

Mortalidad por cáncer colorrectal en Galicia. Supervivencia y factores pronósticos del cáncer colorrectal.

Autor: **Luis Alfonso González Sáez**

Tesis doctoral UDC / 2014

Director: **Salvador Pita Fernández**

Departamento de Medicina¹



UNIVERSIDADE DA CORUÑA



DEPARTAMENTO DE MEDICINA

Don Salvador Pita Fernández, Catedrático de Universidad de A Coruña, del Área de Conocimiento de Medicina Preventiva y Salud Pública como Director,

Certifica que el trabajo titulado:

“Mortalidad por cáncer colorrectal en Galicia. Supervivencia y factores pronósticos del cáncer colorrectal”

efectuado por D. Luis Alfonso González Sáez, ha sido realizado bajo mi dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como tesis doctoral ante el Tribunal correspondiente en la Universidad de A Coruña.

Lo que firmo a los efectos oportunos

En A Coruña, a 29 de Mayo de 2014

Fdo. Salvador Pita Fernández

A mi esposa María del Carmen, y a mis hijos Alfonso, Patricia y Beatriz, por apoyarme siempre en todos mis proyectos a pesar de todo el tiempo que no les he podido dedicar.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Salvador Pita Fernández, por todo el tiempo que ha dedicado para dirigir esta tesis, por todos los estímulos que me ha dado para la elaboración de la misma y por su gran colaboración en el análisis estadístico de los datos.

A Sonia Pértega Díaz, Beatriz López Calviño y Teresa Seoane Pillado, licenciadas en matemáticas y miembros de la unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística del Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña, por su apoyo y colaboración entusiasta, fundamentalmente en lo concerniente al desarrollo estadístico.

A Mary Carmen Varela Tobío y Rocío Seijo Bestilleiro, secretaria y enfermera, miembros también de dicha unidad, por su inestimable colaboración en la recogida de datos.

A mis colegas cirujanos, patólogos, gastroenterólogos, radiólogos y oncólogos, por su participación en el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes objeto del estudio que aquí presentamos, muy especialmente a los Dres. Manuel Gómez Gutiérrez, Manuel Valladares Ayerbes, Francisco Arnal Monreal, María José. Lorenzo Patiño, Rafaela Soler Fernández, Esther Rodríguez García, Cristina Méndez Díaz y María José Martínez-Sapiña.

A Carlos González Guitian, bibliotecario del CHUAC, por haberme ayudado en la revisión de las citas bibliográficas.

A Sharon Young y Alberto Naveira Garabato por su colaboración en la realización del abstract.

A la Dr^a. Elena Rodríguez Camacho y a mi amigo Miguel Camarero Suarez de Centi por su colaboración en la maquetación de esta tesis.

A todas las enfermeras que han estado al cuidado de dichos enfermos y que han puesto todo su empeño en la curación de los mismos.

A los pacientes afectos de cáncer colorrectal, pilar primordial de este trabajo, pues gracias a ellos se ha podido desarrollar esta tesis.

“Poca observación y mucho razonamiento puede inducir a error; muchas observaciones y un poco de razonamiento a la verdad”.

Alexis Carrel, Premio Nobel de Medicina. 1873-1944

INDICE

	Pág.
1. Listado de abreviaturas	13
2. Resumen del estudio	15
3. Introducción	23
3.1 Epidemiología del cáncer colorrectal	23
3.2 Etiopatogenia	33
3.3 Anatomía del colon	34
3.4 Anatomía patológica	41
3.5 Vías de diseminación	44
3.6 Clasificación según su extensión	47
3.7 Manifestaciones clínicas	51
3.8 Métodos diagnósticos y de extensión de la enfermedad	54
3.9 Tratamiento	60
3.10 Prevención primaria	73
3.11 Prevención secundaria	74
3.12 Factores pronósticos	76
4. Justificación del estudio	81
5. Hipótesis	83
6. Objetivos	85
7. Material y métodos	87
7.1 Ámbito de estudio	87
7.2. Período de estudio	87
7.3. Tipo de estudio	87
7.4. Criterios de inclusión	88
7.5. Criterios de exclusión	88
7.6. Selección de la muestra	88
7.7. Justificación del tamaño muestral	88
7.8. Recogida de la información	89
7.9. Estrategia de búsqueda bibliográfica	89
7.10. Mediciones/intervenciones	90
7.11. Análisis estadístico de los datos	91
8. Aspectos ético-legales	95
9. Resultados	97
9.1 Mortalidad por cáncer colorrectal en Galicia (1980-2010)	97
9.2 Características clínicas y supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal	113
10. Discusión	135
10.1 Mortalidad por cáncer colorrectal en Galicia.	135
10.2 Supervivencia y factores pronósticos en el cáncer colorrectal	139
10.3 Limitaciones del estudio	154
10.4 Aportaciones del estudio	154
10.5 Posibles líneas futuras	155
11. Conclusiones	157
12. Bibliografía	159
13. Anexos	173
14. Comunicaciones derivadas del estudio	177

1- LISTADO DE ABREVIATURAS.

ADN	Ácido Dexosirribonucleíco
AEVP	Años de Esperanza de Vida Perdidos
AJCC	American Joint Committe on Cancer
ASCO	American Society of Clinical Oncology
CEA	Antígeno Carcinoembrionario
CCNAP	Cáncer Colorrectal no Asociado a Poliposis
CCR	Cáncer Colorrectal
DT	Desviación Típica
CHUAC	Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña
EBV	Virus de Epstein Bar
EE	Error Estándar
EV	Esperanza de Vida
EII	Enfermedad Inflamatoria Intestinal
Fig.	Figura
5 FU	5 Fluouracilo
GGT	Gamma Glutamil Transpeptidasa
GOT	Transaminasa Glutámico-Oxalácetica
GPT	Transaminasa Glutámico-Pirúvica
IARC	Internacional Agency for Research on Cancer
IARC	Internacional Agency for Research on Cancer
IC	Índice de Confianza
ICD-O	International Classification of Diseases for Oncology
LDH	Deshidrogenasa Láctica
PAF	Poliposis Adenomatosa Familiar
PCA	Porcentaje de Cambio Anual
PCR	Reacción en Cadena de la Polimerasa
PET	Tomografía por Emisión de Positrones
RLR	Recidiva Locorregional
RM	Resonancia Magnética
RR	Riesgo Relativo
SIMCA	Sistema de Información sobre Mortalidad por Cancro
SEER	Surveillance, Epidemilogy and End Results Reporting
SEOM	Sociedad Española de Oncología Médica

SOH	Sangre Oculta en Heces
TA	Tasa Ajustada
TE	Tasa Específica
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TEM	Microcirugía Endoscópica Transanal
TSOH	Test Sangre Oculta en Heces
UICC	Internacional Union Against Cancer
VCM	Valor Corpuscular Medio
VIH	Virus Inmunodeficiencia Humana
VPH	Virus Papiloma Humano

2- RESUMEN DEL ESTUDIO.

ABREVIADO

Se determinó la mortalidad por CCR en la Comunidad de Galicia durante el período 1980-2010. También se determinó la supervivencia y los factores pronósticos de los pacientes con la misma patología diagnosticados en el área sanitaria de A Coruña entre los años 1994 y 2000. El primer estudio ha sido observacional de prevalencia descriptivo, y el segundo de seguimiento retrospectivo.

Se calcularon las tasas de mortalidad crudas, específicas y ajustadas. Se observó a partir de la segunda mitad de los años 90 una tendencia a la estabilización de las tasas ajustadas en los hombres y un descenso de dichas tasas en mujeres.

Se diagnosticaron de adenocarcinoma colorrectal 1482 pacientes. La localización más frecuente fue en el colon sigmoide. Los síntomas principales han sido, rectorragia y cambio de hábito intestinal. Se constató una asociación entre los síntomas y la localización del tumor. La probabilidad de supervivencia de los pacientes diagnosticados de CCR al año, 2 años y 3 años tras el diagnóstico, fue de un 88,0%, 82,0% y 77,8% respectivamente. Los determinantes de la misma han sido el estadio y la edad. El intervalo primeros síntomas-diagnóstico no se asoció con el estadio de la enfermedad ni con la supervivencia.

RESUMO

Determinouse a mortalidade por CCR na Comunidade de Galicia durante o período 1980-2010. Tamén se determinou a supervivencia e os factores prognósticos dos pacientes coa mesma patoloxía diagnosticados na área sanitaria da Coruña entre os anos 1994 e 2000. O primeiro estudo foi observacional de prevalencia descriptivo, e o segundo de seguimento retrospectivo.

Calculáronse as taxas de mortalidade cruas, específicas e axustadas. Observouse a partir da segunda metade dos anos 90 unha tendencia á estabilización das taxas axustadas nos homes e un descenso das devanditas taxas en mulleres.

Diagnosticáronse de adenocarcinoma colorrectal 1482 pacientes. A localización máis frecuente foi no colon sigmoide. Os síntomas principais foron, rectorragia e cambio de hábito intestinal. Constatouse unha asociación entre os síntomas e a localización do tumor. A probabilidade de supervivencia dos pacientes diagnosticados de CCR ao ano, 2 anos, e 3 anos tras o diagnóstico, foi dun 88,0%, 82,0% e 77,8% respectivamente. Os determinantes desta foron o estadio e a idade. O intervalo primeiros síntomas-diagnóstico non se asociou co estadio da enfermidade nin coa supervivencia.

ABSTRACT

Colorectal cancer mortality in the Community of Galicia was determined during the period 1980-2010. The survival and prognostic factors of patients with the same pathology diagnosed in the health area of A Coruña between 1994 and 2000 were also determined. The first study was observational from descriptive prevalence, and the second a retrospective follow-up study.

Crude, specific and adjusted mortality rates were calculated. A tendency for the adjusted rates in men to stabilize and in women to decrease was observed from the second half of the 90s.

A total of 1482 patients were diagnosed with colorectal adenocarcinoma. The most frequent location was the sigmoid colon. The most frequent symptoms were rectal bleeding and changes in bowel habit. An association was observed between location of the neoplasm and symptoms. The probability of survival of patients diagnosed with colorectal cancer was 88.0%, 82.0% and 77.8% at the first, second and third year after diagnosis respectively. The determining variables in the prediction of mortality were stage and age. The interval between the first symptom and the diagnosis was not associated with disease stage or survival.

RESUMEN AMPLIADO

Objetivos:

Determinar la mortalidad por CCR en la Comunidad Autónoma de Galicia durante el período 1980-2010.

Determinar la supervivencia y los factores pronósticos de pacientes con la misma patología diagnosticados en el área sanitaria de A Coruña entre los años 1994 y 2000.

Material y métodos:

Ámbito de estudio: Mortalidad en la Comunidad Autónoma de Galicia y factores pronósticos del CCR en el área Sanitaria de A Coruña.

Período: Mortalidad 1980-2010. Supervivencia 1994-2000.

Tipo de estudio: Observacional de prevalencia descriptivo para el estudio de mortalidad, y de seguimiento retrospectivo para el estudio de supervivencia.

Fuentes de información: Los datos de mortalidad en Galicia se obtuvieron del “Sistema de información sobre mortalidade por cancro (SIMCA)”, elaborado por la Dirección Xeral de Saúde Pública (Xunta de Galicia), y para el estudio de supervivencia se seleccionaron los pacientes del CHUAC diagnosticados durante el período de estudio.

Criterios de inclusión: Para el estudio de mortalidad se incluyeron pacientes residentes en la Comunidad Autónoma y fallecidos en dicha comunidad a consecuencia de CCR. Para el de supervivencia se utilizaron casos incidentes con confirmación anatomopatológica de CCR.

Criterios de exclusión: Para el estudio de mortalidad se excluyeron personas fallecidas por CCR en dicha comunidad residentes en otras regiones autónomas o países. Para el de supervivencia se excluyeron pacientes sin confirmación anatomopatológica de CCR.

Mediciones: Se calcularon las tasas de mortalidad, crudas y ajustadas por edad, de los casos incidentes de CCR. Se estudiaron las variables edad, sexo, primeros síntomas, localización, anatomía patológica, estadiaje, manejo terapéutico, demora diagnóstica, complicaciones, supervivencia y muerte durante el seguimiento.

Análisis estadístico: Se calcularon las tasas crudas de mortalidad, las tasas específicas para distintos grupos de edad y las tasas ajustadas por edad para cada año y para todo el período de estudio según el sexo. Se realizó un estudio descriptivo y un análisis multivariado de regresión de Cox para el estudio de la supervivencia.

Resultados: Se observó en los primeros años del estudio, un incremento de las tasas crudas y ajustadas de mortalidad, pero a partir de la segunda mitad de los años 90 dichas tasas han tendido a estabilizarse en los hombres y a descender en las mujeres. La mortalidad fue mayor en los varones y en los grupos de edad más avanzada.

En el área Sanitaria de A Coruña se diagnosticaron 1482 pacientes durante el período estudiado. El síntoma más frecuente ha sido la rectorragia (53,8%), seguido de cambio en el hábito intestinal (43,1%). Se constató una asociación entre los síntomas y la localización del tumor. El intervalo primeros síntomas-diagnóstico ha tenido una mediana de 103,5 días.

Valores elevados de CEA, fosfatasa alcalina y LDH se encuentran en pacientes con tumores avanzados.

El tratamiento ha sido quirúrgico en el 91,8% de los casos, siendo con intención curativa en el 80,2%. Durante el seguimiento recidivaron el 31,1% de los casos.

La probabilidad de supervivencia de los pacientes diagnosticados de CCR al año, 2 años y 3 años tras el diagnóstico, ha sido de un 88,0%, 82,0% y 77,8% respectivamente. Los determinantes de la misma han sido el estadio y la edad. El intervalo primeros síntomas-diagnóstico no se asoció con el estadio de la enfermedad ni con la supervivencia.

Conclusiones:

En los últimos años las tasas ajustadas de mortalidad han tendido a estabilizarse e incluso han descendido en mujeres. La localización más frecuente fue en el colon sigmoide. El tipo histológico hallado ha sido el adenocarcinoma. Los síntomas más frecuentes fueron la rectorragia y los cambios en el hábito intestinal. Se observó una asociación entre la localización y los síntomas presentados. Aproximadamente la mitad de los pacientes estaban en estadio III y IV. Existen una serie de marcadores analíticos que se relacionan con el curso de la enfermedad. La probabilidad de muerte se incrementa con la edad y con los estadios más avanzados. El intervalo primeros síntomas-diagnóstico no modificó la probabilidad de supervivencia.

RESUMO

Obxectivos:

Determinar a mortalidade por cancro colorrectal na Comunidade Autónoma de Galicia durante o período 1980-2010.

Determinar a supervivencia e os factores prognósticos de pacientes coa mesma patoloxía diagnosticados na área sanitaria da Coruña entre os anos 1994 e 2000.

Material e métodos:

Ámbito de estudo: Mortalidade na Comunidade Autónoma de Galicia e factores prognósticos do cancro colorrectal na área Sanitaria da Coruña.

Período: Mortalidade 1980-2010. Supervivencia 1994-2000.

Tipo de estudo: Observacional de prevalencia descritivo para o estudo de mortalidade, e de seguimento retrospectivo para o estudo de supervivencia.

Fontes de información: Os datos de mortalidade en Galicia obtivéronse do “Sistema de información sobre mortalidade por cancro (SIMCA)”, elaborado pola Dirección Xeral de Saúde Pública (Xunta de Galicia), e para o estudo de supervivencia seleccionáronse os pacientes do CHUAC diagnosticados durante o período de estudo.

Criterios de inclusión: Para o estudo de mortalidade incluíronse pacientes residentes na Comunidade Autónoma e falecidos na devandita comunidade a consecuencia de cancro colorrectal. Para o estudo de supervivencia utilizáronse casos incidentes con confirmación anatomopatolóxica de cancro colorrectal.

Criterios de exclusión: Para o estudo de mortalidade excluíronse persoas falecidas por CCR na devandita comunidade e residentes noutras rexións autónomas ou países. Para o de supervivencia excluíronse pacientes sen confirmación anatomopatolóxica de cancro colorrectal.

Medicións: Calculáronse as taxas de mortalidade, cruas e axustadas por idade dos casos incidentes de cancro colorrectal. Estudáronse as variables idade, sexo, primeiros síntomas, localización, anatomía patolóxica, estadiaje, manexo terapéutico, demora diagnóstica, complicacións, supervivencia e morte durante o seguimento.

Análise estatística: Calculáronse as taxas cruas de mortalidade, as taxas específicas para distintos grupos de idade e as taxas axustadas por idade para cada ano e para todo o período de estudo segundo o sexo. Realizouse un estudo descritivo e unha análise multivariada de regresión de Cox para o estudo da supervivencia.

Resultados: Observouse nos primeiros anos do estudo, un incremento das taxas cruas e axustadas de mortalidade, pero a partir da segunda metade dos anos 90 as devanditas taxas tenderon a estabilizarse nos homes e a descender nas mulleres. A mortalidade foi maior nos varóns e nos grupos de idade máis avanzada.

Na área Sanitaria da Coruña se diagnosticaron 1482 pacientes durante o período estudado. O síntoma máis frecuente foi a rectorragia (53,8%), seguido de cambio no hábito intestinal (43,1%). Existe asociación entre os síntomas e a localización do tumor. O intervalo primeiros síntomas-diagnóstico tivo unha mediana de 103,5 días.

Valores elevados de CEA, fosfatasa alcalina e LDH encóntranse en doentes con tumores avanzados.

O tratamento foi cirúrxico no 91,8% dos casos, sendo con intención curativa no 80,2%. Durante o seguimento recidivaron o 31,1% dos casos.

A probabilidade de supervivencia dos pacientes diagnosticados de cancro colorrectal ao ano, 2 anos e 3 anos tralo diagnóstico, foron dun 88,0%, 82,0% e 77,8% respectivamente. Os determinantes desta foron o estadio e a idade. O intervalo primeiros síntomas-diagnóstico non se asociou co estadio da enfermidade nin coa supervivencia.

Conclusiones:

Nos últimos anos as taxas axustadas de mortalidade tenderon a estabilizarse e mesmo descenderon en mulleres. A localización máis frecuente foi no colon sigmoide. O tipo histolóxico achado foi o adenocarcinoma. Os síntomas máis frecuentes foron a rectorragia e os cambios no hábito intestinal. Observouse unha asociación entre a localización e os síntomas presentados. Aproximadamente a metade dos pacientes están en estadio III e IV. Existen unha serie de marcadores analíticos que se relacionan co curso da enfermidade. A probabilidade de morte incrementase coa idade e cos estadios máis avanzados. O intervalo primeiros síntomas-diagnóstico non modificou a probabilidade de supervivencia.

ABSTRACT

Objetives:

To determine colorectal cancer mortality in the Autonomous Community of Galicia during the period 1980-2010.

To determine survival and prognostic factors of patients with the same pathology diagnosed in the health area of A Coruña between 1994 and 2000.

Material and methods:

Setting: Mortality in the Autonomous Community of Galicia and prognostic factors in colorectal cancer patients in the health area of A Coruña.

Period: Mortality 1980-2010. Survival 1994-2000.

Study type: Observational descriptive study of prevalence for mortality, and retrospective follow-up study of survival.

Sources of information: Mortality data were obtained from Galicia "Information System mortality by cancer (SIMCA)", prepared by the Dirección Xeral de Saúde (Xunta de Galicia), and for the survival study patients were recruited from the Hospital information system during the study period.

Inclusion criteria: Patients residents in the Autonomous Community who died in this community as a result of colorectal cancer were included for the mortality study. For the survival study incident cases of colorectal cancer with histopathological confirmation were recruited.

Exclusión criteria: For the mortality study patients who died by colorectal cancer in this Community and who were residents in other autonomous regions or countries were excluded. For the survival study we excluded patients without histopathological confirmation.

Measurements: Crude and age adjusted mortality rates of incident cases by colorectal cancer were calculated. The variables age, sex, initial symptoms, location, pathology, staging, therapeutic management, diagnostic delay, complications, survival and death were studied during the follow-up.

Statistical analysis: Crude mortality rates, specific rates for different age groups and age-adjusted rates for each year and for the entire study period according to sex were calculated. A descriptive and multivariate Cox regression analysis for the study of survival was performed.

Results: In the first few years of the study, an increase in crude and adjusted rates of mortality was observed, but from the second half of the 90s these rates tend to stabilize in men and descend in women. Mortality was higher in men and in older age groups.

In the health area of A Coruña, 1482 patients were diagnosed during the study period. The most frequent symptom was rectal bleeding (53,8%), followed by change in bowel habit (43,1%). There is an association between symptoms and location of the tumour.

The first symptoms-diagnosis interval had a median of 103,5 days.

Higher levels of CEA, alkaline phosphatase and LDH were found in patients with advanced tumors.

Treatment was surgical in 91,8% of cases, being with curative intention in 80,2%. During the follow-up 31,1% of the cases have relapsed.

The probability of survival of patients diagnosed with colorectal cancer has been 88,0% , 82,0 % and 77,8 % at the first, second and third years after diagnosis respectively. Variables with a determining effect in the prediction of mortality were stage and age. The first symptom-diagnosis interval was not associated with disease stage or survival.

Conclusions:

In recent years, the adjusted mortality rates have tended to stabilize and even descended in women. The most frequent location was the sigmoid colon. Adenocarcinoma is by far the most common type. The most frequent symptoms were rectal bleeding and changes in bowel habit. An association was observed between location of the neoplasm and symptoms. Approximately half of the patients were in stage III and IV. There are a number of analytical markers related to the course of the disease. The probability of death increases with age and with most advanced stages. The first symptoms-diagnosis interval did not modify survival probability.

3- INTRODUCCIÓN.

3-1 Epidemiología del cáncer colorrectal.

Los tumores de colon y recto suelen analizarse conjuntamente debido a los frecuentes errores en clasificar los situados en la porción rectosigmoide.

La incidencia de CCR así como las tasas de mortalidad por este tumor varían mucho de unos países a otros. A nivel mundial, excluyendo el cáncer de piel no melanoma, es el tercer cáncer más comúnmente diagnosticado en varones y el segundo en mujeres. En el año 2008 se diagnosticaron a nivel mundial 1.235.108 nuevos casos, de los cuales 663.904 fueron en hombres y de 571.204 en mujeres, habiendo fallecido 320.397 hombres y 288.654 mujeres según datos de la IARC. En Europa en ese mismo año se registraron 238.349 casos en hombres y 212.272 en mujeres, con una mortalidad de 115.624 varones y 107.644 hembras. Las tasas de incidencia ajustadas por edad en Europa (utilizando la población mundial estándar), fueron de 37,4 por 100.000 en varones y 23,9 por 100.000 en mujeres. Casi el 60% de los casos de CCR se registran en países desarrollados, con grandes diferencias geográficas a nivel mundial. Así, las tasas de incidencia más altas se registran en Australia/Nueva Zelanda (45,7 por 100.000 en varones, 33,0 por 100.000 en mujeres) y Europa Occidental (41,2 por 100.000 y 26,3 respectivamente), mientras que las más bajas se observan en África (excepto en el sur) y en la región sur-central de Asia, con tasas de incidencia ajustadas por debajo de 10,0 por 100.000 en varones y de 6,0 por 100.000 en mujeres [1].

Es el cáncer del aparato digestivo más frecuente. Según el último informe de la Sociedad Española de Oncología Médica es el tercer cáncer más diagnosticado en hombres en nuestro país, siendo el primero el de próstata y el segundo el de pulmón. En mujeres ocupa el segundo lugar en frecuencia, siendo el primero el de mama. En cuanto a las tasas de mortalidad ocupa el segundo lugar después del de pulmón en hombres y del de mama en mujeres [2]. Si se tienen en cuenta ambos sexos a la vez, el CCR es el tipo de cáncer más frecuente.

La incidencia de CCR en España es equivalente a la de otros países occidentales [3].

Los datos del proyecto GLOBOCAN estiman que en el año 2008 en España se registraron 28.551 nuevos casos de CCR, 16.668 en varones (13,9% del total de tumores malignos) y 11.883 en mujeres (15,4% del total). La tasa global de incidencia estandarizada por la población mundial, en España fue de 30,4 por 100.000 (39,7 por 100.000 en varones y 22,9 por 100.000 en mujeres). Estas cifras sitúan a España por encima de la media europea en

cuanto a la incidencia de CCR en varones, y ligeramente por debajo de la media en Europa en cuanto a la incidencia en mujeres [1].

En los Estados Unidos, tanto la incidencia como la mortalidad han ido poco a poco disminuyendo de manera constante. Cada año se diagnostican aproximadamente 143.460 nuevos casos de CCR, de los cuales 103.170 son de colon y el resto de recto [4]. También cada año 51.690 estadounidenses mueren de CCR, lo que representa aproximadamente el 9% de las muertes por cáncer. En dicho país la incidencia de CCR ha disminuido alrededor de un 2-3% anual durante los últimos 15 años [5]. Esto se debe a la detección y exéresis de pólipos colónicos, a un diagnóstico de los tumores en etapas más tempranas y a una mejora del tratamiento quirúrgico y terapias adyuvantes.

La incidencia de CCR ha aumentado considerablemente en varios países donde anteriormente era baja, como en Asia Oriental y Europa del Este [6].

Una estimación hecha a partir de la incidencia y la mortalidad cifraba en 19.000 el número de casos nuevos de CCR diagnosticados en el año 2000 en nuestro país [7]. Comparado con otros países europeos, España ocupa una posición intermedia y se observa una variabilidad geográfica que oscila entre 39,80 casos por 100.000 habitantes en Cuenca y 67,22 en Gerona. Respecto a la mortalidad, en el año 2000 murieron 5.951 varones por CCR (el 11% de las defunciones por cáncer) y 5.001 mujeres (el 15%), constituyendo la segunda causa de muerte por cáncer en ambos sexos. La prevalencia calculada a partir de estimaciones indirectas de incidencia y mortalidad, o de incidencia acumulada, se estima en los últimos años en 55.000 casos, 25.000 mujeres y 30.000 varones [7,8].

En España en el año 2002 se diagnosticaron 21.964 nuevos casos, falleciendo unas 13.500 personas por esta causa [2]. En el Congreso Nacional de la SEOM de 2007 se ha constatado que el CCR es el tumor más frecuente en nuestro país, considerando la globalidad de hombres y mujeres, con una incidencia de 25.600 casos al año.

Como podemos observar, ha habido en nuestro país un aumento importante en la incidencia del CCR, pasando de 19.000 casos en el año 2000 a 28.551 en el 2008.

Los importantes avances producidos en los últimos años en las técnicas diagnósticas y terapéuticas, unido a programas de prevención para detección precoz en fase preclínica, han contribuido a mejorar la supervivencia. Los últimos datos publicados del estudio EURO CARE muestran que la supervivencia a cinco años es mayor para el cáncer de colon (55% en varones 55.8% en mujeres) que para el de recto (50% en varones y 52.5% en mujeres) [9].

Se observa en las tasas de supervivencia una gran variabilidad geográfica, que bien puede reflejar diferencias en los hábitos dietéticos y en el manejo terapéutico de estos pacientes. Así, los países nórdicos (excepto Dinamarca), Holanda, Suiza, Francia y Austria presentan las tasas de supervivencia más altas, frente a los países del Este, Inglaterra y Dinamarca, que se caracterizan por una baja supervivencia [10].

Así mismo, se ha objetivado una menor supervivencia en Europa que en América, tanto en el cáncer de colon (47% vs. 60%), como en el de recto (43% vs. 57%) [11].

A nivel mundial los Estados Unidos tienen una de las tasas más altas de supervivencia por CCR. Los datos recogidos por SEER (programa del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos) indican que el 61% de los pacientes tratados por CCR (todos los estadios y localizaciones), sobreviven los 5 años [12].

En Europa, en la década de los 80, la supervivencia global a los 5 años tras el diagnóstico durante el período 1978-1989 era del 47% para pacientes con cáncer de colon y del 43% para pacientes con cáncer de recto [10]. Dicha supervivencia aumentó al 54% en los pacientes con cáncer de colon diagnosticados durante el período 1995-1999, y al 53% en los pacientes con cáncer de recto y del canal anal diagnosticados durante el mismo período [13]. En España la supervivencia relativa a 5 años para los pacientes diagnosticados de CCR durante el período 1995-1999, es muy parecida a la cifra promedio en Europa, ya que para el cáncer de colon se sitúa en el 54,9% y para el de recto en el 51,7% [2].

Estas diferencias entre países pueden justificarse por los múltiples factores que influyen en el pronóstico de estos enfermos. Por ello, en los últimos años muchos estudios han analizado la mortalidad en relación al estadiaje tumoral, la extensión del tumor a los ganglios linfáticos regionales, la diferenciación histológica, la adherencia del tumor a órganos vecinos, la invasión venosa, la elevación preoperatoria del CEA, etc. [14]. Recientemente se han estudiado algunas alteraciones genéticas específicas relacionadas con el pronóstico del cáncer [15,16]. Sin embargo, en nuestro país son pocas las series provenientes de hospitales generales, amplias y actualizadas, que examinan estos problemas.

Es por ello, que el objetivo de este proyecto fue analizar la experiencia de un centro hospitalario de la Comunidad Autónoma de Galicia en el tratamiento multidisciplinario del CCR, mediante el estudio de los pacientes diagnosticados durante un período de 7 años y con un seguimiento mínimo de 3 años.

El CCR se presenta con más frecuencia en hombres que en mujeres.

En nuestro país la localización más frecuente es en el colon izquierdo, fundamentalmente en el sigma, seguido de la localización en recto y por último en colon

derecho. Sin embargo, en los Estados Unidos desde mediados de la década 1980-1989, se ha observado una disminución en la incidencia de los cánceres de colon izquierdo y de recto y un aumento de los cánceres de colon proximal, es decir, ha habido un cambio gradual hacia el cáncer de colon derecho [17]. Una revisión de pacientes con cáncer de intestino grueso en un gran hospital de Nueva Zelanda, objetivó una mayor incidencia de tumores de colon derecho en las mujeres y una mayor incidencia de tumores de recto y colon izquierdo en los hombres [18].

En cuanto a la edad de presentación suele manifestarse a partir de los 50 años, siendo muy poco frecuente antes de los 40. La incidencia aumenta con la edad, siendo mucho más frecuente a partir de los 60. El 90% de los casos se presenta en mayores de 50 años.

Datos más recientes procedentes de los Estados Unidos, informan que las tasas de incidencia están aumentando de manera significativa entre los 40 y 44 años, mientras que están decreciendo en otros grupos de mayor edad [19].

En el desarrollo del CCR participan factores ambientales y genéticos. Así, se ha observado un aumento de la incidencia en individuos procedentes de países con bajo porcentaje de casos de CCR que habían emigrado a otros con un porcentaje más alto. Una dieta rica en grasas, ingesta de alcohol, obesidad, tabaquismo y una vida sedentaria, son los factores ambientales más frecuentes en países desarrollados [3].

La posible relación de los hábitos dietéticos y el CCR fue puesta de manifiesto por Burkitt, quien observó que este tumor es muy raro en la población negra de África, pero que tiene una incidencia en la población blanca de estos países muy similar a la encontrada en las personas de Europa occidental. Cuando los nativos africanos adoptan la dieta y los hábitos de vida europeos, aumenta la frecuencia del cáncer de colon y recto. Los indígenas africanos en sus países de origen consumen una dieta con un alto contenido en fibra (salvado), lo que produce heces blandas, voluminosas y frecuentes, en comparación con las heces de los hombres blancos civilizados, que son duras y reducidas. El estreñimiento es más frecuente en los países desarrollados ya que la alimentación contiene menos fibra. En las personas estreñidas las heces permanecen más tiempo en contacto con la mucosa del intestino grueso, por lo que cualquier sustancia carcinogénica contenida en las mismas tiene más posibilidad de desarrollar un tumor [20-22]. La ingesta de fibra puede reducir la incidencia de CCR mediante los siguientes mecanismos: reducción del tiempo del tránsito colónico, dilución del contenido intestinal, alteración del metabolismo de las sales biliares y fermentación de las fibras por la flora colónica, produciéndose ácidos grasos de cadena corta estimuladores de la apoptosis o muerte celular. El ácido butírico, un ácido graso de cadena corta derivado de la

fermentación de la fibra dietética en el colon, bloquea la proliferación de células tumorales derivadas del cáncer de colon, por lo que se cree que es el principal componente protector de las dietas ricas en fibra en la carcinogénesis colónica [23].

Una disminución del riesgo de adenomas de colon y de CCR con una mayor ingesta de fibra se observó en cuatro grandes estudios epidemiológicos [24-27]. Una dieta rica en verduras y vegetales puede estar asociada a un bajo riesgo de cáncer de colon distal [28].

Sin embargo, el grado en que la fibra dietética protege contra el desarrollo de adenomas o CCR no es claro, ya que los resultados de estudios epidemiológicos y al menos dos ensayos clínicos aleatorizados son discordantes. Así, en un estudio realizado sobre una población de 88.757 mujeres entre 34 y 59 años, sin antecedentes de cáncer, EII y poliposis familiar, tras cubrir un cuestionario dietético y 16 años de seguimiento, se detectaron 787 casos de CCR y 1.012 pacientes con pólipos, y se llegó a la conclusión que no había relación entre la ingesta de fibra y el riesgo de CCR o adenomas [29]. Otro estudio del departamento de Epidemiología Médica del Instituto Karolinska no objetivó una disminución en la incidencia de CCR tras una dieta con abundante fibra de cereales. Sin embargo, sí se ha evidenciado que personas que consumen cantidades muy bajas de frutas y verduras tienen mayor riesgo de CCR [30].

Hay estudios que demuestran que una dieta rica en grasas, alimentos con alto contenido en colesterol y consumo de carnes rojas cocinadas a altas temperaturas, aumentan el riesgo de aparición de adenomas y CCR. Compuestos nitrogenados y la formación de hidrocarburos aromáticos policíclicos, aminas heterocíclicas y otros carcinógenos producidos a partir de las proteínas de la carne en el proceso de carbonización, jugarían un papel importante en la génesis de estas neoplasias [31,32].

Una dieta baja en grasas no reduce el riesgo de CCR, según se desprende de un estudio realizado en 48.835 mujeres posmenopáusicas. Comparando un grupo de 19.541 en las que se modificó la dieta con aporte bajo en grasas e incremento de frutas, verduras y granos, con un grupo control de 29.294 que siguió una dieta arbitraria, se detectaron, en un período de seguimiento de 8,1 años, 201 casos de CCR en el grupo de estudio, frente a 279 en el grupo control [33].

En varios estudios se ha observado una asociación entre consumo de alcohol y un mayor riesgo de presentar CCR, sobre todo cuando el consumo es elevado (superior a 30 g./día) [34]. El alto riesgo puede estar relacionado con la interferencia de la absorción de folato por el alcohol y la disminución de la ingesta de folato y metionina, pues se ha demostrado en

animales y humanos que el folato inhibe la patogénesis del cáncer en un gran número de tejidos, incluyendo los del colon y recto [35].

La obesidad también es otro factor de riesgo. Estudios prospectivos han demostrado que la obesidad confiere un riesgo mayor de desarrollar CCR en relación a una persona con un peso normal. El aumento del índice de masa corporal en 5 unidades conlleva una mayor incidencia de cáncer de colon, mayor en hombres que en mujeres [36]. Por otra parte, la obesidad también aumenta la probabilidad de morir por CCR.

El tabaquismo también se ha asociado con un aumento de la incidencia y mortalidad por CCR, siendo esta incidencia mayor para el cáncer de recto que para el de colon [37]. El aumento del riesgo está en relación directa con el número de cigarrillos consumidos, el tiempo de exposición al tabaco, así como la edad de inicio del consumo. También es un factor de riesgo para prácticamente todos los tipos de pólipos de colon, pero sobre todo para los adenomatosos de gran tamaño y con displasia [38].

Hay estudios que sugieren que la actividad física regular está asociada con una menor incidencia de CCR. En un metaanálisis de 52 estudios se constató una disminución significativa de un 24% menos de riesgo de cáncer de colon en los sujetos más activos [39]. No se sabe si la pérdida de peso por sí solo, en ausencia de una mayor actividad física, podría disminuir el riesgo de CCR en adultos.

Hay también estudios que evidencian la relación entre la diabetes mellitus y un riesgo elevado de CCR. Un metaanálisis de 14 estudios estima que el riesgo de cáncer de colon entre los diabéticos fue de aproximadamente un 38% más que el de los no diabéticos, y para el cáncer rectal fue un 20% más alto [40]. Una explicación posible para vincular la diabetes con el CCR es la hiperinsulinemia, ya que la insulina es un importante factor de crecimiento para las células de la mucosa del colon y además estimula las células tumorales de esta neoplasia [41]. Además, la diabetes también puede influir en el pronóstico de los pacientes con CCR. Los pacientes con diabetes mellitus tipo II tienen también incrementado el riesgo de presentar un CCR [42]. En un estudio de pacientes con CCR no metastásico, los individuos con diabetes mellitus tipo II tenían un riesgo significativamente mayor de mortalidad específica por cáncer en relación con los no diabéticos [43]. La asociación no se relacionó con los niveles de insulina ya que el uso de la misma no influyó en la mortalidad por CCR.

En los pacientes acromegálicos, sobre todo los que no están bien controlados, hay una mayor incidencia de pólipos adenomatosos y de CCR, fundamentalmente de localización proximal al ángulo esplénico del colon [44].

En los trasplantados renales hay mayor riesgo de CCR. También se ha detectado con mayor frecuencia, positividad de EBV en especímenes de CCR avanzados obtenidos de los receptores de trasplante renal [45]. Parece que este hecho está en relación con la inmunosupresión, sobre todo en pacientes de más de 40 años.

Una historia de terapia de radiación para el cáncer de próstata se asoció con un aumento de riesgo de cáncer rectal [46]. La magnitud del riesgo fue similar a la observada en pacientes con antecedentes familiares de adenomas de colon.

También aumenta el riesgo de CCR en pacientes con cáncer de próstata que han sido tratados a largo plazo con terapia de deprivación androgénica, con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, o con orquidectomía [47].

Estudios epidemiológicos han constatado un mayor riesgo de CCR y de otros tumores sólidos, en pacientes que han sido tratados de linfoma de Hodgkin [48].

Los pacientes infectados con el VIH son más propensos a tener tumores de colon, por lo que se les debe realizar screening mediante sigmoidoscopia flexible [49].

En algunos estudios se ha constatado un riesgo ligeramente mayor de cáncer de colon derecho en pacientes colecistectomizados y sobre todo mujeres [50,51]. La colecistectomía podría conducir al cáncer de colon a través de un aumento en la proporción de ácidos biliares secundarios [52]. Hay otros en los que no se demuestra ninguna asociación entre colecistectomía y riesgo de CCR o adenomas colorrectales [53,54].

En pacientes con anastomosis ureterosigmoideas se ha observado un alto riesgo de cáncer de colon varios años después. La operación se realiza a menudo en la infancia para anomalías congénitas de la vejiga, creando así un problema de vigilancia a largo plazo [55]. También tras cistectomías radicales y cuando así ocurre suele localizarse en las proximidades de la anastomosis.

Un estudio realizado en la Universidad de Hong Kong muestra un aumento de prevalencia de CCR en pacientes con enfermedad de las arterias coronarias [56].

Basado en el alto volumen de bacterias y virus a los que está expuesto el intestino y en la importancia de estos agentes infecciosos en el tubo digestivo, no es de extrañar que haya estudios que han evaluado la asociación entre el CCR y dichos agentes. De este modo se ha estudiado la relación que tiene el helicobacter pylori, el estreptococo Bovis, VPH y el JC virus con el CCR. Los datos sobre h. pylori, virus JC, y el VPH han sido variados y poco concluyentes [57]. La infección por la bacteria estreptococo Bovis, y en particular el subtipo estreptococo gallolyticus, se asocia con un mayor riesgo de CCR [58]. Más recientemente

aparecieron estudios sobre la relación que puede tener el fusobacterium en la patogénesis del CCR, pero hoy en día se requiere más investigación al respecto [59].

En pacientes portadores de la mutación BRCA1, que predispone al cáncer de mama y ovario, se ha demostrado mayor incidencia de CCR y también de otros cánceres (páncreas, estómago, trompa de Falopio) [60,61]. Sin embargo en otros estudios, se ha visto que la incidencia acumulativa de CCR en pacientes con mutaciones del gen BRCA1 y BRCA2 no fue diferente a la de la población en general [62].

Los pacientes con EII (colitis ulcerosa y enfermedad de Crohn), tienen mayor riesgo de CCR que la población general. Fue Bargen en 1928 quien alertó por primera vez del riesgo de malignización del colon y recto en los pacientes con colitis ulcerosa crónica [63]. Tanto la colitis ulcerosa como la enfermedad de Crohn son responsables del 1% de los CCR. Son más frecuentes en los pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución. El riesgo es mayor a partir de los 10 años del diagnóstico de la enfermedad, aumentando un 1% cada año. También es mayor en quienes la enfermedad se inició en etapas tempranas de la vida, y más en los pacientes con pancolitis que en las colitis limitadas al colon izquierdo [3]. El riesgo aún es mayor cuando concurren colitis ulcerosa y colangitis esclerosante primaria [64,65]. Aunque hay muchos menos datos, parece que la pancolitis debido a enfermedad de Crohn está asociada con un riesgo similar relativo, aunque los datos son menos consistentes. En la enfermedad de Crohn, existe menos afectación del colon, pero cuando más de un tercio de la mucosa colónica está afectada, la mayoría de las guías clínicas recomiendan vigilancia mediante colonoscopias. Se ha detectado displasia o CCR en el 5,6% de pacientes con enfermedad de Crohn detectada en edad temprana y de larga evolución [66].

Aunque la relación entre niveles bajos de vitamina D y riesgo de cáncer ha sido motivo de controversia, un análisis realizado por la IARC de la Organización Mundial de la Salud (OMS), identificó el cáncer de colon como el mayor riesgo asociado con la deficiencia de vitamina D. Hay limitada evidencia que sugiere que la alta ingesta de alimentos que contienen vitamina D protege contra el CCR. Estudios observacionales evidencian una disminución del riesgo de adenomas colónicos y CCR asociado a una mayor concentración en suero de 25-hidroxivitamina D [67].

Una mayor ingesta de calcio se asoció con una reducción significativa en el riesgo de cáncer de colon distal, pero no de cáncer de colon proximal (Nurses Health Study). Con un incremento de calcio en la dieta de 300-400mg. diarios se puede reducir el riesgo de cáncer de colon en un 30% [68]. Estudios clínicos controlados han evaluado la eficacia de los suplementos de calcio en la prevención de la recurrencia de los adenomas colorrectales [69].

Los suplementos de calcio se han recomendado para la prevención primaria o secundaria de adenomas de colon por el American College of Gastroenterology [70]. Sin embargo, en un estudio a doble ciego realizado sobre 36.282 mujeres posmenopáusicas, en el que 18.176 recibieron un aporte diario de 1000 mg. de calcio y 800 UI de vitamina D3, y 18.106 en el que recibieron un placebo, se observó que no hubo diferencias significativas en la incidencia de CCR (168 y 154 casos) durante un seguimiento de 7 años [71].

Estudios en animales han sugerido que el magnesio en la dieta puede desempeñar un papel en la prevención del CCR. Un estudio sueco ha revelado asociación inversa entre la ingesta de magnesio y el riesgo de CCR en mujeres [72].

Estudios prospectivos a largo plazo sugieren que la ingesta de pescados ricos en ácidos grasos omega 3 puede disminuir el riesgo de CCR [73]. Hay sin embargo estudios que no muestran asociación entre ingesta de ácidos grasos omega 3 y riesgo de CCR [74].

El ácido acetil salicílico administrado diariamente durante 5 años reduce la incidencia y mortalidad de los CCR, sobre todo en pacientes de riesgo [75].

El sulindac produce una regresión de pólipos adenomatosos en colon y recto e incluso previene la aparición de nuevos pólipos. Es también un antiinflamatorio no esteroideo que inhibe la síntesis de prostaglandinas, disminuye el estímulo proliferativo en las mucosas e induce a la apoptosis. El efecto beneficioso desaparece con la interrupción de su uso y no se ha observado acción preventiva sobre la transformación en adenocarcinomas [76].

La terapia hormonal en mujeres posmenopáusicas con estrógenos y progesterona disminuye el riesgo de aparición de los CCR, siendo esta disminución de un 20% para los cánceres de colon y un 19% para los de recto [77,78]. Sin embargo, otros estudios revelan que las hormonas sexuales juegan un papel en la tumorigénesis colorrectal y sugieren que una mayor exposición de estrógeno endógeno puede aumentar el riesgo de CCR en mujeres posmenopáusicas [79].

También hay estudios que informan sobre la reducción del riesgo de CCR en pacientes que toman de forma continuada estatinas para reducir los niveles de colesterol. El uso de estatinas se asoció con una reducción relativa del 47% en el riesgo de padecer cáncer de colon después del ajuste para otros factores de riesgo conocidos [80].

El uso de bifosfonatos orales de forma continuada durante más de un año se asocia a una reducción en la incidencia de cáncer de mama, y a una reducción relativa del 59% en el riesgo de CCR [81].

Un mayor consumo de ácido fólico se asocia con una menor incidencia de carcinomas. En estudios experimentales se ha observado que la deficiencia de ácido fólico

causa daños en el ADN similares a los que se observan en el ADN de las células cancerosas. El ácido fólico interviene en la síntesis y metilación del ADN, por lo que su déficit podría originar un efecto mutágeno en la célula y el cáncer puede ser iniciado por el daño resultante [82]. La ingesta de folato ha sido inversamente asociada con el riesgo de CCR en varios estudios epidemiológicos prospectivos. Sin embargo, en Estados Unidos y Canadá se inició en 1996, a nivel nacional, un enriquecimiento de la dieta con granos de cereales sin cocer y ácido fólico, al objeto de reducir el número de nacimientos complicados con defectos del tubo neural. Así, se observó en ambos países (que habían experimentado una disminución en la incidencia de CCR la década pasada), un aumento en la incidencia a partir de 1996 (4 a 6 nuevos casos adicionales por cada 100.000 personas). Estas observaciones solas no prueban causalidad, pero son consistentes con los efectos conocidos del folato en tumores existentes, como se muestra en ambos estudios preclínicos y clínicos [83]. Hay pruebas de que el consumo diario de ácido fólico, que es la forma sintética de administrar folato (forma natural contenida en algunos alimentos), puede provocar la carcinogénesis, ya que tiene efectos diferentes a los folatos naturales en las vías bioquímicas. Para averiguar la asociación entre la ingesta de ácido fólico y CCR se realizó un estudio entre 1999 y 2007 sobre una población de 43.512 hombres y 56.011 mujeres, diagnosticándose 1.023 CCR. Se llegó a la conclusión de que una dieta rica en folatos reduce el riesgo de CCR, no habiendo pruebas de que la fortificación de la dieta o la suplementación con esta vitamina aumente el riesgo de CCR [84]. Otro estudio revela que los suplementos de ácido fólico a la dosis de 1 mg. diario no reducen la aparición de adenomas, es más la aumenta discretamente [85]. Vemos por tanto que no hay consenso en cuanto a relación entre ácido fólico e incidencia de CCR.

Un déficit en la ingesta de vitamina B6, o de su principio activo, el fosfato de piridoxina, conlleva un mayor riesgo de CCR. El bajo consumo de vitamina B6 incrementa el riesgo de cáncer a través de aberraciones en la síntesis de ADN, en la reparación y en la metilación. Por otro lado, la vitamina B6 reduce la proliferación celular, la angiogénesis, el stress oxidativo, la inflamación y la síntesis de óxido nítrico. El consumo de vitamina B6 y los niveles en sangre de fosfato de piridoxina se asocian inversamente con el riesgo de CCR. En un estudio sueco, realizado en la División de Epidemiología Nutricional del Instituto Nacional de Medicina Ambiental, se observó que el riesgo de CCR disminuía un 49% por cada aumento de 100 pmol/mL en la sangre de los niveles de fosfato de piridoxina [86].

3-2 Etiopatogenia.

Se acepta que el CCR evoluciona lentamente en el transcurso de varios años, a partir casi siempre de la formación previa de un pólipo adenomatoso que se transformará en cáncer posteriormente. El período de transformación de adenoma de pequeño tamaño a CCR avanzado dura aproximadamente 10 años [3]. El pólipo adenomatoso es una neoplasia benigna que protruye hacia la luz intestinal, originada por una proliferación celular incontrolada del epitelio de la mucosa del colon.

Según su aspecto macroscópico pueden ser, pediculados o sésiles. Según su histología pueden ser, tubulares (87%) (en su arquitectura predominan las glándulas tubulares), vellosos (5%) (predominan las prolongaciones digitiformes en un 80% y suelen ser sésiles) y mixtos o tubulovellosos (8%) (combinación de ambos patrones siendo un 20-80% componente velloso) [87]. El CCR es más frecuente en pacientes con pólipos de este tipo.

Estudios realizados en series endoscópicas o necrópsicas estiman que la prevalencia de adenomas entre poblaciones occidentales es del 25 y 40% respectivamente, no obstante, tan sólo el 5% aproximadamente de los adenomas colorrectales sufren transformación carcinomatosa [88]. Los adenomas inicialmente son causados por un agente ambiental que actúa sobre las células de la mucosa del colon de personas predispuestas, después un agente carcinógeno causa malignidad en una alta proporción de adenomas grandes [89]. La malignización de dicho pólipo sigue unos pasos bien definidos que comienzan con una alteración mínima de las células (displasia leve), que puede progresar a modificaciones más importantes (displasia moderada y severa), para pasar a carcinoma in situ (las células alteradas están situadas en la parte más superficial de la mucosa) y posteriormente invadir la pared del colon o del recto (carcinoma invasivo). Este proceso es lento y puede durar entre 10 y 15 años.

La probabilidad de transformación maligna está relacionada directamente con el tamaño del pólipo (a mayor tamaño, mayor riesgo), la proporción de componente velloso y la presencia de displasia. El riesgo de transformación maligna de un pólipo adenomatoso es nulo si es menor de 0,5 cm., es de un 2% si su tamaño está comprendido entre 0,6 y 1,5 cm., de un 19% si mide entre 1,6 y 2,5 cm., de un 43% si mide entre 2,6 y 3,5 cm. y de un 76% si mide más de 3,5 cm. [3].

El 97% de los CCR son adenocarcinomas.

Según la Escuela Americana de Oncología existen tres tipos de CCR de acuerdo con la forma de transmisión: esporádico (65-85%), familiar (10-30% de los CCR) y hereditario.

Dentro de los hereditarios incluimos la Poliposis Adenomatosa Familiar PAF (1% de los CCR) y el Cáncer Colorrectal Hereditario sin Poliposis o síndrome de Lynch CCHNAP (1-5% de los CCR). Los hereditarios se desarrollan por causas genéticas y son transmitidos por genes autosómicos dominantes.

Se ha observado un aumento de incidencia en familiares de pacientes diagnosticados con esta enfermedad, lo que indica la implicación de factores hereditarios. Uno de cada cuatro pacientes con CCR tiene historia familiar de CCR [90]. En los Estados Unidos alrededor de un 5% de los adultos (de 20 a 79 años) informan que tienen un familiar de primer o segundo grado con CCR [91]. El riesgo de CCR entre los familiares de primer grado (padres, hermanos e hijos) de un paciente diagnosticado de CCR es 2,4 veces más alto que en la población general. El riesgo es 3,2 veces más alto si el familiar se diagnosticó antes de los 45 años, 2,2 si se diagnosticó entre los 45 y 59 años y 1,8 veces si se diagnosticó después de los 59 años. Por otra parte, el riesgo aumenta con el número de familiares afectados, siendo 4,2 veces mayor para aquellas personas que tienen dos o más familiares de primer grado enfermos. El aumento de riesgo de CCR es similar para los familiares de pacientes con PAF. Las personas con familiares de segundo grado (tíos, abuelos y primos) diagnosticados de CCR tienen un riesgo de 1,5 veces mayor que la población general [3]. En resumen, el mayor riesgo está en las personas con múltiples familiares de primer grado o parientes que han desarrollado CCR a una edad relativamente joven, menores de 50 años. El riesgo de CCR es mayor para los familiares de los pacientes con cáncer de colon en comparación con los de recto.

Los estudios de biología molecular efectuados en los últimos años han demostrado que el CCR puede ser considerado como vía final común de varios procesos caracterizados por alteraciones genéticas en serie. La desestabilización del genoma es un requisito indispensable en la génesis del tumor [92].

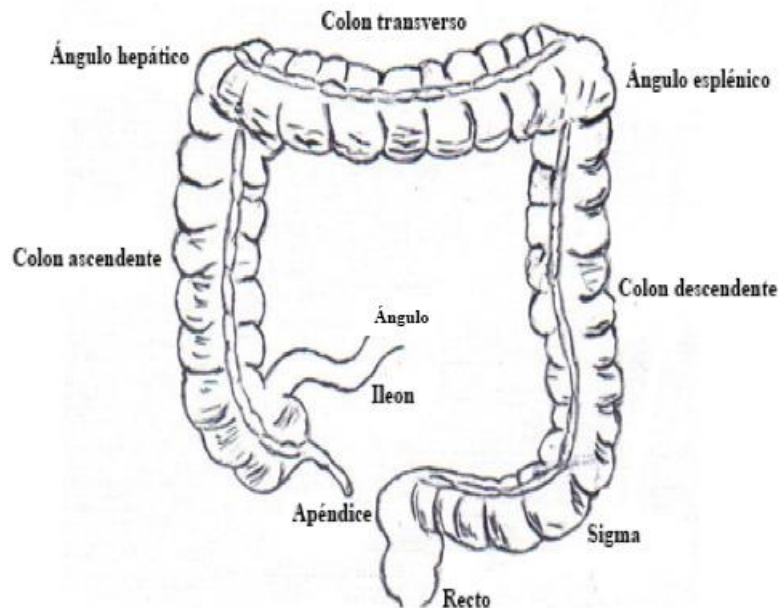
3-3 Anatomía del colon y recto.

El colon y recto es la parte terminal del tubo digestivo, también denominada intestino grueso debido a que el diámetro de su luz es mayor que el de la porción que le precede o intestino delgado.

Se distinguen varias partes. La primera es el ciego, un fondo de saco de donde sale el apéndice vermiforme que es una estructura tubular de pequeño calibre y de fondo ciego, con una longitud de unos 7,5 cm. de promedio. La luz del ciego es la parte más ancha del intestino grueso y suele medir entre 7 y 8 cm. de diámetro. En él desemboca la parte final

del intestino delgado llamada íleon, existiendo a dicho nivel una válvula que se llama ileocecal, que cuando es funcionante impide el paso del contenido fecaloideo o aéreo del intestino grueso al intestino delgado. Se encuentra en la parte derecha del abdomen a nivel de la fosa ilíaca derecha (Fig.1).

Figura 1 Partes del intestino grueso.



A continuación le sigue un segmento que se dirige hacia arriba en sentido vertical y en dirección a la cara inferior del lóbulo hepático derecho, el cual se conoce como colon ascendente. El colon ascendente suele estar fijo en su parte posterior mediante una cubierta parcial de peritoneo. El ciego puede ser también fijo o móvil.

Por debajo de la cara inferior del hígado se flexiona hacia el lado izquierdo (flexura hepática), adoptando una disposición transversal que discurre hacia el polo inferior del bazo, siendo este segmento conocido con el nombre de colon transverso. El colon transverso es móvil, excepto a nivel de las flexuras hepática y esplénica, en que está fijo al retroperitoneo. En el ángulo hepático, el colon está en relación con el área del duodeno y páncreas. En el ángulo esplénico, el colón está unido al bazo por un corto ligamento que contiene vasos sanguíneos. El colon transverso está unido al estómago por el epiplón mayor o gastrocólico.

A nivel del polo inferior del bazo vuelve a flexionarse (flexura esplénica), dirigiéndose hacia abajo en sentido vertical y en dirección al hueso ilíaco izquierdo,

conociéndose a esta parte del intestino grueso con el nombre de colon descendente. El colon descendente está fijo al retroperitoneo y su cara posterior está en relación con el riñón izquierdo y el músculo psoas.

A partir de aquí adopta una forma de S más o menos larga y móvil que se conoce con el nombre de sigma o colon sigmoide.

A continuación, a la altura de la tercera vértebra sacra comienza la parte final del tubo digestivo o recto, ya que se dirige en sentido descendente y hacia delante de forma recta hasta la parte final conocida como canal anal, en que se dirige hacia abajo y hacia atrás formando un ángulo conocido como ángulo anorrectal.

El recto mide unos 15 cm. y tiene una parte superior intraperitoneal, de unos 5 a 8 cm., y una parte inferior extraperitoneal. Esta última parte carece de revestimiento peritoneal o serosa. La unión entre el recto y el colon sigmoideo se reconoce anatómicamente porque el colon tiene unas bandas longitudinales llamadas tenias (anterior y laterales), formadas por condensación de la capa muscular del intestino; estas bandas desaparecen en el recto. En su porción intraperitoneal está rodeado de peritoneo en su cara anterior y laterales, creando un ángulo en el espacio comprendido entre su cara anterior y la vejiga urinaria en el varón y el útero en la mujer, formando así la bolsa rectovesical o rectouterina, o fondo de saco de Douglas. En su parte extraperitoneal, está rodeado en su cara posterior y laterales por un tejido adiposo que constituye el mesorrecto. En su cara posterior, el recto extraperitoneal entra en contacto con la fascia de Waldeyer que recubre el sacro y el cóccix. La cara anterior está en relación con las vesículas seminales y la glándula prostática en el hombre, separadas por la fascia de Denonvilliers, y la cara posterior de la vagina en la mujer, separadas por el tabique rectovaginal [93]. En la parte inferior o perineal, está rodeado por un anillo muscular que conforma el aparato esfinteriano, el cual lo forman los músculos elevadores del ano, el esfínter externo y el esfínter interno.

La longitud del intestino grueso varía entre 120 y 160 cm. Con las curvas descritas forma un marco, en cuyo centro están las asas de intestino delgado. El calibre va disminuyendo progresivamente desde el ciego hasta el colon sigmoide y unión rectosigmoidea, siendo a este nivel de 2,5 a 3 cm. de diámetro.

La vascularización del colon y recto es de gran importancia desde el punto de vista quirúrgico (Fig. 2-4).

Figura 2. Vascularización arterial del colon.

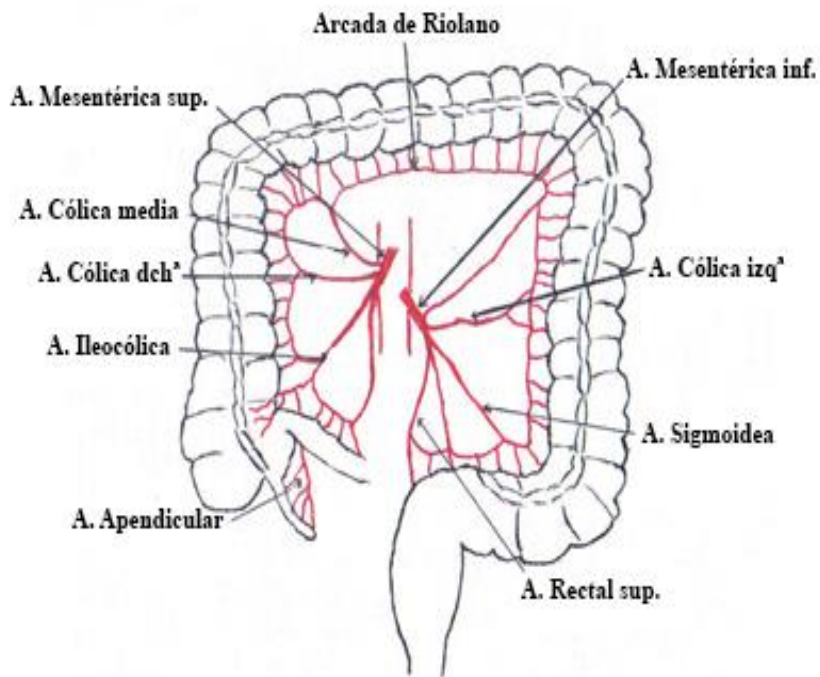


Figura 3. Vascularización arterial del recto.

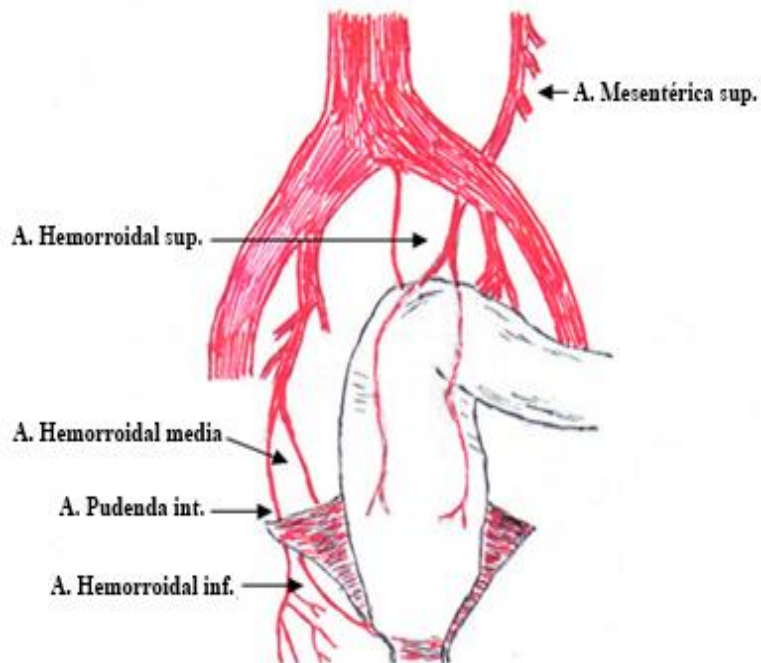
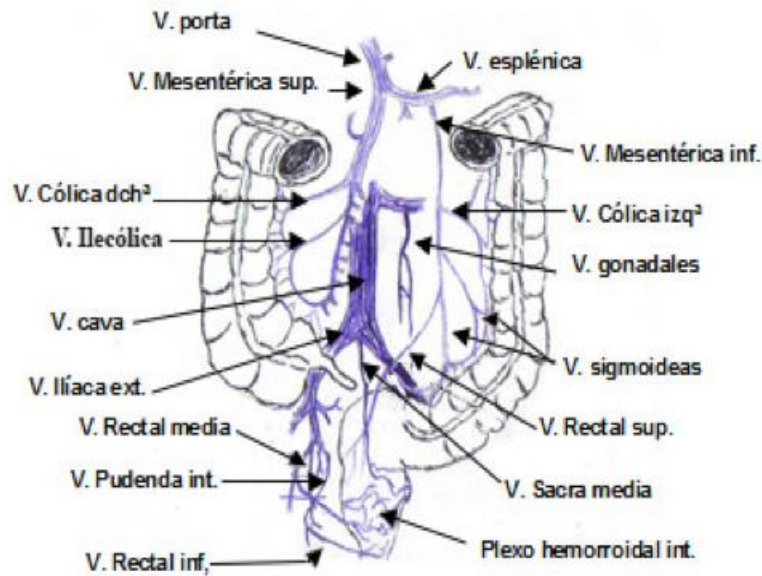


Figura 4. Vascularización venosa del colon y recto.



El aporte sanguíneo arterial del colon derecho está dado por la arteria ileocólica y la arteria cólica derecha, ramas de la arteria mesentérica superior. Las venas del colon derecho siguen un trayecto al lado de las arterias y drenan en la vena mesentérica superior, rama de la vena porta.

La vascularización del colon transversal se realiza a través de la arteria cólica media, rama de la mesentérica superior. Dicha arteria da dos ramas, derecha e izquierda, que se comunican con una rama de la cólica derecha y de la cólica izquierda, formando una arcada arterial marginal que circula paralela al borde mesentérico del colon, a unos 3 ó 4 cm. del mismo, y que se conoce como arcada de Riolo. La vena cólica media sigue un trayecto parecido desembocando en la vena mesentérica superior.

El colon descendente y el colon sigmoideo están irrigados por la arteria cólica izquierda, rama de la mesentérica inferior. Esta arteria da dos ramas, una ascendente y otra descendente, que se conectan entre sí por una arteria marginal que se anastomosa a la descrita anteriormente con el nombre de arcada de Riolo. La vena cólica izquierda, rama de la vena mesentérica inferior, sigue un trayecto casi paralelo a la arteria.

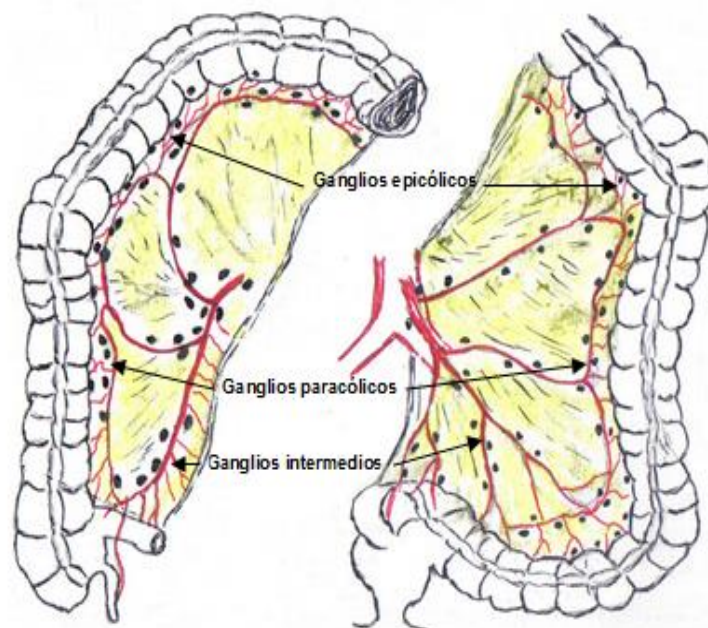
El colon sigmoideo está irrigado por dos o tres ramas de la arteria mesentérica inferior que nacen por debajo de la salida de la arteria cólica izquierda. Las venas siguen una distribución similar [94].

El recto está vascularizado por la arteria mesentérica inferior, de la que es continuación la arteria hemorroidal superior, que da varias ramas rectosigmoideas antes de

bifurcarse en dos ramas laterales. También lo está por las arterias hemorroidales medias, ramas de las hipogástricas, y por las arterias hemorroidales inferiores, ramas de las pudendas internas. El retorno venoso sigue también una distribución similar a través de las venas hemorroidales superiores, medias e inferiores.

Los linfáticos del colon y recto siguen los pedículos vasculares. El drenaje linfático del colon se recoge en una serie de estaciones o grupos ganglionares, denominados, ganglios epicólicos (muy pequeños y situados sobre la superficie del colon), ganglios paracólicos (dispuestos a lo largo de la arterias marginales), y ganglios intermedios (en las cercanías de las ramas arteriales de las dos arterias mesentéricas superior e inferior). La progresión de la invasión linfática en las neoplasias malignas suele hacerse siguiendo la disposición de estos escalones ganglionares (Fig. 5).

Figura 5. Linfáticos del colon.

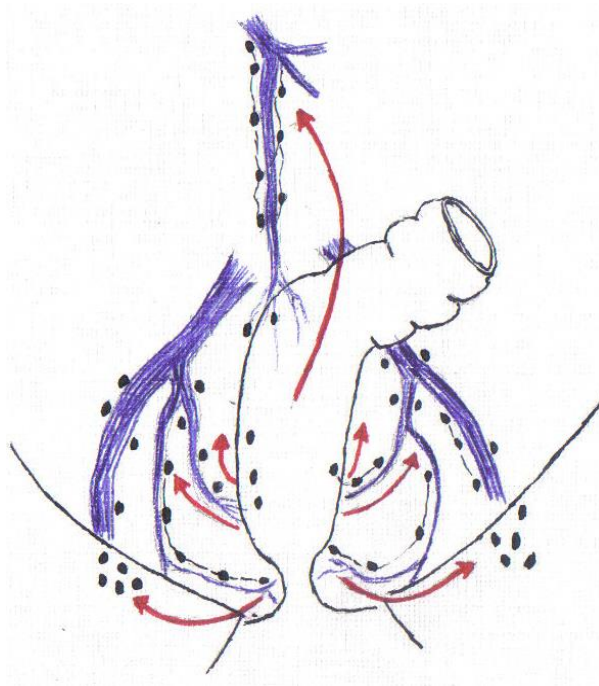


En el recto, el drenaje linfático progresa en sentido craneal, a través de los vasos linfáticos paralelos a la arteria hemorroidal superior, y de los ganglios dispuestos a lo largo de su trayecto hasta llegar a su origen en la aorta. Existe además un flujo lateral a lo largo de la arteria pudenda inferior e iliaca interna, que puede terminar en los ganglios inguinales (Fig. 6).

Por lo tanto, el vaciamiento ganglionar linfático, que forma parte del tratamiento quirúrgico de los CCR, conlleva la exéresis de los pedículos vasculares.

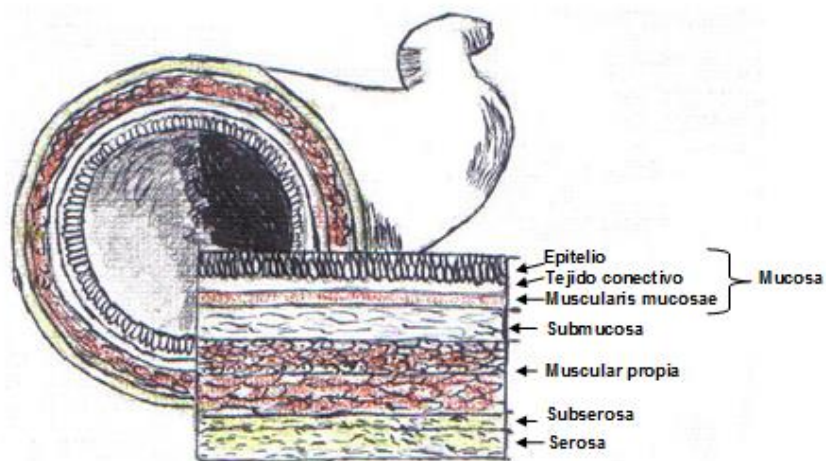
Ha sido demostrado de modo concluyente, que el flujo linfático de las neoplasias malignas del recto, se hace siempre en principio, en sentido craneal, y solamente cuando los ganglios de este territorio mesentérico inferior y hemorroidal superior quedan bloqueados por la colonización de células malignas, se produce un flujo retrógrado [93].

Figura 6. Linfáticos del recto.



Capas de la pared del colon. En un corte transversal realizado en el intestino grueso se pueden distinguir las siguientes capas: 1-Capa mucosa. Es la más interna constituida por células epiteliales que forman el revestimiento interno, tejido conectivo y una capa muscular delgada llamada muscularis mucosae. 2-Capa submucosa. Está situada por debajo de la anterior y está constituida por tejido conectivo fibroso que contiene vasos sanguíneos y linfáticos. 3-Capa muscular propia. Está situada por fuera de la anterior, es más gruesa y está formada por tejido muscular. 4-Capa subserosa y serosa. Es la más externa y está constituida por tejido conectivo, envuelve a todo el intestino grueso excepto al recto extraperitoneal [95] (Fig. 7).

Figura 7. Capas de las paredes del colon.

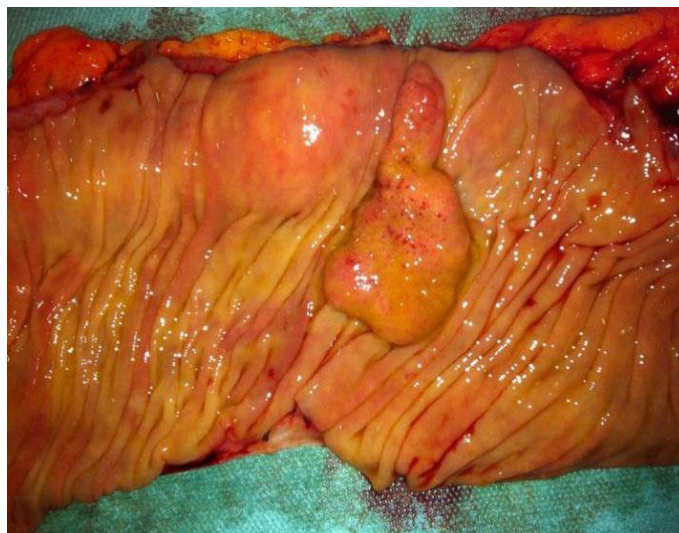


3-4 Anatomía patológica.

Desde el punto de vista macroscópico distinguimos cinco formas de CCR:

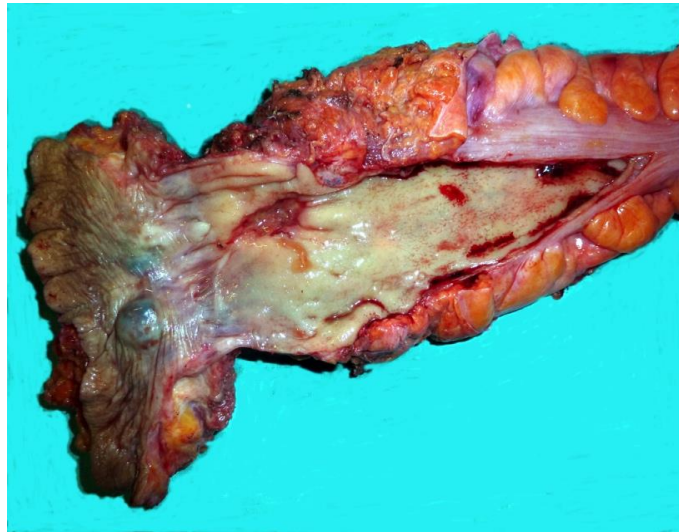
1-Polipoide. Masa tumoral con aspecto fungoso o de “coliflor” que crece sobre todo hacia la luz del intestino. Son más frecuentes en el colon derecho (Fig. 8).

Figura 8 Tumor polipoide en colon ascendente. Fuente: imagen propia



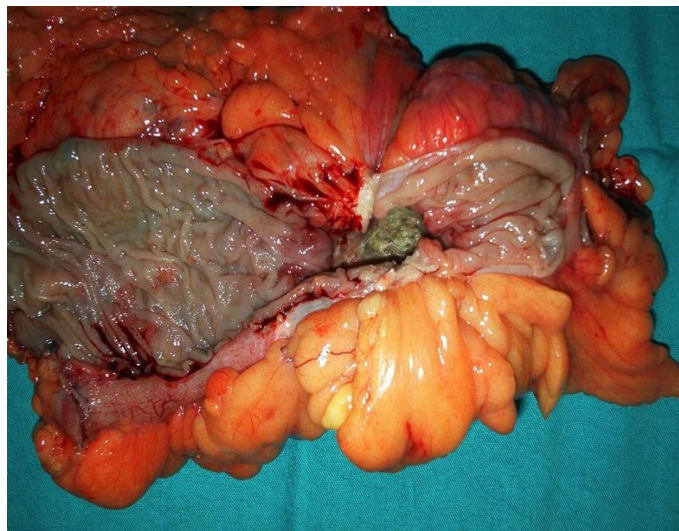
2-Ulcerado. Adopta la forma de una úlcera de bordes sobreelevados e irregulares de forma más o menos circular, que infiltra la pared intestinal más profundamente pudiendo originar una gran deformidad (Fig. 9).

Figura 9. Tumor rectal ulcerado. Fuente: imagen propia.



3-Anular. Crecen alrededor de toda la circunferencia intestinal produciendo la llamada constricción en servilletero, estrechando la luz y provocando obstrucción. Son más frecuentes en el colon izquierdo (Fig. 10).

Figura 10. Tumor anular en colon sigmoide. Fuente: imagen propia.



3-Infiltrante difuso. Se caracteriza por un engrosamiento difuso de la pared intestinal en un corto segmento de la misma, soliendo estar intacta la mucosa, salvo alguna pequeña ulceración aislada. Es más frecuente verlo en pacientes con colitis ulcerosa de larga evolución (Fig. 11).

Figura 11. Tumor infiltrante difuso.

Fuente: Tomada de Gastroenterología. Tomo II Segunda edición. Bockus HL



5-Coloide. Son tumores voluminosos con aspecto gelatinoso que pueden presentar extensa ulceración e infiltración [20]. Se llama también mucinoso porque las células neoplásicas producen mucina. En el año 1989 la Organización Mundial de la Salud estableció que para que un tumor fuera considerado mucinoso un 50% del mismo debería ser contenido mucoide extracelular [96]. Sin embargo, algunos autores consideran que el contenido en mucina debe ser mayor, hasta tal punto que algunas publicaciones lo sitúan en el 75% [97].

Hay un tipo de tumores en que la mucina está en el interior del citoplasma de la célula y desplaza el núcleo de la misma hacia la periferia, confiriéndole un aspecto que se denomina célula en anillo de sello.

La mayoría de los cánceres colorrectales son adenocarcinomas (97%) como ya he citado anteriormente. El resto serían tumores estromales (sarcomas), linfomas, carcinoides, melanomas etc.

Desde el punto de vista microscópico y teniendo en cuenta los cambios que experimenta la morfología de la célula tumoral, se distinguen cuatro grados de diferenciación celular:

G1 Bien diferenciado. Las células tumorales tienen una gran semejanza con las del epitelio glandular.

G2 Moderadamente diferenciado. Las células tumorales tienen menos semejanza pero aún recuerdan estructuras glandulares.

G3 Pobremente diferenciado. Las células tumorales tienen menos semejanza al tejido original y es difícil identificar alguna estructura tubular.

G4 Indiferenciado o anaplásico. En los indiferenciados las células tumorales no guardan ningún parecido con las originales no identificándose estructuras glandulares [3,98,99].

La AJCC aconseja la clasificación en dos grados: bajo grado de malignidad, que incluiría a los bien y moderadamente diferenciados, y alto grado de malignidad, que incluiría a los pobremente diferenciados e indiferenciados [95]. A mayor grado, mayor atipia, mayor pleomorfismo y mayor índice de mitosis.

3-5 Vías de diseminación.

1-Por continuidad. El crecimiento del tumor en la pared del colon ocurre en todas las direcciones, pero es más rápido en el plano transversal que en el longitudinal, lo que hace que a veces adopten una forma anular. Existe también una diseminación microscópica a través de los plexos linfáticos submucosos, pero no suele extenderse más allá de 20 mm. del borde macroscópico inferior del tumor. El crecimiento radial a través de la pared intestinal hace que vaya infiltrando las capas submucosa y muscular, y si no se trata, el tumor llega a infiltrar la serosa, el peritoneo, el mesocolon, o la grasa perirrectal, cuando la localización del tumor es en el recto. Si sigue creciendo se adhiere a los tejidos y vísceras u órganos vecinos pudiendo invadirlos o infiltrarlos. Si es rectal y se localiza en la cara posterior, tras invadir la grasa del mesorrecto, puede alcanzar la fascia de Waldeyer y puede llegar a penetrarla, infiltrando el sacro y el cóccix. Si se localiza en la cara anterior infiltrará la fascia de Denonvilliers y después las vísceras vecinas, próstata, vesículas seminales y vejiga urinaria (en el hombre), y vagina y cuello uterino (en la mujer). Cuando el tumor rectal se localiza por encima de la reflexión peritoneal, una vez alcanza la superficie serosa, si sigue el crecimiento puede invadir vejiga, uréteres, colon sigmoide, asas de intestino delgado, útero, anexos etc. En los tumores de colon cuando el tumor alcanza la serosa o el meso, al continuar el crecimiento radial y en función de la localización, si es posterior invadirá el retroperitoneo pudiendo infiltrar duodeno, uréteres, grasa perirrenal, músculo psoasíaco etc., y si es anterior o lateral invadirá órganos de la cavidad y/o pared abdominal. Hay que tener en cuenta en este crecimiento radial que a veces la adherencia del tumor a los tejidos u órganos adyacentes no es neoplásica sino inflamatoria. Esto se ha comprobado en dos tercios de las piezas quirúrgicas de resecciones colorrectales, en bloque con otros órganos [20].

2-Transperitoneal. Cuando el tumor alcanza la superficie serosa del colon, los cúmulos de células malignas se exfolian dentro de la cavidad peritoneal y son transportados a puntos distantes, lo que da lugar a la carcinomatosis peritoneal, que se caracteriza por nódulos tumorales diseminados en el peritoneo, epiplón mayor, serosa intestinal etc., originando ascitis abundante [20,100].

3-Linfática. Es la que da lugar a las metástasis en los ganglios linfáticos regionales. Primero se invaden los plexos linfáticos intramurales y posteriormente los ganglios. En los tumores localizados en el colon se suelen metastatizar primero los ganglios más próximos al tumor, es decir los epicólicos y paracólicos, y después a través de la red linfática del mesocolon, que sigue muy de cerca el trayecto de los vasos sanguíneos, se invaden los ganglios intermedios y principales, para posteriormente afectarse los grupos ganglionares paraaórticos y de otras zonas del organismo más lejanas. En los tumores localizados en el recto la diseminación linfática es similar. Tras afectarse los ganglios pararrectales situados en el mesorrecto, la diseminación tiene lugar en sentido ascendente a través de los vasos linfáticos que siguen el trayecto de los vasos hemorroidales superiores y mesentéricos inferiores, metastatizando en dichos grupos ganglionares y pudiendo continuar la progresión a los ganglios paraaórticos. También puede tener lugar una diseminación descendente o retrógrada, pero es muy rara. En un estudio de Dukes sobre 1.500 piezas apareció en 98 casos (6,5%), pero en 68 de éstos los ganglios afectados se hallaban a 6 mm. del borde inferior del tumor y solo 30 de los 98 (2%) mostraban una diseminación retrógrada hasta 20 mm. o más por debajo de la lesión primaria. Esta propagación suele existir cuando hay una diseminación linfática muy extensa en sentido ascendente y una obstrucción de dichas vías, produciéndose un flujo linfático retrógrado [20]. Lo mismo ocurre con la diseminación lateral a las cadenas ganglionares ilíacas internas de los tumores de recto situados por debajo de la reflexión peritoneal. La linfadenectomía de las cadenas ilíacas como parte del tratamiento quirúrgico de estos tumores, practicada sobre todo en Japón, no ha tenido tanta aceptación en los países occidentales debido a la gran morbilidad y a que los argumentos respecto a la necesidad de la misma son contradictorios. De acuerdo con la experiencia de autores japoneses, aproximadamente el 25% de los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado tienen metástasis ganglionares en la cadena ilíaca interna. Estudios prospectivos han demostrado que los pacientes con metástasis ganglionares en dichas cadenas presentan unas tasas altas de recidiva local y metástasis a distancia, independientemente de la extensión de la linfadenectomía. Debido a estos pobres resultados oncológicos y al incremento de la

morbilidad que conlleva, no se considera justificada dicha linfadenectomía de las cadenas ilíacas en el tratamiento del cáncer de recto [3].

Al igual que en tumores localizados en otros órganos, a veces se produce lo que se conoce con el nombre de “skip metastases”, que consiste en la afectación de grupos ganglionares alejados del tumor, permaneciendo indemnes los más cercanos. La frecuencia de este hecho oscila entre un 1 y un 7% cuando se utilizan técnicas de histopatología convencional, pudiendo elevarse dicha proporción cuando se utilizan técnicas más específicas de inmunohistoquímica o PCR [101].

Los ganglios linfáticos aumentados de tamaño que se pueden hallar en el momento quirúrgico no tienen porqué ser neoplásicos, ya que también pueden ser de tipo inflamatorio, reactivos a un proceso infeccioso secundario a una ulceración del tumor, siendo en estos casos de consistencia más blanda, si bien el diagnóstico ha de ser siempre histológico.

4-Hematógena. A través de la circulación venosa, las células tumorales de los CCR pueden dar lugar a metástasis en diversos órganos y tejidos. Son más frecuentes cuando hay infiltración venosa, fundamentalmente de las venas extramurales. La diseminación venosa es más frecuente en los casos que hay infiltración tumoral de los ganglios linfáticos. El hecho de no encontrar células malignas intravasculares no excluye la posibilidad de diseminación venosa, ya que los émbolos tumorales pudieron haber sido arrastrados por la corriente sanguínea sin dejar rastro. Las venas, a diferencia de las arterias, tienen la pared delgada y ofrecen poca resistencia a la penetración tumoral, por lo que las células cancerígenas pueden penetrar a través de sus paredes y formar émbolos tumorales que pueden llegar y anidar en cualquier parte del organismo como hígado, pulmones, huesos etc. Se ha comprobado una relación entre la presencia de células tumorales intravenosas y el grado de diferenciación celular, habiendo mayor incidencia de diseminación venosa cuanto más indiferenciado es el tumor (<5% de incidencia en los bien diferenciados, hasta 31% de incidencia en los indiferenciados) [20,102].

El órgano donde más asientan es el hígado, ya que las células tumorales son transportadas hasta dicha víscera a través de las venas tributarias de la porta. El segundo órgano más afectado es el pulmón. Ya con mucha menos frecuencia se pueden encontrar metástasis en glándulas suprarrenales, riñones, cerebro, huesos etc.

5-Por implantación. Células malignas exfoliadas en la luz intestinal o en la cavidad peritoneal se depositan sobre superficies cruentas, como línea de sutura de la anastomosis, herida operatoria etc.

Aproximadamente un 25% de los pacientes con CCR tienen metástasis a distancia en el momento del diagnóstico [3].

3.6 Clasificación según su extensión.

Se establece teniendo en cuenta la profundidad de infiltración en la pared intestinal, si hay afectación o no de los ganglios linfáticos regionales, así como si hay o no metástasis a distancia. Estos datos se obtienen tras el examen histopatológico de la pieza quirúrgica y otras pruebas complementarias que evalúan la extensión del proceso tumoral. Existen varias clasificaciones siendo las más utilizadas la clasificación TNM y la de Dukes, modificada posteriormente por Astler y Coller.

En la clasificación TNM (de la Unión Internacional contra el Cáncer), que es la aconsejada por el Colegio Americano de Cirujanos, obtenemos datos del grado de infiltración tumoral (T), del estado de los ganglios linfáticos regionales (N) y de si hay evidencia de metástasis a distancia (M).

Tis cáncer in situ. Es intraepitelial y no atraviesa la muscularis mucosae o lámina propia, con lo cual no llega al sistema linfático y por tanto no se disemina.

T1: el tumor invade hasta la capa submucosa.

T2: el tumor invade la muscular propia.

T3: el tumor invade la subserosa o la grasa perirrectal.

T4a: el tumor ha crecido a través de la serosa (también conocida como peritoneo visceral) el revestimiento más externo de los intestinos.

T4b: el tumor ha crecido a través de la pared del colon o del recto y está unido o invade a los tejidos u órganos adyacentes.

N0: los ganglios linfáticos regionales no están infiltrados por el tumor.

N1: se encuentran células cancerosas en uno a tres ganglios linfáticos adyacentes.

N1a: se encuentran células cancerosas en un ganglio linfático adyacente.

N1b: se encuentran células cancerosas en dos a tres ganglios linfáticos adyacentes.

N1c: se encuentran depósitos de células cancerosas en la grasa del mesenterio o en la grasa perirrectal, pero no en los ganglios linfáticos en sí.

N2: se encuentran células cancerosas en cuatro o más ganglios linfáticos adyacentes.

N2a: se encuentran células cancerosas en cuatro a seis ganglios linfáticos adyacentes.

N2b: se encuentran células cancerosas en siete o más ganglios linfáticos adyacentes.

M0: no hay evidencia de metástasis.

M1: hay evidencia de metástasis a distancia.

M1a: el tumor se propagó a un órgano distante o a un grupo de ganglios linfáticos distantes.

M1b: el cáncer se extendió a más de un órgano distante o a un grupo de ganglios linfáticos distantes, o se ha propagado a partes distantes del peritoneo (el revestimiento de la cavidad abdominal). Aquí se incluiría la carcinomatosis.

Con estos datos se establecen cinco estadios (Tabla 1, Fig. 12-15) [95].

Tabla 1. Estadiaje del cáncer colorrectal.

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1 T2	N0	M0
Estadio II A	T3	N0	M0
Estadio II B	T4a	N0	M0
Estadio II C	T4b	N0	M0
Estadio III A	T1 T2	N1	M0
	T1	N2a	M0
Estadio III B	T3 T4a	N1	M0
	T2 T3	N2a	M0
	T1 T2	N2b	M0
Estadio III C	T4a	N2a	M0
	T3 T4a	N2b	M0
	T4b	N1 N2	M0
Estadio IV A	Cualquier T	Cualquier N	M1a
Estadio IV B	Cualquier T	Cualquier N	M1b

Figura 12. Estadios 0 y I en el cáncer colorrectal.

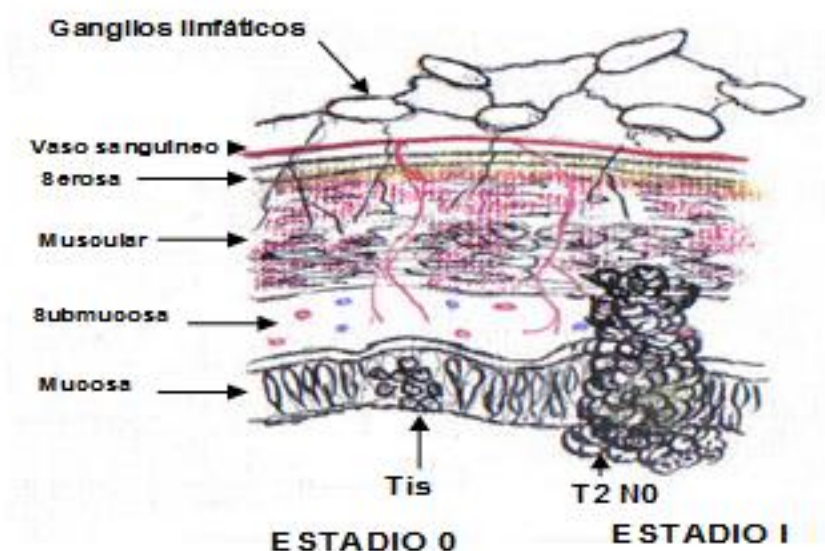


Figura 13. Estadio II en el cáncer colorrectal.

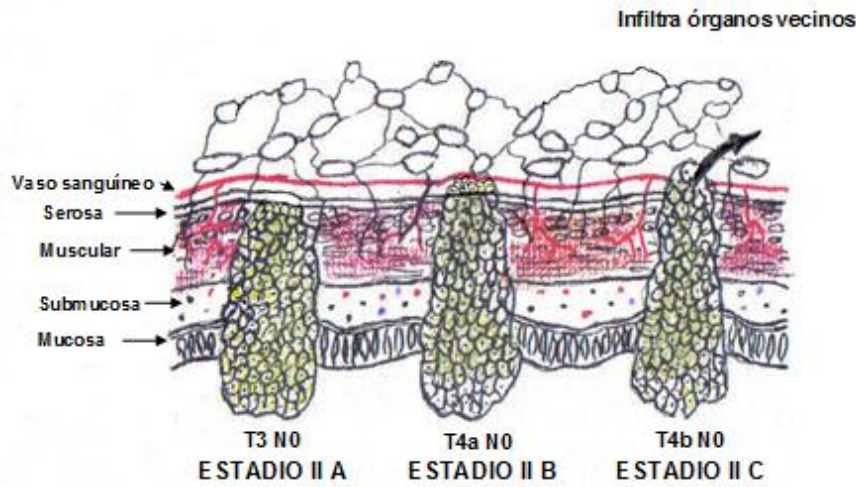


Figura 14. Estadio III en el cáncer colorrectal.

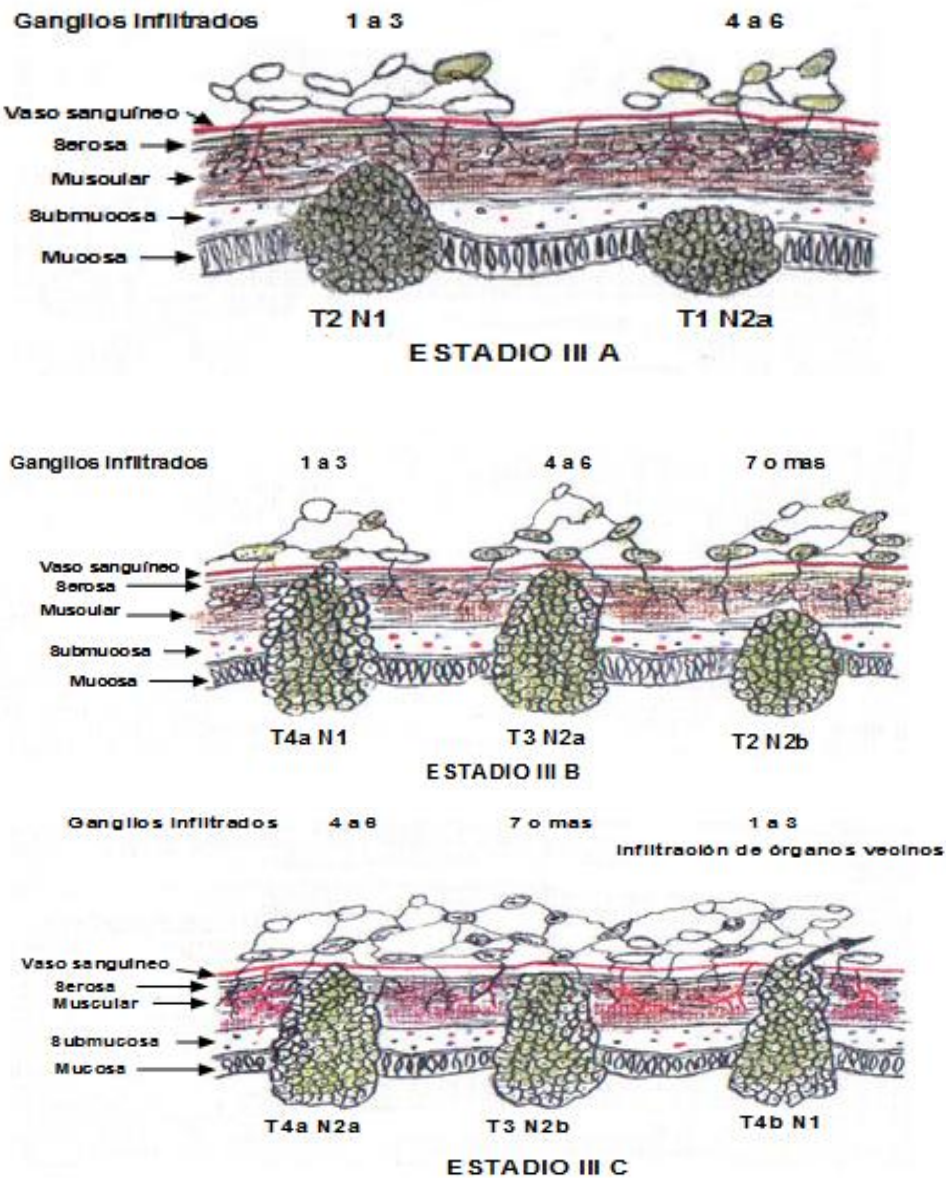
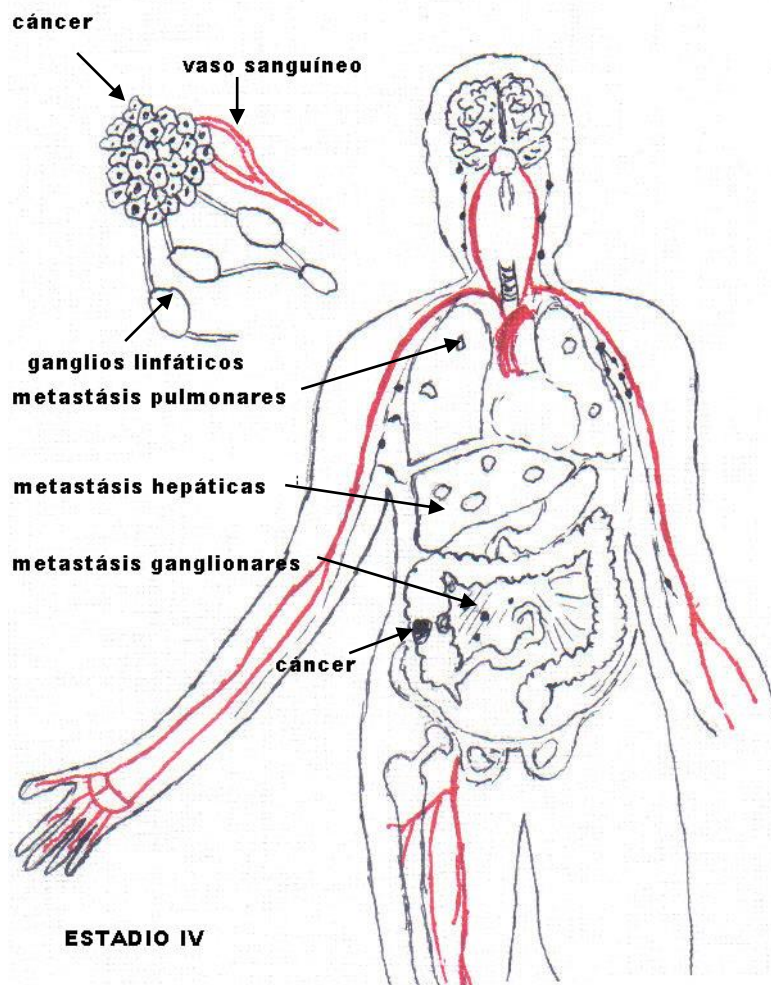


Figura 15. Estadio IV del cáncer colorrectal.



La clasificación establecida por Dukes en 1932 para el cáncer de recto todavía está vigente y también se aplica al cáncer de colon. Establece tres estadios:

Estadio A: El tumor está localizado en la pared del colon o del recto

Estadio B: El tumor penetra a través de la pared infiltrando los tejidos pericolónicos o perirrectales.

Estadio C. Hay afectación de ganglios linfáticos.

El estadio D, que no formaba parte de la clasificación inicial, lo introdujo Turnbull en 1967 para indicar la presencia de metástasis a distancia [3,103].

Esta clasificación ha sido modificada por Astler y Coller en 1954, combinando varios grados de invasión de la pared con las metástasis ganglionares.

Estadio A. El tumor está limitado a la mucosa.

Estadio B1. El tumor infiltra la capa muscular propia sin atravesarla.

Estadio B2. El tumor rebasa la capa muscular propia infiltrando los tejidos perirrectales o pericolónicos.

Estadio C1. Es igual que el B1, pero con infiltración de los ganglios linfáticos regionales.

Estadio C2. Es igual que el B2, pero con infiltración de los ganglios linfáticos regionales [104].

De estas tres clasificaciones, la más completa es la TNM, ya que da información más precisa del grado de penetración del tumor en la pared y tejidos vecinos, así como del número de ganglios afectados.

3.7 Manifestaciones clínicas.

El CCR es un tumor de crecimiento lento por lo que puede pasar mucho tiempo hasta que se establezca su diagnóstico. Además, suele seguir un curso larvado lo que dificulta su diagnóstico precoz, de tal modo que el 85% de los pacientes diagnosticados de CCR, fuera del contexto de los programas de cribado, presentan tumores que han invadido toda la pared intestinal y/o afectando a los ganglios locorregionales [87].

La sintomatología va a depender de la localización del tumor. Los tumores ubicados en el colon derecho suelen cursar con anemia microcítica e hipocrómica, por sangrado crónico (que suele pasar desapercibido), lo que ocasiona astenia y disnea en mayor o menor grado, dependiendo de los valores de hemoglobina. Debido a que la anemia se establece de forma lenta sorprende la palidez de los enfermos ambulatorios. A veces cursan con una masa abdominal palpable, sobre todo en fosa ilíaca derecha y vacío derecho, cuando adquieren un tamaño considerable. En un 25% de los casos presentan cambio en el hábito intestinal en forma de estreñimiento o diarrea. También pueden referir dolor abdominal tipo cólico dependiendo de si ocasionan estenosis de la luz intestinal [100,105].

Los tumores ubicados en el colon izquierdo cursan fundamentalmente con cambios en el hábito intestinal, manifestado en un estreñimiento progresivo. En ocasiones la diarrea es más destacada y a veces alternan diarrea con estreñimiento. Dado que con frecuencia estenosan la luz intestinal, pueden presentar peristaltismo exagerado, lo que suele ocasionar borborigmos sonoros y molestos, al igual que dolor abdominal tipo cólico. Rectorragias o deposiciones con sangre (hematoquecia), a veces con moco, es otro de los síntomas de estos tumores, tanto más frecuente cuanto más distal. A veces cursan también con masa abdominal palpable [100,105].

Los tumores localizados en el sigma distal y en el recto tienen como síntoma principal la rectorragia, la cual puede ser ligera y acompañar a las deposiciones, o en ocasiones el paciente evacua solo sangre. También suele existir cambio en el hábito intestinal, consistente en estreñimiento creciente o diarrea, siendo más habitual esta última. Otro de los síntomas que se pueden presentar son las heces acintadas, sobre todo cuando el tumor invade el ano. Los tumores rectales también suelen cursar con tenesmo (sensación de evacuación incompleta) y urgencia defecatoria, con expulsión de una pequeña cantidad de moco con sangre acompañado de algunas heces y gran cantidad de gases. La expulsión de moco es típica de los tumores vellosos. Cuando en su crecimiento infiltran el sacro o el cóccix presentan dolor intenso en la zona anal y perineal [100,105].

Los CCR pueden cursar con uropatía obstructiva por compresión o infiltración de las vías urinarias. A veces originan trombosis venosa profunda de los miembros inferiores.

Los CCR avanzados a veces se manifiestan con dolor abdominal de carácter inespecífico y sensación de ocupación o plenitud.

En general pueden cursar con astenia, anorexia y adelgazamiento.

En ocasiones las primeras manifestaciones son motivadas por metástasis y la sintomatología dependerá de la ubicación de las mismas. Ascitis (carcinomatosis), hepatomegalia e ictericia (hígado metastásico) [87], dolores óseos (metástasis a dicho nivel), convulsiones, focalidad neurológica, afasia, bajo nivel de conciencia etc. (metástasis cerebrales), nódulos pulmonares descubiertos en una radiografía de tórax de rutina etc.

A veces debutan con una sintomatología aguda, lo que hace que el paciente acuda a un Servicio de Urgencia. Esto ocurre en un 25% de los casos. Las dos formas de presentación aguda son la obstrucción y la perforación intestinal. La obstrucción es más frecuente que la perforación.

La obstrucción es más frecuente en los tumores del colon izquierdo y en los de ciego próximos a la válvula ileocecal. En el colon izquierdo los tumores adoptan una forma constrictiva o anular y las heces son de consistencia más sólida debido a la absorción de agua en el colon derecho.

Entre un 2 y un 16% de casos de CCR la obstrucción intestinal es completa, y entre un 8 y un 30% la obstrucción es parcial. Si se hace una buena anamnesis se comprobará que unas semanas o meses antes del ingreso refieren una sintomatología de inicio insidioso, caracterizada por alteración del hábito intestinal, consistente en estreñimiento progresivo que a veces se alterna con episodios diarreicos. Cuando acuden al Servicio de Urgencias del hospital lo hacen por presentar distensión y dolor abdominal tipo cólico, ausencia de

deposiciones y de expulsión de gases a través del ano y a veces nauseas y vómitos de aspecto fecaloideo, sobre todo cuando hay incompetencia de la válvula ileocecal. Los tumores localizados en el ciego que obstruyen la válvula ileocecal, cursan también con distensión abdominal, dolor tipo cólico, nauseas y vómitos, siendo la presentación clínica más aguda [106].

Entre un 12 y un 19% de los pacientes con CCR obstructivos presentan una perforación asociada. Esto es debido a que la obstrucción completa del colon en pacientes con válvula ileocecal competente, presentan una gran distensión proximal, más acentuada a nivel de ciego, lo cual puede producir isquemia y necrosis de su pared por compresión de los vasos de la misma, y perforación con peritonitis purulenta o fecal según el tamaño y tiempo de evolución de la perforación. En estos casos al explorar al paciente se aprecia, además de una gran distensión abdominal y timpanismo a la percusión, dolor a la palpación con defensa muscular y signos de peritonismo (signo de Blumberg), que pueden ser localizados o generalizados en función de si la peritonitis es focal o difusa. Suele ser focal cuando la perforación es pequeña y el escape intestinal tiende a ser compartimentado por adherencias epiploicas e intestinales que tienden a cubrir o sellar la misma. Cuando la perforación es de mayor tamaño la peritonitis suele ser difusa y acompañarse de un cuadro clínico de sepsis [3,106].

La perforación puede también producirse a nivel tumoral por infiltración de la pared o necrosis local de la misma, pudiendo ser libre o cubierta. En el primer caso la clínica es la de una peritonitis, que puede ser purulenta o fecaloidea, localizada o generalizada, dependiendo del tamaño de la misma. En el segundo caso se forma un plastrón inflamatorio doloroso y a veces palpable que se puede abscesificar.

El tumor puede perforar una víscera vecina formándose entonces una fístula entre el colon o recto y dicha víscera. Los órganos más frecuentemente afectados son la vejiga y la vagina. Cuando se forma una fístula colovesical hay infecciones urinarias de repetición, a veces hematuria y/o neumaturia y/o fecaluria. Cuando se establece una fístula colovaginal hay emisión de aire y/o heces a través de la vagina. A veces se perfora el intestino delgado formándose una fístula enterocólica que puede cursar con diarreas. En ocasiones se forma un absceso que drena espontáneamente a través de la pared abdominal y puede originar una fístula estercorácea o colocutánea. Mucho menos frecuentes son las fístulas gastrocólicas o duodenocólicas que suelen dar lugar a desnutrición y diarreas.

Cuando los tumores rectales se perforan originan flemones, abscesos isquiorrectales y fístulas perianales que cursan con dolor.

La hemorragia rectal es por lo general leve o moderada y solamente raras veces adquiere el carácter de grave o profusa [100].

3.7 Métodos diagnósticos y de extensión de la enfermedad.

1-Historia clínica. En ella deben constar los antecedentes familiares y personales, una buena anamnesis, y una exploración completa de cabeza, cuello, tronco y extremidades, haciendo hincapié en la exploración abdominal y en el tacto rectal, ya que los tumores situados en el tercio inferior y medio del recto se pueden diagnosticar con esta sencilla maniobra. La extensión lineal alcanzada por esta exploración rectal es de 12 cm. aproximadamente. Aunque el dedo índice mide solamente 8 cm., los otros 4 cm. se consiguen palpar indicando al paciente que efectúe esfuerzos como para defecar. Aproximadamente el 75% de todos los cánceres de recto se hallan al alcance del dedo índice [100].

2-Analítica hemática. Debe incluir recuento de hematíes, hematocrito, hemoglobina, VCM, recuento y fórmula leucocitaria, recuento plaquetario, estudio de coagulación, ferritina y transferrina (en caso de anemia microcítica), glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, calcio, LDH, fosfatasa alcalina, GOT, GPT, GGT, albúmina y CEA. Analítica de orina (sedimento) y urocultivo en caso de sintomatología urinaria.

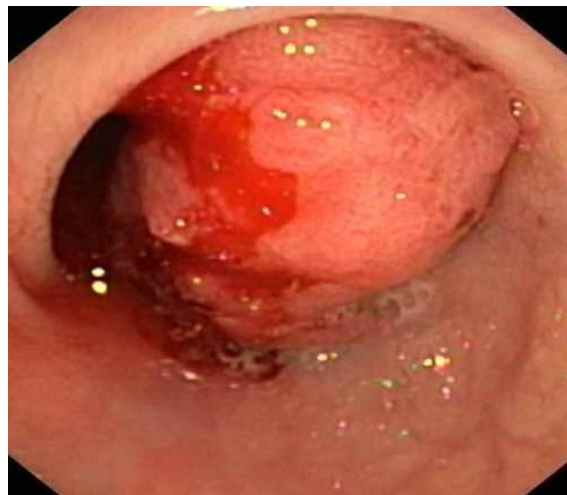
En el momento actual el marcador tumoral de referencia para el CCR es el antígeno carcinoembrionario CEA. Al igual que ocurre en otras neoplasias, los marcadores tumorales no son específicos de ninguna de ellas, pudiendo estar aumentados en condiciones benignas. El papel más importante de los niveles séricos de CEA es en lo relativo al pronóstico así como para el seguimiento clínico tras el tratamiento. Un alto nivel de CEA en el preoperatorio es indicador de mal pronóstico [87]. Es de poca utilidad para la detección del CCR precoz ya que los altos valores preoperatorios de CEA se correlacionan con tumores avanzados. Actualmente la aplicación más útil del CEA es la detección de metástasis hepáticas de CCR. El CEA es el indicador más frecuente de recurrencia de CCR en pacientes asintomáticos, y hoy en día es la prueba más rentable para la detección preclínica de la enfermedad resecable, por lo que tiene una gran utilidad en el seguimiento tras el tratamiento o durante el mismo. Mediciones seriadas de CEA pueden detectar CCR recurrente con una sensibilidad de aproximadamente el 80% y una especificidad de aproximadamente el 70% [107]. En un paciente con niveles de CEA elevados en el preoperatorio que se somete a un tratamiento quirúrgico con intención curativa, los niveles se normalizarán en el plazo de 1 a 4 meses y si no es así es porque la resección ha sido incompleta o hay enfermedad metastásica presente. En el caso de que se normalicen, si en el transcurso del seguimiento se observa

posteriormente una nueva elevación, nos pone en alerta ante una recidiva local o a distancia, incluso antes de que aparezca sintomatología.

En caso de anemia microcítica hay que solicitar un estudio de sangre oculta en heces. Como veremos más adelante en la prevención secundaria, el TSOH es una de las exploraciones principales en el cribado del CCR.

3-Colonoscopia. Es la exploración de elección cuando es completa, es decir cuando se alcanza el ciego, lo que ocurre en el 74-96% de los casos. Esto es debido a que permite diagnosticar no solo los CCR sino también pólipos, incluso los de pequeño tamaño, inferiores a 5 mm. de diámetro. También detecta los tumores sincrónicos que se presentan en un 5% de los casos. Aparte, permite realizar tomas de biopsia para obtener confirmación histológica del tumor y exéresis de un alto porcentaje de pólipos, tanto pediculados como sésiles. Requiere una limpieza exhaustiva del colon mediante la administración oral de soluciones evacuadoras o enemas de limpieza. Cuando no es posible alcanzar el ciego por estenosis u obstrucción de la luz intestinal, o por problemas técnicos, o está contraindicada por perforación, de no realizarse colonoscopia intraoperatoria, se debe de realizar entre los 3 y 6 primeros meses tras la cirugía con objeto de identificar lesiones sincrónicas. La sensibilidad de la colonoscopia para la detección del CCR es del 95% [3,108,109] (Fig.16).

Figura 16. Imagen endoscópica de cáncer polipoide. Fuente: imagen propia.



4-Enema opaco de doble contraste. Exige una limpieza previa del colon similar a la que hay que realizar para una colonoscopia. Consiste en introducir papilla baritada a través del ano mediante una sonda, al objeto de rellenar el colon, y una vez expulsada la mayoría de la papilla se inyecta aire a través de la sonda, con lo cual parte de la papilla queda adherida a las paredes del colon y recto ocupando el aire la luz del mismo. De este modo, al aplicar lo

rayos X se observará la morfología de la mucosa del colon así como sus alteraciones. Permite detectar pequeñas lesiones mucosas. Está indicado cuando la colonoscopia no ha sido completa. La sensibilidad del enema de doble contraste para diagnosticar lesiones malignas es del 89% [87] (Fig. 17).

Figura 17. Cáncer de recto polipoide.



5-Enema opaco convencional. No se inyecta aire tras la expulsión de la papilla. Proporciona un 90% de diagnósticos correctos (Fig. 18).

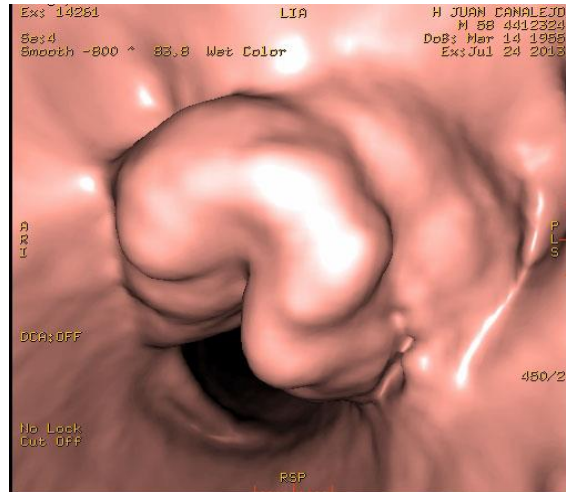
Figura 18. Cáncer colorrectal sincrónico. Fuente: imagen propia.



6-Colonoscopia virtual o colonografía-TAC. Es una técnica más novedosa y costosa, que está indicada cuando la colonoscopia no ha alcanzado el ciego y se sospecha que pueda haber un CCR [110]. Es especialmente sensible en la detección del CCR sintomático (95'9%) [111]. En la detección de pólipos la sensibilidad es heterogénea en función del tamaño de los pólipos: 48% para pólipos < 6 mm., 70% para pólipos entre 6 y 9 mm. y 85% para pólipos >

9 mm. En contraste, la especificidad fue homogénea siendo del 92% para la detección de pólipos > 6mm., 93% para pólipos entre 6 y 9 mm. y 97% para pólipos > 9 mm. [112] (Fig.19).

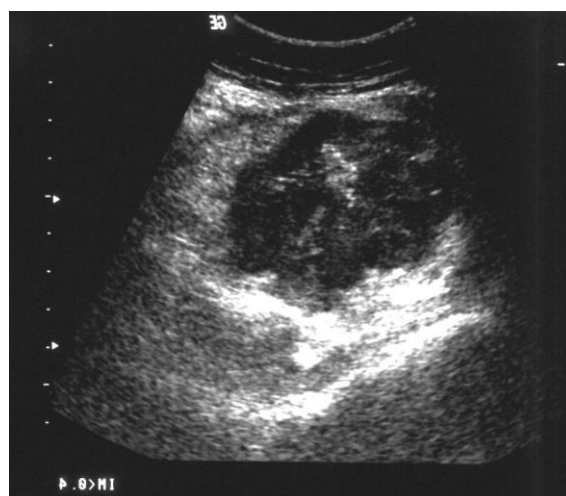
Figura 19. Cáncer de colon transverso. Fuente: imagen propia.



Una vez realizado el diagnóstico de CCR, hay que evaluar la extensión de la enfermedad con vistas a planificar el tratamiento más adecuado.

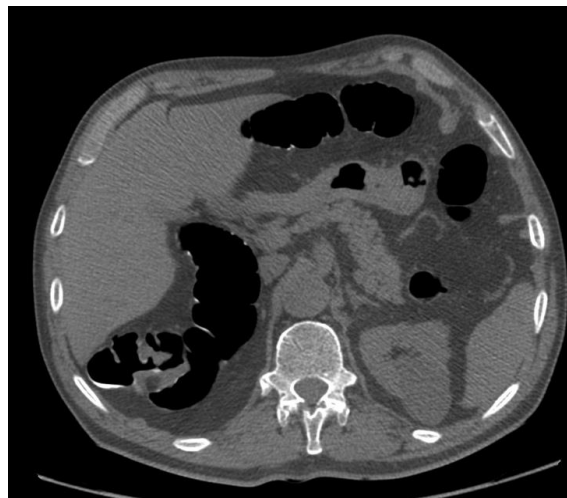
7-Ecografía abdominal. Fig.19. Es la primera exploración a realizar ante una masa abdominal palpable. Presenta una sensibilidad y una especificidad del 95% para confirmarla o excluirla, y de un 88-91% en cuanto a determinar el origen de dicha masa [113]. También permite detectar metástasis hepáticas de pequeño tamaño. Detecta lesiones mayores de 1 cm. con una sensibilidad del 90% [114] (Fig. 20).

Figura 20. Tumor de colon. Fuente: Imagen propia.



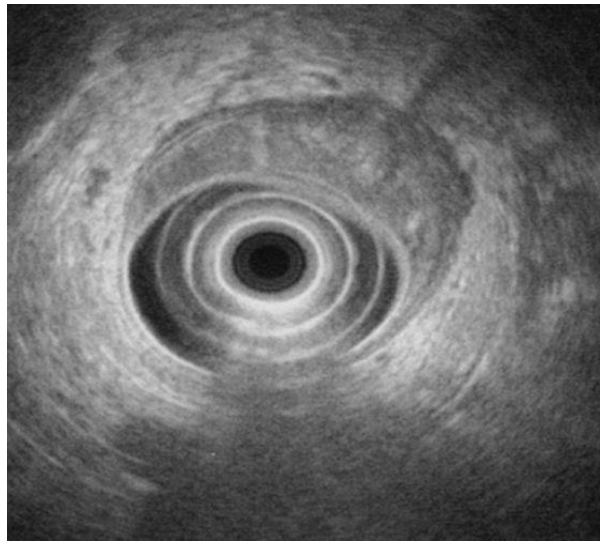
8-TAC abdominal o tóraco-abdominal. Sirve para valorar la extensión locorregional del tumor y determinar si hay metástasis hepáticas y/o pulmonares, así como su número y tamaño. También puede detectar adenopatías en el meso, retroperitoneo etc. Es útil ante la sospecha de obstrucción, ya que determina la causa, el nivel, y permite evaluar la extensión en caso de objetivarse un tumor. Se debe realizar para completar el estudio de una masa abdominal palpable. Permite evaluar tumores localmente avanzados y objetivar la extensión a otros órganos, así como visualizar si hay perforación, abscesos etc. (Fig. 21).

Figura 21. Tumor de ángulo hepático de colon. Fuente: imagen propia.



9-Ecoendoscopia rectal. Permite determinar con precisión las capas de la pared rectal, por lo que está indicada en los tumores de esta localización para evaluar el grado de infiltración o profundidad, logrando así una estadificación local del tumor y de los ganglios perirrectales. El grado de infiltración de la pared rectal evaluado con esta prueba tiene una precisión del 85% (rango 60-94%). La mayoría de los carcinomas rectales son áreas hipocóicas de pared engrosada que pueden destruir varias capas de la pared del recto dependiendo de su estadio. Las adenopatías metastásicas desde el punto de vista ecográfico son evaluables teniendo en cuenta el tamaño, la forma, la delimitación de los bordes y el patrón del eco central. En el caso de que estén infiltradas por el tumor suelen ser mayores de 10 mm., redondeadas, de bordes nítidos y de ecoestructura heterogénea e hipocogénica. Los nódulos con centro hiperecócico corresponden a adenopatías inflamatorias. Con esta técnica se alcanza una precisión del 75% en la evaluación de los ganglios linfáticos del mesorrecto [115,116]. Cuando el tumor estenosa la luz rectal puede ser imposible realizar la exploración ya que el aparato no permite atravesar el segmento tumoral estenosado (Fig. 22).

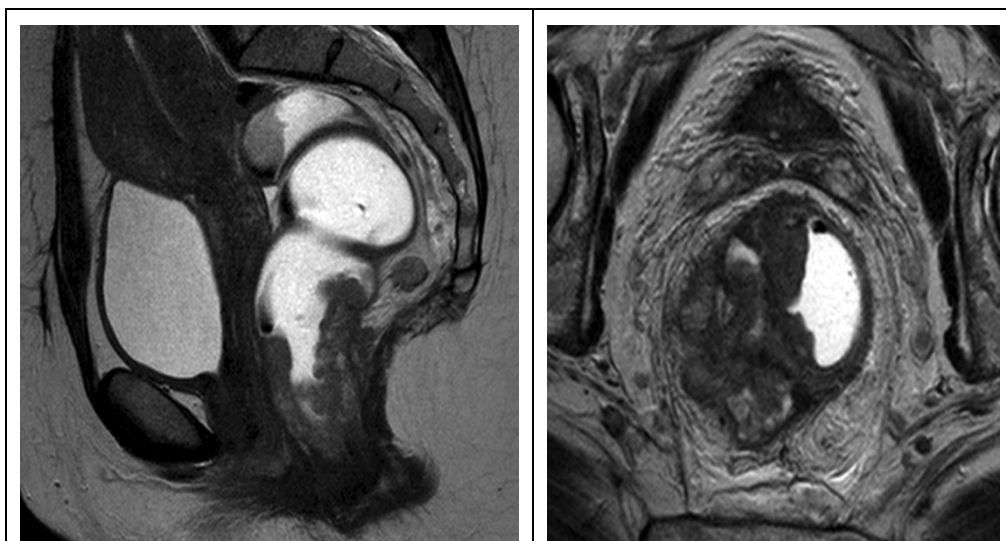
Figura 22. Adenocarcinoma rectal T3. Fuente: imagen propia.



10-RM. Está basada en la utilización de campos magnéticos y la emisión de radiofrecuencia, no en radiaciones ionizantes como la TAC o la radiología convencional. Tiene gran utilidad en el estadiaje de los tumores de recto. Nos da información sobre la extensión longitudinal del tumor, el grado de infiltración y penetración del tumor en la pared rectal y el mesorrecto, la relación del nivel del tumor con la reflexión peritoneal, las adenopatías de la grasa perirrectal, estructuras osteomusculares y vasculares y órganos pélvicos de vecindad. Es útil en la detección preoperatoria de invasión vascular extramural [87,117]. También permite valorar la existencia de metástasis a distancia (Fig. 23 y 24).

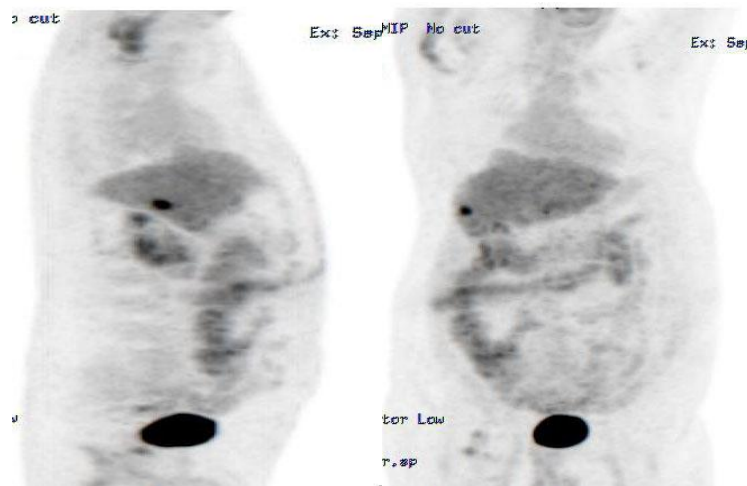
Figura 23. Tumor rectal de tercio medio y distal. T4 con adenopatías.
Fuente propia.

Figura 24: Tumor rectal a la altura de las vesículas seminales. T3.
Fuente propia.



1-PET. Es una técnica de imagen que utiliza la emisión de positrones de un radiomarcador inyectado (glucosa radiactiva marcada con Fluor18), y que es captado por las células malignas. Su indicación principal es en caso de elevación progresiva del CEA con pruebas de diagnóstico por imagen (TAC, RM) no concluyentes, y cuando se sospecha una recurrencia susceptible de cirugía [87] (Fig. 25).

Figura 25. Metástasis hepática en paciente operado de CCR con elevación de CEA.
Fuente propia.



3.9 Tratamiento.

Dado que en muchas ocasiones el precursor de un CCR es un pólipo adenomatoso, todos los pólipos de colon deben ser extirpados. Tienen una prevalencia del 40% en algunas series endoscópicas. Un 5% tienen el riesgo de malignizarse [118]. La probabilidad de transformarse en cáncer aumenta con el tamaño del pólipo y si tienen componente vellosos. El porcentaje de carcinomas, en adenomas menores de 1 cm., es del 1% para los tubulares y del 10% para los vellosos. Cuando son mayores de 2 cm., dichos porcentajes aumentan al 35% y a más del 50% respectivamente [119].

Los pólipos de colon y recto se pueden extirpar casi siempre por vía endoscópica. En el caso de pólipos sésiles, si la base de implantación es mayor de 2-2,5 cm., es preferible su resección en varios fragmentos o incluso su extracción quirúrgica. Los pólipos se extirpan mediante tracción con pinza de biopsia y electrocoagulación si son pequeños (menores de 1 cm.), o mediante asa diatérmica si son de mayor tamaño [120]. Hoy en día con la colonoscopia se pueden resecar hasta el 70% de los pólipos colorrectales [121]. Al ser analizados por el patólogo a veces muestran un carcinoma in situ, es decir, un carcinoma localizado solo en la mucosa, por lo que nunca van a originar metástasis ya que en la mucosa

no hay vasos linfáticos y por tanto no pueden diseminarse a distancia. Se llaman también carcinomas intraepiteliales o intramucosos y actualmente se ha acordado definirlos como displasia de alto grado o grave. Estos pólipos tras ser extirpados por completo mediante polipectomía endoscópica, no requieren más tratamiento [3,87].

Ahora bien, si un pólipo extirpado por vía endoscópica presenta un foco de adenocarcinoma que infiltra hasta la muscularis mucosa, ya es un carcinoma invasor y por tanto con riesgo de dar lugar a metástasis. La estadificación no es pues correcta con esta técnica y es probable que haya que realizar una resección oncológica del colon donde asentaba el pólipo. Debido a ello, el endoscopista, tras realizar una polipectomía sospechosa de albergar un carcinoma, debe tatuar con tinta china la cicatriz de la misma con el fin de localizar después el cirujano la zona que hay que resecar [3].

Los pólipos pueden ser sésiles o pediculados. Los pediculados tienen tallos con longitudes mayores que su diámetro. Los sésiles no tienen tallo. El tallo está compuesto por mucosa normal, muscularis mucosa y un área central de tejido submucoso. La unión entre el tallo y la cabeza es un punto habitual de transición de epitelio normal a adenomatoso y se denomina cuello. Los linfáticos acompañan a la submucosa por el tallo hasta la cabeza. Haggitt estadió los pólipos en función del grado de invasión del cáncer que asienta en los mismos, siendo este el factor pronóstico más importante de los carcinomas que aparecen sobre pólipos adenomatosos. Estableció 5 niveles:

Nivel 0. Invasión de la mucosa por encima de la muscularis mucosa. Es el carcinoma in situ.

Nivel 1. Invasión de la muscularis mucosa, pero limitado a la cabeza del pólipo.

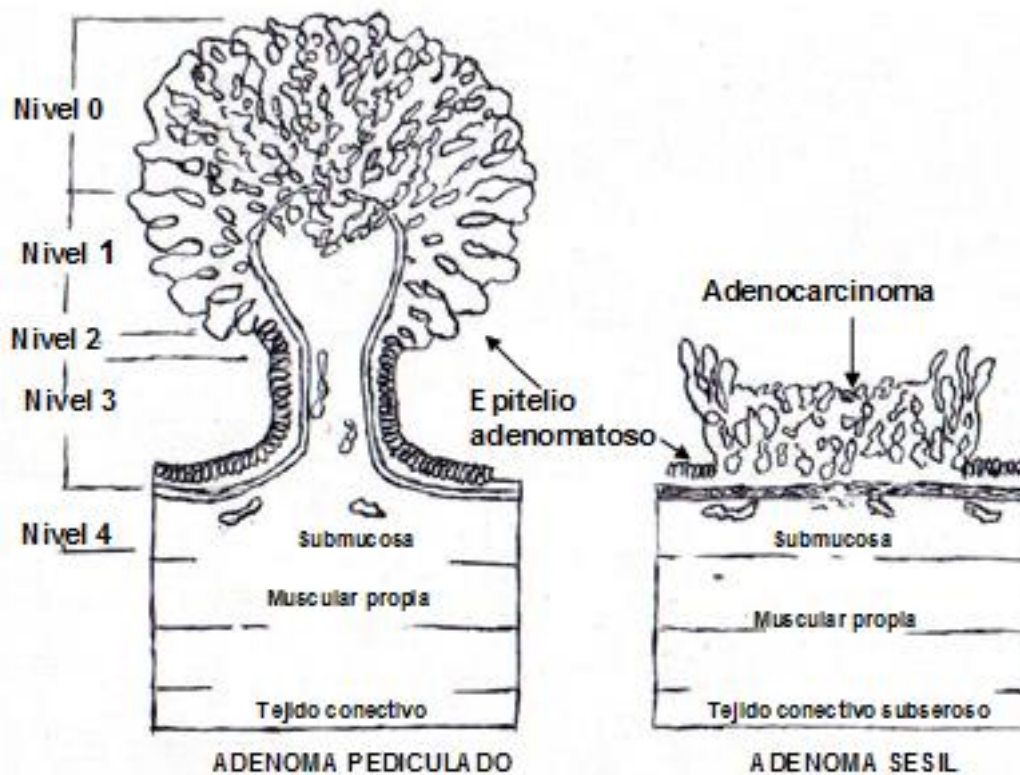
Nivel 2. Invasión de la submucosa del cuello del pólipo.

Nivel 3. Invasión de la submucosa en cualquier parte del tallo o raíz del cuello.

Nivel 4. Invasión de la submucosa por debajo del tallo, pero sin infiltrar la capa muscular propia [122].

En el nivel 4 también se incluyen todos los pólipos sésiles con invasión submucosa (Fig. 26).

Figura 26. Representación esquemática de la clasificación de Haggitt.



Todos los pólipos nivel 0, 1, 2 y 3 de la clasificación de Haggitt que se han extirpado totalmente mediante polipectomía endoscópica con márgenes libres de tumor no requieren tratamiento adicional. El riesgo de cáncer residual en la pared del intestino o en los ganglios linfáticos regionales de las lesiones de los niveles 1, 2 y 3 es menor del 1%. Para las lesiones de nivel 4 varía entre el 4 y el 12%.

Los de nivel 4 precisan resección quirúrgica oncológica, salvo en pacientes con alto riesgo quirúrgico, ya que en algunos casos puede ser superior al riesgo de un tumor residual en la pared o en los ganglios linfáticos regionales [3].

El riesgo de recidiva local y de metástasis es muy bajo si el carcinoma es invasor precoz, y aumenta considerablemente si el carcinoma es invasor de la pared colorrectal.

Son pacientes con alto riesgo de enfermedad residual, aquellos carcinomas que asientan sobre adenomas (excluyendo el nivel 0) con: 1-Carcinoma cercano a la base de resección (a menos de 2 mm.), o en el mismo borde quirúrgico, o más de nivel 3. 2-Carcinoma en vasos linfáticos o venas. 3-Carcinoma pobremente diferenciado. 4-Carcinoma en pólipo sésil (nivel 4 de Haggitt). 5-Cualquier caso de escisión endoscópica incompleta [123].

En estas situaciones se recomienda resección colónica o rectal con criterios oncológicos, o bien seguimiento endoscópico estrecho con biopsias periódicas, según decisión individualizada, especialmente si la resección exige una amputación abdominoperineal [123]. Dicha decisión estará condicionada por la edad del paciente, patología concomitante etc.

El tratamiento fundamental de los CCR es quirúrgico y va a depender principalmente de la localización y del estadio en que se encuentran.

Los tumores localizados en el colon derecho (ciego, colon ascendente y flexura hepática del colon transverso), se tratan mediante hemicolectomía derecha junto con su meso, tras seccionar entre ligaduras los vasos ileocólicos, cólicos derechos y rama derecha de los cólicos medios cerca de su origen arterial en la mesentérica superior y de su desembocadura venosa en la vena del mismo nombre. La reconstrucción intestinal se lleva a cabo mediante anastomosis ileocólica, que puede ser, latero-lateral, termino-lateral o termino-terminal.

Se puede realizar manual o con aparatos de sutura mecánica siendo los resultados muy similares.

Los localizados en el colon transverso se tratan mediante hemicolectomía derecha ampliada siguiendo los mismos principios oncológicos, debiendo seccionar entre ligaduras los vasos cólicos medios muy cerca de su origen.

Los tumores localizados en el ángulo esplénico del colon, hoy en día se tratan mediante una colectomía que incluye todo el colon derecho, el colon transverso y el colon descendente, con ligadura proximal de los vasos anteriormente citados y de los cólicos izquierdos, estos últimos ramas de los mesentéricos inferiores. También cabe la opción de una hemicolectomía izquierda extendida y anastomosis a recto. Sin embargo, la opción primera es la que ha ganado más adeptos en la actualidad ya que preserva por lo general una mejor vascularización [108,124].

Los tumores localizados en el colon izquierdo (colon descendente y colon sigmoideo) se tratan mediante hemicolectomía izquierda, colectomía segmentaria o sigmoidectomía, seccionando entre ligaduras los vasos mesentéricos inferiores proximalmente, en su origen, o en un punto más distal, respetando los cólicos izquierdos cuando la localización es en sigma. La ligadura y sección de los vasos mesentéricos inferiores no compromete la irrigación sanguínea de la parte superior del recto, ya que esta puede ser proporcionada de manera eficaz por medio de los vasos hemorroidales medios. Las anastomosis tras la exéresis del colon izquierdo suelen ser termino-terminales, pudiéndose realizar también manualmente o mediante suturas mecánicas. [124,125].

En un 10% hay adherencias a las estructuras adyacentes, las cuales deben resecarse en bloque, si es posible, junto con el tumor, a pesar de que más de un 40% son inflamatorias.

Cuando existen tumores sincrónicos, en función de la localización, de la edad y de la historia familiar, se realizarán colectomías segmentarias ampliadas, colectomías segmentarias dobles o colectomías subtotalet.

Los pacientes con colitis ulcerosa que han desarrollado CCR se tratan mediante coloproctomía, total con ileostomía terminal, o coloproctomía con reservorio ileal y anastomosis ileoanal [3].

El tratamiento de los cánceres de recto va a depender del estadio clínico y de su localización, según sea en el tercio superior, medio o inferior. En los tumores T3 o T4 N0, o cualquier TN1, sin evidencia de metástasis a distancia y situados extraperitonealmente (según el estadiaje preoperatorio realizado con ecoendoscopia, TAC y RM), se aplica un tratamiento neoadyuvante de radioterapia y quimioterapia previo a la intervención quirúrgica. Numerosos trabajos demuestran que dicho tratamiento reduce el tamaño tumoral, puede conseguir una infraestadificación ganglionar, logra una respuesta completa patológica del tumor hasta en un 30% de los casos, puede aumentar las tasas de cirugía conservadora de esfínteres y disminuye de manera significativa el porcentaje de recidivas locorregionales. La radioterapia habitualmente se realiza a la dosis de 180 cGy/día, cinco días consecutivos a la semana durante cinco semanas, con lo que la dosis total de radiación son 4500 cGy. La intervención quirúrgica se lleva a cabo entre la 4ª y 6ª semana después de la finalización de la misma. La quimioterapia se lleva a cabo durante los días que se administra la radioterapia, administrando 5-FU en perfusión continua o capecitabina por vía oral. [87,126,127]. En ocasiones, aunque cada vez menos usado por su mayor toxicidad, se administra 5-FU con ácido folínico, durante la 1ª y 5ª semana concomitante con la radioterapia. El tratamiento neoadyuvante disminuye a la mitad las tasas de recidiva local en los cánceres de recto bajos. La radioterapia es más efectiva en el período preoperatorio [109].

En los tumores T1, es decir, confinados a la pared rectal, que no sobrepasan la submucosa y sin evidencia de infiltración ganglionar, se puede llevar a cabo una resección transanal, siempre y cuando su diámetro sea inferior a 3 cm., sean móviles al tacto rectal, bien diferenciados y no ulcerados. La línea de resección debe marcarse en la pared rectal alrededor del tumor, dejando un margen de mucosa sana de 1 cm. por fuera de los bordes del mismo, debiendo abarcar en profundidad todas las capas de la pared rectal y parte del mesorrecto. Esto se lleva a cabo con una buena exposición del recto mediante un separador anal, pudiéndose resecar los tumores situados hasta una distancia de 7 u 8 cm. del margen del ano

[128]. También se puede realizar el procedimiento TEM, que permite extirpar tumoraciones localizadas a todos los niveles del recto, incluso las situadas hasta 20 cm. del margen anal. Para ello se utiliza un procedimiento endoscópico que consiste en un rectoscopio de 4 cm. de diámetro y de 12 o 20 cm. de longitud. El rectoscopio se fija a la mesa de quirófano mediante un brazo metálico multiarticulado con un mando para su manipulación. La parte proximal del rectoscopio incorpora una tapa estanca con 4 canales de trabajo. Por uno de estos canales se coloca el sistema de visión. Por los 3 canales de trabajo restantes se introducen los diferentes instrumentos especialmente diseñados para esta técnica. Es preciso insuflar CO₂ para crear un neumorrecto y así poder llevar a cabo la resección tumoral. Se puede utilizar bisturí monopolar o bisturí ultrasónico al objeto de minimizar las pérdidas hemáticas [129].

Hay que tener en cuenta, que este tipo de tumores estadiados previamente mediante ecoendoscopia rectal, tienen ganglios invadidos en el mesorrecto en aproximadamente un 13% de los casos y, por otra parte, la fiabilidad de la ecoendoscopias rectal para detectar adenopatías metastásicas es del 75%, siendo esta prueba más adecuada para determinar el grado de profundidad o invasión del tumor en la pared rectal y tejidos circundantes. Es por ello que aún resecaando el tumor totalmente, con los criterios antes expuestos, el índice de recidivas se sitúa entre un 5 y un 11% [128].

El resto de las tumoraciones rectales, es decir T1 N1, T2, T3 y T4, se tratan mediante abordaje por vía abdominal, realizando resección anterior de rectosigma con anastomosis colorrectal o coloanal, o bien mediante abordaje por vía abdominal y perineal, llevando a cabo lo que se conoce como amputación abdominoperineal, la cual evidentemente conlleva una colostomía terminal definitiva [3,128].

Para llevar a cabo la resección anterior del recto hay que realizar movilización del ángulo esplénico del colon, ligadura alta de los vasos mesentéricos inferiores después de la salida de los cólicos izquierdos, identificación de los nervios hipogástricos para evitar lesionarlos, y resección del mesorrecto, que ha de ser total en los tumores del tercio medio e inferior y debe extenderse hasta 5 cm. por debajo del borde inferior del tumor en los tumores del tercio superior. Hay que efectuar la sección del recto 2 cm. por debajo del borde inferior del tumor, salvo en los indiferenciados que ha de hacerse a 5 cm., ya que en estos la extensión intramural distal es mayor. Hay que extirpar el recto junto con el colon sigmoide, pues esta parte del intestino no es adecuada para realizar una anastomosis. Ello es debido a un mayor grosor de la capa muscular del mismo, por lo que su capacidad contráctil puede tener consecuencias negativas en la función defecatoria del paciente al que se le ha extirpado el recto. Por otra parte, la menor vascularización, la presencia de divertículos y la posibilidad de

que el sigma pueda haber estado en el campo de radiación, si el paciente ha recibido radioterapia preoperatoria, son factores a tener en cuenta, dado que la probabilidad de un fallo de sutura es mayor en una anastomosis con dichas características [3,128].

La amputación abdominoperineal se lleva cabo en aquellos tumores cuya resección con los márgenes de seguridad anteriormente expuestos, implique la exéresis de los músculos elevadores o esfínteres anales. A veces se tiene que realizar por problemas técnicos, sobre todo en pacientes varones con pelvis estrechas y tumores de gran tamaño. En los pacientes con tumores rectales de localización baja e incontinencia fecal previa a la sintomatología tumoral, también está indicada. En estos casos, si se puede seccionar el recto por debajo del borde inferior del tumor con un margen de seguridad aceptable oncológicamente, se puede grapar el extremo distal rectal y practicar una colostomía terminal (operación de Hartmann) [128].

Los tumores adheridos a los órganos vecinos (útero, vagina, anexos, vesículas seminales, próstata etc.) deben resecarse en bloque junto con el tumor.

La mortalidad operatoria oscila entre el 2,3 y el 3,2 % y la morbilidad entre el 30 y el 75%. Casi la mitad de los pacientes desarrollan complicaciones urinarias y un porcentaje aún mayor trastornos sexuales. En las anastomosis colorrectales bajas o coloanales es muy frecuente la urgencia defecatoria, el tenesmo rectal y la incontinencia fecal. Debido a ello, en estas anastomosis se utilizan con más frecuencia los dispositivos de sutura mecánica ya que hacen más sencillo la confección de las mismas, solándose realizar un pequeño reservorio colónico en J de unos 5 cm para mejorar la función defecatoria, y una ileostomía lateral temporal de derivación como protección de la anastomosis, que se cerrará en un segundo tiempo unas semanas o meses después [3].

Cuando no puede llevarse a cabo la exéresis oncológica de un CCR, se realiza cirugía paliativa de resección siempre que sea posible, con anastomosis o colostomía (operación de Hartmann). Si no es posible la resección y el tumor produce estenosis u obstrucción, a veces se puede llevar a cabo un bypass ileocólico o colocólico latero-lateral y si no una colostomía de descarga.

Cuando un CCR se presenta en forma de obstrucción o perforación el pronóstico empeora y el manejo terapéutico difiere con respecto al citado anteriormente.

El CCR es responsable del 60 al 90 % de todos los casos de obstrucción aguda del colon.

La hemorragia masiva es una complicación rara del CCR [3].

Ante la sospecha de obstrucción o perforación, la primera técnica diagnóstica será una radiografía simple de abdomen en decúbito y bipedestación. En caso de obstrucción nos aportará signos de distensión de colon, y también de intestino delgado si la válvula ileocecal es incompetente. En caso de perforación se objetivará neumoperitoneo o neumoretroperitoneo. La presencia de gas intramural indica isquemia avanzada [3].

El TAC abdominal es más concluyente y aporta más datos, ya que nos puede filiar la etiología, que en caso de ser tumoral también permite hacer una evaluación sobre el grado de extensión. Hoy en día, en nuestro centro hospitalario esta técnica ha suplantado al estudio radiológico mediante enema opaco con contraste hidrosoluble, a pesar de que este también confirma la existencia de obstrucción así como su localización y grado de la misma.

Cuando existe obstrucción intestinal completa y la válvula ileocecal es competente, dado que la distensión del ciego puede provocar una perforación inminente, se llevará a cabo una laparotomía urgente.

En los tumores localizados en ciego, colon ascendente y transversal se practicará hemicolectomía derecha, que será ampliada en los de transversal y ángulo esplénico, y si no existe una alteración severa del estado general se podrá llevar a cabo una anastomosis ileocólica [3,106].

En los tumores localizados en colon izquierdo existen varias opciones quirúrgicas, que dependerán, del estado general del paciente, de la localización y extensión del tumor, de la historia familiar de cáncer colorrectal, del estado del colon obstruido y de la experiencia del cirujano.

A veces, es posible diferir la cirugía tras la resolución del proceso obstructivo, mediante la colocación de una endoprótesis bajo control endoscópico o radiológico. Si se consigue colocar, se puede diferir la intervención y realizarla de forma programada previa preparación intestinal. Las prótesis disminuyen la mortalidad, el número de estomas y el número de infecciones postquirúrgicas. Las dos indicaciones principales de estas prótesis son: la descompresión cólica como paso previo a la cirugía electiva, y las neoplasias estenosantes irresecables [109].

También se puede practicar resección segmentaria y anastomosis primaria previo lavado intraoperatorio del colon. Una forma de llevarlo a cabo es introduciendo solución salina isotónica a través de una sonda de Foley que se sitúa en el ciego a través de la base del apéndice, recogiendo el material fecal a través de un tubo corrugado que se ha colocado, tomando las debidas precauciones para evitar la contaminación, en el segmento de colon izquierdo (preestenótico) que va a ser resecado. El extremo distal del tubo corrugado se

introduce en un recipiente o una bolsa de plástico. El lavado concluirá cuando el líquido que sale por dicho tubo sea claro.

Otra opción quirúrgica es la colectomía subtotal o total con anastomosis ileocólica o ileorrectal. La ventaja de esta técnica es que elimina el riesgo de dejar tumores sincrónicos en el colon.

Otra de las técnicas quirúrgicas, realizada en estos casos con bastante frecuencia, es la resección segmentaria del colon donde asienta el tumor, cerrando el cabo colónico o rectal distal y abocando el proximal al exterior como colostomía terminal (operación de Hartmann). Esta intervención elimina el riesgo de fuga anastomótica, pero requiere una segunda operación para restablecer el tránsito intestinal, lo cual aumenta la morbilidad. Un 30 % de los pacientes no se someten a una segunda intervención, quedando por lo tanto con una colostomía permanente. Si el muñón distal es largo se puede abocar al exterior como un estoma que se conoce con el nombre de fístula mucosa [3].

Cuando la obstrucción es rectal y no se pueda colocar una endoprótesis, se suele hacer colostomía de descarga de urgencia y posteriormente cirugía programada para realizar la exéresis del recto previa preparación intestinal.

Cuando existe perforación, se realiza intervención quirúrgica urgente, que consistirá en el aspirado del contenido purulento o fecaloideo de la cavidad abdominal, la resección del tumor junto con el intestino donde asienta la perforación, y el lavado de la cavidad abdominal con abundante cantidad de solución salina.

Si el tumor asienta en el colon derecho o transversal, se realizará un hemicolectomía derecha.

Si asienta en el colon descendente o sigma, se llevará a cabo una hemicolectomía izquierda o sigmoidectomía, y si se asocia a una perforación de ciego, se realizará una colectomía total o subtotal, todo ello con los mismos criterios oncológicos que los expuestos anteriormente.

Si hay estabilidad hemodinámica y existe escasa contaminación, se puede llevar a cabo una anastomosis, sobre todo si el tumor se encuentra en el colon derecho o transversal, o si hay que realizar una colectomía total o subtotal. También después de una colectomía izquierda segmentaria, tras realizar un lavado intraoperatorio del colon. Si existe una marcada peritonitis generalizada o fecaloidea, inestabilidad hemodinámica y alto riesgo quirúrgico, la opción más prudente será la operación de Hartmann, o tras la resección colónica, confeccionar una colostomía terminal con el cabo proximal y una fístula mucosa con el cabo distal, si este es lo suficientemente largo como para exteriorizarlo [3].

Desde que en 1990 se iniciara el abordaje de la cirugía de colon por vía laparoscópica, cada vez en más en los Servicios de Cirugía se realiza el tratamiento quirúrgico de los CCR por medio de esta técnica. En un estudio comparativo realizado sobre pacientes operados de cáncer de colon entre los años 1990 y 2002 mediante cirugía abierta y cirugía laparoscópica, tras analizar 11 artículos seleccionados de la literatura médica, se obtuvieron las siguientes conclusiones: 1-La estancia hospitalaria fue mayor en la cirugía abierta que en la cirugía laparoscópica (10,1 días frente a 6,5). 2-La morbilidad fue menor en la cirugía abierta que en la cirugía laparoscópica (19,5% frente a 26,9%). 3-La mortalidad fue similar 1,6% y 1,7%. 4-La supervivencia actuarial global y la libre de enfermedad fue del 74,3 y 75,6% para la resección abierta y del 87,0 y 89,5% para la resección laparoscópica. Se ve como la supervivencia fue mayor para la vía laparoscópica, sin embargo, el tiempo de seguimiento de estas series es menor respecto de las colectomías por vía abierta. Como se puede observar, los resultados a corto y medio plazo con resección laparoscópica y resección abierta son similares [130]. Otro estudio multiinstitucional en el que se recogieron datos sobre 872 pacientes con adenocarcinomas de colon que se intervinieron aleatoriamente por cirugía asistida por laparoscopia y cirugía abierta, mostró a los tres años tasas de recurrencia similares (16% y 18% respectivamente) [131].

La terapia adyuvante tiene por objetivo aumentar la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión, tratando de eliminar la enfermedad residual micrometastásica. Se realiza terapia adyuvante en el estadio III tras la resección del tumor con fines curativos. Se estima que el beneficio absoluto sobre la supervivencia es del 7%.

En el estadio II la ASCO la recomienda en pacientes con tumores que reúnan alguna de las siguientes características: 1-Cuando alcanza la superficie serosa o el mesorrecto y se han contabilizado menos de 12 ganglios linfáticos en el espécimen quirúrgico. 2-Cuando invade órganos vecinos. 3-Cuando se complica con perforación u obstrucción. 4-Cuando el CEA preoperatorio es elevado. 5-Cuando reúne ciertos criterios histológicos, como pobremente diferenciado o indiferenciado, aneuploidía celular, coloide o mucinoso, células en anillo de sello e infiltración o embolización linfática, vascular y perineural [109]. No está indicada la quimioterapia basada en fluoropirimidinas en el CCR estadio II con inestabilidad de microsátélites.

Los regímenes o combinaciones de fármacos empleados con más frecuencia en la terapia adyuvante son: FOLFOX (5-Fluouracilo y oxaliplatino), 5-Fluouracilo con ácido folínico, capecitabina en monoterapia, y combinaciones de capecitabina y oxaliplatino. La supervivencia global a los 6 años para pacientes con cáncer de colon en estadio III que

recibieron FOLFOX fue de 72,9%, y para los pacientes que recibieron 5-Fluouracilo con ácido folínico de 68,9%. En un estudio europeo multicéntrico, se comparó la capecitabina con el régimen de 5-Fluouracilo y ácido folínico en dosis bajas para pacientes de cáncer de colon en estadio III. El estudio demostró, que la supervivencia sin enfermedad a los 3 años es equivalente para los pacientes que reciben capecitabina o 5-Fluouracilo y ácido folínico [132].

En los últimos 5 a 10 años se ha producido un avance sin precedentes en el CCR metastásico. La duración media de supervivencia se ha duplicado con los nuevos fármacos antitumorales. La mayoría de los pacientes con CCR metastásico no se pueden curar y la intención del tratamiento es paliativa. Sin embargo, un subgrupo de pacientes con metástasis limitadas en hígado y pulmón pueden someterse a resección de las metástasis con intención curativa. La quimioterapia puede aumentar el número de pacientes con metástasis que son elegibles para la resección [133].

Aunque a largo plazo el pronóstico de los CCR en estadio IV con metástasis no resecables es muy pobre, la quimioterapia hoy en día puede aliviar los síntomas, mejorar la calidad de vida y prolongar la supervivencia.

Los fármacos citostáticos que disponemos actualmente para el tratamiento de los pacientes en este estadio son: 5-FU, capecitabina, irinotecán y oxaliplatino.

Aparte, disponemos de anticuerpos monoclonales que van a actuar frente a dianas moleculares específicas. De estos destacamos el bevacizumab, cetuximab y panitumumab.

El bevacizumab es un fármaco antiangiogénico cuyo objetivo es detener el proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos, lo que hace que lleguen menos nutrientes al tumor evitando así su desarrollo y expansión.

El cetuximab y el panitumumab son también fármacos dirigidos que inhiben o bloquean los receptores del factor de crecimiento epidérmico, siendo eficaces para reducir el tamaño o estabilizar el crecimiento del tumor.

La combinación de irinotecán u oxaliplatino con 5-FU en infusión continua con uno de los anticuerpos monoclonales citados anteriormente, constituye la mejor oferta terapéutica en primera línea para la mayoría de los pacientes. La capecitabina es una opción al 5-FU en combinación con oxaliplatino. El cetuximab y el panitumumab solo son eficaces en pacientes con genes RAS (K-ras y N-Ras) nativos. El estado de los genes RAS no afecta a la eficacia de bevacizumab [134].

En resumen, la quimioterapia se administra: 1-En tumores en estadio IV. 2-En tumores en estadio III como tratamiento adyuvante perioperatorio tras la resección quirúrgica.

3- Como tratamiento neoadyuvante (“de conversión”), fundamentalmente en tumores de recto T3 o T4 N0, o cualquier TN1, al objeto de conseguir una educación tumoral suficiente para un rescate quirúrgico posterior.

La presentación de las metástasis puede ser: 1-Sincrónica, cuando el diagnóstico del tumor colorrectal y de las metástasis es simultáneo (en el estudio de extensión preoperatorio o un hallazgo de la cirugía) 2-Metacrónica, cuando el diagnóstico se realiza durante el seguimiento del paciente. Las metástasis más frecuentes son las hepáticas seguidas de las pulmonares.

Las hepáticas, son sincrónicas en un 10-20% de los casos, y las metacrónicas pueden llegar a presentarse entre un 40 y un 50% de los pacientes operados [135]. Dichas metástasis pueden ser subsidiarias de tratamiento quirúrgico, tratamiento de ablación con radiofrecuencia o criocirugía, o tratamiento mediante quimioterapia regional o sistémica.

El tratamiento quirúrgico va a depender del número de lesiones, de su ubicación, de ausencia de compromiso vascular importante, de una reserva hepática funcional suficiente, de ausencia de hepatopatía y de enfermedad extrahepática limitada o ausente [136].

El tratamiento quirúrgico es la resección hepática, la cual puede ser de tres tipos: 1- Hepatectomías y lobectomías, siguiendo las cisuras anatómicas. 2-Segmentectomías, extirpando uno o varios segmentos de la clasificación de Couinaud. 3-Resecciones hepáticas limitadas o atípicas, que son las que no siguen las líneas anatómicas. Es preferible el uso de resecciones anatómicas (hepatectomías, lobectomías o segmentectomías) a las resecciones atípicas, ya que el porcentaje de márgenes quirúrgicos afectados es menor en las resecciones anatómicas (4% frente a 15%). Las resecciones atípicas o limitadas son apropiadas en lesiones menores de 3 cm., superficiales o palpables, y situadas en los segmentos más accesibles (II, III, IV, V y VI) [137].

Cuando se precisa una hepatectomía amplia de necesidad y el remanente hepático se considera insuficiente, se puede llevar a cabo una alcoholización de la porta homolateral al tumor en el mismo acto quirúrgico, con el fin de inducir una hipertrofia compensadora en el futuro remanente, realizándose la resección hepática a los 30 días [135].

No es recomendable realizar una resección hepática cuando: 1-Se requiera una hepatectomía mayor de dos segmentos. 2-No se pueda hacer por la misma incisión. 3-Se trate de una resección anterior de recto baja o coloanal. 4-No se disponga de una evaluación preoperatoria completa del hígado. 5-No haya ecografía intraoperatoria disponible [137].

La supervivencia media tras la resección de las metástasis hepáticas es de 28 a 40 meses, con una supervivencia media a los 5 años del 25 al 37%. Por ello, muchos autores

consideran que la resección quirúrgica es el tratamiento de elección de las metástasis hepáticas. Sin embargo, menos del 25% de todos los pacientes con metástasis hepáticas de CCR son candidatos a la resección quirúrgica curativa [138].

Son factores de muy mal pronóstico los siguientes: 1-La existencia de metástasis múltiples. 2-Márgenes de resección positivos. 3-Metástasis ganglionares en la pieza de colectomía inicial. 4-Intervalo entre la colectomía y la aparición de las metástasis inferior a 12 meses. 5-Metástasis mayor de 5 cm. de diámetro. 6-Presencia de enfermedad extrahepática. 7-CEA superior a 200 ng/ml. [137,138].

La radiofrecuencia es otra forma de tratamiento de las metástasis hepáticas. Consiste en una corriente eléctrica de alta frecuencia transmitida mediante un electrodo que provoca calor por la resistencia eléctrica del tejido, produciendo necrosis del tejido tumoral por dicho calor. Se puede aplicar en el acto operatorio o por vía percutánea. Los resultados son peores que los obtenidos por la resección quirúrgica [139].

Las metástasis pulmonares, cuando son aisladas, se presentan en el 2-4% de los pacientes con CCR. En casos seleccionados, en que el cáncer afecta exclusivamente al pulmón y las lesiones son potencialmente reseccables, puede llevarse a cabo la exéresis quirúrgica. Esta puede realizarse mediante resecciones en cuña, enucleación o resecciones regladas, dejando un margen de parénquima sano de al menos 1cm. La mortalidad operatoria es inferior al 1%, pero la morbilidad es del 10-12%. La supervivencia a los 5 años oscila entre el 13 y el 44% [138].

La RLR es aquella que tiene lugar en un campo operatorio previo después de una resección supuestamente curativa. El campo quirúrgico incluye: 1-El lecho tumoral. 2- La anastomosis intestinal. 3-Los ganglios mesentéricos. 4-Trayectos de drenaje. 5- Cicatrices quirúrgicas. Son más frecuentes en pacientes con cáncer de recto que de colon [138]. Trabajos recientes citan una incidencia, tras resección curativa de cáncer de recto, que oscila entre el 2 y el 30%. Está comprobado que realizando una exéresis total del mesorrecto en los tumores del tercio medio y distal, y reseccando al menos 5 cm. de mesorrecto por debajo del tumor en los del tercio proximal, unido al tratamiento neoadyuvante, las RLR se sitúan alrededor del 5% y de manera excepcional superan el 10%. Junto a la RLR se producen metástasis a distancia entre un 50-75% de los casos [140].

Muchas veces se diagnostican mediante las pruebas realizadas en el seguimiento. Otras veces por la sintomatología, que va a depender de la localización del tumor inicial, tipo de intervención, localización de la recidiva y de los órganos o tejidos infiltrados por el tumor (obstrucción intestinal, dolor abdominal o pélvico, sangre en heces, síntomas urinarios,

tenesmo, uropatía, obstructiva, trombosis venosa profunda etc.). La rectoscopia o colonoscopia permite diagnosticar las recidivas anastomóticas. La ecografía endorrectal o vaginal puede ayudar a confirmar el diagnóstico. Son métodos para diagnosticar y evaluar la resecabilidad, el TAC y la RM. El PET y la gammagrafía radioinmunodirigida son útiles para confirmar el diagnóstico y descartar la existencia de metástasis a distancia. En el 25-50% de los casos la enfermedad está limitada al campo operatorio [138].

El tratamiento de las RLR es quirúrgico siempre que sea posible, realizándose resección de la recidiva, intervención que variará en función del lugar en que se ha producido. En recidivas de anastomosis rectales, si son detectadas tempranamente y no están próximas al ano, puede ser factible una nueva resección anterior con anastomosis y conservación de esfínteres, aunque casi siempre hay que llevar a cabo una amputación abdominoperineal. A veces se requieren resecciones en bloque de órganos o tejidos vecinos que están infiltrados por el tumor, como pueden ser útero, vagina, vejiga urinaria, uréter, intestino delgado etc. Las cifras de resecabilidad oscilan entre el 0 y el 50% [138,140]. Dicha resecabilidad dependerá además del grado de extensión del tumor, de la experiencia de los diferentes grupos quirúrgicos.

Cuando no es posible el tratamiento quirúrgico hay que recurrir a tratamientos paliativos, como radioterapia, quimioterapia, electrocoagulación, crioterapia, inmunoterapia etc. El más utilizado es la radioterapia con la finalidad de reducir la masa tumoral y controlar el dolor. Su uso está condicionado por la radioterapia previa, aunque ya se han publicado resultados eficaces con la rerradiación [140].

3-9 Prevención primaria.

Actividad física regular. El ejercicio físico regular reduce el riesgo de CCR alrededor de un 40%, independientemente del índice de masa corporal. El nivel de actividad, intensidad, frecuencia y duración del ejercicio físico, así como la actividad mantenida en el tiempo, parecen estar asociados a una mayor reducción del riesgo [141].

Evitar la obesidad.

Moderar el consumo de carnes rojas o cocinadas en contacto con el fuego.

Se recomendó una dieta con alto contenido en fibra, rica en vegetales y frutas. Sin embargo, estudios prospectivos han demostrado poco beneficio protector como para aumentar el consumo de frutas y verduras más allá de los niveles asociados con el consumo de una dieta equilibrada razonable.

Evitar el consumo excesivo de alcohol y el consumo de tabaco.

Ingesta de suplementos de calcio. Una dieta rica en leche y derivados reduce el riesgo de CCR.

Todas estas recomendaciones guardan relación con los estudios epidemiológicos descritos anteriormente.

El uso de aspirina reduce el riesgo de pólipos adenomatosos en pacientes operados de CCR o sometidos a polipectomías endoscópicas, y aunque es posible que pueda contribuir a reducir el riesgo del CCR, la evidencia actual no apoya el uso de la misma como forma de prevención primaria [3]. Un estudio prospectivo y randomizado realizado en los Estados Unidos sobre 22.071 médicos de edades comprendidas entre 40 y 84 años, a los que se le administró diariamente durante 5 años 325 mg. de aspirina, no ha demostrado una reducción en la incidencia del CCR [142].

Aunque el sulindac y el celecoxib causan en pacientes con PAF reducción significativa del tamaño y número de adenomas, es de forma transitoria, ya que la interrupción del tratamiento comporta la reaparición de los mismos. Tampoco anulan el riesgo de transformación neoplásica. [141]. Los efectos adversos de estos medicamentos (a nivel gastrointestinal y cardiovascular) superan los beneficios obtenidos, por lo que no está justificada en el momento actual la quimioprevención del CCR [87].

3-10 Prevención secundaria.

Para ello hay que establecer lo que se conoce como cribado del cáncer colorrectal, que consiste en aplicar en los grupos de riesgo y en el resto de la población a partir de los 50 años, un test o chequeo sencillo, de fácil aplicación y económico, es decir, con buena relación coste/efectividad, que permita detectar la sospecha de un tumor colorrectal. En caso de positividad, se complementa con otras pruebas más precisas, que confirmarán o descartarán el diagnóstico sospechado.

Las técnicas de cribado más utilizadas hasta la fecha son el tacto rectal y la detección de SOH.

El tacto rectal es una exploración que permite diagnosticar los tumores situados en el tercio inferior y medio del recto, es decir, los que aparecen a una distancia del ano comprendida entre los 0 y los 7-10 cm., permitiendo así diagnosticar un 10 % de los CCR y un 3% de pólipos [143].

Para la detección de SOH una de las técnicas más utilizada es el test Hemoccult. Se presenta en un sobre que contiene tres tarjetas para la recogida de las muestras de heces. La prueba consiste en tomar dos muestras de heces por tarjeta, repitiendo el procedimiento

durante tres deposiciones sucesivas (tres días diferentes). La toma de la muestra se debe realizar en un lugar limpio y seco, sin entrar en contacto con el agua del aseo. Para ello se puede usar en la recogida de heces un plato de cartón o un orinal. Con ayuda de una pequeña espátula, se aplica una pequeña muestra del tamaño de un grano de arroz sobre una pequeña ventana de la tarjeta que contiene papel impregnado en resina de guayaco. Con otra espátula, se aplica una segunda muestra tomada de otro lugar de las heces sobre otra pequeña ventana de la tarjeta también impregnada en resina de guayaco. Se introduce la tarjeta en un sobre y se envía al laboratorio. Al aplicar una solución de peróxido de hidrogeno sobre las ventanas de la tarjeta en las que se depositaron las muestras de heces, si se observa una coloración azul en una ventana al menos, el test es positivo. Esto es así porque la oxidación fenólica del guayaco en presencia de sangre da lugar a esta coloración. Dado que no es específico para hemoglobina humana, la ingesta de algunos alimentos que contienen sangre animal puede dar lugar a falsos positivos. Puede haber también falsos negativos cuando no existe sangrado o este es intermitente o muy pequeño (inferior a 300 µg. de Hb./g. de heces). No obstante, es un test sencillo, fácil de realizar, seguro, económico y que puede detectar CCR asintomáticos. [143,144].

Cuatro ensayos clínicos aleatorizados han demostrado que el cribado con el test de guayaco (SOH-Q) anual o bienal reduce globalmente la mortalidad por CCR en un 16% y la incidencia en un 20% y un 17%, respectivamente. [144].

Actualmente se utiliza el test de SOH inmunológico que detecta específicamente hemoglobina humana. El análisis automatizado evita la subjetividad de la lectura de los test cualitativos y permite el estudio de grandes grupos de población en poco tiempo, lo que los hace ideales para el cribado de base poblacional [144]. Es una prueba sencilla, barata, que no requiere ninguna preparación, ni dieta previa, con una especificidad más alta que el hemocult.

Los falsos resultados positivos, que pueden ser debidos a sangrado de las encías u otras pequeñas lesiones del tubo digestivo, conllevan la realización de una colonoscopia.

Los programas de detección precoz deben iniciarse a los 50 años en los individuos de bajo riesgo, recomendándose la determinación anual de SOH, combinada con sigmoidoscopia flexible cada 5 años, o la realización de una colonoscopia cada 10 años. En caso de positividad del test de SOH, debe realizarse colonoscopia completa [3].

A los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, debe realizarse colonoscopia anual a partir de los 8 años del comienzo de la enfermedad si tienen pancolitis, y a partir de los 15 años, si tienen afectación del colon izquierdo [3].

Según el Colegio Americano de Gastroenterología si a un familiar de primer grado se le diagnosticó a la edad de 60 años o más un CCR o un adenoma avanzado (≥ 1 cm. o displasia de alto grado, o elementos vellosos), se recomienda una colonoscopia cada 10 años a partir de los 50 años. Si un solo pariente en primer grado fue diagnosticado antes de los 60 años de CCR o adenoma avanzado, o si el diagnóstico fue realizado en 2 o más familiares de primer grado a cualquier edad, el cribado con colonoscopia se recomienda a la edad de 40 años o a la edad correspondiente a 10 años menos en que fue diagnosticado el paciente más joven, debiéndose repetir cada 5 años [3,145].

En los familiares de pacientes diagnosticados de PAF se debe realizar un estudio genético si es posible, y una sigmoidoscopia flexible (o colonoscopia completa ante el hallazgo de un pólipo) anual a partir de los 12 años hasta por lo menos los 40 años. Como a partir de esa edad el riesgo disminuye, se puede realizar el seguimiento con menor frecuencia [3,76].

A los familiares de pacientes con CCHNAP se les hará un estudio de inestabilidad de microsátélites y si se confirma dicha inestabilidad se completará con otros test genéticos para detectar mutaciones. También de realizarse una colonoscopia anual o bianual, comenzando a los 25 años o 10 años antes de la edad en que se diagnosticó el individuo más joven de la familia [3,76,146].

3-11 Factores pronósticos.

Son los que van a determinar en gran medida la supervivencia de los pacientes afectados de esta neoplasia.

Los más importantes son los que se refieren a la extensión del tumor. Está viene dada por los datos que aportan las pruebas diagnósticas realizadas, fundamentalmente colonoscopia, TAC tóraco-abdominal, RM y ecoendoscopia rectal (estas dos últimas exploraciones para los tumores localizados en el recto), así como también por los datos que nos aporta el patólogo tras el estudio histológico de la pieza extirpada.

Para establecer un estadiaje correcto es de gran interés la calidad del espécimen quirúrgico. Este es adecuado cuando se lleva a cabo una cirugía exéretica en bloque con criterios oncológicos, lo cual conlleva la extirpación de la porción de intestino donde está ubicado el tumor, los tejidos o vísceras vecinas sospechosas de estar infiltradas por el proceso neoplásico, y la ligadura en su origen de los pedículos vasculares para extirpar el meso con los ganglios linfáticos. Esto depende en su totalidad del cirujano.

La estadificación intraoperatoria exige al cirujano del uso correcto de los términos cirugía “curativa” o “paliativa” [103].

También es de gran valor el procesado de la pieza, el cual va a depender del anatomopatólogo, que será quien aísle el número de ganglios, así como su distribución a lo largo de los vasos principales. Para una estadificación adecuada se deberán detectar al menos 12 ganglios, así lo recomendó la AJCC. De un mal procesado puede resultar una infravaloración del estadiaje. El empleo de soluciones disolventes de la grasa ha resultado útil para incrementar el número de ganglios detectados [103,147].

El índice ganglionar, que es el cociente entre el número de ganglios afectos y el total de ganglios identificados, se usa como factor pronóstico ya que los índices bajos presentan mejores tasas de supervivencia. Algunos autores consideran el índice ganglionar como un factor pronóstico independiente [148].

Otros datos de suma importancia derivados del examen anatomopatológico son, la distancia del tumor a los bordes quirúrgicos, tanto distal como proximal y radial o circunferencial (este último fundamentalmente en el recto, debido a la disposición de su meso), así como el estudio histológico de los mismos, ya que nos permitirá saber si están infiltrados o no por el proceso neoplásico. La probabilidad de recurrencia local vendrá en parte determinada por estos factores. En la cirugía del cáncer de recto, cuando se realiza una exéresis total del mesorrecto de forma correcta, la presencia de células malignas en el margen circunferencial es signo de enfermedad avanzada, descendiendo la supervivencia en un 23% debido a la aparición de metástasis. Sin embargo, no aumenta la incidencia de recidivas locales ya que las mismas son por una cirugía radical inadecuada (exéresis incompleta del mesorrecto, borde distal o proximal afectos o a menos de 2 cm. del tumor). Cuando el tumor se extiende radialmente en el mesorrecto dejando un margen de tejido sano igual o inferior a 1 mm., la incidencia de recidiva local alcanza el 25%. La escisión total del mesorrecto consigue descender el porcentaje de recidivas locales a niveles de un 4-7% sin tratamiento adyuvante [103].

Tanto la obstrucción o perforación intestinal como formas de presentación clínica, son indicadores de pronóstico precario [149]. También aumentan la mortalidad y morbilidad perioperatoria [106].

La perforación tumoral aumenta 9 veces el riesgo de recidiva local [3]. La perforación del tumor mediante la manipulación quirúrgica en el transcurso de la resección, también se asocia a mayores tasas de recidiva y por tanto a una disminución de la supervivencia [87,128].

Uno de los factores pronósticos de mayor relevancia es el grado de diferenciación celular, y aunque los datos no son concluyentes, parece que tiene un valor pronóstico independiente. Existen varias clasificaciones pero están limitadas por la falta de uniformidad de los sistemas de graduación, la variabilidad de grado de diferenciación en las distintas partes del tumor y la variación entre los patólogos en la gradación de un mismo tumor [3]. Como hemos visto anteriormente en el apartado de Anatomía Patológica, se distinguen según la Unión Internacional contra el Cáncer cuatro grados: bien diferenciados, moderadamente diferenciados, pobremente diferenciados e indiferenciados. Los tumores bien diferenciados tienen mayores posibilidades de supervivencia y por tanto mejor pronóstico que los menos diferenciados. Los de peor pronóstico son los indiferenciados.

En algunos CCR se observan células que contienen abundante mucina en el citoplasma, lo que desplaza al núcleo y les da una morfología característica llamada en anillo de sello. Un CCR con componente mucinoso superior al 50% es catalogado como cáncer de células en anillo de sello, el cual conlleva un peor pronóstico [150]. Dicho componente debe ser intracelular, ya que si fuese extracelular se cataloga como cáncer mucinoso o coloide. Estos tumores se localizan con mayor frecuencia en el colon derecho, se presentan más habitualmente en pacientes menores de 50 años y en estadios más avanzados que los no mucinosos, pero no tienen diferente supervivencia. La mayoría de autores no han podido demostrar que el tipo histológico mucinoso sea un factor que influya de forma independiente en el pronóstico [96].

La infiltración venosa, linfática y perineural son otros factores histopatológicos que ensombrecen el pronóstico [151].

Ya hemos visto anteriormente como el antígeno carcinoembrionario (CEA) es un factor pronóstico fundamental y como juega un gran papel en el seguimiento postoperatorio para evaluar la existencia de recurrencia y/o metástasis. Una concentración sérica preoperatoria elevada se asocia con una alta tasa de recidiva tras la cirugía y especialmente con la presencia de metástasis a distancia. Hay una gran correlación entre el nivel sérico y el estadio tumoral. Se detectan concentraciones elevadas de CEA en el 4% de los pacientes en Estadio A, 25% de B, 44% de C y 70% de D. También, la frecuencia de alteración de CEA es mayor en tumores bien diferenciados, aunque hasta el 30% de los tumores poco diferenciados presentan CEA elevado. Tiene un impacto negativo en la supervivencia que es independiente del estadio tumoral. [152,153].

Dado el papel que tiene la genética en la génesis de estos tumores, se ha estudiado el papel pronóstico que tienen los oncogenes. Así, las pérdidas del gen P53 del cromosoma 17p

se asocian con la presencia de tumores en estadio D o con un elevado riesgo de desarrollar metástasis [154]. Diversos estudios han demostrado que la sobreexpresión del mismo se ha asociado con una menor respuesta a la quimioterapia con 5FU y ácido folínico y un alto grado de resistencia a la radiación, aumentando así la probabilidad de tumor residual en los ganglios linfáticos [3].

Las mutaciones del gen K-ras que se encuentran en el cromosoma 12p, se presentan en un 40% de los pacientes con estos tumores [155]. En los CCR en estadio D que presenten estas mutaciones, tienen buena respuesta al bevacizumab, pero no responden al tratamiento con cetuximab. Sin embargo, los pacientes con K-ras nativo (sin mutar) responden eficazmente a dicho tratamiento [134,156].

Los pacientes con inestabilidad de microsatélites, que se presenta en un 15% de los CCR esporádicos, tienen un mejor pronóstico, independientemente del estadio del tumor [157].

Otro factor que hay que tener en cuenta es la demora diagnóstica, que es el intervalo de tiempo que existe entre la aparición del primer síntoma y el diagnóstico endoscópico y anatomopatológico. La demora diagnóstica depende del tiempo que tarda el paciente en acudir a la consulta, del tiempo que tarda el médico en solicitar las pruebas diagnósticas y del tiempo transcurrido desde la petición de dichas pruebas hasta su realización. Es decir, depende del propio paciente, del médico y de la administración de los servicios sanitarios, que es quien establece las citas.

Sería lógico pensar que a mayor demora diagnóstica, mayor extensión tumoral y por tanto peor pronóstico. Sin embargo, la mayoría de las revisiones realizadas analizando este aspecto coinciden en que dicha demora no influye en el estadio tumoral, por tanto no es una variable significativa en la supervivencia y por tanto en el pronóstico de la enfermedad [158-161].

Por otro lado hay que tener en cuenta la demora terapéutica, que es el intervalo de tiempo transcurrido desde el diagnóstico hasta el comienzo del tratamiento. Depende del médico y de la administración sanitaria. Se recomienda que no sea superior a 4 semanas [162].

Otro factor que va a influir en el pronóstico es la experiencia del cirujano en este tipo de intervenciones, de ahí que se obtengan los mejores resultados en las unidades de coloproctología, por una formación más amplia y adecuada de sus miembros. Por otra parte, el número de operaciones colorrectales realizado por un cirujano no guarda relación con los resultados. Si en cambio guarda relación con el aprendizaje bajo supervisión de las técnicas que se ajustan a los estándares universalmente aceptables. El cirujano va a influir en los

resultados en términos de morbilidad, mortalidad, recidiva locorregional y probablemente sobre la supervivencia [128]. Se ha observado que existe una gran variabilidad en las tasas de curación y de recidiva local en distintos grupos de pacientes estudiados con tumores de características similares pero tratados por diferentes equipos quirúrgicos.

Vemos pues, como entre los factores pronósticos es muy importante el factor cirujano, considerado como una variable independiente.

Existe una fase previa a la aparición de la sintomatología que es de gran importancia de cara al pronóstico, ya que el diagnóstico en esta fase permite detectar tumores en estadios precoces o poco avanzados, lo que mejora la calidad de vida y los índices de supervivencia. Para la detección o diagnóstico en esta fase se recurre a la prevención secundaria, ya citada anteriormente.

4- JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.

Diferentes hechos justifican la realización de este estudio:

1-La magnitud del problema en cuanto a su frecuencia y gravedad.

2-La falta de estudios en la Comunidad Autónoma de Galicia que determinen la supervivencia, la demora diagnóstica y como esta puede afectar al pronóstico de los pacientes.

3-Existencia de variabilidad e incertidumbre en el papel de la demora diagnóstica y su efecto en el pronóstico.

5- HIPÓTESIS.

1- A partir de 1996 existe una tendencia a la estabilización de las tasas ajustadas de mortalidad por este tumor en la Comunidad autónoma de Galicia.

2-Hay una asociación entre la localización del tumor y las manifestaciones clínicas.

3-La demora diagnóstica no modifica ni el grado de invasión ni la supervivencia.

4-La edad y el grado de invasión modifican la supervivencia.

6- OBJETIVOS.

1-Describir la mortalidad por cáncer colorrectal en la Comunidad Autónoma de Galicia durante el período 1980-2010.

2-Determinar la supervivencia de los pacientes con cáncer de colon y recto diagnosticados en el área sanitaria de A Coruña entre 1994 y 2000, con un seguimiento mínimo de 3 años.

3-Establecer los factores pronósticos que determinan dicha supervivencia.

7- MATERIAL Y MÉTODOS.

7-1 Ámbito del estudio

Se analizó la mortalidad por cáncer de colon y recto en la Comunidad Autónoma de Galicia.

Se estudió la supervivencia y los factores pronósticos, tras analizar los casos incidentes de CCR en el área Sanitaria de A Coruña de casos diagnosticados en el CHUAC (Fig. 27).

Figura 27. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (CHUAC).



7-2 Período del estudio.

Se analizó la mortalidad en el período 1980-2010.

Se estudió la supervivencia del CCR y los factores pronósticos que determinan la misma durante el período 1994-2000.

7-3 Tipo de estudio.

Observacional de prevalencia descriptivo para el estudio de la mortalidad por CCR en Galicia.

Seguimiento retrospectivo en el estudio de la supervivencia.

7-4 Criterios de inclusión.

En el estudio de mortalidad en Galicia se incluyeron pacientes fallecidos en la Comunidad Autónoma a consecuencia de CCR. También los fallecidos en otras Comunidades Autónomas, contabilizados y enviados por el Instituto Nacional de Estadística así como los remitidos por las Comunidades Autónomas con convenio.

En el estudio de supervivencia se incluyeron todos los pacientes con confirmación anatomopatológica de CCR en el área sanitaria de A Coruña diagnosticados en el período de estudio. Para su localización se revisaron los archivos de Anatomía Patológica.

7-5 Criterios de exclusión.

En el estudio de la mortalidad en Galicia se han excluido las personas fallecidas por CCR en dicha comunidad residentes en otras regiones autónomas o países.

En el estudio de supervivencia se han excluido los casos sin confirmación anatomopatológica, así como aquellos pacientes que acudieron a centros hospitalarios fuera del área sanitaria de A Coruña.

7-6 Selección de la muestra.

Hemos analizado el CCR por ser el tumor más frecuente en incidencia teniendo en cuenta ambos sexos. Si hemos estudiado la mortalidad es por ser el tumor más letal tras el cáncer de pulmón en hombres y el de mama en mujeres. Hemos seleccionado la población que falleció a consecuencia de este tumor en Galicia por ser la Comunidad Autónoma donde desarrollamos nuestra labor asistencial, la cual llevamos a cabo en el Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo del CHUAC.

Para el estudio de la supervivencia y de los factores pronósticos que determinan la misma, hemos seleccionado los pacientes que han sido diagnosticados, tratados y seguidos evolutivamente en las consultas de Cirugía y Oncología del CHUAC y del Centro Oncológico Regional. Esto nos ha permitido un acceso directo a los historiales clínicos y por tanto a una mejor recogida de datos, hecho de gran importancia en cuanto a la fiabilidad del estudio.

7-7 Justificación del tamaño muestral.

En cuanto al estudio de la mortalidad en Galicia, se han recogido los casos identificados en el registro de mortalidad por CCR en dicha comunidad desde el año 1980 hasta el año 2010, lo que supone un período de 30 años.

Para el estudio de supervivencia hemos recogido los CCR diagnosticados en el Área Sanitaria de A Coruña durante el período 1994-2000, lo que supone 7 años. Esto ha permitido analizar 1.482 pacientes. Este tamaño muestral permite detectar RR de 1,23 o más asumiendo una censura del 50% y una prevalencia de exposición del 50% para una seguridad del 95% y un poder estadístico del 80%.

7-8 Recogida de la información.

Los datos de mortalidad en España se obtuvieron del informe sobre la situación del cáncer en España, elaborado por el Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer del Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III [163].

Los datos de mortalidad en Galicia se obtuvieron del “Sistema de información sobre mortalidade por cancro (SIMCA)”, elaborado por la Dirección Xeral de Saúde Pública (Xunta de Galicia) y disponible a través de su página web [164], así como de los datos publicados por el mismo organismo en el Boletín Epidemiológico de Galicia [165] y sus documentos anexos.

Los datos crudos de mortalidad se obtuvieron del Instituto Nacional de Estadística para el período 1980-1986 y del Registro de Mortalidad de Galicia para el período 1987-2010.

Las causas de muerte en el período 1980-1998 se identificaron según la Clasificación Internacional de Enfermedades 9ª Revisión (CIE-9ª). A partir del año 1999 se utilizó la CIE-10ª.

Para los datos de población de Galicia en el período 1980-1997, por grupos de edad y sexo, necesarios para el cálculo de los indicadores de mortalidad, se utilizaron estimaciones intercensales a 1 de Enero, calculadas por el método de Aickin [166], con datos de los Censos de 1981 y 1991, y los padrones de 1986, 1996 y 1998. A partir del año 1998 se tomaron los datos de la Renovación Anual del Padrón.

7-9 Estrategia de búsqueda bibliográfica.

La búsqueda bibliográfica se realizó fundamentalmente a través de Internet, mediante PubMed, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, un motor de búsqueda que permite el libre acceso a la base de datos MEDLINE ofrecida por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. Hemos utilizado las palabras clave identificadas a través del MeSH: “rectum neoplasm” “colonic neoplasms” y “prognosis”.

Otro recurso en la búsqueda bibliográfica fue google académico <http://scholar.google.es/>, ya que nos ha permitido el acceso a varios artículos médicos de gran

ayuda en la realización de esta tesis. También recurrimos a UpToDate, otra fuente de información médica muy útil, disponible en Internet, que sigue los principios de la medicina basada en la evidencia, con revisiones temáticas actualizadas. Accedemos a través de Bibliosaude, la Biblioteca Virtual del Sistema Sanitario Público Galego http://www.sergas.es/MostrarContidos_Portais.aspx?IdPaxina=6060, que nos permite acceder a múltiples recursos de información. Hemos accedido a la guía clínica de Cirugía Colorrectal de la Asociación Española de Cirujanos, proporcionándonos información valiosa para el desarrollo de la introducción, También hemos consultado los tratados de Cirugía de Colon, Recto y Ano de Goligher y de Gastroenterología de Bockus.

7-10 Mediciones / intervenciones.

Para el estudio de supervivencia y de los factores pronósticos, se recogió de cada paciente y de forma retrospectiva a partir de la historia clínica hospitalaria, información de variables sociodemográficas, antecedentes familiares, síntomas de debut de la enfermedad, pruebas diagnósticas, localización y estadiaje del tumor y presencia o no de metástasis. El registro de esta información se realizó de acuerdo con el cuaderno de recogida de datos incluido como Anexo I.

Se definió el intervalo primeros síntomas-diagnóstico, como el tiempo transcurrido entre la confirmación anatomopatológica del diagnóstico de cáncer y los primeros síntomas atribuibles al mismo por el médico, según constase en la historia clínica. El intervalo primeros síntomas-diagnóstico se dividió en dos componentes: el tiempo entre los primeros síntomas y el primer contacto con el especialista, y el tiempo entre la primera visita al especialista y el diagnóstico anatomopatológico de cáncer. Se recogió así mismo el tiempo transcurrido desde el diagnóstico de cáncer hasta la cirugía.

El grado de invasión del tumor se codificó de acuerdo con la clasificación TNM de la UICC [167]. El grado histológico se clasificó como: bien diferenciado, moderadamente diferenciado, pobremente diferenciado y no diferenciado o indiferenciado. La localización del tumor se clasificó según la ICD-O (C18-C20) [168] en: apéndice, ciego, colon ascendente, ángulo hepático, colon transversal, ángulo esplénico, colon descendente, sigma, unión rectosigmoidea y recto.

El seguimiento de los pacientes se realizó a través de los registros hospitalarios. Se constató la situación de los supervivientes a través de sus revisiones en el hospital. El seguimiento se extendió hasta Julio de 2003 para garantizar un seguimiento mínimo de 3

años. Los 1.482 pacientes generaron un total de 53.537,9 meses de seguimiento, con una mediana de 29,9 meses.

7-11 Análisis estadísticos de los datos.

1-Para el estudio de la mortalidad por CCR en la Comunidad Autónoma de Galicia, se calcularon las tasas crudas de mortalidad por cáncer, las tasas específicas para distintos grupos de edad, y las tasas ajustadas por edad para cada año y para todo el período de estudio según el sexo. El ajuste de las tasas se realizó por dieciocho grupos de edad, desde 0-4 años hasta 85 y más. Se hizo por el método de estandarización directa tomando como referencia la población estándar Europea [169]. Las tasas se representan por 100.000 personas/año.

Para el cálculo de la tasa de mortalidad estandarizada por edad se calculan primero las tasas específicas por edad (dividiendo el número de defunciones de cada grupo de edad por la población del mismo grupo de edad). A continuación, se obtiene el producto de las tasas específicas por edad por la población estándar del mismo grupo de edad. El sumatorio de estos productos, dividido por el total de la población estándar, da como resultado la tasa de mortalidad estandarizada, que se expresa normalmente por 100.000 habitantes:

$$TE = \frac{\sum_{i=1}^k t_i P_i}{\sum_{i=1}^k P_i}$$

Donde k es el número de grupos de edad considerados, $t_i, i = 1, \dots, k$ denota la tasa de mortalidad específica observada en el i-ésimo grupo de edad y P_i la población estándar en ese mismo grupo de edad.

Para analizar la tendencia en las tasas anuales de mortalidad se utilizó la técnica de regresión joinpoint [170], que permite caracterizar la tendencia mediante segmentos lineales en escala logarítmica. El método joinpoint identifica los puntos de cambio y proporciona una estimación del porcentaje de cambio anual (PCA) para cada segmento. La interpretación del PCA es la siguiente (Tabla 2).

Tabla 2. Interpretación de los porcentajes de cambio anual.

Valores de PCA	Interpretación
$PCA \leq -1.5\%$	Decreciente
$-1.5\% < PCA \leq -0.5\%$	Levemente decreciente
$-0.5\% < PCA < 0.5\%$	Estable
$0.5\% \leq PCA < 1.5\%$	Levemente creciente
$PCA \geq 1.5\%$	Creciente

El método se aplicó utilizando el programa Jointpoint desarrollado por el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos (US National Cancer Institute, NCI) [171].

Esta técnica de regresión segmentada permite describir la tendencia en las tasas de mortalidad (en escala logarítmica) e identificar cambios en ella, modelando segmentos lineales unidos por puntos de inflexión (joinpoints).

Para la estimación de dichos modelos se utilizaron las tasas estandarizadas de mortalidad TE y su error estándar, calculado según:

$$EE = \frac{TE}{\sqrt{N^{\circ} \text{ de defunciones observadas}}}$$

Para los modelos con tasas específicas por edad y tasas crudas de mortalidad se utilizaron las tasas y las poblaciones bajo un modelo de distribución de Poisson.

La regresión joinpoint permite estimar la tasa de cambio porcentual anual en las tasas de mortalidad para cada período identificado, junto con el número y la ubicación de los puntos de inflexión, y junto con su 95% intervalo de confianza.

Se buscó un máximo de cuatro puntos de inflexión en cada regresión, para lo cual el programa busca el modelo más sencillo que se ajuste a los datos mediante la técnica de mínimos cuadrados ponderados, estimando luego su significación estadística por medio de permutaciones Monte Carlo. La significación estadística se fijó en $p=0,05$.

Para analizar la distribución geográfica de la mortalidad a nivel municipal, se calculó la razón de mortalidad estandarizada mediante un modelo jerárquico de Bayes [172].

A su vez, las probabilidades de muerte por cáncer se calcularon mediante una tabla de vida, que comienza con una cohorte hipotética de 10 millones de recién nacidos a los que se les aplica la experiencia de la mortalidad de la población de estudio en un determinado período [173,174]. Mediante este método se obtuvo:

- Probabilidad acumulada: probabilidad de que un individuo muera por cáncer desde su nacimiento hasta una edad determinada.
- Probabilidad condicional: probabilidad de que un individuo muera por cáncer entre dos edades, condicionado a que estaba libre de la enfermedad al principio del rango de edad.

El método anterior se aplicó utilizando el programa DevCan, desarrollado por el Instituto Nacional de Cáncer de Estados Unidos (US National Cancer Institute) [175].

2-Para el estudio de supervivencia y de los factores pronósticos que determinan la misma, se realizó un análisis descriptivo de las variables recogidas. Las variables numéricas

se presentan como media (\pm desviación típica) y mediana. Para las variables cualitativas, se calcularon sus correspondientes frecuencias, porcentajes y 95% intervalos de confianza.

Se utilizaron el test t de Student o el test de Mann-Whitney para comparar variables continuas entre grupos, y el test chi-cuadrado para la comparación de proporciones. Para evaluar la asociación entre variables cualitativas con más de dos categorías y variables cuantitativas sin una distribución normal, se utilizó el test de Kruskal-Wallis. Tras una transformación logarítmica del intervalo primeros síntomas-diagnóstico, se calculó la media geométrica de dicho intervalo, ajustando por edad y sexo en un análisis de regresión lineal para cada estadio.

Se analizó la supervivencia de los pacientes mediante curvas de Kaplan-Meier. Para la comparación de la supervivencia entre grupos se utilizó el test de log-rank. Se clasificó a los pacientes según la duración de los síntomas en dos grupos, uno con menos de 103.5 días (3.4 meses) y un otro con más de 103.5 días (3.4 meses). Se tomó como punto de corte la mediana del intervalo primeros síntomas-diagnóstico en toda la cohorte estudiada.

Se utilizó un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para analizar los factores relacionados con el pronóstico de los pacientes con CCR. Se analizaron de forma separada los pacientes con cáncer de colon y los pacientes con cáncer de recto. El estadio del tumor se introdujo como una variable categórica, utilizando el estadio I como nivel de referencia.

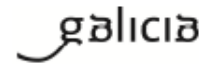
Se consideró en todos los casos como significativos valores de $p < 0.05$. Todos los test se realizaron con un planteamiento bilateral. El análisis estadístico se realizó con los programas SPSS 15.0 y R 2.5.1 para Windows.

8- ASPECTOS ÉTICO-LEGALES.

Se solicitó autorización al Comité de Ética de la Comunidad Autónoma de Galicia para la realización del proyecto. Se garantizó la confidencialidad de la información recogida durante todas las fases del estudio conforme a la legislación vigente.



Secretaría Técnica CAB Galicia
Secretaría Xeral
Edificio Administrativo de San Lázaro
15781 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Tlf: 881 546425 Fax: 881 541804
cetic@sergas.es



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE A CORUÑA-FERROL

Carlos Rodríguez Moreno, Secretario/a del Comité de Ética de la Investigación de A Coruña-Ferrol

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 21/05/2014 el estudio:

Título: Mortalidad por cáncer colorrectal en Galicia. Supervivencia y factores pronósticos del cáncer colorrectal
Promotor: Salvador Pita Fernández
Tipo de estudio: Outros
Version:
Código del Promotor:
Código de Registro: 2014/182

Y, tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos legales aplicables, y en particular la Ley 14/2007, de investigación biomédica, el Real Decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del Registro Nacional de Biobancos para investigación biomédica, la ORDEN SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las Directrices sobre estudios Posautorización de Tipo Observacional para medicamentos de uso humano, y el la Circular nº 07 / 2004, investigaciones clínicas con productos sanitarios.
- La idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.
- Los principios éticos de la Declaración de Helsinki vigente.
- Los Procedimientos Normalizados de Trabajo del Comité.

Emite un INFORME FAVORABLE para la realización del estudio por el/la investigador/a del centro:

Centros	Investigadores Principales
C.H. Universitario de A Coruña	Salvador Pita Fernández

En Santiago de Compostela, a
El/La Secretario/a

NOMBRE RODRIGUEZ
MORENO CARLOS - NIF
05614327G

Firmado digitalmente por NOMBRE RODRIGUEZ
MORENO CARLOS - NIF 05614327G
Nombre de reconocimiento (DN): c=ES, o=FNMT,
ou=FNMT Clase 2 CA, ou=501090161, cn=NOMBRE
RODRIGUEZ MORENO CARLOS - NIF 05614327G
Fecha: 2014.05.23 13:45:12 +0200

9- RESULTADOS.

9-1 Mortalidad por cáncer colorrectal en la Comunidad Autónoma de Galicia durante el período 1980-2010.

Incidencia de CCR.

En España, al igual que en la mayoría de países industrializados, el cáncer es hoy en día uno de los problemas de salud prioritarios a causa fundamentalmente de la morbilidad y mortalidad que presenta.

Ya hemos visto en la introducción, al referirnos a la epidemiología, la incidencia del CCR a nivel mundial, en Europa y en España.

En el año 2008 el cáncer más frecuente en el mundo (excluidos los de piel, no melanomas), fue el de pulmón, seguido del de mama y colorrectal [1] (Tabla 3).

En España, el CCR ocupa el primer lugar en incidencia, teniendo en cuenta ambos sexos, seguido del de pulmón, mama y próstata [1] (Tabla 4).

Mientras que en los últimos años las tasas de incidencia del CCR se han estabilizado o incluso descendieron en países de alta incidencia como Estados Unidos, Nueva Zelanda o Canadá, la incidencia de este tumor continúa aumentando en países tradicionalmente de menos riesgo como Japón, Corea, China o algunos países del Este de Europa [6,176].

Un análisis de la evolución de la incidencia de diferentes tumores en Europa desde mediados de la década de los 90 hasta principios de la década del 2000, muestra como la incidencia del CCR en varones ha aumentado ligeramente en la mayoría de países, y de un modo más acusado en Austria, Croacia, Eslovenia, República Checa y España. En mujeres, las tasas de incidencia se mantienen en general estables, con un ligero descenso en Escocia, Irlanda del Norte y Polonia, al contrario de lo que ocurre en España, donde la incidencia del cáncer colorrectal en mujeres ha seguido aumentando en ese período. Según los datos de este estudio, España registra además el mayor incremento porcentual en las tasas de incidencia en ambos sexos entre todos los países de Europa, con un aumento durante el período 1994-2002 del 4,4% anual en las tasas de incidencia en varones y del 3,5% en mujeres [177].

Otro estudio más reciente, analizando un período más largo de tiempo (1975-2004), confirma que en las últimas décadas en España se ha constatado un aumento importante de la incidencia por CCR en ambos sexos. Sin embargo, objetiva como esta tendencia parece haberse atenuado a partir de 1995. Según estos datos, durante el período 1975-1995 la tasa de incidencia de CCR en varones aumentaba cada año en España en un 4,26%, disminuyendo esta tasa de cambio a un incremento del 2,53% anual después de 1995. En mujeres, el

incremento anual en la tasa de incidencia durante el período 1975-1995 se cifró en un 2,88%, estabilizándose las cifras de incidencia a partir de esa fecha [178].

Tabla 3. Incidencia de cáncer a nivel mundial en el año 2008, según localización tumoral. Fuente: GLOBOCAN 2008.

Localización	Total			Hombres			Mujeres		
	Casos (x1.000)	%	TA	Casos (x1.000)	%	TA	Casos (x1.000)	%	TA
Labio, cavidad oral	263	2,1	3,9	170	2,6	5,3	92	1,5	2,6
Nasofaringe	84	0,7	1,2	57	0,9	1,7	26	0,4	0,8
Faringe	135	1,1	2,0	107	1,6	3,4	27	0,4	0,8
Esófago	482	3,8	7,0	326	4,9	10,2	155	2,6	4,2
Estómago	989	7,8	14,1	640	9,6	19,8	349	5,8	9,1
Colorrectal	1.233	9,7	17,3	663	10,0	20,4	570	9,4	14,6
Hígado	748	5,9	10,8	522	7,9	16,0	225	3,7	6,0
Vesícula	145	1,1	2,0	58	0,9	1,8	86	1,4	2,2
Páncreas	277	2,2	3,9	144	2,2	4,4	133	2,2	3,3
Laringe	151	1,2	2,3	130	2,0	4,1	21	0,3	0,6
Pulmón	1.608	12,7	23,0	1.095	16,5	34,0	513	8,5	13,5
Piel melanoma	197	1,6	2,8	101	1,5	3,1	96	1,6	2,6
Sarcoma de Kaposi	34	0,3	0,5	22	0,3	0,6	12	0,2	0,3
Mama	1.383	10,9	39,0	---	---	---	1383	22,9	39,0
Cérvix	529	4,2	15,2	---	---	---	529	8,8	15,2
Cuerpo útero	287	2,3	8,2	---	---	---	287	4,8	8,2
Ovario	225	1,8	6,3	---	---	---	225	3,7	6,3
Próstata	913	7,2	28,5	913	13,8	28,5	---	---	---
Testículo	52	0,4	1,5	52	0,8	1,5	---	---	---
Riñón	271	2,1	3,9	167	2,5	5,2	103	1,7	2,8
Vejiga	386	3,0	5,3	297	4,5	9,1	89	1,5	2,2
Encéfalo, sistema nervioso central	238	1,9	3,5	127	1,9	3,9	110	1,8	3,2
Tiroides	212	1,7	3,1	49	0,7	1,5	163	2,7	4,7
Linfoma Hodgkin	67	0,5	1,0	40	0,6	1,2	27	0,4	0,8
Linfoma non-Hodgkin	355	2,8	5,1	199	3,0	6,1	156	2,6	4,2
Mieloma	102	0,8	1,5	54	0,8	1,7	47	0,8	1,3
Leucemias	351	2,8	5,1	195	2,9	5,9	155	2,6	4,3
Total tumores malignos	12677	100	181,8	6639	100	204,4	6038	100	164,9

#: Porcentaje del total de casos incidentes de tumores malignos; TA: Tasa de incidencia ajustada por edad (población mundial)(por 100.000)

Fuente: GLOBOCAN 2008. [1].

Tabla 4. Incidencia por cáncer en España en el año 2008, según localización tumoral.
Fuente: GLOBOCAN 2008.

Localización	Total			Hombres			Mujeres		
	Casos (x1.000)	%	TA	Casos (x1.000)	%	TA	Casos (x1.000)	%	TA
Labio, cavidad oral	5167	2,6	6,7	3825	3,2	11,0	1342	1,7	2,7
Nasofaringe	445	0,2	0,7	313	0,3	1,0	132	0,2	0,4
Faringe	1773	0,9	2,7	1557	1,3	5,0	216	0,3	0,6
Esófago	2118	1,1	2,8	1798	1,5	5,2	320	0,4	0,7
Estómago	7792	4,0	8,4	4915	4,1	12,1	2877	3,7	5,3
Colorrectal	28551	14,5	30,4	16668	13,9	39,7	11883	15,4	22,9
Hígado	5095	2,6	5,8	3669	3,1	9,6	1426	1,8	2,5
Vesícula	2001	1,0	1,8	839	0,7	1,9	1162	1,5	1,8
Páncreas	5084	2,6	5,5	2734	2,3	7,0	2350	3,0	4,1
Laringe	3401	1,7	4,7	3249	2,7	9,5	152	0,2	0,4
Pulmón	23211	11,8	28,8	20085	16,8	53,3	3126	4,0	7,7
Piel melanoma	3602	1,8	5,2	1575	1,3	4,8	2027	2,6	5,6
Mama	22027	11,2	61,0	---	---	---	22027	28,5	28,5
Cérvix	1948	1,0	6,3	---	---	---	1948	2,5	2,5
Cuerpo útero	4385	2,2	10,9	---	---	---	4385	5,7	5,7
Ovario	3164	1,6	8,0	---	---	---	3164	4,1	4,1
Próstata	25231	12,8	57,2	25231	21,1	57,2	---	---	---
Testículo	698	0,4	2,8	698	0,6	2,8	---	---	---
Riñón	4529	2,3	5,8	3021	2,5	8,4	1508	2,0	2,0
Vejiga	13008	6,6	14,4	11227	9,4	27,7	1781	2,3	2,3
Encéfalo, Sistema nervioso central	3521	1,8	5,3	1960	1,6	6,4	1561	2,0	2,0
Tiroides	2258	1,1	3,9	491	0,4	1,8	1767	2,3	2,3
Linfoma Hodgkin	1122	0,6	2,4	658	0,6	2,7	464	0,6	0,6
Linfoma non-Hodgkin	6380	3,2	8,4	3263	2,7	9,6	3117	4,0	4,0
Mieloma	2881	1,5	3,1	1369	1,1	3,4	1512	2,0	2,0
Leucemias	4716	2,4	7,0	2712	2,3	8,2	2004	2,6	2,6
Total tumores malignos	196902	100	241,4	119590	100	309,9	77312		187,0

%; Porcentaje del total de casos incidentes de tumores malignos; TA: Tasa de incidencia ajustada por edad (población mundial)(por 100.000)

Fuente: GLOBOCAN 2008.[1].

Mortalidad por CCR.

El CCR es también uno de los tumores que mayor mortalidad ocasiona. Así, los datos del proyecto GLOBOCAN estiman que durante el año 2008 se registraron alrededor de 608.000 muertes por CCR en todo el mundo. Estos fallecimientos representan el 8% de las muertes causadas por tumores malignos en ese mismo año, convirtiéndose así en la cuarta causa más frecuente de muerte por cáncer a nivel mundial, después del cáncer de pulmón, cáncer gástrico y carcinoma hepático. Al igual que ocurría con los datos de incidencia, los datos de mortalidad son mayores en varones que en mujeres. Así, la mortalidad por CCR para el año 2008 se cifró en 320.000 muertes en hombres (un 7,6% de los fallecimientos por tumores malignos) frente a 288.000 muertes en mujeres (un 8,6% del total de muertes por cáncer), con unas tasas de mortalidad ajustadas por edad (utilizando la población mundial estándar) de 9,7 por 100.000 y 7,0 por 100.000, respectivamente [1,179] (Tabla 5).

Si bien desde el punto de vista geográfico los datos de mortalidad resultan más homogéneos que los datos de incidencia, también se observan algunas diferencias. Así, los países más desarrollados presentan tasas de mortalidad más elevadas (15,1 por 100.000 en varones y 9,7 por 100.000 en mujeres) que los países menos desarrollados (6,9 y 5,4 por 100.000, respectivamente). En Europa (región Euro), según los datos del proyecto GLOBOCAN, en el año 2008 se registraron un total de 223.268 muertes por CCR (115.624 en varones y 107.644 en mujeres), representando el 12,4% de los fallecimientos por tumores malignos registrados ese mismo año [1]. Así, en este continente, el CCR es la segunda causa de muerte más frecuente por cáncer tanto en varones (después del cáncer de pulmón), como en mujeres (después del cáncer de mama). La tasa de mortalidad ajustada por edad (utilizando la población mundial estándar) fue de 13,3 por 100.000 (17,0 por 100.000 en varones y 10,6 por 100.000 en mujeres). Las tasas de mortalidad más elevadas se registraron en Europa Central y del Este (20,3 por 100.000 en varones y 12,1 por 100.000 en mujeres), seguida del sur de Europa (16,3 y 9,4 por 100.000, respectivamente), Europa Occidental (15,1 y 9,3 por 100.000) y los países del norte europeo (14,5 y 9,7 por 100.000). A nivel mundial, las tasas más bajas se observan en África Central (3,5 y 2,7 respectivamente) [1,179] (Fig. 28).

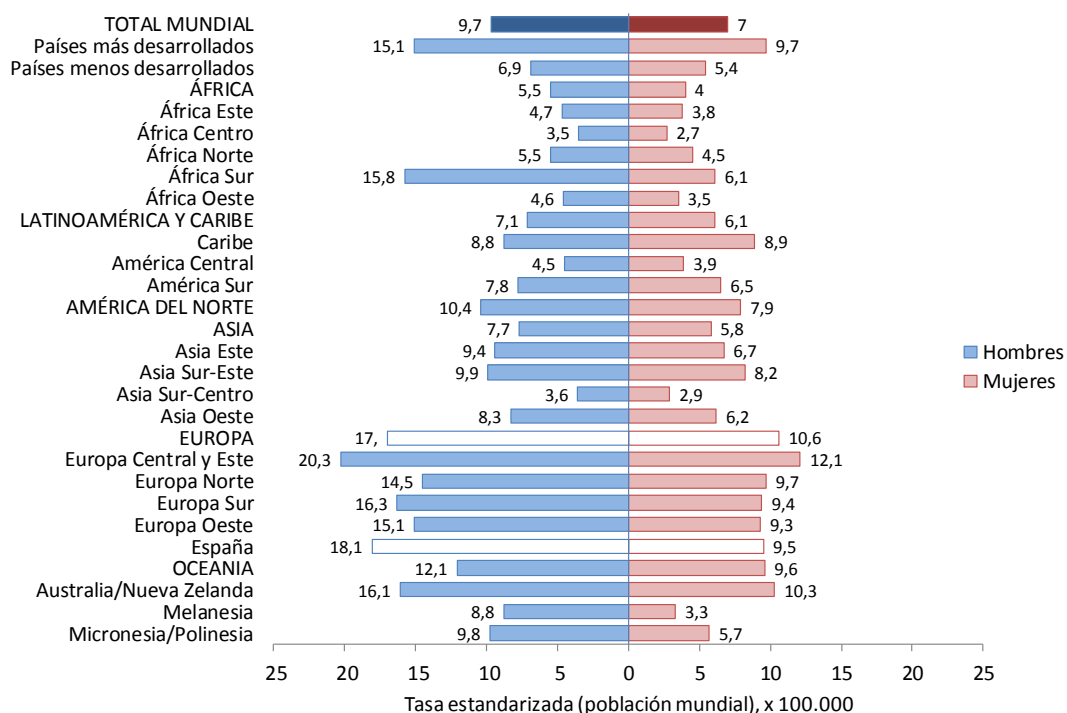
Tabla 5. Mortalidad por cáncer a nivel mundial en el año 2008, según localización tumoral. Fuente: GLOBOCAN 2008.

Localización	Total			Hombres			Mujeres		
	Casos (x1.000)	%	TA	Casos (x1.000)	%	TA	Casos (x1.000)	%	TA
Labio, cavidad oral	127	1,7	1,9	83	2,0	2,6	44	1,3	1,2
Nasofaringe	51	0,7	0,8	35	0,8	1,1	15	0,4	0,4
Faringe	95	1,3	1,4	76	1,8	2,4	19	0,6	0,5
Esófago	406	5,4	5,8	276	6,5	8,6	130	3,9	3,4
Estómago	738	9,7	10,3	464	11,0	14,3	273	8,2	6,9
Colorrectal	608	8,0	8,2	320	7,6	9,7	288	8,6	7,0
Hígado	695	9,2	10,0	478	11,3	14,6	217	6,5	5,7
Vesícula	109	1,4	1,5	42	1,0	1,3	66	2,0	1,7
Páncreas	266	3,5	3,7	138	3,3	4,2	127	3,8	3,1
Laringe	82	1,1	1,2	70	1,7	2,2	11	0,3	0,3
Pulmón	1378	18,2	19,4	951	22,5	29,4	427	12,8	11,0
Piel melanoma	46	0,6	0,6	25	0,6	0,8	20	0,6	0,5
Sarcoma de Kaposi	29	0,4	0,4	18	0,4	0,5	10	0,3	0,3
Mama	458	6,0	12,5	---	---	---	458	6,0	12,5
Cérvix	274	3,6	7,8	---	---	---	274	3,6	7,8
Cuerpo útero	74	1,0	2,0	---	---	---	74	1,0	2,0
Ovario	140	1,8	3,8	---	---	---	140	1,8	3,8
Próstata	258	3,4	7,5	258	6,1	7,5	---	---	---
Testículo	9	0,1	0,3	9	0,2	0,3	---	---	---
Riñón	116	1,5	1,6	72	1,7	2,2	44	1,3	1,1
Vejiga	150	2,0	2,0	112	2,6	3,3	37	1,1	0,9
Encéfalo, sistema nervioso central	174	2,3	2,6	97	2,3	3,0	77	2,3	2,2
Tiroides	35	0,5	0,5	11	0,3	0,3	24	0,7	0,6
Linfoma Hodgkin	30	0,4	0,4	18	0,4	0,6	11	0,3	0,3
Linfoma non-Hodgkin	191	2,5	2,7	109	2,6	3,3	81	2,4	2,1
Mieloma	72	1,0	1,0	37	0,9	1,2	34	1,0	0,9
Leucemias	257	3,4	3,6	143	3,4	4,3	113	3,4	3,1
Total tumores malignos	7571	100	106,2	4225	100	128,8	3346	100	87,6

%: Porcentaje del total de fallecimientos por tumores malignos; TA: Tasa de mortalidad ajustada por edad (población mundial)(por 100.000 habitantes)

Fuente: GLOBOCAN 2008. [1].

Figura 28. Tasas ajustadas de mortalidad por cáncer colorrectal a nivel mundial en el año 2008. Fuente: GLOBOCAN 2008.



En España, los datos GLOBOCAN cifran el número de muertes por CCR en el año 2008 en 14.303, 8.311 en varones (el 12,6% del total de muertes por cáncer) y 5.992 en mujeres (un 15,6% del total). La tasa global de mortalidad, estandarizada por la población mundial, fue de 13,3 por 100.000 (18,1 por 100.000 en varones y 9,5 por 100.000 en mujeres). Estas cifras sitúan a España por encima de la media europea en cuanto a mortalidad por cáncer colorrectal en varones y por debajo de la media en cuanto a la mortalidad en mujeres [1,179].

En cuanto a la mortalidad por CCR en nuestro país, se aprecian importantes diferencias geográficas. Así, durante el quinquenio 2002-2006, en varones las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal más bajas se registraron en Melilla (13,9 por 100.000), Ceuta (21,25 por 100.000) y Castilla la Mancha (22,36 por 100.000), mientras que las más altas correspondieron a comunidades del norte del país, como Asturias (32,61 por 100.000), País Vasco (32,08 por 100.000) y Galicia (30,24 por 100.000). En mujeres, para ese mismo período, las tasas de mortalidad más bajas se objetivaron en Ceuta (9,48 por 100.000), La Rioja (12,66 por 100.000) y Cantabria (12,88 por 100.000), mientras que las más altas correspondieron a Galicia (15,57 por 100.000), Castilla y León (15,46 por 100.000), Melilla (15,26 por 100.000) y Cataluña (15,19 por 100.000) [2].

Galicia es así una de las Comunidades Autónomas con tasas más elevadas de mortalidad por cáncer colorrectal.

En el período 1980-2010 se registraron en Galicia 23.685 muertes por cáncer de colon y recto (12.856 -54,3%- en varones y 10.829-45,7%- en mujeres). Durante este tiempo, la tasa cruda de mortalidad por cáncer de colon y recto se incrementó de 13,59 por 100.000 habitantes en el año 1980 a 43,18 por 100.000 habitantes en 2010. La tasa de mortalidad ajustada por edad aumentó de 11,95 por 100.000 en 1980 a 21,53 por 100.000 en 2010. (Tabla 6. Fig. 29-31).

Durante ese mismo período, la mortalidad por cáncer colorrectal fue superior en varones que en mujeres, aumentando esta diferencia en los últimos años. Así, mientras que en el año 1980 la tasa de mortalidad ajustada por edad era de 15,17 por 100.000 en varones y de 9,98 por 100.000 en mujeres, en el año 2010 pasó a ser de 29,77 por 100.000 en varones y de 15,01 por 100.000 en mujeres (Tabla 6, Fig. 29-31).

Durante todo el período de estudio, las tasas de mortalidad por CCR fueron mayores en los grupos de edad más avanzada. Sin embargo, la distribución por grupos de edad varió a lo largo del tiempo, aumentando en los últimos años el porcentaje que las muertes en los grupos de mayor edad representaban del total de fallecimientos por CCR. Así, por ejemplo, en el año 1980 las muertes en personas de 85 y más años representaban el 8,6% del total de muertes por cáncer colorrectal en Galicia, mientras que en el año 2010 representaban el 25,4%. De forma análoga, mientras que en el año 1980 el 40,8% de todas las muertes por cáncer colorrectal en Galicia correspondían a personas de 60 a 74 años de edad, en el año 2010 este porcentaje bajó al 30,1%. (Tabla 7. Fig. 32 y 33).

Tabla 6. Tasas crudas y estandarizadas de mortalidad por cáncer de colon y recto en Galicia en el período 1980-2010.

Año	Nº total defunciones	Tasa cruda (x100.000 habitantes)			Tasa estandarizada (x100.000 habitantes)		
		Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres
1980	384	13,59	14,18	13,04	11,95	15,17	9,98
1981	348	12,35	12,53	12,18	10,98	13,17	9,55
1982	350	12,41	12,95	11,90	10,95	13,31	9,25
1983	397	14,04	15,39	12,76	12,21	15,76	9,86
1984	406	14,33	14,49	14,19	12,01	14,82	10,00
1985	489	17,27	17,55	17,00	14,29	17,35	12,22
1986	505	17,87	17,89	17,86	14,24	16,93	12,59
1987	515	18,30	18,63	18,00	14,58	17,60	12,37
1988	544	19,44	19,84	19,06	14,85	17,86	12,75
1989	516	18,54	20,05	17,13	13,70	17,55	10,90
1990	631	22,81	25,41	20,37	16,87	22,42	12,86
1991	602	21,87	21,66	22,07	15,97	18,44	14,29
1992	664	24,23	27,59	21,09	17,39	23,43	13,18
1993	762	27,89	30,35	25,60	19,45	24,97	15,58
1994	746	27,36	28,84	25,99	18,31	23,24	14,65
1995	773	28,39	30,88	26,07	19,15	24,95	14,86
1996	844	31,01	33,81	28,41	20,56	26,41	16,51
1997	882	32,41	36,43	28,68	20,74	27,65	15,95
1998	913	33,51	36,86	30,41	20,60	26,85	15,81
1999	900	32,96	37,02	29,21	19,98	26,54	15,34
2000	952	34,85	41,37	28,81	20,58	28,85	14,63
2001	1011	36,99	42,08	32,28	21,00	28,47	15,68
2002	984	35,95	42,38	29,99	20,56	28,39	14,84
2003	1015	36,89	43,49	30,77	20,66	28,52	15,08
2004	1022	37,15	43,25	31,49	20,37	28,14	14,70
2005	1127	40,80	48,92	33,25	22,52	31,47	15,77
2006	1065	38,48	46,56	30,97	20,44	29,11	13,91
2007	1022	36,86	43,97	30,24	18,99	26,85	13,13
2008	1033	37,10	44,19	30,49	19,73	27,18	14,12
2009	1075	38,45	46,38	31,04	19,77	28,02	13,50
2010	1208	43,18	50,05	36,76	21,53	29,77	15,01

Figura 29. Evolución en el número de fallecimientos por cáncer de colon y recto en Galicia en el período 1980-2010.

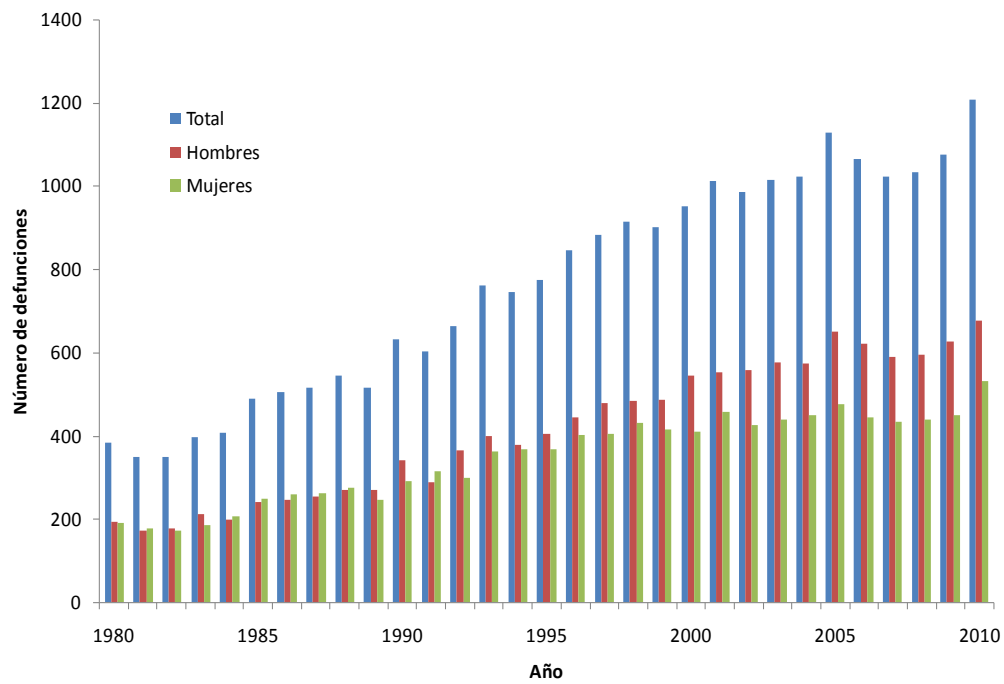


Figura 30. Evolución de las tasas crudas de mortalidad por cáncer de colon y recto en Galicia durante el período 1980-2010.

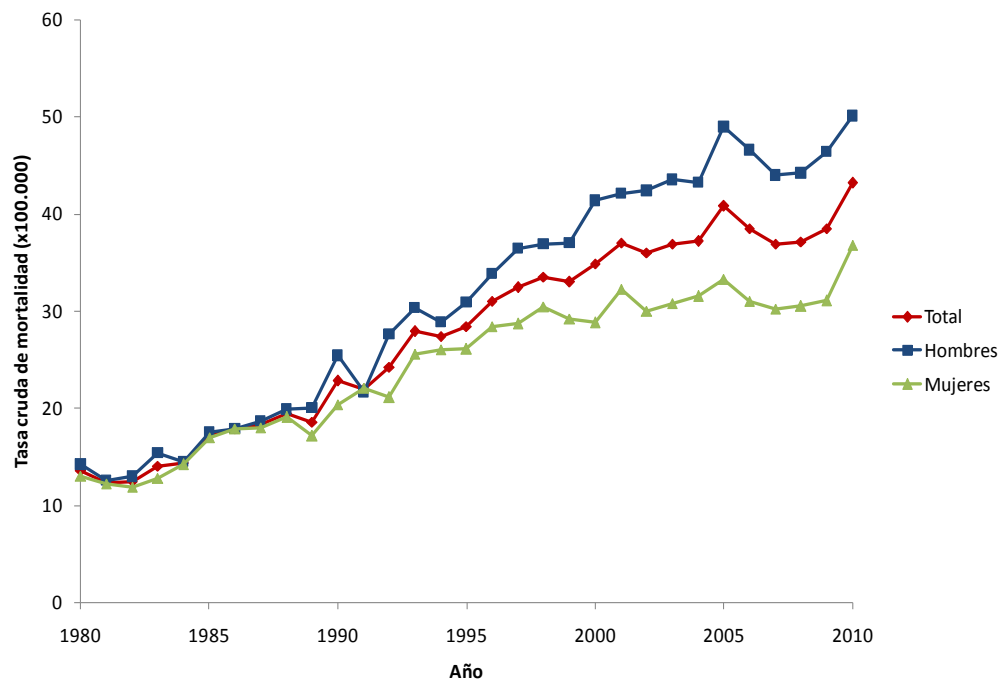


Figura 31. Evolución de las tasas estandarizadas de mortalidad por cáncer de colon y recto en Galicia durante el período 1980-2010.

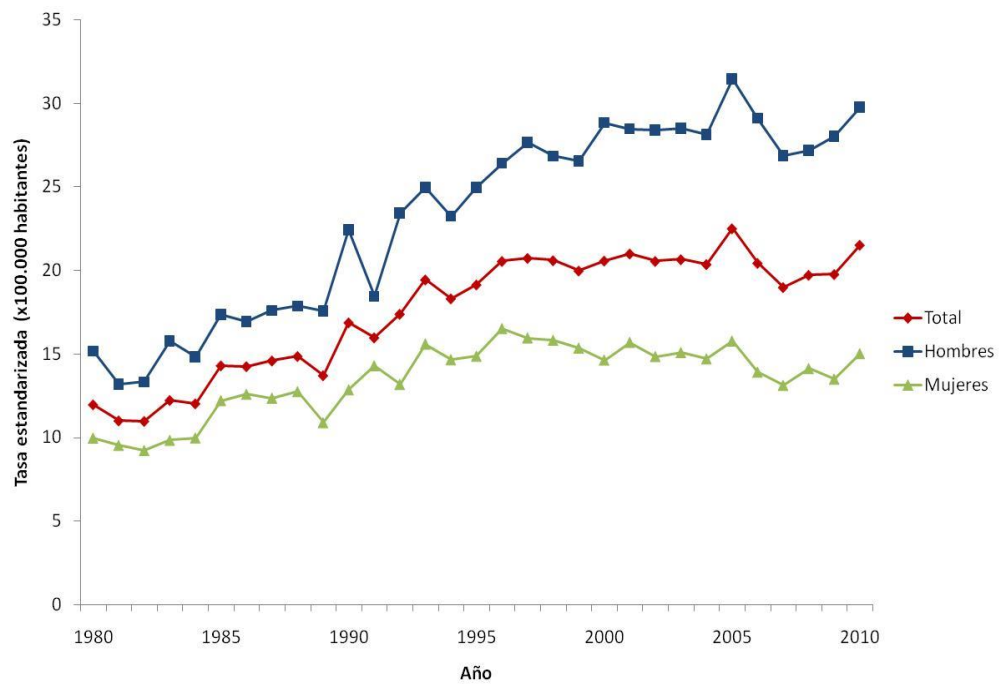


Tabla 7. Tasas específicas de mortalidad por cáncer de colon y recto en Galicia en el período 1980-2010.

Edad	1980			1985			1990			1995			2000			2005			2010		
	Nº	%	TE	Nº	%	TE	Nº	%	TE	Nº	%	TE	Nº	%	TE	Nº	%	TE	Nº	%	TE
0-4	1	0,3%	0,42	0	0,0%	0,00	0	0,0%	0,00	0	0,0%	0,00	0	0,0%	0,00	0	0,0%	0,00	0	0,0%	0,00
5-9	0	0,0%	0,00	0	0,0%	0,00	0	0,0%	0,00	0	0,0%	0,00	0	0,0%	0,00	0	0,0%	0,00	0	0,0%	0,00
10-14	0	0,0%	0,00	0	0,0%	0,00	0	0,0%	0,00	0	0,0%	0,00	0	0,0%	0,00	0	0,0%	0,00	0	0,0%	0,00
15-19	0	0,0%	0,00	0	0,0%	0,00	0	0,0%	0,00	0	0,0%	0,00	0	0,0%	0,00	1	0,1%	0,73	0	0,0%	0,00
20-24	1	0,3%	0,47	1	0,2%	0,48	0	0,0%	0,00	0	0,0%	0,00	2	0,2%	0,90	0	0,0%	0,00	0	0,0%	0,00
25-29	2	0,5%	1,13	1	0,2%	0,51	1	0,2%	0,50	0	0,0%	0,00	1	0,1%	0,47	5	0,4%	2,24	1	0,1%	0,53
30-34	1	0,3%	0,53	3	0,6%	1,62	0	0,0%	0,00	4	0,5%	2,09	3	0,3%	1,48	1	0,1%	0,47	4	0,3%	1,74
35-39	2	0,5%	1,15	2	0,4%	1,11	4	0,6%	2,23	4	0,5%	2,18	2	0,2%	1,02	3	0,3%	1,43	4	0,3%	1,80
40-44	6	1,6%	3,98	5	1,0%	2,91	11	1,7%	6,30	7	0,9%	4,06	12	1,3%	6,41	4	0,4%	1,99	4	0,3%	1,87
45-49	13	3,4%	6,29	12	2,5%	7,56	11	1,7%	7,05	8	1,0%	4,69	14	1,5%	8,16	13	1,2%	6,83	17	1,4%	8,36
50-54	11	2,9%	6,48	25	5,1%	14,01	20	3,2%	12,30	38	4,9%	25,13	23	2,4%	13,18	31	2,8%	17,91	33	2,7%	17,27
55-59	19	4,9%	13,29	27	5,5%	15,69	42	6,7%	24,78	42	5,4%	27,72	50	5,3%	32,11	70	6,2%	39,97	46	3,8%	26,64
60-64	40	10,4%	29,07	44	9,0%	30,36	63	10,0%	39,94	81	10,5%	47,89	73	7,7%	50,06	76	6,7%	48,92	84	7,0%	48,37
65-69	47	12,2%	36,84	81	16,6%	63,71	74	11,7%	54,26	83	10,7%	55,57	125	13,1%	74,89	127	11,3%	88,27	121	10,0%	79,30
70-74	70	18,2%	62,27	89	18,2%	82,57	95	15,1%	83,39	114	14,7%	92,15	143	15,0%	103,63	175	15,5%	110,98	158	13,1%	116,56
75-79	86	22,4%	117,68	86	17,6%	101,21	123	19,5%	135,74	132	17,1%	140,19	155	16,3%	139,60	220	19,5%	179,43	228	18,9%	160,97
80-84	52	13,5%	122,23	71	14,5%	138,89	93	14,7%	156,33	118	15,3%	177,12	174	18,3%	234,23	175	15,5%	197,44	201	16,6%	201,88
>=85	33	8,6%	134,71	42	8,6%	141,86	94	14,9%	245,27	142	18,4%	285,70	175	18,4%	269,89	226	20,1%	304,07	307	25,4%	339,77

n: Número de muertes por cáncer colorrectal

%: Porcentaje del total de muertes por cáncer colorrectal registradas en cada año de estudio

TE: Tasa específica de mortalidad para cada grupo de edad (x100.000)

Figura 32. Distribución de los fallecimientos por cáncer colorrectal en Galicia según grupos de edad. Período 1980-2010.

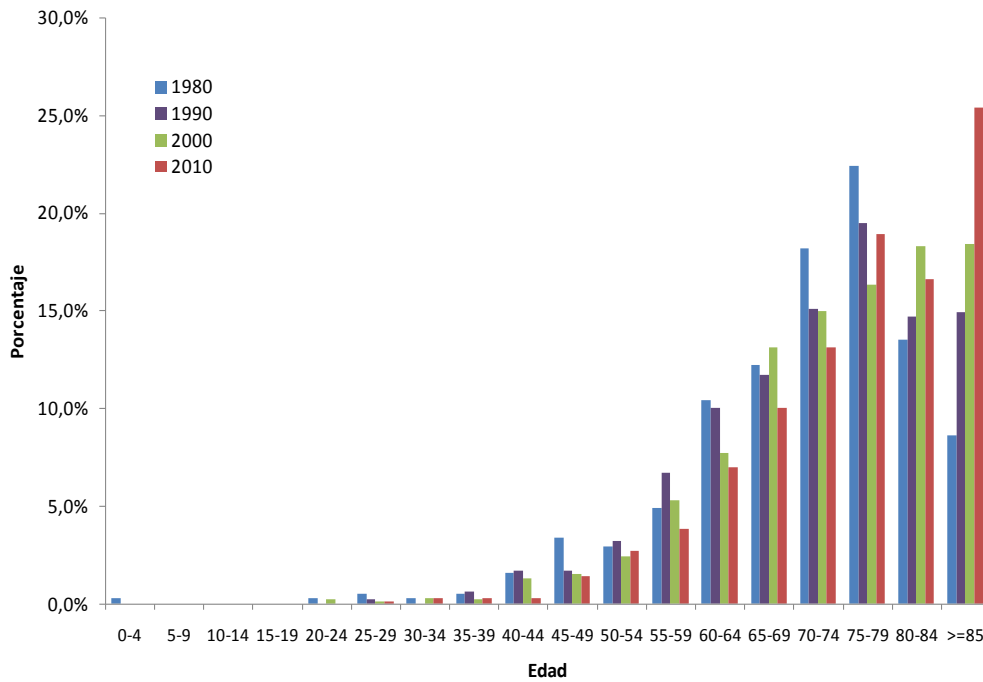
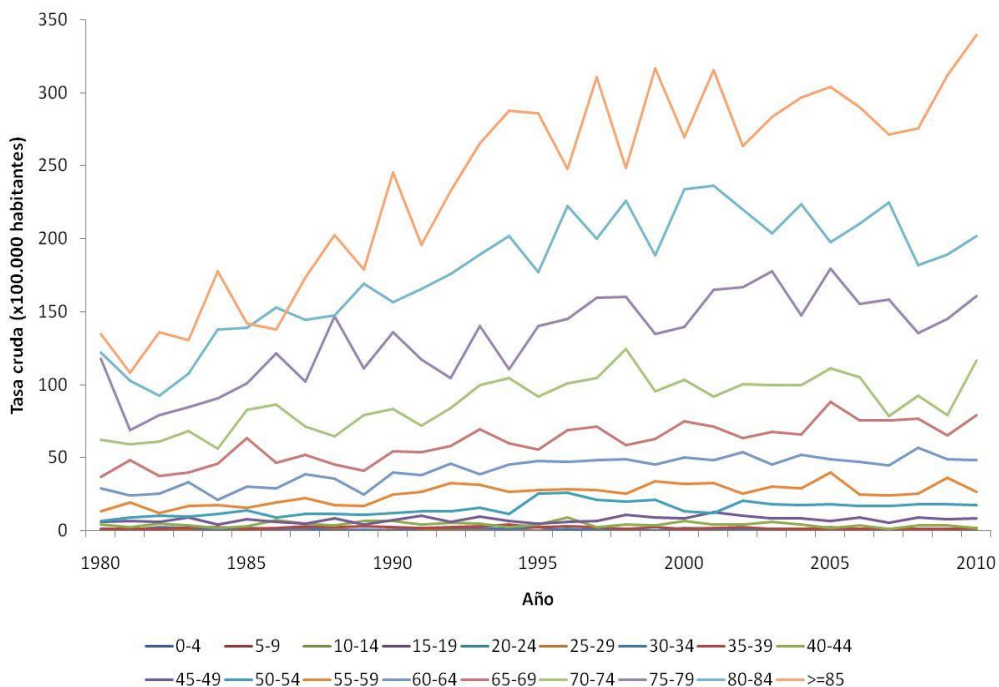


Figura 33. Evolución en las tasas específicas de mortalidad por cáncer de colon y recto en Galicia en el período 1980-2010.



En la Tabla 8 se muestran los resultados de la regresión jointpoint para analizar la tendencia en las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en Galicia durante el período estudiado.

En las tasas brutas, se observan dos períodos con tendencias diferentes: un primer período desde 1980 a 1997, con un incremento porcentual en las tasas crudas de mortalidad por cáncer colorrectal del 6,1% por año ($p < 0,05$) y un segundo período entre 1997 y 2010 con un incremento del 1,7% anual ($p < 0,05$).

Tanto en hombres como en mujeres las tasas crudas de mortalidad han mantenido una tendencia creciente durante todo el período de estudio, aumentando de forma más acusada entre 1980 y finales de la década de los 90 (entre 1996 y 2000) y de forma más paulatina a partir de ese momento hasta 2010.

En cuanto a las tasas ajustadas por edad, considerando ambos sexos conjuntamente, el análisis jointpoint diferencia dos períodos diferentes: 1980-1996, con un incremento porcentual del 4,0% ($p < 0,05$) y 1996-2010, donde las tasas se estabilizan (PCA=0%).

Según sexos, en varones se observa una tendencia ascendente en las tasas ajustadas de mortalidad entre 1980 y 1997 (incremento porcentual del 4,4%, $p < 0,05$), con tasas estables a partir de ese año (PCA=0,4%, $p > 0,05$). En mujeres, tras un período en el que las tasas estandarizadas se incrementaron hasta 1996 (incremento porcentual del 3,3%, $p < 0,05$), en el período 1996-2010 se detecta una tendencia descendente significativa (descenso porcentual del 1,0%, $p < 0,05$) (Fig. 34 y 35).

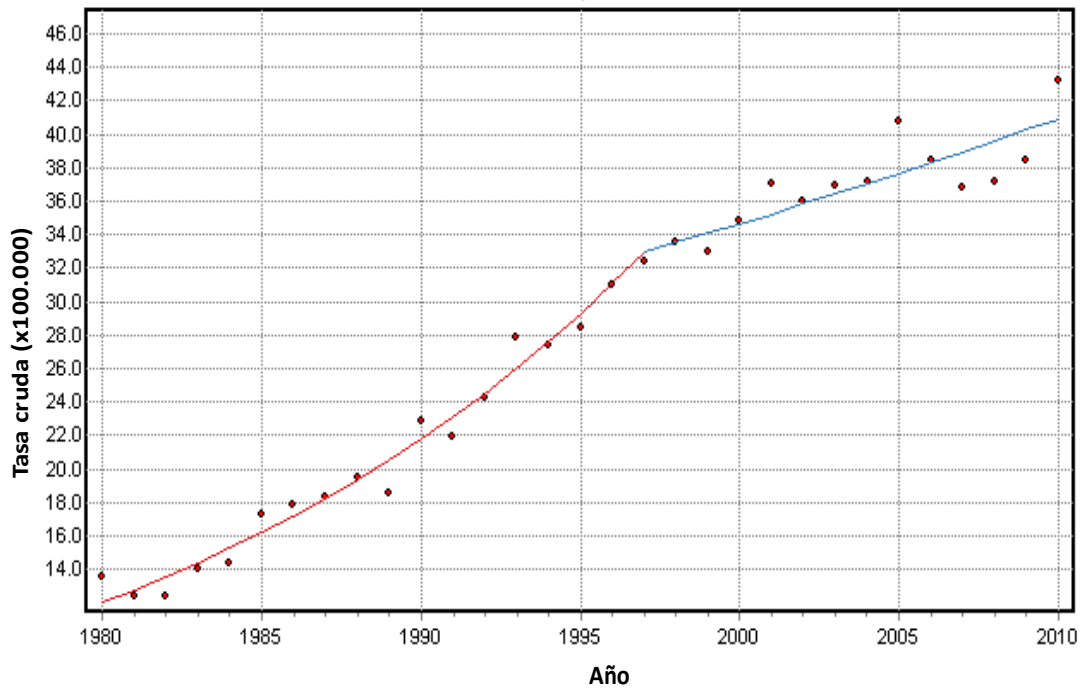
Tabla 8. Análisis joinpoint de las tendencias en las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en Galicia (1980-2010).

Edad	Tendencia 1					Tendencia 2				
	1980	2010	PCA global	95% IC	Período	PCA	95% IC	Período	PCA	95% IC
35-44	2,46	1,84	-1,0	(-2,4%-0,5%)	1980-1989	8,5*	(0,6%-17,1%)	1989-2010	-3,3*	(-5,2%-1,3%)
45-54	6,38	12,68	1,8	(1,1%-2,6%)	1980-1998	3,8*	(2,5%-5,2%)	1998-2010	-1,2	(-3,2%-0,8%)
55-64	21,03	37,54	2,2	(1,5%-2,8%)	1980-1995	5,0*	(3,5%-6,4%)	1995-2010	0	(-1,1%-1,2%)
65-74	48,75	96,82	1,8	(1,3%-2,3%)	1980-1997	3,2*	(2,0%-4,3%)	1997-2010	0,3	(-1,1%-1,6%)
75-84	119,35	177,86	1,9	(1,3%-2,4%)	1980-2001	3,2*	(2,5%-4,0%)	2001-2010	-1,5	(-3,3%-0,3%)
≥85	134,71	339,77	2,3	(1,7%-3,0%)	1980-1994	6,3*	(4,2%-8,5%)	1994-2010	0,7	(-0,1%-1,6%)
Total										
TB	13,59	43,18	4,0*	(3,5%-4,4%)	1980-1997	6,1*	(5,5%-6,8%)	1997-2010	1,7*	(1,0%-2,4%)
TA	11,95	21,53	1,9	(1,4%-2,3%)	1980-1996	4,0*	(3,3%-4,7%)	1996-2010	0	(-0,6%-0,6%)
Hombres										
TB	14,18	50,05	4,5	(4,0%-5,1%)	1980-2000	6,2*	(5,6%-6,8%)	2000-2010	1,4*	(0,3%-2,5%)
TA	15,17	29,77	2,4	(1,9%-2,9%)	1980-1997	4,4*	(3,6%-5,2%)	1997-2010	0,4	(-0,4%-1,1%)
Mujeres										
TB	13,04	36,76	3,3	(2,8%-3,8%)	1980-1996	5,7*	(4,8%-6,5%)	1996-2010	1,1*	(0,4%-1,8%)
TA	9,98	15,01	1,1	(0,6%-1,6%)	1980-1996	3,3*	(2,5%-4,1%)	1996-2010	-1,0*	(-1,7%-0,3%)

TB: Tasa bruta; TA: Tasa ajustada; PCA: Porcentaje anual de cambio; IC: Intervalo de confianza.

Figura 34. Tendencias en las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en Galicia durante el período 1980-2010, teniendo en cuenta ambos sexos. Análisis joinpoint.

(a) Tasas crudas



(b) Tasas estandarizadas

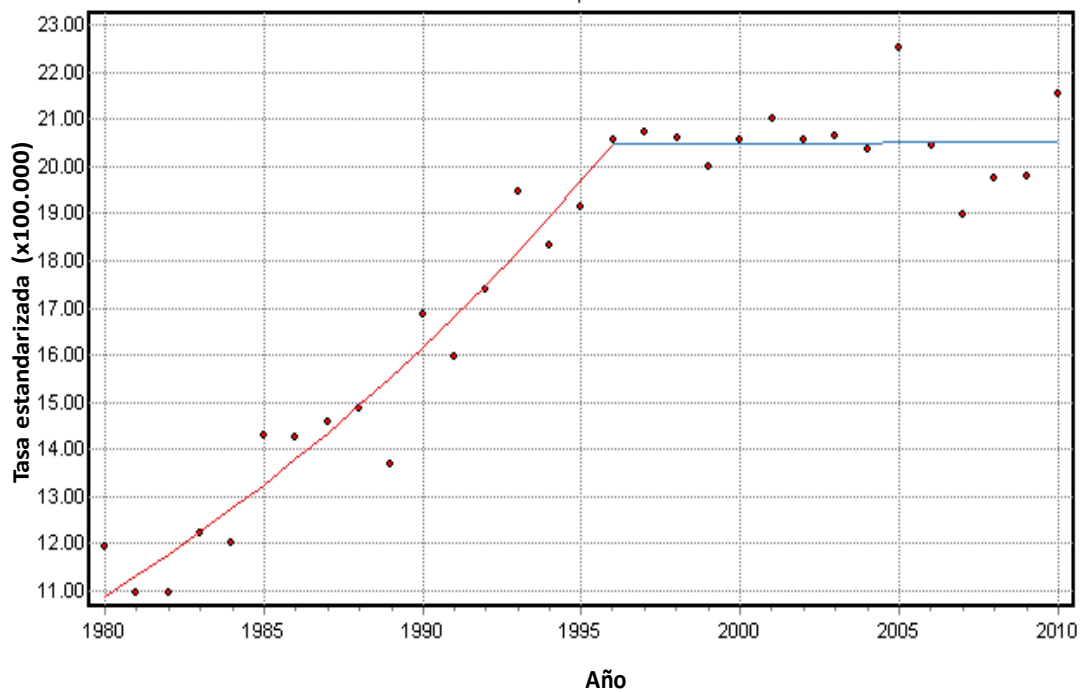
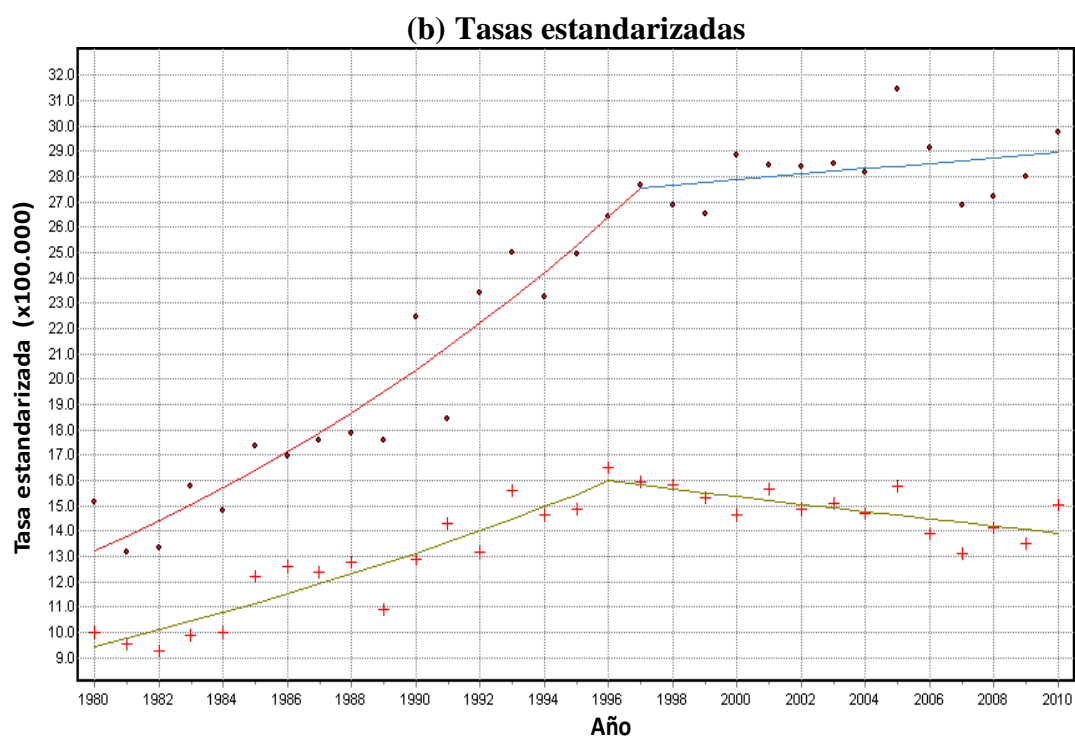
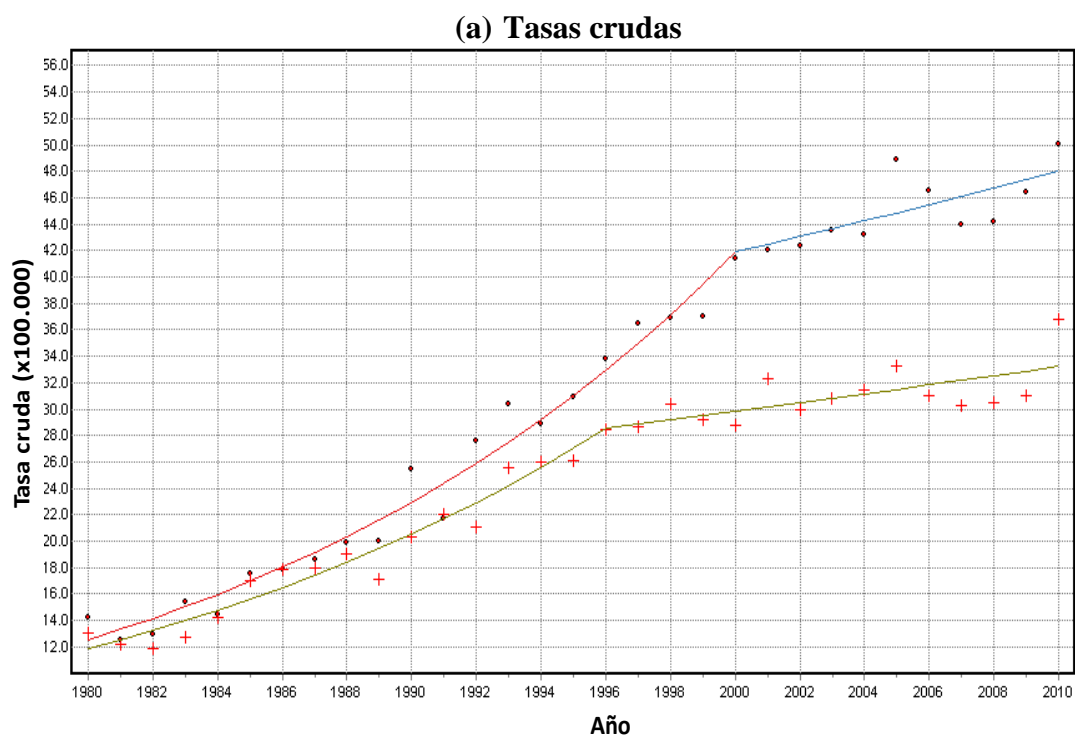


Figura 35. Tendencias en las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal en Galicia durante el período 1980-2010, según sexo. Análisis joinpoint.



9-2 Características clínicas y supervivencia de los pacientes con cáncer de colon y recto.

Características clínicas.

Durante el período de estudio (1994-2000) han sido diagnosticados de cáncer de colon y recto 1482 pacientes que fueron seguidos una mediana de 29,9 meses. La media de edad de estos pacientes ha sido de 68,3(\pm 11,5) años, con una mediana de 69 años de edad. Un 55,2% de los enfermos eran varones. No existen diferencias significativas en la edad entre hombres y mujeres (67,8 vs. 68,9 años; $p=0,080$).

La patología concomitante de los pacientes estudiados se muestra en la Tabla 9, donde se objetiva que la patología más frecuentemente identificada en estos pacientes ha sido la presencia de pólipos (24,0%) y la hipertensión arterial (18,1%). La prevalencia de obesidad fue de un 19,5%.

Tabla 9. Patología concomitante de los pacientes diagnosticados de CCR

	Nº	%	95% IC
Diabetes	136	9,2%	7,7%-10,7%
EPOC	89	6,0%	4,8%-7,2%
Cardiopatía	154	10,4%	8,8%-12,0%
Hipertensión	268	18,1%	16,1%-20,1%
Pólipos	355	24,0%	21,7%-26,2%
Antecedentes de cáncer	91	6,1%	4,9%-7,4%
Cirugía abdominal previa	217	14,6%	12,8%-16,5%

Las características clínicas de primeros síntomas, localización, estadio y diferenciación se detallan en la Tabla 10. El primer síntoma más frecuente ha sido la rectorragia (33,0%), seguido de cambios en el hábito intestinal (28,4%) y síndrome general (25,4%). La localización más frecuente fue el sigma (31,2%), seguido del recto (28,3%) y la unión rectosigmoidea (10,5%). El estadio más frecuente fue el estadio II (35,6%), seguido del estadio III (30,4%).

Tabla 10. Características demográficas y clínicas de los pacientes con CCR

1. Número de casos	1482		
2. Seguimiento en meses			
Media (DT)	36,1 (30,8)		
Mediana	29,9		
3. Edad (años)			
Media (DT)	68,3 (11,5)		
Mediana	69		
	N°	%	95% IC
4. Casos censurados	1142	77,1%	74,9%-79,2%
5. Sexo			
Hombres	818	55,2%	52,6%-57,8%
Mujeres	664	44,8%	42,2%-47,4%
6. Primeros síntomas			
Rectorragia	489	33,0%	30,6%-35,4%
Cambio en el hábito intestinal	421	28,4%	26,1%-30,7%
Síndrome general	376	25,4%	23,1%-27,6%
Dolor abdominal	345	23,3%	21,1%-25,5%
Tenesmo	120	8,1%	6,7%-9,5%
Anemia	60	4,0%	3,0%-5,1%
Mucorragia	35	2,4%	1,5%-3,2%
Dolor anal/perianal	26	1,8%	1,0%-2,4%
Obstrucción intestinal	23	1,6%	0,9%-2,2%
Masa abdominal	9	0,6%	0,2%-1,0%
Perforación intestinal	3	0,2%	0,1%-0,6%
7. Localización del tumor			
Sigma	462	31,2%	28,8%-33,6%
Recto	419	28,3%	25,9%-30,6%
Unión rectosigma	156	10,5%	8,9%-12,1%
Ciego	97	6,5%	5,2%-7,8%
Colon ascendente	93	6,3%	5,0%-7,5%
Tumores sincrónicos	65	4,4%	3,3%-5,5%
Ángulo hepático	52	3,5%	2,5%-4,5%
Colon transverso	49	3,3%	2,4%-4,2%
Ángulo esplénico	44	3,0%	2,1%-3,8%
Colon descendente	42	2,8%	1,9%-3,7%
Apéndice	3	0,2%	0,1%-0,6%
8. Estadio			
I	200	15,2%	13,2%-17,1%
II	470	35,6%	33,0%-38,2%
III	401	30,4%	27,9%-32,9%
IV	249	18,9%	16,7%-21,0%
9. Diferenciación			
Bien diferenciado	268	21,7%	19,4%-24,0%
Moderadamente diferenciado	881	71,2%	68,8%-73,9%
Pobremente diferenciado	86	7,0%	5,5%-8,4%
No diferenciado	2	0,2%	0,1%-0,6%

De los pacientes con enfermedad metastásica, el 88,4% tienen metástasis hepáticas (Tabla 11).

Tabla 11. Distribución de los pacientes con enfermedad metastásica según la localización de las metástasis.

	Nº	%	95% IC
Metástasis hepáticas	165	73.7%	67.7%-79.6%
Metástasis hepáticas y perineales	19	8.5%	4.6%-12.3%
Metástasis hepáticas y peritoneales	5	2.2%	0.7%-5.1%
Metástasis hepáticas y otras localizaciones	9	4.0%	1.2%-6.8%
Metástasis pulmonares	9	4.0%	1.2%-6.8%
Metástasis retroperitoneales	3	1.3%	0.3%-3.8%
Metástasis intestinales	3	1.3%	0.3%-3.8%
Metástasis de la pared abdominal	2	0.9%	0.1%-3.2%
Otras localizaciones	9	4.0%	1.2%-6.8%

La mayoría de los tumores fueron moderadamente diferenciados (71,2%), seguido de los bien diferenciados (21,7%). El tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma (93,2%), de los cuales fue coloide mucinoso el 4,4%.

Tanto si se miran los primeros síntomas como los motivos de consulta se objetiva que los hallazgos más frecuentes han sido la rectorragia y los cambios en el hábito intestinal (Tabla 12).

Tabla 12. Primeros síntomas y motivo de consulta de los pacientes con CCR.

	Nº	%	95% IC
Primeros síntomas			
Rectorragia	489	33,0%	30,6%-35,4%
Cambios en el hábito intestinal	421	28,4%	26,1%-30,7%
Síndrome general	376	25,4%	23,1%-27,6%
Dolor abdominal	345	23,3%	21,1%-25,5%
Tenesmo	120	8,1%	6,7%-9,5%
Anemia	60	4,0%	3,0%-5,1%
Mucorragia	35	2,4%	1,5%-3,2%
Dolor anal/perianal	26	1,8%	1,0%-2,4%
Obstrucción intestinal	23	1,6%	0,9%-2,0%
Masa abdominal	9	0,6%	0,2%-1,0%
Perforación intestinal	3	0,2%	0,1%-0,6%
Motivo de consulta			
Rectorragia	798	53,8%	51,3%-56,4%
Cambios en el hábito intestinal	639	43,1%	40,6%-45,7%
Dolor abdominal	621	41,9%	39,3%-44,4%
Síndrome general	549	37,0%	34,5%-39,5%
Anemia	205	13,8%	12,0%-15,6%
Tenesmo	190	12,8%	11,1%-14,5%
Obstrucción intestinal	190	12,8%	11,1%-14,5%
Masa abdominal	85	5,7%	4,5%-6,9%
Mucorragia	54	3,6%	2,6%-4,6%
Perforación intestinal	49	3,3%	2,4%-4,2%
Dolor anal/perianal	43	2,9%	2,0%-3,8%

Existe una asociación entre los motivos de consulta y la localización del tumor. En los pacientes con tumores localizados en el colon sigmoide, los síntomas más frecuentes fueron, el dolor abdominal (55,9%), la rectorragia (52,3%) y los cambios del hábito intestinal (44,1%). En los pacientes con tumores localizados en el recto, los síntomas más frecuentes fueron, la rectorragia (84,8%), seguido de cambios en el hábito intestinal (53,9%). En los pacientes con localización a nivel del ciego, el síntoma más frecuente fue el dolor abdominal (63,4%), seguido de la anemia como signo (43,0%). La anemia, como hallazgo clínico, fue más frecuente en tumores localizados en el ciego y en el colon ascendente (Tabla 13).

Tabla 13. Motivos de consulta de los pacientes con diagnóstico de cáncer de colon y recto, según la localización del tumor.

Localización	Rectorragia	Cambio hábito intestinal	Dolor abdominal	Síndrome general	Anemia	Tenesmo rectal	Obstrucción intestinal	Masa abdominal	Mucorragia	Perforación intestinal	Dolor anal/perianal
Sigma	230 (52,3%)	194 (44,1%)	246 (55,9%)	155 (35,2%)	38 (8,6%)	34 (7,7%)	74 (16,8%)	25 (5,7%)	14 (3,2%)	21 (4,8%)	3 (0,7%)
Recto	340 (84,8%)	216 (53,9%)	74 (18,5%)	148 (36,9%)	23 (5,7%)	119 (29,7%)	14 (13,5%)	9 (2,2%)	20 (5,0%)	4 (1,0%)	34 (8,5%)
Unión rectosigma	111 (76,0%)	79 (54,1%)	48 (32,9%)	55 (37,7%)	11 (7,5%)	26 (17,8%)	17 (11,6%)	1 (0,7%)	8 (5,5%)	3 (2,1%)	5 (3,4%)
Ciego	23 (24,7%)	24 (25,8%)	59 (63,4%)	37 (39,8%)	40 (43,0%)	1 (1,1%)	12 (12,9%)	16 (17,2%)	0	6 (6,5%)	1 (1,1%)
Colon ascendente	19 (22,4%)	24 (28,2%)	57 (67,1%)	42 (49,4%)	32 (37,6%)	0	12 (14,1%)	17 (20,0%)	1 (1,2%)	0	0
Tumores sincrónicos	37 (56,9%)	34 (52,3%)	28 (43,1%)	29 (44,6%)	14 (21,5%)	9 (13,8%)	8 (12,3%)	4 (6,2%)	8 (12,3%)	1 (1,5%)	0
Ángulo hepático	7 (14,3%)	18 (36,7%)	28 (57,1%)	29 (59,2%)	18 (36,7%)	1 (2,0%)	7 (14,3%)	4 (8,2%)	1 (2,0%)	3 (6,1%)	0
Colon transverso	9 (19,6%)	17 (37,0%)	28 (60,9%)	20 (43,5%)	12 (26,1%)	0	11 (23,9%)	5 (10,9%)	1(2,2%)	4 (8,7%)	0
Ángulo esplénico	7 (15,9%)	16 (36,4%)	24 (54,5%)	16 (36,4%)	10 (22,7%)	0	19 (43,2%)	0	0	4 (9,1%)	0
Colon descendente	14 (34,1%)	16 (39,0%)	26 (63,4%)	16 (39,0%)	6 (14,6%)	0	16 (39,0%)	3 (7,3%)	1 (2,4%)	2 (4,9%)	0
Apéndice	1 (33,3%)	1 (33,3%)	3 (100%)	2 (66,7%)	1 (33,3%)	0	0	1 (33,3%)	0	0	0

La distribución de los pacientes según estadio y localización se muestra en la Tabla 14.

Tabla 14. Estadio del tumor en pacientes con cáncer de colon y recto según su localización.

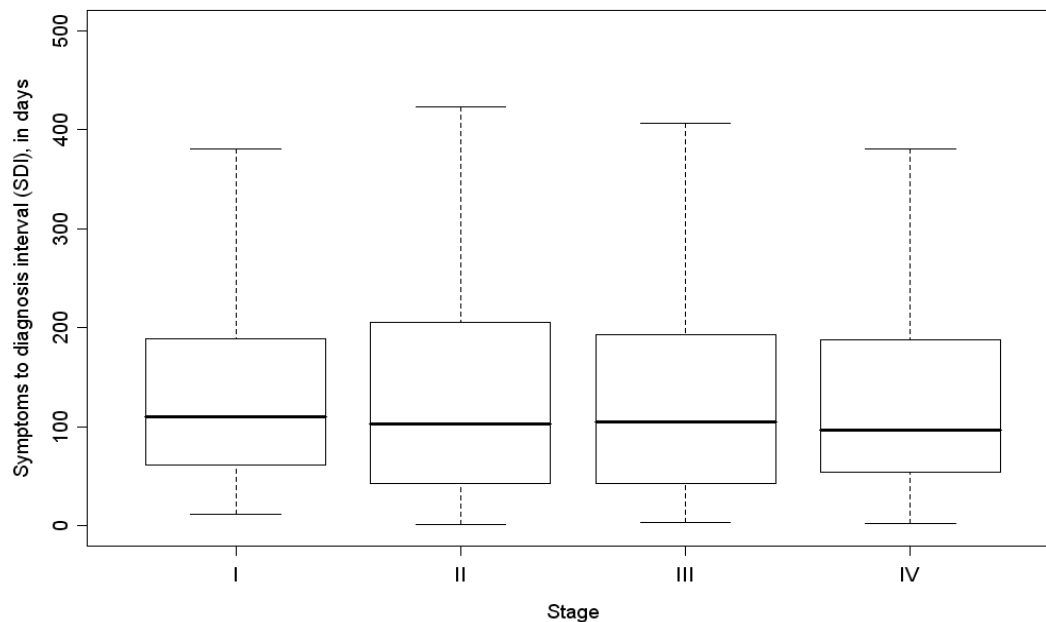
	Estadio				
	I	II	III	IV	
Sigma	58 (14,1%)	164 (39,8%)	100 (24,3%)	90 (21,8%)	412
Recto	78 (22,0%)	109 (30,8%)	103 (29,1%)	64 (18,1%)	354
Unión rectosigma	24 (16,4%)	36 (24,7%)	59 (40,4%)	27 (18,5%)	146
Ciego	9 (9,5%)	40 (42,1%)	31 (32,6%)	15 (15,8%)	95
Colon ascendente	9 (10,7%)	33 (39,3%)	31 (36,9%)	11 (13,1%)	84
Tumor sincrónico	9 (15,3%)	20 (33,9%)	18 (30,5%)	12 (20,3%)	59
Ángulo hepático	3 (6,4%)	19 (40,4%)	15 (31,9%)	10 (21,3%)	47
Colon transverso	6 (13,4%)	14 (30,4%)	15 (32,6%)	11 (23,9%)	46
Ángulo esplénico	1 (2,4%)	22 (53,7%)	15 (36,6%)	3 (7,3%)	41
Colon descendente	3 (9,1%)	12 (36,4%)	12 (36,4%)	6 (18,2%)	33
Apéndice	0	1 (33,3%)	2 (66,7%)	0	3

La media de duración del intervalo primeros síntomas-diagnóstico fue de 161,9 ($\pm 182,9$) días, con una mediana de 103,5 días. La demora más larga correspondió al tiempo transcurrido desde la aparición de primeros síntomas hasta la primera visita al especialista, con una media de 135,6 ($\pm 178,4$) días y una mediana de 84 días. El tiempo medio transcurrido desde la primera visita al especialista hasta el diagnóstico fue de 26,7 ($\pm 43,3$) días y una mediana de 11 días. No se observaron diferencias significativas en el intervalo primeros síntomas-diagnóstico entre hombres y mujeres (153,2 vs. 171,9 días; $p=0.116$). Tampoco se observó una correlación significativa entre el intervalo primeros síntomas-diagnóstico y la edad de los pacientes ($Rho=-0,074$). En el análisis univariado, el intervalo primeros síntomas-diagnóstico no se asoció con el estadio de la enfermedad (Fig. 36). Este hallazgo se objetivó tanto en los cánceres de colon como en los de recto. Tras ajustar por edad y sexo, se vuelve a objetivar que no existen diferencias entre los diferentes estadios y la demora (Tabla 15).

Tabla 15. Demora diagnóstica y terapéutica en pacientes con cáncer de colon y recto.

	Media (DT)	Mediana	Rango intercuartílico
1. Intervalo primeros síntomas-diagnóstico (días)	161,9 (182,9)	103,5	47 - 196
2. Intervalo desde los primeros síntomas hasta el primer contacto con el especialista (días)	135,6 (178,4)	84	30 - 181
3. Intervalo desde el primer contacto con el especialista hasta el diagnóstico (días)	26,7 (43,3)	11	6 - 26
4. Intervalo desde el diagnóstico hasta la cirugía (días)	19,0 (28,8)	11	6 - 20
Media geométrica			
5. Intervalo primeros síntomas-diagnóstico (días) ajustado por edad según sexo			
Hombres		92,9	
Mujeres		92,2	
6. Intervalo primeros síntomas-diagnóstico (días) ajustado por edad y sexo, según estadio			
I		92,8	
II		92,2	
III		93,4	
IV		93,0	

Figura 36. Intervalo primeros síntomas-diagnóstico según estadio en pacientes diagnosticados de cáncer de colon y recto.



Las pruebas diagnósticas preoperatorias se muestran en la Tabla 16, siendo la rectosigmoidoscopia/colonoscopia la prueba más frecuente.

Tabla 16. Pruebas diagnósticas preoperatorias realizadas a los pacientes con cáncer colorrectal.

	Nº	%	95% IC
Rectosigmoidoscopia/colonoscopia	1204	81,2%	79,2%-83,3%
Biopsia	990	66,8%	64,4%-69,2%
RX simple de abdomen	816	55,8%	52,5%-57,6%
Ecografía	631	42,6%	40,0%-45,1%
Enema opaco	556	37,5%	35,0%-40,0%
TAC	324	21,9%	19,7%-24,0%
Sangre oculta en heces	36	2,4%	1,6%-3,2%
Laparotomía	24	1,6%	0,9%-2,3%
Ecoendoscopia	3	0,0%	0,1%-0,6%
RM	3	0,2%	0,1%-0,6%
Arteriografía mesentérica	3	0,2%	0,1%-0,6%

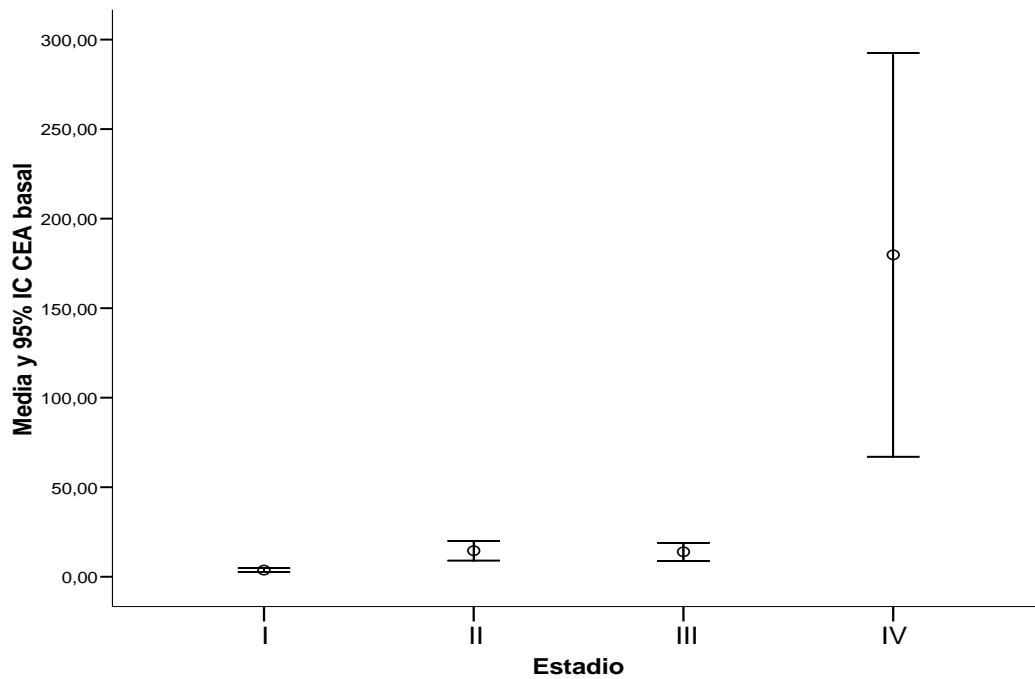
La analítica basal en el momento del diagnóstico se muestra en la Tabla 17.

Tabla 17. Distribución de los pacientes con cáncer colorrectal según analítica basal en el momento del diagnóstico.

	Nº	Media	DT	Mediana	Mínimo	Máximo
CEA	513	39,76	219,42	4,10	0,00	4158,00
Hematocrito	1283	36,47	6,43	37,10	9,40	60,10
Hemoglobina	1267	11,96	2,35	12,10	3,90	20,50
Albúmina	226	3,78	0,67	3,80	1,70	6,40
Urea	1225	40,87	23,87	37,00	0,70	308,00
Creatinina	1198	1,01	0,45	0,90	0,16	6,90
LDH	447	302,50	266,66	264,00	26,0	3381,00
Fosfatasa alcalina	550	173,83	163,64	149,00	33,00	1649,00

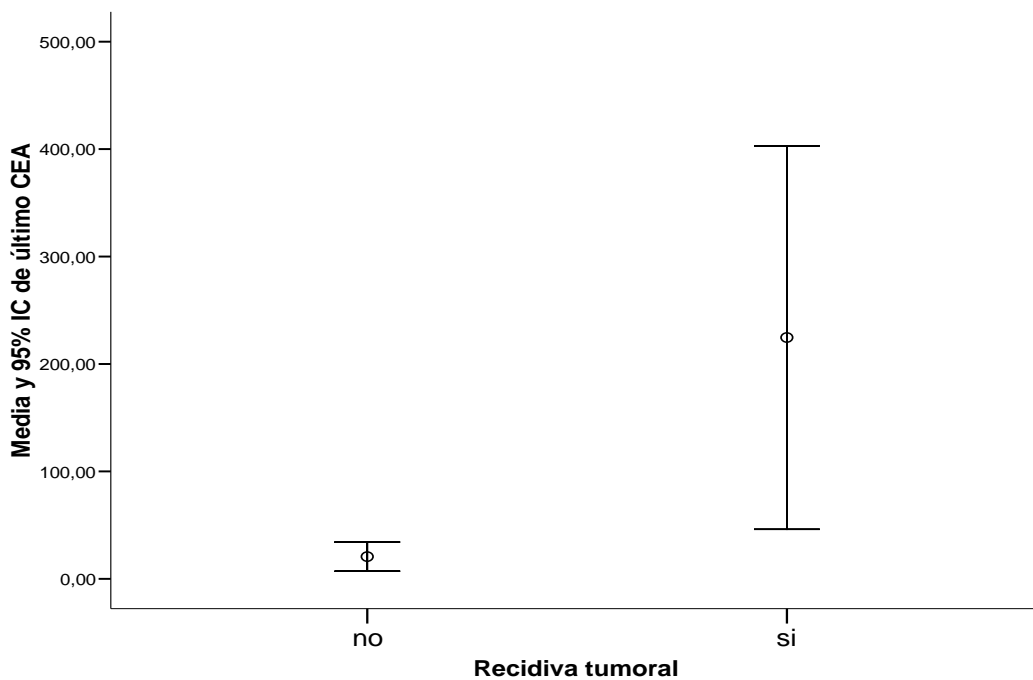
Se objetiva que existen diferencias significativas entre el CEA basal y el estadio al diagnóstico (Fig. 37). Los pacientes en estadio IV presentan valores de CEA significativamente más elevados.

Figura 37. Media de los valores de CEA basal según estadio al diagnóstico



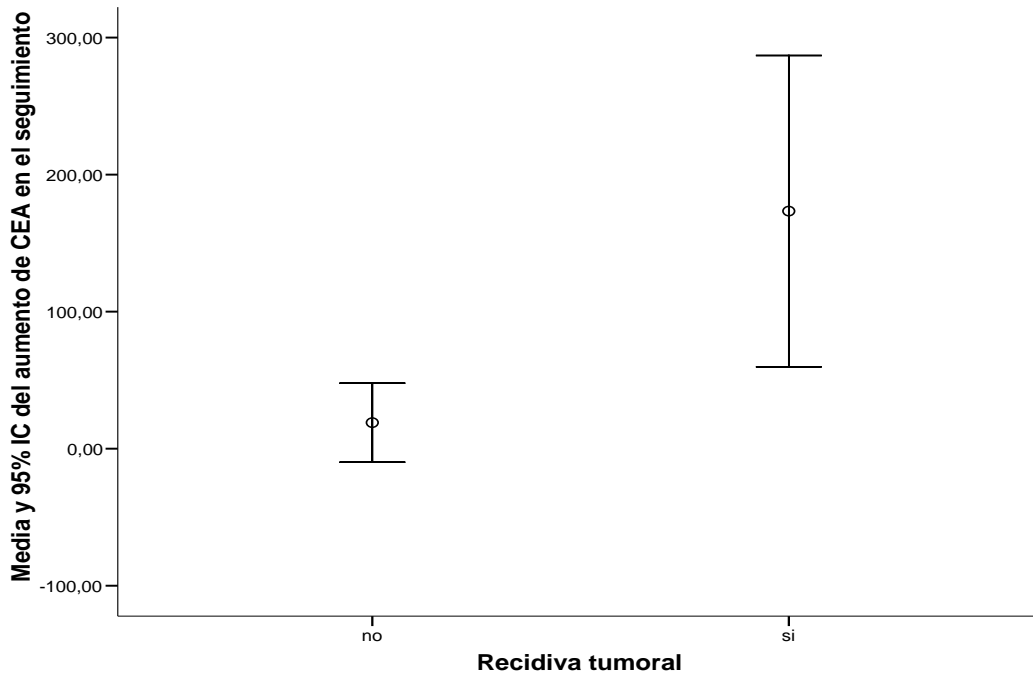
Tras el seguimiento objetivamos que los pacientes que recidivan tienen el último valor de CEA más elevado que los que no recidivan (Fig. 38).

Figura 38. Media de los valores de CEA en el seguimiento según la presencia o no de recidiva.



La diferencia entre el último CEA menos el CEA basal muestra también, que los pacientes que recidivan tiene valores más elevados que los que no lo hacen (Fig. 39).

Figura 39. Media del aumento de CEA en el seguimiento según la presencia o no de recidiva.



Tanto los valores de fosfatasa alcalina como LDH basales, se encuentran más elevados en estadios más avanzados, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (Fig. 40 y 41).

Figura 40. Media de los valores de fosfatasa alcalina en el momento del diagnóstico, según estadio.

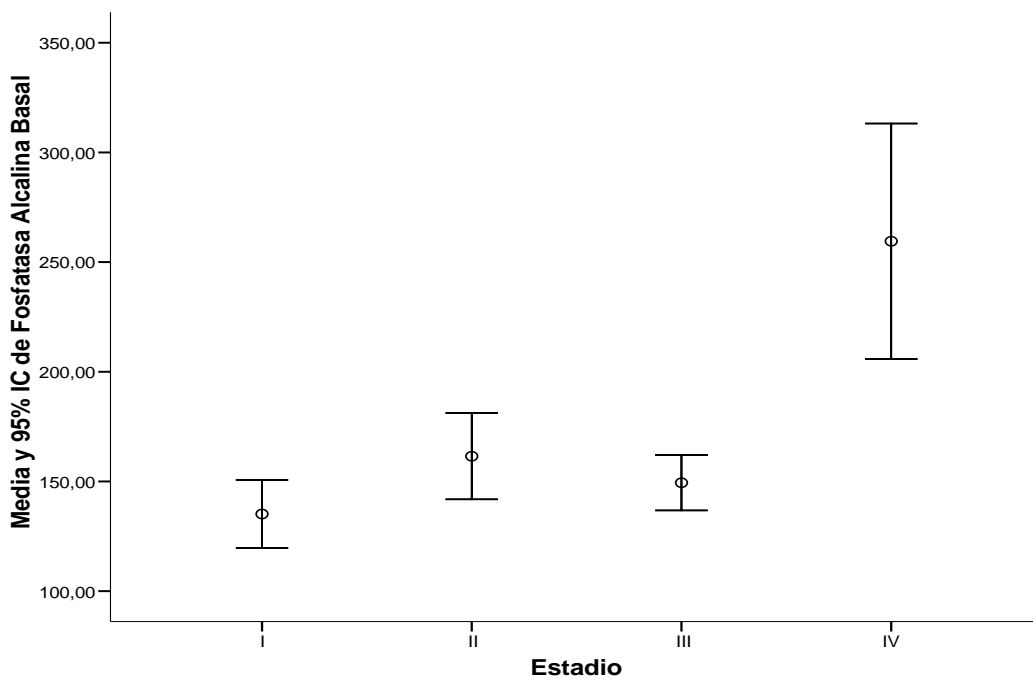
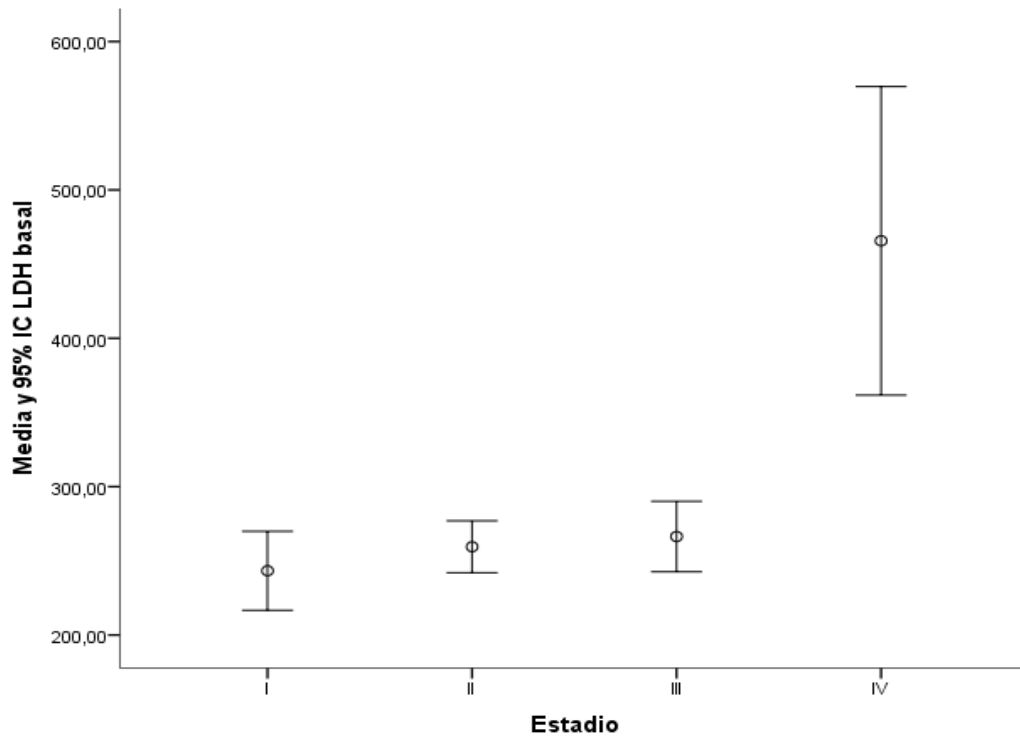


Figura 41. Media de los valores de LDH en el momento del diagnóstico, según estadio.



Tanto los valores de LDH como de fosfatasa alcalina al diagnóstico, están significativamente más elevados en los pacientes con metástasis hepáticas (Fig. 42 y 43).

Figura 42. Media de los valores de LDH al diagnóstico según la presencia o no de metástasis hepáticas.

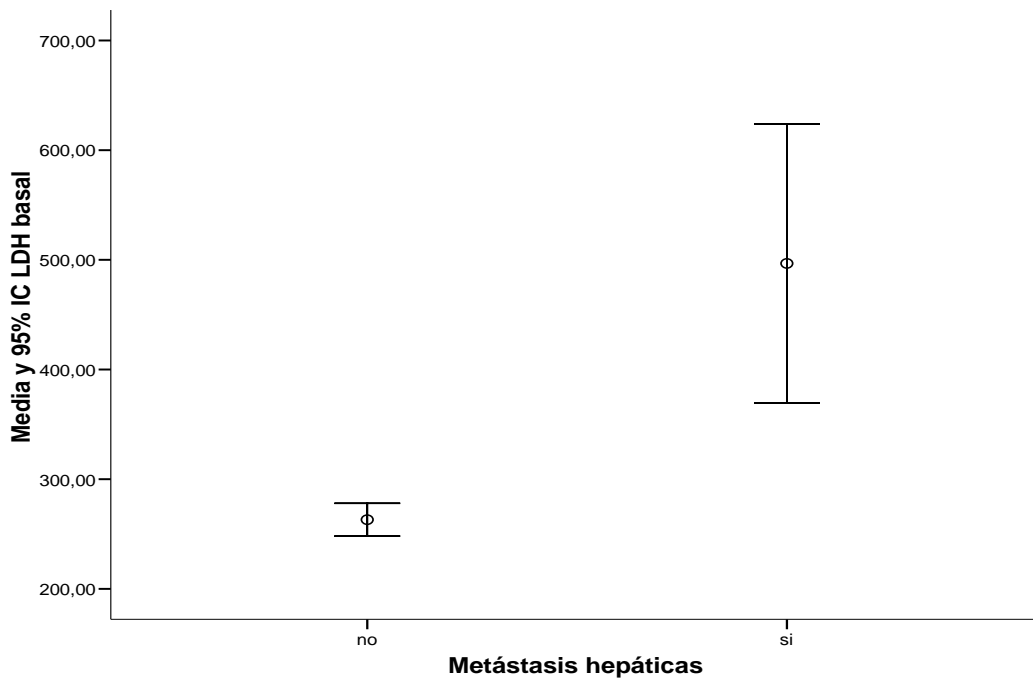
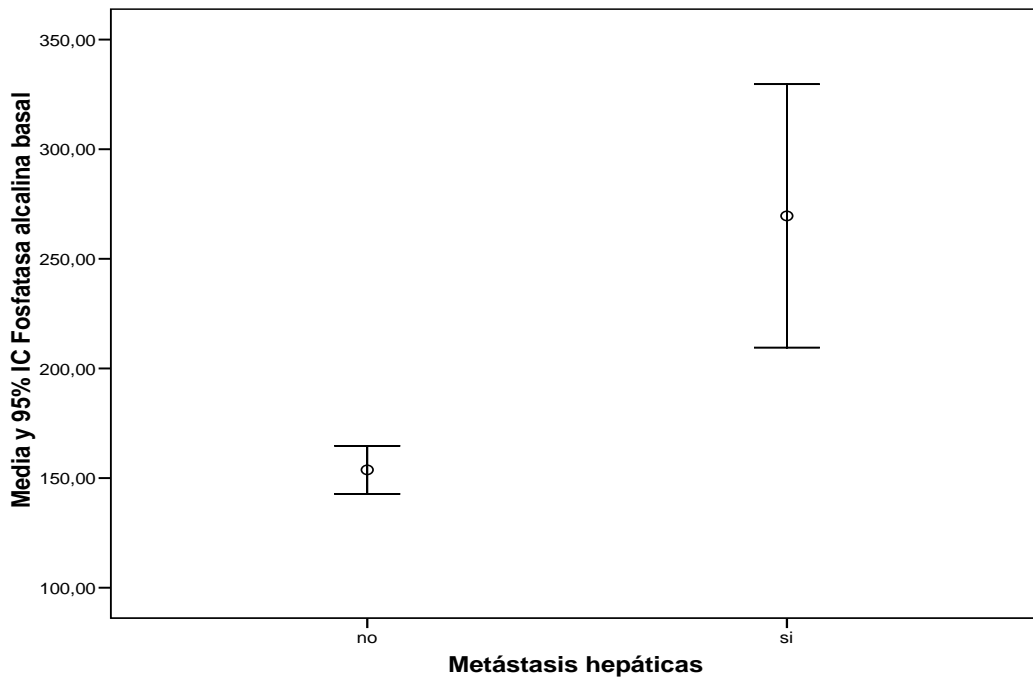
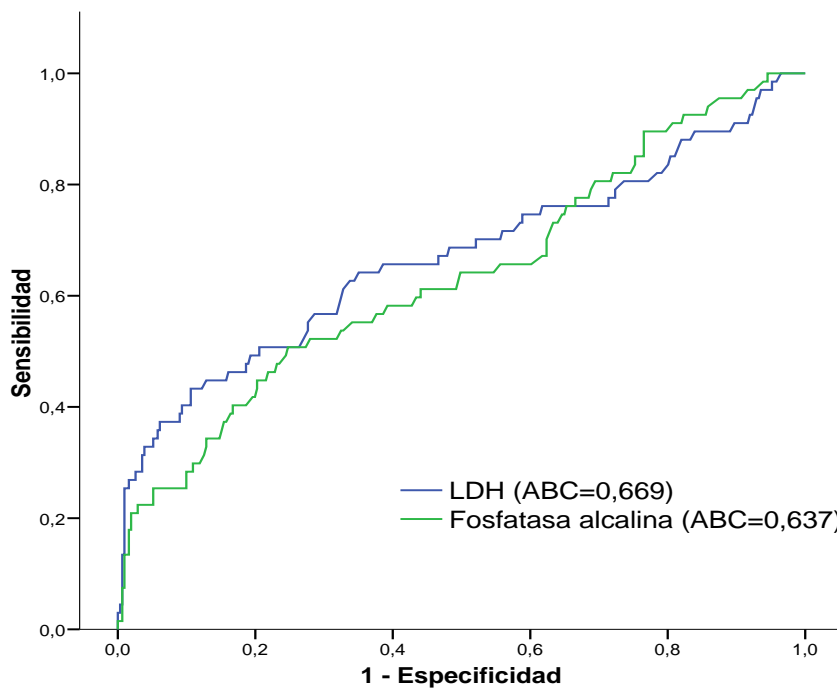


Figura 43. Media de los valores de fosfatasa alcalina al diagnóstico según la presencia o no de metástasis hepáticas.



El área bajo la curva ROC para predecir la presencia de metástasis hepáticas según los valores basales de LDH y fosfatasa alcalina son, respectivamente, de 0,669 (95% IC: 0,586-0,752) y 0,637 (95% IC: 0,558-0,715) (Fig. 44).

Figura 44. Curvas ROC para la predicción de metástasis hepáticas al diagnóstico según los valores de LDH y fosfatasa alcalina.



Aspectos quirúrgicos en los pacientes con CCR.

El 91,8% de los pacientes han sido sometidos a tratamiento quirúrgico, siendo con intención curativa un 82,0%. El tipo de cirugía más frecuente fue la resección anterior de recto (25,1%) y la hemicolectomía derecha (17,4%). En el 57,7% se realizaron anastomosis mecánicas, siendo la más frecuente la término-terminal (56,9%) (Tabla 18).

Tabla 18. Distribución de los pacientes según el tratamiento quirúrgico.

	Nº	%	95% IC
Tratamiento quirúrgico			
Si	1361	91,8%	90,4%-93,3%
Intención de la cirugía (nº=1298)			
Curativo	1065	82,0%	79,9%-84,2%
Paliativo	233	18,0%	15,8%-20,1%
Ingreso en el Servicio de Cirugía (n=1295)			
De forma programada	562	43,4%	40,7%-46,1%
Por vía urgente	733	56,6%	53,9%-59,3%
Tipo de intervención (n=1253)			
Hemicolectomía derecha	218	17,4%	15,2%-19,5%
Hemicolectomía derecha ampliada	17	1,4%	0,7%-2,0%
Colectomía transversa	13	1,0%	0,4%-1,6%
Hemicolectomía izquierda	70	5,6%	4,2%-6,9%
Colectomía izquierda segmentaria	144	11,5%	9,7%-13,3%
Colectomía subtotal	88	7,0%	5,6%-8,5%
Colectomía total	9	0,7%	0,2%-1,2%
Resección anterior de recto	314	25,1%	22,6%-27,5%
Amputación abdomino-perineal	181	14,4%	12,4%-16,4%
Proctocolectomía total	3	0,2%	0,1%-0,7%
Resección transanal	25	2,0%	1,2%-2,8%
Operación de Hartmann	84	6,7%	5,3%-8,1%
Resección endoscópica	27	2,2%	1,3%-3,0%
Otras combinaciones	60	4,8%	3,6%-6,0%
Anastomosis (n=844)			
Manual	357	42,3%	38,9%-45,7%
Mecánica	487	57,7%	54,3%-61,1%
Tipo de anastomosis (n=798)			
Término-terminal	454	56,9%	53,4%-60,4%
Término-Lateral	145	18,2%	15,4%-20,9%
Latero-Terminal	57	7,1%	5,3%-9,0%
Latero-lateral	142	17,8%	15,1%-20,5%

La morbilidad quirúrgica más frecuente ha sido la infección (8,70%), seguido de dehiscencia de sutura (3,70%) (Tabla 19).

Tabla 19. Morbilidad quirúrgica de los pacientes intervenidos (n°=1361)

	N°	%	95% IC
Infección de la herida	49	3,60%	2,6%-4,6%
Dehiscencia de sutura o fístula	32	2,35%	1,5%-3,2%
Absceso abdominal	30	2,20%	1,4%-3,0%
Eventración	24	1,76%	1,0%-2,5%
Hemorragia	13	0,96%	0,4%-1,5%
Absceso abdominal + infección herida	7	0,51%	0,1%-0,9%
Evisceración	6	0,44%	0,1%-0,8%
Dehiscencia de sutura + absceso abdominal	6	0,44%	0,1%-0,8%
Dehiscencia de sutura + peritonitis generalizada	6	0,44%	0,1%-0,8%
Infección de la herida + eventración	6	0,44%	0,1%-0,8%
Peritonitis generalizada	5	0,37%	0,1%-0,8%
Dehiscencia de sutura + infección de la herida	5	0,37%	0,1%-0,8%
Tromboembolismo	1	0,07%	0,0%-0,4%
Dehiscencia de sutura + hemorragia	1	0,07%	0,0%-0,4%
Absceso abdominal + evisceración	1	0,07%	0,0%-0,4%
Infección de la herida + hemorragia	1	0,07%	0,0%-0,4%
Infección de la herida + evisceración	1	0,07%	0,0%-0,4%
Dehiscencia de sutura + peritonitis + eventración	1	0,07%	0,0%-0,4%
Infección de la herida + hemorragia + eventración	1	0,07%	0,0%-0,4%
Dehiscencia (si/no)	50	3,70%	2,63-4,70%
Infección(herida, absceso, peritonitis)	119	8,70%	7,2-10,30%

El 13,4% (n=183/1361) de los pacientes requirieron una reintervención, que ha sido urgente en el 7,4% (n=100) de los casos. La causa más frecuente de reintervención urgente ha sido la dehiscencia de sutura (34,2%), seguido del absceso intraabdominal (27,7%). Dentro de las causas de reintervenciones programadas, la causa más frecuente ha sido la reparación de una eventración (32,8%), seguido de resecciones viscerales por metástasis (26,3%) (Tabla 20).

Tabla 20. Reintervenciones quirúrgicas y causas de las mismas.

	Nº	%	95% IC
Reintervenciones			
Urgentes	88	6,5%	5,1%-7,8%
Programadas	83	6,1%	4,8%-7,4%
Urgente+Programada	12	0,9%	0,3%-1,4%
Causa de las reintervenciones urgentes (n=100)			
Desconocida	24		
Dehiscencia de sutura	20	26,3%	15,7%-36,9%
Absceso abdominal	16	21,1%	11,2%-30,9%
Suboclusión/oclusión	14	18,4%	9,0%-27,8%
Evisceración	12	15,8%	6,9%-24,6%
Hemorragia	6	7,9%	1,2%-14,6%
Dehiscencia de sutura + absceso abdominal	4	5,3%	1,4%-12,9%
Dehiscencia de sutura + hemorragia	2	2,6%	0,3%-9,2%
Reparación eventración	1	1,3%	0,0%-7,1%
Absceso abdominal + suboclusión	1	1,3%	0,0%-7,1%
Causa de las reintervenciones programadas (n=95)			
Desconocida	19		
Reparación de eventración	22	28,9%	18,1%-39,8%
Resección visceral por metástasis	17	22,4%	12,3%-32,4%
Reconstrucción tras operación de Hartmann	13	17,1%	8,05-26,2%
Cierre de colostomía	9	11,8%	3,9%-19,8%
Reintervención por tiempos, 2º tiempo	4	5,3%	1,4%-12,9%
Reintervención por tiempos, 3º tiempo	3	3,9%	0,8%-11,1%
Reconstrucción tras colostomía y fístula mucosa	1	1,3%	0,0%-7,1%
Reconstrucción tras operación de Hartmann + Resección visceral por metástasis + Reparación eventración	1	1,3%	0,0%-7,1%
Reconstrucción tras operación de Hartmann + Resección visceral por metástasis	1	1,3%	0,0%-7,1%
Reconstrucción tras operación de Hartmann + Reparación de eventración	1	1,3%	0,0%-7,1%
Reconstrucción tras operación de Hartmann + Reintervención por tiempos, 3º tiempo	1	1,3%	0,0%-7,1%
Resección visceral por metástasis + Reparación de eventración	1	1,3%	0,0%-7,1%
Suboclusión (colostomía de descarga)	1	1,3%	0,0%-7,1%
Reconstrucción colostomía (prolapso)	1	1,3%	0,0%-7,1%

Seguimiento y pronóstico de los pacientes con CCR.

El tratamiento concomitante a la cirugía se muestra en la Tabla 21, donde se objetiva que un 24.1% de los pacientes recibieron quimioterapia y el 14.9% radioterapia.

Tabla 21. Tratamiento oncológico.

	N°	%	95% IC
Radioterapia	221	14,9%	13,1%-16,8%
Preoperatoria	32	2,2%	1,4%-2,9%
Postoperatoria	189	12,8%	11,0%-14,5%
Quimioterapia	357	24,1%	21,9%-26,3%

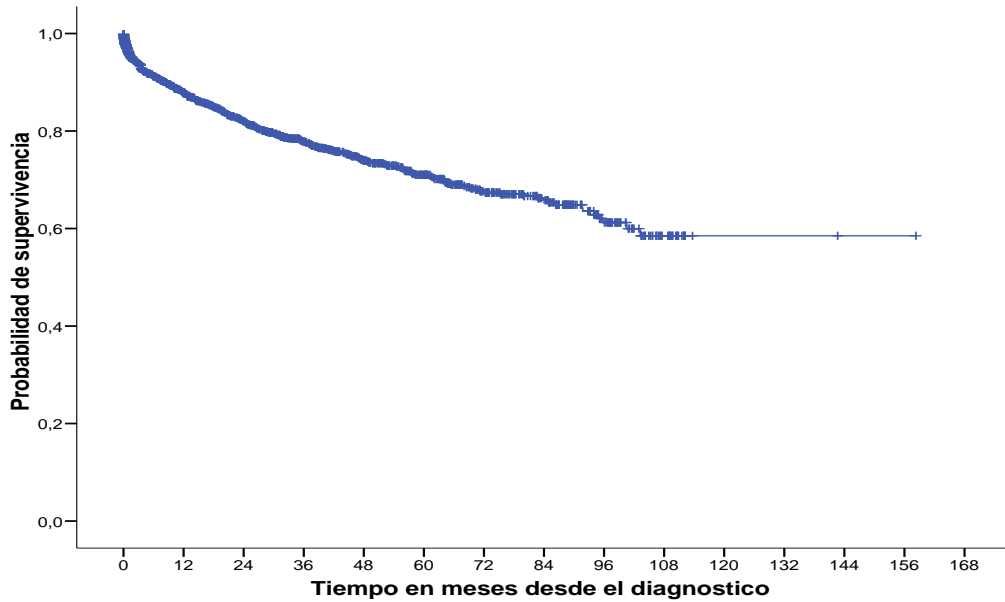
Durante el seguimiento recidivaron el 31,1% de los casos. La prueba diagnóstica que con más frecuencia contribuyó al diagnóstico de la recidiva fue el TAC (57,3%). La recidiva o reaparición del tumor, puede presentarse: en la zona quirúrgica previa, como metástasis a distancia o ambas. La localización más frecuente ha sido en forma de metástasis a distancia, fundamentalmente hepáticas, seguida de la localización locorregional (Tabla 22).

Tabla 22. Recidiva tumoral, proceso diagnóstico y localización de la recidiva.

	N°	%	95% IC
Recidiva	331/1065	31,1%	28,2%-33,9%
Locorregional	85/1065	8,0%	6,3%-9,6%
Metástasis a distancia	183/1065	17,2%	14,9%-19,5%
Locorregional + metástasis a distancia	63/1065	5,9%	4,4%-7,4%
Diagnóstico de la recidiva			
TAC	192/331	58%	52,5%-63,5%
Colonoscopia	66/331	19,9%	15,5%-24,4%
Sospecha clínica	57/331	17,2%	13,0%-21,4%
Biopsia	56/331	16,9%	12,7%-21,1%
RX tórax	46/331	13,9%	10,0%-17,8%
Ecografía	34/331	10,3%	6,8%-13,7%
Valor del CEA	30/331	9,1%	5,8%-12,3%
RMN	26/331	7,9%	4,8%-10,9%
Tumor palpable	26/331	7,9%	4,8%-10,9%
Gammagrafía ósea	10/331	3,0%	1,0%-5,0%
LDH	6/331	1,8%	0,2%-3,4%
Anemia	5/331	1,5%	0,5%-3,5%
Fosfatasa alcalina	3/331	0,9%	0,2%-2,6%
Ecoendoscopia	2/331	0,6%	0,07%-2,2%
Sangre oculta en heces	1/331	0,3%	0,008%-1,7%
PET	1/331	0,3%	0,008%-1,7%
Localización de la recidiva locorregional			
Anastomosis	28/137	21,2%	13,9%-28,4%
Pared abdominal y/o cicatriz quirúrgica	11/137	8%	3,1%-12,9%
Trayecto de drenajes	1/137	0,7%	0,018%-4,0%
Zona quirúrgica previa	120/137	87,6%	81,7%-93,5%
Localización de las metástasis			
Hepáticas	121/246	49,2%	42,7%-55,6%
Cerebrales	21/246	8,5%	4,8%-12,2%
Pulmonares	59/246	24,0%	18,4%-29,5%
Óseas	23/246	9,3%	5,5%-13,2%
Otras localizaciones	122/246	49,6%	43,1%-56%

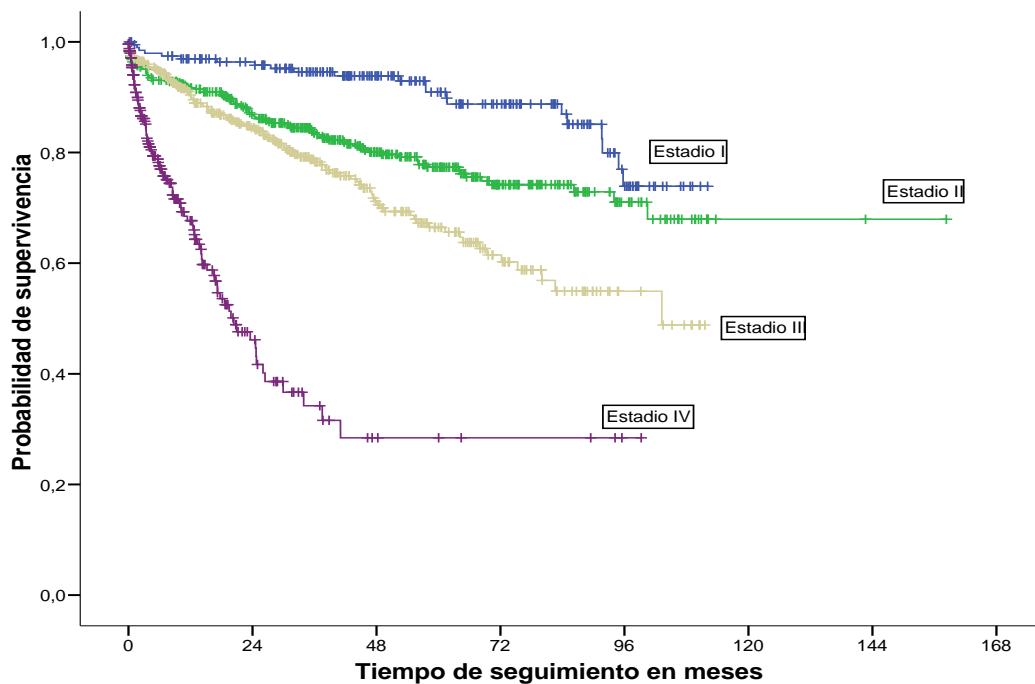
La probabilidad de supervivencia de los pacientes diagnosticados de CCR al año, 2 años y 3 años tras el diagnóstico, ha sido de un 88,0%, 82,0% y 77,8%, respectivamente (Fig. 45).

Figura 45. Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de colon y recto.



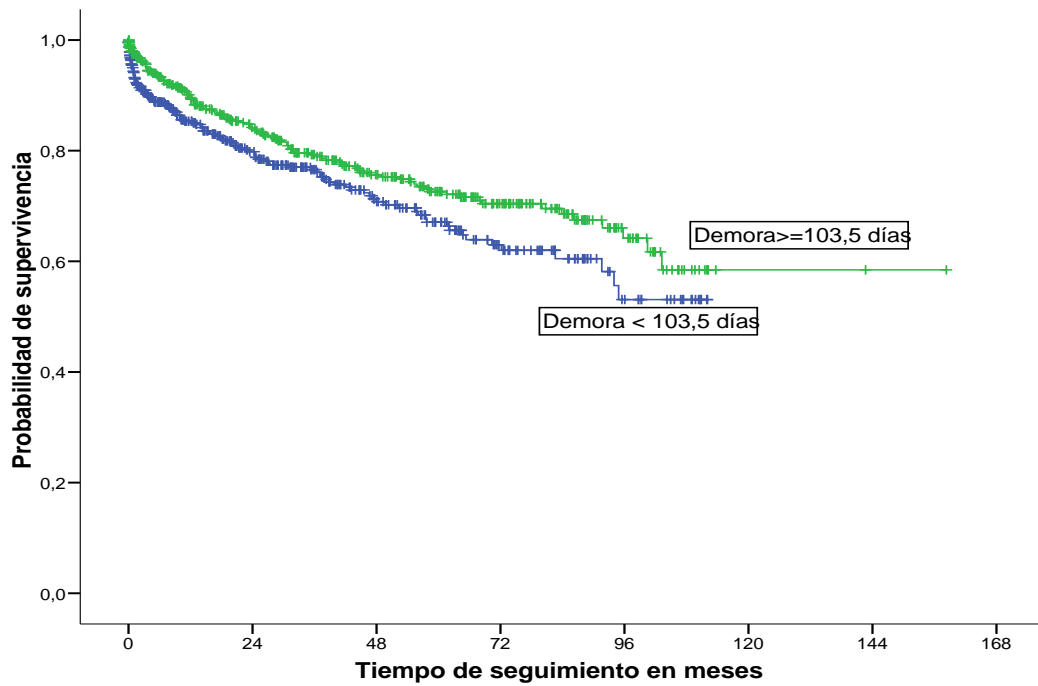
La supervivencia disminuye progresivamente con el grado de invasión ($p < 0.001$). (Fig. 46).

Figura 46. Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de colon y recto, según el estadio.



Tras estratificar a los pacientes según el intervalo primeros síntomas-diagnóstico, sea menor o mayor de la mediana, se objetivó una mayor probabilidad de supervivencia en los pacientes con una demora mayor ($p=0.039$) (Fig. 47).

Figura 47. Probabilidad de supervivencia tras el diagnóstico de cáncer de colon y recto, según la demora diagnóstica.



No se observaron diferencias en la supervivencia según la localización del tumor (colon versus recto) (Tabla 23).

Tabla 23. Porcentaje de fallecimientos, tiempo medio de supervivencia y probabilidad de supervivencia a 1, 2 y 3 años.

	Fallecidos %	Tiempo medio de supervivencia		P ₁	P ₂	P ₃	p
		Meses	95% IC				
Total	22,9%	109,6	104,3-114,2	88,0%	82,0%	77,8%	
Localización							0,884
Colon	23,1%	82,1	76,8-87,4	89,2%	81,7%	75,6%	
Recto	22,8%	110,0	104,4-115,6	87,5%	82,0%	78,6%	
Intervalo primeros síntomas-diagnóstico							0,039
<103,5 días	25,1%	77,8	72,7-82,9	85,3%	79,8%	76,6%	
≥103,5 días	23,1%	111,4	103,2-119,6	89,6%	83,9%	79,0%	
Estadio							<0,001
I	11,0%	100,4	95,9-104,9	96,9%	96,4%	94,6%	
II	19,8%	120,8	113,3-128,2	91,7%	86,7%	83,5%	
III	25,2%	78,1	72,8-83,4	90,4%	84,5%	78,3%	
IV	36,5%	38,8	30,2-47,4	67,7%	46,2%	34,2%	

P₁: Probabilidad de supervivencia al año; P₂: Probabilidad de supervivencia a los 2 años;

P₃: Probabilidad de supervivencia a los 3 años; IC: Intervalo de Confianza.

Tras ajustar por edad, sexo, intervalo primeros síntomas-diagnóstico y estadio, los resultados del modelo de regresión de Cox muestran que la demora diagnóstica no modifica la probabilidad de supervivencia (RR=0,999, 95% IC: 0,999-1,000). A su vez, el pronóstico sí depende de la edad y el estadio del tumor, siendo el riesgo de fallecer significativamente más elevado en los pacientes de mayor edad (RR=1,021, 95% IC: 1,008-1,034) y en estadios más avanzados (Estadio II RR=1,80, Estadio III RR=2,45, Estadio IV RR=9,54). (Tabla 23).

Tras estratificar a los pacientes según el tumor esté localizado en el colon o en el recto, se objetiva que el intervalo primeros síntomas-diagnóstico no modifica la supervivencia, ni en el cáncer de colon ni en el cáncer de recto. En ambos casos, el pronóstico se relaciona con el estadio de la enfermedad. Los estadios más avanzados se asocian a un riesgo progresivamente más alto de fallecer. La edad al diagnóstico se asocia a una mayor probabilidad de muerte en los pacientes con cáncer de colon, mientras que no se observa un efecto significativo en el pronóstico de pacientes con cáncer de recto. Según los resultados de la regresión de Cox, el sexo del paciente no modifica la supervivencia, ni en los pacientes con cáncer de colon ni en los pacientes con cáncer de recto (Tabla 24).

Tabla 24. Análisis de riesgos proporcionales de Cox.

	Coefficiente de regresión	EE	p	RR	95% IC (RR)	
1. Total de pacientes						
Edad	0,021	0,007	0,002	1,021	1,008	1,034
Sexo (Mujeres)	-0,156	0,141	0,268	0,855	0,649	1,128
Intervalo primeros síntomas-diagnóstico (meses)	-0,001	0,001	0,151	0,999	0,999	1,000
Estadio			<0,001			
I				1,000		
II	0,586	0,273	0,032	1,797	1,053	3,066
III	0,896	0,274	0,001	2,451	1,432	4,194
IV	2,255	0,287	<0,001	9,539	5,435	16,743
2. Colon						
Edad	0,023	0,008	0,004	1,023	1,007	1,039
Sexo (Mujeres)	-0,283	0,169	0,094	0,754	0,541	1,050
Intervalo primeros síntomas-diagnóstico (meses)	-0,001	0,001	0,135	0,999	0,998	1,000
Estadio			<0,001			
I				1,000		
II	0,217	0,325	0,504	1,242	0,657	2,349
III	0,509	0,328	0,121	1,663	0,875	3,162
IV	1,867	0,347	<0,001	6,467	3,275	12,767
2. Recto						
Edad	0,013	0,012	0,306	1,013	0,988	1,038
Sexo (Mujeres)	0,118	0,266	0,658	1,125	0,667	1,897
Intervalo primeros síntomas-diagnóstico (meses)	0,001	0,001	0,657	1,000	0,998	1,001
Estadio			<0,001			
I				1,000		
II	1,163	0,511	0,023	3,198	1,175	8,707
III	1,569	0,508	0,002	4,803	1,774	13,003
IV	2,930	0,522	<0,001	18,734	6,729	52,157

EE: Error Estándar; RR: Riesgo Relativo; IC: Intervalo de Confianza

10- DISCUSIÓN.

10-1 Mortalidad por cáncer colorrectal en Galicia.

Los cánceres que ocasionan mayor mortalidad en nuestro país por orden de frecuencia son: en hombres, el de pulmón, el colorrectal y el de próstata, y en mujeres, el de mama, el colorrectal y el de pulmón. El que mayor mortalidad ocasiona en ambos sexos es el de pulmón, seguido del colorrectal [2]. En Europa, teniendo en cuenta ambos sexos, los tumores que mayor mortalidad ocasionan son: los de pulmón, mama y colorrectal.

A nivel mundial, el cáncer que mayor mortalidad ocasiona en el hombre es el de pulmón, seguido del de hígado y estómago, pero en la mujer, después del cáncer de mama, el que causa mayor mortalidad es el de pulmón, seguido del colorrectal [1].

Dado que en Galicia no disponemos de un registro de incidencia de tumores, hemos estudiado la mortalidad del cáncer colorrectal a lo largo de los últimos años.

Aunque en los primeros años se observa un incremento progresivo de las tasas ajustadas de mortalidad, tanto en España como en Galicia, a partir de 1996 se objetiva una tendencia hacia la estabilización e incluso hacia el descenso de las mismas, sobre todo en mujeres. (Tabla 25) (Fig. 48 y 49).

En la mayoría de los países europeos la mortalidad descendió desde los años 90.

En los Estados Unidos de América se objetivan hallazgos similares en cuanto a la tendencia a la disminución de las tasas de mortalidad por dicho tumor, si bien esta tendencia se inicia mucho antes (Fig. 50).

Hay una tendencia progresiva hacia tasas de mortalidad similares, tanto en países donde la mortalidad ha descendido durante décadas, como en aquellos que han experimentado una estabilización de las mismas en períodos más recientes. Estas tendencias más favorables reflejan probablemente, cambios en el estilo de vida y en la dieta, y sobre todo una mejora en los métodos de diagnóstico [2]. El avance experimentado tanto en las técnicas quirúrgicas, como en las terapias oncológicas adyuvantes, también ha contribuido a esta estabilización y descenso de la mortalidad.

Tabla 25. Comparación de las tasas de mortalidad crudas y ajustadas en Galicia y España en el período 1980-2006.

Año	Tasas crudas				Tasas ajustadas ^a			
	Hombres		Mujeres		Hombres		Mujeres	
	España ^b	Galicia	España ^b	Galicia	España ^b	Galicia	España ^b	Galicia
1980	14,67	14,18	15,21	13,04	17,65	15,17	13,70	9,98
1982	15,12	12,95	16,05	11,90	17,91	13,31	13,89	9,25
1984	16,97	14,49	17,01	14,19	19,26	14,82	14,11	10,00
1986	18,34	17,89	19,00	17,86	20,11	16,93	15,16	12,59
1988	21,47	19,84	21,02	19,06	22,52	17,86	16,27	12,75
1990	23,41	25,41	20,26	20,37	23,54	22,42	15,28	12,86
1992	24,87	27,59	22,04	21,09	24,05	23,43	15,68	13,18
1994	28,10	28,84	24,29	25,99	26,18	23,24	16,58	14,65
1996	30,02	33,81	25,06	28,41	26,83	26,41	16,37	16,51
1998	32,33	36,86	25,51	30,41	27,73	26,85	16,04	15,81
2000	33,73	41,37	26,39	28,81	28,15	28,85	15,88	14,63
2002	34,66	42,38	25,85	29,99	28,20	28,39	15,48	14,84
2004	35,85	43,25	26,26	31,49	28,48	28,14	15,29	14,70
2006	35,80	46,56	25,35	30,97	27,76	29,11	14,11	13,91

^aAjustadas por la población estándar europea; ^bDatos obtenidos de Cabanes et al. [2]

Figura 48. Tasas ajustadas de mortalidad por cáncer colorrectal en hombres, tanto en España como en Galicia, durante el período 1980-2006.

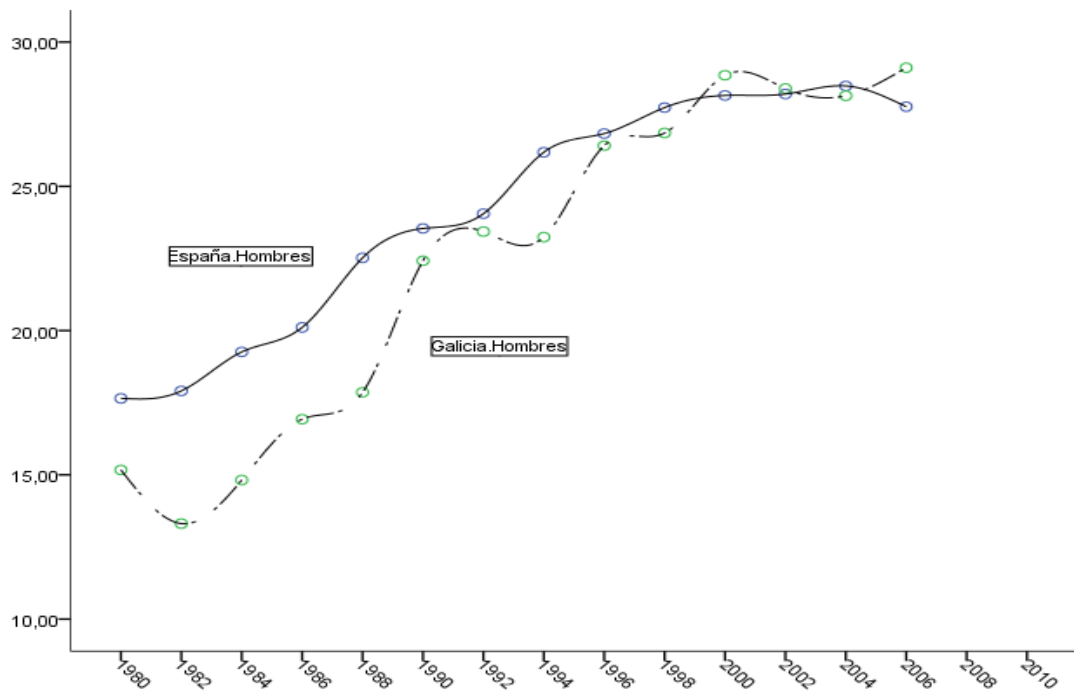


Figura 49. Tasas ajustadas de mortalidad por cáncer colorrectal en mujeres, tanto en España como en Galicia, durante el período 1980-2006.

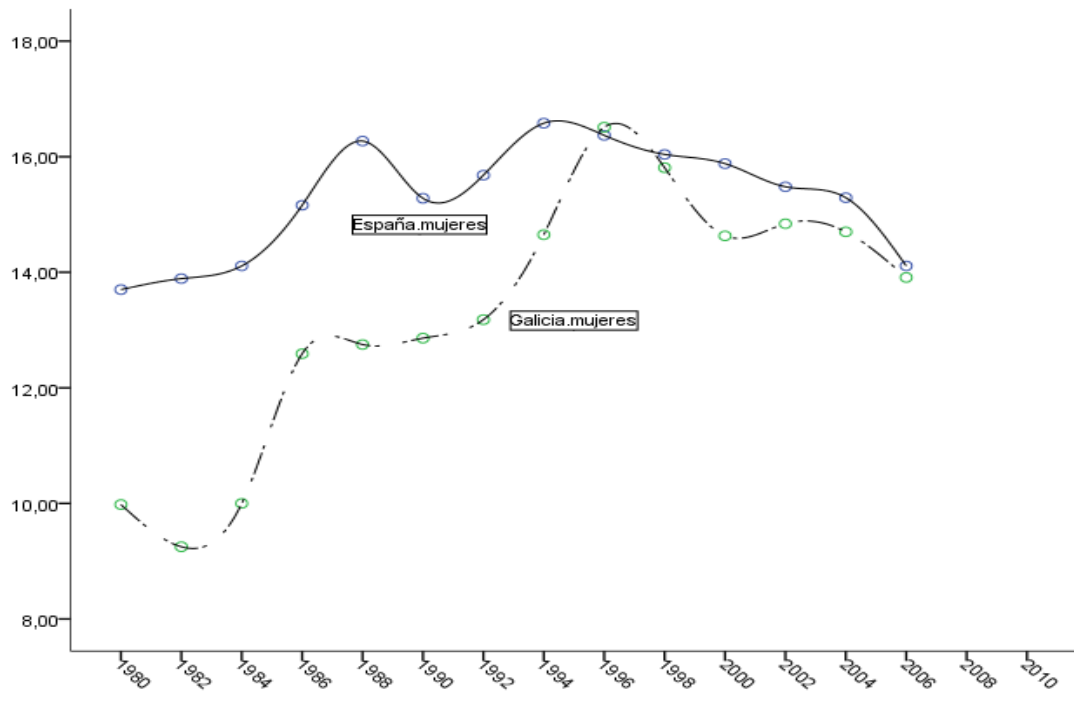
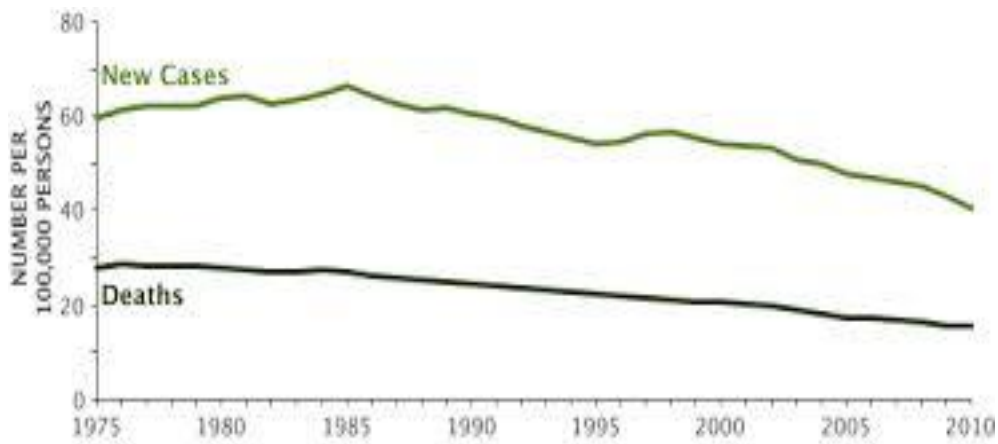


Figura 50. Evolución de las tasas de incidencia y mortalidad por cáncer colorrectal en los Estados Unidos. Disponible en: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorect.html>



Dentro de nuestro ámbito geográfico, datos publicados por el Instituto de Salud Carlos III para el quinquenio 2002-2006 han mostrado como Galicia es la tercera comunidad en cuanto a mortalidad por CCR en varones, tras la Comunidad autónoma de Asturias y el País Vasco, y la primera en mujeres [2].

Hemos comprobado, tanto a nivel de Comunidades Autónomas de nuestro país, como en Europa y el resto del mundo, que la mortalidad por CCR es mayor en los hombres que en las mujeres [1].

También objetivamos que dicha mortalidad fue mayor en los grupos de edad más avanzada, aumentando el porcentaje de muertes en los grupos de mayor edad, sobre el total de fallecimientos por CCR. Esto también se ha constatado en el resto de comunidades autónomas, tanto en hombres como en mujeres [180].

En Galicia, como ya citamos anteriormente, distinguimos dos períodos en la evolución de las tasas crudas de mortalidad por CCR, uno entre 1980 y 1997 con un incremento porcentual en las tasas crudas de mortalidad del 6,1%, y otro entre 1997 y 2010 en el que el incremento se ha reducido al 1,7% anual. También hemos observado entre 1980 y 1996 una tendencia ascendente en las tasas de mortalidad ajustada, y una estabilización de dichas tasas entre 1996 y 2010, excepto en mujeres, donde se observa una tendencia descendente en este segundo periodo.

En España, desde el año 1975 hasta el 2001 aumentaron de forma significativa las tasas de mortalidad por CCR en hombres, pero a partir de dicho año se estabilizaron. El análisis “joinpoint” detectó tres puntos de cambio: en el año 1982, en el año 1994 y en el año 2001. En mujeres se describe un patrón similar, aunque el análisis detectó solamente 2 puntos

de cambio. Como en el caso de los hombres, las tasas se estabilizaron en el último período [2].

Al contrario que en los hombres, la mortalidad por cáncer de colon en las mujeres españolas descendió en el período 1997-2007 en todas las comunidades autónomas en mayor o menor grado. Algunos estudios señalan la implementación de programas de cribado poblacionales, la mejora en el diagnóstico y el avance en el tratamiento de la enfermedad como las causas de la estabilización o descenso de las tasas en muchos países [2].

En estos tumores, los datos de mortalidad no reflejan la verdadera incidencia de la enfermedad, ya que la supervivencia ha mejorado en los últimos años, principalmente en personas jóvenes. La tendencia reciente al descenso de la mortalidad puede reflejar las mejoras terapéuticas obtenidas con un diagnóstico precoz, por tratarse de tumores bastante accesibles a la exploración con sigmoidoscopio y a la generalización de las colonoscopias completas en grupos de riesgo identificados [2].

10-2 Supervivencia y factores pronósticos en el cáncer colorrectal.

Características generales y síntomas.

La edad de presentación del CCR en más del 50 % de los casos es después de los 60 años, siendo las décadas de la vida comprendidas entre los 60-69 y los 70-79 años en las que la presentación es más frecuente [20,100].

Es también más frecuente en varones que en mujeres, si bien en la localización del colon, la incidencia es similar en ambos sexos. Sin embargo, la incidencia de cáncer rectal es mucho mayor en hombres (60%), que en mujeres (40%), como se desprende de la serie publicada por Smidy y Goligher sobre 1644 casos de CCR, en la que registraron 559 casos de cáncer de recto en hombres y 385 en mujeres [181].

En un estudio multicéntrico realizado en España y publicado en 2002 sobre 417 casos, la distribución por sexos presentó un predominio de varones, con un 59,7% de los casos. La edad presentó una media de 68,36 años [182].

En comparación con nuestro estudio, la edad media de presentación es igual y la frecuencia por sexos también es similar, pues en nuestra serie la incidencia en hombres fue del 55,2%.

La patología más frecuentemente asociada a los CCR es la presencia de pólipos. La revisión realizada en este estudio muestra que un 24% de los pacientes con CCR presentaban pólipos. La mayoría de los autores creen que pueden encontrarse pólipos adenomatosos en 1

de cada 4 especímenes quirúrgicos de colon resecaos por carcinoma [183]. En otro estudio más reciente, la incidencia fue del 28% [184].

Se han descrito más de 15 síntomas asociados al CCR con mucha variabilidad entre los diferentes trabajos. Entre los síntomas que mejor se asocian a estos tumores figuran: la rectorragia, mezclada o no con las heces, presente en el 42%-58% de los casos, el dolor abdominal, con series que llegan hasta el 52% de los casos, el cambio en el ritmo deposicional (diarrea o estreñimiento) (48-51%) y la pérdida de peso. La anemia ferropénica es un signo también frecuente, presente entre un 18 y un 57% de los casos [185].

En el presente estudio, vemos que la rectorragia fue el motivo de consulta más frecuente, sobre todo en los tumores de localización rectal y de colon izquierdo, estando presente en el 53,8%, seguido del cambio de hábito intestinal (43,1%), dolor abdominal (41,9%), y síndrome general (astenia, anorexia, adelgazamiento) (37,8%). La anemia como motivo de consulta tuvo sin embargo una incidencia más baja en nuestra serie, ya que fue del 13,8%.

En otros estudios sobre CCR realizados en España, analizando la sintomatología se observan diferentes resultados. Así, en uno sobre 109 pacientes, el síntoma de presentación más frecuente fue la hematoquecia (40%), seguido del cambio de hábito intestinal (23%) [159]. En otro, sobre 473 pacientes, la rectorragia se presentó en el 60,4%, la alteración del ritmo intestinal en el 47,9% y el dolor en el 46,9%. [186].

En una revisión actualizada, los síntomas iniciales más frecuentes han sido, el dolor abdominal (44%), seguido del cambio en el hábito intestinal (43%), sangrado (40%) y debilidad 20% [187]. En una publicación ya comentada del Graduate Hospital de la Universidad de Pensilvania [100], también el síntoma más frecuente fue el dolor abdominal, seguido de la alteración del hábito intestinal y la rectorragia. En dicha revisión observan, que el dolor es más frecuente en los tumores de colon derecho, y la alteración del hábito intestinal y la rectorragia son más frecuentes en los de colon izquierdo y recto. La tumoración abdominal palpable y la anemia se observan con mayor frecuencia en los tumores de colon derecho [100]. Estos datos concuerdan con los de nuestra serie, en la que como se puede observar, el dolor fue también más frecuente en los tumores de ciego y colon ascendente, y la rectorragia en los de recto, unión rectosigmoidea y sigma. Lo mismo la alteración del hábito intestinal, que también fue más frecuente en los tumores de dicha localización distal, y la masa abdominal y anemia, que también lo fue en los tumores de ciego y colon ascendente. Hemos observado, que el síndrome general lo presentan más los pacientes con tumores en el

colon derecho. El tenesmo lo manifiestan fundamentalmente los pacientes con tumores rectales o rectosigmoideos, siendo excepcional en los de otras localizaciones. Ver Tabla 13.

Podemos por lo tanto decir que los síntomas se relacionan con la localización del tumor.

Complicaciones.

Las complicaciones que se observan con más frecuencia son: la obstrucción y la perforación intestinal. La primera la hemos encontrado en el 12,8% de los pacientes y la segunda en el 3,2 %.

La obstrucción y la perforación siguen siendo complicaciones relacionadas con una alta mortalidad. Los índices de oclusión completa por cáncer de colon, descritos en la bibliografía, varían entre un 8 y un 29% y representan el 85% de las urgencias por patología complicada de intestino grueso. El riesgo de oclusión puede variar con relación a la localización del tumor. Alrededor del 50% de los tumores localizados en el ángulo esplénico y el 25% de los situados en el colon izquierdo se suelen ocluir. Sólo un 6% de los tumores de unión rectosigmoidea y de recto causan oclusión, mientras que los de colon derecho la originan entre un 8 y un 30% [188].

En nuestro estudio, también observamos que los tumores de ángulo esplénico son los que han dado mayor incidencia de obstrucción (43,2%), seguidos de los localizados en colon descendente y transversos.

La frecuencia perforación puede variar entre el 2,6 y el 8,3%. La perforación de colon suele ocurrir en la zona del tumor como consecuencia de focos de necrosis [188]. También puede localizarse en una zona intestinal proximal alejada del tumor, debido a la gran distensión de la pared colónica. La incidencia de perforación en nuestros pacientes ha sido 3,2%.

Localización.

En cuanto a la localización tumoral, la frecuencia mayor en esta cohorte de pacientes es el sigma (31,2%), pero si incluimos los tumores de rectosigma en el grupo de los tumores rectales, la localización mayor sería la rectal (38,8%).

En el estudio multicéntrico nacional realizado sobre 417 casos de CCR, ya citado anteriormente, la localización más frecuente fue en el recto, con una incidencia del 38,6% de los casos, seguida de la localización en el colon sigmoide, con una incidencia del 28,8% [182].

En los últimos 50 años se ha observado tanto en Estados Unidos como en otros países, un aumento gradual en la incidencia de los cánceres localizados proximalmente a la flexura esplénica. Así, datos obtenidos del SEER indican que entre 1978 y 1998 la proporción de todos los cánceres de colon situados proximalmente a la flexura esplénica aumentó de 34 a 40 por ciento, en la población de raza blanca, y del 37 al 44 por ciento en la de raza negra [189].

La incidencia de los cánceres sincrónicos (más de un adenocarcinoma primario en el colon y recto al momento del diagnóstico, de la resección, o dentro de los 6 meses siguientes) en una serie de 1868 casos de CCR, la prevalencia fue del 3,6% [190]. Según otras publicaciones oscila entre el 3 y el 5%. En un estudio realizado en 166 pacientes a los que se diagnosticó CCR primario con colonoscopia completa antes de la cirugía, o dentro de los 6 meses de la resección quirúrgica, se detectaron 8 cánceres sincrónicos, lo que supone un 4,82% [184]. En otro estudio multiinstitucional sobre 4878 pacientes con CCR, se diagnosticaron tumores sincrónicos en 160, lo que supone una incidencia del 3,3%. Un 8% de estos tenían más de 2 tumores sincrónicos en el momento del diagnóstico [191]. Por tanto podemos constatar, que la incidencia de cánceres sincrónicos, recogida en la literatura médica, es similar a la observada en nuestros pacientes (3,98%).

Incidencia según el estadiaje.

Por lo que respecta a este punto, tanto en nuestra serie, como en otras, el estadio más frecuente fue el II (clasificación TNM) o B (clasificación de Astler y Coller), seguido del III o C. Así, en nuestro grupo, la incidencia del estadio II fue del 35,60% y la del III 30,40%, siendo en el estudio multicéntrico ya referenciado, del 53,30 y 30,07% respectivamente [182]. En otro estudio llevado a cabo en Asturias, el 41,4% estaban en estadio B, 22,2 % en estadio C y 26% en estadio D [186].

Hay una mayor proporción de cánceres de colon distal en estadios más tempranos en comparación con los de colon proximal, entendiendo por colon proximal, ciego, ascendente, transversal y ángulo esplénico, y distal el resto. Esto es debido a que los cánceres de colon proximal se diagnostican en estadios más avanzados [192]. Sin embargo, en los pacientes que aquí presentamos, no observamos que haya tumores más avanzados en el colon proximal, pues sumando los porcentajes de los tumores de colon en estadios III y IV, los tumores más avanzados se encuentran en rectosigma (58,9%), colon transversal (56,5%) y colon descendente (54,6%). No encontramos en este estudio, que la localización del tumor en el recto vs colon se asocie de forma significativa con el grado de invasión (estadio I y II vs III y

IV). En el recto el 52.8% de los pacientes están en estadio I y II y en el colon este porcentaje es de 50,0% .

La inmensa mayoría de los pacientes en estadio IV tienen metástasis hepáticas (84,2%), lo que concuerda con todo lo publicado al respecto.

Anatomía patológica.

La mayoría de los tumores fueron adenocarcinomas (93,2%). Han sido moderadamente diferenciados el 71,2%, y bien diferenciados el 21,7%, datos similares a los de otros estudios publicados [159,186].

Demora.

Hemos estudiado la demora diagnóstica, que como ya comentamos, es el tiempo transcurrido desde el primer síntoma atribuible al CCR y el diagnóstico anatomopatológico. Dicha demora puede ser atribuible al enfermo, al médico y/o a la administración. Como hemos visto, en nuestros pacientes la media de demora diagnóstica fue de 161,9(\pm 182,9) días, con una mediana de 103,5 días, siendo la demora más larga la atribuible al paciente, que fue de 135,6(\pm 178,4) días, con una mediana de 84 días, y la más corta la atribuible al médico y a la administración, que fue de 26,7(\pm 43,3) días, con una mediana de 11 días. La mayoría de los trabajos revisados muestran una gran variabilidad en cuanto al intervalo primer síntoma diagnóstico, si bien la mayoría de los más recientes coinciden en acercarse a los tres meses de media. En varios estudios con referencia al intervalo síntoma diagnóstico, se objetiva que es el paciente quien más interviene en dicho intervalo o demora. Ni la edad, ni el sexo, ni la clase social, parecen influir en dicha demora [185].

Parece razonable considerar que la reducción de la demora podría permitir el diagnóstico en las primeras etapas de la enfermedad y por lo tanto mejorar el pronóstico, sin embargo los resultados son contradictorios. Así, en varias series publicadas se ha constatado que una mayor duración de los síntomas se asocia a una mayor supervivencia, incluso en pacientes cuyos síntomas habían durado un año. Esto indica que un mayor retraso diagnóstico se asocia con un mejor pronóstico, debido a que en estos casos los tumores son menos agresivos, se encuentran en estadios menos avanzados y por lo tanto con mejores tasas de curación. Este hecho se ha atribuido a la heterogeneidad en el comportamiento biológico de estos tumores que se esconde tras la clasificación de los pacientes en función de la demora. Así, parece que el grupo de pacientes con intervalos de demora largos incluiría tanto aquellos con tumores medianamente o muy agresivos, que han tardado en consultar porque sospechan

que tienen un proceso maligno o porque tienen otros problemas más acuciantes, como pacientes con tumores muy poco agresivos que simplemente no han presentado síntomas. Por otra parte, el grupo de pacientes con intervalos de demora cortos incluiría tanto a pacientes con tumores poco o moderadamente agresivos, pero que están muy preocupados por su estado de salud y consultan al médico ante cualquier anomalía, como otros con tumores muy agresivos [185,193].

En los CCR el estadio es uno de los factores pronósticos más importantes, junto con el grado de diferenciación celular [194]. La supervivencia está asociada al estadio tumoral y disminuye progresivamente a medida que avanza el estadio.

En un estudio realizado entre 1950 y 1978 sobre 755 pacientes sometidos a intervención quirúrgica por cáncer de colon, se observó que la distribución por estadios del tumor no difirió significativamente al aumentar la duración de los síntomas, y la supervivencia específica del cáncer en toda la serie fue peor cuando los síntomas han estado presentes menos de 3 meses, en comparación con los que presentaron síntomas durante 3-6 meses, 6-12 meses o 12 meses o más. Estos resultados muestran, que los pacientes con cáncer de colon en los que se hace el diagnóstico y el tratamiento quirúrgico después de un período sintomático corto, no tienen tumores menos avanzados ni mejores perspectivas de supervivencia [195].

La mayoría de los trabajos revisados no encuentran relación entre el estadio y la demora diagnóstica [160,161,196-199].

En un estudio realizado en Suecia sobre 336 pacientes con cáncer de colon y 218 con cáncer de recto, se demostró, que los pacientes con cáncer rectal y un retraso de menos de un mes entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico, incluyeron una proporción significativamente mayor de tumores en estadio A de Dukes que los pacientes con un retraso más largo. En cambio el retraso en los pacientes con cáncer de colon no se correlacionó con el estadio [200].

En una serie consecutiva de 195 pacientes de cáncer de colon derecho, no se halló ninguna correlación entre duración de los síntomas, estadio tumoral, diferenciación tumoral, tasa de operatividad, y supervivencia [201].

En nuestros pacientes también hemos objetivado que la demora diagnóstica no ha influido en el estadio de la enfermedad.

Tras la revisión realizada al respecto podemos concluir, que casi todos los autores coinciden en que la demora diagnóstica no es una variable significativa en la extensión tumoral y el pronóstico de los enfermos.

Pruebas diagnósticas.

La prueba diagnóstica fundamental es la colonoscopia y biopsia de la lesión sospechosa. Cuando la colonoscopia no es completa por dificultades técnicas o imposibilidad de progresión del aparato debido a estenosis, se recurría al estudio radiológico del colon mediante enema opaco con contraste baritado. Hoy en día disponemos de una técnica más precisa que es la colonoscopia virtual, técnica que no disponíamos en la época en que fueron diagnosticados los pacientes de nuestra serie.

La colonoscopia se realizó al 81,2% de nuestros pacientes, no habiéndose realizado en algunos pacientes con CCR complicado que fueron intervenidos de urgencia. El enema opaco se realizó en el 37,5%, sobre todo cuando la colonoscopia era incompleta. Actualmente en nuestro centro hospitalario la colonoscopia es la técnica diagnóstica de elección, realizándose colonoscopia virtual cuando la anterior no es completa.

Hay que mencionar en el presente estudio, un alto porcentaje de ecografías (42,6%) y un escaso porcentaje de TACs (21,9%) realizados preoperatoriamente. Actualmente hemos abandonado las ecografías para el estudio de extensión, recurriendo para este al TAC tóraco-abdominal.

También hay que destacar la práctica ausencia de pacientes sometidos a ecoendoscopia rectal (0,2%) y RM pélvica (0,2%), cuando hoy en día son pruebas que realizamos sistemáticamente para el estadiaje de los tumores rectales, ya que en función del mismo y de su ubicación, por encima o por debajo de la reflexión peritoneal, se realizará o no terapia neoadyuvante con quimioradioterapia, tal y como hemos citado anteriormente en el apartado del tratamiento. Esto se explica por ser técnicas no estandarizadas en nuestro hospital durante la época en que se diagnosticaron los pacientes.

En un estudio multicéntrico realizado en España en 2008 sobre tratamiento quirúrgico programado de CCR en el que participaron 50 hospitales, las pruebas diagnósticas y de extensión preoperatorias fueron: colonoscopia 99,2%, enema opaco 17,5%, TAC 87,3%, ecografía abdominal 31,9%, RM pélvica (cáncer de recto) 66,3% y ecografía endorrectal (cáncer de recto) 48,9% [202].

El CEA es un marcador tumoral de gran significado en estos pacientes, por lo que debe ser determinado preoperatoriamente y después postoperatoriamente en el seguimiento. Se ha realizado preoperatoriamente a 537 pacientes de nuestra serie, lo que reporta un porcentaje del 34,62%, bajo si se tiene en cuenta la importancia que tiene en la detección de las recidivas, ya que cuando estas se presentan los valores de CEA son más elevados.

Suele encontrarse elevado en los pacientes con CCR en estadios avanzados. Su concentración se relaciona con el estadio tumoral, por lo que niveles elevados de CEA en el preoperatorio, son indicativos de mal pronóstico y por tanto de mayor posibilidad de recidiva en el postoperatorio y menor supervivencia [203]. Parece ser un marcador bastante sensible para el diagnóstico de las metástasis hepáticas.

El CEA permite la detección precoz de un 25% de las recurrencias [204].

También hemos constatado, que los pacientes con CCR y metástasis hepáticas tenían elevados los valores plasmáticos de fosfatasa alcalina y LDH.

Existen estudios [205] acerca de la utilidad de la pruebas de función hepática en la detección de las metástasis en dicha víscera, mencionando los niveles de fosfatasa alcalina como la prueba más útil. La elevación de dicha enzima tiene una sensibilidad del 57% y una especificidad del 80%, con un valor predictivo positivo del 66% y un valor predictivo negativo del 74%. El valor predictivo positivo es la capacidad de que una prueba positiva indique la presencia de metástasis hepáticas, y el valor predictivo negativo es la capacidad de que una prueba negativa descarte dicha presencia. La hepatomegalia tiene un valor predictivo positivo del 86%, y la hepatomegalia junto con la elevación de la fosfatasa alcalina del 100% [205].

La LDH también se eleva, al igual que la fosfatasa alcalina, en pacientes con enfermedad metastásica hepática, pero esto suele ocurrir cuando la evolución de la enfermedad es particularmente agresiva, sobre todo en pacientes con más de un 25% de la superficie hepática afectada [206]. Los niveles elevados de LDH se correlacionan significativamente con el tiempo de supervivencia del CCR. La elevación de LDH en cuanto a la detección de metástasis hepáticas, tiene una sensibilidad del 64,3% y una especificidad del 64,0%, y la sensibilidad de la prueba paralela alcanza el 85,2% para la LDH y el CEA y la especificidad de la prueba de serie para la LDH y CEA, el 85,7% [207].

Tratamiento y morbilidad.

El tratamiento quirúrgico se puede llevar a cabo con intención curativa ó paliativa. Se considera curativa cuando el cirujano es capaz de extirpar toda la enfermedad macroscópica, seguido de la comprobación histológica de ausencia de tumor en los márgenes de la pieza, tanto laterales como de los extremos proximal y distal. En caso de duda sobre la existencia de tumor residual deberá de biopsiarse la zona sospechosa. La resección será paliativa cuando se realice en presencia de metástasis a distancia o cuando exista tumor residual tras su exéresis. Las resecciones curativas dependen de la técnica quirúrgica y de la variabilidad de los

cirujanos al clasificar la finalidad terapéutica de sus operaciones. Según diversos autores, el índice global de resecciones curativas en el cáncer colorrectal oscila entre el 50 y el 60%, pudiendo llegar hasta el 80% en algunos centros más especializados [208]. En el estudio multicéntrico realizado en España en 2008 (ya citado), se aportan unas tasas de resección curativa del 90,3%. Son superiores a estudios realizados en Europa (80-85%), por encima del 60% de las guías clínicas [202].

En los pacientes que hemos diagnosticado y tratado en nuestra área sanitaria, la cirugía ha sido con intención curativa en el 82% de los casos y con intención paliativa en el 18%. Son cifras similares a las de varios estudios y en concreto al de uno realizado también en nuestro país en el año 2000 con carácter multicéntrico, en el que participaron 60 hospitales y donde dan unas cifras de reseccabilidad curativa del 81,07% [182].

Las intervenciones quirúrgicas llevadas a cabo con más frecuencia han sido: la resección anterior de recto (25,1%), seguida de la hemicolectomía derecha -incluida la ampliada- (18,8%), amputación abdominoperineal (14,4%), colectomía izquierda segmentaria -sigmoidectomía- (11,5%), colectomía subtotal (7%) y hemicolectomía izquierda (5,6%). Si comparamos estos datos con los del estudio multicéntrico llevado a cabo en nuestro país en el 2008, vemos que en dicho estudio la resección anterior baja de recto fue realizada en un 25,6%, la hemicolectomía derecha en un 23,2%, la sigmoidectomía en un 22,6%, la amputación abdominoperineal en un 9,3%, y la hemicolectomía izquierda en un 8,9% [202].

Las cifras de resección anterior de recto son prácticamente iguales a las recogidas en este estudio, pero las de hemicolectomía derecha son discretamente inferiores, hecho que puede ser debido a que los tumores de ángulo esplénico o de colon transversal distal algunos cirujanos los tratan mediante hemicolectomía izquierda y otros mediante hemicolectomía derecha ampliada. La existencia en nuestra serie de un 7% de colectomías subtotales, es debido a que se incluyen pacientes tratados de urgencia, y dichas colectomías se han realizado casi todas con carácter urgente debido a obstrucción intestinal. El porcentaje de sigmoidectomías realizadas a nuestros pacientes es inferior en nuestra serie, 11,5% versus 22,6%. Este hecho quizás se deba a que algunos tumores de tercio inferior de sigma, en los cuales se resecó el colon sigmoide en su totalidad y parte del recto, fueron incluidos como resecciones anteriores de rectosigma. También podemos apreciar un 5% más de amputaciones abdominoperineales en nuestros pacientes, pero hay que tener en cuenta que son pacientes diagnosticados y tratados en un período bastante anterior (años 1994-2000), al de los pacientes del estudio multicéntrico (año 2008). Actualmente han disminuido en todos los servicios quirúrgicos el porcentaje de amputaciones abdominoperineales, ello es debido a un

aumento en el porcentaje de resecciones rectales anteriores bajas, a veces con anastomosis coloanales, consecuencia de un mejor aparataje quirúrgico, mayor experiencia, y por tanto de una técnica quirúrgica más depurada.

En otro estudio multicéntrico similar, también llevado a cabo en España pero con fecha de comienzo en el año 2000, ya también citado, el porcentaje de amputación abdominoperineal fue del 12,37%, el de resección anterior de recto 34,70%, el de sigmoidectomía 14,07%, el de hemicolectomía derecha 20,14%, y el de hemicolectomía izquierda 8,73% [182]. Estas cifras son similares a las mencionadas en nuestra serie. Como acabamos de ver, los porcentajes varían en función de la fecha de los estudios.

La operación de Hartmann se ha efectuado casi siempre con carácter de urgencia, pero también en operaciones programadas con finalidad paliativa, en pacientes con el colon lleno de heces por mala preparación debido a estenosis, y en pacientes de edad avanzada con esfínteres anales hipotónicos y resecciones anteriores de recto bajas.

Después de resección anterior de recto, sigma o rectosigma, las anastomosis se realizan casi siempre con aparatos de sutura mecánica, pues técnicamente resultan más sencillas y son más seguras. En esta operación la anastomosis es casi siempre termino-terminal. En las técnicas restantes se realizan anastomosis manuales o mecánicas, dependiendo del cirujano la realización de una u otra. Tras hemicolectomía derecha se suelen hacer latero-laterales y termino-laterales, predominando las primeras; las termino-terminales prácticamente ya no se hacen. Tras colectomías subtotales también se suelen efectuar latero-laterales o termino-laterales y tras hemicolectomías izquierdas o colectomías sigmoideas las anastomosis suelen realizarse termino-terminales, termino-laterales, latero-terminales o latero-laterales, si bien también predominan las primeras. Hemos tenido mayor número de anastomosis mecánicas que manuales, lo que coincide con la mayoría de las series publicadas [182,202]. Esto se debe a que la intervención que más se realiza es la resección anterior de recto y en esta intervención, como hemos dicho anteriormente, casi siempre se utiliza este tipo de sutura, no solo por su sencillez sino también por el menor tiempo de ejecución.

La morbilidad quirúrgica más temida por el cirujano es la dehiscencia de sutura anastomótica, siendo esta complicación la causa más frecuente de reintervenciones urgentes. El índice global de dehiscencia de anastomosis, clínicamente manifiesta, deberá estar por debajo del 8% para las resecciones anteriores y del 4% para otros tipos de resección. Sin embargo, en las resecciones anteriores de recto, que conllevan anastomosis muy bajas, cercanas al ano, los porcentajes serán mayores (10-20%), por lo que se recomienda el uso de un estoma de derivación o disfuncionante [208].

La incidencia de dehiscencia de sutura o fístula anastomótica varía de unas series a otras. La incidencia de fístula se estima entre un 2 y un 5% de todas las cirugías colorrectales. La fístula se define como la comunicación de la luz del colon con la cavidad abdominal o el exterior. A consecuencia del fallo de sutura de la anastomosis, el material fecaloideo del colon o recto sale fuera de la luz intestinal hacia la cavidad abdominal, tendiendo a exteriorizarse a través de la herida quirúrgica o de un dren, dando así lugar a la formación de una fístula estercorácea. A veces este hecho no ocurre y la acumulación de contenido fecal intraabdominal desemboca en la formación de un absceso, o en una peritonitis fecaloidea, con la consiguiente sepsis. Las mayores complicaciones de las fugas anastomóticas son: la sepsis por abscesos intraperitoneales (50%), la peritonitis fecaloidea generalizada (25%), y la infección de herida quirúrgica [209]. Esto casi siempre está en relación con el tamaño de la dehiscencia y de los mecanismos de defensa que tienden a contenerla.

En dos revisiones realizadas y publicadas en España, la incidencia de esta complicación es del 5,81% [182] y del 6,1%, distinguiendo esta última la cirugía colónica, en la que el porcentaje de fístulas anastomóticas es del 5,6%, de la cirugía rectal, en que es del 4,9% en anastomosis situadas a más de 8 cm. del ano y de 9,4% en suturas realizadas a 8 ó menos cm. del ano [202].

La incidencia de fístula anastomótica es por tanto mayor en las resecciones anteriores bajas. En un estudio retrospectivo sobre 1014 pacientes sometidos a resecciones anteriores de recto con restablecimiento de la continuidad intestinal mediante anastomosis mecánicas, desarrollaron fuga anastomótica, clínicamente significativa, 29 pacientes (2,9%). Dehiscencia anastomótica se produjo en 22 de 284 pacientes (7,7%) con anastomosis colorrectal realizada a 7 o menos centímetros de distancia desde el margen anal, y en 7 de 730 pacientes (1%) con anastomosis colorrectales altas [210].

En otra revisión realizada en Chile para analizar los factores que inciden en la aparición de fallos de sutura en anastomosis de colon y recto, tras un estudio longitudinal prospectivo de 610 pacientes, se evidenció dehiscencia anastomótica en 23 pacientes, lo que supone una incidencia del 3,7%, siendo dicha incidencia del 3% en las anastomosis colorrectales altas y del 12% en las colorrectales bajas. Son factores de riesgo, las anastomosis bajas, la radioterapia preoperatoria y el sexo masculino [211].

La incidencia global en cirugía colorrectal varía entre 3,4 y 6%, cifra que se eleva hasta el 15% si se analiza específicamente la anastomosis colorrectal baja luego de una resección anterior [211]. No existe una definición universalmente aceptada de fuga anastomótica. Las definiciones y los valores utilizados para medir el fallo de la sutura

anastomótica varían ampliamente y no permiten la comparación precisa de las tasas entre los estudios y las instituciones [212]. Por ello, debido a lo heterogéneo de las series y de los criterios para definir esta complicación, los resultados son muy contradictorios [211].

Para valorar la frecuencia de esta complicación tenemos que tener en cuenta los enfermos operados a los que se realizó una anastomosis tras la resección intestinal, o bien una anastomosis de tipo paliativo (bypass). Dado que hemos contabilizado 844 anastomosis y 50 dehiscencias de sutura de las mismas, la incidencia de esta complicación sería del 5,92%, si bien este dato no lo podemos considerar exacto al registrar 24 casos de reintervenciones urgentes en las que no consta la causa de las mismas. Esta cifra es similar a la de estudios realizados en nuestro país ya referenciados anteriormente [182,202].

La dehiscencia de sutura anastomótica se debe fundamentalmente a fallos técnicos en la confección de la misma, a una deficiente irrigación de la zona, a una sutura a tensión o a un proceso obstructivo postanastomótico que haya pasado desapercibido en la intervención.

Fugas anastomóticas muy pequeñas, también llamadas subclínicas, pueden ocurrir hasta en el 51% de los pacientes [213].

Hay varios trabajos publicados que comparan las anastomosis colorrectales manuales con las mecánicas. En una publicación sobre 1233 pacientes con anastomosis colorrectales, de las cuales 622 fueron realizadas con aparatos de sutura mecánica y 611 realizadas manualmente con hilos de sutura, no se encontraron diferencias estadísticas en cuanto a mortalidad, dehiscencia anastomótica, hemorragia e infección de pared. Si fueron más frecuentes las estenosis en las suturas mecánicas ($p < 0,05$). El tiempo en la realización de la anastomosis fue mayor en las realizadas manualmente ($p < 0,05$) [214]. Un metaanálisis de 13 ensayos randomizados comparando la anastomosis mecánica circular con la manual, mostró unos resultados similares a los del estudio antes citado [215].

En nuestros pacientes casi la totalidad de las anastomosis colorrectales realizadas por debajo de la reflexión peritoneal, fueron realizadas con aparatos de sutura mecánica.

Llama la atención la escasa incidencia de infección de herida quirúrgica (70/1361 5,1%), abscesos abdominales (44/1361 3,2%) y peritonitis generalizada (12/1361 0,8%), en relación a otros estudios realizados en nuestro país, en los que el porcentaje de infección de herida quirúrgica es del 19,18%, y del 19,3% y el de infección intraabdominal de un 4,8% y un 7,1% [182,202]. Esto podría ser debido a sesgos en la recogida de los datos, al no estar bien referenciadas algunas de estas complicaciones.

El 13,4% de nuestros pacientes precisaron ser reintervenidos, siendo de urgencia en el 7,3%. La causa más frecuente de reintervención de urgencia fue la dehiscencia de sutura

(34,2%). Hemos encontrado en otras series publicadas, que el porcentaje de reintervenciones en relación con complicaciones agudas es del 6,47% y 9,1% [182,202]. En otra revisión, dicho porcentaje es del 6,4%, siendo por dehiscencia de anastomosis del 36% [216].

Un estudio reciente realizado en una muestra de 573 pacientes operados por CCR, la tasa de reoperaciones, no planificadas en un período de 30 días tras la cirugía, fue del 5,4% [217], cifra algo inferior a la del presente estudio (7,3%).

La radioterapia preoperatoria, hoy en día y de modo sistemático junto con quimioterapia, se aplica como neoadyuvancia en todos los tumores de recto en estadios II y III situados por debajo de la reflexión peritoneal. Se aplicó a 32 pacientes de nuestra serie, porcentaje muy bajo, teniendo en cuenta que hay registrados 354 tumores de recto, de los cuales 212 corresponden a estadios II y III, lo que supone un porcentaje del 9,04% en relación con el total de los tumores rectales. Esto significa que no se realizó un tratamiento correcto en la mayoría de los tumores rectales en estadios II y III, probablemente debido, a que en la época en que se realizó el estudio no teníamos todavía protocolizado dicho tratamiento. Si vemos otras publicaciones nacionales dicho porcentaje es mucho más alto, 33,3% y 43,5% observando que el menor corresponde al año 2000 y el mayor al año 2000 [182,202], lo cual quiere decir que cada vez se hace más tratamiento neoadyuvante en los tumores rectales. La importancia de este tratamiento radica en la reducción del riesgo de recidiva local, así como de la mortalidad, tal y como se desprende de un estudio realizado en 8507 pacientes de 22 ensayos randomizados [218].

La quimioterapia se realizó en un 24,1% de los pacientes, cifra también reducida en comparación con otras series ya mencionadas en las que dicho porcentaje es del del 44,6% en el 2000 y del 32,9% en el año 2008 y [182,202]. Analizando nuestra serie, si tenemos en cuenta los CCR en estadios III y IV, y algunos en estadio II en los que está indicado el tratamiento adyuvante, vemos que el porcentaje de pacientes a los que se les administró quimioterapia es bajo.

Es probable que la cifras reseñadas, tanto de radioterapia como de quimioterapia sean inferiores a las reales, debido a que no se hayan recogidos todos los casos al no estar bien referenciados en las historias clínicas, al ser aplicada la radioterapia y algunos tratamientos adyuvantes fuera de nuestro complejo hospitalario.

Como ya hemos dicho, la recidiva puede ser locorregional, sistémica (metástasis a distancia) o ambas. Para calcular el porcentaje exacto de recidivas hay que tener en cuenta los pacientes a los que se les ha practicado una resección colorrectal con intención curativa. Dado que el número de enfermos sometidos a resección con dicha intención ha sido de 1065, de un

total de 1361 intervenidos quirúrgicamente, y el número de pacientes en que se diagnosticó recidiva ha sido de 391, el porcentaje real de recidivas es del 31,1%. Ha sido locorregional en un 8%, sistémica en un 17,1% y en ambas en un 6%.

En un estudio prospectivo en el que se analizaron 807 pacientes con CCR sometidos a tratamiento quirúrgico (528 tumores de colon y 279 tumores de recto), 598 fueron sometidos a cirugía radical, de los cuales presentaron recidiva 124 pacientes, lo que representa un porcentaje del 20,7%, de los cuales presentaron recidiva local un 2,8%, sistémica un 15,9% y ambas un 2%. [219]. En otro estudio retrospectivo, descriptivo y longitudinal de 398 pacientes intervenidos de CCR, se objetivó recidiva en 85, es decir en un 21,4% [220]. Uno más amplio y mucho más reciente que incluye 4023 pacientes con CCR, 835 presentaron recurrencia después de la resección con intención curativa, lo que significa un porcentaje del 20,7%, similar a los anteriormente citados [221]. Hay por tanto una diferencia significativa entre la incidencia de recidiva objetivada en nuestros pacientes y la que muestran estos trabajos mencionados.

Llama sin embargo la atención, que siendo las tasas de resección curativa del 82%, similares a los de otros centros especializados europeos, el porcentaje de recidivas sea tan alto. Esto nos da pie a pensar, que muchas de las operaciones que se consideraron curativas según criterio del cirujano, en realidad fueron paliativas, o bien que un porcentaje alto de las intervenciones no se realizaron con criterios oncológicos. El bajo porcentaje de radioterapia y quimioterapia en comparación con otras series, también es un factor a tener en cuenta para explicar el alto porcentaje de recidivas diagnosticadas en nuestro centro durante el período del estudio.

Supervivencia.

Si analizamos la probabilidad de supervivencia vemos en nuestro estudio, que a los tres años fue, en los tumores en estadio I del 94,6%, en el estadio II del 83,5%, en el III del 78,3% y en el IV del 34,2%. Si lo comparamos con otros estudios, las cifras son similares. En el estudio prospectivo, antes mencionado, sobre 807 pacientes con CCR, dicha probabilidad es para los cánceres de colon, del 97,8% en los del estadio I, 87,3% en los del II, 71,4% en los del III, y para los de recto los porcentajes son muy parecidos, siendo del 96,8% en el estadio I, 85,1% en el II y 75,4% en el III [219]. Las tasas de supervivencia a 5 años para todos los estadios de cáncer de colon y recto son del 65% [222].

El estadio de la enfermedad es el factor pronóstico más importante. Las tasas de supervivencia a cinco años para el cáncer de colon, estratificado por etapas, en los datos

obtenidos de la base de datos SEER entre 1991 y 2000 fueron los siguientes: estadio I 93%, estadio IIA 85%, estadio IIB 72%, estadio III A 83%, estadio IIIB 64%, estadio IIIC 44% y estadio IV 8% [223].

Como hemos reseñado anteriormente, tras ajustar por edad, sexo, demora diagnóstica y estadio tumoral, los resultados del modelo de regresión de Cox muestran que la demora diagnóstica no modifica la probabilidad de supervivencia. El estadio en el momento del diagnóstico es el mayor determinante de la supervivencia, y se ha demostrado, en una revisión sistemática, que no hay asociación entre el retraso diagnóstico y el estadio de la enfermedad [224]. Esto ya ha quedado también reflejado cuando hicimos mención a la demora diagnóstica de los pacientes de nuestro estudio.

El pronóstico depende por lo tanto del estadio de la enfermedad, siendo peor cuanto más avanzado es el mismo. También hemos objetivado que el pronóstico depende de la edad, siendo el riesgo de fallecer mucho más elevado en los pacientes de mayor edad, tal como se desprende del análisis de riesgos proporcionales realizada con el modelo de regresión de Cox. En el recto se han encontrado hallazgos similares a los del colon respecto a los factores pronósticos, con la diferencia de que la edad en el cáncer de recto, no modificó significativamente el pronóstico.

Revisando el estudio Eurocare concerniente a la supervivencia de los pacientes europeos diagnosticados de CCR entre 1978 y 1989, se observa una disminución de la supervivencia con el aumento de la edad, siendo el riesgo relativo de morir de los pacientes mayores de 75 años de 1,39 para el cáncer de recto y de 1,54 para el cáncer de colon en comparación con los pacientes más jóvenes entre 15 y 44 años [10].

El sexo se ha visto que no influye en la supervivencia de estos pacientes y por tanto no constituye un factor pronóstico. Esto es al menos lo que se desprende de todas las series revisadas.

El grado de diferenciación histológica es el único factor determinante de la extensión tumoral, es decir del estadio. Como la demora diagnóstica, tal y como hemos dicho, no influye en la extensión tumoral y la demora más larga corresponde al tiempo transcurrido desde la aparición de primeros síntomas hasta la primera visita al especialista, es decir es atribuible al paciente, es mejor utilizar técnicas de cribado en población sana, que han demostrado reducir significativamente la mortalidad, que una política sanitaria tendente a mejorar el futuro de los enfermos agilizando el diagnóstico [225].

10.3 Limitaciones del estudio.

Sesgos de selección.

Se corresponden a como se obtuvo la muestra y a los criterios de inclusión y exclusión. En este estudio se identificaron todos los casos incidentes del hospital de referencia durante el período de estudio. Es por ello que todos los casos diagnosticados han sido incluidos, independientemente del tratamiento recibido, por tanto consideramos que no existen sesgos de selección en este sentido. Prueba de ello es que las características de los pacientes en cuanto a edad, sexo, tipo histológico, localización y síntomas, son consistentes con estudios similares publicados y realizados en otros ámbitos con otras muestras de enfermos.

Sesgos de información.

Se derivan de cómo se obtuvieron los datos. Este estudio al ser retrospectivo implica sesgos derivados de los sistemas de registro. En la época en que se realizó el mismo no existía la historia clínica informatizada, que permite ver las pruebas realizadas en los ámbitos de primaria y especializada con mayor exactitud. Es por ello, que en este sentido, consideramos que existe un infrarregistro de las pruebas y determinaciones realizadas.

Sesgos de confusión.

Se derivan de la presencia de terceras variables presentes entre los eventos de interés estudiados y el resto de las variables incluidas. Para minimizar este sesgo hemos incluido variables como la edad, el sexo, la demora el estadiaje y hemos realizado un análisis multivariado de regresión Cox.

10.4 Aportaciones de este estudio.

Mortalidad por CCR en la Comunidad Autónoma de Galicia

Hay una tendencia a la estabilización de las tasas de mortalidad por cáncer colorrectal, e incluso un descenso en mujeres, datos consistentes con lo observado en algunos países europeos y Estados Unidos. Este cambio de tendencia lo achacamos a una mayor precocidad diagnóstica y a cambios en el manejo terapéutico.

Supervivencia y factores pronósticos.

Las manifestaciones clínicas se asocian con la localización del tumor.

La probabilidad de supervivencia es similar a la de otras series.

La demora diagnóstica, entendiendo como tal el tiempo transcurrido desde los primeros síntomas hasta el diagnóstico anatomopatológico, viene condicionada fundamentalmente por la demora del paciente y se ha objetivado que no modifica la supervivencia y por tanto el pronóstico.

El presente estudio aporta datos que no existían en la Comunidad Autónoma de Galicia.

10.5 Posibles líneas futuras.

Se están estudiando las características moleculares de estos tumores al objeto de mejorar su diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

En el campo diagnóstico, se están investigando en las heces marcadores tumorales de CCR precoces que permitan la detección de estos tumores por medios no invasivos en fases incipientes.

Cada vez se está recurriendo más a estudios genéticos en el proceso diagnóstico y terapéutico de estos pacientes. Diferentes investigaciones se han centrado en la determinación fecal de ciertos genes mutados en las fases tempranas de la enfermedad neoplásica [226].

Se está investigando sobre las células tumorales, las anomalías en los genes que participan en el inicio y el desarrollo del tumor.

Por otro lado se está tratando de caracterizar genes que sean capaces de suprimir la actividad de los genes tumorales. Entre ellos se encuentran los “microRNAs”, un tipo de pequeñas moléculas producidas por el organismo y que regulan el nivel de actividad de muchos genes.

Dado que las metástasis de hígado son la principal causa de muerte de los cánceres colorrectales, se está tratando de investigar el programa genético que permite a las células de estos tumores desarrollar estas metástasis, al objeto de desarrollar terapias que bloqueen esta etapa crítica de la enfermedad [227].

Hoy sabemos que la determinación de estabilidad de los microsatélites tiene importancia de cara a la respuesta al tratamiento adyuvante y al pronóstico, pues los pacientes que tienen tumores con elevada inestabilidad de microsatélites se benefician más de dicha terapia y presentan mejor pronóstico. También se sabe que la mutación de TP53 está correlacionada con el grado de diferenciación tumoral, con el riesgo para desarrollar metástasis, y con respuesta peor al tratamiento radioterápico en las neoplasias rectales [226]. La determinación de la mutación K-ras tiene importancia con vistas al tratamiento

oncológico, ya que los pacientes con K-ras mutado en estadio D, responden mejor al tratamiento con anticuerpos monoclonales antiangiogénicos.^{1º}

Las líneas de investigación actuales se centran también en hallar fármacos más eficientes y con menos efectos secundarios, que solo actúen sobre las células tumorales.

Hay ya evidencia preclínica y clínica de múltiples dianas terapéuticas identificadas y resultados procedentes de estudios farmacodinámicos que arrojan datos de potenciales biomarcadores. Éstos, posibilitaran el poder ser más eficaces en el tratamiento de esta entidad pasando por una terapia personalizada. Conocer la biología tumoral de cada tipo de tumor concreto es crucial para el desarrollo de nuevos fármacos. Por tanto, es de vital importancia estudiar la enfermedad desde un punto de vista molecular en cada momento de su historia oncológica [228].

Probablemente en el futuro, sea la terapia génica la que permita controlar el desarrollo de los cánceres avanzados.

En cuanto al tratamiento quirúrgico se está imponiendo cada vez más el abordaje laparoscópico de este tipo de tumores. Actualmente los médicos que se están especializando en cirugía, están aprendiendo a operar con estas técnicas, lo que hará que las futuras generaciones de cirujanos lleguen a realizar la inmensa mayoría de las intervenciones quirúrgicas por medio de este abordaje. Al perfeccionarse cada vez más los instrumentos quirúrgicos, las ópticas, los sellantes hemostáticos etc. se va facilitando el desarrollo de estas técnicas. La visión estereoscópica o tridimensional contribuirá también a un mayor perfeccionamiento de las mismas. La cirugía robótica se irá implantando cada vez más con el abaratamiento de los costes, y probablemente en un futuro próximo sea realidad en la mayoría de los hospitales de los países desarrollados.

Por otro lado conforme avanzan los conocimientos, se tiende más a la superespecialización, de hecho y haciendo referencia a este campo, están aumentando las unidades de coloproctología. Esto supondrá un mayor perfeccionamiento y dominio de las técnicas quirúrgicas, lo que redundará en beneficio de los enfermos, al disminuir la morbilidad y la mortalidad, secundaria a los procedimientos.

11- CONCLUSIONES.

- a) Se objetivó a partir de la segunda mitad de los años 90, una tendencia a la estabilización de las tasas ajustadas de mortalidad por cáncer colorrectal en la Comunidad Autónoma de Galicia.
- b) En las tasas ajustadas de mortalidad se observaron dos períodos con tendencias diferentes. El período 1980-1996, en que ha habido un incremento anual, y el período 1996-2010 donde las tasas se han estabilizado, observándose incluso un descenso significativo en mujeres.
- c) La localización más frecuente ha sido en el colon sigmoide, seguida del recto y unión rectosigmoidea.
- d) El tipo histológico más frecuente fue el adenocarcinoma moderadamente diferenciado.
- e) El síntoma más frecuente fue la rectorragia, seguido de los cambios en el hábito intestinal y el dolor abdominal.
- f) Se objetivó una asociación entre la localización y el síntoma presentado. La anemia fue más frecuente en el colon derecho y la rectorragia en las localizaciones distales.
- g) La mitad de los pacientes están en estadios III y IV al diagnóstico.
- h) No se objetivó una asociación entre el estadio y la localización.
- i) El CEA, la fosfatasa alcalina y la LDH basal se han encontrado más elevados en pacientes en estadio IV. En los pacientes con recidiva, el CEA también se halló más elevado.
- j) Las complicaciones más frecuentes del tratamiento quirúrgico han sido, la infección de la herida operatoria y la dehiscencia de sutura anastomótica.
- k) Los datos de la supervivencia son consistentes con los recogidos en la literatura médica.
- l) La probabilidad de supervivencia disminuye con el grado de invasión y con mayor edad. El intervalo primeros síntomas diagnóstico no modificó la probabilidad de supervivencia.

12- BIBLIOGRAFÍA.

- 1-International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Globocan 2008. Estimated cancer incidence, mortality, prevalence and disability-adjusted life years (DALYs) worldwide in 2008. [Acceso el 09-08-2013]; Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/>
- 2-Cabanes Domenech A, Pérez Gómez B, Aragonés N, Pollán M, López-Abente G. La situación del cáncer en España. 1975-2006. Madrid: Ministerio de Ciencia e Innovación; 2009.
- 3-García Aguilar J, Guerrero Guerrero VH. Pólipos, Poliposis y Cáncer Colorrectal. Manual de la Asociación Española de Cirujanos. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2005. p. 357-80.
- 4-Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; Jul; 62(1): 10-29.
- 5-Kohler BA, Ward E, McCarthy BJ, Schymura MJ, Ries LA, Ehemann C, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2007, featuring tumors of the brain and other nervous system. *J Natl Cancer Inst* 2011 May 4; 103(9):714-36.
- 6-Center MM, Jemal A, Ward E. International trends in colorectal cancer incidence rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009; 18(6):1688-94.
- 7-Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2000: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, 10ª ed. Lyon: IARC Press, 2001.
- 8-Capocaccia R, Colonna M, Corazziari I, De Angelis R, Francisci S, Micheli A, Mugno, E. And the EUROPREVAL Working Group: Measuring cancer prevalence in Europe: the EUROPREVAL project. *Ann Oncol* 2002;13: 831-9.
- 9-Sant M, Aareleid T, Berrino F. Eurocare-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-94 results and commentary. *Annals of Oncology* 2003;14(5): 61-118.
- 10-Gatta G, Faivre J, Capocaccia R, Ponz de Leon M. Survival of colorectal cancer patients in Europe during the period 1978-1989. *Eur J Cancer* 1998; 34(14): 2176-2183.
- 11-Gatta G, Capocaccia R, Coleman MP, Gloeckler Ries LA, Hakulinen T, Micheli A, Sant M, Verdecchia A, Berrino F. Toward a comparison of survival in American and European cancer patients. *Cancer* 2000; 89(4):893-900.
- 12-Ries L, Kosary CL, Hankey BF, Hurray A, Devesa SS, et al. SEER cancer statistics review 1973-1995. Bethesda: National Cancer Institute; 1998.
- 13-Sant M, Allemani C, Santaquilani M, Knijn A, Marchesi F., Capocaccia R. Survival of cancer patients diagnosed in 1995-1999 Results and commentary. *Eur. J. Cancer*. 2009; 45(6): 931-91.
- 14-Walker J, Quirke P. Prognosis and response to therapy in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38(7):880-6.
- 15-Kressner U, Inganas M, Byding S, Blikstad I, Pahlman L, Glimelius B, Lindmark G. Prognostic value of p53 genetic changes in colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(2):593-9.
- 16-Adrover E, Maestro ML, Sanz-Casla MT, del Barco V, Cerdan J, Fernández C, Balibrea JL. Expression of high p53 levels in colorectal cancer: a favourable prognostic factor. *Br J Cancer* 1999; 81(1):122-6.
- 17-Troisi RJ, Freedman AN, Devesa SS. Incidence of colorectal carcinoma in the U.S: an update of trends by gender, race, age, subsite and stage, 1975-1994. *Cancer* 1999 Apr 15; 85(8):1670-6.

- 18-Stewart RJ, Stewart AW, Turnbull PR, Isbister WH. Sex differences in subsite incidence of large-bowel cancer. *Dis Colon Rectum*. 1983; 26(10):658-60.
- 19-Davis DM, Marcet JE, Frattini JC, Prather AD, Mateka JJ, Nfonsam VN, et al. Is it time to lower the recommended screening age for colorectal cancer? *J Am Coll Surg* 2011 Sep; 213(3):352-61.
- 20-Goligher J.C. Incidencia y anatomía patológica del carcinoma de colon y recto. *Cirugía del ano, recto y colon*. Barcelona: Salvat Editores; 1979. p. 395-422.
- 21-Burkitt DP. Possible relationships between bowel cancer and dietary habits. *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1971 Sep; 64(9): 964-65.
- 22-Burkitt DP, Walker ARP, and Painter NS. Effect of dietary fibre on stools and transit-times, and its role in the causation of disease. *Lancet* 1972, Dec 30; 2(7792): 1408-12.
- 23-Bravo A, Afonso JJ, Medina V, Pérez J, Lorenzo N, Fernández MV, González F. Butirato y carcinogénesis colorrectal. *Cir. Esp*. 2000; 68:57-64.
- 24-Peters U, Sinha R, Chatterjee N, Subar AF, Ziegler RG, Kuldorff M et al. Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme. *Lancet* 2003, May 3; 361:1491-95.
- 25-Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T et al. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European prospective investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet* 2003 May 3; 361:1496-01.
- 26-Larsson SC, Giovannucci E, Bergkvist L, Wolk A. Whole grain consumption and risk of colorectal cancer: a population-based cohort of 60,000 women. *Br J Cancer* 2005 May 9; 92:1803-07.
- 27-Dahm CC, Keogh RH, Spencer EA, Greenwood DC, Key TJ, Fentiman IS et al. Dietary fiber and colorectal cancer risk: a nested case-control study using food diaries. *J Natl Cancer Inst* 2010; May 5; 102:614-26.
- 28-Koushik A, Hunter DJ, Spiegelman D, Beeson WL, van den Brandt PA, Buring JE, Calle EE et al. Fruits, vegetables, and colon cancer risk in a pooled analysis of 14 cohort studies. *J Natl Cancer Inst*. 2007 Oct 3; 99(19):1471-83.
- 29-Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Stampfer MJ, Rosner B, et al. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *N Engl J Med* 1999; Jan 21; 340:169-76.
- 30-Terry P, Giovannucci E, Michels KB, Bergkvist L, Hansen H, Holmberg L, Wolk A. Fruit, vegetables, dietary fiber, and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2001; 93(7):525-33.
- 31-Rohrman S, Hermann S, Linseisen J. Heterocyclic aromatic amine intake increases colorectal adenoma risk: findings from a prospective European cohort study. *Am J Clin Nutr*. 2009 May; 89(5):1418-24.
- 32-Chan DS, Lau R, Aune D, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* 2011; 6(6):e20456.
- 33-Beresford SA, Johnson KC, Ritenbaugh C, Lasser NL, Snetselaar LG, Black HR et al. Low-fat dietary pattern and risk of colorectal cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 2006; Feb 8; 295:643-54.

- 34-Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, Van den Brandt PA, Colditz GA, Folsom AR, et al. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med* 2004; 140(8):603-13.
- 35-Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al. Alcohol, low methionine low folate diets, and risk of colon cancer in men. *J. Natl. Cancer Inst.* 1995 Feb 15; 87 (4):265-73.
- 36-Larsson SC, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr.* 2007 Sep; 86(3):556-65.
- 37-Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA.* 2008 Dec 17; 300(23):2765-78.
- 38-Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cigarette smoking and adenomatous polyps: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2008 Feb; 134 (2):388-95.
- 39-Wolin KY, Yan Y, Colditz A, and Lee I-M. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2009 February 24; 100 (4):611-16.
- 40-Yuhara H, Steinmaus C, Cohen SE, Corley DA, Tei Y, Buffler PA. Is a diabetes mellitus an independent risk factor for colon cancer and rectal cancer? *Am J Gastroenterol.* 2011 Nov; 106(11):1911-21.
- 41-Giovannucci E. Insulin and colon cancer. *Cancer Causes Control* 1995; 6:164-79.
- 42-Yang YX, Hennessy S, Lewis JD. Type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005 Jun; 3(6):587-94.
- 43-Campbell PT, Deka A, Jacobs EJ, Newton CC, Hildebrand JS, McCullough ML et al. Prospective study reveals associations between colorectal cancer and type 2 diabetes mellitus or insulin use in men. *Gastroenterology* 2010; 139:1138-46.
- 44-Delhogue B, Deneux C, Abs R, Chanson P, Fierens H, Laurent-Puig P et al. The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80:3223-6.
- 45-Park JM, Choi MG, Kim SW, Chung IS, Yang CW, Kim YS et al. Increased incidence of colorectal malignancies in renal transplant recipients: a case control study. *Am J Transplant.* 2010 Sep; 10(9):2043-50.
- 46-Baxter NN, Tepper JE, Durham SB, Rothemberger DA, Virnig BA. Increase risk of rectal cancer after prostate radiation: a population-based study. *Gastroenterology.* 2005 Apr; 128(4):819-24.
- 47-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; 102:1760-70.
- 48-Swerdlow AJ, Douglas AJ, Hudson GV, Hudson BV, Bennett MH, MacLennan KA. Risk of second primary cancers after Hodgkin's disease by type of treatment: analysis of 2846 patients in the British National Lymphoma Investigation. *BMJ.* 1992; 304(6835):1137-43.
- 49-Bini EJ, Park J, Francois F. Use of flexible sigmoidoscopy to screen for colorectal cancer in HIV-infected patients 50 years of age and older. *Arch Intern Med* 2006; 166:1626-31.
- 50-Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ. A meta-analysis of cholecystectomy and risk of colorectal cancer. *Gastroenterology.* 1993 Jul; 105(1):130-41.
- 51-Reid FD, Mercer PM, Harrison M, Bates T. Cholecystectomy as a risk factor for colorectal cancer: a meta-analysis. *Scand J Gastroenterol.* 1996 Feb; 31(2):160-9.

- 52-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):1265-8.
- 53-Zhao C, Ge Z, Wang Y, Qian J. Meta-analysis of observational studies on cholecystectomy and the risk of colorectal adenoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012; 24(4):375-81.
- 54-Mercer PM, Reid FD, Harrison M, Bates T. The relationship between cholecystectomy, unoperated gallstone disease, and colorectal cancer. A necropsy study. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30:1017-20.
- 55-Stewart M, Macrae FA, Williams CB. Neoplasia and ureterosigmoidostomy: a colonoscopy survey. *Br J Surg*. 1982 Jul; 69(7):414-6.
- 56-Chan AO, Jim MH, Lam KF, Morris JS, Siu DC, Tong T et al. Prevalence of colorectal neoplasm among patients with newly diagnosed coronary artery disease. *JAMA*. 2007 Sep 26; 298(12):1412-9.
- 57-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):2970-9.
- 58-Boleij A, van Gelder MM, Swinkels DW, Tjalsma H. Clinical Importance of *Streptococcus gallolyticus* infection among colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2011; 53:870-8.
- 59-Kostic AD, Gevers D, Pedamallu CS, Michaud M, Duke F, Earl AM et al. Genomic analysis identifies association of *Fusobacterium* with colorectal carcinoma. *Genome Res* 2012; 22(2):292-8.
- 60-Brose MS, Rebbeck TR, Calzone KA, Stopfer JE, Nathanson KL, Weber BL. Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst*. 2002 Sep 18; 94(18):1365-72.
- 61-Niell BL, Rennert G, Bonner JD, Almog R, Tomsho LP, Gruber SB. BRCA1 and BRCA2 founder mutations and the risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2004 Jan 7; 96(1):15-21.
- 62-Lin KM, Ternent CA, Adams DR, Thorson AG, Blatchford GJ, Christensen MA et al. Colorectal cancer in hereditary breast cancer kindreds. *Dis Colon Rectum*. 1999 Aug; 42(8):1041-5.
- 63-Bargen JA Chronic ulcerative colitis associated with malignant disease. *Arch. Surg*. 1928; 17(4):561-76.
- 64-Navaneethan U, Kochhar G, Venkatesh PG, Lewis B, Lashner BA, Remzi FH et al. Duration and severity of primary sclerosing cholangitis is not associated with risk of neoplastic changes in the colon in patients with ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc*. 2012 May;75(5):1045-54.
- 65-Soetikno RM, Lin Os, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56 (1):48-54.
- 66-Basseri RJ, Basseri B, Vassilaki ME, Melmed GY, Ippoliti A, Vasiliauskas EA et al. Colorectal cancer screening and surveillance in Crohn's colitis. *J Crohns Colitis*. 2012 Sep; 6(8):824-29.

- 67-IARC. Vitamin D and Cancer. IARC Working Group Reports Vol. 5, International Agency for research on Cancer, Lyon. November 2008. [Acceso el 28-02-2014]. Disponible en: <http://www.iarc.fr/en/publications/pdfs-online/wrk/wrk5/index.php>
- 68-Wu K, Willett WC, Fuchs CS, Colditz GA, Giovannucci EL. Calcium intake and risk of colon cancer in women and men. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 437–46.
- 69-Shaukat 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 Feb; 100(2):390-4.
- 70-Bond JH. Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with colorectal polyps. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol*. 2000 Nov; 95(11):3053-63.
- 71-Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, Assaf AR, Brunner RL, O'Sullivan MJ et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2006 Feb 16; 354(7):684-96.
- 72-Larsson SC, Bergkvist L, Wolk A. Magnesium intake in relation to risk of colorectal cancer in women. *JAMA*. 2005 Jan 5; 293(1):86-9.
- 73-Hall MN, Chavarro JE, Lee IM, Willet WC, Ma J. A 22-year Prospective Study of Fish, n3 Fatty Acid Intake, and Colorectal Cancer Risk in Men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17:1136-43.
- 74-Terry P, Bergkvist L, Holmberg L, Wolk A. No Association between Fat and Fatty Acids Intake and Risk of Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* August 2001; 10:913-14.
- 75-Rothwell PM, Fowkes FG, 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 Jan 1; 377(9759):31-41.
- 76-Síndromes de poliposis múltiple familiar hereditaria. Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Cirugía colorrectal. Madrid: Salvador Lledó Matoses; 2000.p-267-78.
- 77-Grodstein F, Newcomb PA, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone therapy and the risk of colorectal cancer: a review and meta-analysis. *Am J Med* 1999 May; 106(5):574-82.
- 78-Johnson JR, Lacey JV Jr., Lazovich D, Geller M, Schairer C, Schatzkin A, Flood A. Menopausal hormone therapy and risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 January; 18(1):196-03.
- 79-Zervoudakis A, Strickler HD, Park Y, Xue X Hollenbek A, Schatzkin, Gunter MJ. Reproductive history and risk of colorectal cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 2011 May 18; 103(10):826-34.
- 80-Poynter JM, Gruber SB, Higgins PD, Almog R, Bonner JD, Rennert HS et al. Statins and the risk of colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2005 May 26; 352(21):2184-92.
- 81-Rennert G, Pinchev M, Rennert HS, Gruber SB. Use of bisphosphonates and reduced risk of colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2011 Mar 20; 29(9):1146-50.
- 82-Jennings E. Folic acid as a cancer-preventing agent. *Med Hypotheses*. 1995 Sep; 45(3):297-303.
- 83-Mason JB, Dickstein A, Jacques PF, Haggarty P, Selhub J, Dallal G, Rosenberg IH. A temporal association between folic acid fortification and an increase in colorectal cancer rates

- may be illuminating important biological principles: a hypothesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 Jul; 16(7):1325-29.
- 84-Stevens VL, McCullough ML, Sun J, Jacobs EJ, Campbell PT, Gapstur SM. High levels of folate from supplements and fortification are not associated with increased risk of colorectal cancer. *Gastroenterology.* 2011 Jul; 141(1):98-105.
- 85-Cole BF, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Ahnen DJ, Bresalier RS et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2007 Jun 6; 297(21):2351-9.
- 86-Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Vitamin B6 and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA.* 2010 Mar 17; 303(11):1077-83.
- 87-Oncoguía del Cáncer Colorrectal. Comunidad Valenciana: Consellería de Sanitat. 2007. [Acceso el 01-03-2014]. Disponible en: <http://www.san.gva.es/documents/246911/251004/V.4626-2007.pdf>
- 88-Castellsa A, Marzob M, Bellasc B, Amadord FJ, Lanase Á, Mascortf JJ et al Guía de práctica clínica sobre la prevención del cáncer colorrectal. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27(10):573-34.
- 89-Hill MJ, Morson BC, Bussey HJ. Aetiology of adenoma–carcinoma sequence in large bowel. *Lancet.* 1978 Feb 4; 1(8058):245-47.
- 90-Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology.* 1997 Feb; 112(2):594-42.
- 91-Ramsey SD, Yoon P, Moonesinghe R, Khoury MJ. Population-based study of the prevalence of family history of cancer: implications for cancer screening and prevention. *Genet Med.* 2006 Sep; 8(9):571-75.
- 92-Genética y cáncer colorrectal. Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Cirugía colorrectal. Madrid: Salvador Lledó Matoses; 2000. p. 249-54.
- 93-Virtuales intramed. Cáncer colorrectal. [Acceso el 28-02-2014]. Disponible en: http://www.intramed.net/sitios/librovirtual8/pdf/8_03.pdf
- 94-Moore KL, Dalley AF. Intestino grueso. Anatomía con orientación clínica. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2008. p. 271-79.
- 95-Guía cáncer colorrectal. American Cancer Society. 2012. [Acceso el 01-03-2014] Disponible en: <http://www.cancer.org/espanol/cancer/colonyrecto/guiadetallada/>
- 96-Adell R, Marcote E, Segarra MA, Pellicer V, Gamón R, Bayón AM et al ¿Es el adenocarcinoma colorrectal mucinoso una entidad diferente? *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25(9):533-40.
- 97-Sasaki O, Atkin WS, Jass JR. Mucinous carcinoma of the rectum. *Histopathology.* 1987 Mar; 11(3):259-72.
- 98-Machado-Pineda M, Rodríguez-Fernández Z, González-Tuero JH, Rodríguez-Ramírez CR. Relación diagnóstico y supervivencia en el cáncer de colon. *Medisan* 2011; 15(11):1556-76.
- 99-Fritz A, Percy C, Jack A, Shanmugaratnam K, Sobón L, Parkin DM, Whelan S. Editores. Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología. 3ª ed. Washington: Organización Panamericana de la Salud; 2003.
- 100-Bockus HL. Gastroenterología Tomo II. Tumores malignos del colon y recto. Barcelona: Salvat Editores; 1973. p. 22-67.

- 101-García Domingo MI. Evaluación e importancia clínica de la detección de micrometástasis linfáticas en pacientes con cáncer colorrectal. Determinación de citokeratina 20 mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y técnica de inmunohistoquímica. Universidad Autónoma de Barcelona; 2009.
- 102-Robbins SL. Neoplasias. Tratado de Patología. Barcelona: Editorial Interamericana; 1967. p. 81-121.
- 103-Estadificación en cáncer colorrectal. Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Cirugía colorrectal. Madrid: Salvador Lledó Matoses; 2000. p. 295-302.
- 104-Astler VB, Collier FA. The Prognostic Significance of Direct Extension of Carcinoma of the colon and Rectum. *Ann Surg.* 1954; 139(6):846-51.
- 105-Goligher J.C. Aspectos clínicos y diagnóstico del cáncer de colon y recto. Cirugía del ano, recto y colon. Salvat Editores; 1979. p. 426-42.
- 106-Cáncer colorrectal complicado: obstrucción y perforación. Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Cirugía colorrectal. Editor Salvador Lledó Matoses; 2000. p. 327-38.
- 107-Duffy MJ. Antígeno carcinoembrionario como un marcador para el cáncer colorrectal: ¿es clínicamente útil? *Clin Chem* 2001 Apr; 47 (4):624-30.
- 108-Tratamiento quirúrgico del cáncer de colon. Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Cirugía colorrectal. Madrid: Salvador Lledó Matoses; 2000. p. 303-10.
- 109-Sección de Gestión de Calidad y Asociación Española de Coloproctología. Vía clínica de la Cirugía programada por carcinoma colorrectal.2011. [Acceso el 02-03-2014]. Disponible: http://www.aecirujanos.es/secciones/gestiondecualidad/via_clinica%20cirugia_carcinoma_colorrectal.pdf
- 110-Taylor SA, Laghi A, Lefere P, Halligan S, Stoker J. European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR): consensus statement on CT colonography. *Eur Radiol* 2007; 17:575-9.
- 111-Halligan S, Altman DG, Taylor SA, Mallett S, Deeks JJ, Bartram CI, Atkin W. CT colonography in the detection of colorectal polyps and cancer: systematic review, meta-analysis, and proposed minimum data set for study level reporting. *Radiology.* 2005 Dec; 237(3):893-904.
- 112-Mulhall BP, Veerappan GR, Jackson JL. Meta-analysis: computed tomographic colonography. *Ann Intern Med.* 2005 Apr 19; 142(8):635-50.
- 113-Gutierrez García ML, Fernández Gil M, Barbado Cano A, Alonso López S. Diagnóstico de las masas abdominales de origen intestinal y/o mesentéricas. *Medicine.* 2008; 10:269-71.
- 114-Bautista Salinas RM, Calvo Hernández LM, Apolinario Hidalgo RM. Diagnóstico de extensión en Oncología. Técnicas de imagen. *Biocáncer* 1, 2004. [Acceso el 02-03-2014]. Disponible en: http://www.biocancer.com/sites/default/files/Diagnostico_de_extension_oncologica.pdf
- 115-Fockens P. Ultrasonografía endoscópica rectocólica. Colonoscopia diagnóstica y terapéutica. La Coruña: Editor José Luís Vázquez-Iglesias; 1998. p. 85-97.
- 116-Arias JH, Farina P.A. Ecografía endorrectal en la estadificación del cáncer de recto. [Acceso el 02-03-2014]. Disponible en: <http://www.coloproctologia.com.ar/cursos/2007/modulo2/estadificaci%F3nporecodelcancerrectal.pdf>

- 117-Diequez A. Resonancia magnética de alta resolución en el cáncer de recto. *Rev Argent Radiol* 2010. 74(3):214-225.
- 118-Guía de Práctica Clínica. Prevención del Cáncer Colorrectal. Actualización 2009. [Acceso el 02-03-2014]. Disponible en: [http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_494_colorrectal_\(2009\).pdf](http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_494_colorrectal_(2009).pdf)
- 119-Lozano Mantecón R, Tejero Cebrían A. Tumores de colon. Editores Tamames Escobar S, Martínez Ramos C. Tumores de colon Cirugía. Aparato Digestivo. Aparato Circulatorio. Aparato Respiratorio. 2000. p. 215-22.
- 120-Alonso Aguirre P, Vázquez-Iglesias JL. Tumores benignos. Polipectomía endoscópica. Colonoscopia diagnóstica y terapéutica. La Coruña: Editor José Luís Vázquez-Iglesias; 1998. p. 183-230.
- 121-Pólipos de colon y recto. Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Cirugía colorrectal. Madrid: Salvador Lledó Matoses; 2000. p. 255-65.
- 122-Haggitt RC, Glotzbach RE, Soffer EE, Wruble LD. Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. *Gastroenterology*. 1985 Aug; 89(2):328-36.
- 123-Colina F, Ibarrola C. Protocolo e información sistematizada para los estudios histopatológicos relacionados con el cáncer colorrectal. *Rev Es Patol* 2004; 37(1):73-90.
- 124-Roig JV, Solana A, Alós R. Tratamiento quirúrgico y resultados del cáncer de colon. *Cir. Es.* 2003; 73(1):20-4.
- 125-Goligher J.C. Cirugía del ano, recto y colon. Tratamiento del cáncer de colon. Barcelona: Salvat Editores; 1979. p. 443-521.
- 126-Del Valle E, Muñoz Jiménez F, de Fuenmayor ML, Rodríguez M, Perea J, Muñoz-Calero A. Resultados de la cirugía con tratamiento neoadyuvante del cáncer de recto. *Cir Esp* 2003; (73)1:33-7.
- 127-Isa N, Solis J. Radioquimioterapia neoadyuvante en cáncer de recto localmente avanzado: Experiencia inicial Hospital Carlos Bueren. *Rev Chil Cancerología y Hematología* 2011;5-12.
- 128-Tratamiento quirúrgico del cáncer de recto. Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. Cirugía colorrectal. Madrid: Salvador Lledó Matoses; 2000. p.311-325.
- 129-Serra Aracil X, Bombardó Juna J, Mora López L, Alcántara Moral M, Ayguavives Garnica I, Navarro Soto S. Microcirugía endoscópica transanal (TEM). Situación actual y expectativas de futuro. *Cir Esp* 2006; (80)3:123-32.
- 130-Manterola C, Pineda V, Vial M. Resección abierta frente a laparoscópica en el cáncer de colon no complicado. Revisión sistemática. *Cir Esp.* 2005; 78:28-33.
- 131-A Comparison of Laparoscopically Assisted and Open Colectomy for Colon Cancer. *N Engl J Med* 2004; 350:2050-2059.
- 132-Instituto Nacional del cáncer. Cáncer de Colon en estadio III. [Acceso el 02-03-2014]. Disponible en: http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/colon/HealthProfessional/page8#Section_433
- 133-Clark JW, Grothey A. Systemic chemotherapy for nonoperable metastatic colorectal cancer: Treatment recommendations. *UpToDate*. 2012; 11, oct.
- 134-Valladares Ayerbes M, Reboredo López M. Tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal avanzado. Cáncer colorrectal. Madrid: Editores Javier Sastre Valera y Rafael López López; 2009. p. 135-163.

- 135-Torras J, Figueres J. Metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal. *Cir Esp* 2003; 73(1):68-73.
- 136-Instituto Nacional del cáncer. Cáncer de Colon en estadio IV y recidivante. [Acceso el 02-03-2014]. Disponible en:
<http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/colon/HealthProfessional/page9>
- 137-Herrera J, Balén E, Zazpe C, Lera JM. Estado actual del tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas de origen colorrectal: una visión práctica. 2002; 25(3):251-376.
- 138-Cáncer de colon y recto recurrente y metastático. Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. *Cirugía colorrectal*. Barcelona: Editor Salvador LLedó Matoses; 2000. p. 357-67.
- 139-Callejo Velasco D, Guerra Rodríguez M, Blasco Amaro JA. Revisión sistemática y análisis coste-efectividad de la ablación por radiofrecuencia de los tumores y metástasis hepáticas. Madrid: Plan de Calidad para el SNS del MSPS. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Agencia Laín Entralgo, 2009. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias: UETS 2007/8.
- 140-Cerdán Miguel J. Recidiva locorregional en el cáncer de recto. *Cir Esp* 2003; 73(1):63-7.
- 141-Castells A, Marzo M, Bellas B, Amador FJ, Lanás A, Mascort JJ et al. Guía de práctica clínica sobre la prevención del cáncer colorrectal. *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27(10):573-34.
- 142-Stürmer T, Glynn RJ, Lee IM, Manson JE, Buring JE, Hennekens CH. Aspirin use and colorectal cancer: post-trial follow-up data from the Physicians' Health Study. *Ann Intern Med*. 1998 May 1; 128(9):713-20.
- 143-Cribado del cáncer y pólipos colorrectales. Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. *Cirugía colorrectal*. Madrid: Salvador LLedó Matoses; 2000. p. 285-94.
- 144-Quintero E. ¿Test químico o test inmunológico para la detección de sangre oculta en heces en el cribado del cáncer colorrectal? *Gastroenterol Hepatol*. 2009; 32(8):565-76.
- 145-Fletcher RH, Ramsey SD. Screening for colorectal cancer: Strategies in patients with possible increased risk due to family history. *UpToDate*. 2012; 18, oct.
- 146-Cáncer colorrectal hereditario no asociado a poliposis (CCHNAP). Guías clínicas de la Asociación Española de Cirujanos. *Cirugía colorrectal*. Madrid: Salvador LLedó Matoses; 2000. p. 279-84.
- 147-Kim J, Huynh R, Abraham I, Kim E, Kumar R. Number of lymph nodes examined and its impact on colorectal cancer staging. *Am Surg*. 2006; 72:902-05.
- 148-Bannura G, Vargas C, Barrera A, Melo C, Contreras J. Índice ganglionar y número de linfonodos metastásicos como factores pronósticos en cáncer de colon. *Rev. Chilena de Cirugía*. 2011; 63(5):485-92.
- 149-Steinberg SM, Barkin JS, Kaplan RS, Stablein DM. Prognostic indicators of colon tumors. The Gastrointestinal Tumor Study Group experience. *Cancer* 1986; 57(9):1866-70.
- 150-Messerini L, Palomba A, Zampi G. Primary signet-ring cell carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum*. 1995 Nov; 38(11):1189-92.
- 151-Diagnóstico y tratamiento Carcinoma Colorrectal. Guía Clínica. *OncoSur*. 2007. [Acceso el 01-03-2014]. Disponible en:
http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/colectivos/grupocooperativo/2006/oncosur/guia_clinica_oncosur_carcinoma_colorrectal.pdf

- 152-Díez Alonso M, Pérez Piqueras J, Martín Duce A. Marcadores tumorales de valor pronóstico en adenocarcinomas de colon y recto. *Gastroenterol. integr.* 2001; 2(4):207-22. [Acceso el 02-03-2014]. Disponible en: <http://www.cirugest.com/htm/revisiones/cir15-14/15-14-07.pdf>
- 153-Bucay CA. Marcadores tumorales de cáncer de colon. *Rev Asoc Coloproct del Sur* 2007; 2(2):90-113.
- 154-Lledó Matoses S. Estado actual del cáncer colorrectal. *Cirugía. Aparato digestivo. Aparato circulatorio. Aparato respiratorio.* Madrid: Editores S.Tamames Escobar, C. Martinez Ramos. 2000. p.222-29.
- 155-Ramos FJ, Tabernero Caturla J. Biomarcadores moleculares y genómica en el cáncer colorrectal (CCR). [Acceso el 02-03-2014]. Disponible en: http://oncobyg.com/web/archivos/info_digestivo.pdf
- 156-Ince WI, Jubb AM, Holden SN et al. Association of K-ras, B-raf, and p53 status with the treatment effect of bevacizumab. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:981-89.
- 157-Popat S, Hubner R, Houlston RS. Systematic review of microsatellite instability and colorectal cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2005; 23: 609-18.
- 158-Ramos M, Esteva M, Cabeza E, Campillo C, Llobera J, Aguiló A. Relationship of diagnostic and therapeutic delay with survival in colorectal cancer: a review. *Eur J Cancer*.2007; 43:2467-78.
- 159-Gomez-Dominguez E, Trapero-Marugan M, del Pozo J, Cantero J, Mat J. Factores pronósticos en carcinoma colorrectal. Importancia de la demora diagnóstica. *Rev Esp Enferm Dig* 2006; 98(5):322-29.
- 160-González-Hermoso F, Perez-Palma J, Marchena-Gomez J, Lorenzo-Rocha N, Medina-Arana V. Can early diagnosis of symptomatic colorectal cancer improve the prognosis? *World J Surg.* 2004 Jul;28(7):716-20.
- 161-Dent OF, Chapuis PH, Goulston KJ. Relationship of survival to stage of the tumour and duration of symptoms in colorectal cancer. *Med J Aust.* 1983 Mar 19;1(6):274-5.
- 162-Guía de recomendaciones Clínicas. Cáncer colorrectal. Dirección General de Organización de las Prestaciones Sanitarias. Consejería de Salud y Servicios Sanitarios del Principado de Asturias. 2006. [Acceso el 02-03-2014]. Disponible en: http://www.asturias.es/Astursalud/Ficheros/AS_Calidad%20y%20Sistemas/AS_Calidad/PCAI/PCAI_9%20CANCER%20COLORRECTAL.pdf
- 163-Área de Epidemiología Ambiental. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. La situación del cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 2005.
- 164-Sistema de Información sobre Mortalidad por Cáncer [en línea]. Santiago de Compostela: Dirección Xeral de Saúde Pública. [Acceso el 31-11-2006]. Disponible en: <http://dxsp.sergas.es/default.asp>.
- 165-Dirección Xeral de Saúde Pública. A mortalidade por cancro de colon e recto en Galicia, de 1980 a 2001. *Boletín Epidemiolóxico de Galicia* 2004; 17(3):1-4.
- 166-Aickin M, Dunn CN, Flood TJ. Estimation of Population Denominators for Public health Studies at the Tract, Gender, and Age-Specific Level. *Am J Public Health.* 1991; 81: 918-20.
- 167-Sobin LH, Wittekind Ch, editors. UICC (International Union Against Cancer). TNM Classification of Malignant Tumours, 6th ed. New York: Wiley-Liss; 2002.

- 168-Fritz AG, Percy C, Jack A, Sobin LH, Parkin MD., editors. International Classification of Diseases for Oncology (ICD-O), 3th ed. Geneva: World Health Organization; 2000.
- 169-Waterhouse J et al. Editores. Cancer incidence in five continents. Lyon: IARC 1976. Vol. 3 (anexo III). p.456.
- 170-Kim HJ, Fai MP, Feuer EJ, Midthune DN. Permutation tests for joinpoint regression with applications to cancer rates. *Stat Med.* 2000;19:335-51.
- 171-National Cancer Institute. Joinpoint Regression Program versión 2.5 [Software]. Statistical Research and Applications Branch, National Cancer Institute, March 2000. [Acceso el 02-03-2014]. Disponible en: <http://srab.cancer.gov/joinpoint>.
- 172-Clayton D, Kaldor J. Empirical Bayes Estimates of Age-standardized Relative Risks for Use in Disease Mapping. *Biometrics.* 1987; 43:671-81.
- 173-Fay MP, Pfeiffer R, Cronin KA, Le C, Feuer EJ. Age-conditional probabilities of developing cancer. *Stat Med.* 2003; 22(11):1837-48.
- 174-Fay MP. Estimating age conditional probability of developing disease from surveillance data. *Popul Health Metr.* 2004 Jul 27; 2(1):6.
- 175-National Cancer Institute. DevCaa: Probability of Developing or Dying of Cancer version 5.1 [Software]. Statistical Research and Applications Branch, National Cancer Institute, 2003. [Acceso el 02-03-2014]. Disponible en: <http://srab.cancer.gov/devcan>.
- 176-Jemal A, Center MM, De Santis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19:1893-907.
- 177-Karim-Kos HE, de Vries E, Soerjomataram I et al. Recent trends of cancer in Europe: a combined approach of incidence, survival and mortality for 17 cancer sites since the 1990s. *Eur J Cancer* 2008; 44:1345-89.
- 178-López-Abente G, Ardanaz E, Torrella-Ramos A et al. Changes in colorectal cancer incidence and mortality trends in Spain. *Ann Oncol* 2010; 21 Supl 3:76-82.
- 179-Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *INT J Cancer* 2010; 127:2893-917.
- 180-Neira González LA. Predicción de tasas de mortalidad por cáncer colorrectal y por cáncer en España. Máster en técnicas estadísticas. [Acceso el 27-02-2014]. Disponible en: http://eio.usc.es/pub/mte/descargas/ProyectosFinMaster/Proyecto_614.pdf
- 181-Smidy FG and Goligher JC. Results of surgery in treatment of cancer of the large intestine. *Br Med J.* 1957 Apr 6; 1(5022):793-6.
- 182-Ruiz López P, Alcalde Escribano J, Rodríguez-Cuellar E, Landa García I, Jaurrieta Mata E. Proyecto nacional para la gestión clínica de procesos asistenciales. Tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal. I. Aspectos generales. *Cir Esp* 2002; 71(4):173-80.
- 183-Bockus HL. Gastroenterología Tomo II. Tumores benignos del colon y recto. Barcelona: Salvat Editores 1973. p. 987-1021.
- 184-Langevin JM, Nivatvongs S. The true incidence of synchronous cancer of the large bowel. A prospective study. *Am J Surg.* 1984. Mar; 147(3):330-3
- 185-Cabeza Irigoyen E, Esteva Cantó M, Ramos Monserrat M, Roca Pujol J, Ruiz Torrejón A, Llobera Cánoves J. Demora diagnóstica o terapéutica en cáncer. [Acceso el 27-02-2014]. Disponible en: http://www.rediapp.org/docs/demora_diag.pdf#page=32
- 186-Corte MG, Gava R, Vizoso F, Rodríguez JC, Fagilde MC, Abdel-Lah O et al.

Características, patrón de manejo y pronóstico del cáncer colorrectal. Medifam 2003;13 (3). [Acceso el 27-02-2014]. Disponible en:
http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S113157682003000300004&lng=en&nrm=iso&tlng=en.

- 187-Ahnm DJ, Macrae FA, Bendell J. Clinical manifestations, diagnosis, and staging of colorectal cancer. [Monografía en Internet] UpToDate; 2013. [Acceso el 01-03-2014]. Disponible en:
<http://www.uptodate.com/contents/search?search=Ahnm+DJ,+Macrae+FA,+Bendell+J.+Clinical+manifestations,+diagnosis,+and+staging+of+colorectal+cancer.+&x=7&y=7>
- 188-Biondo S, Martí-Rague J. Cáncer colorrectal complicado. Cir Esp 2003; 73(1):30-2.
- 189-Jessup JM, McGinnis LS, Steele GD Jr. et al. The National Data Base. Report on colon cancer. Cancer 1996; 78:918.
- 190-Lam AKY, Carmichael R, Buettner PG, Gopalan V, Ho YH, Siu S. Clinicopathological significance of synchronous carcinoma in colorectal cancer. Am J Surg 2011; 202(1): 39-44.
- 191-Passman MA, Pommier RF, Vetto JT. Synchronous colon primaries have the same prognosis as solitary colon cancers. Dis Colon Rectum 1996; 39:329.
- 192-Caldarella A, Crocetti E, Messerini L, Paci E. Trends in colorectal incidence by anatomic subsite from 1985 to 2005: a population-based study. Int J Colorectal Dis 2013 May; 28(5):637-41.
- 193-Rupassara K, Ponnusamy S, Withanage N, Milewski P. A paradox explained? Patients with delayed diagnosis of symptomatic colorectal cancer have good prognosis. Colorectal Dis 2006, 8(5):423-29.
- 194-Stahle E, Glimelius B, Bergström R, Pahlman. Preoperative clinical and pathological variables in prognostic evaluation of patient with rectal cancer. A Prospective Study of 327 consecutive patients. Acta Chir Scand. 1988; 154:231-9.
- 195-McDermott F, Hughes E, Pihl E, Milne B, Price A. Prognosis in relation to symptom duration in colon cancer. Br J Surg 1981, 68(12):846-49.
- 196-Kyle SM, Isbister WH, Yeong ML. Presentation, duration of symptoms and staging of colorectal carcinoma. Aust N Z J Surg. 1991 Feb; 61(2):137-40.
- 197-Kiran PR, Glass RE. Duration of symptoms and spread of colorectal cancer: a short history does not mean early disease. Ann R Coll Surg Engl. 2002 Nov; 84(6):381-5.
- 198-Graffner H, Olsson SA. Patient's and doctor's delay in carcinoma of the colon and rectum. J Surg Oncol. 1986 Mar; 31(3):188-90.
- 199-Khubchandani M. Relationship of symptom duration and survival in patients with carcinoma of the colon and rectum. Dis Colon Rectum. 1985 Aug; 28(8):585-7.
- 200-Arbman G, Nilsson E, Störgren-Fordell V, Sjö Dahl R. A short diagnostic delay is more important for rectal cancer than for colonic cancer. Eur J Surg. 1996 Nov; 162(11):899-904.
- 201-Fegiz G, Barillari P, Ramacciato G, De Angelis R, Gozzo P, Indinnimeo M, Valabrega S. Right colon cancer: long-term results after curative surgery and prognostic significance of duration of symptoms. J Surg Oncol. 1989 Aug; 41(4):250-5.
- 202-Rodríguez-Cuellar E, Ruiz López P, Romero Simó M, Landa García JI, Roig Vila JV, Ortiz Hurtado H. Análisis de la calidad asistencial del tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal en 2008. Estudio de ámbito nacional. Cir Esp.2010; 88:238-46.

- 203-Chapman MA, Buckley D, Henson DB, Armitage NC. Preoperative carcinoembryonic antigen is related to tumour stage and long-term survival in colorectal cancer. *Br J Cancer*. 1998 Nov; 78(10):1346-9.
- 204-Borowski DW, Elly SB, Bradburn DM, Wilson RG, Gunn A, Ratcliffe AA. Impact of surgeon volume and specialization on short term outcomes in colorectal cancer surgery. *Br J Surg*. 2007; 94:880-9.
- 205-Verduzco Rodríguez L, Juárez de la Cruz F, Sosa Sánchez R, Ponce de León Rosales S. Utilidad de la valoración clínica pruebas de función hepática, ACE y hepatograma en la detección de metástasis hepáticas. *Rev. Inst. Nac. Cancerol. (Méx.)*1985;31(1/2):16-20.
- 206-Cervantes A, Chirivella I, García-Granero E. Cáncer de colon y recto: Conceptos actuales en la patogenia, diagnóstico precoz, estudio de extensión, pronóstico y tratamiento. *Rev Med Univ Navarra* 2003; 47:64-68.
- 207-Xiong-Zhi Wu, Feng Ma, and Xue-Lin Wang. Serological diagnostic factors for liver metastasis in patients with colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2010 August 28; 16(32):4084–4088.
- 208-Guía de práctica clínica en el cáncer colorrectal. Sociedad Valenciana de Cirugía. [Acceso el 01-03-2014]. Disponible en Internet: <http://www.svcir.org/documents/colorrectal.pdf>
- 209-Ruiz-Tovar J, Morales-Castiñeiras V, Lobo-Martinez E. Complicaciones posoperatorias de la cirugía colónica. *Cir Esp* 2010; 78:283-291.
- 210-Vignali A, Fazio VW, Lavery IC, Milsom JW, Church JM, Hull TL, Strong SA, Oakley JR. Factors associated with the occurrence of leaks in stapled rectal anastomoses: a review of 1.014 patients. *J Am Coll Surg*. 1997 Aug; 185(2):105-13.
- 211-Bannura G, Cumsille MA, Barrera A, Contreras J, Melo C, Soto D, Mansilla JA. Factores asociados a la dehiscencia clínica de una anastomosis intestinal grapada: análisis multivariado de 610 pacientes consecutivos. *Rev. Chil Cir*. Oct 2006; 58(5):341-46.
- 212-Bruce J, Krukowski ZH, Al-Khairy G, Russell EM, Park KG. Systematic review of the definition and measurement of anastomotic leak after gastrointestinal surgery. *Br J Surg*. 2001 Sep; 88(9):1157-68
- 213-Goligher JC, Graham NG, De Dombal FT. Anastomotic dehiscence after anterior resection of rectum and sigmoid. *Br J Surg* 1970; 57:109-18.
- 214-Lustosa SA, Matos D, Atallah AN, Castro AA. Stapled versus handsewn methods for colorectal anastomosis surgery: a systematic review of randomized controlled trials. *Sao Paulo Med J*. Sep 2002; 120(5):132–6.
- 215-MacRae HM, McLeod RS. Handsewn vs stapled anastomoses in colon and rectal surgery: a meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1998; 41:180–9.
- 216-Bannura G, Cumsille MA, Barrera A, Contreras J, Melo C, Soto D, Mansilla J. Reoperaciones precoces en cirugía colorrectal. Análisis uni y multivariado de factores de riesgo. *Rev. Chil Cir*. Ago 2007; 59(4):281-86.
- 217-McSorley S, Lowndes C, Sharma P, Macdonald A. Unplanned reoperation within 30 days of surgery for colorectal cancer in NHS Lanarkshire. *Colorectal Dis*. 2013 Jun;15(6):689-94.
- 218-Colorectal Cancer Collaborative Group. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: a systematic overview of 8.507 patients from 22 randomised trials. *Lancet*. 2001 Oct 20; 358(9290):1291-304.

- 219-Martí-Rague J, Pares D, Biondo S, Navarro M, Figueras J, de Oca J et al. Supervivencia y recidiva en el tratamiento multidisciplinario del cáncer colorrectal. *Med Clin (Barc)* 2004; 123(8):291-6.
- 220-García-Anguiano F, Marchena J, Martín JA, Gómez G, Nogués E, Hernández J. Factores predictivos de la recidiva de cáncer colorrectal. *Cir Esp* 2001; 70:267-73.
- 221-Seo SI, Lim SB, Yoon YS, Kim CW, Yu CS, Kim TW, Kim JH, Kim JC. Comparison of Recurrence Patterns Between ≤ 5 Years and > 5 Years After Curative Operations in Colorectal Cancer Patients. *J Surg Oncol*. 2013 Jul; 108(1):9-13.
- 222-Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J.Clin* 2013 Jan; 63(1): 11-30.
- 223-O'Connell JB, Maggard MA, Ko CY. Colon cancer survival rates with the new American Joint Committee on Cancer sixth edition staging. *J Natl Cancer Inst* 2004 Oct; 96(19): 1420-5
- 224-Ramos M, Esteva M, Cabeza E, Llobera J, Ruiz A. Lack of association between diagnostic and therapeutic delay and stage of colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2008; 44:510-521.
- 225-Gómez-Domínguez E, Trapero-Marugán M, del Pozo AJ, Cantero J, Gisbert JP y Maté J. Factores pronósticos en carcinoma colorrectal. Importancia de la demora diagnóstica. *Rev Esp Enferm Dig*. 2006 May; 98(5):322-9.
- 226-Menendez-Sánchez P, Villarejo Campos P, Padilla-Valverde D, Menéndez-Rubio JM, Rodríguez-Montes JA. Marcadores tumorales en el cáncer colorrectal. *Cir Cir* 2013; 81:169-175.
- 227-Batlle E. Instituto de Investigación Biomédica. Programas de investigación. Oncología. Instituto de Laboratorio de cáncer colorrectal. [Acceso el 01-03-2014]. Disponible en: <http://www.irbbarcelona.org/index.php/es/research/programmes/oncology/colorectal-cancer-laboratory-I>
- 228-Èlez Fernández ME. Nuevas terapias basadas en dianas moleculares en cáncer colorrectal metastásico. Barcelona 2013. [Acceso el 21-04-2014]. Disponible en: <http://www.recercat.net/bitstream/handle/2072/217195/TR%25C3%2589lez%20Fern%25C3%25A1ndezM%25C2%25AAElenea.pdf?sequence=1>

13- ANEXOS.

Anexo 1

Cuaderno de recogida de datos

FILIACIÓN

CÓDIGO DE IDENTIFICACIÓN:

FECHA DE NACIMIENTO:

DIRECCIÓN:

TELEFONO:

SEXO: MASCULINO FEMENINO

ANTECEDENTES FAMILIARES DE CÁNCER COLORRECTAL

PADRE MADRE HERMANOS TÍOS ABUELOS

PATOLOGÍA CONCOMITANTE

DIABETES EPOC CARDIOPATÍA HTA

CROHN COLITIS ULCEROSA

POLIPOSIS PÓLIPOS AISLADOS ANTECEDENTES DE CÁNCER
LOCALIZACIÓN.....

ANTECEDENTES DE IRRADIACIÓN ABDOMINAL

ANTECEDENTES DE CIRUGÍA PREVIA

FECHA DE APARICIÓN DE LOS PRIMEROS SÍNTOMAS Y SIGNOS.....

RECTORRAGIA CAMBIO EN EL HÁBITO INTESTINAL DOLOR ABDOMINAL
 MUCORRAGIA TENESMO RECTAL DOLOR ANAL /PERINEAL
INCONTINENCIA FECAL MASA ABDOMINAL ANEMIA
OBSTRUCCIÓN INTESTINAL PERFORACIÓN INTESTINAL
ABSCESO ABDOMINAL FECALURIA HEMATURIA FÍSTULA
RECTOVAGINAL SÍNDROME GENERAL

FECHA DE CONSULTA..... MOTIVO.....

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PREOPERATORIAS

SANGRE OCULTA EN HECES ENEMA OPACO

RECTOSIGMOIDOSCOPIA /COLONOSCOPIA BIOPSIA

TAC ECOGRAFÍA

ECOENDOSCOPIA RM UROGRAFÍA LAPAROTOMÍA

FECHA DEL DIAGNÓSTICO..... (ANATOMOPATOLÓGICO)

PRUEBAS ANALITICAS PREOPERATORIAS

FECHA						
CEA						
HEMATOCRITO						
HEMOGLOBINA						
ALBÚMINA						
UREA						
CREATININA						
LDH						
FOSFATASA ALCALINA						

LOCALIZACIÓN

APÉNDICE CIEGO COLON ASCENDENTE ÁNGULO HEPÁTICO
 COLON TRANSVERSO ÁNGULO ESPLÉNICO COLON DESCENDENTE
 COLON SIGMOIDE RECTOSIGMA RECTO SUPERIOR RECTO MEDIO
 RECTO INFERIOR

ANATOMIA PATOLÓGICA

TAMAÑO DEL TUMOR

TIPO HISTOLÓGICO

ADENOCARCINOMA CARCINOIDE SARCOMA CARCINOMA
 ESCAMOSO
 CARCINOMA ADENOESCAMOSO LINFOMA

ASPECTO MACROSCOPICO DEL TUMOR

INFILTRANTE POLIPOIDEO ULCERADO ANULAR COLOIDE

GRADO DE DIFERENCIACIÓN

BIEN DIFERENCIADO MODERADAMENTE DIFERENCIADO
 POBREMENTE DIFERENCIADO INDIFERENCIADO
 COLOIDE CÉLULAS EN ANILLO DE SELLO

PERMEACIÓN

VASCULAR LINFÁTICA NERVIOSA

BORDES QUIRÚRGICOS

LIBRES INFILTRADOS
 DISTANCIA AL BORDE QUIRÚRGICO PROXIMAL.....
 DISTANCIA AL BORDE QUIRÚRGICO DISTAL.....

GANGLIOS LINFÁTICOS HALLADOS.....
GANGLIOS LINFÁTICOS INFILTRADOS.....

INFILTRACIÓN DE TEJIDOS O VÍSCERAS VECINAS

INTESTINO ESTÓMAGO DUODENO PÁNCREAS HÍGADO
BAZO PARED ABDOMINAL PSOAS MÚSCULOS PERINEALES
APONEUROSIS PRESACRA/SACRO RIÑÓN URETER VEJIGA
PRÓSTATA VESÍCULAS SEMINALES ÚTERO OVARIOS VAGINA
 CARCINOMATOSIS PERITONEAL

LOCALIZACIÓN DE METÁSTASIS

HÍGADO PULMONES CEREBRO HUESOS RIÑONES VEJIGA
 INTESTINO RETOPERITONEO GANGLIOS LINFÁTICOS PIEL
/TEJIDO CELULAR SUBCUTÁNEO PERINÉ OTROS ÓRGANOS

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

CURATIVO PALIATIVO
PROGRAMADO URGENTE

HEMICOLECTOMÍA DCH^a HEMICOLECTOMÍA DCHA AMPLIADA
COLECTOMÍA TRANSVERSA HEMICOLECTOMÍA IZQ^a COLECTOMÍA IZQ^a SEGMENTARIA
COLECTOMÍA SUBTOTAL COLECTOMÍA TOTAL
RESECCIÓN ANTERIOR DE RECTO
AMPUTACIÓN ABDOMINOPERINEAL
PROCTOCOLECTOMÍA TOTAL RESECCIÓN TRANSANAL
OPERACIÓN DE HARTMANN FÍSTULA MUCOSA OSTOMÍA DESCOMPRESIVA
OSTOMÍA DE PROTECCIÓN OSTOMÍA PALIATIVA
BY-PASS INTESTINAL LAPAROTOMÍA EXPLORADORA

ANASTOMOSIS

MANUAL MECÁNICA
TERMINO-TERMINAL TERMINO-LATERAL LATERO-TERMINAL
LATERO-LATERAL

RESECCIÓN DE OTRAS VÍSCERAS: INTESTINO ESTÓMAGO DUODENO
 PÁNCREAS HÍGADO VEJIGA RIÑÓN URETER
PRÓSTATA VESÍCULAS SEMINALES ÚTERO OVARIOS VAGINA
 PARED ABDOMINAL

MORBILIDAD

DEHISCENCIA DE SUTURA O FÍSTULA ABSCESO ABDOMINAL
PERITONITIS GENERALIZADA INFECCIÓN DE HERIDA
HEMORRAGIA EVISCERACIÓN EVENTRACIÓN

REINTERVENCIONES

URGENTES

DEHISCENCIA DE SUTURA HEMORRAGIA

ABSCESO INTRABDOMINAL EVISCERACIÓN

PROGRAMADAS

RECONSTRUCCIÓN TRAS OPERACIÓN DE HARTMANN

CIERRE DE COLOSTOMÍA RECONSTRUCCIÓN TRAS FÍSTULA MUCOSA

RESECCIÓN Y ANASTOMOSIS CIERRE DE OSTOMÍA

RESECCIONES VISCERALES POR METÁSTASIS TIPO DE RESECCIÓN

.....
REPARACION EVENTRACIÓN

TRATAMIENTO COADYUVANTE

RADIOTERAPIA: PREOPERATORIA POSTOPERATORIA

QUIMIOTERAPIA

RECIDIVA TUMORAL

AUSENCIA DE RECIDIVA

RECIDIVA LOCORREGIONAL:

EN ANASTOMOSIS EN PARED ABDOMINAL/CICATRIZ QUIRÚRGICA

EN TRAYECTO DE DRENAJES EN ZONA QUIRÚRGICA PREVIA

METASTÁSIS:

PERINEAL HEPÁTICAS PULMONARES CEREBRALES ÓSEAS

INTESTINALES RETROPERITONEALES GANGLIONARES RENALES

VESICALES EN PIEL O SUBCUTÁNEAS EN OTROS ÓRGANOS

DIAGNOSTICO DE LA RECIDIVA

FECHA.....

SOSPECHA CLINICA TUMOR PALPABLE CEA

SANGRE OCULTA EN HECES ANEMIA FOSF.ALC.

LDH..... ECOGRAFIA TAC ABDOMINAL RM PET

COLONOSCOPIA ECOENDOSCOPIA

RADIOGRAFIA DE TORAX TAC TORACICO

MORTALIDAD

FECHA DEL FALLECIMIENTO.....

CAUSA DEL MISMO: RECIDIVA TUMORAL COMPLICACIONES DEL
TRATAMIENTO ENFERMEDADES CONCOMITANTES ACCIDENTE

FECHA DE LA ULTIMA REVISION MEDICA.....

14- COMUNICACIONES DERIVADAS DEL ESTUDIO.

Comunicaciones presentadas a las XIII Jornadas Galegas de Medicina Familiar y Comunitaria. Vigo, 24-25 de Mayo de 2008

- S. Pita Fernández, S. Pértega Díaz, L. González Sáez, F. Arnal Monreal, P. González Santamaría. Localización, manifestaciones clínicas y hallazgos analíticos de los pacientes con cáncer colorrectal.
- S. Pita Fernández, S. Pértega Díaz, L. González Sáez, F. Arnal Monreal, P. González Santamaría. Demora diagnóstica y pronóstico en pacientes con cáncer colorrectal.

Comunicaciones presentadas a la Semana de Enfermedades Digestivas. Sitges, 5-8 de Junio de 2008

- Pita Fernández S., Pértega Díaz S., González Sáez L., Arnal Monreal F., González Santamaría P., Pardeiro Pértega R. Pronóstico y demora en pacientes con cáncer colorrectal.
- Pita Fernández S., Arnal Monreal F., González Sáez L., Pértega Díaz S., González Santamaría P., Pardeiro Pértega R. Manifestaciones clínicas en el cáncer colorrectal.

Comunicación presentada al 27 Congreso Nacional de Cirugía. Madrid, 3-6 de Noviembre de 2008

- S. Pita Fernández, L. González Sáez, F. Arnal Monreal, S. Pértega Díaz, P. González Santamaría, J. Serrano Peña. Actitud de los pacientes ante los primeros síntomas del cáncer colorrectal.

Comunicación presentada al XXIX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna. La Coruña, 19-22 de Noviembre de 2008.

- S. Pita Fernández, S. Pértega Díaz, F. Arnal Monreal, L. González Sáez, P. González Santamaría, R. Seijo Bestilleiro. Manifestaciones clínicas, demora diagnóstica y pronóstico en pacientes con cáncer colorrectal.