



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

**Programa de Doctorado de BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL Y
NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD**

Facultad de Medicina

Universidad de Málaga

TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO DE LA SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO DE LOS PACIENTES TRATADOS CON
PRÓTESIS PUENTE A LA CIRUGÍA VERSUS CIRUGÍA URGENTE EN LA OBSTRUCCIÓN
MALIGNA DE COLON IZQUIERDO**

Carmen Lara Romero

Abril, 2021

Director:

Guillermo Alcaín Martínez

Tutor/a

Raul Andrade Bellido



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Carmen Lara Romero

 <https://orcid.org/0000-0002-2502-2527>

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



DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

D./Dña CARMEN LARA ROMERO

Estudiante del programa de doctorado BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD de la Universidad de Málaga, autor/a de la tesis, presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada: ESTUDIO DE LA SUPERVIVENCIA A LARGO PLAZO DE LOS PACIENTES TRATADOS CON PRÓTESIS PUENTE A LA CIRUGÍA VERSUS CIRUGÍA URGENTE EN LA OBSTRUCCIÓN MALIGNA DE COLON IZQUIERDO

Realizada bajo la tutorización de RAÚL J. ANDRADE BELLIDO y dirección de GUILLERMO ALCAÍN MARTÍNEZ (si tuviera varios directores deberá hacer constar el nombre de todos)

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo.

Igualmente asumo, ante a la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a 5 de MAYO de 2021

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer a mi mentor y director de esta tesis, Guillermo Alcaín, con el que he tenido la suerte de compartir mis años de formación y compartir alguna que otra discusión con los compañeros de cirugía sobre el tema que este trabajo aborda, que me motivaron a comenzar a recoger datos hasta aquél día que me dijo que ese esfuerzo que estaba haciendo podría convertirse en el tema de mi tesis. Gracias Guillermo por ser un ejemplo a seguir durante estos años, y por tu tiempo, tu asesoramiento y tus buenos consejos mientras realizaba este trabajo. Sería un orgullo trabajar contigo si mis circunstancias personales no me hubieran alejado un poco de Málaga, aunque ya sabes que Málaga y Cádiz están conectadas por ese hilo invisible que une La Caleta con Teatinos. Ahora soy yo la que le dice a mis residentes “Camarón que se duerme, se lo lleva la corriente”

Mención especial también a mi tutor, Raúl Andrade, el capitán de ese gran barco que es el clínico de Málaga. Consigues que el barco siempre siga en pie aunque haya tormenta. Sabes el profundo respeto que te tengo y que me siento muy orgullosa de haberme formado en el clínico de Málaga y haber sido parte de tu equipo.

Gracias a todos mis compañeros y compañeras del Hospital Virgen de la Victoria (“el clínico”) de Málaga, que como yo digo: siempre será “mi cuna”. Me habéis aportado cuatro de los mejores años de mi vida, y aunque podría nombraros uno por uno, eso ya lo hice el día de mi despedida de fin de residencia (con poema incluido). Siguiendo con el símil del barco...sois los mejores tripulantes, y aún a veces me dan ganas de volver a vuestro puerto.

Mi paso por el Hospital Virgen Macarena de Sevilla también me permitió conocer a grandes profesionales y compañeros, que ahora forman parte de este trabajo al permitirme recoger sus datos. Las tardes de verano de recogida de datos en el hospital a veces incluso se preferían a salir a la calle los días en que el calor encendía las aceras.

Muchísimas gracias al Doctor Ángel Vilches, catedrático de Bioestadística y Epidemiología de la Universidad de Sevilla, a quien tuve la suerte de conocer y que de forma altruista me ayudó con el estudio estadístico. Gracias Ángel por tu paciencia, tan necesaria para comprender el (a veces) oscuro mundo de la estadística. Siempre recordaré con cariño esos viernes por la tarde comiendo roscos para recargar fuerzas cuando a las neuronas les costaba entender tanto número.

Agradecer a todos los compañeros tanto endoscopistas como cirujanos y cirujanas del Hospital Virgen de la Victoria y del Hospital Virgen Macarena, que permitieron que los pacientes de este estudio pudieran tener una oportunidad, mi agradecimiento se queda en nada si se compara con el que pudieron sentir ellos mismos. Y, por supuesto, gracias a los pacientes, que son al fin y al cabo el motor de la investigación.

Finalmente, gracias a mi familia, mis padres Javier y Carmen y mi hermano Javi, por su infinita paciencia conmigo desde siempre, por apoyarme y animarme cuando he tenido que nadar a contracorriente. A veces las olas han venido más grandes de lo que esperaba, pero gracias a vosotros siempre he conseguido salir de ese remolino de espuma. Gracias por estar ahí en cada pasito de mi carrera profesional.

ÍNDICE

1.INTRODUCCIÓN	1
1.1.Epidemiología del cáncer colorrectal	1
1.1.1 Distribución geográfica	1
1.1.2. Distribución por edad y sexo.....	3
1.1.3. Distribución anatómica.....	4
1.1.4. Epidemiología en España del cáncer colorrectal.....	4
1.1.4.1. Incidencia del cáncer colorrectal en España	
1.1.4.2. Mortalidad del cáncer colorrectal en España	5
1.2.Pronóstico del Cáncer Colorrectal	7
1.3.Factores de riesgo	7
1.3.1. Síndromes hereditarios.....	7
1.3.2. Historia personal o familiar de cáncer colorrectal.....	8
1.3.3. Enfermedad inflamatoria intestinal.....	9
1.3.4. Otros factores de riesgo que justifican el cribado no poblacional.....	11
1.3.5. Factores que no justifican indicaciones de cribado no poblacional	12
1.4. Factores protectores	14
1.4.1. Actividad física	14
1.4.2. Dieta.....	14
1.4.3. Fibra.....	14
1.4.4. Otros	15
1.5. Patogénesis molecular.....	16
1.5.1. Secuencia adenoma-carcinoma	17
1.5.2. Vía serrada	17
1.5.3.Sistema de reparación de errores o mismatch repair (MMR) e inestabilidad de microsatélites (IMS)	18
1.6. Marcadores moleculares de predicción y pronóstico.....	18
1.6.1. Inestabilidad de microsatélites.....	18
1.6.2. Infiltración por células del sistema inmune	19
1.6.3. KRAS y otras mutaciones como marcadores pronósticos.....	19
1.7. Presentación clínica.....	20
1.7.1. Presentación clínica en forma de obstrucción intestinal	22
1.7.2. Presentaciones inusuales	23
1.8.Diagnóstico	24
1.8.1. Colonoscopia	24

1.8.2. Colonoscopia virtual o coloTAC	25
1.8.3. Cápsula endoscópica.....	26
1.8.4. Pruebas de laboratorio.....	26
1.9.Diagnóstico diferencial	27
1.10. Estadiaje	29
1.10.1. Clasificación TNM	29
1.10.2. Estadiaje clínico inicial	33
1.10.2.1. Tomografía Axial Computerizada(TAC).....	33
1.10.2.2. Resonancia Magnética Nuclear(RMN)	35
1.10.2.3. Tomografía por emisión de positrones(PET).....	35
1.10.3. Estadiaje locorregional del cáncer de recto	36
1.11. Tratamiento.....	36
1.11.1. Papel de los equipos multidisciplinares.....	36
1.11.2. Tratamiento endoscópico del CCR en estadios tempranos.....	37
1.11.3. Cirugía	37
1.11.4. Terapia neoadyuvante del cáncer colorrectal.....	39
1.11.4.1. Radioterapia neoadyuvante en el cáncer de recto	39
1.11.4.2. Quimioterapia neoadyuvante en el cáncer colorrectal.....	40
1.11.5. Terapia adyuvante en el cáncer colorrectal	40
1.11.6.Biológicos, inmunoterapia y futuras direcciones	41
1.11.7. Tratamiento de la obstrucción maligna de colon izquierdo	43
1.11.7.1. Cirugía urgente en la obstrucción maligna de colon izquierdo	43
1.11.7.2. Prótesis endoscópicas metálicas autoexpandibles(PEMA)	44
1.11.7.2.1. Complicaciones de las PEMA.....	46
1.11.7.2.2. PEMA como puente a la cirugía	48
1.11.7.2.3. PEMA como tratamiento paliativo.....	49
1.11.7.2.4. PEMA y quimioterapia	50
2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	52
3. OBJETIVOS	53
4. PACIENTES Y MÉTODO	54
4.1.Tipo de estudio	54
4.2.Población y ámbito de estudio	54
4.3.Criterios de inclusión y exclusión.....	54
4.4. Seguimiento de la población de estudio	55

4.5. Aspectos técnicos	55
4.5.1. Técnica de colocación de prótesis endoscópica metálica autoexpandible.....	55
4.5.2. Cirugía urgente	56
4.6. Variables de estudio	56
4.6.1. Variables clínicopatológicas.....	56
4.6.2. Variables relacionadas con el intervencionismo	57
4.6.3. Variables oncológicas de recurrencia y mortalidad	58
4.6.4. Tipo de supervivencias analizadas	58
4.7. Estudio estadístico.....	59
4.8. Consideraciones éticas y legales.....	60
5.RESULTADOS	61
5.1.Diseño y descripción del estudio	61
5.2. Análisis descriptivo	65
5.2.1. Análisis comparativo de los datos clínicopatológicos	65
5.2.2. Análisis comparativo de los datos perioperatorios.....	67
5.2.3. Análisis comparativo de los datos de recurrencia y mortalidad	68
5.3. Análisis de supervivencia.....	70
5.3.1. Supervivencia global	70
5.3.1.1. Supervivencia global según el estadio de la AJCC	71
5.3.1.2. Análisis univariante de los factores asociados con la supervivencia global	73
5.3.1.3. Análisis multivariante	74
5.3.2. Supervivencia libre de recurrencia.....	74
5.3.2.1. Supervivencia libre de recurrencia según estadio de la AJCC.....	75
5.3.2.2. Análisis univariante de los factores de riesgo relacionados con la supervivencia libre de recurrencia	77
5.3.2.3. Análisis multivariante de los factores de riesgo relacionados con la supervivencia libre de recurrencia	79
5.3.3. Supervivencia específica por cáncer	79
5.3.3.1. Supervivencia cáncer-específica según estadios de la AJCC.....	80
5.3.3.2. Análisis univariante de los factores de riesgo relacionados con la supervivencia específica por cáncer.....	82

5.3.3.3. Análisis multivariante de los factores de riesgo relacionados con la supervivencia específica por cáncer.....	84
6.DISCUSIÓN	85
7.CONCLUSIONES	96
8.PRODUCCIÓN CIENTÍFICA	97
9.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	99

ABREVIATURAS

AECC: Asociación Española Contra el Cáncer

AINE: antiinflamatorio no esteroideo

AJCC: American Joint Commiitte on Cancer

ASCO: American Society of Clinical Oncology

CCR: cáncer colorrectal

CEA: antígeno carcinoembrionario

CU: cirugía urgente

DM: diabetes mellitus

EGFR: Epidermal Growth Factor Receptor

ESGE: European Society of Gastrointestinal Endoscopy

HER: Human Epidermal Growth Factor

HDI: Human Developing Index

HR: hazzard ratio

IMS: inestabilidad de microsatélites

NIH: National Institute of Health

NICE: National Institute for Health and Care Excellence

OMS: Organización Mundial de la Salud

PAF: poliposis adenomatosa familiar

PAM: poliposis asociada al gen MUTHY

PEMA: prótesis endoscópica metálica autoexpandible

PEPC: prótesis endoscópica puente a la cirugía

PET: tomografía por emisión de positrones

RR: riesgo relativo

RMN: resonancia magnética nuclear

TAC: tomografía axial computerizada

MMR: mismatch repair

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Mapa de la incidencia de CCR por países ajustada por edad por 100.000 habitantes.

Figura 2. Mapa de la mortalidad por CCR por países ajustada por edad por 100.000 habitantes.

Figura 3. Gráfico de la incidencia de CCR por comunidades autónomas en España en el año 2017.

Figura 4. Gráfico de la mortalidad por CCR por comunidades autónomas en España en el año 2017.

Figura 5. Tipo de prótesis metálicas autoexpandibles según casa comercial.

Figura 6. Diagrama con el diseño del estudio y datos perioperatorios.

Figura 7. Curva Kaplan-Meier de la supervivencia global

Figura 7. Curva Kaplan-Meier de la supervivencia global para los pacientes en estadio I de la AJCC.

Figura 8. Curva Kaplan-Meier de la supervivencia global para los pacientes en estadio II de la AJCC.

Figura 9. Curva Kaplan-Meier de la supervivencia global para los pacientes en estadio III de la AJCC.

Figura 10. Curva Kaplan-Meier de la supervivencia libre de recurrencia.

Figura 11. Curva Kaplan-Meier de la supervivencia libre de recurrencia para los pacientes en estadio I de la AJCC.

Figura 12. Curva Kaplan-Meier de la supervivencia libre de recurrencia para los pacientes en estadio II de la AJCC.

Figura 13. Curva Kaplan-Meier de la supervivencia libre de recurrencia para los pacientes en estadio III de la AJCC.

Figura 14. Curva Kaplan-Meier de la supervivencia específica por cáncer.

Figura 15. Curva Kaplan-Meier de la supervivencia específica por cáncer para los pacientes en estadio I de la AJCC.

Figura 16. Curva Kaplan-Meier de la supervivencia específica por cáncer para los pacientes en estadio II de la AJCC.

Figura 17. Curva Kaplan-Meier de la supervivencia específica por cáncer para los pacientes en estadio III de la AJCC.

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Factores de riesgo y factores protectores del CCR.

Tabla 2. Síntomas y signos que se asocian a un mayor riesgo de CCR.

Tabla 3. Diagnóstico diferencial del CCR.

Tabla 4. Sistema TNM de la American Joint Committee on Cancer(8ª edición, 2017).

Tabla 5. Comparación entre hospitales de las principales variables analizadas.

Tabla 6. Análisis comparativo de las características clínicopatológicas entre grupos.

Tabla 7. Análisis comparativo de los datos perioperatorios.

Tabla 8. Análisis comparativo de los datos de recurrencia y tasas de mortalidad.

Tabla 9. Análisis univariante de las variables relacionadas con la supervivencia global.

Tabla 10. Análisis multivariante de las variables relacionadas con la supervivencia global.

Tabla 11. Análisis univariante de las variables relacionadas con la supervivencia libre de recurrencia.

Tabla 12. Análisis multivariante de las variables relacionadas con la supervivencia libre de recurrencia.

Tabla 13. Análisis univariante de las variables relacionadas con la supervivencia específica por cancer.

Tabla 14. Análisis multivariante de las variables relacionadas con la supervivencia específica por cancer.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Epidemiología del cáncer colorrectal.

La incidencia y mortalidad del cáncer colorrectal (CCR) varían de forma importante alrededor del mundo. De forma global, el CCR es el tercer tumor más frecuentemente diagnosticado en hombres y el segundo en mujeres, con 1.8 millones de nuevos casos y casi unas 861000 muertes en 2018 según la base de datos GLOBOCAN de la Organización Mundial de la Salud. ¹

1.1.1. Distribución geográfica del cáncer colorrectal

Evaluando los patrones de incidencia y mortalidad,² se identifican 3 patrones distintos relacionados con el nivel de desarrollo de las zonas geográficas: 1) incremento actual tanto de la incidencia como de la mortalidad (países Bálticos, Rusia, China y Brasil); 2) incremento actual de la incidencia pero disminución de la mortalidad (Canadá, Reino Unido, Dinamarca y Singapur); y 3) disminución tanto de la incidencia como de la mortalidad (Estados Unidos, Japón, Francia).

La incidencia de cáncer colorrectal es tres veces mayor en países desarrollados que en países en vías de desarrollo, siendo menor la variabilidad en tasa de mortalidad.¹ En la figura 1 se muestra el mapa de tasas de incidencia de CCR estimadas estandarizadas por edad en 2018, para ambos sexos y todas las edades. En la figura 2 se muestra el mapa de tasas de mortalidad por CCR estimadas estandarizadas por edad en 2018, para ambos sexos y todas las edades de acuerdo a la base de datos GLOBOCCAN. ¹

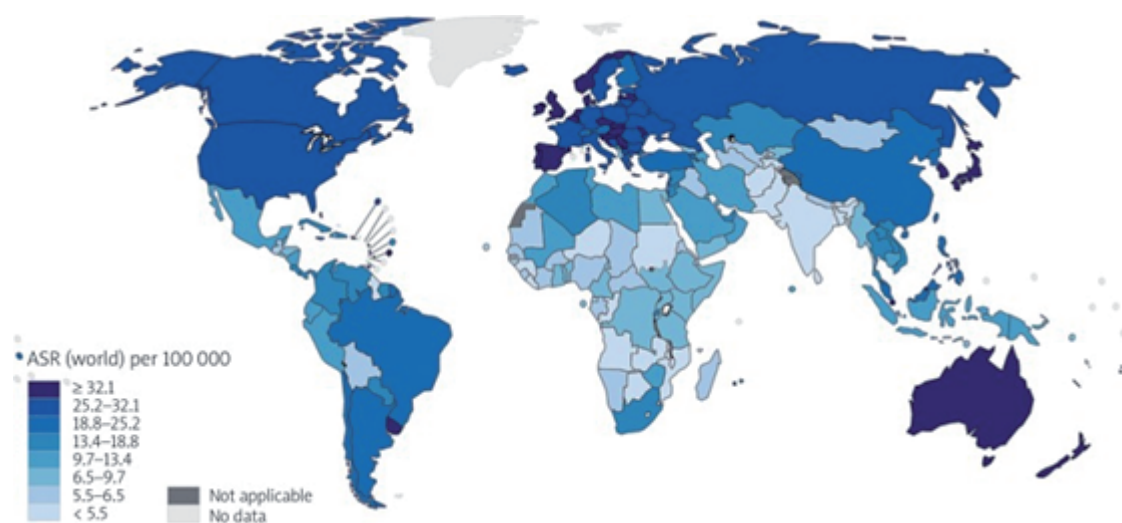


Figura 1. Mapa de la incidencia por países ajustada por edad por 100.000 habitantes.

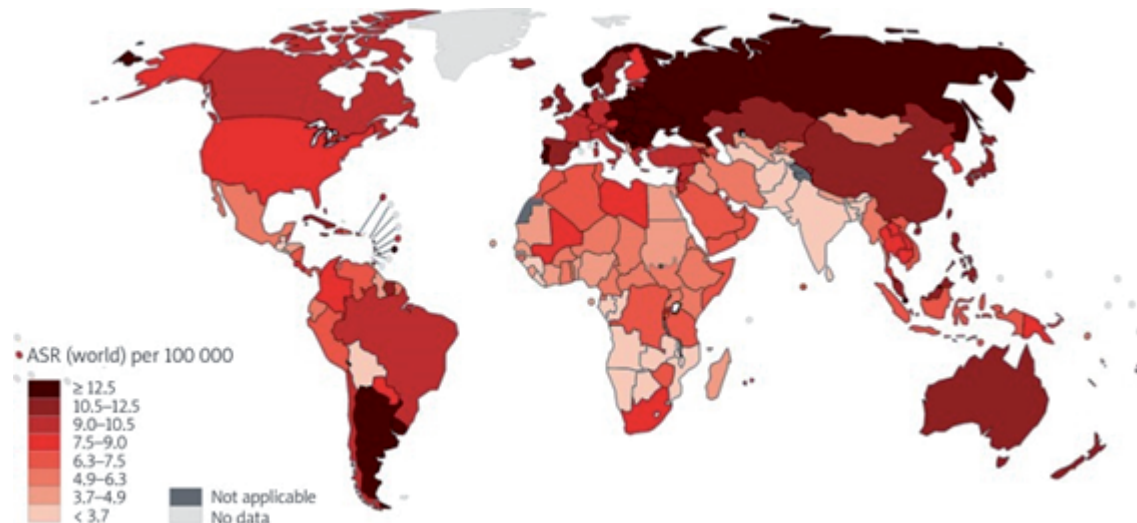


Figura 2. Mapa de la mortalidad por países ajustada por edad por 100.000 habitantes.

Debido a esta variabilidad geográfica puede considerarse un marcador de desarrollo socioeconómico y, en países en transición de desarrollo, la

incidencia tiende a aumentar de forma uniforme a la vez que aumenta el HDI (Human Developing Index).^{3,4}

Mientras que en países con un alto HDI la tasa de incidencia estandarizada por edad en los hombres es de 30.1/100.000, es del 8.4 en países con un bajo HDI; en mujeres serían del 20.9 y del 5.9, respectivamente.¹

El incremento de incidencia apunta a una influencia de los patrones dietéticos, la obesidad y factores de estilo de vida, mientras que la disminución de la mortalidad observada en países más desarrollados refleja las mejoras en la supervivencia gracias al desarrollo de mejores prácticas en el tratamiento del cáncer y a las estrategias de cribado.

1.1.2. Distribución por edad y sexo del cáncer colorrectal.

El CCR es más incidente en hombres que en mujeres. La tasa de incidencia por 100.000 habitantes y año estandarizada por edad (global) en hombres es de 23.6, y en mujeres de 16.3.¹

La incidencia es baja en pacientes con menos de 50 años pero aumenta con la edad, siendo la media de edad al diagnóstico de 70 años en países desarrollados.

Algunos registros ponen de manifiesto un aumento de la incidencia en los últimos años de CCR incluso en adultos de entre 20 y 39 años, aunque la incidencia absoluta en esta franja de edad sigue siendo menor que en adultos de 50 o más años.^{5,6} Este aumento de incidencia es sobre todo por cáncer de colon izquierdo y recto.⁷

Alrededor del 86% de aquellos diagnosticados con CCR por debajo de los 50 son sintomáticos, y el diagnóstico se realiza en estadios más avanzados, sugiriendo ésto un aumento real de la incidencia y no un cambio en la edad debido a la detección precoz.^{8,9} Los motivos de esta tendencia no se conocen aunque existen datos que lo relacionan con los hábitos de vida y el sedentarismo.¹⁰

Hasta la fecha, la mayoría de las guías no han recomendado un cribado en pacientes menores de 50 años a menos que tengan historia familiar de cáncer de colon o síndrome predisponente.^{11,12} Sin embargo, en 2018 la Sociedad Americana de Endoscopia emitió recomendación de iniciar el cribado de los pacientes con riesgo medio a los 45 años.¹³

1.1.3. Distribución anatómica del cáncer colorrectal

Se ha venido observando un cambio gradual y progresivo en la distribución anatómica del CCR hacia un aumento de la incidencia de cáncer de colon derecho o proximal.^{14–16} Este cambio puede ser, en parte, debido a las mejoras en el diagnóstico y tratamiento y un aumento del cribado con resección de pólipos en colon distal. Además, la colonoscopia es más efectiva en prevenir los CCR de colon izquierdo que los de colon derecho, lo cual también ha podido contribuir al cambio de distribución. La biología del tumor también difiere en función de la localización: los adenomas serrados que son más aplanados y difíciles de ver son más comunes en el colon derecho. Estos adenomas parecen tener un desarrollo diferente a la vía clásica (secuencia adenoma-carcinoma).

1.1.4. Epidemiología del cáncer colorrectal en España

En España, el cáncer colorrectal es el más frecuentemente diagnosticado en la población (15% del total – 34 331 casos detectados en el 2017), seguido por cáncer de próstata (13%), pulmón (12%) y mama (11%).¹⁷

1.1.4.1. Incidencia del cáncer colorrectal en España

En hombres, el cáncer colorrectal es el segundo más frecuentemente diagnosticado después del cáncer de próstata. En tercer lugar se sitúa el cáncer de pulmón y en cuarto el de vejiga. En mujeres, el cáncer de mama es el más frecuentemente diagnosticado. En segundo lugar se sitúa el cáncer colorrectal seguido del cáncer de útero y del cáncer de pulmón.

En la figura 3 se muestra la incidencia de CCR en cifras absolutas por

comunidades autónomas en España en el año 2017 en la población de entre 50 y 69 años, según los datos del Observatorio del Cáncer de la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC).¹⁷

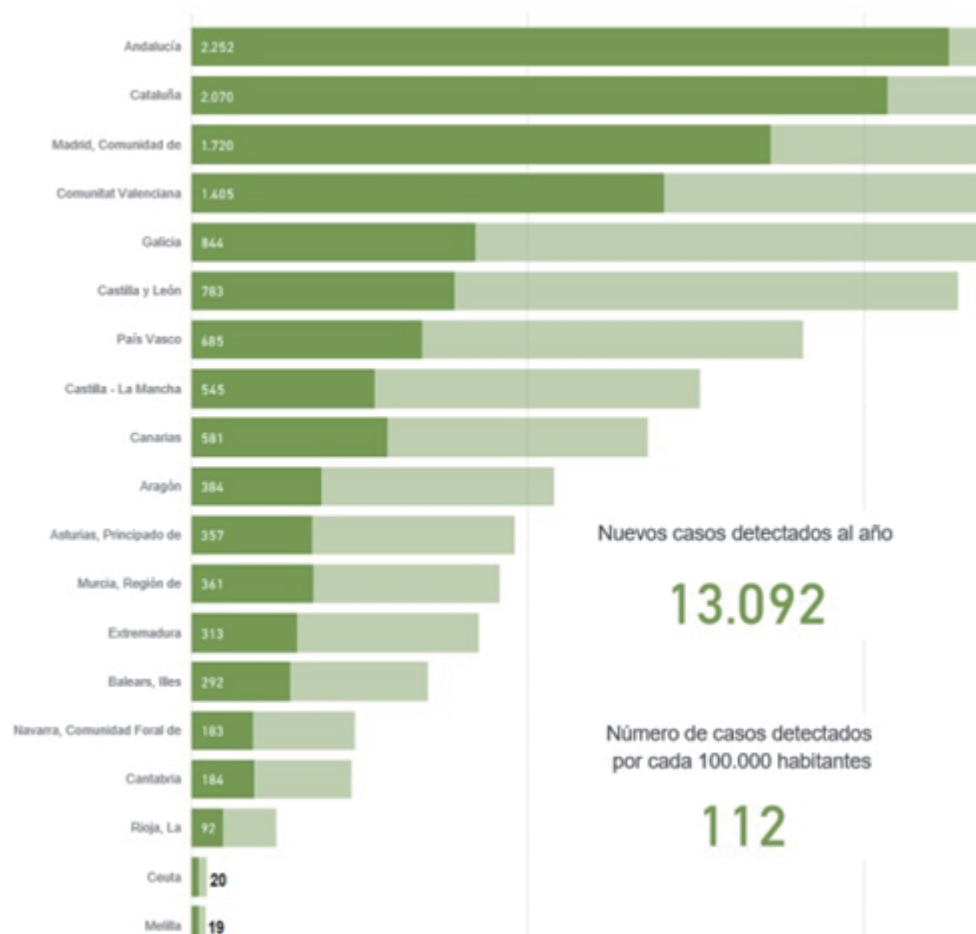


Figura 3. Gráfico de la incidencia de CCR por comunidades autónomas en España en el año 2017.

1.1.4.2. Mortalidad del cáncer colorrectal en España

El tipo de cáncer con mayor mortalidad en ambos sexos es el cáncer de pulmón, que genera 22.457 defunciones al año según los datos del observatorio Observatorio del Cáncer de la Asociación Española Contra el Cáncer (AECC).¹⁷ El segundo es el cáncer colorrectal con 15.923 defunciones al año y el tercero el de páncreas, con casi 7.000 defunciones. En hombres, el cáncer colorrectal se sitúa en segundo lugar de mortalidad, por detrás del cáncer de pulmón. En mujeres, el cáncer colorrectal se sitúa también en segundo lugar por detrás del cáncer de

mama. En el gráfico (figura 4) se muestran las cifras de defunciones por CCR en España en el año 2017 en la población entre 50 y 69 años.

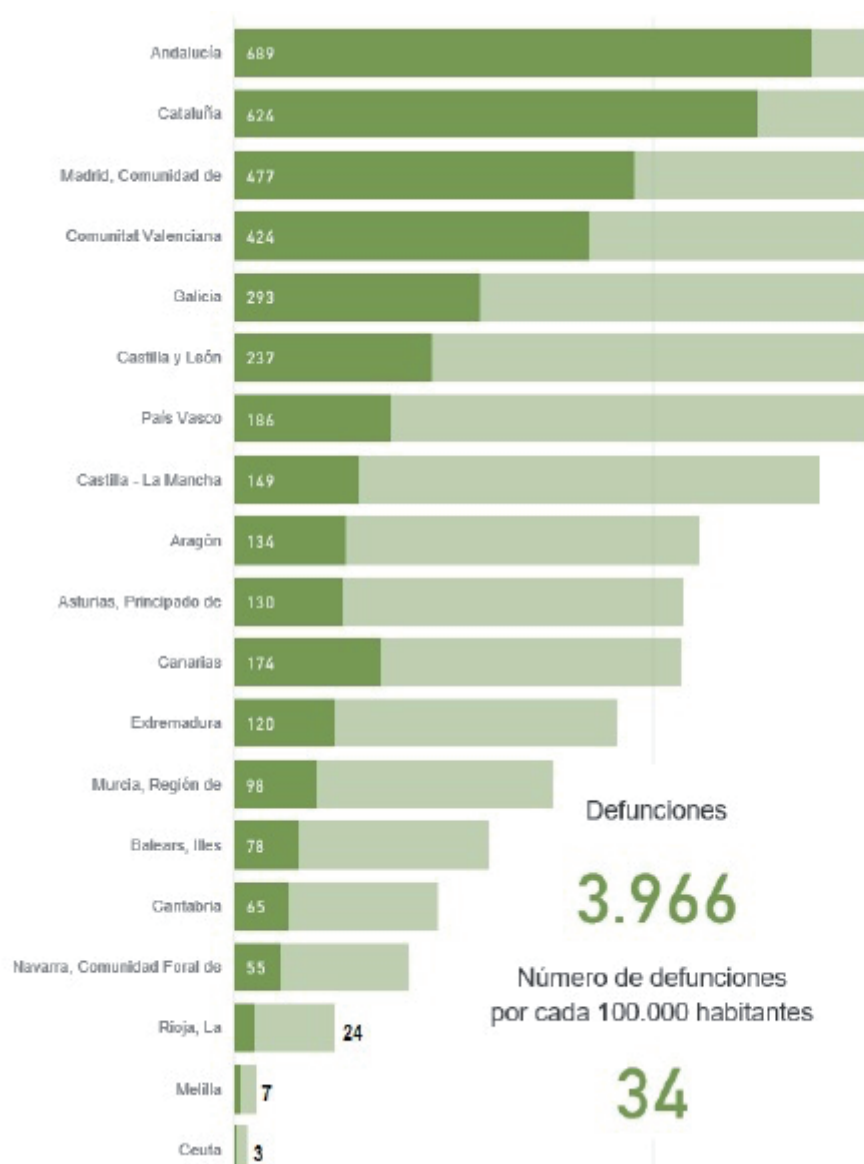


Figura 4. Gráfico de mortalidad por CCR por comunidades autónomas en España en el año 2017.

1.2. Pronóstico del cáncer colorrectal.

El pronóstico de los pacientes con CCR ha ido mejorando de forma lenta pero constante durante las pasadas décadas en muchos países. La supervivencia relativa a 5 años ha alcanzado hasta el 65% en países con altos ingresos como Australia, Canada, EEUU y varios países Europeos, pero persiste en menos del 50% en países de renta baja.^{18,19}

La supervivencia relativa disminuye con la edad, y en edades más tempranas es ligeramente superior en mujeres que en hombres. El estadio de la enfermedad al diagnóstico es el factor pronóstico más importante, siendo la supervivencia a los 5 años del 90% en pacientes en estadio localizado (hasta estadio I-IIA), 69% con afectación locorregional y 11.7% en paciente con cáncer diseminado.¹⁸

1.3. Factores de riesgo.

Los factores de riesgo se pueden clasificar en función de si suponen o no una variable suficiente como para justificar recomendaciones de cribado no poblacional.

Entre los que sí justifican las recomendaciones de cribado encontramos los síndromes hereditarios, la historia familiar de CCR/pólipos adenomatosos o los pacientes con Enfermedad Inflamatoria Intestinal.

1.3.1. Síndromes hereditarios

La Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) y el Síndrome de Lynch son los síndromes hereditarios más conocidos, pero incluso juntos sólo suponen aproximadamente el 5% de todos los CCR.^{20,21}

La poliposis adenomatosa familiar y sus variantes (Sd de Gardner, Síndrome de Turcot y la PAF atenuada) suponen menos del 1% de todos los CCR.

En la *PAF clásica* aparecen numerosos pólipos adenomatosos en la infancia y el CCR se produce en torno a los 45 años en el 90% de los casos. La PAF

se produce por una mutación de la línea germinal del gen APC (Adenomatous polyposis coli).

La *Poliposis asociada al gen MUTYH (PAM)* es un síndrome autosómico recesivo debido a una mutación del gen reparador mutY homolog (MUTYH). Esta mutación del gen MUTYH puede terminar produciendo mutaciones en el gen APC. Su fenotipo es variable y puede presentarse como una poliposis con menos de 500 adenomas.

El *síndrome de Lynch o Sd de Cáncer de colon hereditario no polipósico* es un síndrome autosómico dominante algo más frecuente que la PAF, componiendo el 3% de todos los adenocarcinomas de colon aproximadamente. El Sd de Lynch debe sospecharse ante una fuerte historia familiar de CCR, endometrio u otros tumores. Este síndrome se debe a un defecto en alguno de los genes reparadores de ADN (Mismatch Repair-MMR) siendo los más comunes *hMLH1*, *hMSH2*, *hMSH6*, o *hPMS2*.²¹

Los tumores de los pacientes con Sd de Lynch se caracterizan por presentarse a edades tempranas y asentarse de forma proximal al ángulo esplénico hasta en el 70% de los casos. La edad media del diagnóstico es 48 años. Aproximadamente el 10% presentan lesiones sincrónicas o metacrónicas.²⁰

Los tumores extracólicos son muy comunes en el S. de Lynch, particularmente el carcinoma de endometrio. Otros sitios son ovario, estómago, intestino delgado, sistema hepatobiliar, cerebro sistema renoureteral, mama o próstata.

1.3.2. Historia personal o familiar de cáncer colorrectal.

Los pacientes con historia personal o familiar de CCR o pólipos adenomatosos de colon tienen un mayor riesgo para el futuro desarrollo de CCR. La historia personal de pólipos adenomatosos mayores de 1cm o con histología tubulovillosa o alto grado de displasia aumenta el riesgo de CCR, sobre todo si son múltiples. El riesgo relativo varía entre un 3.5 y 6.5 en estos

pacientes.²²

Hasta un 1.5 a 3% de los pacientes que se intervienen de un CCR desarrollan un tumor metacrónico primario en los 5 primeros años de postoperatorio.

La historia familiar es también un importante factor de riesgo: tener un familiar de primer grado con un CCR aumenta hasta 2 veces el riesgo de padecer un CCR respecto a la población general.²³

El riesgo se encuentra aún más aumentado con dos familiares de primer grado o si el caso índice es diagnosticado por debajo de los 50 años.^{24,25}

Es una creencia común que los pacientes con antecedentes familiares de pólipos adenomatosos también pueden tener un riesgo aumentado de adenomas o cáncer.^{26,27} Algunas guías americanas recomiendan un cribado más precoz (<40 años) en aquellos pacientes con historia familiar de pólipos adenomatosos en parientes <60 años.²⁸ Las guías de otros países como Australia, Canada o Europa no recomiendan dicho cribado.²⁹

1.3.3. Enfermedad Inflamatoria Intestinal

Existe una asociación establecida entre la Colitis Ulcerosa y el CCR, siendo los factores más determinantes la extensión, duración y actividad de la enfermedad. La afectación extensa en forma de pancolitis supone un aumento de 5 a 15 veces del riesgo relativo comparado con la población general, mientras que la colitis ulcerosa limitada a colon izquierdo aumenta en 3 veces el riesgo relativo. Sin embargo, este riesgo no parece aumentar de forma significativa en pacientes con proctitis o proctosigmoiditis.³⁰

Existe evidencia de que algunos tratamientos para la colitis ulcerosa como la mesalazina disminuyen el riesgo de CCR. Además la enfermedad en estado quiescente conlleva menor riesgo que la enfermedad activa, justificando un aumento del tiempo de cribado.³¹

La incidencia aproximada de CCR es del 0.5 por ciento por año en pacientes con una duración de la enfermedad de entre 10 y 20 años, incrementándose

un 1 por ciento por año. También existe mayor riesgo de CCR en aquellos pacientes con Colangitis Biliar Primaria asociada, y en aquellos que presentan pseudopólipos.

El aumento del riesgo de desarrollo de CCR comienza aproximadamente entre los 8 y los 10 años tras el diagnóstico inicial de pancolitis y sobre los 15 años si la colitis se limita al lado izquierdo.³¹

Aunque no hay tanta evidencia, parece que la pancolitis por Enfermedad de Crohn está asociada con un riesgo relativo de malignidad similar a la colitis ulcerosa extensa. Las recomendaciones de los grupos de expertos pueden variar cuando hay poca afectación colónica, pero la mayoría de las guías recomiendan cribado cuando hay afectación de un tercio o más de colon.

1.3.4. Otros factores de riesgo que justifican el cribado de cáncer colorrectal no poblacional.

Los pacientes que han recibido radioterapia abdominal tienen un aumento de riesgo de desarrollar neoplasias gastrointestinales, principalmente CCR.^{32,33}

No hay consenso para los adultos que han sobrevivido a un cáncer en la infancia sobre cuándo comenzar el cribado y cuál sería el intervalo de cribado adecuado. Las guías del Children's Oncology Group recomiendan colonoscopia cada 5 años para los supervivientes que hayan recibido radiación a nivel abdominal, medular o pélvica, comenzando el screening 5 años tras el último tratamiento radioterápico o a los 30 años.³⁴

El antecedente de radiación por cáncer de próstata también se ha asociado con un incremento de cáncer de recto en dos amplios estudios.^{35,36}

Los pacientes con fibrosis quística tienen un riesgo aumentado de CCR. En un meta-análisis, el ratio de incidencia fue del 10.91, 95% CI (8.42-14.11), y fue de 2 a 5 veces mayor tras el trasplante de pulmón.³⁷

La Fundación de Fibrosis Quística ha desarrollado guías para el cribado de CCR en pacientes con esta patología.

1.3.5. Factores de riesgo que no justifican recomendaciones de cribado no poblacional.

Existe un gran número de factores medioambientales y de estilo de vida que se asocian a un incremento pequeño o desconocido de CCR. Aunque estas asociaciones parecen claras en estudios observacionales, la relación causal no se ha demostrado a gran escala.

Obesidad

La obesidad es un factor de riesgo para CCR.^{38,39} Una revisión sistemática y metaanálisis de datos de 13 estudios demuestran que una ganancia de peso en los adultos jóvenes se asoció con un modesto pero significativo incremento del riesgo de CCR (hazard ratio [HR] 1.23, 95% CI 1.14-1.34).⁴⁰

Diabetes mellitus y resistencia insulínica.

La Diabetes Mellitus (DM) se asocia a un elevado riesgo de CCR.⁴¹⁻⁴³ En un metaanálisis de 14 estudios (6 caso-control y 8 de cohortes) se apreció un aumento del riesgo de cáncer de colon del 38% en diabéticos comparados con no diabéticos (riesgo relativo [RR] 1.38, 95% CI 1.26-1.51), y un aumento del riesgo del 20% para el cáncer de recto RR 1.20, 95% CI (1.09-1.31).⁴³

La hiperinsulinemia es una posible explicación a esta relación entre CCR y DM, dado que la insulina es un factor de crecimiento para la mucosa colónica y podría estimular a las células tumorales del colon.^{44,45}

Carnes rojas y procesadas

El consumo de carne roja o procesada a largo plazo parece asociarse a un aumento del riesgo de CCR, particularmente de colon izquierdo.^{46,47}

En 2015, la Agencia Internacional de Investigación en Cáncer de la OMS revisó los datos que relacionaban el consumo de carnes rojas/procesadas con el CCR⁴⁸. Un metaanálisis de 10 estudios de cohorte demostró una relación dosis-dependiente estadísticamente significativa entre el consumo de

carne y el CCR con un aumento del riesgo del 17 por ciento (95%CI 1.05-1.31) por 100g/día de carne roja.

La mayoría de los grupos de trabajo concluyen que hay suficiente evidencia para clasificar las carnes procesadas como carcinógenos del grupo 1, posicionándolos en la misma categoría que el asbesto, el tabaco y el alcohol.

Las carnes rojas (ternera, cerdo, cordero, cabra, caballo) se clasifican como carcinógenos del grupo 2A (posible asociación) puesto que la evidencia es más limitada. Por todo ello, algunas guías de nutrición apoyan limitar el consumo de carnes rojas y procesadas.⁴⁹

Tabaco

El tabaco se asocia con un aumento de la incidencia y mortalidad de CCR. En un metaanálisis de 106 estudios observacionales estimaron que el riesgo de desarrollar CCR se encontraba aumentado en fumadores respecto a no fumadores (RR 1.18, 95% CI 1.11-1.25),⁵⁰ así como el riesgo de muerte por CCR (RR 1.25, 95% CI 1.14-1.37). Tanto para la incidencia como la mortalidad, la asociación era mayor en el cáncer de recto que en el de colon.

El tabaco es también un factor de riesgo para los pólipos de colon, particularmente los pólipos adenomatosos (sobre todo en adenomas avanzados),⁵¹ así como para los pólipos serrados tanto hiperplásicos como con displasia.⁵²

Alcohol

Un metaanálisis concluyó que había un incremento del riesgo (RR 1.21, 95% CI 1.13-1.28) de CCR en bebedores moderados (2-3 bebidas/día) así como en bebedores severos (>4 bebidas/día, RR 1.52, 95% IC 1.27-1.81).⁵³

Las Sociedades de Oncología Clínica apoyan las políticas de prevención y promoción de salud respecto a la abstención del consumo de alcohol.⁵⁴

Terapia antiandrogénica

En una revisión de 107859 pacientes mayores de 67 años con cáncer de próstata y uso de terapia de deprivación androgénica a largo plazo se vio que ésta puede aumentar el riesgo de CCR.⁵⁵ Los pacientes que recibieron tratamientos con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) u orquiectomía presentaban un mayor riesgo de desarrollar CCR.⁵⁶

Colecistectomía

Se ha descrito asociación entre la colecistectomía y el cáncer de colon derecho, como por ejemplo en un estudio de 278460 pacientes seguidos durante 33 años tras la colecistectomía, donde se aprecia un ligero incremento del riesgo de cáncer de colon derecho.⁵⁷ El mecanismo parece implicar a la composición de ácidos biliares en el colon tras la colecistectomía.⁵⁸

Otros factores de riesgo

- La presencia de cardiopatía isquémica se ha asociado a riesgo de CCR, aunque parece que los mecanismos subyacentes se asocian a factores de riesgo en común.⁵⁹
- La anastomosis ureterocólica tras cistectomía radical parece asociarse a riesgo de neoplasia cerca del estoma urteral.⁶⁰
- Algunos patógenos como el *Streptococcus bovis*, *Helicobacter pylori*, JC virus, Virus del Papiloma Humano, *Fusobacterium*, así como la colonización por cepas de *Escherichia Coli* y la disminución de la diversidad de la microbiota del colon, se han identificado como factores de riesgo de CCR.^{61–63} La asociación entre *S. bovis*, en concreto el subtipo *S. gallolyticus* y el cáncer de colon está bien descrito, aunque parece ser más una consecuencia que un factor de riesgo del CCR.⁶⁴

1.4. Factores protectores del cáncer colorrectal.

Existen varios factores protectores del CCR que incluyen la actividad física, factores dietéticos, el uso de aspirina o AINEs, y la terapia hormonal sustitutiva en mujeres postmenopáusicas.

1.4.1. Actividad física

Existe gran cantidad de datos observacionales que sugieren que la actividad física se asocia a protección frente al CCR.⁶⁵⁻⁶⁷ En un metaanálisis de 21 estudios, el riesgo se reducía un 27% cuando se comparaba a los individuos más activos frente a los menos activos (riesgo relativo [RR] 0.73, 95% CI 0.66-0.81).⁶⁸

1.4.2. Dieta

Existen numerosos estudios epidemiológicos que sugieren que una dieta rica en fruta y verdura es protectora frente al CCR.^{69,70} El riesgo relativo de CCR es 0.5 comparando los grupos de menor ingesta con los de mayor ingesta.⁷¹

Sin embargo, también se han publicado otros estudios algo discordantes. Un análisis de 14 estudios de cohortes concluyó que comer más de 800g de fruta y verduras a diario, comparado con menos de 200g, disminuía el riesgo de CCR distal (RR 0.74) pero no proximal.⁷² Un análisis más reciente de 19 estudios de cohorte concluye que había un efecto protector débil con el consumo alto de fruta y verdura respecto a un consumo bajo (RR 0.92, 95% CI 0.86-0.99).⁷³

Además parece que las dietas vegetarianas se asocian a una significativa reducción del riesgo de CCR comparado con los no vegetarianos.⁷⁴

1.4.3. Fibra

Un gran número de estudios nutricionales y epidemiológicos han relacionado la fibra alimenticia con la patogénesis del CCR.⁷⁵ Sin embargo, el grado en el

que la fibra protege frente al desarrollo de adenomas o CCR no está claro. Existen amplios estudios epidemiológicos que defienden una reducción del riesgo de CCR y adenomas con un mayor consumo de fibra.^{76,77} Un metanálisis de la World Cancer Research Fund demostró que por cada 10g/día de fibra había una reducción significativa de CCR del 10 por ciento.⁷⁸

1.4.4. Otros

- Micronutrientes: el ácido fólico y folatos parecen tener cierto efecto protector,⁷³ el consumo elevado de Vitamina B6(Pyridoxina) parece disminuir el riesgo de CCR.⁷⁹ La vitamina D y sus metabolitos actúan como inhibidores de la progresión de CCR.⁸⁰ Un análisis de la OMS identificó al CCR como el tipo de tumor con el mayor riesgo asociado a niveles bajos de vitamina D.⁸¹ Los pacientes randomizados a calcio en un metanálisis de ensayos clínicos parecen tener menor riesgo de recurrencia de CCR.⁸²
- Pescado: el consumo de ácidos grasos Omega 3 principalmente en forma de aceite de pescado se ha asociado con una reducción de la incidencia de neoplasia en algunos estudios observacionales.⁸³
- Café: el consumo de café se ha asociado a un efecto protector frente a CCR en un metaanálisis de 12 estudios caso-control⁸⁴ y en otros 3 análisis, uno de ellos de National Institute of Health (NIH).⁸⁵
- Aspirina y Antiinflamatorios no esteroideos(AINEs): ensayos clínicos británicos sobre el uso de Aspirina, que en un principio se realizaron para valorar resultados cardiovasculares, demostraron una reducción del 50 por ciento del riesgo de CCR tras un periodo de 5 años.^{86,87} Respecto a los AINEs, la evidencia es más limitada y menos clara, pareciendo que el beneficio está más limitado a ciertos subgrupos moleculares de CCR.⁸⁸
- Terapia hormonal en mujeres: la terapia hormonal en mujeres postmenopáusicas se ha asociado a disminución del riesgo de CCR. Un ejemplo de ello es la reducción del riesgo (HR 0.56) de CCR evidenciada en la Women's Health Initiative.⁸⁹

- Estatinas: se evidenció una modesta reducción del riesgo de CCR como resultado secundario en dos amplios ensayos clínicos que evaluaban la sinvastatina y pravastatina en la enfermedad coronaria.^{90,91}

Factores de riesgo	Justifican recomendaciones de cribado no poblacional	Sd. Hereditarios
		Antecedente personal o familiar de CCR o adenomas
		Enf. Inflamatoria Intestinal
		Radiación abdominopélvica
		Fibrosis Quística
	No modifican en la actualidad recomendaciones de cribado	Obesidad
		DM
		Tabaco
		Alcohol
		Carnes rojas y procesadas
		Terapia antiandrogénica, colecistectomía, ciertos patógenos...
Factores protectores	Actividad física	
	Dieta rica en frutas y verduras	
	Fibra	
	Micronutrientes: folatos, calcio, vitamina D, vitaminas grupo B	
	Pescado, café	
	Quimioprevención: AINEs, Acido acetilsalicílico, estatinas	

Tabla 1. Factores de riesgo y factores protectores para el desarrollo de CCR.

1.5. Patogénesis molecular del cáncer colorrectal

Los mecanismos moleculares involucrados en el desarrollo del cáncer colorrectal son heterogéneos y clínicamente importantes porque están relacionados tanto en su desarrollo como con la respuesta al tratamiento y por lo tanto con el pronóstico de la enfermedad.^{92,93}

De forma global, existen 2 vías de desarrollo de CCR: la vía adenoma-carcinoma (también conocida como secuencia de inestabilidad cromosómica) que supone el 70-90% de los CCR, y la vía serrada (10-20% de los CCR).

1.5.1. Secuencia adenoma-carcinoma.

El CCR normalmente tarda en desarrollarse unos diez años y los adenomas son las lesiones premalignas más frecuentes. Esta secuencia adenoma-carcinoma se caracteriza por la acumulación de múltiples mutaciones en genes supresores de tumor y oncogenes que afectan al balance entre la proliferación celular y la apoptosis

Las mutaciones en el gen APC (Adenomatous polyposis coli) son uno de los pasos tempranos en el proceso secuencial del desarrollo de cáncer colorrectal y ocurre en más del 70 % de los adenomas.⁹⁴

La secuencia adenoma-carcinoma también está promovida por mutaciones activadoras del oncogen KRAS y mutaciones inactivadoras del gen supresor de tumores TP53.⁹⁵ Estas mutaciones normalmente se acompañan de inestabilidad cromosómica.⁹⁶

1.5.2. Vía serrada

Sin embargo, más del 15% de los tumores de colon esporádicos se desarrollan por otras alteraciones moleculares fundamentales. Estos tumores son los que se originan a partir de lesiones precursoras serradas, que son más típicas en colon proximal y se caracterizan por mutaciones del gen BRAF.⁹⁷

La identificación de este tipo de tumores en una colonoscopia puede ser difícil por ser normalmente planas y pasar fácilmente desapercibidas. Muchas de las neoplasias que se desarrollan a partir de adenomas sesiles serrados presentan el fenotipo con mayor inestabilidad de microsatélites (IMS). Esto ocurre en la mayoría de los CCR de colon proximal en personas de edad avanzada, con predominio del sexo femenino.^{98,99.}

1.5.3. Sistema de reparación de errores o mismatch repair (MMR) e inestabilidad de microsatélites (IMS).

Los CCR por déficit del sistema de reparación de errores o apareamientos incorrectos se caracterizan por la acumulación de mutaciones de inserción o supresión en los microsatélites distribuidos por todo el genoma.¹⁰⁰

Clínicamente los CCR asociados a IMS tienen las siguientes características: localización proximal, manifestación en personas <50 años (forma hereditaria), o personas mayores (forma esporádica), presentación con otros tumores sincrónicos, pueden presentar gran tamaño a nivel local y raramente se acompañan de metástasis a distancia.¹⁰¹

La identificación de tumores IMS mediante histopatología puede ser respaldada por una pobre diferenciación (alto grado), infiltración por linfocitos tumorales y un patrón de invasión expansivo y cohesivo.¹⁰²

La relevancia clínica de la identificación de tumores con inestabilidad de microsatélites es la identificación de pacientes y familiares que presenten el Sd. de Lynch. En estos casos, el análisis de la mutación del gen BRAF puede ser de utilidad para distinguir entre un tumor esporádico asociado a IMS o un Sd de Lynch asociado a IMS, puesto que la mutación del gen BRAF es casi exclusiva del esporádico.⁹⁹

1.6. Marcadores moleculares de predicción y pronóstico.

1.6.1. Inestabilidad de microsatélites.

El análisis de la inestabilidad de microsatélites puede proporcionar información útil sobre el pronóstico y la respuesta al tratamiento de los pacientes, además de identificar a familiares con CCR hereditario. Los pacientes con IMS tienen mejor pronóstico que aquellos que tienen estabilidad. Una revisión sistemática de 32 estudios (7642 pacientes con CCR) estimó una hazard ratio(HR) de 0.65 (95% CI 0.59–0.71) de supervivencia global en pacientes con IMS.¹⁰³ Además, el fenotipo con IMS

parece ser útil para predecir la respuesta a la quimioterapia: los pacientes con CCR asociado a inestabilidad de microsatélites no mostraron beneficio de la adyuvancia con fluorouracilo (HR 1.24, 95% CI 0.72–2.14). En cambio, sí presentaron una mayor respuesta a la quimioterapia basada en irinotecán, aunque estos resultados son algo controvertidos.^{104,105}

1.6.2. Infiltración por células del Sistema inmune.

El fenotipo IMS está estrechamente relacionado con una alta densidad de linfocitos infiltrantes tumorales.^{102,106} Esta asociación es probablemente debida a una pronunciada respuesta inmune antitumoral, resultado de la generación de antígenos inducidos por el déficit de reparación de apareamientos erróneos que puede ser reconocida por el sistema inmunitario del hospedador como antígenos tumorales.¹⁰⁷

Esta respuesta inmune podría mejorar el pronóstico del CCR con inestabilidad de microsatélites. Por este motivo se está llevando a cabo un esfuerzo internacional para poder desarrollar un “Inmunoscore” como herramienta novedosa para la clasificación del CCR.¹⁰⁸

1.6.3. KRAS y otras mutaciones como marcadores pronósticos.

Un gran ejemplo de marcador molecular que se ha introducido en la práctica clínica es el análisis de la mutación del KRAS en pacientes con CCR metastásico. La mutación del oncogen KRAS significa la presencia de células tumorales que no responden al tratamiento con anticuerpo anti-EGFR, disminuyendo la tasa de respuesta de la monoterapia del 20 al 0%.¹⁰⁹

Los nuevos sistemas de clasificación, que se basan en complejos perfiles o patrones de expresión genética de las lesiones colorrectales, son métodos prometedores en la identificación de pacientes que podrían responder a determinados regímenes de tratamiento.⁹²

1.7. Presentación clínica

Los paciente con CCR pueden debutar de 3 maneras: con síntomas/signos de sospecha o sin síntomas, a los que se diagnostica mediante estrategias de cribado o con alguna complicación: obstrucción intestinal, peritonitis o, menos frecuentemente, hemorragia gastrointestinal aguda.

En estadios precoces, el CCR suele ser asintomático y se diagnostica por estrategias de cribado. De hecho, gracias a dichas estrategias cada vez son más los casos que se diagnostican en estadios asintomáticos, pero aún así hasta un 70-90% se siguen diagnosticando debido a los síntomas.^{110,111}

Los síntomas son debidos normalmente al crecimiento intraluminal del tumor o hacia estructuras vecinas, por lo que la presentación sintomática puede indicar un estadio más avanzado de la enfermedad.

El CCR es un tumor de crecimiento lento y, a menudo, no presenta sintomatología hasta que la enfermedad está avanzada. Los programas de cribado de CCR contribuyen a aumentar las tasas de detección precoz de CCR. A pesar de la implementación de cribado poblacional un porcentaje significativo de los CCR se diagnostican en pacientes sintomáticos.

Los síntomas típicos incluyen la hematoquecia o melenas, dolor abdominal, síndrome anémico por pérdidas digestivas, o alteraciones del hábito intestinal. Síntomas menos frecuentes son la distensión abdominal y náuseas o vómitos que pueden ser indicativos de obstrucción intestinal.

La revisión sistemática más reciente y completa sobre la precisión diagnóstica de las características clínicas que se presentan en atención primaria asociadas con CCR es la del Cancer Care Ontario's Program in Evidence-Based Care.¹¹² Posteriormente a esta revisión, en el año 2015 se publicó una actualización de la guía del National Institute for Health and Care Excellence (NICE).¹¹³

En la tabla 2 se presentan las características clínicas, los signos y los síntomas que sugieren un mayor riesgo de presentar CCR en atención primaria y sus respectivos valores predictivos positivos determinados a partir

de la revisión sistemática de Canadá.^{112,114}

Síntoma	VPP(rango) %
Masa abdominal o rectal palpable	> 15
Rectorragia y pérdida de peso	13 (4,7-23)
Anemia por déficit de hierro	11 (7,7-41)
Sangre mezclada con las heces	11 (3-21)
Rectorragia con ausencia de síntomas perianales	10,8 (6,9-18)
Rectorragia y cambio en el hábito intestinal	10,5 (9,2-27)
Sangre oscura	9,7 (7,4-17)
Rectorragia y diarrea	9 (3,4-19)
Rectorragia y 60-65 años	8,6 (4,6-20)
Rectorragia y 70-75 años	7,9 (4,9-31)
Cambio en el hábito intestinal o diarrea	7,5 (0,94-14)
Rectorragia en hombres	7,5 (2,4-17)
Rectorragia y 50-55 años	5,9 (4-11)
Rectorragia sin especificar la edad	5,3 (2,2-16)
Rectorragia y dolor abdominal	5,1 (1,7-23)
Primer episodio de rectorragia	5 (2,2-14)

Tabla 2. Características clínicas y síntomas y signos que indican un mayor riesgo de cáncer colorrectal en atención primaria.

En una serie de 388 pacientes diagnosticados de CCR entre 2012 y 2014, los síntomas y signos por los que se indicó la colonoscopia fueron los siguientes: rectorragia (37%), dolor abdominal (34%), anemia (23%), seis pacientes se detectaron de forma incidental al realizarse un PET/TAC por otro motivo y sólo 4 pacientes se hicieron la colonoscopia por alteración del hábito intestinal.¹¹⁰

Las manifestaciones clínicas también dependen de la localización del tumor, de manera que la alteración del hábito intestinal es más frecuente en el CCR izquierdo que en el derecho. La hematoquecia se asocia más a tumor a nivel rectosigmoideo que en colon derecho, mientras que los tumores de ciego y colon ascendente tienen hasta 4 veces más probabilidad de provocar pérdidas sanguíneas que los tumores en otras localizaciones.¹¹⁵

La presentación de una combinación de signos y/o síntomas, una mayor edad y el sexo masculino incrementan el riesgo de CCR. La enfermedad también puede debutar por los síntomas/signos de enfermedad metastásica. El CCR puede diseminarse vía linfática y vía hematógena, así como de forma

contigua o transperitoneal. Las metástasis más frecuentes se dan en los ganglios linfáticos regionales, hígado, pulmones y peritoneo, por lo que los pacientes pueden referir síntomas o signos en cualquiera de estas localizaciones. La presencia de dolor abdominal en el cuadrante superior derecho, distensión abdominal, saciedad precoz, adenopatías supraclaviculares o nódulos periumbilicales a menudo indican enfermedad metastásica.

El CCR en estadio avanzado también puede inicialmente manifestarse con síntomas generales inespecíficos: astenia, anorexia, náuseas, fiebre y pérdida de peso.

Una historia completa con una anamnesis y un examen físico exhaustivo y pruebas analíticas complementarias, si proceden, permitirán estratificar a los pacientes que consultan por signos y síntomas de acuerdo con el riesgo de CCR.

1.7.1. Presentación clínica en forma de obstrucción intestinal.

La obstrucción maligna del cáncer colorrectal ocurre en un 8%-13% de los pacientes con CCR.^{116,117} La obstrucción intestinal representa casi el 80% de las emergencias quirúrgicas relacionadas con el CCR, siendo la perforación el 20% restante.¹¹⁸

Puesto que el colon derecho tiene mayor calibre y las heces en esa localización son más líquidas, la presentación clínica en forma de obstrucción intestinal no es frecuente en dicha localización. Aproximadamente el 75% de los CCR obstructivos son distales a la flexura esplénica y la localización más habitual es el colon sigmoide.¹¹⁹ Es una complicación más frecuente de estadios avanzados y metastásicos.¹²⁰

Cuando se sospecha una obstrucción maligna de colon, se debe realizar un TAC de abdomen (sensibilidad 96%, especificidad 93%), que consigue definir el nivel de la estenosis en el 94% de los casos, identificar la etiología en el 81% de los casos y proporcionar un correcto estadiaje en la mayoría de los pacientes.¹²¹

No hay publicaciones de calidad para evaluar el grado de severidad de una obstrucción intestinal y los estudios que comparan los resultados de obstrucción total o subtotal usan diferentes definiciones (basadas en síntomas, hallazgos radiológicos o endoscópicos).

1.7.2. Presentaciones inusuales.

Existe una variedad de presentaciones atípicas:

- Invasión local o perforación contenida con formación de fístulas a los órganos adyacentes como vejiga o intestino delgado. Esto es más frecuente con tumores de ciego o de sigma, donde pueden simular una diverticulitis.
- Fiebre de origen desconocido, abscesos intraabdominales, retroperitoneales, de pared abdominal o intrahepáticos debido a perforación local.¹²²
- La bacteriemia por *Streptococcus bovis* o la sepsis por *Clostridium septicum* se ha asociado a tumores malignos en aproximadamente 10 al 25% de los pacientes.¹²³
- De forma menos frecuente otras infecciones extraabdominales ocasionadas por microorganismos anaerobios (p.ej. *Bacteroides fragilis*) se han asociado a CCR.
- El CCR también puede detectarse de forma accidental al detectar metástasis hepáticas en ecografías renales o TAC realizados para estudio de otros síntomas. Aproximadamente el 6% de los pacientes con metástasis de origen desconocido terminan diagnosticándose de CCR.¹²⁴

1.8. Diagnóstico.

La mayoría de las veces el diagnóstico de CCR se realiza histológicamente con biopsias realizadas mediante colonoscopia. Una colonoscopia completa y/o coloTAC son imprescindibles para detectar tumores sincrónicos que están presentes en un 2-4% de los pacientes.^{125,126}

1.8.1. Colonoscopia

La colonoscopia es la prueba más precisa para el diagnóstico de CCR, puesto que permite localizar la lesión, biopsiarla, detectar neoplasias sincrónicas, y también la resección de pólipos.

La muestra histológica es imprescindible en el diagnóstico, especialmente en aquellos pólipos degenerados. Los pólipos con áreas de malignidad que han sido completamente resecados y no se asocian a características histológicas negativas (margen positivo, pobre diferenciación, invasión linfovascular) tienen un bajo riesgo de diseminación linfática o hematogena. Estas características son más fáciles de determinar si el pólipo es pediculado.

La gran mayoría de los CCR se observan endoscópicamente como masas con crecimiento intraluminal desde la mucosa, que pueden ser exofíticas o polipoides. Se puede también apreciar sangrado en aquellas que son más friables, necróticas o ulceradas.

Una minoría de lesiones en el tracto gastrointestinal, tanto en paciente sintomáticos como asintomáticos, son no polipósicas y relativamente planas o deprimidas. Las neoplasias no polipoides tienen mayor asociación con carcinoma que las neoplasias polipoides.¹²⁷

Los tumores que surgen de lesiones planas pueden ser más difíciles de visualizar mediante colonoscopia que las lesiones polipoides, pero aún así la colonoscopia es la prueba con mayor sensibilidad para detectarlas.

Para las lesiones visibles endoscópicamente, los métodos confirmatorios diagnósticos son la toma de biopsias y la polipectomía. En aquellas lesiones que son resecadas endoscópicamente (mediante polipectomía, resección

mucosa o disección submucosa), tatuar la zona de la lesión, para su posterior localización, es importante en caso de que la lesión sea invasiva y haya que recurrir a una nueva resección endoscópica o cirugía.

En pacientes asintomáticos y aún en manos expertas, la tasa de no detección de CCR varía entre el 2 al 6 por ciento, siendo la localización más frecuente el colon derecho.¹²⁸⁻¹³⁰

También existen datos respecto a la no detección de CCR en pacientes sintomáticos: en una revisión sistemática y metaanálisis de pacientes con CCR la sensibilidad de la colonoscopia para la detección de CCR era de 94.7% (178 de 188, 95% CI 90-97.2). Esto significa una tasa de pérdida de 5.3%.¹³¹ Amplios estudios retrospectivos americanos han utilizado bases de datos administrativas para identificar pacientes con CCR a los que se les había realizado una colonoscopia por cualquier motivo entre 6 y 60 meses antes del diagnóstico de CCR.^{132,133} En este intervalo se perdieron entre un 6 y 9 % de CCR diagnosticados a posteriori (también llamados CCR de intervalo).

Si existe una obstrucción maligna que impide realizar una colonoscopia completa de forma preoperatoria, ésta se realizará de forma precoz una vez se haya realizado la cirugía. Si no existe obstrucción pero la colonoscopia ha sido incompleta, existen otras opciones adicionales como coloTAC o la cápsula endoscópica, aunque el uso de ésta en pacientes sintomáticos es controvertido.

1.8.2. Colonoscopia virtual o coloTAC.

Proporciona una imagen endoluminal computerizada y simulada del colon gracias a la distensión del colon con insuflación de aire. Esta técnica utiliza un TAC convencional. La colonoscopia virtual ha sido evaluada en pacientes con colonoscopia incompleta y como prueba diagnóstica inicial en pacientes con síntomas sugestivos de CCR.

Las tasas de colonoscopias incompletas en pacientes sintomáticos varia entre el 11 al 12 %.¹³⁴ Los motivos de una colonoscopia incompleta incluyen la imposibilidad de alcanzar el tumor o visualizar la parte proximal del tumor por motivos técnicos (tumor estenosante, colon tortuoso o mala preparación) o por mala tolerancia del paciente a la prueba. En estos casos, la colonoscopia virtual es útil para la detección de CCR y proporciona un diagnóstico radiológico, aunque en ocasiones puede ser difícil discernir entre restos fecales o masas reales en un colon mal preparado, además tampoco permite tomar biopsias ni realizar polipectomías.^{135,136}

Existe una revisión sistemática de 49 estudios en los que se realizó colonoscopia virtual con colonoscopia posterior para verificar los hallazgos de la primera; 43 estudios examinaron la población sintomática.¹³¹ Hubo 394 tumores en la población sintomática (prevalencia del 6%) y un total de 414 en la cohorte completa. La colonoscopia virtual había detectado el 96.1% de los tumores que se diagnosticaron posteriormente histológicamente (95% CI 93.9-97.7)

1.8.3. Cápsula endoscópica.

Mientras el papel de la cápsula endoscópica en el screening del CCR aún es controvertido, está aprobada en Estados Unidos en pacientes con colonoscopia incompleta sin signos de obstrucción.

1.8.4. Pruebas de laboratorio

Aunque el CCR se asocia muy a menudo a anemia ferropénica, su ausencia no excluye el diagnóstico y no hay actualmente indicación de pedir otras pruebas de laboratorio, como la bioquímica hepática, dada la escasa sensibilidad para la detección de metástasis hepáticas.

Los marcadores tumorales que se han visto relacionados con el CCR, incluyendo el antígeno carcinoembrionario (CEA) tienen escasa capacidad de detectar una neoplasia primaria dado el solapamiento con otros procesos benignos y baja sensibilidad en los estadios precoces.¹³⁷

La sensibilidad del CEA para el diagnóstico de CCR fue sólo del 46% (95% CI 0.45-0.47) en un metaanálisis.¹³⁸ La especificidad del CEA también es limitada: un 89% (95% CI 0.88-0.92) en dicho metaanálisis. Otras causas de elevación de CEA pueden ser la gastritis, enfermedad ulcerosa péptica, diverticulitis, enfermedades hepáticas, EPOC, diabetes, y cualquier estado inflamatorio agudo o crónico. Además, los niveles de CEA son particularmente altos en fumadores.¹³⁹

Es por todo ello que ni la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) ni el Grupo europeo de Marcadores Tumorales recomienda su uso en el screening o diagnóstico.^{137, 140}

Los niveles de CEA, sin embargo, sí que tienen un valor importante en el seguimiento de los pacientes diagnosticados de CCR. Las guías de la ASCO recomiendan una determinación de CEA antes de cualquier tratamiento ya que ayudaría en el plan terapéutico, el seguimiento y la evaluación pronóstica.¹³⁷

Aquellos pacientes con un CEA >5 ng/mL tienen un peor pronóstico; si bien un CEA elevado que se normaliza tras la cirugía no implica necesariamente un peor pronóstico.¹⁴¹ Sin embargo, unos niveles de CEA preoperatorio elevados que no se normalizan tras la cirugía sí puede implicar persistencia de la enfermedad y necesidad de más estudios.

Otros test sanguíneos para la detección de CCR, o para monitorizar la recurrencia postoperatoria se encuentran actualmente en desarrollo. Entre ellos se encuentra los marcadores de ADN metilado circulante,^{142,143} el test Gemini^{144,145} y micro-RNAs en sangre.¹⁴⁶

1.9. Diagnóstico diferencial.

Puesto que los síntomas asociados a CCR no son específicos, el diagnóstico diferencial es amplio, particularmente en aquellos pacientes que refieren

dolor abdominal y sangrado. Existen numerosas patologías que pueden simular un CCR, tanto benignas (enfermedad inflamatoria intestinal, diverticulitis, hemorroides, etc...) como malignas (otras neoplasias).

El diagnóstico diferencial de una masa colónica en estudios radiológicos o en la propia colonoscopia se muestra en la tabla 3.

Lesiones malignas	Lesiones benignas
• Adenocarcinoma • Linfoma • Tumor carcinoide • Sarcoma de Kaposi • Cáncer de próstata	• Enf. De Crohn • Diverticulitis • Endometriosis • Úlcera rectal solitaria • Lipoma • Tuberculosis

Tabla 3. Diagnóstico diferencial del CCR.

En particular, existen algunas neoplasias distintas a los adenocarcinomas que afectan de forma primaria al colon como el Sarcoma de kaposi, linfomas, tumores neuroendocrinos y metástasis colónicas de otros tumores malignos.

- El Sarcoma de kaposi diseminado puede implicar al colon, particularmente en pacientes con SIDA, y se manifiesta en forma de máculas o nódulos violáceos.
- El linfoma primario no-Hodgkin de colon suele aparecer en el ciego, colon derecho o recto y normalmente debuta en adultos con un estadio avanzado. El linfoma colónico típicamente se presenta como una gran masa solitaria, aunque también se puede presentar como lesiones polipoides múltiples o afectación difusa.¹⁴⁷
- Los tumores carcinoides colónicos se producen normalmente en el apéndice cecal, recto y ciego, y suelen desarrollarse en edades más tempranas que los adenocarcinomas de colon. Dichos tumores, cuando afectan al apéndice o al ciego son inferiores a 2cm, mostrándose como nódulos submucosos que suelen cursar de forma indolente. Sin embargo, los carcinoides primarios de colon pueden

presentarse como lesiones de gran tamaño que pueden ser más agresivas y producir metástasis.

- Las metástasis de otros tumores primarios, más a menudo el cáncer de ovario, pueden simular una neoplasia primaria de colon.

1.10. Estadíaje

Una vez establecido el diagnóstico de CCR, es fundamental realizar un estadíaje de la enfermedad, valorando la extensión local y a distancia del tumor, que son determinantes en el tratamiento y el pronóstico.

1.10.1. Clasificación TNM

El sistema Tumor, Node, Metastasis de la American Joint Committee on Cancer(AJCC) es el más utilizado hoy en día para el CCR. La última edición (8ª, 2017) se muestra en la tabla 4 y tiene algunos cambios respecto a la anterior del 2010.¹⁴⁸

Se ha introducido el estaío M1c para referirse a la carcinomatosis peritoneal como factor de mal pronóstico. Los nódulos con micrometástasis(depósitos tumorales >0.2mm de diámetro) ahora se consideran positivos y tienen peor pronóstico.¹⁴⁹

Esta versión también reconoce ciertos factores importantes a la hora de tomar decisiones respecto al tratamiento, pero que no están incorporados de manera formal en este estadíaje:

- Niveles de CEA preoperatorios.
- Regresión tumoral, que muestra la respuesta a la terapia neoadyuvante, así como los márgenes circunferenciales de resección en el cáncer de recto.
- La invasión linfovascular y perineural.
- La inestabilidad de microsátélites, que es un factor de buen pronóstico.

- Mutación del *KRAS*, *NRAS*, y *BRAF*, puesto que las mutaciones en estos genes se asocian a una falta de respuesta para los fármacos EGFR (epidermal growth factor receptor).

Tumor primario(T)		Criterios T
TX		El tumor primario no puede ser evaluado
T0		No hay evidencia de tumor primario
Tis		Carcinoma in situ, intramucoso(invade la lámina propia pero no la muscular de la mucosa)
T1		Tumor que invade la submucosa(invade muscular de la mucosa sin invadir muscular propia)
T2		Tumor invade la muscular propia
T3		Tumor invade la muscular propia hacia tejidos pericólorrectales
T4	T4a	Tumor invade* el peritoneo visceral incluyendo perforación grosera a través del tumor e invasión continua del tumor a través de áreas de inflamación hacia la superficie del peritoneo visceral
	T4b	Tumor que invade* directamente o se adhiere** a estructuras u órganos vecinos.
*La invasión directa en T4 incluye la invasión de otros órganos o segmentos colorrectales como resultado de la extensión directa a través de la serosa confirmado microscópicamente; o en tumores de localización retroperitoneal o subperitoneal, invasión directa de otros órganos o estructuras por extensión más allá de la muscular propia. **Un tumor que se adhiere de forma grosera a otros órganos o estructuras se clasifica como cT4b. Sin embargo, si en el análisis microscópico no se identifica tumor en la adhesión, se debería clasificar como pT1-4^a dependiendo de la profundidad de la invasión de la pared.		
Nódulos linfáticos regionales(N)		Criterios N
NX		Los nódulos linfáticos regionales no se pueden evaluar
N0		Ausencia de afectación de nódulos linfáticos
N1	N1a	Un nódulo linfático positivo
	N1b	Dos a tres nódulos linfáticos positivos
	N1c	No hay nódulos linfáticos afectos pero hay depósitos tumorales en el mesenterio, subserosa o tejidos pericólicos o peri/mesorectales.
N2	N2a	De cuatro a seis nódulos linfáticos positivos.
	N2b	Seis o más nódulos linfáticos positivos
Metástasis a distancia(M)		Criterios M
M0		No hay metástasis a distancia en las pruebas de imagen
M1	M1a	Metástasis en un sitio u órgano sin afectación del peritoneo
	M1b	Metástasis en dos o más sitios u órganos sin afectación del peritoneo
	M1c	Metástasis en el peritoneo, ya sean solas o con metástasis en otras localizaciones.

Estadíos pronósticos			
T	N	M	Estadio
Tis	N0	M0	0
T1-2	N0	M0	I
T3	N0	M0	IIA
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T1-2	N1/N1c	M0	IIIA
T1	N2a	M0	IIIA
T3-T4a	N1/N1c	M0	IIIB
T2-T3	N2a	M0	IIIB
T1-T2	N2b	M0	IIIB
T4a	N2a	M0	IIIC
T3-T4a	N2b	M0	IIIC
T4b	N1/N2	M0	IIIC
Cualquier T	Cualquier N	M1a	IVa
Cualquier T	Cualquier N	M1b	IVb
Cualquier T	Cualquier N	M1c	IVc

Tabla 4. Sistema Tumor, Node, Metastasis (TNM) de la American Joint Committee on Cancer (AJCC), 8ª edición, 2017.

Esta clasificación TNM no se utiliza en todos los países. Como ejemplos, en Países Bajos se sigue utilizando la 5ª edición de TNM para el cáncer de recto, mientras que en Japón utilizan su Manual Nacional de la Sociedad Japonesa de Cáncer de Colon y Recto.

El estadiaje clínico se asigna en función de los hallazgos radiológicos, endoscópicos e incluso intraoperatorios. El estadiaje patológico (pT, pN, pM) se realiza examinando histológicamente la pieza de resección.

La radio o quimioterapia neoadyuvante empleada en el cáncer de recto localmente avanzado es capaz de alterar significativamente el TNM clínico, por lo que se debe emplear un estadiaje patológico post-tratamiento utilizando el prefijo yp.

1.10.2. Estadíaje clínico inicial.

El estadíaje clínico inicial debe realizarse con una adecuada exploración física, un TAC de abdomen y pelvis y una prueba de imagen de tórax. Aunque normalmente la bioquímica hepática se suele solicitar en el estudio de extensión, las enzimas hepáticas pueden ser normales y no son fiables como marcadores de metástasis hepáticas.

1.10.2.1. Tomografía Axial Computerizada(TAC):

Abdomen and pelvis

El TAC es capaz de valorar la extensión locorregional, así como las metástasis a distancia y las posibles complicaciones derivadas del tumor (obstrucción, perforación, existencia de fístulas).¹⁵⁰

La sensibilidad del TAC para detectar metástasis a distancia (75 a 85%) es mayor que para detectar la afectación de nódulos linfáticos (45 a 73%) o la afectación transmural (aproximadamente el 50%).^{151,152}

En el cáncer de recto la sensibilidad del TAC para detectar la afectación nodal es mayor que en el colon; a nivel rectal los ganglios no suelen verse en las pruebas de imagen, por lo que las adenopatías a dicho nivel sin un proceso inflamatorio subyacente se consideran malignas.¹⁵³

El TAC no es una prueba fiable para tumores de pequeño tamaño sobre el peritoneo y la sensibilidad del TAC en estos casos depende de la localización y tamaño de los implantes peritoneales.¹⁵⁴

La necesidad de un TAC de abdomen-pelvis también puede ser discutida. La evaluación de las metástasis hepáticas con ecografía intraoperatoria y palpación manual del hígado puede proporcionar mayor rentabilidad que un TAC preoperatorio, especialmente en pacientes que tienen afectación transmural (T3/4) en el momento de la exploración.^{155,156} Sin embargo, hay que tener en cuenta que cada vez se realizan más intervenciones por laparoscopia, lo que no permite la palpación manual, e incluso en cirugías abiertas puede que los cirujanos no tengan un adecuado acceso al hígado

dependiendo de la localización de la incisión quirúrgica o la presencia de adherencias.

La presencia de metástasis en el estudio de extensión no tiene por qué alterar la actitud quirúrgica respecto al tumor primario, sobre todo cuando éste produce síntomas (sangrado, obstrucción...). En pacientes con cuatro o menos metástasis hepáticas, la resección de las mismas puede ser curativa. Aunque la mayoría de los cirujanos defienden operar el tumor primario y las metástasis hepáticas en 2 tiempos diferentes, otros defienden la resección de ambas localizaciones en una sola intervención.

Tórax

Incluir un TAC de tórax en el estudio de extensión también es una práctica controvertida. En el recto sí suele ser de mayor utilidad el TAC debido al drenaje venoso del recto bajo directo a la vena cava a través del plexo hemorroidal, sin pasar por el hígado. Según un amplio registro francés,¹⁵⁷ hasta un 2.1% de pacientes con CCR presentan metástasis pulmonares, siendo hasta 3 veces más frecuentes en el cáncer de recto.

La presencia de lesiones pulmonares indeterminadas es muy frecuente y añaden complejidad al estudio de extensión, aunque raramente son malignas (7 al 20%). En una revisión sistemática de 12 estudios con 5873 pacientes con nuevo diagnóstico de CCR se vio que el 9% (732 pacientes) tenían lesiones pulmonares indeterminadas en el TAC de tórax preoperatorio. De ellos, sólo 80 pacientes resultaron ser metástasis en el seguimiento.¹⁵⁸

Algunos datos permiten orientar a la malignidad de dichas lesiones indeterminadas, como la presencia de adenopatías locorregionales en el momento de la resección, la presencia de múltiples nódulos pulmonares, tamaño mayor de 5mm, localización en parénquima pulmonar más que subpleural, cáncer de recto más que de colon, así como la presencia de metástasis a distancia en otras localizaciones. La calcificación se asocia a benignidad. En términos generales, el riesgo de malignidad de estas lesiones pulmonares indeterminadas es bajo y no necesita más estudios diagnósticos.

1.10.2.2. Resonancia magnética nuclear (RMN).

La RMN con contraste del hígado permite identificar más lesiones que el TAC, y es particularmente más sensible en aquellos pacientes con hígado graso.¹⁵⁹

En un metanálisis de 2010 se concluye que la RMN es la prueba de imagen preferida para evaluar la existencia de metástasis hepáticas del CCR en pacientes que no hayan recibido tratamiento.¹⁶⁰

En práctica clínica, la RMN se suele reservar para aquellos pacientes en los que se sospeche la presencia pero no hay hallazgos concluyentes en el TAC y sobre todo para aquellos en los que se plantea resección hepática.

1.10.2.3. Tomografía por Emisión de Positrones (PET).

Los PET con o sin TAC integrado no parecen añadir información relevante en el estadiaje preoperatorio del CCR.¹⁶¹

Sin embargo, el PET sí es de utilidad en determinadas situaciones:

- Localizar sitios de recurrencia en pacientes con elevación del CEA en los que no se aprecia la recurrencia mediante las pruebas de imagen habituales. En esta situación, el PET puede localizar enfermedad oculta y permitir la selección de pacientes que puedan requerir una laparoscopia exploradora.^{162,163}
- Evaluación de pacientes candidatos a resección de metástasis hepáticas en caso de sospecha de metástasis en otras localizaciones (cerebro, hueso, etc). Actualmente no hay evidencia que apoye el estudio de dichas localizaciones de forma rutinaria mediante la realización de PET.

Es importante mencionar que la quimioterapia reciente puede alterar la sensibilidad del PET para identificar metástasis debido a la probable

disminución de la actividad metabólica celular del tumor por lo que lo ideal es realizar un PET previa al inicio de quimioterapia.

1.10.3. Estadíaje locorregional del cáncer de recto.

En el cáncer de recto es imprescindible el estadíaje local preciso de cara a la necesidad o no de neoadyuvancia. No sólo es imprescindible conocer la distancia del margen anal al tumor, sino conocer la extensión local. La ecografía endoanal es una herramienta que ofrece gran precisión para determinar el estadio local T¹⁶⁴ y es el método de elección por su precisión para diferenciar neoplasia invasivas de no invasivas.¹⁶⁵

En pacientes con estadios T avanzados, la RMN es la mejor técnica de imagen¹⁶⁶ y es aceptada para el estadíaje locorregional de estadios T no avanzados en aquellos centros que no dispongan de ecografía endoanal.

Sin embargo, el estadíaje local del cancer de recto después de la terapia neoadyuvante es menos fiable con cualquiera de estos métodos debido a los cambios producidos con la radiación.¹⁶⁷

1.11. Tratamiento del cáncer colorrectal.

1.11.1. Papel de los equipos multidisciplinarios

Al igual que en otros tipos de tumores, el planteamiento terapéutico de los pacientes con CCR debe discutirse en el seno de un equipo multidisciplinar. Estos equipos multidisciplinarios deben incluir al menos un/una especialista en cirugía, oncología, gastroenterología, oncología radioterapéutica, radiología y anatomía patológica. Dependiendo del tipo de enfermedad a distancia, la presencia de cirujanos torácicos o hepatobiliares también puede ser necesaria. Los pacientes con cáncer de recto en los que haya que decidir el beneficio o no de tratamiento neoadyuvante y todos aquellos pacientes con metástasis a distancia deben ser evaluados antes del inicio del tratamiento. La evaluación de los pacientes por un equipo multidisciplinar se ha asociado a una reducción de los márgenes de resección positivos en el cáncer de recto¹⁶⁸, a un aumento de la tasa de terapia adyuvante en el cáncer de colon¹⁶⁹ y de la cirugía de las metástasis a distancia en los pacientes en estadio

IV. ¹⁷⁰**1.11.2. Tratamiento endoscópico de CCR en estadios tempranos.**

Algunos CCR en estadios tempranos pueden resecarse empleando únicamente tratamiento endoscópico. La incidencia de estas lesiones tempranas ha aumentado gracias a los programas de cribado. Algunos pólipos malignos pueden resecarse en bloque, lo que permite una correcta evaluación por los patólogos de las características de alto riesgo (invasión submucosa, diferenciación, invasión linfática o budding tumoral) así como de la profundidad y los márgenes laterales. En función del tamaño y de las características morfológicas, las técnicas de resección para los tumores T1 son la resección mucosa endoscópica en bloque o en fragmentos, la disección submucosa o la resección full-thickness. Estas dos últimas deben considerarse cuando hay alta sospecha de invasión de la submucosa. ^{171,172} Este tipo de técnicas requieren cualificación y se deben realizar en centros con experiencia. ^{173,174}

Varios estudios sugieren que la resección endoscópica es una opción viable y segura para pólipos de gran tamaño y tumores T1, siendo además menos cara que la cirugía. ^{175,176}

No obstante el problema de la caracterización endoscópica de las lesiones sigue siendo crucial para decidir o no una técnica endoscópica resectiva.

1.11.3. Tratamiento quirúrgico del CCR.

La cirugía es la piedra angular del tratamiento del CCR. La calidad de la cirugía es determinante, y por ello es muy importante la curva de aprendizaje y la especialización de los cirujanos.

La cirugía en el cáncer de recto es más complicada por la anatomía de la pelvis y su difícil accesibilidad. La intervención clásica en el cáncer de recto es la excisión mesorectal, es decir, la excisión del recto con su mesorrecto circundante y la fascia mesorrectal. ¹⁷⁷ La resección del mesorrecto es importante porque contiene la mayor parte de los ganglios linfáticos afectados, así como los implantes tumorales si los hubiera. Varios estudios han puesto

de manifiesto la importancia de conseguir unos márgenes laterales libres (los llamados márgenes circunferenciales).¹⁷⁸

Un margen circunferencial libre se define por una distancia mayor de 1mm entre el borde tumoral y el margen de resección. Los pacientes con márgenes afectados tienen un riesgo aumentado de recurrencia local y desarrollo de metástasis a distancia.^{178,179}

En la cirugía se debe tener en cuenta el plano de la fascia y, si el tumor infiltra más allá de la fascia, la resección debe ampliarse lateralmente. La extensión de la cirugía viene determinada por la localización y los vasos sanguíneos. De forma análoga con la excisión mesorrectal total en el cáncer de recto, algunos expertos han propuesto una excisión completa mesocólica para el cáncer de colon, separando el plano mesocólico del plano parietal con ligadura de las arterias y venas implicadas. Esta excisión completa del mesocolon supone un aumento del número de ganglios linfáticos resecados.¹⁸⁰ Pero son necesarios más datos para conocer los riesgos y beneficios de una excisión mesocólica completa.

La cirugía abierta solía ser la única opción de tratamiento quirúrgico, sin embargo, la cirugía laparoscópica se ha convertido en una alternativa. Varios metaanálisis han demostrado que la cirugía laparoscópica ofrece los mismos resultados oncológicos a largo plazo que la cirugía abierta y se asocia a un menor requerimiento de transfusiones de sangre (3.4% vs 12.2%), una restauración de la función intestinal más rápida (primera deposición en 3.3 vs 4.6 días), y una estancia hospitalaria más corta (9.1 vs 11.7 días); sin embargo, los tiempos quirúrgicos (208 min vs 167 min) y los costes son mayores.^{181–183}

1.11.4. Terapia neoadyuvante en el cancer colorectal.

1.11.4.1. Radioterapia del cáncer de recto

Desde la introducción de la excisión mesorrectal en el cáncer de recto, la tasa de recurrencia local tras la cirugía ha disminuido considerablemente. Van Gijn y colaboradores¹⁸⁴ demostraron que la tasa de recurrencia local disminuía al complementar la escisión mesorrectal total y quimioterapia neoadyuvante con la radioterapia neoadyuvante (5% vs 11% global, 9% vs 19% en estadio III). En los pacientes con estadio I no está indicado el tratamiento neoadyuvante dada la baja tasa de recurrencia (3%) y el escaso beneficio de la neoadyuvancia.¹⁸⁴ Los pacientes en estadio III sí se benefician de tratamiento adyuvante mientras que el beneficio en pacientes en estadio II no está tan claro.^{184–186} Se demuestra beneficio de la neoadyuvancia con quimiorradioterapia en pacientes con estadio T4 y T3 que invaden la fascia mesorrectal. El empleo de neoadyuvancia en tumores T3 con más de 1mm de distancia entre tumor y fascia (independientemente del estadio N) ha sido cuestionado por algunos investigadores.¹⁸⁷

Respecto al momento idóneo para la radioterapia, la neoadyuvancia se ha demostrado mejor que la adyuvancia, con disminución de la recurrencia local y de efectos los tóxicos.¹⁸⁸ Sin embargo, persiste debate sobre el uso de ciclo corto (25 Gy) frente a ciclo largo (50.4 Gy) combinado con quimioterapia.

Los ciclos cortos no consiguen una disminución significativa del tumor y deben seguirse sin demora de la cirugía. En los casos en los que se desee reducir el tamaño del tumor (pacientes con T4 o T3 que invaden la fascia mesorrectal) la opción preferida es el ciclo largo.

El tratamiento ideal para tumores en estadio T3 es controvertido. Algunos ensayos proponen el uso de ciclo largo en recto inferior T3, mientras que en recto proximal el ciclo corto podría ser una opción si la fascia mesorrectal no está afectada.¹⁸⁹

A veces se consigue una respuesta clínica completa tras la quimiorradioterapia neoadyuvante, lo que ha iniciado otras aproximaciones de tratamiento evadiendo la cirugía y proponiendo un seguimiento muy

estrecho (la llamada estrategia watch-and-wait). Aunque existe preocupación por la seguridad de esta estrategia, hay datos que la apoyan en pacientes seleccionados con respuesta clínica completa sostenida.¹⁹⁰

Existe también cierta tendencia paradójica hacia la utilización de radioterapia en estadios precoces, que de la otra manera son tratados con una excisión mesorrectal. Esta actitud consigue preservar el recto en un 50-60% de los casos.^{191,192}

1.11.4.2. Quimioterapia neoadyuvante en el cáncer colorrectal.

En muchos estudios se ha utilizado el fluorouracilo para la quimioradioterapia combinada pero la capecitabina parece ser una alternativa válida en el cáncer de recto.¹⁸⁶ Varios estudios están examinando el papel concreto y el momento adecuado de la quimioterapia, así como el efecto de la cirugía diferida, en pacientes con cáncer de recto que están recibiendo un ciclo corto de radioterapia.¹⁹³

La mayoría de los estudios no han demostrado diferencias con el uso de radioterapia ni en las tasa de metástasis a distancia ni en la supervivencia global.¹⁸⁸

La evidencia sobre el papel de la neoadyuvancia en pacientes con cáncer de colon localmente avanzado es escasa y se necesitan más estudios para llegar a conclusiones definitivas.

1.11.5. Terapia adyuvante del cáncer colorrectal.

La terapia adyuvante con quimioterapia basada en fluoropirimidina (fluorouracilo o capecitabina) mejora la supervivencia del cáncer de colon estadio III y un subgrupo de pacientes en estadio II (alto riesgo T4, pobremente diferenciados, debut con obstrucción o perforación intestinal, menos de 12 nódulos linfáticos resecados). Algunos estudios como el MOSAIC,¹⁹⁴ establecen como nuevo estándar la adición de Oxaliplatino al fluorouracilo o capecitabina.¹⁹⁵ En pacientes con estadio II, la presencia de

dMMR es un signo de buen pronóstico y no se benefician de la terapia adyuvante.^{196,197}

Los tumores de recto se tratan de forma similar, aunque el valor de la adyuvancia en pacientes que han recibido quimiorradioterapia neoadyuvante sigue siendo controvertido.¹⁹⁸

Durante años, la quimioterapia adyuvante durante 6 meses ha sido el modelo de tratamiento. Sin embargo, la colaboración IDEA, basada en 6 ensayos clínicos randomizados fase 3, ha demostrado que la adyuvancia durante 3 meses puede reducir la toxicidad sin limitar la eficacia del tratamiento al menos en los tumores fase III de bajo riesgo.¹⁹⁹

La terapia sistémica del cáncer colorrectal se basa en quimioterapia, que se complementa con algún fármaco biológico. Las fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecan son la base de los regímenes de tratamiento.

Los fármacos biológicos (anti-VEGF o anti-EGFR) se añaden al tratamiento dependiendo de factores específicos del tumor y específicos del paciente. Los pacientes con cáncer de colon metastásico típicamente reciben distintas líneas de tratamiento dependiendo de la situación.

1.11.6. Biológicos, inmunoterapia y futuras direcciones.

Bevacizumab, anticuerpo monoclonal antiVEGF, fue el primer agente biológico aprobado para el CCR metastásico y mostró beneficio en pacientes con este estadio de la enfermedad.²⁰⁰ Estos regímenes de tratamiento con Bevacizumab han demostrado una mayor supervivencia libre de progresión pero no necesariamente mayor supervivencia global.²⁰¹

Otros fármacos antiVEGF aprobados para el uso en CCR metastásico son el aflibercept y ramucirumab.

Los tumores de colon derecho metastásico no se benefician de fármacos anti-EGFR, probablemente debido a un origen embriológico diferente al de los tumores de colon izquierdo.²⁰² En el caso de Cetuximab, la diferencia en

la supervivencia es llamativa: 16.4 meses en el cáncer de colon derecho vs 37.5 meses en el cáncer de colon izquierdo metastásico.²⁰³ Posteriores análisis de múltiples ensayos randomizados han corroborado esta diferencia.

²⁰⁴

Además de la localización, es importante determinar las mutaciones KRAS, NRAS y BRAF antes de considerar las terapias anti-EGFR. ^{205,206}

Actualmente, los tumores de colon izquierdo metastásico RAS y RAF salvaje se pueden usar de primera línea tanto un anti-EGFR (Cetuximab o Panitumumab) o anti-VEGF (Bevacizumab). ^{203,207}

Estrategias combinadas de tratamiento (inhibidores BRAF y anticuerpos anti EGFR con quimioterapia o inhibidores MEK) han demostrado una mejora de los resultados de supervivencia en varios ensayos clínicos y están actualmente incluidos en las guías. ^{208,209}

El Regorafenib (un inhibidor multiquinasa) y el TAS-102 (combinación de trifluridina y tipiracil) son nuevos fármacos, aprobados para aquellos pacientes con CCR metastásico que no han respondido a las terapias de primera línea. ^{210–212}

Inmunoterapias con anti-PD1(programmed cell death) como el Nivolumab o Pembrolizumab también han sido aprobados para cierto tipo de tumores con dMMR o alta IMS. ²¹³

La investigación y el interés de la terapia dirigida en función de las mutaciones genéticas está en auge. Prueba de ello es por ejemplo el estudio del oncogen HER2/Neu (Human Epidermal growth factor Receptor-type2), que ha sido motivo de muchos ensayos clínicos con resultados prometedores.

Están surgiendo nuevos marcadores como el CDX2, ADN circulante o el Inmunoscore para estadíos tempranos, que suponen un importante y prometedor avance de cara al futuro manejo del CCR.

1.11.7. Tratamiento de la obstrucción maligna de colon izquierdo .

Debido al mayor calibre del colon derecho y a la consistencia más líquida de las heces a este nivel, la obstrucción tumoral del colon rara vez ocurre en el colon derecho. La obstrucción intestinal supone un peor pronóstico independientemente del estadio de la enfermedad,²¹⁴⁻²¹⁷ y requiere de una solución urgente, que clásicamente ha sido la cirugía. A pesar de los avances médicoquirúrgicos la cirugía urgente sigue teniendo una alta morbilidad (30-60%) y mortalidad (10-30%) comparado con la cirugía programada.²¹⁸⁻²²¹ Existen otras alternativas como la colocación de prótesis metálicas autoexpandibles, ampliamente aceptadas de forma paliativa, pero con debate en su uso como puente a la cirugía, que permitiría la resolución de la obstrucción y la realización de una cirugía electiva.

1.11.7.1. Cirugía urgente en la obstrucción maligna de colon izquierdo.

Existen varias opciones quirúrgicas ante una obstrucción maligna de colon izquierdo: la colostomía en asa (como puente a una resección o de forma paliativa), la resección con anastomosis primaria y la resección con colostomía terminal (procedimiento de Hartmann).

Las guías de práctica clínica recomiendan la técnica de Hartmann frente a la colostomía derivativa, puesto que esta última se asocia a mayor estancia hospitalaria y la necesidad de más intervenciones.²²²

La técnica de Hartmann sigue siendo uno de los procedimientos quirúrgicos urgentes más comunes en el colon izquierdo. El concepto histórico de que era necesario una limpieza colónica completa ha sido cuestionado y en la actualidad existe evidencia de que la presencia de heces en el colon no influye en la tasa de dehiscencia de anastomosis.²²³ En los últimos años ha habido una tendencia hacia la resección en un solo paso de la obstrucción maligna de colon, pero no existen ensayos clínicos que comparen la intervención de Hartmann con la resección con anastomosis primaria. Por esto, aunque las guías de práctica clínica recomienden la resección con

anastomosis primaria frente a la intervención de Hartmann en aquellos pacientes con una obstrucción maligna de colon izquierdo no complicada y sin factores de riesgo, finalmente la elección de una técnica u otra es individualizada a juicio del cirujano.

El primer estudio acerca de la resección con anastomosis primaria fue el del Large Bowel Cancer Project, en el que los autores reportaron una mortalidad del 35% en la resección en varias fases y sólo 14% en la resección primaria.

224

La principal ventaja de la resección con anastomosis primaria es la de evitar una segunda intervención, que se asocia a una tasa de morbilidad del 20 al 50% y una tasa de dehiscencia de anastomosis del 2 al 7%.^{225,226}

Además, hay que tener en cuenta que muchos de los estomas que se confeccionan en el procedimiento de Hartmann no son revertidos, debido a la necesidad de tratamiento adyuvante o la progresión de la enfermedad.

Estas ventajas sobre la resección con anastomosis primaria deben ponerse en una balanza en aquellos pacientes frágiles en los que la contaminación colónica puede resultar catastrófica.

Por esta razón existen muchos parámetros, tanto dependientes del cirujano como dependientes del paciente, que se deben tener en cuenta a la hora de decidirse por un tipo de cirugía u otra. Por ejemplo, la experiencia y subespecialidad del cirujano juegan un papel fundamental, con menores tasas de dehiscencia de anastomosis en aquellos pacientes intervenidos por cirujanos colorrectales.²²⁷

Teniendo en cuenta estas consideraciones, la intervención de Hartmann podría ser más adecuada en aquellos pacientes con factores de riesgo o que van a ser intervenidos por cirujanos no especializados en coloproctología.

1.11.7.2. Prótesis endoscópicas metálicas autoexpandibles (PEMA)

Las prótesis endoscópicas metálicas autoexpandibles (PEMA) permiten la repermeabilización de la luz y la consecuente descompresión colónica en caso de obstrucción intestinal maligna.

Las prótesis endoscópicas metálicas autoexpandibles fueron descritas en

1994 por primera vez en la literatura por Tejero y colaboradores.²²⁸ Inicialmente se utilizaron como método paliativo en pacientes con tumores malignos no resecables y posteriormente se comenzó a aceptar su uso como “puente a la cirugía” con el objetivo de transformar una cirugía urgente en programada y así poder estabilizar al paciente y establecer un estadiaje más preciso previo a la cirugía. Tanto el uso como puente a la cirugía como el uso profiláctico en pacientes que van a ser sometidos a quimioterapia está hoy en día discutido, si bien la única contraindicación absoluta para la colocación de endoprótesis metálicas actualmente es la presencia perforación colónica.

Desde que Tejero y colaboradores describieran la técnica, ha representado una modalidad terapéutica que ha generado abundante literatura científica, con muchas revisiones que remarcan su eficacia, especialmente en la reducción de estomas^{229–233}, minimizando la estancia hospitalaria, disminuyendo el tiempo hasta la reintroducción de la dieta oral y aportando beneficios en la calidad de vida.²³⁴

La edad avanzada y una clasificación de la American Society of Anesthesiologists (ASA) igual o superior a III no parecen influir en los resultados de éxito clínico ni en las complicaciones de este tipo de técnica en estudios observacionales,^{235,236} mientras que sí son factores de riesgo de mortalidad postoperatoria tras un tratamiento quirúrgico. Estas prótesis son menos eficaces en pacientes con metástasis peritoneales y neoplasias cercanas al margen anal (<5cm) debido al tenesmo rectal.²³⁷

La experiencia del endoscopista es un predictor de éxito técnico y clínico significativo, y las prótesis colónicas deben ser colocadas o al menos supervisadas directamente por un/a endoscopista intervencionista experimentado. La literatura describe unas tasas de fallo técnico y clínico de hasta el 25%, que pueden deberse a la falta experiencia del endoscopista, a la técnica empleada y o a la localización de la obstrucción.^{238,239}

La mayoría de prótesis colorrectales disponibles en la actualidad son prótesis metálicas autoexpandibles diseñadas en forma de malla y cuyo componente

básico fundamental es una aleación de níquel y titanio (nitinol), a la que se pueden sumar otros metales para conferirle mayor visibilidad y fuerza radial. Estas prótesis pueden ser no revestidas, o estarlo parcial o totalmente por un recubrimiento externo de silicona. La morfología de la prótesis es de tipo embudo, con el extremo proximal o con ambos extremos de mayor calibre que el cuerpo central de la prótesis; las medidas de éstas, tanto en cuanto al diámetro de su luz como a su longitud, difieren en función de los modelos de cada compañía comercial. En líneas generales, los calibres del cuerpo de la prótesis oscilan entre 20 mm y 25 mm y las longitudes entre 4 cm y 14 cm.

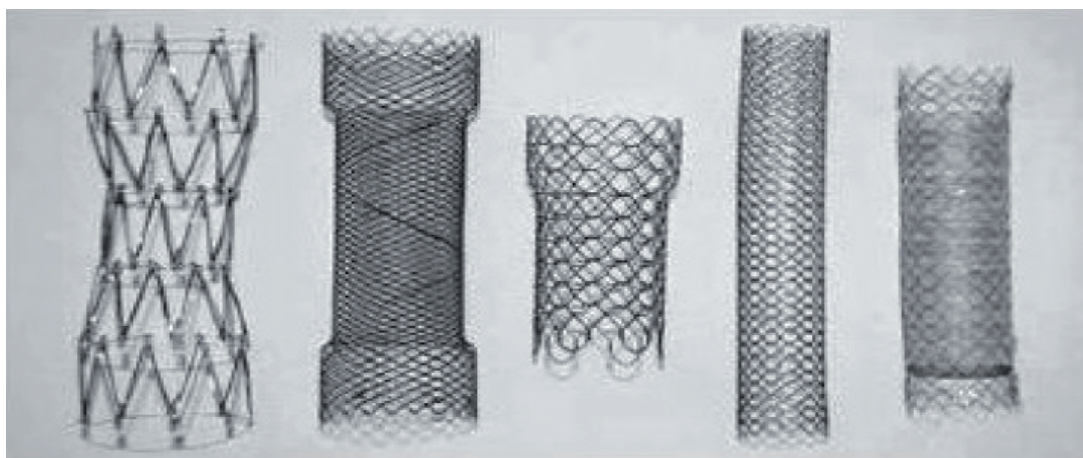


Figura 5. Tipos de prótesis colónicas según casas comerciales. De izquierda a derecha: Colonic Z (Cook), Evolution colonic (Cook), Wallflex (Boston), D-type colonic not covered (Taewoog), type colonic covered (Taewoong).

1.11.7.2.1. Complicaciones locales de las PEMA

Esta técnica no está exenta de complicaciones como la perforación, la migración o la propia obstrucción de la prótesis.^{219,240}

Las complicaciones globales de las prótesis endoscópicas en su conjunto suponen aproximadamente un 20-30% en series de casos, con cifras superiores en ensayos clínicos, aunque con una mortalidad a los 30 días relacionada con la prótesis inferior al 4%.²⁴¹

En un metanálisis de 410 pacientes a los que se les colocó endoprótesis con finalidad paliativa se comunicó una tasa de complicaciones a corto plazo de 26.2% y a largo plazo de 16.1%.²⁴² Otras complicaciones menos comunes

son el dolor, sangrado, tenesmo, fiebre, incontinencia fecal o formación de fístulas.

Las perforaciones en relación con las prótesis se pueden producir por una malposición de la guía o catéter, dilatación de la estenosis, perforación provocada por la propia prótesis, o perforación del colon proximal por distensión debido a una inadecuada descompresión de la misma.²⁴³

Las tasas de perforación publicadas, incluyendo la perforación tardía, varían del 0% al 12%. En un metanálisis de 4086 pacientes la tasa de perforación global fue del 7.4%.²⁴⁴ En pacientes a los que se les coloca prótesis como puente a la cirugía, se identifican microperforaciones silentes hasta en un 14-20% de los pacientes.^{232,245,246}

Las perforaciones clínicamente sintomáticas se han asociado a una mortalidad del 50% y existen estudios que comunican que la perforación empeora los resultados oncológicos, aunque la mayoría de estos tienen un reducido número de perforaciones.^{244,246-248}

La mediana de permeabilidad de las prótesis paliativas es de entre 3 a 12 meses,²⁴⁰ siendo hasta el 50% funcionantes a los 12 meses y hasta el 80% a la fecha de muerte o fin de seguimiento.²⁴⁹⁻²⁵¹

Las tasas de migración de la prótesis varían del 1 al 10%, con cierta evidencia sobre el aumento de la tasa de migración debido a la reducción de tamaño del tumor con la quimioterapia.^{252,253}

La obstrucción de la prótesis debida al crecimiento del tejido tumoral, a la impactación fecal o al crecimiento intraluminal a través de la endoprótesis ocurre en un 3%-29% de los casos, con mayores tasas en estudios con un mayor tiempo de seguimiento.^{252,254}

Tanto la migración como la re-estenosis se pueden resolver con el recambio de la prótesis o de forma más frecuente posicionando una nueva sobre la colocada previamente. Ésta última opción es de elección en los pacientes paliativos, con resultados satisfactorios (éxito clínico del 75%-86%).²⁵⁵

En caso de obstrucción o migración de una prótesis colocada como puente a la cirugía la mayoría de los pacientes son tratados con una cirugía más precoz, aunque existe la opción de recolocar una nueva prótesis, puesto que no hay datos que comparen esta opción con la cirugía.

1.11.7.2.2. PEMA como puente a la cirugía (PEPC).

Existe en la literatura un gran número de estudios retrospectivos y de cohortes con resultados conflictivos sobre el uso de endoprótesis colónicas como puente a la cirugía programada en caso de obstrucción maligna de colon.

Respecto a los resultados a corto plazo, los metaanálisis demuestran menores tasas de morbilidad tras prótesis puente a la cirugía que con la cirugía urgente, similares tasas de mortalidad y una mayor proporción de anastomosis primarias.^{256,257}

La mayoría de los ensayos clínicos que pretendían comparar esta técnica con la cirugía urgente contaban con un reducido número de pacientes.^{258–265} Además, tres de estos ensayos clínicos se detuvieron prematuramente,^{261–263} en uno de ellos por un elevado número de complicaciones en el grupo de cirugía urgente y los otros dos debido a un aumento de la morbilidad en el grupo de prótesis endoscópica con elevado número de perforaciones que en principio fueron atribuibles a la heterogenicidad de experiencia de endoscopistas al ser estudios multicéntricos. Un ensayo más reciente (CREST) ha demostrado una tasa de perforación inferior al 10%. Los resultados a largo plazo tanto de éste como de otro ensayo también reciente y amplio (ensayos CREST y ESCO)^{265,266} pronto estarán disponibles.

Las consecuencias oncológicas derivadas de la perforación tras colocación de una endoprótesis colónica también han sido abordadas en distintos estudios. En un subanálisis del ensayo holandés Stent-in 2,²⁶⁷ Soothaak y colaboradores demostraron un aumento del riesgo de recurrencia en pacientes con perforaciones tras colocación de prótesis en comparación con

aquellos que no presentaron perforación.

Existen otros factores, como la probable expansión tumoral al colocar la prótesis, que podría introducir células cancerígenas en el torrente sanguíneo facilitando así su diseminación.²⁶⁸ También se ha detectado invasión perineural en las piezas de resección, aunque sin traducirse en peores resultados oncológicos.^{247,269}

El reciente metanálisis de Foo y colaboradores describió una recurrencia global mayor (37.0% vs. 25.9%; $P = 0.049$) y una recurrencia sistémica mayor en el grupo de prótesis endoscópica.²⁵⁶ Sin embargo, esto no se tradujo en una menor supervivencia libre de enfermedad ni peor supervivencia global. Estos últimos resultados también han sido confirmados por otro metaanálisis de 2018 que no mostró diferencias en la supervivencia libre de enfermedad ni global a 5 años.²⁷⁰

Datos aún no publicados de los ensayos ESCO y CREST muestran similares resultados entre ambos grupos respecto a recurrencia local, sistémica y global (discusión sobre la guía de práctica clínica de A. Arezzo y J. Hill en Amsterdam Septiembre de 2019).

Por todo lo anteriormente mencionado, la colocación de una prótesis endoscópica como Puente a la cirugía es una técnica que debería discutirse en reunión multidisciplinar, si bien su condición urgente muchas veces no lo permite.

1.11.7.2.3. PEMA como tratamiento paliativo

La cirugía urgente y la colocación de una endoprótesis colónica en aquellos pacientes con obstrucción maligna de colon izquierdo en los que se busca la resolución del cuadro con actitud paliativa han sido ampliamente comparadas en la literatura. En dos metanálisis se ha reportado una menor mortalidad en los 30 primeros días tras la colocación de un stent.^{241,271} También se ha asociado a una menor estancia hospitalaria y menor necesidad de unidad de

cuidados intensivos.^{271,272} También se ha reportado una menor calidad de vida y mayor coste económico en los pacientes tratados con cirugía urgente.²³⁴

Otro punto a tener en cuenta es la presencia de carcinomatosis peritoneal en los pacientes con CCR avanzado. En esta situación sí se ha descrito un menor éxito técnico²⁷³ y un aumento de la tasa de complicaciones tras la colocación de una prótesis colónica.²⁷⁴

1.11.7.2.4. . Prótesis colónicas y quimioterapia.

Se ha especulado mucho acerca del aumento de tasa de complicaciones relacionadas con las prótesis en pacientes con quimioterapia, en concreto con el riesgo de perforación con el uso de bevacizumab. En la serie de 353 pacientes en estadio IV con prótesis colónicas de Park y colaboradores²⁷⁵, encontraron similares tasas de perforación asociada a prótesis en pacientes con bevacizumab (7.3%) y pacientes con quimioterapia distinta a bevacizumab (7%).

En otra serie de 1008 pacientes que recibieron bevacizumab en CCR metastásico, el riesgo de complicaciones que necesitó cirugía fue del 5.9%. En pacientes a los que ya se les estaba administrando bevacizumab, la colocación de una prótesis colónica sí supuso un factor de riesgo significativo para complicaciones que requirieron cirugía.²⁷⁶

Por todo ello la guía de la ESGE 2020 establece que la quimioterapia es un tratamiento seguro si los pacientes son ya portadores de una prótesis endoscópica paliativa antes del inicio de la quimioterapia. Sin embargo, no recomienda la colocación de prótesis paliativas si los pacientes ya están bajo tratamiento con fármacos antiangiogénicos como el bevacizumab.²⁷⁷

2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

El Cáncer colorrectal es uno de los tumores más frecuentes en todo el mundo,¹ particularmente en países económicamente desarrollados y puede presentarse en forma de obstrucción intestinal hasta en un 8-13% de los pacientes.^{116,117}

Esta situación requiere una intervención urgente que clásicamente ha sido la cirugía urgente (CU). La cirugía urgente sigue teniendo en la actualidad una alta morbilidad (30-60%) y mortalidad (10-30%) a pesar de los avances médicos y quirúrgicos, en comparación con la cirugía electiva y/o programada (mortalidad inferior al 5%).^{218-220,278}

La colocación de una endoprótesis colónica como puente a la cirugía es una técnica que permite la descompresión colónica, así como la estabilización del paciente y un correcto estadiaje de la enfermedad de cara a una cirugía programada. Sin embargo, esta técnica no está exenta de complicaciones y siguen existiendo dudas respecto a los resultados oncológicos a largo plazo. Estas dudas se centran en pacientes cuya enfermedad es potencialmente resecable, debido al riesgo de progresión local del tumor y/o diseminación metastásica, con resultados contradictorios en la literatura.

La guía de la European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) de 2014 no propone como tratamiento estándar la colocación de prótesis como puente a la cirugía, pero sí las contempla como alternativa a la cirugía en pacientes con un riesgo aumentado de mortalidad postoperatoria o de forma paliativa.²⁴⁴ Dicha guía ha sido actualizada y publicada en Mayo de 2020, haciendo referencia al uso de prótesis puente a la cirugía como una opción más establecida que en la edición anterior, si bien su uso debe debatirse y consensuarse de forma multidisciplinar.

La hipótesis del presente estudio establece que el pronóstico oncológico de los pacientes con cáncer obstructivo de colon izquierdo a los que se coloca una prótesis como puente a la cirugía no es peor que el de los pacientes a los que se les realiza cirugía urgente.

3. OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL: comparar los resultados oncológicos y de supervivencia a 5 años de los pacientes con neoplasia maligna obstructiva de colon izquierdo que son tratados con prótesis metálica como puente a la cirugía versus los que son tratados con cirugía urgente.

OBJETIVO SECUNDARIO: comparar los resultados perioperatorios a corto plazo entre ambos grupos de pacientes.

4. PACIENTES Y MÉTODO

4.1. Tipo de estudio

Hemos llevado a cabo un estudio observacional, comparativo, retrospectivo y bicéntrico.

4.2. Población y ámbito de estudio

La población de estudio está constituida por los pacientes con diagnóstico clínico y radiológico de neoplasia obstructiva maligna de colon izquierdo, incluyendo recto superior, en dos centros de referencia de cirugía colorrectal: el Hospital Universitario Virgen de la Victoria (Málaga) y el Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla) en el periodo comprendido entre Enero de 2006 y Mayo de 2012 y con un seguimiento de al menos 5 años.

Los síntomas clínicos de obstrucción fueron estreñimiento, vómitos y/o dolor abdominal. Los signos radiológicos de obstrucción intestinal fueron la distensión proximal del colon acompañada de colapso intestinal distal en TAC de abdomen.

Los pacientes fueron sometidos a intervención quirúrgica urgente con resección más anastomosis primaria o colostomía, o bien a la colocación de una prótesis metálica autoexpandible mediante endoscopia para ser sometidos a cirugía en un segundo tiempo

4.3. Criterios de inclusión y exclusión

Se han incluido los pacientes que cumplieran los siguientes criterios

- Mayores de 18 años
- Diagnóstico clínico y radiológico de neoplasia obstructiva de colon izquierdo incluyendo recto superior.
- Realización de resección quirúrgica urgente con/sin anastomosis

primaria o colocación de prótesis metálica mediante endoscopia.

En nuestro estudio se han excluido los siguientes pacientes:

- Menores de 18 años.
- Perforación en el momento del diagnóstico.
- Obstrucción maligna de colon derecho o transverso
- Neoplasias obstructivas de recto medio o inferior o canal anal.
- Enfermedad metastásica (independientemente de la resecabilidad o no de las metástasis)

4.4. Seguimiento de la población de estudio

Se evaluó la evolución en los 5 años posteriores a la intervención mediante revisión de la historia clínica de las Unidades de Cirugía, Digestivo y Oncología. Los pacientes fueron seguidos de acuerdo a los protocolos establecidos. Cada revisión contemplaba una evaluación clínica, exploración física, niveles de CEA, TAC, RM y/o colonoscopia según protocolo.

4.5. Aspectos técnicos

4.5.1. Técnica de colocación de prótesis colónica metálica autoexpandible.

La prótesis fueron colocadas por endoscopistas cualificados y con experiencia en la unidad de endoscopia y mediante técnica mixta endoscópica-radiológica. Se utilizaron prótesis no cubiertas, cuyo tamaño longitud y diámetro eran elegidos de acuerdo a la estenosis identificada. Los pacientes eran preparados con enemas de limpieza y el procedimiento se realizaba por lo general despierto, recurriendo a la sedación con propofol cuando la situación lo requería. Se introducía una guía por el punto de la estenosis hasta sobrepasarla. A criterio del endoscopista se podía inyectar contraste por el catéter para confirmar la posición intraluminal de la guía y medir la longitud de la estenosis. La prótesis utilizada (WallFlex ® colonic stent; Boston Scientific, Natick, MA, USA) era entonces desplegada sobre la

guía y se confirmaba su correcta colocación con fluoroscopia. Los pacientes en los que no era posible colocar la prótesis o se producía una complicación tras la misma fueron sometidos a cirugía urgente. El éxito técnico se definió como la liberación de la prótesis de forma correcta en la luz tumoral. El éxito clínico se definió como la resolución de los síntomas obstructivos en las primeras 72 horas. Una vez restablecido el tránsito intestinal, se procedió a estabilizar y estadiar adecuadamente al paciente para una posterior cirugía programada siguiendo los criterios oncológicos establecidos por las guías de práctica clínica.

4.5.2. Cirugía urgente

Los pacientes que se sometieron a cirugía urgente fueron operados lo más pronto posible tras su estabilización inicial. En todos los pacientes la resección tumoral seguía los principios oncológicos. El tipo y la extensión de la cirugía era decidido por el equipo de cirugía en función de la localización y la invasión tumoral, así como de la condición general del paciente y la experiencia y subespecialización de los cirujanos. Se intentaba una resección con anastomosis primaria y en caso de no ser posible ésta se practicaba una colostomía tipo Hartmann. En el menor número de casos posible se realizaba colostomía derivativa.

Una vez que la obstrucción estaba resuelta, se optimizaban las condiciones clínicas del paciente y se realizaba un estadiaje oncológico completo.

4.6. Variables de estudio

4.6.1. Variables clínicopatológicas

- Edad: variable cuantitativa discreta que recoge la edad del paciente.
- Sexo: variable cualitativa que recoge en 2 categorías el sexo del paciente.
- ASA score: variable cualitativa que recoge en 4 grados el riesgo anestésico del paciente (ASA I, ASA II, ASA III y ASA IV)

-Localización del tumor: variable cualitativa que recoge en 4 categorías la localización del tumor(colon izquierdo, sigma, unión rectosigmoidea, recto superior).

-Tamaño patológico de la pieza: tamaño medido en centímetros del tumor dentro de la pieza quirúrgica resecada.

-Quimioterapia adyuvante: variable cualitativa que distingue en 2 categorías(si/no) el hecho de haber recibido quimioterapia.

-Radioterapia adyuvante: variable cualitativa que distingue en 2 categorías(si/no) el hecho de haber recibido radioterapia.

-Estadaje T patológico: variable cualitativa que recoge en 3 categorías el estadaje del tumor T(T1,T2,T3 y T4) en la anatomía patológica según la clasificación de la AJCC.

-Estadaje N patológico: variable cualitativa que recoge en 3 categorías el estadaje N(N0,N1,N2) de la AJCC, que expresa el número de ganglios resecados.

-Número de ganglios resecados: variable cuantitativa que expresa el número de ganglios resecados en el estudio anatomopatológico.

-Número de ganglios afectos: variable cuantitativa que expresa el número de ganglios resecados positivos para malignidad.

-CEA: variable cuantitativa continua que expresa los niveles de Antígeno Carcinoembrionario.

-Diferenciación patológica: variable cualitativa que recoge en 3 categorías la diferenciación patológica del tumor (buena, moderada, o pobre).

4.6.2. Variables relacionadas con el intervencionismo (colocación de la prótesis e intervención quirúrgica).

-Complicaciones del stent: variable cualitativa que recoge en 3 categorías las principales complicaciones del stent (migración, perforación, obstrucción).

-Tiempo hasta la cirugía programada: variable cuantitativa que recoge el tiempo desde el procedimiento urgente (colocación de stent o cirugía urgente) hasta la cirugía programada.

-Complicaciones postoperatorias: variable cualitativa que recoge en 3 categorías las principales complicaciones tras la cirugía urgente o programada (sepsis, dehiscencia de anastomosis, ileo paralítico)

-Reintervenciones: variable cualitativa que recoge la necesidad (si/no) de reintervención quirúrgica tras una primera cirugía.

-Duración de la hospitalización: variable cuantitativa que recoge en días el tiempo de hospitalización de los pacientes.

4.6.3. Variables oncológicas de recurrencia y mortalidad.

-Tiempo de seguimiento libre de recurrencia: variable cuantitativa que recoge en meses el tiempo libre de recurrencia de la enfermedad.

-Mortalidad en los primeros 30 días de hospitalización: variable cualitativa que recoge en 2 categorías (si/no) el hecho de haber fallecido en los 30 primeros días de hospitalización.

-Mortalidad global: variable cualitativa que recoge en 2 categorías (si/no) el hecho de haber fallecido por cualquier causa durante los 5 años de seguimiento.

-Mortalidad cáncer-específica: variable cualitativa que recoge en 2 categorías (si/no) el hecho de haber fallecido como consecuencia de la progresión de su enfermedad tumoral.

4.6.4. Tipos de supervivencia analizadas.

La supervivencia global a 5 años hace referencia a la probabilidad de estar vivo a los 5 años desde la cirugía urgente/posicionamiento de la prótesis, siendo el suceso estudiado la muerte por cualquier causa.

Se consideran “casos censurados”, aquellos en los que no se ha producido la muerte y/o en los que no se ha completado el seguimiento a tiempo completo.

La supervivencia libre de recurrencia a 5 años expresa la probabilidad de estar vivo a los 5 años desde la realización del procedimiento urgente, siendo el suceso estudiado la recurrencia de la enfermedad. Se consideran “casos censurados”, aquellos en los que no se ha producido recurrencia y/o en los que no se ha completado el seguimiento a tiempo completo.

La supervivencia causa-específica expresa la probabilidad de estar vivo a los 5 años desde la realización del procedimiento urgente, siendo el suceso estudiado la muerte del paciente por causa exclusiva de la progresión tumoral. Se consideran “casos censurados”, aquellos en los que no se ha producido la muerte exclusivamente por el cáncer y/o en los que no se ha completado el seguimiento a tiempo completo.

4.7. Estudio estadístico.

Las variables numéricas se han expresado en medias con máximos y mínimos y las distribuciones asimétricas como medianas y percentiles (P25-P75). Las variables sin valores numéricos se han expresado en porcentajes. La comparación de medias entre 2 grupos se ha realizado con el test de la t de Student una vez validado los requisitos de aleatoriedad, independencia, normalidad e igualdad de varianza. En el caso de no cumplirse el requisito de igualdad de varianza (test de Levene) se ha realizado la t de Student con la corrección de Welch. En caso de no cumplirse el requisito de normalidad (prueba de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilis en función de los tamaños de los subgrupos) se ha realizado la prueba U- Mann Withney. En el caso de detectarse diferencias significativas, se han determinado intervalos de confianza para diferencias de medias al 95% que cuantifiquen dichas diferencias.

Para valorar la relación entre dos variables de tipo cualitativo se han realizado tablas de contingencias y se ha aplicado el test de la Chi-cuadrado,

Chi-cuadrado con corrección de continuidad o test exacto de Fisher (para tablas 2x2 poco pobladas). Los resultados significativos de estas pruebas de hipótesis se complementaron con intervalos de confianza al 95% para diferencias de proporciones.

Se ha efectuado un análisis de supervivencia univariado mediante curvas de Kaplan-Meier, en el que la variable dependiente (tiempo de supervivencia) se trató de predecir a partir de la variable independiente principal del estudio: tipo de tratamiento urgente recibido.

El test Log-Rank se ha utilizado para comparar la igualdad de las distribuciones del tiempo de supervivencia entre los diferentes grupos (prótesis puente a la cirugía vs. cirugía urgente).

La regresión de Cox (riesgo proporcional) se ha utilizado para crear modelos de tiempos de supervivencia incluyendo hipotéticas variables predictoras (covariables) tanto categóricas como continuas. Para las variables seleccionadas por el mismo, se calcularon hazard ratio e intervalos de confianza al 95%, una vez validados los requisitos de aplicación. En caso de no verificarse dichos requisitos se realizó un modelo de Cox tiempo-dependiente. Se han desarrollado modelos multivariados para evaluar los factores de riesgo asociados a la supervivencia global, supervivencia libre de recurrencia y supervivencia específica por cancer.

El análisis de los datos se realizó con el paquete estadístico SPSS 24.0 para Window (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA).

4.8. Consideraciones éticas y legales.

El estudio se ha llevado a cabo de acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki (Revisión de Edimburgo 2000).

El presente estudio de investigación y tesis doctoral se ha realizado de acuerdo con las normas de Buena Práctica Clínica y ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Málaga.

5. RESULTADOS

5.1. Diseño y descripción del estudio.

Se identificaron 296 pacientes con obstrucción maligna de colon izquierdo en el Hospital Universitario Virgen de la Victoria de Málaga y 335 en el Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla en el periodo comprendido entre Enero de 2006 y Mayo de 2012. Tras aplicar los criterios de exclusión, se incluyeron 137 pacientes en el estudio: 71 pacientes en el grupo de prótesis endoscópica puente a la cirugía (PEPC) y 66 en el grupo de cirugía urgente (CU). En la figura 6 se muestra el diagrama con el diseño del estudio y datos del intervencionismo.

Al tratarse de un estudio bicéntrico, primero se realizó un análisis comparativo de las características clinicopatológicas, los resultados peri-intervencionismo y los resultados oncológicos entre ambos hospitales, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas determinando así la homogeneidad de la muestra (tabla 5).

	HUVM n(%)	HUVV n(%)	p
Sexo			
Femenino	35(53)	29(40.8)	0.153
Masculino	31(47)	42(59.2)	
Estadio AJCC			
I –II	40(60.6)	37(52.1)	0.317
III	26(39.4)	34(47.9)	
Localización			
Colon descendente	19(28.8)	27(38)	0.239
Sigma y Unión RS	41(62.1)	34(48)	
Recto superior	6(9.1)	10(14.1)	
Diferenciación			
Bien diferenciado	33(50)	37(52.1)	0.062
Mode. diferenciado	30(45.5)	23(32.4)	
Pobre. diferenciado	3(4.5)	11(15.5)	
ASA I-II	39(59.1)	34(47.9)	0.189
ASA III-IV	27(40.9)	37(52.1)	
Quimioterapia	30(45.5)	39(54.9)	0.268
Radioterapia	8(12.1)	7(9.9)	0.672
Complicaciones post-tratamiento urgente	10(15.2)	20(28.2)	0.066
Tasa de estoma	28(42.4)	20(28.2)	0.081
Mortalidad específica por CCR	19(28.8)	23(32.4)	0.647
Mortalidad global	29(43.9)	37(52.1)	0.339
Tasa recurrencia	20(30.3)	17(23.9)	0.402
Edad	70.5(61.75-79.25)	71(61.0-79.0)	0.616
Seguimiento libre de recurrencia	48.5(13.75-60)	24(7-60)	0.093
Seguimiento en meses	59(20-60)	35(7-60)	0.064

AJCC: American Committee on Cancer; ASA: American Society Anesthesiologist; CCR: cancer colorrectal

Tabla 5. Comparación entre hospitales de las principales variables analizadas.

La colocación de prótesis se intentó en 79 pacientes, pero no fue factible en 8 casos debido a obstrucción completa con imposibilidad de introducir la guía a través de la estenosis, representando una tasa de éxito técnico del 89.8%. De esos 71 pacientes a los que se les pudo colocar la prótesis, 11 presentaron perforación tras la colocación de la misma, representando un éxito clínico del 84.5%. Cinco de dichas perforaciones fueron silentes y 6 precisaron cirugía urgente en el mismo día. No hubo casos de migración u obstrucción de la prótesis.

Los pacientes con imposibilidad de colocar la prótesis se analizaron en el grupo de cirugía urgente. Los pacientes que presentaron complicaciones tras la colocación de la prótesis se analizaron en el grupo de PEPC en base a un análisis por intención de tratar.

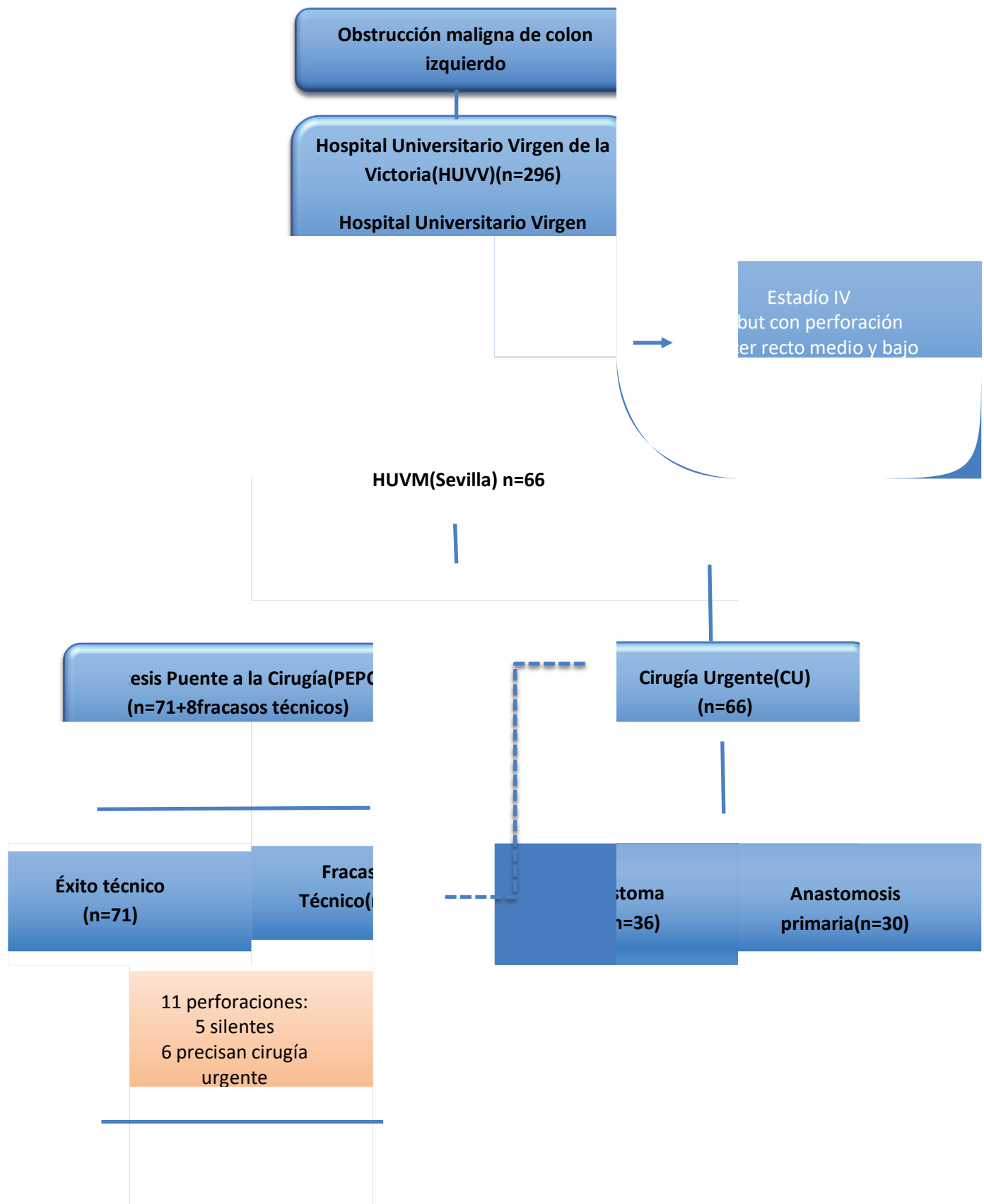


Figura 6. Diagrama con el diseño del estudio y datos peri-intervencionismo.

5.2. Análisis descriptivo.

5.2.1. Análisis descriptivo comparativo de las características clínicopatológicas.

En la tabla 6 queda reflejado el análisis comparativo de las variables clínicopatológicas de ambos grupos.

En el grupo de PEPC hubo 28 mujeres y 43 hombres, mientras que en el grupo CU hubo 36 mujeres y 30 hombres ($p=0.110$). La mediana de edad fue inferior en el grupo de PEPC (69 años) que en el grupo de CU (73.5 años)($p=0.077$). La mayor parte de los pacientes fueron ASA III en ambos grupos, aunque sin diferencias significativas ($p=0.630$)

La localización predominante del tumor fue el colon sigmoide: 32 pacientes en el grupo de PEPC lo presentaban en dicha localización y 36 pacientes en el de CU, seguidos de colon descendente y recto superior, destacando un mayor número de cáncer de recto en el grupo de PEPC que en el de CU (12 vs 4 pacientes), aunque sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0.241$).

La mediana de longitud del tumor fue ligeramente superior en el grupo de PEPC (5cm vs 4cm)($p=0.005$). El estadio patológico pT de la AJCC predominante fue el pT3 en ambos grupos (45 pacientes en el grupo de PEPC y 36 en el grupo CU). El estadio pN de la AJCC más predominante en ambos grupos fue el N0 (40 pacientes en el PEPC y 36 en el CU), sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0.660$). Los estadios II y III de la AJCC fueron los más predominantes en ambos grupos sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0.430$).

Respecto a la diferenciación patológica, los tumores fueron predominantemente adenocarcinomas bien diferenciados en ambos grupos, destacando un mayor número de pobremente diferenciados en el grupo CU(el grupo CU(2.8% vs. 18.2%) ($p=0.011$).

La mediana de CEA fue 3,2 (2.12;6.16) en el grupo de PEPC y de 2.6 (1.2;6.75) en el grupo de CU ($p=0.293$). La mediana del número de ganglios

resecados fue de 14 (8;18) en el grupo de PEPC y de 10.5 (7;17) en el grupo de CU ($p=0.157$), sin ningún ganglio metastásico identificado en ambos grupos.

	PEPC (n=71) n (%)	CU (n=66) n (%)	p
Sexo			0.110
Mujeres	28 (39.4)	36 (54.5)	
Hombres	43 (60.6)	30 (45.5)	
Edad	69 (43-91)	73.5 (39-89)	0.077
Clasificación ASA			0.630
I	14 (19.7)	10 (15.2)	
II	27 (38.0)	22 (33.3)	
III	28 (39.4)	30 (45.5)	
IV	2 (2.8)	4 (6.1)	
Localización			0.241
Colon izquierdo	23 (32.4)	23 (34.8)	
Colon sigmoide	32 (45.1)	36 (54.5)	
Unión rectosigmoidea	4 (5.6)	3 (4.5)	
Recto superior	12 (16.9)	4 (6.1)	
Tamaño patológico(cm)	5 (4;6.25)	4 (3;6)	0.005
Estadio pT			0.276
T1-2	8 (11.3)	14 (21.2)	
T3	45 (63.4)	36 (54.5)	
T4	18 (25.4)	16 (24.2)	
Estadio pN			0.660
N0	40 (56.3)	36 (54.5)	
N1	19 (26.8)	15 (22.7)	
N2	12 (16.9)	15 (22.7)	
Estadio patológico AJCC			0.430
I	6 (8.5)	10 (15.2)	
II	34 (47.9)	27 (40.9)	
III	31 (43.7)	29 (43.9)	
Tasa de quimioterapia	37 (52.1)	32 (48.5)	0.800
Tasa de radioterapia	11 (15.5)	4 (6.1)	0.135
Diferenciación patológica			0.011
Bien	38 (53.5)	32 (48.5)	
Moderada	31 (43.7)	22 (33.3)	
Pobre	2 (2.8)	12 (18.2)	
CEA	3.2 (2.12;6.16)	2.6 (1.2;6.75)	0.293
Ganglios resecados	14 (8;18)	10.5 (7;17)	0.157
Ganglios metastásicos	0 (0;2)	0 (0;3)	0.486

ASA: American Society Anesthesiologist;; American Joint Committee on Cancer; CEA: antígeno carcinoembrionario

Tabla 6. Análisis comparativo de las características clinicopatológicas.

5.2.2. Análisis comparativo de los datos periintervencionismo (perioperatorios y tras colocación de prótesis)

El número de anastomosis primarias fue significativamente mayor en el grupo de PEPC que en el grupo CU (88.7% vs 45.5%) ($p<0.005$). El número de estomas al alta hospitalaria, teniendo en cuenta 4 ileostomías de protección en el grupo de PEPC fue significativamente menor en dicho grupo (16.9% vs 54.5%) ($p<0.005$). No hubo diferencias en la mediana de tiempo desde el ingreso hasta la realización del procedimiento urgente, siendo ésta de 1 día en el grupo de PEPC y de 0 en el grupo de CU. El tiempo de hospitalización fue mayor en el grupo de PEPC (20 días vs 15 días), pero sin diferencias estadísticamente significativas ($p=0.140$). La tasa de complicaciones postquirúrgicas fue mayor en el grupo de CU, con tendencia a la significación estadística ($p=0.060$), destacando la sepsis postquirúrgica (10 pacientes), seguida de la dehiscencia de anastomosis (5 pacientes) y el íleo paralítico (4 pacientes). La tasa de reintervenciones fue significativamente mayor en el grupo de CU (13.8% vs 2.8 %, $p=0.018$). En los 30 primeros días de ingreso hubo 5 muertes en cada grupo ($p=0.905$). En la tabla 7 se expone el análisis comparativo de las variables peri-intervencionismo de ambos grupos.

	PEPC (n=71)	CU (n=66)	p
Anastomosis primaria	63 (88.7)	30 (45.5)	<0.005
Estoma al alta	12 (16.9)	36 (54.5)	<0.005
Tiempo(d) desde el ingreso hasta el procedimiento urgente	1 (0;4)	0 (0;4)	0.310
Tiempo de hospitalización(d)	20 (11;27)	15 (10;24)	0.140
Tasa de complicaciones postquirúrgicas	11 (15.5)	19 (28.8)	0.060
Tipo de complicación postquirúrgica			0.688
Sepsis	7 (63.6)	10 (52.6)	
Dehiscencia de anastomosis	3 (27.3)	5 (26.3)	
Ileo paralítico	1 (9.1)	4 (21.1)	
Reintervenciones	2 (2.8)	9 (13.8)	0.018
Mortalidad en los 30 primeros días	5 (7.0)	5 (7.6)	0.905

Tabla 7. Comparación de las variables periintervencionismo entre grupos.

5.2.3. Análisis comparativo de los datos sobre recurrencia y mortalidad.

La tasa de recurrencia global a 5 años fue inferior en el grupo de PEPC, tendencia a la significación estadística (19.7% vs 34.8%, $p=0.072$). No hubo diferencias en la localización de la recurrencia cuando distinguimos entre recurrencia local o a distancia ($p=0.999$). Hay una importante tendencia a la significación estadística de mayor tiempo de seguimiento libre de recurrencia en el grupo de PEPC (58 vs 24 meses, $p=0.053$).

Hubo una tendencia a la significación estadística entre ambos grupos en la tasa de mortalidad global (40.8% vs 56.1%, $p=0.075$). No hubo diferencias en tasa de mortalidad no relacionada con cáncer (15.5% vs 21.2%, $p=0.386$) ni en la tasa de mortalidad específica por cáncer (26.8% vs 34.8%, $p=0.401$). (Tabla 8)

	PEPC (n=71)	CU (n=66)	p
Recurrencia	14 (19.7)	23 (34.8)	0.072
Localización recurrencia			0.999
Local	8 (57.1)	13 (56.5)	
Distancia	6 (42.8)	10 (43.5)	
Hígado	4 (28.6)	4 (17.4)	
Pulmón	0 (0)	6 (26.1)	
Peritoneal	3 (21.4)	6 (26.1)	
Otros	2 (14.3)	0 (0)	
Colon	5 (35.7)	7 (30.4)	
Seguimiento en meses libre de recurrencia	58 (14;85)	24 (8.75;68)	0.053
Mortalidad global	29 (40.8)	37 (56.1)	0.075
Mortalidad no relacionada con CCR	11 (15.5)	14 (21.2)	0.386
Mortalidad específica por cáncer	19 (26.8)	23 (34.8)	0.401

PEPC: prótesis endoscópica puente a la cirugía; CU: Cirugía urgente; CCR: cáncer colorrectal

Tabla 8. Análisis comparativo de los datos de recurrencia y mortalidad.

5.3. Análisis de supervivencia.

Se ha realizado análisis de la supervivencia global, supervivencia libre de recurrencia y supervivencia específica por cancer en ambos grupos de pacientes.

5.3.1. Supervivencia global

La supervivencia global hace referencia a la proporción acumulada de pacientes (tasa de supervivencia acumulada) que sobreviven en un determinado periodo de tiempo, desde la operación/posicionamiento de prótesis hasta la muerte por cualquier causa de toda la población de estudio. Se consideran “casos censurados”, aquellos en los que no se ha producido la muerte y/o en los que no se ha completado el seguimiento a tiempo completo.

La tasa de supervivencia global a los 5 años es mayor en el grupo PEPC (57.7%) que en el grupo CU (42.6%), ($p=0.071$). La curva de supervivencia queda representada en el figura 7..

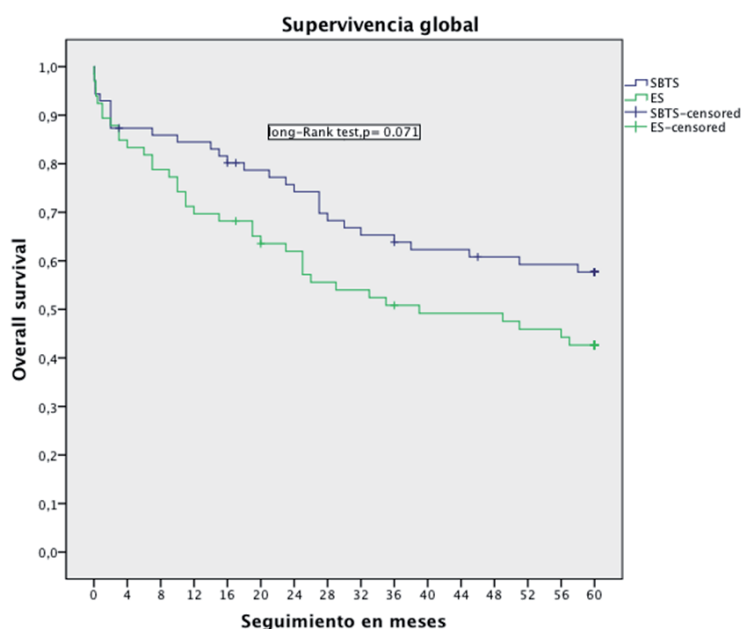


Figura 7. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global a 5 años. Representado en azul el grupo de PEPC y en verde el de CU.

5.3.1.1. Supervivencia global según el estadio de la AJCC.

Hemos realizado un subanálisis de la tasa supervivencia global según estadios de la AJCC. Tal y como se muestra en la figura 8 el 83% de los pacientes con **estadio I** que recibieron PEPC siguen vivos a los 5 años, frente al 46,7% de los pacientes a los que se le realizó CU ($p=0.149$).

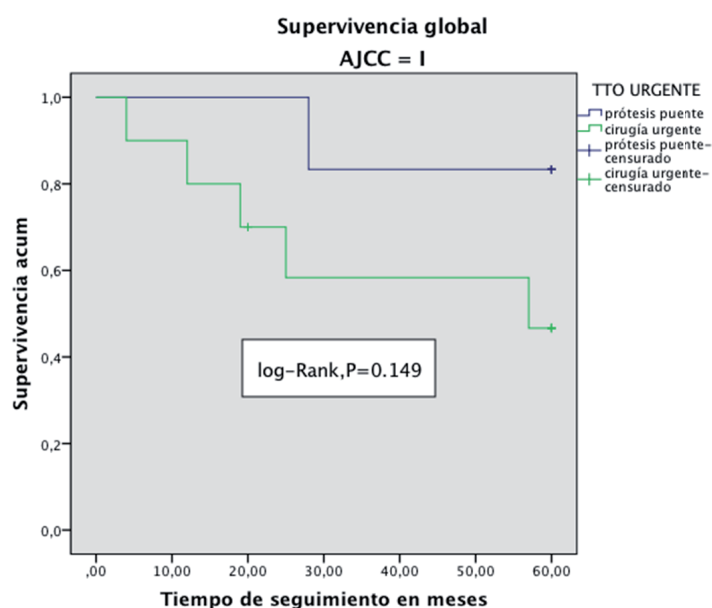


Figura 8. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia a 5 años según estadio I de la AJCC.

En el **estadio II** la tasa de supervivencia global a los 5 años fue ligeramente superior en el grupo de PEPC, un 57.1% de los pacientes, frente al 55.6% en el grupo de cirugía urgente ($p=0.734$) sin alcanzar la significación estadística. (Figura 9)

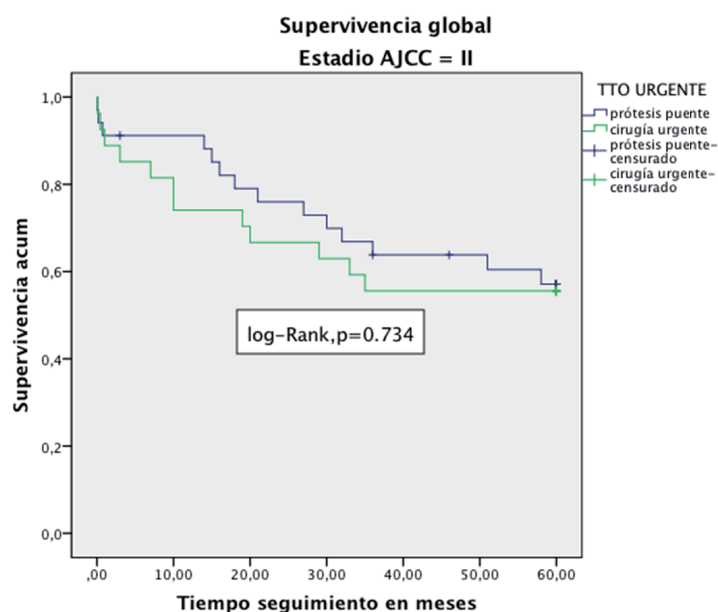


Figura 9. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global a 5 años según estadio AJCC II.

Para los pacientes en **estadio III**, la tasa de supervivencia global fue superior en el grupo de prótesis endoscópica respecto al de cirugía urgente (53% vs 28%) ($p=0.084$).

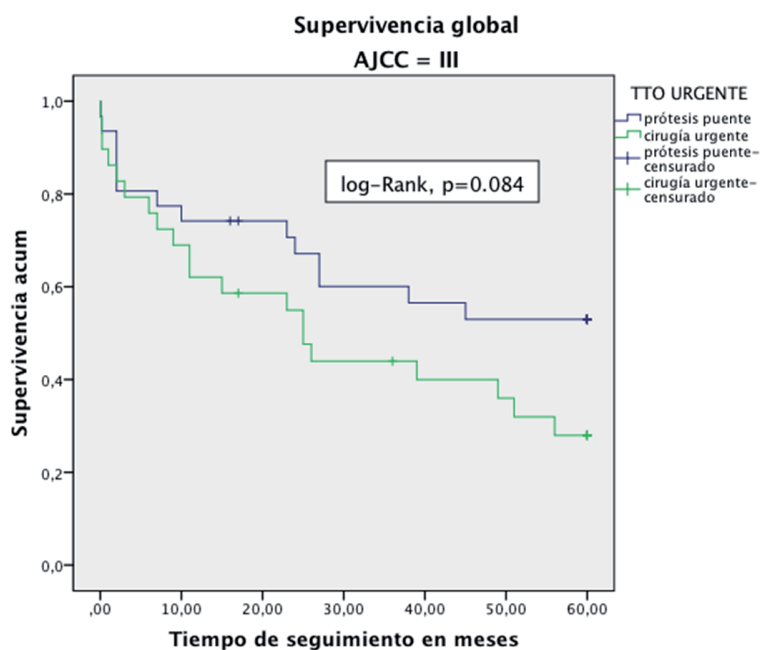


Figura 10. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global a 5 años según estadio III de la AJCC.

5.3.1.2. Estudio univariante de los factores asociados con la supervivencia global

Se establecen como hipotéticas variables relacionadas con la supervivencia global, el estadio AJCC, la edad, y la recurrencia. Así, los pacientes con estadio III tienen 1,63 [IC95%:(1.01-2.64);p=0.048] más riesgo de fallecer por cualquier causa en cualquier momento del seguimiento que los que presentan estadio I y II.

Por cada año que incrementa la edad los pacientes tienen 1,04 [IC95%:(1,02-1,07);p=0,002] más riesgo de fallecer por cualquier causa en cualquier momento del seguimiento.

Los pacientes que desarrollan cualquier tipo de recurrencia tienen 1,89 [IC95%:(1.16-3,11);P=0.011] más riesgo de fallecer por cualquier causa en cualquier momento del seguimiento frente a los que no la presentan.

Los grados ASA III y IV también se relacionaron de forma significativa con una menor supervivencia. Ni el hecho de realizar PEPC o CU, ni el sexo, ni las complicaciones postquirúrgicas ni el grado de diferenciación tumoral se relacionaron con la supervivencia global. (Tabla 9)

	HR	IC 95%	p
PEPC	1	0.96-2.53	0.074
CU	1.56		
Estadio I y II	1	1.01-2.64	0.048
Estadio III	1.63		
Edad	1.04	1.02-1.07	0.002
Sexo femenino	1		
Sexo masculino	1.11	0.68-1.80	0.680
ASA I	1		
ASA II	1.78	0.65-4.85	0.262
ASA III	5.90	2.32-14.99	0.0005
ASA IV	4.56	1.22-17.04	0.024
Quimioterapia	0.74	0.46-1.20	0.224
Radioterapia	0.67	0.29-1.55	0.346
Complicación postquirúrgica	1.64	0.96-2.83	0.073
Recurrencia	1.89	1.16-3.11	0.011
Bien Dif.	1		
Moderada. Dif.	1.48	0.88-2.47	0.138
Pobre. Dif.	1.58	0.72-3.44	0.253

PEPC:prótesis endoscópica puente a la cirugía; CU: Cirugía urgente; ASA: American Association of Anaesthesiologists;HR: Hazzard Ratio IC 95%: intervalo confianza 95%; Dif: diferenciación

Tabla 9. Análisis univariante de las variables relacionadas con la supervivencia global.

5.3.1.3. Estudio multivariante de las variables relanciadas con la supervivencia global.

En el modelo multivariante ajustado por edad, los pacientes que presentan recurrencia tienen 1.93 [IC95%:(1.18-3.17);p=0.009] más riesgo de fallecer por cualquier causa en cualquier instante del seguimiento que los que no presentan recurrencia. (Tabla 10).

	HR	IC 95%	p
Edad	1.04	1.016-1.067	0.002
Recurrencia	1.93	1.18-3.17	0.009

HR: Hazzard Ratio IC 95%: intervalo confianza 95%

Tabla 10. Análisis multivariante de las variables asociadas con la supervivencia global.

5.3.2. Supervivencia libre de recurrencia

La supervivencia libre de recurrencia hace referencia a la proporción acumulada de pacientes (tasa de supervivencia acumulada) que sobreviven en un determinado periodo de tiempo, desde la operación/posicionamiento de prótesis hasta la recurrencia de la enfermedad.

No existen diferencias estadísticamente significativas en la distribución de la supervivencia libre de recurrencia del grupo PEPC respecto a CU. A los 60 meses la tasa de supervivencia libre de recurrencia fue de un 75.3% en el grupo de PEPC y de un 59.8% en el grupo de CU (p=0.220).Figura 10.

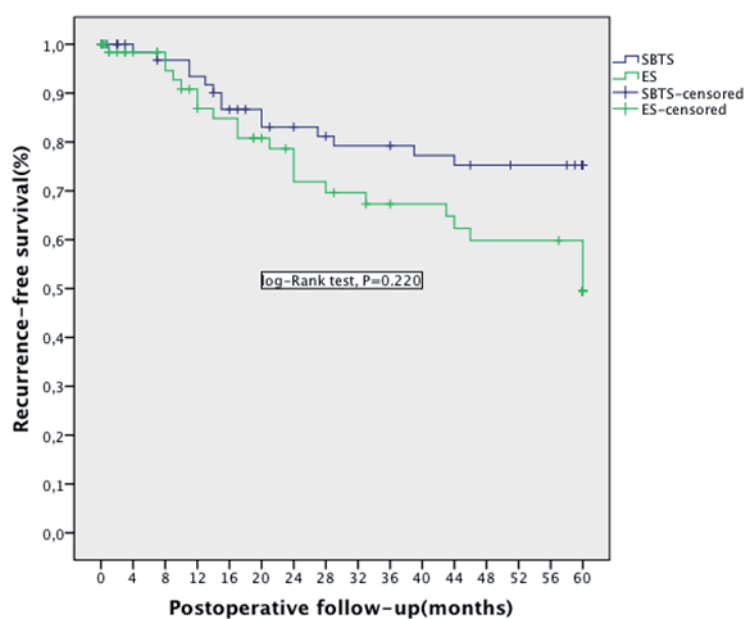


Figura 10. Curva Kaplan-Meier de supervivencia libre de recurrencia

5.3.2.1. Supervivencia libre de recurrencia de acuerdo al estadio AJCC

Hemos analizado la supervivencia libre de recurrencia en función del estadio de la AJCC.

Para el **estadio I** la tasa de supervivencia libre de recurrencia a 60 meses es del 100% en los pacientes PEPC y de 83% en los pacientes CU ($p=0.317$)(Figura 11).

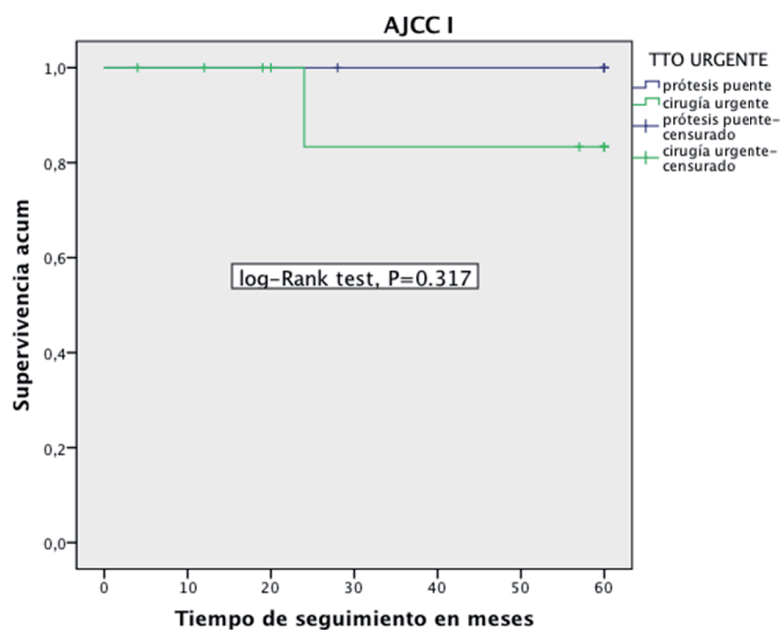


Figura 11. Curva Kaplan-Meier de supervivencia libre de recurrencia de los pacientes en estadio I de la AJCC.

Para el **estadio II** la tasa de supervivencia libre de recurrencia a 5 años en el grupo de PEPC fue del 76% y en el grupo CU del 80% ($p=0.884$) (Figura 12).

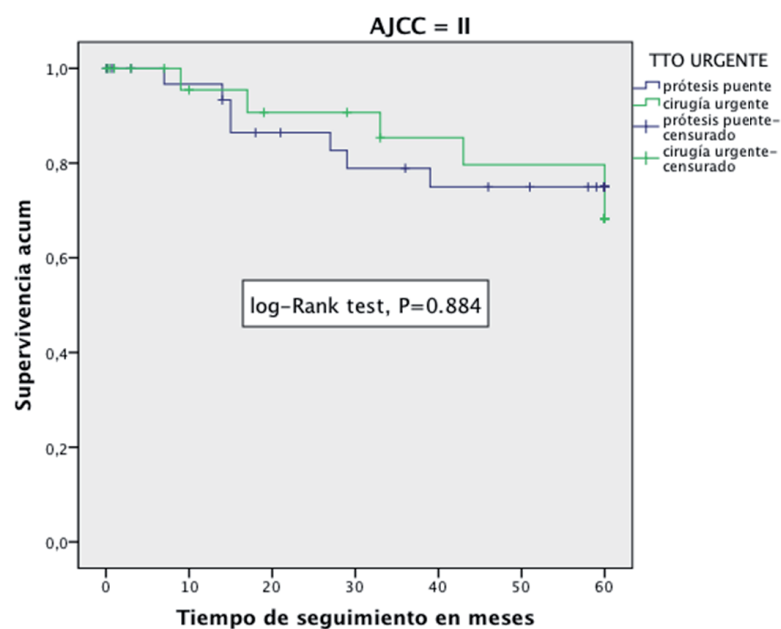


Figura 12. Curva Kaplan-Meier de supervivencia libre de recurrencia de los pacientes en estadio II de la AJCC.

Finalmente, para el **estadio III** la tasa de supervivencia libre de recurrencia a los 5 años del grupo de pacientes a los que se le colocó PEPC fue del 69.7%, mientras que la del grupo de CU fue del 30%. Estos resultados fueron estadísticamente significativos ($p=0.004$)(Figura 13).

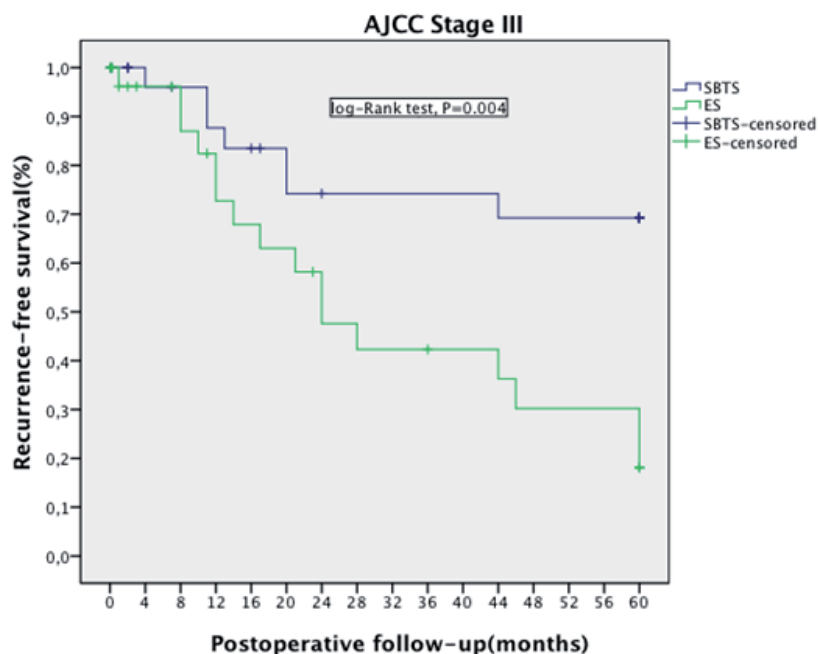


Figura 13. Curva Kaplan-Meier de supervivencia libre de recurrencia de los pacientes en estadio III de la AJCC.

5.3.2.2. Análisis univariante de los factores asociados a la supervivencia libre de recurrencia.

Se identifican como variables relacionadas con una peor tasa de supervivencia libre de recurrencia, el tratamiento quirúrgico urgente frente al endoscópico, el estadio tumoral avanzado, una pobre diferenciación tumoral y la necesidad de tratamiento quimioterápico (Tabla 11).

Los pacientes que reciben CU tienen 2.12 [IC95%:(1.09;4.13); $p=0.027$] veces más riesgo de recurrir que los que se les coloca una prótesis.

Los pacientes que presentan un estadio III de la enfermedad tienen 2.97 [IC95%:(1.53;5.78);p=0.001] veces más probabilidad de recurrir que los que presentan un estadio inferior.

Los pacientes que presentan un tumor pobremente diferenciado tienen 3.08 [IC95%:(1.34-7.10);p=0.008] más probabilidad de recurrencia de la enfermedad que los que presentan tumores bien o moderadamente diferenciados.

Los pacientes que reciben QT tienen 3.73 [IC95%:0.41-2.71;p=0.002] veces más probabilidad de recurrir que los que no la reciben.

	HR	IC 95%	p
PEPC	1		
CU	2.12	1.09-4.13	0.027
Estadio I o II	1		
Estadio III	2.97	1.53-5.78	0.001
Edad	0.99	0.97-1.03	0.877
Sexo femenino	1		
Sexo masculino	0.67	0.35-1.29	0.237
ASA I	1		
ASA II	0.81	0.33-1.97	0.637
ASAIII	1.63	0.69-3.82	0.263
ASAIV	0.88	0.11-7.12	0.910
QT no	1	1	
QT si	3.73	1.64-8.49	0.002
RT no	1		
RT si	1.06	0.41-2.71	0.911
Complicaciones postquirúrgicas	1		
	1.51	0.71-3.20	0.282
Bien dif.	1		
Moderada. Dif	1.04	0.49-2.21	0.915
Pobre. Dif	3.08	1.34-7.10	0.008

PEPC:prótesis endoscópica puente a la cirugía; CU: Cirugía urgente; ASA: American Association of Anaesthesiologists; QT_ quimioterapia; RT: radioterapia;HR: Hazzard Ratio IC 95%: intervalo confianza 95%; Dif: diferenciación

Tabla 11. Análisis univariante de las variables relacionadas con la supervivencia libre de recurrencia.

5.3.2.3. Análisis multivariante de los factores relacionados con la supervivencia libre de recurrencia.

Ajustando por estadio de la AJCC y tratamiento quimioterápico en el análisis multivariante, vemos que los pacientes que reciben cirugía urgente tienen 2.26 [IC95%:(1.16-4.40); $p=0.017$] veces más riesgo de sufrir una recurrencia en cualquier instante del seguimiento que los que reciben prótesis puente a la cirugía. El estadio III respecto al I y II también es factor de riesgo de recurrencia, así como el haber recibido QT.

	HR	IC 95%	p
PEPC	1		
CU	2.26	1.16-4.40	0.017
Estadio I o II	1		
Estadio III	2.18	1.07-4.44	0.032
QT no	1		
QT si	2.79	1.16-6.71	0.022

PEPC:prótesis endoscópica puente a la cirugía; CU: Cirugía urgente; QT: quimioterapia; HR: Hazzard Ratio IC 95%: intervalo confianza 95%.

Tabla 12. Análisis multivariante de las variables asociadas con la supervivencia libre de recurrencia.

5.3.3. Supervivencia específica por cáncer.

La supervivencia cáncer-específica hace referencia a la proporción acumulada de pacientes (tasa de supervivencia acumulada) que sobreviven en un determinado periodo de tiempo, desde la cirugía urgente o posicionamiento de prótesis hasta la muerte por causa exclusiva del CCR.

Como muestra la figura 14, a los 60 meses la tasa supervivencia específica por cáncer en el grupo de PEPC es del 70% frente al grupo de CU que es del 58.5% ($p=0.197$).

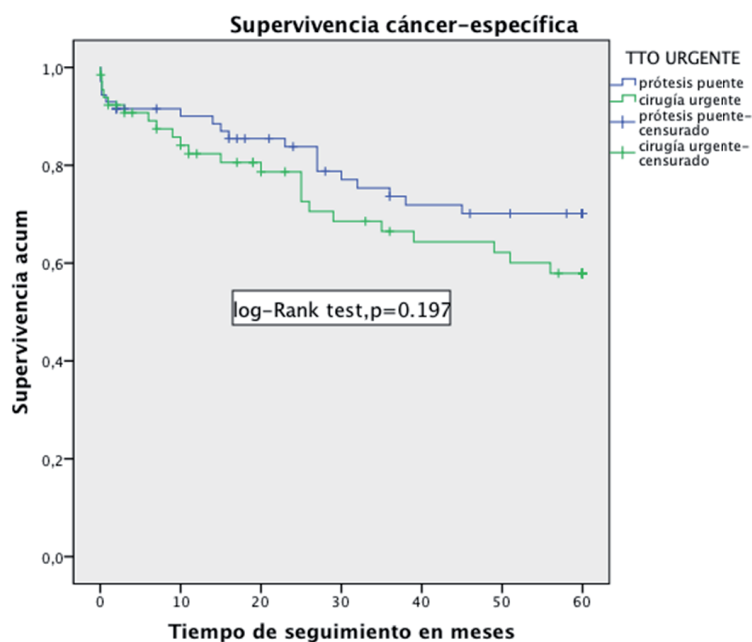


Figura 14. Curva Kaplan-Meier de supervivencia específica por CCR.

5.3.3.1. Supervivencia específica por cáncer según estadio de AJCC

Para el **estadio I** la tasa de supervivencia específica por cáncer a 5 años es del 100% en el grupo de PEPC y del 83% en el grupo de CU ($p=0.317$).

Figura 15.

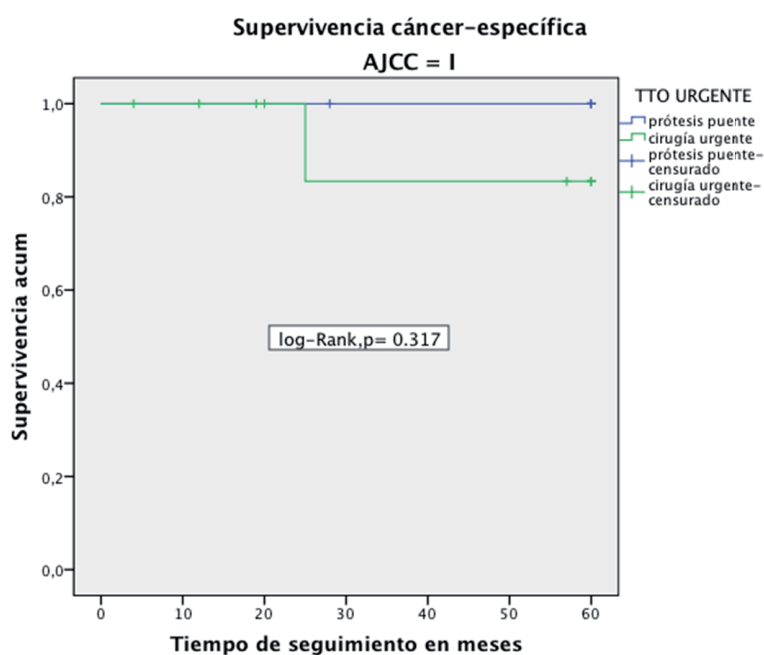


Figura 15. Curva Kaplan-Meier de supervivencia específica por CCR para los pacientes en estadio I de la AJCC.

Para el **estadio II** la tasa de supervivencia es del 69% para el grupo de PEPC y del 73% para la CU($p=0.690$) (Figura 16).

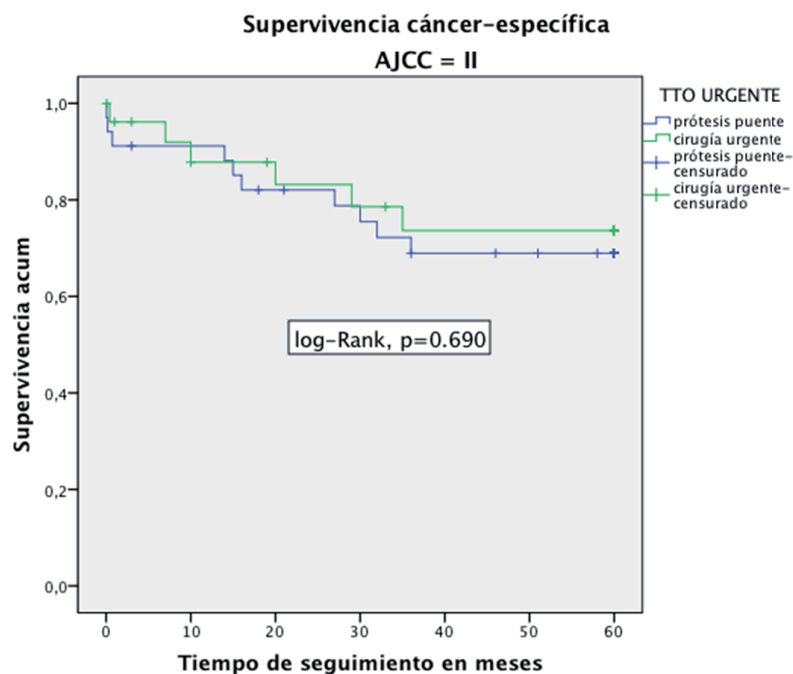


Figura 16. Curva Kaplan-Meier de supervivencia específica por CCR.

Para el **estadio III** (figura 15) la tasa de supervivencia específica por cáncer es del 65% en el grupo de PEPC y del 34% en el grupo de prótesis($p=0.040$) (Fig 17).

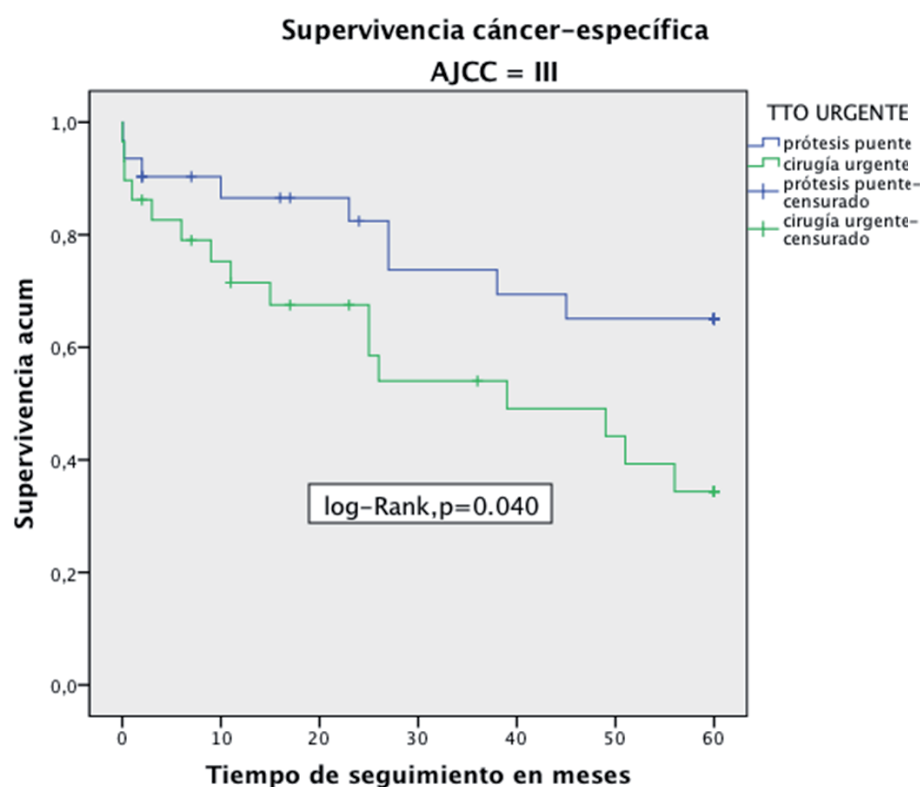


Figura 17. Curva Kaplan-Meier de supervivencia específica por CCR para los pacientes con estadio III de la AJCC.

5.3.3.2. Análisis univariante de los factores asociados con la supervivencia específica por cáncer.

Las variables relacionadas de forma estadísticamente significativa con la supervivencia específica por CCR se muestran en la tabla 13 y son: el estadio AJCC III, el grado de ASA III, las complicaciones postquirúrgicas y la recurrencia.

Los que presentan recurrencia tienen 5.05 [IC95%:(2.67-9.54); $p=0.0005$] más riesgo de fallecer por cáncer colorrectal en cualquier instante del seguimiento que los que no la presentan. Los pacientes que presentan un estadio AJCC III tienen 3.75 [IC95%:(1.22-4.18); $p=0.010$] más riesgo de fallecer por cáncer colorrectal respecto a los pacientes con estadios inferiores. Aquellos con ASA III tienen 3.75 [IC95%:(1.43-9.83); $p=0.007$] más riesgo de fallecer por CCR en cualquier instante del seguimiento que aquellos con ASA I o II. Aquellos que presentan complicaciones post-quirúrgicas tienen 2.12 [IC95%:(1.12-

4.04); $p=0.022$] más riesgo de fallecer por CCR en cualquier momento del seguimiento respecto a los que no la presentan.

	HR	IC 95%	p
PEPC CU	1 1.49	0.81-2.73	0.201
Estadio I o II Estadio III	1 2.26	1.22-4.18	0.010
Edad	1.02	0.99-1.05	0.209
Sexo Femenino Sexo Masculino	1 1.19	0.65-2.20	0.566
ASA I ASA II ASA III ASA IV	1 1.11 3.75 1.18	0.38-3.25 1.43-9.83 0.14-10.17	0.847 0.007 0.877
QT no QT si	1 1.02	0.56-1.88	0.941
RT no RT Si	1 0.70	0.25-1.98	0.506
Complicación Postquirúrgica no Complicación Postquirúrgica si	1 2.12	1.12-4.04	0.022
Recurrencia no Recurrencia si	1 5.05	2.67-9.54	<0.005
Bien dif Moderada. Dif Pobre. Dif	1 1.06 1.94	0.54-2.09 0.83-4.58	0.866 0.128

PEPC:prótesis endoscópica puente a la cirugía; CU: Cirugía urgente;ASA: American Association of Anaesthesiologists;QT:quimioterapia;Radioterapia;HR: Hazzard Ratio IC 95%: intervalo confianza 95%; Dif: diferenciación

Tabla 13. Análisis univariante de las variables relacionadas con la supervivencia específica por CCR.

5.3.3.3. Análisis multivariante de los factores asociados con la supervivencia específica por cáncer.

El análisis multivariante de los factores asociados con la supervivencia específica por cáncer muestra, ajustado por el estadio y la existencia de complicación postquirúrgica, que los pacientes que presentan recurrencia tienen 4.14 [IC95%:(2.12;8.11);p=0.0005] más riesgo de morir por cáncer colorrectal durante el seguimiento que los que no la presentan (Tabla 14).

	HR	IC 95%	p
Complicación postquirúrgica no	1		
Complicación postquirúrgica si	1.93	1.07-3.05	0.012
Recurrencia no	1		
Recurrencia si	4.14	2.12-8,11	<0.005
Estadio I y II	1		
Estadio III	1.50	1.19-3.86	0.027

HR: Hazzard Ratio IC 95%: intervalo confianza 95%

Tabla 14. Análisis multivariante de las variables relacionadas con la supervivencia específica por CCR.

6. DISCUSIÓN

El uso de las prótesis endoscópica como puente a la cirugía en el tratamiento de la obstrucción neoplásica de colon izquierdo es una práctica habitual en nuestro medio. No obstante, siguen existiendo dudas respecto a los resultados oncológicos debido a la posible diseminación del tumor tras la manipulación del mismo al insertar una prótesis.²⁷⁹

La guía de la European Society of Gastrointestinal Endoscopy(ESGE) de 2014²⁴⁴ no recomienda, con alto nivel de evidencia, la colocación de una PEPC como tratamiento estándar en la neoplasia obstructiva sintomática de colon izquierdo. Esta guía sí refiere que se podría considerar como alternativa a la cirugía en aquellos pacientes con una neoplasia potencialmente curable que tienen alto riesgo de mortalidad postoperatoria, como un nivel American Society of Anesthesiologists (ASA) mayor o igual a III y/o edad > 70 años (recomendación débil, bajo nivel de evidencia). Debido al interés y la aparición de nuevos estudios y revisiones sobre este tema, la guía de la ESGE ha sido actualizada en 2020 en base a una revisión de la literatura hasta Julio de 2019. Además, se ha propuesto una nueva revisión de la guía en 2025 o incluso antes si se dispone de nueva evidencia científica relevante.

Como novedad, en la guía de 2020²⁷⁷ se establece como recomendación fuerte con alto nivel de evidencia que la colocación de una PEPC sea discutida y tenida en cuenta como alternativa a la resección quirúrgica en los pacientes con neoplasia obstructiva de colon izquierdo potenciamente curables y no sólo en aquellos con finalidad paliativo, o con alto riesgo de mortalidad postoperatoria por edad o comorbilidad.

La técnica de colocación de PEPC es difícil y su éxito depende de muchos factores, como la experiencia del endoscopista, el estado clínico del paciente

y el nivel de la obstrucción. De hecho, la experiencia del endoscopista se ha asociado con el éxito técnico y clínico y se asocia al riesgo de perforación.

261,262

Existen algunos estudios que investigan la curva de aprendizaje de la colocación de prótesis colónicas, recomendando la colocación de unas 20-30 endoprótesis.²⁸⁰ De hecho, algunos ensayos clínicos multicéntricos europeos se han tenido que interrumpir de forma prematura debido al imprevisto alto número de perforaciones relacionadas con la colocación de las prótesis por la variabilidad de la experiencia del endoscopista. El éxito técnico en nuestro estudio fue del 89.8% y el clínico del 84.5%, que son datos comparables a los comunicados en la literatura, donde se describen tasas de fracaso técnico y clínico de hasta el 25%.^{231 234}

La longitud del tumor es un dato escasamente recogido en la literatura. Algún estudio que ha incluido esta variable no ha demostrado diferencias significativas.²⁸¹ En otros estudios se incluyen datos sobre la longitud de la endoprótesis, pero son principalmente estudios que pretenden comparar los datos oncológicos entre pacientes con endoprótesis colónica que han sufrido una perforación y los que no, sin que se obtengan resultados significativos.²⁴⁸ En nuestro estudio incluimos la longitud en centímetros del tumor en la pieza patológica y vimos que era significativamente superior en el grupo de prótesis; sin embargo, no creemos que sea un dato muy relevante dado que la propia colocación de la prótesis puede motivar una extensión no real del tumor y, en caso de ser real, tampoco ha demostrado influir de forma negativa en los datos de supervivencia.

La diferenciación patológica tampoco es un dato ampliamente recogido en la literatura, siendo más común los datos de extensión del tumor según la clasificación TNM y TNMp. En nuestro estudio hay mayor número de adenocarcinomas pobremente diferenciados en el grupo cirugía urgente (18.2% vs. 2.8%), los cuales se asocian a un peor pronóstico. Los estudios que comparan la diferenciación patológica entre ambos grupos no arrojan datos significativos, incluyendo estudios que recogen casi el doble de pacientes con tumores pobremente diferenciados en el grupo de cirugía urgente.²⁸² Cabría pensar que ésto pudiera estar relacionado con los peores resultados de supervivencia a largo plazo en el grupo de pacientes CU, sin

embargo, ninguno de los análisis multivariantes muestra mayor riesgo de menor supervivencia al intentar relacionar el grado de diferenciación patológica con uno u otro grupo.

La implicación de la perforación de las prótesis en los resultados oncológicos ha sido abordada en la literatura: en un estudio prospectivo holandés se comparó a pacientes con y sin perforación por prótesis, en el que hubo 17 perforaciones entre los 97 pacientes incluidos en el estudio. En dicho estudio se describen peores resultados oncológicos para el grupo con perforación: una recurrencia locorregional a los 3 años del 18% versus 11% respectivamente ($p=0.43$), una supervivencia libre de enfermedad a los 3 años del 49% versus 60% ($p=0.72$) y una supervivencia global a los 3 años del 61% versus 75% ($p=0.53$).²⁸³

Sloothaak y colaboradores reportaron que, aunque la colocación de stent se asociaba a una mayor tasa de recurrencia entre los pacientes que sufrían una perforación, la muestra era demasiado pequeña para extraer conclusiones sobre los resultados a largo plazo del ensayo Stent-In 2.²⁶⁷ Además, hoy se sabe que una de las debilidades de dicho ensayo fue la variabilidad de la experiencia entre los endoscopistas que participaron. Esta variabilidad podría explicar las diferencias sobre las tasas de perforación reportadas en el resto de la literatura.

La prevalencia de las complicaciones relacionadas con las endoprótesis puede estar infraestimada, puesto que existen perforaciones subclínicas que sólo se identifican en el examen patológico de la pieza resecada.^{284,285} En nuestro estudio hemos tenido esto en cuenta, describiendo el número de perforaciones silentes o subclínicas.

La prevalencia de las perforaciones clínicas es del 6-9% según los metanálisis²³¹ y se han asociado a una tasa de mortalidad de hasta el 50%.²⁸⁶ Una revisión de 2018 describe una supervivencia global a los 3 años significativamente mayor en el grupo de pacientes con una tasa de perforación inferior al 8%.²⁷⁰ En nuestro estudio hubo 11 perforaciones relacionadas con la colocación de la prótesis (15.5%), de las cuales 5 fueron

subclínicas y 6 fueron sintomáticas y requirieron cirugía urgente. Si bien esta proporción de perforaciones es algo superior a la reportada en otros estudios^{287,288}, es importante destacar que ello no afectó negativamente a los resultados oncológicos a largo plazo.

La evidencia científica existente sobre la posible implicación de la perforación en los resultados oncológicos hace que se deban tener en cuenta los distintos factores relacionados con la perforación por una prótesis colónica como son: la dilatación de la estenosis, las estenosis largas y/o anguladas o la escasa experiencia del endoscopista. Estas situaciones deben evitarse en la medida de lo posible, y en caso de perforación se debe recurrir a la cirugía.

Resultados postoperatorios y de morbilidad a corto plazo

Los resultados a corto plazo han sido ampliamente revisados en la literatura y, de forma general, hablan a favor de la colocación de prótesis puente a la cirugía. Las tasas de estomas/anastomosis primarias en varios metaanálisis de ensayos clínicos randomizados^{233,256,257} han demostrado mejores resultados de forma estadísticamente significativa en los pacientes con PEPC comparados con los de CU, permitiendo la realización de un mayor número de anastomosis primarias y menos estomas, tanto permanentes como temporales. En el metaanálisis de 2017 de Arezzo y colaboradores, por ejemplo, la tasa de anastomosis primaria en el grupo prótesis fue 70% y de 54.1% en el grupo de cirugía urgente.²³³ Dichos resultados son comparables a los de nuestro estudio, donde la tasa de anastomosis primaria fue del 88.7% en el grupo de prótesis y del 45.5% en el grupo de cirugía urgente ($p<0.005$).

En nuestro estudio hubo un menor número de complicaciones postquirúrgicas (28.8% vs 15.5%) en el grupo PEPC con cierta tendencia a la significación estadística ($p=0.060$), al igual que en el metaanálisis de Allievi y cols.²³² donde las complicaciones postquirúrgicas en el grupo de PEPC fueron significativamente menores. La tasa de reintervenciones también fue menor que en el grupo de cirugía urgente (13.8 vs. 2.8%, $p=0.018$).

La mediana de tiempo desde la colocación del stent hasta la cirugía programada en nuestro estudio fue de 13 días, con un amplio rango (1-184 días) debido a 15 tumores de recto superior que precisaron quimiorradioterapia neoadyuvante. En un metaanálisis de ensayos clínicos este periodo de tiempo varía de 3 días a 4 semanas.²⁵⁶ En recientes series prospectivas la mayoría de las complicaciones relacionadas con los stent ocurrían en los 7 primeros días,²⁸⁹ por lo que pasado este tiempo el riesgo de complicación parece ser menor. Otro estudio propone un punto de corte de 15 días hasta la cirugía, con el que parece que se disminuyen de forma significativa las complicaciones postoperatorias.²⁹⁰ Por éstas y otras evidencias, la guía de la ESGE de 2020²⁷⁷ recomienda un intervalo de 2 semanas tras la colocación del stent para realizar la cirugía, siendo ésta una recomendación débil y con bajo nivel de evidencia y teniendo en cuenta que, como siempre, hay que individualizar cada caso.

La mortalidad postoperatoria en los 30 primeros días ha sido analizada en distintos estudios: en el metaanálisis de 2019 de Foo y cols.²⁵⁶ se incluyen un total de 338 pacientes, 166 en el grupo de PEPC y 172 en el grupo de CU, sin encontrarse diferencias en la mortalidad postoperatoria en los 30 primeros días entre los dos grupos de estudio. El ensayo clínico CREST describe un 5.3% de mortalidad en los primeros 30 días en el grupo PEPC y 4.4% en el grupo de cirugía urgente, que son datos comparables a los de nuestro estudio donde dicha mortalidad fue del 7% en el grupo PEPC y 7.6%, en el grupo CU ($p=0.98$). En dicho ensayo también valoraron los días de estancia hospitalaria, siendo similares en ambos grupos (15.5. días vs 16 días).²⁶⁶

En nuestro estudio, al no haber diferencias en la mortalidad a 30 días ni en el tiempo de estancia hospitalaria entre ambos grupos (20 vs 15 días, $p=0.140$), parece que el hecho de colocar una prótesis como puente a la cirugía no debería incrementar costes de estancia hospitalaria.

Recurrencia

Gorissen y cols.²⁹¹ reportaron una mayor tasa de recurrencia local en los pacientes tratados con prótesis puente frente a cirugía, especialmente en sujetos jóvenes (32% vs. 8%). Sloothaak también describió que la colocación de stent se asociaba a una mayor tasa de recurrencia entre los pacientes que sufrían una perforación.²⁶⁷

También en el reciente metaanálisis de Foo y colaboradores se describió una recurrencia global mayor (37.0% vs. 25.9%; $P = 0.049$) y una recurrencia sistémica mayor en el grupo de prótesis endoscópica. Sin embargo, esto no se tradujo en una menor supervivencia libre de enfermedad ni menor supervivencia global.²⁵⁶ En nuestro estudio no hubo diferencia en las tasas de recurrencia global en un periodo de 5 años: en el grupo de prótesis puente recurrieron 14 de 71 (19.7%) pacientes y en el grupo de cirugía urgente 23 de 66 pacientes (34.8%) ($p=0.072$). Estos datos son incluso mejores que los presentados en el estudio realizado por Kim y cols.²⁶⁹ donde la tasa de recurrencia fue similar en ambos grupos: 7 de 20 pacientes en el grupo de PEPC y 21 pacientes de 60 en el grupo de CU ($p=1$). Además, en nuestro estudio pudimos observar una tendencia a un mayor tiempo de seguimiento libre de recurrencia en meses en el grupo de PEPC (58 vs 24 meses, $p=0.053$).

La recurrencia locorregional se relaciona con el fallo del control de la enfermedad a nivel local, que en el caso del CCR es atribuible a la cirugía. La recurrencia sistémica, sin embargo, se relaciona más con la diseminación de células tumorales desde el tumor primario antes de la resección. De ahí las distintas hipótesis sobre la diseminación tumoral tras la colocación de la prótesis colónica. En nuestro estudio no hubo diferencias respecto a la localización de la recurrencia (local o a distancia) entre grupos, de hecho, hubo más recurrencias locales que sistémicas en ambos grupos (8 en el grupo de prótesis y 13 en el grupo de cirugía urgente), aunque no se alcanzara la significación estadística.

Además, datos aún no publicados de los ensayos ESCO y CREST muestran similares resultados entre ambos grupos respecto a recurrencia local, sistémica y global (discusión sobre la guía de práctica clínica de A. Arezzo y J. Hill en Amsterdam Septiembre de 2019).

Supervivencia global

Sabbagh describió una peor tasa de supervivencia global en el grupo de PEPC (25% vs. 62%, $p = 0.0003$), incluso en aquellos pacientes sin perforación o metástasis al diagnóstico.²⁴⁷ Estos datos contrastan con los resultados de nuestro estudio donde la tasa de supervivencia global a 5 años fue superior en el grupo de prótesis (57.7% vs 42.6%, $p=0.071$), así como con los de otro reciente estudio prospectivo holandés donde también se obtuvo una ligera mayor tasa de supervivencia global a 5 años en el grupo de PEPC (54.7% vs 51.2%).²⁴⁶

Por tanto podríamos decir que en nuestro estudio la colocación de una prótesis como puente a la cirugía no afecta de forma negativa los resultados de supervivencia global a largo plazo, aunque no se alcanza una significación estadística.

Esta ausencia de diferencia en la supervivencia global entre grupos también ha sido confirmada en los metaanálisis más recientemente publicados cuando analizan la supervivencia global a 3 y 5 años. En el de Foo y cols., por ejemplo, sólo se incluyeron ensayos clínicos randomizados y no mostró diferencias en la supervivencia global a 5 años entre ambos grupos.²⁵⁶

Supervivencia libre de recurrencia

En el ensayo clínico “stent-in2” hubo cierto beneficio no significativo en el grupo de cirugía urgente respecto a la supervivencia libre de recurrencia a 4 años (49% vs 30%; $p=0.149$).²⁶⁷ Además, en algunos metaanálisis se obtienen peores resultados de supervivencia libre de recurrencia en el grupo de prótesis cuando sólo se tienen en cuenta los ensayos clínicos, aunque sin alcanzar la significancia estadística.²⁷⁰

Sin embargo, nuestro estudio no apoya estos datos: la tasa de supervivencia libre de recurrencia a los 5 años fue de un 75.3% en el grupo de PEPC y de un 59.8% en el grupo de CU ($p=0.220$). Aunque no se alcance la significación

estadística, la supervivencia libre de recurrencia fue mayor en el grupo de PEPC y estos datos son apoyados por otros ensayos clínicos más recientes como el ESCO donde la supervivencia libre de recurrencia fue ligeramente superior en el grupo de PEPC aunque sin ser significativa ($p = 0.893$) entre ambos grupos.²⁶⁵ Los resultados a 5 años de este ensayo clínico están pendientes aún de publicarse.

Supervivencia específica por cáncer

Aunque los estudios y revisiones se centran más en el análisis de la supervivencia global y la supervivencia libre de recurrencia/enfermedad, también existen datos sobre la supervivencia específica por cáncer.

Existe un estudio retrospectivo que si arrojó resultados negativos significativos para la mortalidad específica por cáncer en el grupo de prótesis puente. Dicho estudio analizó a 48 pacientes a los que se colocó un stent y 39 a los que se les realizó cirugía urgente, y se obtuvo una tasa de mortalidad específica por cáncer en 5 años significativamente mayor en el grupo de prótesis (48% vs. 21%).²⁴⁷

En el estudio de Kim y cols.²⁶⁹ y en el ensayo Stent-in2²⁶⁷ la supervivencia específica por cáncer también fue menor en el grupo de PEPC (87% vs. 66% en el ensayo Stent-in2), aunque sin conseguir la significación estadística en ninguno de los dos estudios.

En nuestro estudio la tasa de supervivencia específica por cáncer fue superior en el grupo de PEPC, aunque tampoco de forma significativa.

Supervivencia en función del estadio AJCC

Quizá el aspecto más relevante de nuestro estudio sea el subanálisis de los distintos tipos de supervivencia (supervivencia libre de recurrencia/enfermedad, supervivencia global y supervivencia específica por cáncer) en función de los estadios de la AJCC.

Se destaca una mayor supervivencia libre de recurrencia significativa en el grupo de prótesis puente frente al de cirugía urgente para el estadio III, 69.7% vs 30% respectivamente ($P=0.004$). Dado que el estadio III se caracteriza por la presencia de ganglios metastásicos, una hipótesis para explicar este resultado sería la dificultad de la cirugía en el ámbito urgente, que supondría una menor tasa de resección de ganglios linfáticos en comparación con una cirugía programada, como también sugieren otros autores.²⁹²

En un estudio prospectivo poblacional holandés también se comparó la tasa de supervivencia global de los pacientes con PEPC con el resto de pacientes con CCR del registro de cáncer belga según estadios de la AJCC, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. Para el estadio III, por ejemplo, el nivel de significación fue de 0.58.²⁴⁶ No obstante, hay que tener en cuenta que la mayoría de los pacientes del registro poblacional no debutaron con obstrucción intestinal. Otros estudios que han realizado este subanálisis tampoco han encontrado diferencias en relación al estadio AJCC.²⁸² Existe un estudio retrospectivo parecido al nuestro,²⁶⁹ aunque con un tamaño muestral menor, donde también se analizan la supervivencia global y la supervivencia libre de recurrencia según los estadios de la AJCC. Dicho estudio incluye a 25 pacientes en el grupo de PEPC y 70 en el grupo de CU. Para los pacientes con estadio III, la supervivencia global a 5 años es del 66.7% en el grupo de PEPC, y 54.8% en el grupo de CU ($p=0.948$), pero la supervivencia libre de recurrencia en 5 años en estos pacientes en estadio III es menor en el grupo PEPC: 45% vs. 54.5% en el grupo de CU ($p=0.394$).

En nuestro estudio el análisis multivariado de los factores implicados en la supervivencia libre de recurrencia tal y como el estadio AJCC y el uso de quimioterapia mostró un hazard ratio de 2.26 [IC95%:(1,16-4,40); $p=0.017$] en aquellos pacientes a los que se les realizaba cirugía urgente. Es decir, aquellos pacientes que presentaban un estadio III de la AJCC en los que se empleaba quimioterapia y se les realizaba cirugía urgente en lugar de prótesis puente tenían mayor riesgo de recurrencia. Estos resultados contrastan con los del ensayo realizado por Gorissen y cols.²⁹¹ donde no se

encontraron factores que fueran significativos en la recurrencia en el análisis multivariado.

Aunque el resto de supervivencias analizadas (supervivencia global y supervivencia específica por cáncer) en función de los estadios de la AJCC no arrojan datos estadísticamente significativos, se aprecian mejores supervivencias en el grupo de prótesis puente respecto al de cirugía urgente. Estas mismas conclusiones se extraen del estudio de Kim,²⁶⁹ donde la supervivencia global y específica por cáncer para los estadios II y III son mejores en el grupo de prótesis puente, aunque tampoco alcanzan la significación estadística.

Debilidades/fortalezas del estudio

Nuestro estudio presenta ciertas debilidades como su diseño retrospectivo sin randomización, que dificulta la estandarización de la selección de pacientes y el protocolo de manejo durante el estudio. Las cirugías electivas o programadas eran llevadas a cabo por cirujanos/as colorrectales, mientras que las cirugías urgentes eran llevadas a cabo por cirujanos generales y no siempre eran cirujanos colorrectales.

Las fortalezas más importantes de este estudio son su tamaño muestral, similar o mayor que el de otros estudios retrospectivos que abordan el mismo tema. También es importante mencionar que se trata de un estudio bicéntrico, con una comparación previa entre ambos centros hospitalarios y sin diferencias entre ellos de acuerdo a los datos clínicos, perioperatorios y oncológicos, representando fielmente la práctica clínica diaria.

Si bien es cierto que estos datos no son suficientes para formalizar indicaciones clínicas, al sumarlos a otros estudios que abordan el mismo tema nos permiten pensar que la colocación de prótesis puente a la cirugía no afecta de forma negativa a los resultados oncológicos a largo plazo además de mejorar los resultados perioperatorios.

Siendo un tema actual y que sigue generando debate, creemos que este estudio puede contribuir al afianzamiento de la colocación de prótesis de colon como puente a la cirugía en la práctica clínica habitual en el seno del manejo multidisciplinar del cáncer colorrectal.

7. CONCLUSIONES

1. La utilización de prótesis endoscópica como puente a la cirugía ofrece una mayor tasa de anastomosis primaria y menor tasa de estomas que la cirugía urgente, incluyendo ileostomías de protección.
2. El número de complicaciones postquirúrgicas así como de reintervenciones fue mayor en el grupo de pacientes a los que se les realizó cirugía urgente.
3. En pacientes estadio III de la AJCC a los que se les colocó una prótesis endoscópica, existe una mayor tasa de supervivencia libre de recurrencia que en aquellos sometidos a cirugía urgente.
4. Las tasas de recurrencia y de mortalidad fueron superiores en el grupo de cirugía urgente, sin alcanzar diferencias estadísticamente significativa
5. La supervivencia global y la supervivencia específica por cáncer son superiores en los pacientes a los que se les colocó prótesis endoscópica sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas.
6. El tratamiento mediante prótesis endoscópica de los pacientes con cáncer de colon izquierdo y recto superior con presentación obstructiva, no empeora la evolución oncológica frente al tratamiento mediante cirugía urgente.

8. PRODUCCIÓN CIENTÍFICA

PUBLICACIONES EN REVISTAS CIENTÍFICAS (ANEXADA)

- *Better recurrence-free survival after stent bridge to surgery compared to emergency surgery for obstructive left-sided colonic cancer in patients with stage III of the American Joint Committee on Cancer(AJCC): a bicentric retrospective study.*

Carmen Lara Romero, Ángel Vilches, Ángel Caunedo-Álvarez, Pedro Hergueta-Delgado, Raúl Andrade-Bellido, Guillermo Alcaín-Martínez

International Journal of Colorectal Disease.

COMUNICACIONES EN CONGRESOS INTERNACIONALES

- *Oncological recurrence outcomes after stenting as bridge to surgery compared to emergency surgery for left-sided malignant colonic obstruction: a bicentric study.*

26th Enited European Gastroenterology Week(UEG)

October 20-24, 2018. Vienna, Austria.

- *Better results of stoma rate and adverse events when using stents as bridge to surgery for left-sided malignant colonic obstruction compared with emergency surgery: a retrospective bicentric study.*

26th Enited European Gastroenterology Week(UEG)

October 20-24, 2018. Vienna, Austria.

COMUNICACIONES EN CONGRESOS NACIONALES

- *Prótesis como puente a la cirugía frente a cirugía primaria. Recurrencia oncológica en pacientes con obstrucción maligna de colon izquierdo.*

Carmen Lara Romero, Isabel Lavín Castejón, Alejandro García, Eduardo Romero, Alberto García, Guillermo Alcaín Martínez.

XXXIX Congreso Nacional de Endoscopia Digestiva.

15-18 Noviembre 2017. Toledo.

- Resultados oncológicos a largo plazo tras el uso de prótesis puente a la cirugía vs cirugía urgente en la neoplasia obstructiva de colon izquierdo.

Carmen Lara Romero, Isabel Lavín Castejón, Ángel Caunedo Álvarez, Pedro Hergueta Delgado, Raúl Andrade Bellido, Guillermo Alcaín Martínez.

XLIX Reunión de la Sociedad Andaluza de Patología Digestiva.

9 Nov-1Dic. 2018. Almería.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi:10.3322/caac.21492
2. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut*. 2017;66(4):683-691. doi:10.1136/gutjnl-2015-310912
3. Bray F, Soerjomataram I. The Changing Global Burden of Cancer: Transitions in Human Development and Implications for Cancer Prevention and Control. In: *Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 3): Cancer*. The World Bank; 2015:23-44. doi:10.1596/978-1-4648-0349-9_ch2
4. Fidler MM, Soerjomataram I, Bray F. A global view on cancer incidence and national levels of the human development index. *Int J Cancer*. 2016;139(11):2436-2446. doi:10.1002/ijc.30382
5. Tawadros PS, Paquette IM, Hanly AM, Mellgren AF, Rothenberger DA, Madoff RD. Adenocarcinoma of the rectum in patients under age 40 is increasing: Impact of signet-ring cell histology. *Dis Colon Rectum*. 2015;58(5):474-478. doi:10.1097/DCR.0000000000000318
6. Siegel RL, Fedewa SA, Anderson WF, et al. Colorectal Cancer Incidence Patterns in the United States, 1974-2013. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(8). doi:10.1093/jnci/djw322
7. Ahnen DJ, Wade SW, Jones WF, et al. The increasing incidence of young-onset colorectal cancer: A call to action. *Mayo Clin Proc*. 2014;89(2):216-224. doi:10.1016/j.mayocp.2013.09.006
8. Larson DW, Vierkant RA, Limburg PJ, et al. Young-Onset Colorectal Cancer in Patients With No Known Genetic Predisposition. *Medicine (Baltimore)*. 2008. doi:10.1097/md.0b013e3181881354
9. Willauer AN, Liu Y, Pereira AAL, et al. Clinical and molecular characterization of early-onset colorectal cancer. *Cancer*. 2019;125(12):2002-2010. doi:10.1002/cncr.31994
10. Nguyen LH, Liu P-H, Zheng X, et al. Sedentary Behaviors, TV Viewing Time, and Risk of Young-Onset Colorectal Cancer. *JNCI Cancer Spectr*. 2018;2(4). doi:10.1093/jncics/pky073
11. Qaseem A, Crandall CJ, Mustafa RA, et al. Screening for colorectal cancer in asymptomatic average-risk adults: A guidance statement from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2019;171(9):643-654. doi:10.7326/M19-0642
12. Mangas-Sanjuan C, Jover R, Cubiella J, et al. Endoscopic surveillance after colonic polyps and colorrectal cancer resection. 2018 update. *Gastroenterol Hepatol*. 2019;42(3):188-201. doi:10.1016/j.gastrohep.2018.11.001

13. Wolf AMD, Fontham ETH, Church TR, et al. Colorectal cancer screening for average-risk adults: 2018 guideline update from the American Cancer Society. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(4):250-281. doi:10.3322/caac.21457
14. Thörn M, Bergström R, Kressner U, Sparén P, Zack M, Ekblom A. Trends in colorectal cancer incidence in Sweden 1959-93 by gender, localization, time period, and birth cohort. *Cancer Causes Control.* 1998;9(2):145-152. doi:10.1023/a:1008826109697
15. Stewart RJ, Stewart AW, Turnbull PRG, Isbister WH. Sex differences in subsite incidence of large-bowel cancer. *Dis Colon Rectum.* 1983;26(10):658-660. doi:10.1007/BF02553336
16. Mamazza J, Gordon PH. The changing distribution of large intestinal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1982;25(6):558-562. doi:10.1007/BF02564165
17. Población Entre E LA. *INCIDENCIA Y MORTALIDAD DE CÁNCER COLORRECTAL EN ESPAÑA.*; 2018. <http://observatorio.aecc.es/>. Accessed April 27, 2020.
18. Siegel R, DeSantis C, Virgo K, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(4):220-241. doi:10.3322/caac.21149
19. Brenner H, Bouvier AM, Foschi R, et al. Progress in colorectal cancer survival in Europe from the late 1980s to the early 21st century: The EURO CARE study. *Int J Cancer.* 2012;131(7):1649-1658. doi:10.1002/ijc.26192
20. De Leon MP, 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.* 1993;71(11):3493-3501. doi:10.1002/1097-0142(19930601)71:11<3493::AID-CNCR2820711106>3.0.CO;2-H
21. Yurgelun MB, Kulke MH, Fuchs CS, et al. Cancer susceptibility gene mutations in individuals with colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(10):1086-1095. doi:10.1200/JCO.2016.71.0012
22. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas.[see comment]. *N Engl J Med.* 1992;326(10):658-662.
23. 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.* 2014;120(1):35-42. doi:10.1002/cnrc.28227
24. Taylor DP, Burt RW, Williams MS, Haug PJ, Cannon-Albright LA. Population-Based Family History-Specific Risks for Colorectal Cancer: A Constellation Approach. *Gastroenterology.* 2010;138(3):877-885. doi:10.1053/j.gastro.2009.11.044
25. Taylor DP, Stoddard GJ, Burt RW, et al. How well does family history predict who will get colorectal cancer? Implications for cancer screening and counseling. *Genet Med.* 2011;13(5):385-391. doi:10.1097/GIM.0b013e3182064384
26. Ahsan H, Neugut AI, Garbowski GC, et al. Family history of colorectal adenomatous polyps and increased risk for colorectal cancer. *Ann Intern Med.* 1998;128(11):900-905. doi:10.7326/0003-4819-128-11-199806010-00006
27. Cottet V, Pariente A, Nalet B, et al. Colonoscopic Screening of First-Degree Relatives of Patients With Large Adenomas: Increased Risk of Colorectal Tumors.

- Gastroenterology*. 2007;133(4):1086-1092. doi:10.1053/j.gastro.2007.07.023
28. Levin B, Lieberman DA, McFarland B, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *CA Cancer J Clin*. 58(3):130-160. doi:10.3322/CA.2007.0018
 29. Colorectal cancer screening. Recommendation statement from the Canadian Task Force on Preventive Health Care. *C Can Med Assoc J = J l'Association medicale Can*. 2001;165(2):206-208.
 30. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer: A Population-Based Study. *N Engl J Med*. 1990;323(18):1228-1233. doi:10.1056/NEJM199011013231802
 31. Rutter MD. Surveillance programmes for neoplasia in colitis. *J Gastroenterol*. 2011;46(SUPPL. 1):1-5. doi:10.1007/s00535-010-0309-2
 32. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, et al. Secondary gastrointestinal cancer in childhood cancer survivors: A cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;156(11):757-766. doi:10.7326/0003-4819-156-11-201206050-00002
 33. Daniel CL, Kohler CL, Stratton KL, et al. Predictors of colorectal cancer surveillance among survivors of childhood cancer treated with radiation: A report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Cancer*. 2015;121(11):1856-1863. doi:10.1002/cncr.29265
 34. York JM. *Generously Supported by With Special Appreciation to Long-Term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent, and Young Adult Cancers.*; 2018. www.survivorshipguidelines.org. Accessed February 6, 2020.
 35. Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, Rothenberger DA, Virnig BA. Increased risk of rectal cancer after prostate radiation: A population-based study. *Gastroenterology*. 2005;128(4):819-824. doi:10.1053/j.gastro.2004.12.038
 36. 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*. 2016;122(8):1254-1260. doi:10.1002/cncr.29919
 37. Yamada A, Komaki Y, Komaki F, Micic D, Zullo S, Sakuraba A. Risk of gastrointestinal cancers in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol*. 2018;19(6):758-767. doi:10.1016/S1470-2045(18)30188-8
 38. Karahalios A, English DR, Simpson JA. Weight change and risk of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2015;181(11):832-845. doi:10.1093/aje/kwu357
 39. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer — Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016;375(8):794-798. doi:10.1056/NEJMSr1606602
 40. Imperiale TF, Ransohoff DF. Risk for colorectal cancer in persons with a family history of adenomatous polyps, A systematic review. *Ann Intern Med*. 2012;156(10):703-709. doi:10.7326/0003-4819-156-10-201205150-00006

41. He J, Stram DO, Kolonel LN, Henderson BE, Le Marchand L, Haiman CA. The association of diabetes with colorectal cancer risk: The Multiethnic Cohort. *Br J Cancer*. 2010;103(1):120-126. doi:10.1038/sj.bjc.6605721
42. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: A meta-analysis. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97(22):1679-1687. doi:10.1093/jnci/dji375
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. *Am J Gastroenterol*. 2011;106(11):1911-1921. doi:10.1038/ajg.2011.301
44. Koenuma M, Yamori T, Tsuruo T. Insulin and Insulin-like Growth Factor 1 Stimulate Proliferation of Metastatic Variants of Colon Carcinoma 26. *Japanese J Cancer Res*. 1989;80(1):51-58. doi:10.1111/j.1349-7006.1989.tb02244.x
45. Watkins LF, Lewis LR, Levine AE. Characterization of the synergistic effect of insulin and transferrin and the regulation of their receptors on a human colon carcinoma cell line. *Int J Cancer*. 1990;45(2):372-375. doi:10.1002/ijc.2910450227
46. Cross AJ, Ferrucci LM, Risch A, et al. A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: An investigation of potential mechanisms underlying this association. *Cancer Res*. 2010;70(6):2406-2414. doi:10.1158/0008-5472.CAN-09-3929
47. Chan DSM, Lau R, Aune D, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: Meta-analysis of prospective studies. *PLoS One*. 2011;6(6). doi:10.1371/journal.pone.0020456
48. Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, et al. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol*. December 2015:1599-1600. doi:10.1016/S1470-2045(15)00444-1
49. Willett W, Rockström J, Loken B, et al. Food in the Anthropocene: the EAT–Lancet Commission on healthy diets from sustainable food systems. *Lancet*. 2019;393(10170):447-492. doi:10.1016/S0140-6736(18)31788-4
50. Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: A meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2008;300(23):2765-2778. doi:10.1001/jama.2008.839
51. Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cigarette Smoking and Adenomatous Polyps: A Meta-analysis. *Gastroenterology*. 2008;134(2). doi:10.1053/j.gastro.2007.11.007
52. Wallace K, Grau M V., Ahnen D, et al. The association of lifestyle and dietary factors with the risk for serrated polyps of the colorectum. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18(8):2310-2317. doi:10.1158/1055-9965.EPI-09-0211
53. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: An overall and dose-Response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol*. 2011;22(9):1958-1972. doi:10.1093/annonc/mdq653
54. LoConte NK, Brewster AM, Kaur JS, Merrill JK, Alberg AJ. Alcohol and cancer: A statement of the American society of clinical oncology. *J Clin Oncol*. 2018;36(1):83-93. doi:10.1200/JCO.2017.76.1155

55. Gillessen S, Templeton A, Marra G, Kuo YF, Valtorta E, Shahinian VB. Risk of colorectal cancer in men on long-term androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(23):1760-1770. doi:10.1093/jnci/djq419
56. Lin JH, Giovannucci E. Sex hormones and colorectal cancer: What have we learned so far? *J Natl Cancer Inst.* 2010;102(23):1746-1747. doi:10.1093/jnci/djq444
57. Lagergren J, Ye W, Ekblom A. Intestinal cancer after cholecystectomy: Is bile involved in carcinogenesis? *Gastroenterology.* 2001;121(3):542-547. doi:10.1053/gast.2001.27083
58. van der Linden W, Katzenstein B, Nakayama F. The possible carcinogenic effect of cholecystectomy. No postoperative increase in the proportion of secondary bile acids. *Cancer.* 1983;52(7):1265-1268. doi:10.1002/1097-0142(19831001)52:7<1265::AID-CNCR2820520722>3.0.CO;2-8
59. Chan AOO, Man HJ, Kwok FL, et al. Prevalence of colorectal neoplasm among patients with newly diagnosed coronary artery disease. *J Am Med Assoc.* 2007;298(12):1412-1419. doi:10.1001/jama.298.12.1412
60. Stewart M, Macrae FA, Williams CB. Neoplasia and ureterosigmoidostomy: A colonoscopy survey. *Br J Surg.* 1982;69(7):414-416. doi:10.1002/bjs.1800690720
61. Burnett-Hartman AN, Newcomb PA, Potter JD. Infectious agents and colorectal cancer: A review of *Helicobacter pylori*, *Streptococcus bovis*, JC virus, and human papillomavirus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008;17(11):2970-2979. doi:10.1158/1055-9965.EPI-08-0571
62. Zhang Y, Hoffmeister M, Weck MN, Chang-Claude J, Brenner H. *Helicobacter pylori* infection and colorectal cancer risk: Evidence from a large population-based case-control study in Germany. *Am J Epidemiol.* 2012;175(5):441-450. doi:10.1093/aje/kwr331
63. Ahn J, Sinha R, Pei Z, et al. Human gut microbiome and risk for colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2013;105(24):1907-1911. doi:10.1093/jnci/djt300
64. Boleij A, Van Gelder MMHJ, Swinkels DW, Tjalsma H. Clinical importance of streptococcus gallolyticus infection among colorectal cancer patients: Systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2011;53(9):870-878. doi:10.1093/cid/cir609
65. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM. Physical activity and colon cancer prevention: A meta-analysis. *Br J Cancer.* 2009;100(4):611-616. doi:10.1038/sj.bjc.6604917
66. Matthews CE, Moore SC, Arem H, et al. Amount and Intensity of Leisure-Time Physical Activity and Lower Cancer Risk. *J Clin Oncol.* December 2019;JCO.19.02407. doi:10.1200/jco.19.02407
67. Mazzilli KM, Matthews CE, Salerno EA, Moore SC. Weight Training and Risk of 10 Common Types of Cancer. *Med Sci Sports Exerc.* 2019;51(9):1845-1851. doi:10.1249/MSS.0000000000001987
68. 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. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(20):1548-1561. doi:10.1093/jnci/djs354

69. Terry P, Giovannucci E, Michels KB, et al. Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2001;93(7):525-533. doi:10.1093/jnci/93.7.525
70. Michels KB. Prospective Study of Fruit and Vegetable Consumption and Incidence of Colon and Rectal Cancers. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(21):1740-1752. doi:10.1093/jnci/92.21.1740
71. Slattery ML, Boucher KM, Caan BJ, Potter JD, Ma KN. Eating patterns and risk of colon cancer. *Am J Epidemiol.* 1998;148(1):4-16. doi:10.1093/aje/148.1.4-a
72. Koushik A, Hunter DJ, Spiegelman D, et al. Fruits, vegetables, and colon cancer risk in a pooled analysis of 14 cohort studies. *J Natl Cancer Inst.* 2007;99(19):1471-1483. doi:10.1093/jnci/djm155
73. Lee JE, Chan AT. Fruit, vegetables, and folate: Cultivating the evidence for cancer prevention. *Gastroenterology.* 2011;141(1):16-20. doi:10.1053/j.gastro.2011.05.020
74. Orlich MJ, Singh PN, Sabaté J, et al. Vegetarian dietary patterns and the risk of colorectal cancers. *JAMA Intern Med.* 2015;175(5):767-776. doi:10.1001/jamainternmed.2015.59
75. Negri E, Franceschi S, Parpinel M, La Vecchia C. Fiber intake and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998;7(8):667-671. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9718218>. Accessed February 8, 2020.
76. Peters U, Sinha R, Chatterjee N, et al. Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme. *Lancet.* 2003;361(9368):1491-1495. doi:10.1016/S0140-6736(03)13173-X
77. Bingham SA, Day NE, Luben R, 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.* 2003;361(9368):1496-1501. doi:10.1016/S0140-6736(03)13174-1
78. Aune D, Chan DSM, Lau R, et al. Dietary fibre, whole grains, and risk of colorectal cancer: Systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *BMJ.* 2011;343(7833):1082. doi:10.1136/bmj.d6617
79. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Vitamin B6 and risk of colorectal cancer: A meta-analysis of prospective studies. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2010;303(11):1077-1083. doi:10.1001/jama.2010.263
80. Byers SW, Rowlands T, Beildeck M, Bong YS. Mechanism of action of vitamin D and the vitamin D receptor in colorectal cancer prevention and treatment. *Rev Endocr Metab Disord.* 2012;13(1):31-38. doi:10.1007/s11154-011-9196-y
81. International Agency for Research on Cancer. *Vitamin D and Cancer.* International Agency for Research on Cancer; 2008.
82. Shaikat A, Scouras N, Schünemann HJ. Role of supplemental calcium in the recurrence of colorectal adenomas: A metaanalysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 2005;100(2):390-394. doi:10.1111/j.1572-0241.2005.41220.x
83. Wu S, Feng B, Li K, et al. Fish consumption and colorectal cancer risk in humans: A systematic review and meta-analysis. *Am J Med.* 2012;125(6).

- doi:10.1016/j.amjmed.2012.01.022
84. Giovannucci E. Meta-analysis of Coffee Consumption and Risk of Colorectal Cancer. *Am J Epidemiol.* 1998;147(11):1043-1052. doi:10.1093/oxfordjournals.aje.a009398
 85. Sinha R, Cross AJ, Daniel CR, et al. Caffeinated and decaffeinated coffee and tea intakes and risk of colorectal cancer in a large prospective study. *Am J Clin Nutr.* 2012;96(2):374-381. doi:10.3945/ajcn.111.031328
 86. Rothwell PM, Fowkes FGR, Belch JF, Ogawa H, Warlow CP, Meade TW. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: Analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet.* 2011;377(9759):31-41. doi:10.1016/S0140-6736(10)62110-1
 87. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9754):1741-1750. doi:10.1016/S0140-6736(10)61543-7
 88. Amitay EL, Carr PR, Jansen L, et al. Association of Aspirin and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs with Colorectal Cancer Risk by Molecular Subtypes. *J Natl Cancer Inst.* 2019;111(5):475-483. doi:10.1093/jnci/djy170
 89. Chlebowski RT, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh C, et al. Estrogen plus Progestin and Colorectal Cancer in Postmenopausal Women. *N Engl J Med.* 2004;350(10):991-1004. doi:10.1056/NEJMoa032071
 90. Sacks FM, Pfeffer MA, Moya LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *N Engl J Med.* 1996;335(14):1001-1009. doi:10.1056/NEJM199610033351401
 91. Pedersen TR, Berg K, Cook TJ, et al. Safety and tolerability of cholesterol lowering with simvastatin during 5 years in the Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Arch Intern Med.* 1996;156(18):2085-2092.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8862101>. Accessed February 10, 2020.
 92. Sadanandam A, Lyssiotis CA, Homiczko K, et al. A colorectal cancer classification system that associates cellular phenotype and responses to therapy. *Nat Med.* 2013;19(5):619-625. doi:10.1038/nm.3175
 93. De Sousa E Melo F, Wang X, Jansen M, et al. Poor-prognosis colon cancer is defined by a molecularly distinct subtype and develops from serrated precursor lesions. *Nat Med.* 2013;19(5):614-618. doi:10.1038/nm.3174
 94. Kinzler KW, Vogelstein B. Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell.* 1996;87(2):159-170. doi:10.1016/S0092-8674(00)81333-1
 95. Bogaert J, Prenen H. Molecular genetics of colorectal cancer. *Ann Gastroenterol.* 2014;27(1):9-14. doi:10.1146/annurev-pathol-011110-130235
 96. Lengauer C, Kinzler KW, Vogelstein B. Genetic instability in colorectal cancers. *Nature.* 1997;386(6625):623-627. doi:10.1038/386623a0
 97. Bettington M, Walker N, Clouston A, Brown I, Leggett B, Whitehall V. The serrated pathway to colorectal carcinoma: Current concepts and challenges. *Histopathology.* 2013;62(3):367-386. doi:10.1111/his.12055

98. Herman JG, Umar A, Polyak K, et al. Incidence and functional consequences of hMLH1 promoter hypermethylation in colorectal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998;95(12):6870-6875. doi:10.1073/pnas.95.12.6870
99. Parsons MT, Buchanan DD, Thompson B, Young JP, Spurdle AB. Correlation of tumour BRAF mutations and MLH1 methylation with germline mismatch repair (MMR) gene mutation status: A literature review assessing utility of tumour features for MMR variant classification. *J Med Genet*. 2012;49(3):151-157. doi:10.1136/jmedgenet-2011-100714
100. Boland C, Gastroenterology AG-, 2010 undefined. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Elsevier*.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508510001691>. Accessed February 11, 2020.
101. Jung SB, Lee H II, Oh HK, Shin IH, Jeon CH. Clinico-pathologic parameters for prediction of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res Treat*. 2012;44(3):179-186. doi:10.4143/crt.2012.44.3.179
102. Shia J, Ellis NA, Paty PB, et al. Value of Histopathology in Predicting Microsatellite Instability in Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer and Sporadic Colorectal Cancer. *Am J Surg Pathol*. 2003;27(11):1407-1417. doi:10.1097/00000478-200311000-00002
103. Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol*. 2005;23(3):609-618. doi:10.1200/JCO.2005.01.086
104. Fallik D, Borrini F, Boige V, et al. Microsatellite instability is a predictive factor of the tumor response to irinotecan in patients with advanced colorectal cancer. *Cancer Res*. 2003;63(18):5738-5744.
105. Bertagnolli MM, Niedzwiecki D, Compton CC, et al. Microsatellite instability predicts improved response to adjuvant therapy with irinotecan, fluorouracil, and leucovorin in stage III colon cancer: Cancer and leukemia group B protocol 89803. *J Clin Oncol*. 2009;27(11):1814-1821. doi:10.1200/JCO.2008.18.2071
106. Dolcetti R, Viel A, Doglioni C, et al. High prevalence of activated intraepithelial cytotoxic T lymphocytes and increased neoplastic cell apoptosis in colorectal carcinomas with microsatellite instability. *Am J Pathol*. 1999;154(6):1805-1813. doi:10.1016/S0002-9440(10)65436-3
107. Schwitalle Y, Kloor M, Eiermann S, et al. Immune Response Against Frameshift-Induced Neopeptides in HNPCC Patients and Healthy HNPCC Mutation Carriers. *Gastroenterology*. 2008;134(4):988-997. doi:10.1053/j.gastro.2008.01.015
108. Galon J, Pagès F, Marincola FM, et al. Cancer classification using the Immunoscore: A worldwide task force. *J Transl Med*. 2012;10(1):205. doi:10.1186/1479-5876-10-205
109. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26(10):1626-1634. doi:10.1200/JCO.2007.14.7116
110. Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS, et al. Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening Colonoscopy, Diagnostic Colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor Stage and

- Size at Initial Presentation. *Clin Colorectal Cancer*. 2016;15(1):67-73. doi:10.1016/j.clcc.2015.07.004
111. Moiel D. 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. *Perm J*. 2011;15(4). doi:10.7812/tpp/11-128
 112. Del Giudice ME, Vella ET, Hey A, Simunovic M, Harris W, Levitt C. Systematic review of clinical features of suspected colorectal cancer in primary care. *Can Fam Physician*. 2014;60(8).
 113. Overview | Suspected cancer: recognition and referral | Guidance | NICE. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12>. Accessed May 19, 2020.
 114. Young SM, Bansal P, Vella ET, Finelli A, Levitt C, Loblaw A. Guideline for referral of patients with suspected prostate cancer by family physicians and other primary care providers. *Can Fam Physician*. 2015;61(1):33-39.
 115. Macrae FA, St. John DJB. Relationship Between Patterns of Bleeding and Hemoccult Sensitivity in Patients with Colorectal Cancers or Adenomas. *Gastroenterology*. 1982;82(5):891-898. doi:10.1016/S0016-5085(82)80252-7
 116. Winner M, Mooney SJ, Hershman DL, et al. Incidence and predictors of bowel obstruction in elderly patients with stage IV colon cancer: A population-based cohort study. *JAMA Surg*. 2013;148(8):715-722. doi:10.1001/jamasurg.2013.1
 117. Jullumstrø E, Wibe A, Lydersen S, Edna T-H. Colon cancer incidence, presentation, treatment and outcomes over 25 years. *Color Dis*. 2011;13(5):512-518. doi:10.1111/j.1463-1318.2010.02191.x
 118. Barnett A, Cedar A, Siddiqui F, Herzig D, Fowlkes E, Thomas CR. Colorectal cancer emergencies. *J Gastrointest Cancer*. 2013;44(2):132-142. doi:10.1007/s12029-012-9468-0
 119. Frago R, Ramirez E, Millan M, Kreisler E, Del Valle E, Biondo S. Current management of acute malignant large bowel obstruction: A systematic review. *Am J Surg*. 2014;207(1):127-138. doi:10.1016/j.amjsurg.2013.07.027
 120. Wilkinson KJ, Chua W, Ng W, Roohullah A. Management of asymptomatic primary tumours in stage IV colorectal cancer: Review of outcomes. *World J Gastrointest Oncol*. 2015;7(12):513. doi:10.4251/wjgo.v7.i12.513
 121. Frager D, Rovno HDS, Baer JW, Bashist B, Friedman M. Prospective evaluation of colonic obstruction with computed tomography. *Abdom Imaging*. 1998;23(2):141-146. doi:10.1007/s002619900307
 122. Tsai HL, Hsieh JS, Yu FJ, et al. Perforated colonic cancer presenting as intra-abdominal abscess. *Int J Colorectal Dis*. 2007;22(1):15-19. doi:10.1007/s00384-006-0097-6
 123. Panwalker AP. Unusual infections associated with colorectal cancer. *Clin Infect Dis*. 1988;10(2):347-364. doi:10.1093/clinids/10.2.347
 124. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R, Hess KR, Raber MN. Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. *J Clin Oncol*.

- 1995;13(8):2094-2103. doi:10.1200/JCO.1995.13.8.2094
125. Adloff M, Arnaud JP, Bergamaschi R, Schloegel M. Synchronous carcinoma of the colon and rectum: Prognostic and therapeutic implications. *Am J Surg*. 1989;157(3):299-302. doi:10.1016/0002-9610(89)90555-2
 126. Park SH, Lee JH, Lee SS, et al. CT colonography for detection and characterisation of synchronous proximal colonic lesions in patients with stenosing colorectal cancer. *Gut*. 2012;61(12):1716-1722. doi:10.1136/gutjnl-2011-301135
 127. Soetikno RM, Kaltenbach T, Rouse R V., et al. Prevalence of nonpolypoid (flat and depressed) colorectal neoplasms in asymptomatic and symptomatic adults. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2008;299(9):1027-1035. doi:10.1001/jama.299.9.1027
 128. Bressler B, Paszat LF, Chen Z, Rothwell DM, Vinden C, Rabeneck L. Rates of New or Missed Colorectal Cancers After Colonoscopy and Their Risk Factors: A Population-Based Analysis. *Gastroenterology*. 2007;132(1):96-102. doi:10.1053/j.gastro.2006.10.027
 129. Singh S, Singh PP, Murad MH, Singh H, Samadder NJ. Prevalence, risk factors, and outcomes of interval colorectal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2014;109(9):1375-1389. doi:10.1038/ajg.2014.171
 130. Stoffel EM, Erichsen R, Frøsløv T, et al. Clinical and Molecular Characteristics of Post-Colonoscopy Colorectal Cancer: A Population-based Study. *Gastroenterology*. 2016;151(5):870-878.e3. doi:10.1053/j.gastro.2016.07.010
 131. Pickhardt PJ, Hassan C, Halligan S, Marmo R. Colorectal cancer: CT colonography and colonoscopy for detection-systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2011;259(2):393-405. doi:10.1148/radiol.11101887
 132. Cooper GS, Xu F, Barnholtz Sloan JS, Schluchter MD, Koroukian SM. Prevalence and predictors of interval colorectal cancers in medicare beneficiaries. *Cancer*. 2012;118(12):3044-3052. doi:10.1002/cncr.26602
 133. Samadder NJ, Curtin K, Tuohy TMF, et al. Characteristics of missed or interval colorectal cancer and patient survival: A population-based study. *Gastroenterology*. 2014;146(4):950-960. doi:10.1053/j.gastro.2014.01.013
 134. Atkin W, Dadswell E, Wooldrage K, et al. Computed tomographic colonography versus colonoscopy for investigation of patients with symptoms suggestive of colorectal cancer (SIGGAR): A multicentre randomised trial. *Lancet*. 2013;381(9873):1194-1202. doi:10.1016/S0140-6736(12)62186-2
 135. Pullens HJM, Van Leeuwen MS, Laheij RJF, Vleggaar FP, Siersema PD. CT-colonography after incomplete colonoscopy: What is the diagnostic yield? *Dis Colon Rectum*. 2013;56(5):593-599. doi:10.1097/DCR.0b013e3182781668
 136. Neri E, Giusti P, Battolla L, et al. Colorectal cancer: Role of CT colonography in preoperative evaluation after incomplete colonoscopy. *Radiology*. 2002;223(3):615-619. doi:10.1148/radiol.2233010928
 137. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(33):5313-5327. doi:10.1200/JCO.2006.08.2644

138. Liu Z, Zhang Y, Niu Y, et al. A systematic review and meta-analysis of diagnostic and prognostic serum biomarkers of colorectal cancer. *PLoS One*. 2014;9(8):e103910. doi:10.1371/journal.pone.0103910
139. Alexander JC, Silverman NA, Chretien PB. Effect of Age and Cigarette Smoking on Carcinoembryonic Antigen Levels. *JAMA J Am Med Assoc*. 1976;235(18):1975-1979. doi:10.1001/jama.1976.03260440027017
140. Duffy MJ, Van Dalen A, Haglund C, et al. Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *Eur J Cancer*. 2003;39(6):718-727. doi:10.1016/S0959-8049(02)00811-0
141. Konishi T, Shimada Y, Hsu M, et al. Association of preoperative and postoperative serum carcinoembryonic antigen and colon cancer outcome. *JAMA Oncol*. 2018;4(3):309-315. doi:10.1001/jamaoncol.2017.4420
142. Song L, Li Y. SEPT9: A Specific Circulating Biomarker for Colorectal Cancer. In: *Advances in Clinical Chemistry*. Vol 72. Academic Press Inc.; 2015:171-204. doi:10.1016/bs.acc.2015.07.004
143. Sun J, Fei F, Zhang M, et al. The role of mSEPT9 in screening, diagnosis, and recurrence monitoring of colorectal cancer. *BMC Cancer*. 2019;19(1):450. doi:10.1186/s12885-019-5663-8
144. Symonds EL, Pedersen SK, Baker RT, et al. A Blood Test for Methylated BCAT1 and IKZF1 vs. a Fecal Immunochemical Test for Detection of Colorectal Neoplasia. *Clin Transl Gastroenterol*. 2016;7(1):e137. doi:10.1038/ctg.2015.67
145. Pedersen SK, Symonds EL, Baker RT, et al. Evaluation of an assay for methylated BCAT1 and IKZF1 in plasma for detection of colorectal neoplasia. *BMC Cancer*. 2015;15(1):654. doi:10.1186/s12885-015-1674-2
146. Carter J V., Galbraith NJ, Yang D, Burton JF, Walker SP, Galandiuk S. Blood-based microRNAs as biomarkers for the diagnosis of colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 2017;116(6):762-774. doi:10.1038/bjc.2017.12
147. Busch E, Rodriguez-Bigas M, Mamounas E, Barcos M, Petrelli NJ. Primary colorectal non-Hodgkin's lymphoma. *Ann Surg Oncol*. 1994;1(3):222-228. doi:10.1007/BF02303527
148. Jessup JM, Goldberg RM, Asare EA, et al. *Emerging Prognostic Factors for Clinical Care*; 2016. www.cancerstaging.org. Accessed February 19, 2020.
149. Sloothak DAM, Sahami S, Van Der Zaag-Loonen HJ, et al. The prognostic value of micrometastases and isolated tumour cells in histologically negative lymph nodes of patients with colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40(3):263-269. doi:10.1016/j.ejso.2013.12.002
150. Horton KM, Abrams RA, Fishman EK. Spiral CT of colon cancer: Imaging features and role in management. *Radiographics*. 2000;20(2):419-430. doi:10.1148/radiographics.20.2.g00mc14419
151. Hundt W, Braunschweig R, Reiser M. Evaluation of spiral CT in staging of colon and rectum carcinoma. *Eur Radiol*. 1999;9(1):78-84. doi:10.1007/s003300050632

152. Balthazar EJ, Megibow AJ, Hulnick D, Naidich DP. Carcinoma of the colon: Detection and preoperative staging by CT. *Am J Roentgenol*. 1987;150(2):301-306. doi:10.2214/ajr.150.2.301
153. Thoeni RF. Colorectal cancer: Radiologic staging. *Radiol Clin North Am*. 1997;35(2):457-485.
154. Jacquet P, Jelinek JS, Steves MA, Sugarbaker PH. Evaluation of computed tomography in patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer*. 1993;72(5):1631-1636. doi:10.1002/1097-0142(19930901)72:5<1631::aid-cnrcr2820720523>3.0.co;2-i
155. Milsom JW, Jerby BL, Kessler H, Hale JC, Herts BR, O'Malley CM. Prospective, blinded comparison of laparoscopic ultrasonography vs. Contrast-enhanced computerized tomography for liver assessment in patients undergoing colorectal carcinoma surgery. *Dis Colon Rectum*. 2000;43(1):44-49. doi:10.1007/BF02237242
156. Stone MD, Kane R, Bothe A, Jessup JM, Cady B, Steele GD. Intraoperative Ultrasound Imaging of the Liver at the Time of Colorectal Cancer Resection. *Arch Surg*. 1994;129(4):431-436. doi:10.1001/archsurg.1994.01420280109014
157. Mitry E, Guiu B, Coscanea S, Jooste V, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology, management and prognosis of colorectal cancer with lung metastases: A 30-year population-based study. *Gut*. 2010;59(10):1383-1388. doi:10.1136/gut.2010.211557
158. Nordholm-Carstensen A, Wille-Jørgensen PA, Jørgensen LN, Harling H. Indeterminate pulmonary nodules at colorectal cancer staging: A systematic review of predictive parameters for malignancy. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(12):4022-4030. doi:10.1245/s10434-013-3062-y
159. Sahani D V., Bajwa MA, Andrabi Y, Bajpai S, Cusack JC. Current status of imaging and emerging techniques to evaluate liver metastases from colorectal carcinoma. *Ann Surg*. 2014;259(5):861-872. doi:10.1097/SLA.0000000000000525
160. 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*. 2010;257(3):674-684. doi:10.1148/radiol.10100729
161. Furukawa H, Ikuma H, Seki A, et al. Positron emission tomography scanning is not superior to whole body multidetector helical computed tomography in the preoperative staging of colorectal cancer. *Gut*. 2006;55(7):1007-1011. doi:10.1136/gut.2005.076273
162. Whiteford MH, Whiteford HM, Yee LF, et al. Usefulness of FDG-PET scan in the assessment of suspected metastatic or recurrent adenocarcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*. 2000;43(6):759-767. doi:10.1007/bf02238010
163. 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. *Ann Surg*. 1998;227(3):319-323. doi:10.1097/00006558-199803000-00001
164. Puli SR, Bechtold ML, Reddy JBK, Choudhary A, Antillon MR, Brugge WR. How good is endoscopic ultrasound in differentiating various t stages of rectal cancer? Meta-analysis and systematic review. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(2):254-265. doi:10.1245/s10434-008-0231-5

165. Puli SR, Bechtold ML, Reddy JBK, Choudhary A, Antillon MR. Can endoscopic ultrasound predict early rectal cancers that can be resected endoscopically? A meta-analysis and systematic review. *Dig Dis Sci*. 2010;55(5):1221-1229. doi:10.1007/s10620-009-0862-9
166. Kaur H, Choi H, Nancy You Y, et al. MR imaging for preoperative evaluation of primary rectal cancer: Practical considerations. *Radiographics*. 2012;32(2):389-409. doi:10.1148/rg.322115122
167. Evans J, Patel U, Brown G. Rectal Cancer: Primary Staging and Assessment After Chemoradiotherapy. *Semin Radiat Oncol*. 2011;21(3):169-177. doi:10.1016/j.semradonc.2011.02.002
168. Burton S, Brown G, Daniels IR, Norman AR, Mason B, Cunningham D. MRI directed multidisciplinary team preoperative treatment strategy: The way to eliminate positive circumferential margins? *Br J Cancer*. 2006;94(3):351-357. doi:10.1038/sj.bjc.6602947
169. MacDermid E, Hooton G, Macdonald M, et al. Improving patient survival with the colorectal cancer multi-disciplinary team. *Color Dis*. 2009;11(3):291-295. doi:10.1111/j.1463-1318.2008.01580.x
170. Segelman J, Singnomklao T, Hellborg H, Martling A. Differences in multidisciplinary team assessment and treatment between patients with stage IV colon and rectal cancer. *Color Dis*. 2009;11(7):768-774. doi:10.1111/j.1463-1318.2008.01648.x
171. Hayashi N, Tanaka S, Hewett DG, et al. Endoscopic prediction of deep submucosal invasive carcinoma: Validation of the Narrow-Band Imaging International Colorectal Endoscopic (NICE) classification. *Gastrointest Endosc*. 2013;78(4):625-632. doi:10.1016/j.gie.2013.04.185
172. Sano Y, Tanaka S, Kudo SE, et al. Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI expert team. *Dig Endosc*. 2016;28(5):526-533. doi:10.1111/den.12644
173. Bhurwal A, Bartel MJ, Heckman MG, et al. Endoscopic mucosal resection: learning curve for large nonpolypoid colorectal neoplasia. *Gastrointest Endosc*. 2016;84(6):959-968.e7. doi:10.1016/j.gie.2016.04.020
174. Monika Ferlitsch A, Moss A, Hassan C, et al. Colorectal polypectomy and endoscopic mucosal resection (EMR): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *J Endosc*. 2017;49:270-297. doi:10.1055/s-0043-102569
175. Jayanna M, Burgess NG, Singh R, et al. Cost Analysis of Endoscopic Mucosal Resection vs Surgery for Large Laterally Spreading Colorectal Lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016;14(2):271-278.e2. doi:10.1016/j.cgh.2015.08.037
176. Law R, Das A, Gregory D, et al. Endoscopic resection is cost-effective compared with laparoscopic resection in the management of complex colon polyps: An economic analysis Presented at Digestive Disease Week, May 16-19, 2015, Washington, DC (Gastrointest Endosc 2015;5:AB270). *Gastrointest Endosc*. 2016;83(6):1248-1257. doi:10.1016/j.gie.2015.11.014
177. Heald RJ, Ryall RDH. RECURRENCE AND SURVIVAL AFTER TOTAL MESORECTAL EXCISION FOR RECTAL CANCER. *Lancet*. 1986;327(8496):1479-1482.

- doi:10.1016/S0140-6736(86)91510-2
178. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol.* 2008;26(2):303-312. doi:10.1200/JCO.2007.12.7027
 179. Caricato M, Borzomati D, Ausania F, Valeri S, Rosignoli A, Coppola R. Prognostic factors after surgery for locally recurrent rectal cancer: An overview. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32(2):126-132. doi:10.1016/j.ejso.2005.11.001
 180. West NP, Hohenberger W, Weber K, Perrakis A, Finan PJ, Quirke P. Complete mesocolic excision with central vascular ligation produces an oncologically superior specimen compared with standard surgery for carcinoma of the colon. *J Clin Oncol.* 2010;28(2):272-278. doi:10.1200/JCO.2009.24.1448
 181. Kuhry E, Schwenk WF, Gaupset R, Romild U, Bonjer HJ. Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(2):CD003432. doi:10.1002/14651858.CD003432.pub2
 182. Liang Y, Li G, Chen P, Yu J. Laparoscopic versus open colorectal resection for cancer: A meta-analysis of results of randomized controlled trials on recurrence. *Eur J Surg Oncol.* 2008;34(11):1217-1224. doi:10.1016/j.ejso.2007.11.004
 183. Trastulli S, Cirocchi R, Listorti C, et al. Laparoscopic vs open resection for rectal cancer: A meta-analysis of randomized clinical trials. *Color Dis.* 2012;14(6):e277-96. doi:10.1111/j.1463-1318.2012.02985.x
 184. Van Gijn W, Marijnen CAM, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol.* 2011;12(6):575-582. doi:10.1016/S1470-2045(11)70097-3
 185. Aschele C, Cionini L, Lonardi S, et al. Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: Pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(20):2773-2780. doi:10.1200/JCO.2010.34.4911
 186. Hofheinz RD, Wenz F, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer: A randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2012;13(6):579-588. doi:10.1016/S1470-2045(12)70116-X
 187. Frasson M, Garcia-Granero E, Roda D, et al. Preoperative chemoradiation may not always be needed for patients with T3 and T2N+ rectal cancer. *Cancer.* 2011;117(14):3118-3125. doi:10.1002/cncr.25866
 188. Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: Results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol.* 2012;30(16):1926-1933. doi:10.1200/JCO.2011.40.1836
 189. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group Trial 01.04. *J Clin Oncol.* 2012;30(31):3827-3833. doi:10.1200/JCO.2012.42.9597

190. van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, et al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. *Lancet*. 2018;391(10139):2537-2545. doi:10.1016/S0140-6736(18)31078-X
191. Stijns RCH, De Graaf EJR, Punt CJA, et al. Long-term Oncological and Functional Outcomes of Chemoradiotherapy Followed by Organ-Sparing Transanal Endoscopic Microsurgery for Distal Rectal Cancer: The CARTS Study. *JAMA Surg*. 2019;154(1):47-54. doi:10.1001/jamasurg.2018.3752
192. Rullier E, Rouanet P, Tuech JJ, et al. Organ preservation for rectal cancer (GRECCAR 2): a prospective, randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;390(10093):469-479. doi:10.1016/S0140-6736(17)31056-5
193. Rödel C, Trojan J, Bechstein WO, Woeste G. Neoadjuvant short-or long-term radio(chemo)therapy for rectal cancer: How and who should be treated? In: *Digestive Diseases*. Vol 30. ; 2012:102-108. doi:10.1159/000342038
194. André T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(19):3109-3116. doi:10.1200/JCO.2008.20.6771
195. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29(11):1465-1471. doi:10.1200/JCO.2010.33.6297
196. Roth AD, Tejpar S, Delorenzi M, et al. Prognostic role of KRAS and BRAF in stage II and III resected colon cancer: Results of the translational study on the PETACC-3, EORTC 40993, SAKK 60-00 trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(3):466-474. doi:10.1200/JCO.2009.23.3452
197. Meyers BM, Cosby R, Queresby F, Jonker D. Adjuvant Chemotherapy for Stage II and III Colon Cancer Following Complete Resection: A Cancer Care Ontario Systematic Review. *Clin Oncol*. 2017;29(7):459-465. doi:10.1016/j.clon.2017.03.001
198. Breugom AJ, Swets M, Bosset JF, et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Lancet Oncol*. 2015;16(2):200-207. doi:10.1016/S1470-2045(14)71199-4
199. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2018;378(13):1177-1188. doi:10.1056/NEJMoa1713709
200. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2335-2342. doi:10.1056/NEJMoa032691
201. Cunningham D, Lang I, Marcuello E, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): An open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013;14(11):1077-1085. doi:10.1016/S1470-2045(13)70154-2
202. Cao D-D, Xu H-L, Xu X-M, Ge W. The impact of primary tumor location on efficacy of cetuximab in metastatic colorectal cancer patients with different Kras status: a

- systematic review and meta-analysis. *Oncotarget*. 2017;8(32):53631. doi:10.18632/oncotarget.19022
203. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al. Effect of first-line chemotherapy combined with cetuximab or bevacizumab on overall survival in patients with KRAS wild-type advanced or metastatic colorectal cancer a randomized clinical trial. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2017;317(23):2392-2401. doi:10.1001/jama.2017.7105
 204. Arnold D, Lueza B, Douillard J-Y, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2017;28(8):1713-1729. doi:10.1093/annonc/mdx175
 205. Bokemeyer C, Cutsem E Van, Rougier P, et al. Addition of cetuximab to chemotherapy as first-line treatment for KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: Pooled analysis of the CRYSTAL and OPUS randomised clinical trials. *Eur J Cancer*. 2012;48(10):1466-1475. doi:10.1016/j.ejca.2012.02.057
 206. Pietrantonio F, Petrelli F, Coinu A, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: A meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2015;51(5):587-594. doi:10.1016/j.ejca.2015.01.054
 207. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): A randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15(10):1065-1075. doi:10.1016/S1470-2045(14)70330-4
 208. Van Cutsem E, Huijberts S, Grothey A, et al. Binimetinib, encorafenib, and cetuximab triplet therapy for patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: Safety lead-in results from the phase III BEACON Colorectal Cancer Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(17):1460-1469. doi:10.1200/JCO.18.02459
 209. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al. Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in BRAF V600E-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1632-1643. doi:10.1056/NEJMoa1908075
 210. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): An international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013;381(9863):303-312. doi:10.1016/S0140-6736(12)61900-X
 211. Adenis A, de la Fouchardiere C, Paule B, et al. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with Regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: Results from a multicenter study (REBACCA) nested within a compassionate use program. *BMC Cancer*. 2016;16(1). doi:10.1186/s12885-016-2440-9
 212. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2015;372(20):1909-1919. doi:10.1056/NEJMoa1414325
 213. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2018;36(8):773-779.

- doi:10.1200/JCO.2017.76.9901
214. Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, Stablein DM. Prognostic indicators of colon tumors. The gastrointestinal tumor study group experience. *Cancer*. 1986;57(9):1866-1870. doi:10.1002/1097-0142(19860501)57:9<1866::AID-CNCR2820570928>3.0.CO;2-T
 215. Griffin MR, Bergstralh EJ, Coffey RJ, Beart RW, Melton LJ. Predictors of survival after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. *Cancer*. 1987;60(9):2318-2324. doi:10.1002/1097-0142(19871101)60:9<2318::aid-cnrcr2820600934>3.0.co;2-b
 216. Wolmark N, Wieand HS, Rockette HE, et al. The prognostic significance of tumor location and bowel obstruction in Dukes B and C colorectal cancer. Findings from the NSABP clinical trials. *Ann Surg*. 1983;198(6):743-752. doi:10.1097/00000658-198312000-00013
 217. Setti 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. *Dis Colon Rectum*. 2001;44(2):243-250. doi:10.1007/BF02234300
 218. Hennekinne-Mucci S, Tuech JJ, Bréhant O, et al. Emergency subtotal/total colectomy in the management of obstructed left colon carcinoma. *Int J Colorectal Dis*. 2006;21(6):538-541. doi:10.1007/s00384-005-0048-7
 219. Martinez-Santos C, Lobato RF, Fradejas JM, Pinto I, Ortega-Deballón P, Moreno-Azcoita M. Self-expandable stent before elective surgery vs. emergency surgery for the treatment of malignant colorectal obstructions: Comparison of primary anastomosis and morbidity rates. *Dis Colon Rectum*. 2002;45(3):401-406. doi:10.1007/s10350-004-6190-4
 220. Saida Y, Sumiyama Y, Nagao J, Uramatsu M. Long-term prognosis of preoperative "bridge to surgery" expandable metallic stent insertion for obstructive colorectal cancer: Comparison with emergency operation. *Dis Colon Rectum*. 2003;46(10 SUPPL.):S44-9. doi:10.1097/01.DCR.0000087483.63718.A2
 221. Frasson M, Flor-Lorente B, Ramos Rodríguez JL, et al. Risk Factors for Anastomotic Leak After Colon Resection for Cancer. *Ann Surg*. 2015;262(2):321-330. doi:10.1097/SLA.0000000000000973
 222. Pisano M, Zorcolo L, Merli C, et al. 2017 WSES guidelines on colon and rectal cancer emergencies: Obstruction and perforation. *World J Emerg Surg*. 2018;13(1). doi:10.1186/s13017-018-0192-3
 223. Ji WB, Hahn KY, Kwak JM, et al. Mechanical Bowel Preparation Does Not Affect Clinical Severity of Anastomotic Leakage in Rectal Cancer Surgery. *World J Surg*. 2017;41(5):1366-1374. doi:10.1007/s00268-016-3839-9
 224. Fielding LP, Stewart-Brown S, Blesovsky L. Large-bowel obstruction caused by cancer: A prospective study. *Br Med J*. 1979;2(6189):515-517. doi:10.1136/bmj.2.6189.515
 225. Regenet N, Pessaux P, Hennekinne S, et al. Primary anastomosis after intraoperative colonic lavage vs. Hartmann's procedure in generalized peritonitis complicating diverticular disease of the colon. *Int J Colorectal Dis*. 2003;18(6):503-507. doi:10.1007/s00384-003-0512-1

226. Aydin HN, Remzi FH, Tekkis PP, Fazio VW. Hartmann's reversal is associated with high postoperative adverse events. *Dis Colon Rectum*. 2005;48(11):2117-2126. doi:10.1007/s10350-005-0168-8
227. Biondo S, Kreisler E, Millan M, et al. Impact of surgical specialization on emergency colorectal surgery outcomes. *Arch Surg*. 2010;145(1):79-86. doi:10.1001/archsurg.2009.208
228. Tejero E, Mainar A, Fernandez L, Tobío R, De Gregorio MA. New procedure for the treatment of colorectal neoplastic obstructions. *Dis Colon Rectum*. 1994;37(11):1158-1159. doi:10.1007/BF02049822
229. Cirocchi R, Farinella E, Trastulli S, et al. Safety and efficacy of endoscopic colonic stenting as a bridge to surgery in the management of intestinal obstruction due to left colon and rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Surg Oncol*. 2013;22(1):14-21. doi:10.1016/j.suronc.2012.10.003
230. Huang X, Lv B, Zhang S, Meng L. Preoperative Colonic Stents Versus Emergency Surgery for Acute Left-Sided Malignant Colonic Obstruction: A Meta-analysis. *J Gastrointest Surg*. 2014;18(3):584-591. doi:10.1007/s11605-013-2344-9
231. Tan CJ, Dasari BVM, Gardiner K. Systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials of self-expanding metallic stents as a bridge to surgery versus emergency surgery for malignant left-sided large bowel obstruction. *Br J Surg*. 2012;99(4):469-476. doi:10.1002/bjs.8689
232. N. A, M. C, P. F, et al. Endoscopic Stenting as Bridge to Surgery versus Emergency Resection for Left-Sided Malignant Colorectal Obstruction: An Updated Meta-Analysis. *Int J Surg Oncol*. 2017;2017:2863272. doi:10.1155/2017/2863272 LK - <http://lh.cineca.it/Ccube/openclink.do?sid=EMBASE&sid=EMBASE&issn=20901410&id=doi:10.1155%2F2017%2F2863272&atitle=Endoscopic+Stenting+as+Bridge+to+Surgery+versus+Emergency+Resection+for+Left-Sided+Malignant+Colorectal+Obstruction%3A+An+Updated+Meta-Analysis&stitle=Int+J+Surg+Oncol&title=International+journal+of+surgical+oncology&volume=2017&issue=&spage=2863272&epage=&aulast=Allievi&aufirst=Niccol%C3%B2&aunit=N.&aufull=Allievi+N.&coden=&isbn=&pages=2863272-&date=2017&>
233. Arezzo A, Passera R, Lo Secco G, et al. Stent as bridge to surgery for left-sided malignant colonic obstruction reduces adverse events and stoma rate compared with emergency surgery: results of a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Gastrointest Endosc*. 2017;86(3):416-426. doi:10.1016/j.gie.2017.03.1542
234. Young CJ, De-Loyde KJ, Young JM, et al. Improving Quality of Life for People with Incurable Large-Bowel Obstruction: Randomized Control Trial of Colonic Stent Insertion. *Dis Colon Rectum*. 2015;58(9):838-849. doi:10.1097/DCR.0000000000000431
235. Abbott S, Eglinton TW, Ma Y, Stevenson C, Robertson GM, Frizelle FA. Predictors of outcome in palliative colonic stent placement for malignant obstruction. *Br J Surg*. 2014;101(2):121-126. doi:10.1002/bjs.9340
236. Choi JH, Lee YJ, Kim ES, et al. Covered self-expandable metal stents are more associated with complications in the management of malignant colorectal

- obstruction. *Surg Endosc*. 2013;27(9):3220-3227. doi:10.1007/s00464-013-2897-4
237. Kim JH, Ku YS, Jeon TJ, et al. The efficacy of self-expanding metal stents for malignant colorectal obstruction by noncolonic malignancy with peritoneal carcinomatosis. *Dis Colon Rectum*. 2013;56(11):1228-1232. doi:10.1097/DCR.0b013e3182a411e7
 238. Tomita M, Saito S, Makimoto S, et al. Self-expandable metallic stenting as a bridge to surgery for malignant colorectal obstruction: pooled analysis of 426 patients from two prospective multicenter series. *Surg Endosc*. 2019;33(2):499-509. doi:10.1007/s00464-018-6324-8
 239. Flor-Lorente B, Báguena G, Frasson M, et al. Stents metálicos autoexpandibles como puente a la cirugía en el tratamiento del cáncer de colon izquierdo en oclusión. Análisis coste-beneficio y resultados oncológicos. *Cir Esp*. 2017;95(3):143-151. doi:10.1016/j.ciresp.2016.12.014
 240. Watt AM, Faragher IG, Griffin TT, Rieger NA, Maddern GJ. Self-expanding metallic stents for relieving malignant colorectal obstruction: A systematic review. *Ann Surg*. 2007;246(1):24-30. doi:10.1097/01.sla.0000261124.72687.72
 241. Takahashi H, Okabayashi K, Tsuruta M, Hasegawa H, Yahagi M, Kitagawa Y. Self-Expanding Metallic Stents Versus Surgical Intervention as Palliative Therapy for Obstructive Colorectal Cancer: A Meta-analysis. *World J Surg*. 2015;39(8):2037-2044. doi:10.1007/s00268-015-3068-7
 242. Liang TW, Sun Y, Wei YC, Yang DX. Palliative treatment of malignant colorectal obstruction caused by advanced malignancy: A self-expanding metallic stent or surgery? A system review and meta-analysis. *Surg Today*. 2014;44(1):22-33. doi:10.1007/s00595-013-0665-7
 243. Baron TH, Wong Kee Song LM, Repici A. Role of self-expandable stents for patients with colon cancer (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2012;75(3):653-662. doi:10.1016/j.gie.2011.12.020
 244. Van Hooft JE, Van Halsema EE, Vanbiervliet G, et al. Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy*. 2014;46(11):990-1002. doi:10.1055/s-0034-1390700
 245. Mege D, Sabbagh C, Manceau G, et al. What is the Best Option Between Primary Diverting Stoma or Endoscopic Stent as a Bridge to Surgery with a Curative Intent for Obstructed Left Colon Cancer? Results from a Propensity Score Analysis of the French Surgical Association Multicenter Cohort of 518 Patients. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(3):756-764. doi:10.1245/s10434-018-07139-0
 246. Verstockt B, Van Driessche A, De Man M, et al. Ten-year survival after endoscopic stent placement as a bridge to surgery in obstructing colon cancer. *Gastrointest Endosc*. 2018;87(3):705-713.e2. doi:10.1016/j.gie.2017.05.032
 247. Sabbagh C, Browet F, Diouf M, et al. Is stenting as “a bridge to surgery” an oncologically safe strategy for the management of acute, left-sided, malignant, colonic obstruction?: A comparative study with a propensity score analysis. *Ann Surg*. 2013;258(1):107-115. doi:10.1097/SLA.0b013e31827e30ce
 248. Avlund TH, Erichsen R, Ravn S, et al. The prognostic impact of bowel perforation

- following self-expanding metal stent as a bridge to surgery in colorectal cancer obstruction. *Surg Endosc*. 2018;32(1):328-336. doi:10.1007/s00464-017-5680-0
249. van Hooft JE, Fockens P, Marinelli AW, et al. Early closure of a multicenter randomized clinical trial of endoscopic stenting versus surgery for stage IV left-sided colorectal cancer. *Endoscopy*. 2008;40(3):184-191. doi:10.1055/s-2007-995426
 250. Di Mitri R, Mocciaro F, Traina M, et al. Self-expandable metal stents for malignant colonic obstruction: Data from a retrospective regional SIED-AIGO study. *Dig Liver Dis*. 2014;46(3):279-282. doi:10.1016/j.dld.2013.11.001
 251. Gianotti L, Tamini N, Nespoli L, et al. A prospective evaluation of short-term and long-term results from colonic stenting for palliation or as a bridge to elective operation versus immediate surgery for large-bowel obstruction. *Surg Endosc*. 2013;27(3):832-842. doi:10.1007/s00464-012-2520-0
 252. Park SJ, Lee KY, Kwon SH, Lee SH. Stenting as a Bridge to Surgery for Obstructive Colon Cancer: Does It Have Surgical Merit or Oncologic Demerit? *Ann Surg Oncol*. 2016;23(3):842-848. doi:10.1245/s10434-015-4897-1
 253. Yang SY, Park YY, Han YD, et al. Oncologic Outcomes of Self-Expandable Metallic Stent as a Bridge to Surgery and Safety and Feasibility of Minimally Invasive Surgery for Acute Malignant Colonic Obstruction. *Ann Surg Oncol*. 2019;26(9):2787-2796. doi:10.1245/s10434-019-07346-3
 254. Suárez J, Marín G, Vera R, et al. Stent placement prior to initiation of chemotherapy in patients with obstructive, nonoperative left sided tumors is associated with fewer stomas. *J Surg Oncol*. 2017;115(7):856-863. doi:10.1002/jso.24588
 255. Yoon JY, Jung YS, Hong SP, Kim T II, Kim WH, Cheon JH. Outcomes of secondary stent-in-stent self-expandable metal stent insertion for malignant colorectal obstruction. *Gastrointest Endosc*. 2011;74(3):625-633. doi:10.1016/j.gie.2011.05.025
 256. Foo CC, Poon SHT, Chiu RHY, Lam WY, Cheung LC, Law WL. Is bridge to surgery stenting a safe alternative to emergency surgery in malignant colonic obstruction: a meta-analysis of randomized control trials. *Surg Endosc*. 2019;33(1):293-302. doi:10.1007/s00464-018-6487-3
 257. Yang P, Lin XF, Lin K, Li W. The role of stents as bridge to surgery for acute left-sided obstructive colorectal cancer: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Rev Investig Clin*. 2018;70(6):269-278. doi:10.24875/RIC.18002516
 258. Cui J, Zhang JL, Wang S, Sun ZQ, Jiang XL. [A preliminary study of stenting followed by laparoscopic surgery for obstructing left-sided colon cancer]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2011;14(1):40-43.
 259. Cheung HYS, Chung CC, Tsang WWC, Wong JCH, Yau KKK, Li MKW. Endolaparoscopic approach vs conventional open surgery in the treatment of obstructing left-sided colon cancer: A randomized controlled trial. *Arch Surg*. 2009;144(12):1127-1132. doi:10.1001/archsurg.2009.216
 260. Ho KS, Quah HM, Lim JF, Tang CL, Eu KW. Endoscopic stenting and elective surgery versus emergency surgery for left-sided malignant colonic obstruction: A prospective randomized trial. *Int J Colorectal Dis*. 2012;27(3):355-362. doi:10.1007/s00384-011-1331-4

261. Pirlet IA, Slim K, Kwiatkowski F, Michot F, Millat BL. Emergency preoperative stenting versus surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: A multicenter randomized controlled trial. *Surg Endosc*. 2011;25(6):1814-1821. doi:10.1007/s00464-010-1471-6
262. Van Hooft JE, Bemelman WA, Oldenburg B, et al. Colonic stenting versus emergency surgery for acute left-sided malignant colonic obstruction: A multicentre randomised trial. *Lancet Oncol*. 2011;12(4):344-352. doi:10.1016/S1470-2045(11)70035-3
263. Alcántara M, Serra-Aracil X, Falcó J, Mora L, Bombardó J, Navarro S. Prospective, controlled, randomized study of intraoperative colonic lavage versus stent placement in obstructive left-sided colonic cancer. *World J Surg*. 2011;35(8):1904-1910. doi:10.1007/s00268-011-1139-y
264. Ghazal AHA, El-Shazly WG, Bessa SS, El-Riwini MT, Hussein AM. Colonic Endolumenal Stenting Devices and Elective Surgery Versus Emergency Subtotal/Total Colectomy in the Management of Malignant Obstructed Left Colon Carcinoma. *J Gastrointest Surg*. 2013;17(6):1123-1129. doi:10.1007/s11605-013-2152-2
265. Arezzo A, Balague C, Targarona E, et al. Colonic stenting as a bridge to surgery versus emergency surgery for malignant colonic obstruction: results of a multicentre randomised controlled trial (ESCO trial). *Surg Endosc*. 2017;31(8):3297-3305. doi:10.1007/s00464-016-5362-3
266. Hill J, Kay C, Morton D, Magill L, Handley K, Gray RG. CREST: Randomised phase III study of stenting as a bridge to surgery in obstructing colorectal cancer—Results of the UK ColoRectal Endoscopic Stenting Trial (CREST). *J Clin Oncol*. 2016;34(15_suppl):3507-3507. doi:10.1200/jco.2016.34.15_suppl.3507
267. Sloothaak DAM, Van Den Berg MW, Dijkgraaf MGW, et al. Oncological outcome of malignant colonic obstruction in the Dutch Stent-In 2 trial. *Br J Surg*. 2014;101(13):1751-1757. doi:10.1002/bjs.9645
268. Maruthachalam K, Lash GE, Shenton BK, Horgan AF. Tumour cell dissemination following endoscopic stent insertion. *Br J Surg*. 2007;94(9):1151-1154. doi:10.1002/bjs.5790
269. Kim HJ, Choi GS, Park JS, Park SY, Jun SH. Higher rate of perineural invasion in stent-laparoscopic approach in comparison to emergent open resection for obstructing left-sided colon cancer. *Int J Colorectal Dis*. 2013;28(3):407-414. doi:10.1007/s00384-012-1556-x
270. Amelung FJ, Burghgraef TA, Tanis PJ, et al. Critical appraisal of oncological safety of stent as bridge to surgery in left-sided obstructing colon cancer; a systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;131:66-75. doi:10.1016/j.critrevonc.2018.08.003
271. Zhao XD, Cai BB, Cao RS, Shi RH. Palliative treatment for incurable malignant colorectal obstructions: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2013;19(33):5565-5574. doi:10.3748/wjg.v19.i33.5565
272. Abelson JS, Yeo HL, Mao J, Milsom JW, Sedrakyan A. Long-term postprocedural outcomes of palliative emergency stenting vs stoma in malignant large-bowel obstruction. *JAMA Surg*. 2017;152(5):429-435. doi:10.1001/jamasurg.2016.5043

273. Faraz S, Salem SB, Schattner M, et al. Predictors of clinical outcome of colonic stents in patients with malignant large-bowel obstruction because of extracolonic malignancy. *Gastrointest Endosc.* 2018;87(5):1310-1317. doi:10.1016/j.gie.2017.12.017
274. Park JJ, Rhee K, Yoon JY, et al. Impact of peritoneal carcinomatosis on clinical outcomes of patients receiving self-expandable metal stents for malignant colorectal obstruction. *Endoscopy.* 2018;50(12):1163-1174. doi:10.1055/a-0657-3764
275. Park YE, Park Y, Park SJ, Cheon JH, Kim WH, Kim T II. Outcomes of stent insertion and mortality in obstructive stage IV colorectal cancer patients through 10 year duration. *Surg Endosc.* 2019;33(4):1225-1234. doi:10.1007/s00464-018-6399-2
276. Bong JW, Lee JL, Kim CW, et al. Risk Factors and Adequate Management for Complications of Bevacizumab Treatment Requiring Surgical Intervention in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2018;17(4):e639-e645. doi:10.1016/j.clcc.2018.06.005
277. van Hooft JE, Veld J V., Arnold D, et al. Self-expandable metal stents for obstructing colonic and extracolonic cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline – Update 2020. *Endoscopy.* 2020;52(05):389-407. doi:10.1055/a-1140-3017
278. Frasson M, Flor-Lorente B, Rodríguez JLR, et al. Risk factors for anastomotic leak after colon resection for cancer: Multivariate analysis and nomogram from a multicentric, prospective, national study with 3193 patients. *Ann Surg.* 2015;262(2):321-330. doi:10.1097/SLA.0000000000000973
279. Español de las Drogas las Adicciones O. *INFORME 2019 Alcohol, Tabaco y Drogas Ilegales En España ENCUESTAS SOBRE ALCOHOL Y DROGAS EN ESPAÑA (EDADES), 1995-2017.* <http://www.pnsd.mscbs.gob.es/>. Accessed February 21, 2020.
280. Atukorale YN, Church JL, Hoggan BL, et al. Self-Expanding Metallic Stents for the Management of Emergency Malignant Large Bowel Obstruction: a Systematic Review. *J Gastrointest Surg.* 2016;20(2):455-462. doi:10.1007/s11605-015-2997-7
281. Kim HJ, Huh JW, Kang WS, et al. Oncologic safety of stent as bridge to surgery compared to emergency radical surgery for left-sided colorectal cancer obstruction. *Surg Endosc.* 2013;27(9):3121-3128. doi:10.1007/s00464-013-2865-z
282. Choi JM, Lee C, Han YM, et al. Long-term oncologic outcomes of endoscopic stenting as a bridge to surgery for malignant colonic obstruction: Comparison with emergency surgery. *Surg Endosc.* 2014;28(9):2649-2655. doi:10.1007/s00464-014-3517-7
283. Amelung FJ, Borstlap WAA, Consten ECJ, et al. Propensity score-matched analysis of oncological outcome between stent as bridge to surgery and emergency resection in patients with malignant left-sided colonic obstruction. *Br J Surg.* 2019;106(8):1075-1086. doi:10.1002/bjs.11172
284. Small AJ, Coelho-Prabhu N, Baron TH. Endoscopic placement of self-expandable metal stents for malignant colonic obstruction: long-term outcomes and complication factors. *Gastrointest Endosc.* 2010;71(3):560-572. doi:10.1016/j.gie.2009.10.012
285. Baron TH. Colonic stenting: Technique, technology, and outcomes for malignant and

- benign disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2005;15(4):757-771. doi:10.1016/j.giec.2005.08.005
286. Fernández-Esparrach G, Bordas JM, Giráldez MD, et al. Severe complications limit long-term clinical success of self-expanding metal stents in patients with obstructive colorectal cancer. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(5):1087-1093. doi:10.1038/ajg.2009.660
 287. Tilney HS, Lovegrove RE, Purkayastha S, et al. Comparison of colonic stenting and open surgery for malignant large bowel obstruction. *Surg Endosc Other Interv Tech*. 2007;21(2):225-233. doi:10.1007/s00464-005-0644-1
 288. Ng KC, Law WL, Lee YM, Choi HK, Seto CL, Ho JWC. Self-Expanding Metallic Stent as a Bridge to Surgery Versus Emergency Resection for Obstructing Left-Sided Colorectal Cancer: A Case-Matched Study. *J Gastrointest Surg*. 2006;10(6):798-803. doi:10.1016/j.gassur.2006.02.006
 289. Matsuzawa T, Ishida H, Yoshida S, et al. A Japanese prospective multicenter study of self-expandable metal stent placement for malignant colorectal obstruction: Short-term safety and efficacy within 7 days of stent procedure in 513 cases. *Gastrointest Endosc*. 2015;82(4):697-707.e1. doi:10.1016/j.gie.2015.03.1978
 290. Matsuda A, Miyashita M, Matsumoto S, et al. Optimal Interval from Placement of a Self-expandable Metallic Stent to Surgery in Patients with Malignant Large Bowel Obstruction: A Preliminary Study. *Surg Laparosc Endosc Percutaneous Tech*. 2018;28(4):239-244. doi:10.1097/SLE.0000000000000548
 291. Gorissen KJ, Tuynman JB, Fryer E, et al. Local recurrence after stenting for obstructing left-sided colonic cancer. *Br J Surg*. 2013;100(13):1805-1809. doi:10.1002/bjs.9297
 292. Öistämö E, Hjern F, Blomqvist L, Falkén Y, Pekkari K, Abraham-Nordling M. Emergency management with resection versus proximal stoma or stent treatment and planned resection in malignant left-sided colon obstruction. *World J Surg Oncol*. 2016;14(1). doi:10.1186/s12957-016-0994-2

