Clinic Proceedings*. 2014;89(2):216–24.
11. Dozois EJ, Boardman LA, Suwanthanma W, Limburg PJ, Cima RR, Bakken JL, et al. Young-Onset Colorectal Cancer in Patients With No

- Known Genetic Predisposition. *Medicine* [Internet]. 2008;87(5):259–63. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00005792-200809000-00003%5Cnpapers2://publication/doi/10.1097/MD.0b013e3181881354>
12. Mork ME, You YN, Ying J, Bannon SA, Lynch PM, Rodriguez-Bigas MA, et al. High prevalence of hereditary cancer syndromes in adolescents and young adults with colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(31):3544–9.
 13. Update A, Freedman AN, Ph D, Devesa SS. Incidence of Colorectal Carcinoma in the U . S . Race. 1994;1670–6.
 14. Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide Variations in Colorectal Cancer. 2009;
 15. Chan AT, Giovannucci EL. Primary prevention of colorectal cancer. *Gastroenterology* [Internet]. 2010 Jun [cited 2016 Aug 13];138(6):2029–2043.e10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20420944>
 16. Burt RW, DiSario JA, Cannon-Albright L. Genetics of colon cancer: impact of inheritance on colon cancer risk. *Annual review of medicine* [Internet]. 1995 [cited 2016 Sep 19];46:371–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7598472>
 17. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, Lanspa SJ, Lynch JF, Lynch PM, et al. Genetics, natural history, tumor spectrum, and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology* [Internet]. 1993 May [cited 2016 Sep 19];104(5):1535–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8482467>
 18. Ponz de Leon M, Sassatelli R, Benatti P, Roncucci L. Identification of hereditary nonpolyposis colorectal cancer in the general population. The 6-year experience of a population-based registry. *Cancer* [Internet]. 1993 Jun

- 1 [cited 2016 Sep 19];71(11):3493–501. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8387880>
19. Boursi B, Sella T, Liberman E, Shapira S, David M, Kazanov D, et al. The APC p.I1307K polymorphism is a significant risk factor for CRC in average risk Ashkenazi Jews. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* [Internet]. 2013 Nov [cited 2016 Sep 19];49(17):3680–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23896379>
 20. Locker GY, Lynch HT. Genetic factors and colorectal cancer in Ashkenazi Jews. *Familial cancer* [Internet]. 2004 [cited 2016 Sep 19];3(3–4):215–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15516844>
 21. Parry S, Win AK, Parry B, Macrae FA, Gurrin LC, Church JM, et al. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. *Gut* [Internet]. 2011 Jul [cited 2016 Sep 19];60(7):950–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21193451>
 22. Jenkins MA, Dowty JG, Ait Ouakrim D, Mathews JD, Hopper JL, Drouet Y, et al. Short-term risk of colorectal cancer in individuals with lynch syndrome: a meta-analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* [Internet]. 2015 Feb 1 [cited 2016 Sep 19];33(4):326–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25534380>
 23. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *The New England journal of medicine* [Internet]. 1992 Mar 5 [cited 2016 Sep 19];326(10):658–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1736104>
 24. Tuohy TMF, Rowe KG, Mineau GP, Pimentel R, Burt RW, Samadder NJ. Risk of colorectal cancer and adenomas in the families of patients with adenomas: a population-based study in Utah. *Cancer* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2016 Sep 19];120(1):35–42. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24150925>

25. Ekobom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *The New England journal of medicine* [Internet]. 1990 Nov 1 [cited 2016 Sep 19];323(18):1228–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2215606>
26. Rutter MD. Surveillance programmes for neoplasia in colitis. *Journal of gastroenterology* [Internet]. 2011 Jan [cited 2016 Sep 19];46 Suppl 1:1–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20798970>
27. Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology* [Internet]. 2005 Apr [cited 2016 Sep 19];128(4):819–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15825064>
28. Desautels D, Czaykowski P, Nugent Z, Demers AA, Mahmud SM, Singh H. Risk of colorectal cancer after the diagnosis of prostate cancer: A population-based study. *Cancer* [Internet]. 2016 Apr 15 [cited 2016 Sep 19];122(8):1254–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26919270>
29. Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Zauber AG, Boer R, Wilschut J, Winawer SJ, et al. Individualizing colonoscopy screening by sex and race. *Gastrointestinal endoscopy* [Internet]. 2009 Jul [cited 2016 Sep 19];70(1):96–108, 108-24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19467539>
30. Schoenfeld P, Cash B, Flood A, Dobhan R, Eastone J, Coyle W, et al. Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2005 May 19 [cited 2016 Sep 19];352(20):2061–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15901859>

31. Fukuda I, Hizuka N, Murakami Y, Itoh E, Yasumoto K, Sata A, et al. Clinical features and therapeutic outcomes of 65 patients with acromegaly at Tokyo Women's Medical University. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* [Internet]. 2001 Oct [cited 2016 Sep 19];40(10):987–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11688841>
32. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* [Internet]. 2009 May [cited 2016 Sep 19];94(5):1509–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19208732>
33. Park JM, Choi M-G, Kim SW, Chung I-S, Yang CW, Kim YS, et al. Increased incidence of colorectal malignancies in renal transplant recipients: a case control study. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* [Internet]. 2010 Sep [cited 2016 Sep 19];10(9):2043–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20883538>
34. Webster AC, Craig JC, Simpson JM, Jones MP, Chapman JR. Identifying high risk groups and quantifying absolute risk of cancer after kidney transplantation: a cohort study of 15,183 recipients. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* [Internet]. 2007 Sep [cited 2016 Sep 19];7(9):2140–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17640312>
35. Karahalios A, English DR, Simpson JA. Weight change and risk of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *American journal of epidemiology* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2016 Sep 19];181(11):832–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25888582>
36. De Bruijn KMJ, Arends LR, Hansen BE, Leeflang S, Ruiters R, van Eijck

- CHJ. Systematic review and meta-analysis of the association between diabetes mellitus and incidence and mortality in breast and colorectal cancer. *The British journal of surgery* [Internet]. 2013 Oct [cited 2016 Sep 11];100(11):1421–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24037561>
37. Deng L, Gui Z, Zhao L, Wang J, Shen L. Diabetes mellitus and the incidence of colorectal cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Digestive diseases and sciences* [Internet]. 2012 Jun [cited 2016 Sep 11];57(6):1576–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22350783>
38. He J, Stram DO, Kolonel LN, Henderson BE, Le Marchand L, Haiman CA. The association of diabetes with colorectal cancer risk: the Multiethnic Cohort. *British journal of cancer* [Internet]. 2010 Jun 29 [cited 2016 Sep 11];103(1):120–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20531412>
39. Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasazuki S, Noda M, Tsugane S. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Archives of internal medicine* [Internet]. 2006 Sep 25 [cited 2016 Sep 11];166(17):1871–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17000944>
40. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2005 Nov 16 [cited 2016 Sep 11];97(22):1679–87. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16288121>
41. Nilsen TI, Vatten LJ. Prospective study of colorectal cancer risk and physical activity, diabetes, blood glucose and BMI: exploring the hyperinsulinaemia hypothesis. *British journal of cancer* [Internet]. 2001 Feb 2 [cited 2016 Sep 11];84(3):417–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11161410>

42. Yang Y-X, Hennessy S, Lewis JD. Type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer. *Clinical gastroenterology and hepatology: the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association* [Internet]. 2005 Jun [cited 2016 Sep 11];3(6):587–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15952101>
43. Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, Corley DA, Tei Y, Buffler PA. Is diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *The American journal of gastroenterology* [Internet]. 2011 Nov [cited 2016 Sep 11];106(11):1911–21; quiz 1922. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21912438>
44. Giovannucci E. Insulin and colon cancer. *Cancer causes & control: CCC* [Internet]. 1995 Mar [cited 2016 Sep 11];6(2):164–79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7749056>
45. Ma J, Pollak MN, Giovannucci E, Chan JM, Tao Y, Hennekens CH, et al. Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3. *Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 1999 Apr 7 [cited 2016 Sep 11];91(7):620–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10203281>
46. Bella F, Minicozzi P, Giacomini A, Crocetti E, Federico M, Ponz de Leon M, et al. Impact of diabetes on overall and cancer-specific mortality in colorectal cancer patients. *Journal of cancer research and clinical oncology* [Internet]. 2013 Aug [cited 2016 Sep 11];139(8):1303–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23633003>
47. Dehal AN, Newton CC, Jacobs EJ, Patel A V, Gapstur SM, Campbell PT. Impact of diabetes mellitus and insulin use on survival after colorectal cancer diagnosis: the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2016 Sep 11];30(1):53–9. Available

from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22124092>

48. Chao A, Thun MJ, Connell CJ, McCullough ML, Jacobs EJ, Flanders WD, et al. Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA* [Internet]. 2005 Jan 12 [cited 2016 Sep 11];293(2):172–82. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15644544>
49. Norat T, Bingham S, Ferrari P, Slimani N, Jenab M, Mazuir M, et al. Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. *Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2005 Jun 15 [cited 2016 Sep 11];97(12):906–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15956652>
50. Chan DSM, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PloS one* [Internet]. 2011 [cited 2016 Sep 11];6(6):e20456. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21674008>
51. Cross AJ, Ferrucci LM, Risch A, Graubard BI, Ward MH, Park Y, et al. A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: an investigation of potential mechanisms underlying this association. *Cancer research* [Internet]. 2010 Mar 15 [cited 2016 Sep 11];70(6):2406–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20215514>
52. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, Grosse Y, Ghissassi F El, Benbrahim-Tallaa L, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2015 Dec [cited 2016 Sep 11];16(16):1599–600. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26514947>
53. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* [Internet]. 2008 Dec 17 [cited 2016 Sep 11];300(23):2765–78. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19088354>

54. Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology* [Internet]. 2008 Feb [cited 2016 Sep 11];134(2):388–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18242207>
55. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* [Internet]. 2011 Sep [cited 2016 Sep 11];22(9):1958–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21307158>
56. Gillesen S, Templeton A, Marra G, Kuo Y-F, Valtorta E, Shahinian VB. Risk of colorectal cancer in men on long-term androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2010 Dec 1 [cited 2016 Sep 11];102(23):1760–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21068432>
57. Lin JH, Giovannucci E. Sex hormones and colorectal cancer: what have we learned so far? *Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2010 Dec 1 [cited 2016 Sep 11];102(23):1746–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21068431>
58. Lagergren J, Ye W, Ekblom A. Intestinal cancer after cholecystectomy: is bile involved in carcinogenesis? *Gastroenterology* [Internet]. 2001 Sep [cited 2016 Sep 11];121(3):542–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11522737>
59. Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ. A meta-analysis of cholecystectomy and risk of colorectal cancer. *Gastroenterology* [Internet]. 1993 Jul [cited 2016 Sep 11];105(1):130–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8514030>
60. Reid FD, Mercer PM, Harrison M, Bates T. Cholecystectomy as a risk factor for colorectal cancer: a meta-analysis. *Scandinavian journal of*

- gastroenterology [Internet]. 1996 Feb [cited 2016 Sep 11];31(2):160–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8658039>
61. Todoroki I, Friedman GD, Slattery ML, Potter JD, Samowitz W. Cholecystectomy and the risk of colon cancer. *The American journal of gastroenterology* [Internet]. 1999 Jan [cited 2016 Sep 11];94(1):41–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9934729>
62. Tocchi A, Basso L, Costa G, Lepre L, Liotta G, Mazzoni G, et al. Is there a causal connection between bile acids and colorectal cancer? *Surgery today* [Internet]. 1996 [cited 2016 Sep 11];26(2):101–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8919279>
63. Boyle T, Keegel T, Bull F, Heyworth J, Fritschi L. Physical activity and risks of proximal and distal colon cancers: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2012 Oct 17 [cited 2016 Sep 11];104(20):1548–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22914790>
64. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee I-M. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *British journal of cancer* [Internet]. 2009 Feb 24 [cited 2016 Sep 11];100(4):611–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19209175>
65. Slattery ML, Boucher KM, Caan BJ, Potter JD, Ma KN. Eating patterns and risk of colon cancer. *American journal of epidemiology* [Internet]. 1998 Jul 1 [cited 2016 Sep 11];148(1):4–16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9663397>
66. Terry P, Giovannucci E, Michels KB, Bergkvist L, Hansen H, Holmberg L, et al. Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer. *Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2001 Apr 4 [cited 2016 Sep 11];93(7):525–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11287446>

67. Michels KB, Edward Giovannucci, Joshipura KJ, Rosner BA, Stampfer MJ, Fuchs CS, et al. Prospective study of fruit and vegetable consumption and incidence of colon and rectal cancers. *Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2000 Nov 1 [cited 2016 Sep 11];92(21):1740–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11058617>
68. 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. *Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2007 Oct 3 [cited 2016 Sep 11];99(19):1471–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17895473>
69. Lee JE, Chan AT. Fruit, vegetables, and folate: cultivating the evidence for cancer prevention. *Gastroenterology* [Internet]. 2011 Jul [cited 2016 Sep 11];141(1):16–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21620843>
70. Orlich MJ, Singh PN, Sabaté J, Fan J, Sveen L, Bennett H, et al. Vegetarian dietary patterns and the risk of colorectal cancers. *JAMA internal medicine* [Internet]. 2015 May [cited 2016 Sep 11];175(5):767–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25751512>
71. Negri E, Franceschi S, Parpinel M, La Vecchia C. Fiber intake and risk of colorectal cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* [Internet]. 1998 Aug [cited 2016 Sep 11];7(8):667–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9718218>
72. Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T, et al. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2003 May 3 [cited 2016 Sep 11];361(9368):1496–501. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12737858>

73. Dahm CC, Keogh RH, Spencer EA, Greenwood DC, Key TJ, Fentiman IS, et al. Dietary fiber and colorectal cancer risk: a nested case-control study using food diaries. *Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2010 May 5 [cited 2016 Sep 11];102(9):614–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20407088>
74. Kunzmann AT, Coleman HG, Huang W-Y, Kitahara CM, Cantwell MM, Berndt SI. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer and incident and recurrent adenoma in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial. *The American journal of clinical nutrition* [Internet]. 2015 Oct [cited 2016 Sep 11];102(4):881–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26269366>
75. Larsson SC, Giovannucci E, Bergkvist L, Wolk A. Whole grain consumption and risk of colorectal cancer: a population-based cohort of 60,000 women. *British journal of cancer* [Internet]. 2005 May 9 [cited 2016 Sep 11];92(9):1803–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15827552>
76. Peters U, Sinha R, Chatterjee N, Subar AF, Ziegler RG, Kulldorff M, et al. Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme. *Lancet (London, England)* [Internet]. 2003 May 3 [cited 2016 Sep 11];361(9368):1491–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12737857>
77. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Stampfer MJ, Rosner B, et al. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *The New England journal of medicine* [Internet]. 1999 Jan 21 [cited 2016 Sep 11];340(3):169–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9895396>
78. Beresford SAA, Johnson KC, Ritenbaugh C, Lasser NL, Snetselaar LG, Black HR, et al. Low-fat dietary pattern and risk of colorectal cancer: the

- Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. JAMA [Internet]. 2006 Feb 8 [cited 2016 Sep 11];295(6):643–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16467233>
79. Park Y, Hunter DJ, Spiegelman D, Bergkvist L, Berrino F, van den Brandt PA, et al. Dietary fiber intake and risk of colorectal cancer: a pooled analysis of prospective cohort studies. JAMA [Internet]. 2005 Dec 14 [cited 2016 Sep 11];294(22):2849–57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16352792>
80. Aune D, Chan DSM, Lau R, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. BMJ (Clinical research ed) [Internet]. 2011 [cited 2016 Sep 11];343:d6617. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22074852>
81. Kyrø C, Olsen A, Landberg R, Skeie G, Loft S, Åman P, et al. Plasma alkylresorcinols, biomarkers of whole-grain wheat and rye intake, and incidence of colorectal cancer. Journal of the National Cancer Institute [Internet]. 2014 Jan [cited 2016 Sep 11];106(1):djt352. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24317181>
82. Asano T, McLeod RS. Dietary fibre for the prevention of colorectal adenomas and carcinomas. The Cochrane database of systematic reviews [Internet]. 2002 [cited 2016 Sep 11];(2):CD003430. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12076480>
83. Choi SW, Mason JB. Folate and carcinogenesis: an integrated scheme. The Journal of nutrition [Internet]. 2000 Feb [cited 2016 Sep 11];130(2):129–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10720158>
84. Lee JE, Willett WC, Fuchs CS, Smith-Warner SA, Wu K, Ma J, et al. Folate intake and risk of colorectal cancer and adenoma: modification by time. The American journal of clinical nutrition [Internet]. 2011 Apr [cited 2016

- Sep 11];93(4):817–25. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21270374>
85. Cole BF, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Ahnen DJ, Bresalier RS, et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA* [Internet]. 2007 Jun 6 [cited 2016 Sep 11];297(21):2351–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17551129>
86. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Vitamin B6 and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* [Internet]. 2010 Mar 17 [cited 2016 Sep 11];303(11):1077–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20233826>
87. Baron JA, Beach M, Mandel JS, van Stolk RU, Haile RW, Sandler RS, et al. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. Calcium Polyp Prevention Study Group. *The New England journal of medicine* [Internet]. 1999 Jan 14 [cited 2016 Sep 11];340(2):101–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9887161>
88. Bond JH. Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with colorectal polyps. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *The American journal of gastroenterology* [Internet]. 2000 Nov [cited 2016 Sep 11];95(11):3053–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11095318>
89. Kim HS, Newcomb PA, Ulrich CM, Keener CL, Bigler J, Farin FM, et al. Vitamin D receptor polymorphism and the risk of colorectal adenomas: evidence of interaction with dietary vitamin D and calcium. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* [Internet]. 2001 Aug [cited 2016 Sep 11];10(8):869–74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11489753>
90. Park Y, Leitzmann MF, Subar AF, Hollenbeck A, Schatzkin A. Dairy food, calcium, and risk of cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study.

- Archives of internal medicine [Internet]. 2009 Feb 23 [cited 2016 Sep 11];169(4):391–401. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19237724>
91. Weingarten MA, Zalmanovici A, Yaphe J. Dietary calcium supplementation for preventing colorectal cancer and adenomatous polyps. The Cochrane database of systematic reviews [Internet]. 2004 [cited 2016 Sep 11];(1):CD003548. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14974021>
 92. Wu K, Willett WC, Fuchs CS, Colditz GA, Giovannucci EL. Calcium intake and risk of colon cancer in women and men. Journal of the National Cancer Institute [Internet]. 2002 Mar 20 [cited 2016 Sep 11];94(6):437–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11904316>
 93. Shaukat A, Scouras N, Schünemann HJ. Role of supplemental calcium in the recurrence of colorectal adenomas: a metaanalysis of randomized controlled trials. The American journal of gastroenterology [Internet]. 2005 Feb [cited 2016 Sep 11];100(2):390–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15667497>
 94. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O’Sullivan MJ, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. The New England journal of medicine [Internet]. 2006 Feb 16 [cited 2016 Sep 19];354(7):684–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16481636>
 95. Aune D, Lau R, Chan DSM, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Dairy products and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO [Internet]. 2012 Jan [cited 2016 Sep 19];23(1):37–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21617020>
 96. Byers SW, Rowlands T, Beildeck M, Bong Y-S. Mechanism of action of

vitamin D and the vitamin D receptor in colorectal cancer prevention and treatment. *Reviews in endocrine & metabolic disorders* [Internet]. 2012 Mar [cited 2016 Sep 20];13(1):31–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21861107>

97. Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Magnesium intake in relation to risk of colorectal cancer in women. *JAMA* [Internet]. 2005 Jan 5 [cited 2016 Sep 20];293(1):86–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15632340>
98. Ngo SNT, Williams DB, Cobiac L, Head RJ. Does garlic reduce risk of colorectal cancer? A systematic review. *The Journal of nutrition* [Internet]. 2007 Oct [cited 2016 Sep 20];137(10):2264–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17885009>
99. Wu S, Feng B, Li K, Zhu X, Liang S, Liu X, et al. Fish consumption and colorectal cancer risk in humans: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of medicine* [Internet]. 2012 Jun [cited 2016 Sep 20];125(6):551–9.e5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22513196>
100. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* [Internet]. 1990 Jun 1 [cited 2017 Jan 2];61(5):759–67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2188735>
101. Jones S, Chen W-D, Parmigiani G, Diehl F, Beerewinkel N, Antal T, et al. Comparative lesion sequencing provides insights into tumor evolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [Internet]. 2008 Mar 18 [cited 2017 Jan 11];105(11):4283–8. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0712345105>
102. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2003 Jul 17 [cited 2017 Jan

12];349(3):247–57. Available from:
<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa022289>

103. Sargent DJ, Marsoni S, Monges G, Thibodeau SN, Labianca R, Hamilton SR, et al. Defective mismatch repair as a predictive marker for lack of efficacy of fluorouracil-based adjuvant therapy in colon cancer. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* [Internet]. 2010 Jul 10 [cited 2017 Jan 12];28(20):3219–26. Available from: <http://jco.ascopubs.org/cgi/doi/10.1200/JCO.2009.27.1825>
104. Grady WM. CIMP and colon cancer gets more complicated. *Gut* [Internet]. 2007 Nov 29 [cited 2017 Jan 12];56(11):1498–500. Available from: <http://gut.bmj.com/cgi/doi/10.1136/gut.2007.125732>
105. 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 research* [Internet]. 2003 Nov 15 [cited 2017 Jan 12];63(22):7595–9. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14633673>
106. Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS, Rutherford R, Staley CA, Cardona K, et al. Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and Size at Initial Presentation. *Clinical colorectal cancer* [Internet]. 2016 Mar [cited 2016 Sep 4];15(1):67–73. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26602596>
107. Moiel D, Thompson J. Early detection of colon cancer-the kaiser permanente northwest 30-year history: how do we measure success? Is it the test, the number of tests, the stage, or the percentage of screen-detected patients? *The Permanente journal* [Internet]. 2011 [cited 2016 Sep 4];15(4):30–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22319413>
108. Hamilton W, Round A, Sharp D, Peters TJ. Clinical features of colorectal

- cancer before diagnosis: a population-based case-control study. *British journal of cancer* [Internet]. 2005 Aug 22 [cited 2016 Sep 4];93(4):399–405. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16106247>
109. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *The American journal of gastroenterology* [Internet]. 1999 Oct [cited 2016 Sep 4];94(10):3039–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10520866>
 110. Saidi HS, Karuri D, Nyaim EO. Correlation of clinical data, anatomical site and disease stage in colorectal cancer. *East African medical journal* [Internet]. 2008 Jun [cited 2016 Sep 4];85(6):259–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18817021>
 111. Goodman D, Irvin TT. Delay in the diagnosis and prognosis of carcinoma of the right colon. *The British journal of surgery* [Internet]. 1993 Oct [cited 2016 Sep 4];80(10):1327–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8242314>
 112. Tsai H-L, Hsieh J-S, Yu F-J, Wu D-C, Chen F-M, Huang C-J, et al. Perforated colonic cancer presenting as intra-abdominal abscess. *International journal of colorectal disease* [Internet]. 2007 Jan [cited 2016 Sep 4];22(1):15–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16625373>
 113. Alvarez JA, Baldonado RF, Bear IG, Alvarez P, Jorge JL. Anaerobic liver abscesses as initial presentation of silent colonic cancer. *HPB: the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association* [Internet]. 2004 [cited 2016 Sep 4];6(1):41–2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18333045>
 114. Amri R, Bordeianou LG, Sylla P, Berger DL. Impact of screening colonoscopy on outcomes in colon cancer surgery. *JAMA surgery* [Internet]. 2013 Aug [cited 2016 Sep 4];148(8):747–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23784448>

115. Ramos M, Esteva M, Cabeza E, Campillo C, Llobera J, Aguiló A. Relationship of diagnostic and therapeutic delay with survival in colorectal cancer: a review. *European journal of cancer* (Oxford, England: 1990) [Internet]. 2007 Nov [cited 2016 May 6];43(17):2467–78. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804907006855>
116. Ramos M, Esteva M, Cabeza E, Llobera J, Ruiz A. Lack of association between diagnostic and therapeutic delay and stage of colorectal cancer. *European journal of cancer* (Oxford, England: 1990) [Internet]. 2008 Mar [cited 2016 May 6];44(4):510–21. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0959804908000063>
117. Tørring ML, Frydenberg M, Hansen RP, Olesen F, Hamilton W, Vedsted P. Time to diagnosis and mortality in colorectal cancer: a cohort study in primary care. *British journal of cancer* [Internet]. 2011 Mar 15 [cited 2016 Sep 4];104(6):934–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21364593>
118. Carraro PG, Segala M, Cesana BM, Tiberio G. Obstructing colonic cancer: failure and survival patterns over a ten-year follow-up after one-stage curative surgery. *Diseases of the colon and rectum* [Internet]. 2001 Feb [cited 2016 Sep 4];44(2):243–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11227942>
119. Caldarella A, Crocetti E, Messerini L, Paci E. Trends in colorectal incidence by anatomic subsite from 1985 to 2005: a population-based study. *International journal of colorectal disease* [Internet]. 2013 May [cited 2016 Sep 4];28(5):637–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23478843>
120. Stapley S, Peters TJ, Sharp D, Hamilton W. The mortality of colorectal cancer in relation to the initial symptom at presentation to primary care and to the duration of symptoms: a cohort study using medical records. *British journal of cancer* [Internet]. 2006 Nov 20 [cited 2016 Sep 4];95(10):1321–

5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17060933>
121. Mulder SA, Kranse R, Damhuis RA, de Wilt JHW, Ouwendijk RJT, Kuipers EJ, et al. Prevalence and prognosis of synchronous colorectal cancer: a Dutch population-based study. *Cancer epidemiology* [Internet]. 2011 Oct [cited 2016 Sep 4];35(5):442–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21470938>
122. Soetikno RM, Kaltenbach T, Rouse R V, Park W, Maheshwari A, Sato T, et al. Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults. *JAMA* [Internet]. 2008 Mar 5 [cited 2016 Oct 8];299(9):1027–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18319413>
123. Cheong Y, Farrow R, Frank CS, Stevenson GW. Utility of flexible sigmoidoscopy as an adjunct to double-contrast barium enema examination. *Abdominal imaging* [Internet]. 1998 [cited 2016 Oct 8];23(2):138–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9516500>
124. Irvine EJ, O'Connor J, Frost RA, Shorvon P, Somers S, Stevenson GW, et al. Prospective comparison of double contrast barium enema plus flexible sigmoidoscopy v colonoscopy in rectal bleeding: barium enema v colonoscopy in rectal bleeding. *Gut* [Internet]. 1988 Sep [cited 2016 Oct 8];29(9):1188–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3273756>
125. Halligan S, Wooldrage K, Dadswell E, Kralj-Hans I, von Wagner C, Edwards R, et al. Computed tomographic colonography versus barium enema for diagnosis of colorectal cancer or large polyps in symptomatic patients (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2013 Apr 6 [cited 2016 Oct 8];381(9873):1185–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23414648>
126. Atkin W, Dadswell E, Wooldrage K, Kralj-Hans I, von Wagner C, Edwards

- R, et al. Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): a multicentre randomised trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2013 Apr 6 [cited 2016 Oct 8];381(9873):1194–202. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23414650>
127. Neri E, Giusti P, Battolla L, Vagli P, Boraschi P, Lencioni R, et al. Colorectal cancer: role of CT colonography in preoperative evaluation after incomplete colonoscopy. *Radiology* [Internet]. 2002 Jun [cited 2016 Oct 8];223(3):615–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12034925>
 128. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, Marmo R. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection--systematic review and meta-analysis. *Radiology* [Internet]. 2011 May [cited 2016 Oct 8];259(2):393–405. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21415247>
 129. Pullens HJM, van Leeuwen MS, Laheij RJF, Vleggaar FP, Siersema PD. CT-colonography after incomplete colonoscopy: what is the diagnostic yield? *Diseases of the colon and rectum* [Internet]. 2013 May [cited 2016 Oct 8];56(5):593–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23575398>
 130. Locker GY, Hamilton S, Harris J, Jessup JM, Kemeny N, Macdonald JS, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* [Internet]. 2006 Nov 20 [cited 2016 Oct 8];24(33):5313–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17060676>
 131. Macdonald JS. Carcinoembryonic antigen screening: pros and cons. *Seminars in oncology* [Internet]. 1999 Oct [cited 2016 Oct 8];26(5):556–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10528904>
 132. Palmqvist R, Engarås B, Lindmark G, Hallmans G, Tavelin B, Nilsson O, et al. Prediagnostic levels of carcinoembryonic antigen and CA 242 in

- colorectal cancer: a matched case-control study. *Diseases of the colon and rectum* [Internet]. 2003 Nov [cited 2016 Oct 8];46(11):1538–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14605576>
133. Liu Z, Zhang Y, Niu Y, Li K, Liu X, Chen H, et al. A systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic serum biomarkers of colorectal cancer. *PloS one* [Internet]. 2014 [cited 2016 Oct 8];9(8):e103910. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25105762>
134. Sajid KM, Parveen R, Durr-e-Sabih, Chaouachi K, Naeem A, Mahmood R, et al. Carcinoembryonic antigen (CEA) levels in hookah smokers, cigarette smokers and non-smokers. *JPMA The Journal of the Pakistan Medical Association* [Internet]. 2007 Dec [cited 2016 Oct 8];57(12):595–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18173042>
135. 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. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* [Internet]. 2003 Apr [cited 2016 Oct 8];39(6):718–27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12651195>
136. Song JS, Chang HJ, Kim DY, Kim SY, Baek JY, Park JW, et al. Is the N1c category of the new American Joint Committee on cancer staging system applicable to patients with rectal cancer who receive preoperative chemoradiotherapy? *Cancer* [Internet]. 2011 Sep 1 [cited 2016 Oct 8];117(17):3917–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21858800>
137. Niekel MC, Bipat S, Stoker J. Diagnostic imaging of colorectal liver metastases with CT, MR imaging, FDG PET, and/or FDG PET/CT: a meta-analysis of prospective studies including patients who have not previously undergone treatment. *Radiology* [Internet]. 2010 Dec [cited 2016 Oct 8];257(3):674–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20829538>

138. Furukawa H, Ikuma H, Seki A, Yokoe K, Yuen S, Aramaki T, et al. Positron emission tomography scanning is not superior to whole body multidetector helical computed tomography in the preoperative staging of colorectal cancer. *Gut* [Internet]. 2006 Jul [cited 2016 Oct 8];55(7):1007–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16361308>
139. Nahas CSR, Akhurst T, Yeung H, Leibold T, Riedel E, Markowitz AJ, et al. Positron emission tomography detection of distant metastatic or synchronous disease in patients with locally advanced rectal cancer receiving preoperative chemoradiation. *Annals of surgical oncology* [Internet]. 2008 Mar [cited 2016 Oct 8];15(3):704–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17882490>
140. Flamen P, Hoekstra OS, Homans F, Van Cutsem E, Maes A, Stroobants S, et al. Unexplained rising carcinoembryonic antigen (CEA) in the postoperative surveillance of colorectal cancer: the utility of positron emission tomography (PET). *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* [Internet]. 2001 May [cited 2016 Oct 8];37(7):862–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11313174>
141. Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF, Ogunbiyi OA, Dehdashti F, Siegel BA, et al. Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. *Diseases of the colon and rectum* [Internet]. 2000 Jun [cited 2016 Oct 8];43(6):759-67-70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10859074>
142. Flanagan FL, Dehdashti F, Ogunbiyi OA, Kodner IJ, Siegel BA. Utility of FDG-PET for investigating unexplained plasma CEA elevation in patients with colorectal cancer. *Annals of surgery* [Internet]. 1998 Mar [cited 2016 Oct 8];227(3):319–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9527052>
143. Brown G, Richards CJ, Bourne MW, Newcombe RG, Radcliffe AG, Dallimore NS, et al. Morphologic predictors of lymph node status in rectal

cancer with use of high-spatial-resolution MR imaging with histopathologic comparison. *Radiology* [Internet]. 2003 May [cited 2017 Apr 11];227(2):371–7. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2272011747>

144. Brown G, Richards CJ, Newcombe RG, Dallimore NS, Radcliffe AG, Carey DP, et al. Rectal carcinoma: thin-section MR imaging for staging in 28 patients. *Radiology* [Internet]. 1999 Apr [cited 2017 Apr 11];211(1):215–22. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiology.211.1.r99ap35215>
145. Taylor FGM, Quirke P, Heald RJ, Moran BJ, Blomqvist L, Swift IR, et al. Preoperative magnetic resonance imaging assessment of circumferential resection margin predicts disease-free survival and local recurrence: 5-year follow-up results of the MERCURY study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* [Internet]. 2014 Jan 1 [cited 2017 Apr 11];32(1):34–43. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2012.45.3258>
146. Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M, Bipat S, Barbaro B, Caseiro-Alves F, et al. Magnetic resonance imaging for the clinical management of rectal cancer patients: recommendations from the 2012 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. *European radiology* [Internet]. 2013 Sep 7 [cited 2017 Apr 11];23(9):2522–31. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00330-013-2864-4>
147. Jayne DG, Thorpe HC, Copeland J, Quirke P, Brown JM, Guillou PJ. Five-year follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of laparoscopically assisted versus open surgery for colorectal cancer. *The British journal of surgery* [Internet]. 2010 Nov [cited 2017 Apr 16];97(11):1638–45. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/bjs.7160>
148. Leung KL, Kwok SPY, Lam SCW, Lee JFY, Yiu RYC, Ng SSM, et al.

Laparoscopic resection of rectosigmoid carcinoma: prospective randomised trial. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2004 Apr 10 [cited 2017 Apr 16];363(9416):1187–92. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673604159473>

149. Colon Cancer Laparoscopic or Open Resection Study Group, Buunen M, Veldkamp R, Hop WCJ, Kuhry E, Jeekel J, et al. Survival after laparoscopic surgery versus open surgery for colon cancer: long-term outcome of a randomised clinical trial. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2009 Jan [cited 2017 Apr 16];10(1):44–52. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204508703103>
150. Fleshman J, Sargent DJ, Green E, Anvari M, Stryker SJ, Beart RW, et al. Laparoscopic colectomy for cancer is not inferior to open surgery based on 5-year data from the COST Study Group trial. *Annals of surgery* [Internet]. 2007 Oct [cited 2017 Apr 16];246(4):655-62-4. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00000658-200710000-00017>
151. Lacy AM, Delgado S, Castells A, Prins HA, Arroyo V, Ibarzabal A, et al. The long-term results of a randomized clinical trial of laparoscopy-assisted versus open surgery for colon cancer. *Annals of surgery* [Internet]. 2008 Jul [cited 2017 Apr 16];248(1):1–7. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00000658-200807000-00001>
152. Kuhry E, Schwenk WF, Gaupset R, Romild U, Bonjer HJ. Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection. Kuhry E, editor. *The Cochrane database of systematic reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2008 Apr 16 [cited 2017 Apr 16];(2):CD003432. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003432.pub2>
153. Jackson TD, Kaplan GG, Arena G, Page JH, Rogers SO. Laparoscopic versus open resection for colorectal cancer: a metaanalysis of oncologic

- outcomes. *Journal of the American College of Surgeons* [Internet]. 2007 Mar [cited 2017 Apr 16];204(3):439–46. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1072751506017844>
154. Clinical Outcomes of Surgical Therapy Study Group, Nelson H, Sargent DJ, Wieand HS, Fleshman J, Anvari M, et al. A comparison of laparoscopically assisted and open colectomy for colon cancer. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2004 May 13 [cited 2017 Apr 16];350(20):2050–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa032651>
 155. Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, Quirke P, Copeland J, Smith AMH, et al. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* [Internet]. 2007 Jul 20 [cited 2017 Apr 16];25(21):3061–8. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2006.09.7758>
 156. Zheng Z, Jemal A, Lin CC, Hu C-Y, Chang GJ. Comparative effectiveness of laparoscopy vs open colectomy among nonmetastatic colon cancer patients: an analysis using the National Cancer Data Base. *Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2015 Mar 6 [cited 2017 Apr 16];107(3):dju491-dju491. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/dju491>
 157. Nelson H, Petrelli N, Carlin A, Couture J, Fleshman J, Guillem J, et al. Guidelines 2000 for colon and rectal cancer surgery. *Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2001 Apr 18 [cited 2017 Apr 16];93(8):583–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11309435>
 158. Amri R, Bordeianou LG, Sylla P, Berger DL. Association of Radial Margin Positivity With Colon Cancer. *JAMA surgery* [Internet]. 2015 Sep 1 [cited 2017 Apr 16];150(9):890–8. Available from: <http://archsurg.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamasurg.201>

5.1525

159. Kitano S, Inomata M, Mizusawa J, Katayama H, Watanabe M, Yamamoto S, et al. Survival outcomes following laparoscopic versus open D3 dissection for stage II or III colon cancer (JCOG0404): a phase 3, randomised controlled trial. *The lancet Gastroenterology & hepatology* [Internet]. 2017 Apr [cited 2017 Apr 16];2(4):261–8. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2468125316302072>
160. Chang GJ, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, Moyer VA. Lymph node evaluation and survival after curative resection of colon cancer: systematic review. *Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2007 Mar 21 [cited 2017 Apr 16];99(6):433–41. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/djk092>
161. McGory ML, Shekelle PG, Ko CY. Development of quality indicators for patients undergoing colorectal cancer surgery. *Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2006 Nov 15 [cited 2017 Apr 16];98(22):1623–33. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/djj438>
162. Morikawa T, Tanaka N, Kuchiba A, Nosho K, Yamauchi M, Hornick JL, et al. Predictors of lymph node count in colorectal cancer resections: data from US nationwide prospective cohort studies. *Archives of surgery (Chicago, Ill : 1960)* [Internet]. 2012 Aug 1 [cited 2017 Apr 16];147(8):715–23. Available from: <http://archsurg.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archsurg.2012.353>
163. Lopez MJ. Multivisceral resections for colorectal cancer. *Journal of surgical oncology* [Internet]. 2001 Jan [cited 2017 Apr 16];76(1):1–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11223817>
164. Nakafusa Y, Tanaka T, Tanaka M, Kitajima Y, Sato S, Miyazaki K. Comparison of multivisceral resection and standard operation for locally

advanced colorectal cancer: analysis of prognostic factors for short-term and long-term outcome. *Diseases of the colon and rectum* [Internet]. 2004 Dec [cited 2017 Apr 16];47(12):2055–63. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003453-200447120-00008>

165. Rowe VL, Frost DB, Huang S. Extended resection for locally advanced colorectal carcinoma. *Annals of surgical oncology* [Internet]. 1997 Mar [cited 2017 Apr 16];4(2):131–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9084849>
166. Lehnert T, Methner M, Pollok A, Schaible A, Hinz U, Herfarth C. Multivisceral resection for locally advanced primary colon and rectal cancer: an analysis of prognostic factors in 201 patients. *Annals of surgery* [Internet]. 2002 Feb [cited 2017 Apr 16];235(2):217–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11807361>
167. Luna-Pérez P, Rodríguez-Ramírez SE, De la Barrera MG, Zeferino M, Labastida S. Multivisceral resection for colon cancer. *Journal of surgical oncology* [Internet]. 2002 Jun [cited 2017 Apr 16];80(2):100–4. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jso.10105>
168. Govindarajan A, Coburn NG, Kiss A, Rabeneck L, Smith AJ, Law CHL. Population-based assessment of the surgical management of locally advanced colorectal cancer. *Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 2006 Oct 18 [cited 2017 Apr 16];98(20):1474–81. Available from: <https://academic.oup.com/jnci/article-lookup/doi/10.1093/jnci/djj396>
169. Bentrem DJ, Okabe S, Wong WD, Guillem JG, Weiser MR, Temple LK, et al. T1 adenocarcinoma of the rectum: transanal excision or radical surgery? *Annals of surgery* [Internet]. 2005 Oct [cited 2017 Apr 10];242(4):472-7-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16192807>
170. Rullier E, Denost Q. Transanal surgery for cT2T3 rectal cancer: Patient selection, adjuvant therapy, and outcomes. *Seminars in Colon and Rectal*

- Surgery [Internet]. 2015 Mar [cited 2017 Apr 10];26(1):26–31. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1043148914000736>
171. Heafner TA, Glasgow SC. A critical review of the role of local excision in the treatment of early (T1 and T2) rectal tumors. *Journal of gastrointestinal oncology* [Internet]. 2014 Oct [cited 2017 Apr 16];5(5):345–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25276407>
172. Arezzo A, Passera R, Saito Y, Sakamoto T, Kobayashi N, Sakamoto N, et al. Systematic review and meta-analysis of endoscopic submucosal dissection versus transanal endoscopic microsurgery for large noninvasive rectal lesions. *Surgical endoscopy* [Internet]. 2014 Feb 23 [cited 2017 Apr 16];28(2):427–38. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00464-013-3238-3>
173. Arezzo A, Bianco F, Agresta F, Coco C, Faletti R, Krivocapic Z, et al. Practice parameters for early rectal cancer management: Italian Society of Colorectal Surgery (Società Italiana di Chirurgia Colo-Rettale; SICCR) guidelines. *Techniques in coloproctology* [Internet]. 2015 Oct 25 [cited 2017 Apr 16];19(10):587–93. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10151-015-1362-x>
174. Tytherleigh MG, Warren BF, McC. Mortensen NJ. Management of early rectal cancer. *British Journal of Surgery* [Internet]. 2008 Mar 4 [cited 2017 Apr 16];95(4):409–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18314929>
175. Perez RO, Habr-Gama A, São Julião GP, Proscurshim I, Coelho AQ, Figueiredo MN, et al. Transanal local excision for distal rectal cancer and incomplete response to neoadjuvant chemoradiation - does baseline staging matter? *Diseases of the colon and rectum* [Internet]. 2014 Nov [cited 2017 Apr 16];57(11):1253–9. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003453-201411000-00002>

176. Garcia-Aguilar J, Shi Q, Thomas CR, Chan E, Cataldo P, Marcet J, et al. A phase II trial of neoadjuvant chemoradiation and local excision for T2N0 rectal cancer: preliminary results of the ACOSOG Z6041 trial. *Annals of surgical oncology* [Internet]. 2012 Feb 14 [cited 2017 Apr 16];19(2):384–91. Available from: <http://www.springerlink.com/index/10.1245/s10434-011-1933-7>
177. Lezoche E, Baldarelli M, Lezoche G, Paganini AM, Gesuita R, Guerrieri M. Randomized clinical trial of endoluminal locoregional resection versus laparoscopic total mesorectal excision for T2 rectal cancer after neoadjuvant therapy. *The British journal of surgery* [Internet]. 2012 Sep [cited 2017 Apr 16];99(9):1211–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/bjs.8821>
178. Smith FM, Waldron D, Winter DC. Rectum-conserving surgery in the era of chemoradiotherapy. *British Journal of Surgery* [Internet]. 2010 Dec [cited 2017 Apr 16];97(12):1752–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20845400>
179. Garcia-Aguilar J, Renfro LA, Chow OS, Shi Q, Carrero XW, Lynn PB, et al. Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial. *The Lancet Oncology* [Internet]. 2015 Nov [cited 2017 Apr 16];16(15):1537–46. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204515002156>
180. Smith FM, Chang KH, Sheahan K, Hyland J, O’Connell PR, Winter DC. The surgical significance of residual mucosal abnormalities in rectal cancer following neoadjuvant chemoradiotherapy. *British Journal of Surgery* [Internet]. 2012 Jul [cited 2017 Apr 16];99(7):993–1001. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22351592>
181. Fung-Kee-Fung SD. Therapeutic approaches in the management of locally

- advanced rectal cancer. *Journal of gastrointestinal oncology* [Internet]. 2014 Oct [cited 2017 Apr 16];5(5):353–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25276408>
182. Pettersson D, Cedermark B, Holm T, Radu C, Pahlman L, Glimelius B, et al. Interim analysis of the Stockholm III trial of preoperative radiotherapy regimens for rectal cancer. *British Journal of Surgery* [Internet]. 2010 Feb 12 [cited 2017 Apr 16];97(4):580–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20155787>
183. Huntington CR, Boselli D, Symanowski J, Hill JS, Crimaldi A, Salo JC. Optimal Timing of Surgical Resection After Radiation in Locally Advanced Rectal Adenocarcinoma: An Analysis of the National Cancer Database. *Annals of surgical oncology* [Internet]. 2016 Mar 29 [cited 2017 Apr 16];23(3):877–87. Available from: <http://link.springer.com/10.1245/s10434-015-4927-z>
184. Smith JJ, Garcia-Aguilar J. Advances and challenges in treatment of locally advanced rectal cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2017 Apr 16];33(16):1797–808. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2014.60.1054>
185. Weiser MR. Rectal Cancer: Time for Precision Medicine? *Annals of Surgical Oncology* [Internet]. 2016 Jan 1 [cited 2017 Apr 16];23(1):12–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26323994>
186. Matthiessen P, Hallbjörk O, Rutegård J, Simert G, Sjödahl R. Defunctioning Stoma Reduces Symptomatic Anastomotic Leakage After Low Anterior Resection of the Rectum for Cancer. *Annals of Surgery* [Internet]. 2007 Aug [cited 2017 Apr 16];246(2):207–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17667498>
187. Park IJ, You YN, Agarwal A, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, Eng C, et al. Neoadjuvant Treatment Response As an Early Response Indicator for



- Patients With Rectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 2012 May 20 [cited 2017 Apr 16];30(15):1770–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22493423>
188. Habr-Gama A, São Julião GP, Perez RO. Nonoperative management of rectal cancer: identifying the ideal patients. *Hematology/oncology clinics of North America* [Internet]. 2015 Feb [cited 2017 Apr 16];29(1):135–51. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0889858814001257>
 189. Habr-Gama A, Perez RO, Nadalin W, Sabbaga J, Ribeiro U, Silva e Sousa AH, et al. Operative versus nonoperative treatment for stage 0 distal rectal cancer following chemoradiation therapy: long-term results. *Annals of surgery* [Internet]. 2004 Oct [cited 2017 Apr 16];240(4):711-7-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15383798>
 190. Fichera A, Allaix ME. Paradigm-shifting new evidence for treatment of rectal cancer. *Journal of gastrointestinal surgery: official journal of the Society for Surgery of the Alimentary Tract* [Internet]. 2014 Feb 26 [cited 2017 Apr 16];18(2):391–7. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11605-013-2297-z>
 191. Rullier E, Denost Q, Vendrely V, Rullier A, Laurent C. Low Rectal Cancer. *Diseases of the Colon & Rectum* [Internet]. 2013 May [cited 2017 Apr 16];56(5):560–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23575394>
 192. Akagi Y, Kinugasa T, Shirouzu K. Intersphincteric resection for very low rectal cancer: a systematic review. *Surgery Today* [Internet]. 2013 Aug 9 [cited 2017 Apr 16];43(8):838–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23139048>
 193. Martin ST, Heneghan HM, Winter DC. Systematic review of outcomes after intersphincteric resection for low rectal cancer. *British Journal of Surgery* [Internet]. 2012 May [cited 2017 Apr 16];99(5):603–12. Available from:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22246846>

194. Dimitriou N, Michail O, Moris D, Griniatsos J. Low rectal cancer: Sphincter preserving techniques-selection of patients, techniques and outcomes. *World Journal of Gastrointestinal Oncology* [Internet]. 2015 Jul 15 [cited 2017 Apr 16];7(7):55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26191350>
195. Marks JH, Frenkel JL, D'Andrea AP, Greenleaf CE. Maximizing rectal cancer results: TEM and TATA techniques to expand sphincter preservation. *Surgical oncology clinics of North America* [Internet]. 2011 Jul [cited 2017 Apr 16];20(3):501–20, viii–ix. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S105532071100010X>
196. Motson RW, Whiteford MH, Hompes R, Albert M, Miles WFA, Expert Group. Current status of trans-anal total mesorectal excision (TaTME) following the Second International Consensus Conference. *Colorectal disease: the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* [Internet]. 2016 Jan [cited 2017 Apr 16];18(1):13–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/codi.13131>
197. 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. *The New England journal of medicine* [Internet]. 1993 Dec 30 [cited 2017 Jan 12];329(27):1977–81. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199312303292701>
198. Hixson LJ, Fennerty MB, Sampliner RE, McGee D, Garewal H. Prospective study of the frequency and size distribution of polyps missed by colonoscopy. *Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 1990 Nov 21 [cited 2017 Jan 12];82(22):1769–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2231773>
199. Winawer SJ, Zauber AG, Fletcher RH, Stillman JS, O'Brien MJ, Levin B, et al. 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* [Internet]. 2006 May [cited 2017 Jan 12];130(6):1872–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16697750>

200. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, Butler JA, Puckett ML, Hildebrandt HA, et al. Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2003 Dec 4 [cited 2017 Jan 13];349(23):2191–200. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa031618>
201. Cotton PB, Durkalski VL, Pineau BC, Palesch YY, Mauldin PD, Hoffman B, et al. Computed tomographic colonography (virtual colonoscopy): a multicenter comparison with standard colonoscopy for detection of colorectal neoplasia. *JAMA* [Internet]. 2004 Apr 14 [cited 2017 Jan 13];291(14):1713–9. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.291.14.1713>
202. Deenadayalu VP, Rex DK. Fecal-based DNA assays: a new, noninvasive approach to colorectal cancer screening. *Cleveland Clinic journal of medicine* [Internet]. 2004 Jun [cited 2017 Jan 13];71(6):497–503. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15242305>
203. Imperiale TF, Ransohoff DF, Itzkowitz SH, Turnbull BA, Ross ME, Colorectal Cancer Study Group. Fecal DNA versus fecal occult blood for colorectal-cancer screening in an average-risk population. *The New England journal of medicine* [Internet]. 2004 Dec 23 [cited 2017 Jan 13];351(26):2704–14. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa033403>
204. Andrews BT, Bates T. Delay in the diagnosis of breast cancer: medico-legal implications. *Breast (Edinburgh, Scotland)* [Internet]. Elsevier; 2000 Aug 1 [cited 2016 Jun 2];9(4):223–37. Available from: <http://www.thebreastonline.com/article/S0960977699901212/fulltext>

205. Byles JE, Redman S, Henrikus D, Sanson-Fisher RW, Dickinson J. Delay in consulting a medical practitioner about rectal bleeding. *Journal of epidemiology and community health* [Internet]. 1992 Jun [cited 2016 Oct 21];46(3):241–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1645079>
206. Sheikh I, Ogden J. The role of knowledge and beliefs in help seeking behaviour for cancer: a quantitative and qualitative approach. *Patient education and counseling* [Internet]. 1998 Sep [cited 2016 Oct 21];35(1):35–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9832895>
207. Robertson R, Campbell NC, Smith S, Donnan PT, Sullivan F, Duffy R, et al. Factors influencing time from presentation to treatment of colorectal and breast cancer in urban and rural areas. *British journal of cancer*. 2004;90(8):1479–85.
208. Berkanovic E. Seeking care for cancer relevant symptoms. *Journal of chronic diseases* [Internet]. 1982 [cited 2016 Oct 21];35(9):727–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6980890>
209. Dent OF, Goulston KJ, Tennant CC, Langeluddecke P, Mant A, Chapuis PH, et al. Rectal bleeding. Patient delay in presentation. *Diseases of the colon and rectum* [Internet]. 1990 Oct [cited 2016 Oct 21];33(10):851–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2209274>
210. Roncoroni L, Pietra N, Violi V, Sarli L, Choua O, Peracchia A. Delay in the diagnosis and outcome of colorectal cancer: a prospective study. *European journal of surgical oncology : the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology* [Internet]. 1999 Apr [cited 2016 Jun 3];25(2):173–8. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0748798398906229>
211. Acher PL, Al-Mishlab T, Rahman M, Bates T. Iron-deficiency anaemia and delay in the diagnosis of colorectal cancer. *Colorectal disease : the official*

- journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland [Internet]. 2003 Mar [cited 2016 Oct 21];5(2):145–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12780903>
212. Porta M, Fernandez E, Belloc J, Malats N, Gallén M, Alonso J. Emergency admission for cancer: a matter of survival? British journal of cancer [Internet]. 1998 [cited 2016 Oct 21];77(3):477–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9472647>
213. Esteva M, Ramos M, Cabeza E, Llobera J, Ruiz A, Pita S, et al. Factors influencing delay in the diagnosis of colorectal cancer: a study protocol. BMC cancer [Internet]. 2007 [cited 2016 Aug 11];7:86. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17697332>
214. Ruiz-Torrejón A, Ramos-Monserrat M, Llobera-Cánaves J. [Family practice and diagnosis of cancer]. Atencion primaria [Internet]. 2006 Jan [cited 2016 Oct 21];37(1):16–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16545299>
215. Springall RG, Todd IP. General practitioner referral of patients with lower gastrointestinal symptoms. Journal of the Royal Society of Medicine [Internet]. 1988 Feb [cited 2016 Oct 21];81(2):87–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3346862>
216. Hennigan TW, Franks PJ, Hocken DB, Allen-Mersh TG. Rectal examination in general practice. BMJ (Clinical research ed) [Internet]. 1990 Sep 8 [cited 2016 Oct 21];301(6750):478–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2207403>
217. MacArthur C, Smith A. Delay in the diagnosis of colorectal cancer. The Journal of the Royal College of General Practitioners [Internet]. 1983 Mar [cited 2016 Oct 21];33(248):159–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6842437>
218. Shen Y, Huang X. Nonparametric estimation of asymptomatic duration

- from a randomized prospective cancer screening trial. *Biometrics* [Internet]. 2005 Dec [cited 2016 Oct 10];61(4):992–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16401272>
219. Brú A, Albertos S, Luis Subiza J, García-Asenjo JL, Brú I. The universal dynamics of tumor growth. *Biophysical journal* [Internet]. 2003 Nov [cited 2016 Oct 10];85(5):2948–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14581197>
220. McLaughlin JM, Anderson RT, Ferketich AK, Seiber EE, Balkrishnan R, Paskett ED. Effect on survival of longer intervals between confirmed diagnosis and treatment initiation among low-income women with breast cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* [Internet]. 2012 Dec 20 [cited 2016 Oct 10];30(36):4493–500. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23169521>
221. Sun M, Abdollah F, Hansen J, Trinh Q-D, Bianchi M, Tian Z, et al. Is a treatment delay in radical prostatectomy safe in individuals with low-risk prostate cancer? *The journal of sexual medicine* [Internet]. 2012 Nov [cited 2016 Oct 10];9(11):2961–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22672479>
222. Yun YH, Kim YA, Min YH, Park S, Won YJ, Kim DY, et al. The influence of hospital volume and surgical treatment delay on long-term survival after cancer surgery. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO* [Internet]. 2012 Oct [cited 2016 Oct 10];23(10):2731–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22553194>
223. Aragonese FG, Moreno N, Leon P, Fontan EG, Folque E, Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (GCCB-S). Influence of delays on survival in the surgical treatment of bronchogenic carcinoma. *Lung cancer* (Amsterdam,

- Netherlands) [Internet]. 2002 Apr [cited 2016 Oct 10];36(1):59–63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11891034>
224. Eshuis WJ, van der Gaag NA, Rauws EAJ, van Eijck CHJ, Bruno MJ, Kuipers EJ, et al. Therapeutic delay and survival after surgery for cancer of the pancreatic head with or without preoperative biliary drainage. *Annals of surgery* [Internet]. 2010 Nov [cited 2016 Oct 10];252(5):840–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21037440>
225. Iversen LH, Antonsen S, Laurberg S, Lautrup MD. Therapeutic delay reduces survival of rectal cancer but not of colonic cancer. *British Journal of Surgery*. 2009;96(10):1183–9.
226. Langenbach MR, Schmidt J, Neumann J, Zirngibl H. Delay in treatment of colorectal cancer: Multifactorial problem. *World Journal of Surgery*. 2003;27(3):304–8.
227. Ristvedt SL, Birnbaum EH, Dietz DW, Fleshman JW, Kodner IJ, Read TE. Delayed treatment for rectal cancer. *Diseases of the Colon and Rectum*. 2005;48(9):1736–41.
228. Hamilton SR. The adenoma-adenocarcinoma sequence in the large bowel: variations on a theme. *Journal of cellular biochemistry Supplement* [Internet]. 1992 [cited 2016 Oct 10];16G:41–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1335099>
229. Pernet C, Delpierre C, Dejardin O, Grosclaude P, Launay L, Guittet L, et al. Construction of an adaptable European transnational ecological deprivation index: the French version. *Journal of epidemiology and community health* [Internet]. 2012 Nov [cited 2016 Oct 23];66(11):982–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22544918>
230. Moriceau G, Bourmaud A, Tinquaut F, Oriol M, Jacquin J-P, Fournel P, et al. Social inequalities and cancer: can the European deprivation index predict patients' difficulties in health care access? a pilot study [Internet].

- Vol. 7, *Oncotarget*. Impact Journals; 2015 [cited 2016 Jun 3]. p. 1055–65.
Available from:
<http://www.impactjournals.com/oncotarget/index.php?journal=oncotarget&page=article&op=view&path%5B%5D=6274&path%5B%5D=16302>
231. Abu-Helalah MA, Alshraideh HA, Da'na M, Al-Hanaqtah M, Abuseif A, Arqoob K, et al. Delay in Presentation, Diagnosis and Treatment for Colorectal Cancer Patients in Jordan. *Journal of Gastrointestinal Cancer* [Internet]. 2016;47(1):36–46. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1007/s12029-015-9783-3>
232. Arbman G, Nilsson E, Störgren-Fordell V, Sjødahl R. A short diagnostic delay is more important for rectal cancer than for colonic cancer. *The European journal of surgery = Acta chirurgica* [Internet]. 1996 Nov [cited 2016 Oct 21];162(11):899–904. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8956960>
233. Mulcahy HE, O'Donoghue DP. Duration of colorectal cancer symptoms and survival: the effect of confounding clinical and pathological variables. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* [Internet]. 1997 Aug [cited 2016 Oct 21];33(9):1461–7. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9337690>
234. Gonzalez-Hermoso F, Perez-Palma J, Marchena-Gomez J, Lorenzo-Rocha N, Medina-Arana V. Can early diagnosis of symptomatic colorectal cancer improve the prognosis? *World journal of surgery* [Internet]. 2004 Jul [cited 2016 Oct 12];28(7):716–20. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15383871>
235. Esteva M, Ramos M, Cabeza E, Llobera J, Ruiz A, Pita S, et al. Factors influencing delay in the diagnosis of colorectal cancer: a study protocol. *BMC cancer* [Internet]. BioMed Central; 2007 Jan 21 [cited 2016 Jun 2];7(1):86. Available from:
<http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-7-86>

236. Pita Fernández S, Pértega Díaz S, López Calviño B, González Santamaría P, Seoane Pillado T, Arnal Monreal F, et al. Diagnosis delay and follow-up strategies in colorectal cancer. Prognosis implications: a study protocol. *BMC cancer* [Internet]. BioMed Central; 2010 Jan 5 [cited 2016 Jun 2];10(1):528. Available from: <http://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2407-10-528>
237. Macià F, Pumarega J, Gallén M, Porta M. Time from (clinical or certainty) diagnosis to treatment onset in cancer patients: the choice of diagnostic date strongly influences differences in therapeutic delay by tumor site and stage. *Journal of clinical epidemiology* [Internet]. Elsevier; 2013 Aug 1 [cited 2016 Jun 2];66(8):928–39. Available from: <http://www.jclinepi.com/article/S0895435613001212/fulltext>
238. Redondo M, Rodrigo I, Pereda T, Funez R, Acebal M, Perea-Milla E, et al. Prognostic implications of emergency admission and delays in patients with breast cancer. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* [Internet]. 2009 May [cited 2016 Jun 2];17(5):595–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18841396>
239. Amri R, Bordeianou LG, Sylla P, Berger DL. Treatment Delay in Surgically-Treated Colon Cancer: Does It Affect Outcomes? *Annals of surgical oncology* [Internet]. 2014;9–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24849522>
240. Mitchell E, Macdonald S, Campbell NC, Weller D, Macleod U. Influences on pre-hospital delay in the diagnosis of colorectal cancer: A systematic review. *British Journal of Cancer* [Internet]. 2008 Jan 15 [cited 2016 Oct 12];98(1):60–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18059401>
241. Korsgaard M, Pedersen L, Sørensen HT, Laurberg S. Reported symptoms, diagnostic delay and stage of colorectal cancer: a population-based study

- in Denmark. *Colorectal disease : the official journal of the Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* [Internet]. 2006 Oct [cited 2016 Oct 12];8(8):688–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16970580>
242. Langenbach MR, Sauerland S, Kröbel K-W, Zirngibl H. Why so late?!—delay in treatment of colorectal cancer is socially determined. *Langenbecks Arch Surg.* 2010;
 243. Ascunce N, Salas D, Zubizarreta R, Almazán R, Ibáñez J, Ederra M, et al. Cancer screening in Spain. *Annals of Oncology.* 2010;21(SUPPL.3):43–51.
 244. Fernandez E, Porta M, Malats N, Belloc J, Gallén M. Symptom-to-Diagnosis Interval and Survival in Cancers of the Digestive Tract. *Digestive Diseases and Sciences* [Internet]. 2002;47(11):2434–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1023/A:1020535304670>
 245. Mulcahy HE, O'Donoghue DP. Duration of colorectal cancer symptoms and survival: the effect of confounding clinical and pathological variables. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* [Internet]. 1997 Aug [cited 2016 Oct 12];33(9):1461–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9337690>
 246. Singh H, Shu E, Demers A, Bernstein CN, Griffith J, Fradette K. Trends in time to diagnosis of colon cancer and impact on clinical outcomes. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie* [Internet]. 2012;26(12):877–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23248786>
 247. Pruitt SL, Harzke AJ, Davidson NO, Schootman M. Do diagnostic and treatment delays for colorectal cancer increase risk of death? *Cancer causes & control : CCC* [Internet]. 2013 May [cited 2016 Jun 3];24(5):961–77. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3708300&tool=>

pmcentrez&rendertype=abstract

248. Terhaar sive Droste JS, Oort FA, van der Hulst RWM, Coupé VMH, Craanen ME, Meijer GA, et al. Does delay in diagnosing colorectal cancer in symptomatic patients affect tumor stage and survival? A population-based observational study. *BMC Cancer* [Internet]. 2010;10:332. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L50975410%5Cnhttp://www.biomedcentral.com/1471-2407/10/332%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1186/1471-2407-10-323%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=14712407&id=doi:10.1186%2F1471->
249. Jullumstrø E, Lydersen S, Møller B, Dahl O, Edna T-H. Duration of symptoms, stage at diagnosis and relative survival in colon and rectal cancer. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)* [Internet]. 2009 Sep [cited 2016 Oct 12];45(13):2383–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19356923>
250. Pita-Fernández S, González-Sáez L, López-Calviño B, Seoane-Pillado T, Rodríguez-Camacho E, Pazos-Sierra A, et al. Effect of diagnostic delay on survival in patients with colorectal cancer: a retrospective cohort study. *BMC Cancer*. 2016;16.
251. Brenner H, Francisci S, de Angelis R, Marcos-Gragera R, Verdecchia A, Gatta G, et al. Long-term survival expectations of cancer patients in Europe in 2000-2002. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)* [Internet]. 2009 Apr [cited 2016 Oct 19];45(6):1028–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19091549>
252. Outcomes of cancer treatment for technology assessment and cancer treatment guidelines. American Society of Clinical Oncology. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* [Internet]. 1996 Feb [cited 2016 Oct 19];14(2):671–9. Available

from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8636786>

253. Montazeri A. Quality of life data as prognostic indicators of survival in cancer patients: an overview of the literature from 1982 to 2008. *Health and quality of life outcomes* [Internet]. 2009 Dec 23 [cited 2016 Oct 19];7:102. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20030832>
254. Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B, Bullinger M, Cull A, Duez NJ, et al. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *Journal of the National Cancer Institute* [Internet]. 1993 Mar 3 [cited 2016 Aug 12];85(5):365–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8433390>
255. Whistance RN, Conroy T, Chie W, Costantini A, Sezer O, Koller M, et al. Clinical and psychometric validation of the EORTC QLQ-CR29 questionnaire module to assess health-related quality of life in patients with colorectal cancer. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)* [Internet]. 2009 Nov [cited 2016 Aug 13];45(17):3017–26. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19765978>
256. Ward WL, Hahn EA, Mo F, Hernandez L, Tulskey DS, Cella D. Reliability and validity of the Functional Assessment of Cancer Therapy-Colorectal (FACT-C) quality of life instrument. *Quality of life research: an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation* [Internet]. 1999 May [cited 2016 Oct 20];8(3):181–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10472150>
257. Korsgaard M, Pedersen L, Sørensen HT, Laurberg S. Delay of treatment is associated with advanced stage of rectal cancer but not of colon cancer. *Cancer detection and prevention* [Internet]. 2006 Jan [cited 2016 Jun 2];30(4):341–6. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0361090X06001000>
258. Korsgaard M, Pedersen L, Laurberg S. Delay of diagnosis and treatment

- of colorectal cancer--a population-based Danish study. *Cancer detection and prevention* [Internet]. 2008 [cited 2016 Sep 10];32(1):45–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18406067>
259. Pérez G, Porta M, Borrell C, Casamitjana M, Bonfill X, Bolibar I, et al. Interval from diagnosis to treatment onset for six major cancers in Catalonia, Spain. *Cancer detection and prevention* [Internet]. 2008 Jan [cited 2016 Jun 2];32(3):267–75. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0361090X0800069X>
260. Van Hout AM, de Wit NJ, Rutten FH, Peeters PH. Determinants of patient's and doctor's delay in diagnosis and treatment of colorectal cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2011;23:1056–63.
261. Esteva M, Leiva A, Ramos M, Pita-Fernández S, González-Luján L, Casamitjana M, et al. Factors related with symptom duration until diagnosis and treatment of symptomatic colorectal cancer. *BMC cancer* [Internet]. 2013;13:87. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3598975&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
262. Murchie P, Raja EA, Brewster DH, Campbell NC, Ritchie LD, Robertson R, et al. Time from first presentation in primary care to treatment of symptomatic colorectal cancer: effect on disease stage and survival. *British journal of cancer* [Internet]. 2014 Jul 29 [cited 2016 Jun 3];111(3):461–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4119995&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
263. Quintana JM, Gonzalez N, Anton-Ladislao A, Redondo M, Bare M, Fernandez de Larrea N, et al. Colorectal cancer health services research study protocol: the CCR-CARESS observational prospective cohort project. *BMC cancer* [Internet]. BioMed Central; 2016 [cited 2016 Aug 7];16:435. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27391216>

264. Romero Gómez M. Proceso asistencial integrado. Cáncer colorrectal. 2ª Ed. Sevilla; 2011.
265. Guzmán Laura KP, Bolívar Ribas I, Alepuz MT, González D, Martín M. Impact on patient care time and tumor stage of a program for fast diagnostic and treatment of colorectal cancer. *Revista española de enfermedades digestivas: organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva* [Internet]. 2011 Jan [cited 2016 Nov 12];103(1):13–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21341932>
266. Bilimoria KY, Ko CY, Tomlinson JS, Stewart AK, Talamonti MS, Hynes DL, et al. Wait Times for Cancer Surgery in the United States. *Annals of Surgery* [Internet]. 2011 Apr [cited 2016 Nov 12];253(4):779–85. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00000658-201104000-00021>
267. Clinical practice guidelines for the use of tumor markers in breast and colorectal cancer. Adopted on May 17, 1996 by the American Society of Clinical Oncology. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* [Internet]. 1996 Oct [cited 2016 Nov 15];14(10):2843–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8874347>
268. Molina Villaverde R, Navarro Expósito F, López González JL, Álvarez-Mon Soto M. Cáncer colorrectal. *Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2009;10(26):1730–6.
269. Bleicher RJ, Ruth K, Sigurdson ER, Beck JR, Ross E, Wong Y-N, et al. Time to Surgery and Breast Cancer Survival in the United States. *JAMA Oncology* [Internet]. 2016 Mar 1 [cited 2016 Nov 15];2(3):330. Available from: <http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2015.4508>

270. Glimelius B, Tiret E, Cervantes A, Arnold D. Rectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2013;24(SUPPL.6).
271. Curless R, French J, Williams G V, James OF. Comparison of gastrointestinal symptoms in colorectal carcinoma patients and community controls with respect to age. *Gut* [Internet]. 1994 Sep [cited 2016 Jun 2];35(9):1267–70. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1375705&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
272. Kim IY, Kim BR, Kim YW. Factors affecting use and delay (8 Weeks) of adjuvant chemotherapy after colorectal cancer surgery and the impact of chemotherapy-use and delay on oncologic outcomes. *PLoS ONE*. 2015;10(9):1–12.
273. Myrdal G, Lambe M, Hillerdal G, Lamberg K, Agustsson T, Ståhle E. Effect of delays on prognosis in patients with non-small cell lung cancer. *Thorax* [Internet]. 2004 Jan [cited 2016 Jun 3];59(1):45–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1758865&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
274. Smith G, Carey FA, Beattie J, Wilkie MJ V, Lightfoot TJ, Coxhead J, et al. Mutations in APC, Kirsten-ras, and p53--alternative genetic pathways to colorectal cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [Internet]. 2002 Jul 9 [cited 2016 May 19];99(14):9433–8. Available from: <http://www.pnas.org/content/99/14/9433>
275. Richards M, Westcombe A, Love S, Littlejohns P, Ramirez A. Influence of delay on survival in patients with breast cancer: a systematic review. *The Lancet* [Internet]. 1999 Apr [cited 2016 Jun 3];353(9159):1119–26. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673699021431>

276. Crawford SC, Davis JA, Siddiqui NA, de Caestecker L, Gillis CR, Hole D, et al. The waiting time paradox: population based retrospective study of treatment delay and survival of women with endometrial cancer in Scotland. *BMJ (Clinical research ed)* [Internet]. BMJ Group; 2002 Jul 27 [cited 2016 Jun 3];325(7357):196. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC117451/>
277. Symonds P, Bolger B, Hole D, Mao JH, Cooke T. Advanced-stage cervix cancer: rapid tumour growth rather than late diagnosis. *British journal of cancer* [Internet]. 2000 Sep [cited 2016 Jun 3];83(5):566–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2363515&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
278. Frederiksen BL, Osler M, Harling H, Jørgensen T. Social inequalities in stage at diagnosis of rectal but not in colonic cancer: a nationwide study. *British journal of cancer*. 2008;98(3):668–73.
279. Cheung WY, Neville BA, Earle CC. Etiology of Delays in the Initiation of Adjuvant Chemotherapy and Their Impact on Outcomes for Stage II and III Rectal Cancer. *Diseases of the Colon & Rectum* [Internet]. 2009 Jun [cited 2016 Nov 15];52(6):1054–64. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00003453-200906000-00003>
280. Hershman D, Hall MJ, Wang X, Jacobson JS, McBride R, Grann VR, et al. Timing of adjuvant chemotherapy initiation after surgery for stage III colon cancer. *Cancer* [Internet]. 2006 Dec 1 [cited 2016 Nov 15];107(11):2581–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.22316>
281. Macleod U, Mitchell ED, Burgess C, Macdonald S, Ramirez AJ. Risk factors for delayed presentation and referral of symptomatic cancer: evidence for common cancers. *British Journal of Cancer* [Internet]. 2009 Dec 3 [cited 2016 Nov 15];101:S92–101. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1038/sj.bjc.6605398>

282. Mosher CE, Winger JG, Hanna N, Jalal SI, Fakiris AJ, Einhorn LH, et al. Barriers to mental health service use and preferences for addressing emotional concerns among lung cancer patients. *Psycho-Oncology* [Internet]. 2014 Jul [cited 2016 Nov 15];23(7):812–9. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/pon.3488>