

**TESIS DOCTORAL**

**ADECUACIÓN A LAS RECOMENDACIONES DE  
LAS GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN EL  
CARCINOMA COLORRECTAL E IMPACTO EN  
SUPERVIVENCIA.**

**UN ANÁLISIS DE BASE POBLACIONAL DE LAS  
PROVINCIAS DE GRANADA Y GERONA.**

**FRANCISCO DE ASÍS CARRASCO PEÑA**

**Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud por  
la Universidad de Jaén y la Universidad de Sevilla**

**Línea de Investigación: Epidemiología, Salud  
Pública y Gestión Sanitaria.**



**UNIVERSIDAD DE JAÉN**

**SEVILLA, 2021**





**Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud por la Universidad de Jaén y la  
Universidad de Sevilla (R.D. 99/2011).**

**Línea de Investigación: Epidemiología, Salud Pública y Gestión Sanitaria.**

**Adecuación a las recomendaciones de las guías de práctica clínica en el Carcinoma  
Colorrectal e Impacto en Supervivencia.**

**Un análisis de base poblacional de las provincias de Granada y Gerona.**

Tesis doctoral presentada por

**Francisco de Asís Carrasco Peña**

Licenciado en Medicina, para optar al grado de

**Doctor por la Universidad de Sevilla**



Directoras:

**Eloísa Bayo Lozano**

**María José Sánchez Pérez**



## Compromiso de respeto de los derechos de autor

El doctorando Francisco de Asís Carrasco Peña, y las directoras Eloísa Bayo Lozano y María José Sánchez Pérez:

Garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Sevilla a 29 de marzo de 2021.

Directoras de la tesis



Eloísa Bayo Lozano

Doctorando



Francisco de Asís Carrasco Peña



María José Sánchez Pérez



DÑA. MARÍA JOSÉ SÁNCHEZ PÉREZ, DIRECTORA DEL REGISTRO DE  
CÁNCER DE GRANADA, PROFESORA DE LA ESCUELA ANDALUZA DE  
SALUD PÚBLICA E INVESTIGADORA DEL CIBER DE EPIDEMIOLOGÍA Y  
SALUD PÚBLICA (CIBERESP).

CERTIFICA

Que el trabajo de investigación titulado: “Adecuación a las recomendaciones de las guías de práctica clínica en el Carcinoma Colorrectal e Impacto en Supervivencia. Un análisis de base poblacional de las provincias de Granada y Gerona”, ha sido realizado por D. Francisco de Asís Carrasco Peña para optar al grado de Doctor por la Universidad de Sevilla, bajo mi dirección.

Y para que conste donde proceda se firma este certificado en Granada a 29 de marzo de 2021.



Fdo. María José Sánchez Pérez



Fdo. Francisco de Asís Carrasco Peña



A mis abuelos,

**D. Curro Carrasco Peña.**

**Dña. Luisa Vargas Aguilera.**

**Dña. Frasca Vargas Jiménez.**

**D. Juan Peña Vargas.**





## **Agradecimientos:**

Hace ya alguno años, en una reunión de la subcomisión de tumores colorrectales, un compañero de cirugía general me comentó que las tesis doctorales de un médico son más sencillas de desarrollar y de llevar a cabo que las realizadas por doctorandos de otras de otras áreas de las ciencias de la salud, sin embargo, tras cuatro años y medio de trabajo discrepo bastante respecto a esa opinión, pues para mí han sido años de esfuerzo, sacrificio y duro trabajo, incluso en ocasiones desesperante, pero imagino que como para cualquier otro doctorando. Este trabajo no hubiera sido posible sin muchas personas a las que he de dedicar este más que merecido apartado de agradecimientos.

Tengo que empezar por agradecer el esfuerzo realizado a mis directoras de tesis: María José Sánchez Pérez y Eloísa Bayo Lozano, sin ellas nada de esto hubiera sido posible, gracias por darme esta oportunidad y por creer en mí para dar forma a este trabajo. Especial hincapié en mi agradecimiento a María José, ya que por muchas dificultades que la vida le ha puesto durante este periodo de tiempo siempre ha estado ahí, trabajando como la que más. También a mi tutora, Eugenia Gil, a la que he de agradecer especialmente su ayuda con la burocracia universitaria.

Sería injusto si no agradeciera también el incondicional apoyo y trabajo realizado por Miguel Rodríguez Barranco, Coordinador de Investigación del Registro de Cancer de Granada, en la Escuela Andaluza de Salud Pública.

En cuanto al proceso de publicación, este merece mención aparte, ya que sin la ayuda del resto de autores hubiese sido muy difícil llevarla a cabo, sobre todo sin la gran aportación realizada por Dafina Petrova, del Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Granada.

Finalmente, resaltar que hasta aquí he llegado también gracias al apoyo incondicional de mi compañera de vida: María, mis padres: José y Fernanda, de mis hermanos: Juan y Luisa Fernanda, y de mi gran amigo Yackie.

Gracias a todos, sin vosotros no hubiera sido posible.



# ÍNDICE



	<b>Página</b>
<b>RESUMEN</b>	3
<b>INTRODUCCIÓN</b>	
<b>1. Magnitud e impacto del cáncer colorrectal.</b>	7
1.1. Cáncer como problema de salud pública.	7
1.2. Epidemiología del cáncer colorrectal.	9
1.2.1. Incidencia y Mortalidad	9
1.2.2. Supervivencia	10
1.2.3. Estudios de tendencias temporales	11
<b>2. Etiología: factores de riesgo:</b>	15
2.1. Factores genéticos.	15
2.2. Factores externos, estilos de vida.	16
<b>3. Prevención del Cáncer Colorrectal. Cribado del Cáncer Colorrectal.</b>	19
<b>4. Organización asistencial, métodos diagnósticos y tratamientos.</b>	21
4.1. Organización asistencial.	21
4.1.1. Proceso asistencial integrado (PAI) del cáncer colorrectal de la Consejería de Salud y Familia de la Junta de Andalucía.	24
4.1.2. OncoGuía de colon i recte, Actualització 2008 del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.	27
4.2. Adherencia a las recomendaciones de las guías de práctica clínica.	28
4.3. Métodos diagnósticos.	30
4.4. Estadificación TNM.	31
4.5. Estudio Anatomopatológico.	34
4.6. Tratamiento	37
4.6.1. Cáncer colorrectal no metastásico	37
4.6.1.1. Cáncer de Colon.	37
4.6.1.2. Cáncer de Recto.	42
4.6.2. Cáncer colorrectal con diseminación metastásica.	49
<b>5. Estudios High Resolution.</b>	53
<b>6. Justificación del estudio.</b>	57

## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

<b>1. Hipótesis.</b>	61
<b>2. Objetivos.</b>	61
2.1. Objetivo general.	61
2.2. Objetivos específicos.	61

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

<b>1. Diseño del estudio.</b>	65
<b>2. Ámbito del estudio.</b>	65
2.1. Provincia de Granada.	65
2.2. Provincia de Gerona.	66
<b>3. Sujetos del estudio.</b>	66
<b>4. Fuentes de información.</b>	67
4.1. Registro de Cáncer de Granada.	67
4.2. Registro de Cáncer de Gerona.	68
<b>5. Variables del estudio.</b>	69
5.1. Variables clínico - epidemiológicas.	69
5.2. Variables relacionadas con el diagnóstico.	70
5.3. Variables relacionadas con el tratamiento.	71
5.4. Variables relacionadas con la adherencia al proceso asistencial integrado.	71
<b>6. Recogida de información y seguimiento de los casos.</b>	72
<b>7. Análisis estadístico.</b>	73
<b>8. Aspectos éticos: confidencialidad de los datos.</b>	73

## **RESULTADOS**

<b>1. Características clínico – epidemiológicas, procedimientos diagnósticos y terapéuticos.</b>	77
1.1. Características clínico – epidemiológicas	77
1.2. Procedimientos diagnósticos.	80
1.3. Opciones de tratamiento.	81
<b>2. Adherencia a las recomendaciones de las GPC.</b>	89
<b>3. Supervivencia observada y supervivencia neta.</b>	92

## **DISCUSIÓN**

<b>1. Características clínico – epidemiológicas.</b>	<b>101</b>
<b>2. Variabilidad en la adecuación de la atención del cáncer colorrectal a las recomendaciones del Proceso Asistencial Integrado de Cáncer Colorrectal y su repercusión en la supervivencia.</b>	
<b>2.1.</b> Personas con diagnóstico de carcinoma colorrectal que antes de iniciar tratamiento son valoradas por la comisión de tumores específica.	103
<b>2.2.</b> Personas a las que se les solicita las pruebas de imágenes complementarias definidas en el proceso asistencial integrado de carcinoma colorrectal.	104
<b>2.3.</b> Personas diagnosticadas de carcinoma colorrectal a las que se interviene quirúrgicamente en un tiempo inferior a 30 días posteriores al diagnóstico.	104
<b>2.4.</b> Personas diagnosticadas de carcinoma colorrectal que inician neoadyuvancia en un tiempo inferior a 30 días posteriores al diagnóstico.	105
<b>2.5.</b> Personas con diagnóstico de carcinoma colorrectal que inician tratamiento adyuvante en un plazo inferior a 6 semanas tras el tratamiento quirúrgico.	105
<b>2.6.</b> Personas con diagnóstico de carcinoma colorrectal en los que se realiza una exéresis y análisis de, al menos, 12 ganglios linfáticos.	106
<b>2.7.</b> Pacientes con diagnóstico de cáncer de colon, estadio III, que realizan tratamiento quimioterápico.	106
<b>2.8.</b> Pacientes con diagnóstico de cáncer de recto, estadios II y III, que realizan tratamiento neoadyuvante o adyuvante.	107
<b>2.9.</b> Mortalidad perioperatoria.	107
<b>3. Limitaciones y fortalezas del estudio.</b>	<b>109</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>113</b>
<b>ABREVIATURAS</b>	<b>117</b>

## **ANEXOS**

Anexo 1: Supervivencia observada y supervivencia neta a 1, 3 y 5 años desde el diagnóstico de CCR, ajustada a los estadios II y III.	125
Anexo 2: Tiempo desde el diagnóstico hasta cirugía, como primer tratamiento.	127
Anexo 3: Tiempo hasta neoadyuvancia (RT/QT o QT) desde el diagnóstico.	129
Anexo 4: Tiempo hasta tratamiento adyuvante desde cirugía.	131
Anexo 5: Mortalidad perioperatoria.	133
Anexo 6: Supervivencia observada y supervivencia neta a 1, 3 y 5 años desde el diagnóstico de CCR (Estadios I a IV).	135
Anexo 7: Artículo Publicado.	137
Anexo 8: Certificado acreditativo de autoría.	139

## **BIBLIOGRAFÍA**

143

## **RESUMEN**



## RESUMEN

### **Introducción.**

El cáncer colorrectal (CCR) representa el tercer tumor en incidencia a nivel mundial en ambos sexos (10,2% de todos los casos), tras el cáncer de pulmón (11,6%) y el cáncer de mama (11,6%), según datos de GLOBOCAN 2020. En España, para el año 2021, según datos de REDECAN (Red Española de Registros de Cáncer) se estima que la incidencia de CCR sea de 43.581 nuevos casos (29.372 casos de cáncer colon y 14.209 casos de cáncer de recto), siendo en el conjunto de la población el tumor más frecuente, y el segundo en la población masculina y femenina tras el cáncer de próstata y el cáncer de mama, respectivamente.

Igualmente hay que resaltar que la evolución temporal de este cáncer ha sido de un aumento constante, sobre todo en los hombres y más intenso hasta mediados de los años 90.

Respecto al análisis de la supervivencia, son muchos estudios los que demuestran que se encuentra condicionado principalmente por dos factores: el estadio de la enfermedad al diagnóstico y el grado de adecuación a las recomendaciones establecidas por las Guías de Práctica Clínica (GPC).

Estos datos epidemiológicos ponen en evidencia que el CCR es un problema de salud pública en nuestro medio, motivos por los cuales nos proponemos estudiar la adecuación a las recomendaciones de las principales GPC, y su posible impacto en supervivencia.

Las GPC utilizadas han sido:

- 1) Proceso asistencial integrado (PAI) del cáncer colorrectal de la Consejería de Salud y Familias de la Junta de Andalucía, 2ª edición, 2011.
- 2) OncoGuía de còlon i recte, Actualització 2008 del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

### **Objetivo.**

El objetivo de este estudio es demostrar que, la adecuación en la atención del cáncer colorrectal a las recomendaciones de las guías de práctica clínica, tiene un impacto positivo en la supervivencia.

## RESUMEN

### Métodos.

Se ha llevado a cabo un estudio observacional de carácter analítico, de cohortes retrospectivo, de base poblacional, de alta resolución, habiéndose incluido un total de 1050 casos incidentes de CCR de los registros poblacionales de cáncer de Granada y Gerona en 2011, con un seguimiento de 5 años. Se ha registrado información detallada relacionada con la clínica, el proceso diagnóstico y terapéutico.

El grado de adherencia a las recomendaciones de las GPC se evaluó a través de nueve indicadores de calidad extraídos del PAI de CCR de la Consejería de Salud y Familias de la Junta de Andalucía, 2ª edición, 2011, y de la OncoGuía de colon i recte, Actualització 2008 del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.

### Resultados.

El cumplimiento general de los indicadores de calidad, al menos el 75%, redujo significativamente el exceso de riesgo de muerte por CCR [RER = 0,35 (IC del 95%: 0,28 a 0,45)], no obstante, el análisis independiente de los indicadores mostró que solo la adherencia a dos de ellos se correlacionaba con una mejora significativa de la supervivencia; concretamente el relacionado con las pruebas complementarias: colonoscopia, tomografía computarizada del tórax, abdomen y pelvis, y resonancia magnética de pelvis, [RER = 0,58 (IC 95% 0,46-0,73)], y la indicación de quimioterapia adyuvante en los pacientes con cáncer de colon Estadio III [RER = 0,33, [IC del 95%: 0,16 - 0,70)].

### Conclusiones.

El cumplimiento de las recomendaciones de las GPC reduce el exceso de riesgo de morir por CCR un 60% - 65%, siendo especialmente importante la solicitud de las pruebas complementarias necesarias para el correcto diagnóstico y estadificación del tumor, así como la indicación de quimioterapia adyuvante en los estadios III de cáncer de colon.

**Palabras clave:** cáncer colorrectal; adherencia; guías de práctica clínica; estudio poblacional; estudio de alta resolución; supervivencia al cáncer.

# **INTRODUCCIÓN**



## INTRODUCCIÓN

### 1. Magnitud e impacto del cáncer colorrectal.

#### 1.1. Cáncer como problema de salud pública.

El cáncer es un importante problema de salud a nivel mundial caracterizado por ser una enfermedad con un gran impacto socio-sanitario.

Para medir el impacto del cáncer en la población es necesario conocer su magnitud, fundamentalmente, a través de cinco indicadores:

- a) **Mortalidad:** número de defunciones por cáncer que se producen en una población definida durante un período de tiempo determinado. Se puede expresar como número absoluto de defunciones anuales o bien como una tasa anual por 100.000 habitantes.
- b) **Años Potenciales de Vida Perdidos (APVP):** refleja la mortalidad ponderada por la edad en la que ésta sobreviene o mortalidad antes de los 70 años.
- c) **Incidencia:** número de casos nuevos de cáncer en una población definida que aparecen en un periodo de tiempo determinado. Se puede expresar como número absoluto de casos nuevos anuales o bien como una tasa anual por 100.000 habitantes.
- d) **Prevalencia:** número de personas vivas en un momento determinado que han padecido o padecen un cáncer a lo largo de su vida, independientemente del momento en el que fueron diagnosticadas, por tanto, incluye tanto los casos nuevos del período (incidentes), como los diagnosticados en períodos anteriores (prevalentes).
- e) **Supervivencia:** porcentaje de casos de cáncer vivos en un momento concreto, tras un periodo de tiempo determinado. Habitualmente se calcula a 1, 3 y 5 años desde el diagnóstico de cáncer y puede expresarse como supervivencia observada, o como supervivencia relativa.
  - La **supervivencia observada (SO)**, indica la proporción de personas que todavía están vivas en un momento determinado del tiempo, y se caracteriza porque tiene en consideración todas las causas de muertes.

## INTRODUCCIÓN

- La **supervivencia relativa (SR)**, corrige la supervivencia observada teniendo en cuenta el riesgo de la población en estudio de morir por causas diferentes al cáncer, utilizando para ello las tablas de vida de la población general [1].

Estos indicadores aportan información relevante para la planificación de actividades preventivas, asistenciales y evaluadoras con las que se trata de lograr una disminución de la mortalidad e incidencia de cáncer, mejorar la asistencia, y con todo ello, la calidad de vida de los enfermos. En definitiva, el conocimiento de estos indicadores contribuirá a la vigilancia y el control del cáncer en la población.

## 1.2. Epidemiología del cáncer colorrectal.

### 1.2.1. Incidencia y Mortalidad.

La Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer (IARC, International Agency for Research on Cancer), en su última publicación, GLOBOCAN 2020, alerta sobre el continuo y progresivo aumento de la incidencia y mortalidad por cáncer en el mundo, habiendo estimado para 2020 un total de 19.3 millones de casos nuevos y 9.9 millones de muertes; así como también predice que llegará a representar la principal causa de muerte y barrera para aumentar la esperanza de vida en todos los países del mundo en el presente siglo XXI. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2019 el cáncer fue la primera o segunda causa de muerte antes de los 70 años en 112 de 183 países, y ocupó el tercer o cuarto lugar en otros 23 países [2].

Centrándonos en el cáncer colorrectal (CCR), la incidencia esperada para 2020 fue de 1.9 millones de casos nuevos, con una mortalidad estimada de 935.173 defunciones, es decir, 1 de cada 10 casos de cáncer y muerte.

En términos de incidencia, teniendo en consideración ambos sexos, el CCR fue la tercera neoplasia más frecuente (10.0%), tras el cáncer de mama (11.7%) y el cáncer de pulmón (11.4%); siendo la incidencia, aproximadamente 4 veces más alta en los países desarrollados que en los países en vías de desarrollo. Respecto a la mortalidad, el CCR fue la segunda causa más frecuente de muerte por cáncer (9.4%), tras el cáncer de pulmón (18.0%), con una letalidad promedio más alta en entornos con un índice de desarrollo más bajo [2].

En Europa, se estimó para 2020 una incidencia de 4 millones de casos nuevos de cáncer (excluyendo el cáncer de piel no melanoma) y una mortalidad de 1.94 millones de casos; siendo los tumores más frecuentes: el cáncer de mama (531.086 casos), seguido de CCR (519.820 casos), cáncer de pulmón (477.534 casos) y cáncer de próstata (473.344 casos), representando el conjunto de todos ellos el 50% del total de casos diagnosticados. En cuanto a la mortalidad, la causa más frecuente de esta por cáncer fue el cáncer de pulmón (384.176 muertes), seguido del cáncer colorrectal (244.824 casos), cáncer de mama (141.765 casos) y cáncer pancreático (132.134 casos) [3].

## INTRODUCCIÓN

En referencia a la Unión Europea, el número estimado de casos nuevos de cáncer para 2020 fue de 2.682.537 casos: 1.444.949 millones en hombres y 1.237.588 millones en mujeres; y una mortalidad de 1.261.722 casos, correspondiendo 706.072 casos a hombres y 555.650 a mujeres. Siendo las neoplasias con mayor incidencia: el cáncer de próstata, el cáncer de mama y el cáncer de recto; y las principales causas de mortalidad: cáncer de pulmón, seguido del cáncer de próstata, cáncer de mama y el cáncer colorrectal [4].

En España, según datos obtenidos de REDECAN [5], se estima que en 2020 se diagnosticaron un total de 43.581 nuevos casos de CCR (29.372 casos de cáncer de colon y 14.209 casos de cáncer de recto): 25.678 en hombres y 17.903 en mujeres, representando tanto en la población masculina, como en la femenina, la segunda neoplasia más frecuente tras el cáncer de próstata y el cáncer de mama, respectivamente. La tasa de incidencia ajustada por edad a la población estándar europea fue de 72,9 por 100.000 y de 42,4 por 100.000 para hombres y mujeres, respectivamente.

Respecto a los datos de la mortalidad para **España**, en 2018 el número de defunciones por cáncer fue de 112.714 casos (60,54% fueron hombres), siendo la primera causa de muerte entre los varones (tasa bruta de 297,8 fallecidos por cada 100.000 personas) y la segunda entre las mujeres (tasa bruta de 186,7 fallecidos por cada 100.000 personas), representando el CCR la segunda causa de muerte por cáncer en ambos sexos con un total de 15.288 defunciones (13,56%), tras el cáncer de pulmón (19,65%), siendo igualmente la segunda causa de muerte por este proceso en el análisis independiente de cada género, tras el cáncer de pulmón en hombres y el cáncer de mama en mujeres [6].

### 1.2.2. Supervivencia

En relación a la supervivencia, los datos del estudio EUROCARE-5, donde se analizaron datos de 46 localizaciones tumorales diagnosticadas en el periodo del año 2000 a 2007 de 107 registros de cáncer de 29 países europeos, mostraron una supervivencia a 5 años superior al 80% en un tercio de todos los casos de cáncer, mientras que únicamente en un 25% de los casos fue inferior al 30%. Para el conjunto de los países europeos, los tipos de cáncer que presentaron una supervivencia más alta fueron los de testículo y labio (superior al 85% a 5 años), mientras que, en el extremo opuesto, aquellos que presentaron una supervivencia más baja, nos encontramos con el cáncer de páncreas, pleura, hígado,

esófago y pulmón. En relación al CCR, la supervivencia relativa (SR) a 5 años desde el diagnóstico fue del 57% (IC95%: 56,8 – 57,3).

El análisis por países, se presenta únicamente para 10 tipos de cáncer: estómago, colon, recto, pulmón, melanoma cutáneo, mama, ovario, próstata, riñón y linfoma no Hodgkin, para los cuales, según los datos de EUROCARE-5, España registra una supervivencia relativa (SR), a 5 años similares a la media europea, siendo para el cáncer de colon (CC), y el cáncer de recto (CR) del 57,1% (IC95%: 56,1% – 58,1%) y del 56,4% (IC95%: 55,0% - 57,7%), respectivamente [7], datos que han evolucionado favorablemente, ya que según la información recogida en la web de REDECAN, la supervivencia relativa a 5 años para el CC en el periodo de 2008-2013 en hombres fue del 63,1% (IC95%: 62,2% – 64,1%) y en mujeres del 63,9% (IC95%: 62,8% - 64,9%); y en el caso del CR los datos fueron del 60,4% (IC95%: 59,1% - 61,7%), y del 62,7% (IC95%: 61,1% - 64,3%), para hombres y mujeres, respectivamente [8,9].

### **1.2.3. Estudios de tendencias temporales.**

#### **Tendencias de la incidencia.**

Las tasas de incidencia en la mayoría de los países occidentales se han mantenido estables o han aumentado ligeramente entre los periodos 1983-87 a 1998-2002, siendo dicho aumento estadísticamente significativo en países en vías de desarrollo: como por ejemplo en los países de Europa del Este, de la mayor parte de Asia, y países de América del Sur, pudiendo explicarse este aumento en la incidencia por la adopción de estilos de vida y comportamientos occidentales, de entre los cuales habría que destacar la dietas ricas en grasas, el sedentarismo o el tabaquismo [10].

Igualmente hay que comentar que el aumento de las tasas de incidencias en países en desarrollo, no solo está condicionado por la adopción de comportamientos potencialmente modificables, dado que también existe una estrecha relación entre el aumento de la tasa de incidencia en estas regiones y el nivel socio-económico de las mismas, asociación que es incluso independiente de los factores de riesgo individuales referidos [11].

La edad es otro factor de riesgo importante para el CCR. Este tipo de proceso oncológico es poco frecuente que se desarrolle antes de los 40 años; comenzando la incidencia a aumentar significativamente a partir de los 40 - 50 años, sin embargo datos

## INTRODUCCIÓN

recientes de registros de cáncer occidentales [12][13] sugieren que la incidencia de CCR está aumentando en el grupo poblacional menor de 50 años, mientras que está disminuyendo en los grupos de mayor edad.

En Estados Unidos la incidencia de CCR, en hombres y mujeres menores de 50 años, aumentó constantemente a una tasa del 2% anual entre 1995 y 2016 [13], incluso algunas publicaciones informan de una incidencia creciente entre adultos jóvenes de 20 a 39 años, aunque la incidencia absoluta en este grupo de edad sigue siendo mucho más baja que la de los adultos de 50 años o más [14]. En el caso de Europa, un estudio reciente del registro de cáncer de Milán también evidenció este cambio en la edad de presentación [13], habiéndose registrado para la población mayor de 50 años en el periodo de 1999 – 2015 una disminución anual del 3% tanto para el cáncer de colon como para el cáncer de recto, y por el contrario en la población menor de dicha edad un aumento anual de un 0.7%, con una tendencia divergente para el cáncer de colon (+ 2.6%) y rectal (-5.3%).

Las razones subyacentes a esta tendencia no están aún del todo claras, pero algunos estudios han relacionado el tiempo de visualización de televisión y el sedentarismo con un mayor riesgo de desarrollo de CCR en la población joven, particularmente de cáncer de recto [15].

### **Tendencias de la mortalidad.**

El análisis de la tendencia de la mortalidad del CCR, muestra una disminución de dicho indicador en el periodo del 1985 – 2005 en los países desarrollados, tanto en hombres como en mujeres, ejemplo de ello son el caso de Estados Unidos, Australia o Nueva Zelanda, así como en la mayoría de los países de Europa occidental (Austria, Francia, Alemania, Irlanda y el Reino Unido), respecto a algunos países asiáticos y de Europa del Este, en los que las tasas de incidencia se encuentran entre las más altas del mundo, no obstante, hay que destacar la evolución favorables de determinados países de estas regiones, como por ejemplo Japón, donde las tasas de mortalidad disminuyeron un 0,9% anualmente entre 1996 y 2005 en hombres y un 5,0% entre 1992 y 2005 en mujeres; o la República Checa, donde las tasas disminuyeron en un 1.0% por año entre 1994 y 2005 en hombres, y en un 1.2% por año entre 1988 y 2005 en mujeres [16].

En relación a España, comentar que las tasas de mortalidad en el periodo 1975 – 2004 comenzaron a disminuir en ambos sexos a partir del periodo 1997- 98 [17],

manteniéndose actualmente en valores del 13,56%, representando la segunda causa de muerte por cáncer tras el cáncer de pulmón [6].

### **Evolución temporal de la supervivencia.**

La supervivencia del cáncer a nivel poblacional, tal y como refiere REDECAN en su informe: “*Supervivencia de cáncer en España, 2002-2013*”[18], es un indicador clave de la efectividad del control del cáncer en los sistemas de salud. Este indicador está muy influenciado, además de por la agresividad del cáncer, por el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico y el grado de efectividad del tratamiento terapéutico.

El primer análisis mundial de supervivencia en cáncer, fue el estudio: “*Cancer Survival in Five Continents: A Worldwide Population-Based Study (CONCORD)*”[19], estudio realizado sobre 1.9 millones de adultos mayores de 15 años de 31 países de los cinco continentes, con información procedente de 101 registros de cáncer de base poblacional. Los tumores estudiados fueron el cáncer de mama, el cáncer de colon, el cáncer de recto y cáncer de próstata durante el periodo comprendido entre 1990 y 1999. De este primer análisis, comentar que la supervivencia relativa a 5 años tanto para el cáncer de mama, cáncer colorrectal, como para el cáncer de próstata fue generalmente mayor en América del Norte, Australia, Japón y en el Norte, Oeste y Sur de Europa, y menor en Argelia, Brasil y Europa del Este. Años más tarde se publicaron los resultados del estudio CONCORD-2 [20], en el que participaron 67 países, igualmente de los cinco continentes, y 279 registros de cáncer poblacionales, siendo el periodo de tiempo estudiado el comprendido entre 1995 y 2009; este estudio reveló que la supervivencia a 5 años para el CCR había aumentado constantemente en la mayoría de los países desarrollados, alcanzando en los pacientes diagnosticados entre 2005-09 la cifra del 60% o más en 22 países de todo el mundo, concluyendo que los principales motivos que podían explicar las diferencias en supervivencias entre las diferentes regiones podrían ser el acceso al diagnóstico precoz y al tratamiento óptimo.

En relación a Europa, diferentes estudios ponen de manifiesto que la supervivencia varía de un país a otro, oscilando entre el 25% (Cracovia) y el 59% (Módena), diferencias que se deben en gran medida a dos factores: el estadio en el momento del diagnóstico y las diferencias en el proceso diagnóstico e indicaciones terapéuticas [21]. Los resultados del estudio de supervivencia en cáncer de EURO CARE-5, que analizó la supervivencia de más de 10 millones de pacientes con cáncer de 107

## INTRODUCCIÓN

registros de cáncer de 29 países europeos en el periodo 1999 – 2007 [7], pusieron de manifiesto que las mejoras en el proceso diagnóstico y terapéutico se traducen en mejoras en las tasas de supervivencia relativa a 5 años, que generalmente aumentaron constantemente durante este periodo en todas las regiones europeas. Los mayores aumentos de supervivencia entre los periodos de 1999-2001 a 2005-07 fueron para el cáncer de próstata (73.4% [IC 95%: 72.9-73.9] vs 81.7% [IC 95%: 81.3-82.1]), linfoma no Hodgkin (53.8% [IC 95%: 53.3-54.4] vs 60.4 % [IC 95%: 60.0-60.9]) y cáncer rectal (IC 95%: 52.1% [IC 95%: 51.6-52.6] vs 57.6% [IC 95%: 57.1-58.1]); no obstante la supervivencia en Europa del Este fue generalmente baja, siendo inferior a la media europea, lo cual podría estar justificado en gran parte por el estadio en el momento del diagnóstico y por la accesibilidad a los sistemas de salud.

En el caso de España, el análisis de la supervivencia de los pacientes con cáncer de colon y cáncer de recto reveló que esta aumentó también de manera constante durante el periodo de 2002 a 2013 [18], aumentando la supervivencia neta a 5 años en hombres con diagnóstico de cáncer de colon del 57,5% (IC95%: 56,5 – 58,4) del periodo 2002-2007 al 63,1% (IC95%: 62,2 - 64,1) en el periodo 2008-2013, y en el caso de las mujeres aumentó del 59,8% (IC95%: 58,7 – 60,8) al 63,9% (IC95%: 62,8 – 64,9). Para el cáncer de recto el aumento de la supervivencia neta a 5 años para el mismo periodo en hombres fue del 55,8% (IC95%: 54,6 – 57,1) al 60,4 (IC95%: 59,1 – 61,7); y en el caso de las mujeres fue del 58,1% (IC95%: 56,6 – 59,7) al 62,7% (IC95%: 61,1 – 64,3).

## 2. Etiología: factores de riesgo.

### 2.1. Factores genéticos.

Aproximadamente el 20% de los casos de CCR presentan algún antecedente familiar, presentando los familiares de primer grado de pacientes con adenomas colorrectales o CCR un mayor riesgo, de 2 a 4 veces mayor, de desarrollar este proceso neoplásico respecto al resto de la población [22–24].

La susceptibilidad genética al CCR incluye síndromes hereditarios bien definidos, como son el Síndrome de Lynch, también conocido como Cáncer Colorrectal Hereditario No Polipósico (CCHNP) [25,26], y la Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) [27].

#### 2.1.1. Síndrome de Lynch (CCHNP).

El CCHNP representa aproximadamente el 2%-4% de todos los casos de CCR, se trata de un síndrome de herencia autosómica dominante con alta penetrancia. El 80-90% de los pacientes con este síndrome acabará desarrollando CCR, generalmente en la 4.<sup>a</sup> y 5.<sup>a</sup> década de la vida. En el 60% de los casos el carcinoma se desarrollará a nivel de colon proximal y generalmente se suele corresponder con una histología tipo mucinoso-coloide, medular y a veces de células en anillo de sello. En, al menos, un 35% de los casos se asocia otro CCR sincrónico o metacrónico.

#### 2.1.2. Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF) [27].

Se trata de un síndrome, igualmente, de herencia autosómica dominante y que se encuentra relacionado etiológicamente con la mutación del gen supresor APC, gen situado en el cromosoma 5q21 y que aparece mutado en el 85% de los casos de CCR.

Esta entidad supone menos del 0.5% de todos los casos de CCR, y se caracteriza por la aparición de más de 100 pólipos adenomatosos a nivel de colon y recto desde una edad temprana. Estos pacientes si no son diagnosticados de manera precoz tienen un riesgo de desarrollo de CCR del 100%, generalmente en la década de los 40 años.

Dentro de esta entidad se engloban la **Poliposis Adenomatosa Familiar Atenuada (PAFA)**, que es una variante fenotípica caracterizada por la presencia de menos de 100 pólipos (10-99 pólipos) y la **Poliposis Adenomatosa asociada al gen MYH (PAM)** que presenta una herencia autosómica recesiva y que es el resultado de

## INTRODUCCIÓN

mutaciones bialélicas del gen MUTYH; clínicamente se caracteriza por la presencia de 10-100 pólipos generalmente en la década de los 50 años.

### 2.2. Factores externos, estilos de vida.

#### 2.2.1. Factores de riesgo externos para el cáncer colorrectal.

Si bien es sabido que las personas con enfermedad inflamatoria intestinal tipo: colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn, tienen un mayor riesgo de desarrollar CCR [28,29], otros posibles factores de riesgo son: el hábito tabáquico, el consumo de carnes rojas y procesados, el consumo de alcohol, la diabetes mellitus, la inactividad física, el síndrome metabólico y la obesidad [30–33], de hecho, grandes estudios confirman que la adopción de hábitos de vida saludables pueden reducir el riesgo de CCR [34,35].

Comentar brevemente que la relación entre diabetes y CCR es compleja, ya que mientras que la diabetes y el uso de insulina pueden aumentar el riesgo de desarrollar CCR, el tratamiento con metformina parece disminuirlo, al menos en mujeres [36–40], no obstante, se requieren estudios a largo plazo que permitan confirmar estas conclusiones.

En este apartado tenemos que hacer referencia a las recomendaciones que establece el Fondo Mundial para la Investigación del Cáncer (WCRF, “World Cancer Research Fund) y el Instituto Estadounidense de Investigación sobre Cáncer (AICR, American Institute for Cancer Research), en su tercer informe sobre cómo la dieta, la nutrición y la actividad física influyen en la prevención y supervivencia del CCR. En dicha publicación se analizan 99 estudios de todo el mundo, abarcando más 29 millones de pacientes, con más de 247.000 casos de CCR [41].

Estas recomendaciones se agrupan en dos bloques, dependiendo de si existe una fuerte evidencia o alguna evidencia, de la siguiente manera:

- 1) Existe una fuerte evidencia de que:
  - Estar físicamente activo disminuye el riesgo de cáncer de colon.
  - Consumir cereales integrales disminuye el riesgo de cáncer colorrectal.
  - Consumir alimentos que contienen fibra dietética disminuye el riesgo de cáncer colorrectal.
  - Consumir productos lácteos disminuye el riesgo de cáncer colorrectal.
  - Tomar suplementos de calcio disminuye el riesgo de cáncer colorrectal.

- Consumir carne roja aumenta el riesgo de cáncer colorrectal.
  - Consumir carne procesada aumenta el riesgo de cáncer colorrectal.
  - Consumir aproximadamente dos o más bebidas alcohólicas al día aumenta el riesgo de cáncer colorrectal.
  - Tener sobrepeso u obesidad aumenta el riesgo de cáncer colorrectal.
  - Ser alto aumenta el riesgo de cáncer colorrectal.
- 2) Existe alguna evidencia de que:
- Consumir alimentos que contienen vitamina C podría disminuir el riesgo de cáncer de colon.
  - Consumir pescado podría reducir el riesgo de cáncer colorrectal.
  - La vitamina D podría disminuir el riesgo de cáncer colorrectal.
  - Consumir suplementos multivitamínicos podría disminuir el riesgo de cáncer colorrectal.
  - El bajo consumo de vegetales sin almidón podría aumentar el riesgo de cáncer colorrectal.
  - El bajo consumo de frutas podría aumentar el riesgo de cáncer colorrectal.
  - El consumo de alimentos que contienen hierro hemo podría aumentar el riesgo de cáncer colorrectal.

Estos factores de riesgo modificables, relacionados con el estilo de vida, son muy importantes en el desarrollo del CCR, y abren una posibilidad a la prevención primaria, de lo cual hablaremos brevemente en el siguiente apartado: “*Prevención del Cáncer Colorrectal: Cribado.*”

### **2.2.2. Papel de la Vitamina D en el cáncer colorrectal.**

Hay estudios experimentales y epidemiológicos que sugieren un papel protector de la vitamina D en la carcinogénesis del CCR, pero la evidencia no es concluyente [42–44]. No obstante, hay estudios prospectivos que han demostrado que niveles bajos de vitamina D pueden estar relacionados con una mayor mortalidad por CCR [45,46], de hecho, hay un metaanálisis de 5 estudios con un total de 2330 pacientes en el que se compararon los resultados de los pacientes con diferentes niveles de vitamina D, y se evidenció una mejor supervivencia global y mortalidad específica por enfermedad en aquellos pacientes con niveles más altos de esta vitamina [47].

## INTRODUCCIÓN

Sin embargo, los resultados de un reciente ensayo clínico aleatorizado, muestran que la suplementación con vitamina D y / o calcio no tienen ningún efecto sobre la recurrencia de adenomas colorrectales dentro de los 3 - 5 años posteriores a su resección [48]. Un análisis posterior del mismo estudio informó que el efecto de la administración de suplementos de vitamina D sobre la recurrencia de adenomas avanzados, varió significativamente según el genotipo del receptor de vitamina D, lo que indica que solo las personas con alelos específicos de receptores de vitamina D pueden beneficiarse de la administración de este tipo de suplementos para la prevención de adenomas avanzados [49].

A pesar de lo referido, ningún estudio ha demostrado definitivamente que la suplementación con vitamina D mejore los resultados en pacientes con CCR [50,51], así mismo en un informe de 2010, el Instituto de Medicina concluyó que los datos que respaldan el papel de la vitamina D solo fueron concluyentes en la salud ósea, no en el cáncer u otras enfermedades [52].

Ante la ausencia de evidencia científica, y la necesidad de estudios que confirmen la asociación positiva entre suplementación con vitamina D y resultados en CCR, no se recomienda actualmente la detección rutinaria ni la suplementación con dicha vitamina en pacientes con CCR.

### 3. Prevención del Cáncer Colorrectal: Cribado.

El CCR es el tumor más adecuado para llevar a cabo un cribado poblacional en relación a cualquier otra neoplasia maligna debido a una combinación de factores [53]:

- La incidencia de la enfermedad es alta y el resultado para una proporción significativa de pacientes afectados es pobre [54].
- Es una enfermedad con una etapa preclínica prolongada. En individuos con enfermedad esporádica (no hereditaria), la progresión del adenoma al cáncer lleva al menos 5–10 años [55].
- Tanto los adenomas como los estadios precoces del cáncer colorrectal son entidades detectables y tratables, lo que contrasta con los precursores de otros procesos oncológicos muy comunes, como por ejemplo el cáncer de mama, próstata o de pulmón.
- La extirpación endoscópica de adenomas, como el tratamiento del cáncer en estadios iniciales tienen un profundo impacto en la mortalidad por cáncer colorrectal [56].
- Existe evidencia de que el tratamiento es más efectivo cuando el CCR se diagnostica en un estadio temprano que cuando ocurre en estadio más avanzado.

Juntos, estos factores forman el trasfondo de varias pautas internacionales sobre la detección precoz del cáncer colorrectal, detección que en la mayoría de los países tiene como objetivo estudiar a hombres y mujeres de entre 50 a 75 años, aunque se utilizan diferentes rangos de edad, dependiendo de los recursos disponibles [57].

#### 3.1. Fundamento, efectividad y seguridad.

La supervivencia del CCR depende en gran medida del estadio en el momento del diagnóstico, oscilando entre el 90-95% a los 5 años en los casos diagnosticados en estadio I y entre el 5-12% en los diagnosticados en estadio IV [58]. Esta relación entre estadio al diagnóstico y supervivencia pone de manifiesto la importancia de la detección precoz en este tipo de cáncer.

Existen diferentes métodos de cribado que han sido evaluados en ensayos clínicos [57,59–61], como son el test de sangre oculta en heces (TSOH), la sigmoidoscopia y la colonoscopia, métodos que han demostrado tener un buen rendimiento diagnóstico para

## INTRODUCCIÓN

detectar pólipos adenomatosos y cánceres en estadios iniciales, así como tener capacidad para reducir la mortalidad por CCR.

Independientemente del método de elección utilizado, el cribado del CCR es uno de los cribados más coste-efectivos, esto es debido a su capacidad no sólo de detectar precozmente los casos de cáncer, sino del ahorro derivado de la reducción de la incidencia [62].

El potencial para reducir la mortalidad de estos programas se basa en dos tipos de acciones:

1. La detección y extirpación de lesiones precancerosas (reduce la incidencia de CCR).
2. La detección de cánceres en estadios precoces (mejora el pronóstico).

Un beneficio adicional del diagnóstico precoz es la posibilidad de una cirugía menos invasiva y la reducción de la necesidad de tratamientos adyuvante con radioterapia y/o quimioterapia.

No obstante, el éxito de un programa de cribado depende en buena parte de la calidad de cada una de sus fases: identificación de la población diana, invitación, realización de la prueba de cribado, estudio de los casos positivos y tratamiento de los casos diagnosticados. La calidad de todo el programa depende de la organización. Por este motivo, el Consejo de la Unión Europea recomienda que el cribado de cáncer se implante como un programa organizado, de tipo poblacional y con un sistema de garantía de calidad [63], frente al modelo de cribado oportunista, en el que la participación depende de la iniciativa del ciudadano o el profesional, donde no hay una organización responsable de los diferentes aspectos del cribado.

Expuesto lo anterior, el Código Europeo contra el Cáncer (4ª edición) [64] y la Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud [65], proponen la implantación en nuestro entorno de programas poblacionales de cribado de cáncer de colon y recto para hombres y mujeres de 50 a 69 años en los que no existan antecedentes personales ni familiares (riesgo medio), utilizando la prueba de TSOH con un intervalo de exploración de dos años.

## 4. Organización asistencial, métodos diagnósticos y tratamientos.

### 4.1. Organización Asistencial

Desde el punto de vista asistencial, el cáncer es un objetivo importante tanto por el elevado consumo de recursos que necesita, como por la complejidad de las medidas organizativas para su control.

La OMS define *calidad de asistencia* como el proceso en que cada enfermo recibe la mejor atención posible, mediante la prestación de servicios asistenciales especializados de alta calificación y complejidad. Esta asistencia prestada deberá tener en cuenta las necesidades de los pacientes, y deberá cumplir los criterios de calidad para ofrecerle los mejores resultados clínicos posibles (eficacia), reordenando todos los recursos en función de las necesidades reales de los pacientes, acordes con la evidencia científica, con los menores inconvenientes para el paciente y el menor coste (eficiencia) [66].

En los modelos de mejora de la calidad asistencial, desarrollados en las últimas décadas, se observa una creciente reflexión sobre la importancia de la inclusión de la perspectiva del paciente bajo el concepto de: “asistencia centrada en el paciente y sus expectativas” [67–70], y el desarrollo de modelos de cuidado centrados en el paciente [67,71].

La Consejería de Salud y Familias de la Junta de Andalucía comparte la necesidad, como cualquier organización de servicios sanitarios públicos, de optimizar sus resultados y aproximarse a las necesidades de los pacientes y usuarios del sistema, así como a las de las personas que desarrollan su labor profesional prestando servicios de salud. En este sentido se ha apostado por las estrategias de gestión centradas en la Calidad Total. Para conseguir el desarrollo de este modelo asistencial basado en una red de calidad, ha sido necesaria la creación y el posterior uso sistemático de una serie de instrumentos clínicos, que se proceden a describir a continuación:

- Proceso Asistencial Integrado (PAI): secuencia lógica de actividades de los proveedores de la atención sanitaria, encaminadas a asegurar de forma rápida y sencilla el abordaje de los problemas de salud desde una visión centrada en el paciente, en las personas que prestan los servicios, y en el proceso asistencial en sí mismo, con el fin de obtener un incremento en el nivel de salud [72].

## INTRODUCCIÓN

- Unidad Funcional Oncológica (UFO): equipo multidisciplinar de expertos en una patología tumoral, cuya función es diseñar la mejor estrategia diagnóstica y terapéutica para llevar a cabo en un paciente [73].
- Comité de tumores: enfoque multidisciplinario inicial basado en la revisión del historial de un paciente por parte de los especialistas involucrados en el tratamiento de la neoplasia en cuestión, con el objetivo de conseguir un consenso sobre la estrategia a seguir.
- Guías de práctica clínica (GPC): conjunto de recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la evidencia, y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas que ayudan a los profesionales a conseguir la optimización de la atención sanitaria de los pacientes [74].

Los instrumentos de gestión (Unidades de Gestión Clínica, UGC) se interrelacionan con los instrumentos clínicos anteriores, y ambos sirven para conseguir los mismos objetivos: mejorar la comunicación e integración de cada paciente en la toma de decisiones, la continuidad asistencial, la investigación, la docencia y la formación [75].

En la misma línea que la Consejería de Salud y Familias de la Junta de Andalucía, trabaja el CatSalut o Servicio Catalán de la Salud (Servei Català de la Salut), que es el organismo encargado del sistema de prestaciones sanitarias públicas en la Comunidad autónoma de Cataluña, integrado en el Sistema Nacional de Salud de España desde 1986, a través de la creación de las OncoGuías.

Las OncoGuías son una herramienta que utiliza el Plan Director de Oncología (PDO) para conseguir la equidad terapéutica. El Departamento de Salud ha instaurado el PDO de Cataluña como el instrumento para reducir el impacto del cáncer, estando entre sus funciones las de determinar las líneas directrices para impulsar, planificar, coordinar y evaluar las estrategias y actuaciones a desarrollar en los diferentes ámbitos oncológicos. En este contexto desarrolla medidas basadas en la mejor evidencia científica disponible para la mejora de la atención oncológica.

Por otra parte, la Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médica (AATRM), empresa pública del CatSalut, tiene entre sus objetivos generar información procedente del análisis riguroso y sistemático de la evidencia científica, para que aquellos que deben tomar decisiones dentro del sistema sanitario lo hagan fundamentándose en la

mejor información disponible. En este sentido, la AATRM tiene amplia experiencia en la elaboración y evaluación de guías de práctica clínica, siendo el objetivo disponer de unas OncoGuías basadas en la evidencia científica disponible y en el conocimiento de expertos como herramientas de referencia para lograr la equidad terapéutica, atendiendo a la heterogeneidad de nuestro sistema sanitario.

Estos objetivos y misiones tuvieron como consecuencia la creación de un programa conjunto llamado: Programa de guías de práctica clínica en cáncer - OncoGuías, que presenta como atributos fundamentales la calidad, la eficiencia y la transparencia.

A efectos de este trabajo se han utilizado dos guías:

- 1) Proceso asistencial integrado (PAI) del cáncer colorrectal de la Consejería de Salud y Familias de la Junta de Andalucía, 2ª edición, 2011 [76].
- 2) OncoGuía de còlon i recte, Actualització 2008 del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya [77].

### **4.1.1. Proceso asistencial integrado (PAI) del cáncer colorrectal de la Consejería de Salud y Familias de la Junta de Andalucía**

El Proceso Asistencial Integrado (PAI) de Cáncer Colorrectal [76], es un protocolo asistencial elaborado por la Consejería de Salud y Familia de la Junta de Andalucía, que tiene por objetivo definir la secuencia lógica de actuaciones de los proveedores de la atención sanitaria, y los criterios de calidad de las mismas en relación al diagnóstico, tratamiento y cuidados de las personas con diagnóstico de CCR, basándose en las recomendaciones de las principales GPC.

Nueve fueron las guías seleccionadas para la elaboración del PAI:

1. SIGN. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2003) Management of colorectal cancer. 2011.
2. Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB, III, Chen YJ, Choti MA, Cooper HS, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: colon cancer. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2009; 7(8): 778-831.
3. Engstrom PF, Arnoletti JP, Benson AB, III, Chen YJ, Choti MA, Cooper HS, et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: rectal cancer. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2009; 7(8): 838-81.
4. Engstrom PF, Benson AB, III, Chen YJ, Choti MA, Dilawari RA, Enke CA, et al. Rectal cancer clinical practice guidelines in oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2005; 3(4): 492-508.
5. Engstrom PF, Benson AB, III, Chen YJ, Choti MA, Dilawari RA, Enke CA, et al. Colon cancer clinical practice guidelines in oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network. 2005; 3(4): 468-91.
6. Glimelius B, Pahlman L, Cervantes A, ESMO Guidelines Working Group. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2010; (21): Suppl-6.
7. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Brouquet A, Cervantes A, ESMO Guidelines Working Group. Primary colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2010; (21): Suppl-7.

8. NGC. Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. Guidelines for the management of colorectal cancer. London (UK): Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland; 2007. 117.
9. NHMRC. National Health and Medical Research Council (Australia) & Australian Cancer Network. & Cancer Council Australia. 2005 Clinical practice guidelines for the prevention, early detection and management of colorectal cancer [electronic resource] National Health and Medical Research Council, Canberra: [http://nla.gov. au/nla.arc-79289](http://nla.gov.au/nla.arc-79289) 2005.

Para determinar la calidad de la evidencia se utilizaron herramientas específicas para cada tipo de estudio de acuerdo con los criterios de CASPe y SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network). La calidad de las guías seleccionadas fue evaluada con el instrumento AGREE por la AETSA (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía). Se utilizó la clasificación de la evidencia y grados de recomendación propuestos por el Scottish Intercollegiate Guideline Network en el manual SIGN 50.

## INTRODUCCIÓN

### Niveles de Evidencia.

1 ++	Meta-análisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados de muy alta calidad y riesgo muy bajo de sesgos.
1 +	Meta-análisis bien realizados, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados con bajo riesgo de sesgos.
1 -	Meta-análisis, revisiones sistemáticas y ensayos clínicos aleatorizados con alto riesgo de sesgos.
2 ++	Revisiones sistemáticas de casos control o estudios de cohortes de alta calidad o Estudios de casos control o de cohortes de alta calidad con muy bajo sesgo de confusión, sesgo o azar y una alta probabilidad de que la relación sea causal.
2 +	Estudios de casos control o de cohortes bien realizados con bajo sesgo de confusión, sesgo o azar y una moderada probabilidad de que la relación sea causal.
2 -	Estudios de casos control o de cohortes con alto riesgo de confusión, sesgo o azar y un riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos (casos clínicos o serie de casos)
4	Opinión de expertos

### Grados de Recomendación.

A	Al menos un meta-análisis, revisión sistemática o ensayos clínicos aleatorizados clasificados como nivel 1++ o 1+ y aplicables a la población diana o una revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados o un conjunto de evidencia consistente principalmente en estudios clasificados con evidencia 1+, directamente aplicados a la población diana y que muestran consistencia global de los resultados.
B	Un conjunto de evidencia de estudios clasificados como 2++, aplicables a la población diana y que muestren consistencia global con los resultados o extrapolación de estudios clasificados como 1++ o 1+.
C	Un conjunto de evidencia de estudios clasificados como 2+, aplicables a la población diana y que muestren consistencia global con los resultados o extrapolación de estudios clasificados como 2++.
D	Estudios con nivel de evidencia 3 o 4 o extrapolación de estudios clasificados como 2+.

#### **4.1.2. OncoGuía de còlon i recte, Actualització 2008 del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya.**

La OncoGuía de còlon i recte es un protocolo asistencial elaborado por el Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya, en el que se proponen una serie de intervenciones diagnósticas, preventivas o terapéuticas para diferentes tipos de tumores, en este caso dirigidas al CCR. Para decidir las se tuvieron en cuenta los protocolos existentes y la práctica clínica de los diferentes hospitales catalanes, así como las opiniones y argumentos de los miembros de los diferentes grupos de trabajo, que se crearon, expresados en una serie de reuniones abiertas y programadas dentro de un plan de trabajo estructurado.

Diez fueron las guías consultadas para la elaboración de la OncoGuía de còlon i recte:

1. Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer ([www.fnclcc.fr/](http://www.fnclcc.fr/)) [FNCLCC]
2. Institute for Clinical Systems Improvement ICSI ([www.icsi.org](http://www.icsi.org)) [ICSI]
3. National Cancer Institute NCI ([www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/](http://www.cancer.gov/cancerinfo/pdq/)) [NCI]
4. National Comprehensive Cancer Network NCCN ([www.nccn.org](http://www.nccn.org)) [NCCN]
5. National Health Service NHS Scotland ([www.show.scot.nhs.uk/sign/guidelines](http://www.show.scot.nhs.uk/sign/guidelines)) [SIGN]
6. National Institute for Clinical Excellence, NICE ([www.nice.org.uk/](http://www.nice.org.uk/)) [NICE]
7. European Society for Medical Oncology ([www.esmo.org/](http://www.esmo.org/)) [ESMO]
8. US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer-American Cancer Society (<http://caonline.amcancersoc.org/>)
9. Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CÉPO), Direction de lutte contre le cancer (Québec) [CÉPO]
10. American Society of Clinical Oncology ([www.asco.org/](http://www.asco.org/)) [ASCO]

Al igual que en el PAI de CCR elaborado por la Consejería de la Salud y Familias de la Junta de Andalucía, se utilizó la clasificación de la evidencia y grados de recomendación propuestos por el Scottish Intercollegiate Guideline Network en el manual SIGN 50 (*ver página 34*).

### 4.2. Adherencia a las recomendaciones de las guías de práctica clínica.

El concepto de guía de práctica clínica ya se ha definido previamente como el conjunto de recomendaciones basadas en una revisión sistemática de la evidencia científica disponible, y en la evaluación de los riesgos y beneficios de las diferentes alternativas que ayudan a los profesionales a conseguir la optimización de la atención sanitaria de los pacientes.

Partiendo de esta definición, desde el punto de vista oncológico, la evidencia científica cambia y evoluciona rápidamente, y consecuentemente las recomendaciones de tratamiento se ven obligadas a mantenerse actualizadas, en ocasiones con una asiduidad mayor de lo deseable, pero el cumplimiento de estas recomendaciones conlleva una mejora de la supervivencia del paciente, la cual se ha objetivado en varios tipos de cáncer, como por ejemplo en el cáncer de mama o en el cáncer colorrectal [12,78–82].

Sin embargo, a pesar del potencial atribuido a las guías de práctica clínica para mejorar la calidad de la atención, varios estudios informan de bajas tasas de adhesión, oscilando esta entre el 33% y el 61% [79,84–87]; existiendo, igualmente, una variación considerable en el cumplimiento de las recomendaciones entre hospitales, las cuales pueden explicarse por las diferencias en las características de la enfermedad, los factores de riesgo o preferencias de los pacientes [88,89].

Los factores que pueden justificar el incumplimiento de las recomendaciones de las GPC en el día a día son:

- Características de los pacientes y profesionales involucrados en el proceso de la toma de decisiones clínicas, por ejemplo, en el caso de pacientes que muestran comorbilidades o un mal estado general, es menos probable que se sigan las recomendaciones de tratamiento [90–92].
- Presión laboral, la no disponibilidad de tiempo y de recursos de personal [83,93–95].
- Características de la propia guía, por ejemplo, su complejidad [92–95].
- Existe un mayor grado de aceptación para aquellas recomendaciones que se basan en lo que se considera un alto nivel de evidencia científica, es decir, respaldadas por los resultados de ensayos controlados aleatorios [94,96,97].
- El tiempo transcurrido desde la introducción de la recomendación también puede resultar relevante, aunque las recomendaciones están continuamente en riesgo de

quedar desactualizadas a la luz del progreso científico, la adherencia puede aumentar con el tiempo [84].

- Con respecto a las recomendaciones de tratamiento oncológico, se podría plantear la hipótesis de que algunas características específicamente relacionadas con el cáncer, como pueden ser el tipo de neoplasia y tratamientos involucrados, pueden afectar negativamente a la adopción de las recomendaciones de las guías de práctica clínica, por ejemplo, la adherencia puede ser baja en los casos de cánceres con un pronóstico pobre, así como también puede serlo para los tratamientos que probablemente causen efectos secundarios graves [98].

## INTRODUCCIÓN

### 4.3. Métodos diagnósticos.

El estudio clínico inicial de los pacientes con diagnóstico de CCR proporciona información importante sobre el estadio clínico de la enfermedad, estadiaje que va a determinar la elección del tratamiento primario: cirugía (curativa o paliativa) versus quimioterapia y/ o radioterapia neoadyuvante. Es por esto que las implicaciones de la infra o sobre estadificación pueden ser sustanciales.

La estadificación de los pacientes con CCR incluye la realización de una colonoscopia completa que permita evaluar la existencia o no de lesiones sincrónicas u otras afecciones patológicas del colon y/ o del recto, pudiendo ser la rectoscopia rígida una opción a considerar en determinados casos de cáncer de recto; así mismo también se requiere de un examen físico completo, un control analítico con determinación del antígeno carcinoembrionario (CEA), y de un estudio de imagen local y a distancia [99,100].

Las pruebas de imágenes juegan un papel importante en la estadificación inicial, tanto para la evaluación de las características del tumor primario, como para evaluar la presencia de metástasis regionales o a distancia. Las pruebas de imágenes que incluye el estudio de extensión del CCR son: tomografía computarizada (TC) de tórax - abdomen y resonancia magnética (RMN) pélvica o TC de tórax y RMN abdomino - pélvico.

El estudio local del CCR mediante RMN con contraste permite determinar el grado de invasión del tumor, y/ o la existencia de metástasis ganglionares regionales [101,102], e igualmente permite realizar un estudio preciso del mesorrecto, pudiéndose determinar la afectación o no del margen de resección circunferencial (MRC) antes de una posible intervención [103–106]. El estudio MERCURY evaluó la capacidad de la RMN de alta resolución a la hora de valorar el estado del MRC preoperatoriamente, concluyendo, tras cinco años de seguimiento que los pacientes con MRC no afectados por RMN tienen una supervivencia global a 5 años del 62.2%, versus el 42.2% observado en los pacientes con MRC afecto [107].

La RMN preoperatoria también puede ayudar a estimar tanto la supervivencia libre de enfermedad, como la probabilidad de recurrencia local, en base al grado invasión del tumor, y el grado de afectación ganglionar regional [108].

Respecto a la ecografía endoscópica (EUS), un metaanálisis de 2004 mostró que esta prueba y la RMN tienen sensibilidades y especificidades similares para la evaluación

de los ganglios linfáticos (EUS: 67% y 78%; vs RM: 66% y 76%, respectivamente) [109]; sin embargo, los datos más recientes sugieren que la EUS no es muy precisa para la estadificación del cáncer rectal [110]. Además, la EUS no puede obtener imágenes completas de tumores rectales altos o voluminosos, ni de regiones localizadas más allá del área inmediata del tumor primario (p. ej., depósitos tumorales, invasión vascular) [103]. Otra desventaja de la EUS es su alto grado de dependencia del operador [109]; es por ello que la EUS solo debe usarse para evaluar la pelvis si la RMN está contraindicada (por ejemplo, en pacientes portadores de marcapasos).

En relación a la TC, en comparación con los resultados expuestos de la RMN, debemos decir que no se considera una prueba de imagen óptima para poder estadificar el grado de penetración tumoral [109]. Además, la TC tiene poca sensibilidad para la predicción del estado del MRC [111]; así como también se caracteriza por tener igualmente una menor sensibilidad y especificidad para el estudio de los ganglios linfáticos (TC: 55% y 74% vs RM: 66% y 76%, respectivamente) [109]; es por esto que no se recomienda la TC pélvica para la estadificación rectal.

No obstante, la determinación de metástasis a distancia, fuera de la pelvis, debe realizarse mediante TC de tórax y abdomen con contraste, mientras que en los casos de alergia a este, deberá realizarse mediante TC de tórax sin contraste y RMN de abdomen; este estudio de extensión es de gran relevancia dado que las metástasis pulmonares ocurren aproximadamente en el 4% - 9% de los pacientes con CCR [112–114], y entre un 20% - 34% también pueden estar presentes metástasis hepáticas sincrónicas [115,116].

Por último, comentar que el estudio mediante tomografía por emisión de positrones (PET), no está indicado en la estadificación preoperatoria del CCR, y en el caso de realizarse este no suplantarán a una TC de diagnóstico con contraste, de tal manera que la PET / TC solo debe usarse para evaluar un hallazgo equívoco en una TC con contraste y/ o en aquellos pacientes en los que esté contraindicado el contraste intravenoso [99,100].

#### **4.4. Estadificación TNM.**

El sistema TNM es el método de estadificación de neoplasias desarrollado por la AJCC (American Joint Committee on Cancer) en colaboración con la UICC (Unión Internacional Contra el Cáncer). Desde su primera edición en 1977, se ha actualizado en diferentes ocasiones hasta la octava y última edición, publicada a finales del año 2017.

## INTRODUCCIÓN

Este sistema es una pieza clave de información que ayuda a determinar el manejo clínico, terapéutico o pronóstico de la enfermedad oncológica, e igualmente permite unificar criterios para la elaboración de proyectos de investigación y para la transmisión de datos entre centros.

En nuestro caso, el cáncer de colon y el cáncer de recto comparten el mismo sistema de estadificación TNM, dado que tienen resultados muy similares en supervivencia, quedando definido de la siguiente manera [117]:

**4.4.1.** Estadificación T, definida por el tamaño del tumor primario o su invasión/extensión a estructuras adyacentes.

- a) Los tumores T0, son aquellos casos en los que no hay evidencia de tumor.
- b) Los tumores Tis o carcinomas *in situ*, son aquellos casos que presentan invasión intraepitelial o de la lámina propia.
- c) Los tumores T1 involucran la submucosa.
- d) Los tumores T2 penetran a través de la submucosa en la muscularis propia.
- e) Los tumores T3 penetran a través de la muscularis propia.
- f) Los tumores T4a penetran directamente en la superficie del peritoneo visceral.
- g) Los tumores T4b invaden directamente o se adhieren a otros órganos o estructuras.

**4.4.2.** Estadificación N, definida por la presencia o ausencia de ganglios linfáticos con enfermedad neoplásica; determinada por el número, tamaño y localización de los mismos.

- a) Categoría N1:
  - N1a: 1 ganglio linfático positivo.
  - N1b: 2 a 3 ganglios linfáticos positivos.
  - N1c: definida por la existencia de depósitos tumorales en la subserosa, en el mesenterio o en los tejidos pericólicos o perirrectales no peritonealizados sin metástasis ganglionares regionales (es decir, nódulos tumorales satélite).
- b) Categoría N2:
  - N2a: 4 a 6 ganglios positivos.

- N2b: 7 o más ganglios positivos.

**4.4.3.** Estadificación M, definida por la ausencia o presencia de metástasis a distancia, fuera del área local del tumor: M0 *versus* M1, respectivamente, diferenciándose en este último escenario las siguientes situaciones:

- a) Estadio M1a: definida por la existencia de metástasis en una única localización/ órgano sólido (incluidos aquellos ganglios linfáticos que se encuentran fuera del área de drenaje regional del tumor primario).
- b) Estadio M1b: definida por la existencia de metástasis en múltiples localizaciones distantes u órganos sólidos.
- c) Estadio M1c: definida por la existencia de carcinomatosis peritoneal con o sin metástasis viscerales.

Comentar al respecto que:

- En el caso del cáncer de recto, el estadio T tiene un mayor valor pronóstico que el estadio N, es decir, los pacientes con estadio IIIA (T1-2) tienen una mayor supervivencia cáncer específica que los pacientes con estadio IIA (T3), IIB (T4a) o IIC (T4b) [118].
- Los pacientes con metástasis peritoneales tienen una supervivencia libre de progresión y supervivencia global más corta que aquellos que no las presentan.

Por último, comentar que los prefijos “c”, “p” e “yp” utilizados en la estadificación TNM hacen referencia a la estadificación clínica, patológica y posneoadyuvante, respectivamente.

La combinación de los estadios T, N y M confluyen en los grupos pronósticos definidos por la AJCC, que son:

**Estadio 0:** se denomina cáncer in situ, se caracteriza por que las células cancerosas solo se encuentran en la mucosa, o revestimiento interno, del colon o del recto.

**Estadio I:** el tumor atraviesa la mucosa e invade la capa muscular del colon o del recto. No existe diseminación a los tejidos cercanos o ganglios linfáticos (T1 o T2, N0, M0).

**Estadio II:**

- **Estadio IIA:** el tumor atraviesa la pared del colon o del recto, pero no existe diseminación a los tejidos o ganglios linfáticos cercanos (T3, N0, M0).

## INTRODUCCIÓN

- **Estadio IIB:** el tumor, a través de la capa muscular, llega hasta el peritoneo visceral, pero no existe diseminación hacia los ganglios linfáticos regionales (T4a, N0, M0).
- **Estadio IIC:** el tumor, a través de la pared del colon o del recto, invade estructuras cercanas, no existiendo diseminación a ganglios linfáticos (T4b, N0, M0).

### Estadio III:

- **Estadio IIIA:** el tumor puede afectar hasta la muscularis propia, y pueden verse afectados entre 1 a 3 ganglios linfáticos, o presentar nódulos tumorales satélite (T1 o T2, N1 o N1c, M0; o T1, N2a, M0).
- **Estadio IIIB:** el tumor puede llegar a afectar al peritoneo visceral y pueden verse afectados más de 4 ganglios linfáticos regionales, o presentar nódulos tumorales satélite (T3 o T4a, N1 o N1c, M0; T2 o T3, N2a, M0; o T1 o T2, N2b, M0).
- **Estadio IIIC:** independientemente de la profundidad de invasión del tumor, existe afectación de 4 o más ganglios linfáticos (T4a, N2a, M0; T3 o T4a, N2b, M0; o T4b, N1 o N2, M0).

### Estadio IV:

- **Estadio IVA:** estadio definido por la diseminación de la enfermedad a una sola localización distante del organismo, como el hígado o los pulmones (cualquier T, cualquier N, M1a).
- **Estadio IVB:** estadio definido por la diseminación de la enfermedad a más de 1 localización distante (cualquier T, cualquier N, M1b).
- **Estadio IVC:** estadio definido por la existencia de carcinomatosis peritoneal con o sin metástasis viscerales (cualquier T, cualquier N, M1c).

#### 4.5. Estudio Anatómo-patológico.

La información anatómo patológica se proporciona a partir del estudio de la pieza quirúrgica, siendo los datos que deben contemplarse en el informe anatomopatológico:

1. Descripción general del tumor y la pieza quirúrgica.
2. Grado de diferenciación tumoral.
3. Grado de invasión y extensión a estructuras adyacentes (T).
4. Número de ganglios linfáticos regionales resecaados.
5. Número de ganglios linfáticos regionales positivos (N).

6. Presencia de metástasis a distancia a otros órganos o sitios, incluidos los ganglios linfáticos no regionales (M).
7. Estado de los márgenes quirúrgicos proximales, distales, circunferenciales (radiales) y mesentéricos [119–122].
8. Grado de respuesta al tratamiento neoadyuvante [123,124].
9. Invasión linfovascular (ILV) [125].
10. Invasión perineural (IPN) [126].
11. Número de depósitos tumorales [127–129].

A continuación, se describen los aspectos más relevantes que se acaban de enumerar.

### 4.5.1. Evaluación de márgenes quirúrgicos.

La octava edición de la AJCC incluye la sugerencia de que el cirujano marque el área más profunda de la pieza quirúrgica para que el patólogo pueda evaluar directamente el estado de los márgenes de resección.

El margen circunferencial o el margen de resección circunferencial (MRC) es un dato informativo importante en el cáncer rectal, ya que se ha demostrado que es un factor predictor de recidiva locorregional, así como de supervivencia global [130,131], incluso en pacientes sometidos a terapia neoadyuvante [120,132]; de ahí que sea tan importante su estudio exhaustivo.

### 4.5.2. Ganglios linfáticos

La AJCC recomienda la evaluación de, al menos, 12 ganglios linfáticos, que es el número mínimo necesario para poder estadificar con precisión los estadios iniciales o tempranos de CCR [133–135]. La mayoría de los estudios realizados al respecto incluyen pacientes con cáncer de colon y cáncer de recto indistintamente, en los que el tratamiento inicial era el quirúrgico. De entre los estudios que incluyen pacientes con diagnóstico de cáncer de recto, estos concluyen que el número mínimo de ganglios linfáticos para una estadificación adecuada debe ser superior a 10, [136]. Un análisis más reciente demuestra que la supervivencia global mejora en relación al número de ganglios linfáticos resecados [137].

## INTRODUCCIÓN

### 4.5.3. Respuesta al tratamiento

Las recomendaciones más recientes del Colegio Americano de Patólogos (CAP), refieren que el informe anatómico patológico comente los cambios atribuibles al tratamiento neoadyuvante, en los casos que proceda. La respuesta tumoral debe calificarse en una escala de 0 (respuesta completa - no se observan células cancerosas viables) a 3 (respuesta pobre, cáncer residual extenso) [138].

### 4.5.4. Invasión perineural

Varios estudios han demostrado que la presencia de invasión perineural se asocia con un pronóstico significativamente peor [126], [139,140]. En un análisis retrospectivo de 269 pacientes con diagnóstico de CCR intervenido, se objetivó que la supervivencia a los 5 años resultó ser 4 veces mayor en los pacientes que no presentaban IPN versus el grupo que sí presentaba dicha invasión [126]. En un análisis multivariante de pacientes con cáncer de recto estadio II, se obtuvieron conclusiones similares, los pacientes con IPN presentaron una supervivencia libre de enfermedad a 5 años significativamente peor en relación a los que no tenían IPN (29% vs. 82%;  $P = 0.0005$ ) [141].

Esta relación negativa entre IPN y supervivencia también se evidenció en un metaanálisis que incluyó 58 estudios y 22.900 pacientes, en el que se concluyó que la IPN se asocia a una peor supervivencia global a 5 años (riesgo relativo [RR], 2,09; IC 95%, 1,68 –2,61) y a una peor supervivencia libre de enfermedad a 5 años (RR, 2,35; IC del 95%, 1,66–3,31) [140].

Teniendo en cuenta los resultados expuestos, la IPN es considerada un factor de alto riesgo de recurrencia sistémica.

### 4.5.5. Depósitos tumorales

Los depósitos tumorales o nódulos satélites son, como su propio nombre indica, depósitos tumorales en la grasa perirrectal, que están lejos del borde del tumor, y que no muestran histológicamente evidencia de tejido residual de ganglios linfáticos, pero que se encuentran dentro del drenaje linfático del tumor primario.

Se cree que la mayoría de estos depósitos tumorales se deben a la existencia de invasión vasculo-linfática, y/u ocasionalmente a la existencia de IPN.

El número de depósitos tumorales debe reflejarse en el informe anatómico patológico, ya que se ha demostrado que están relacionados negativamente con la

supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global [127,128]; en un análisis de supervivencia quedó patente esta asociación, ya que al comparar pacientes con diagnóstico de CCR sin afectación ganglionar (pN0) sin nódulos satélites versus con nódulos satélites, se evidenció un peor pronóstico de cualquier enfermedad T / N0 [129].

### **4.6. Tratamiento.**

Al igual que en otros procesos oncológicos, los pacientes con cáncer colorrectal deben ser evaluados previamente al tratamiento por un equipo o comité multidisciplinar, el cual debe estar integrado por un cirujano general, preferiblemente subespecializado en la patología colorrectal, un oncólogo médico, un oncólogo radioterápico, un digestólogo, un radiólogo y un patólogo. Dependiendo de la extensión del tumor, podría ser necesaria la presencia de un cirujano subespecializado en la patología hepática, y/ o un cirujano torácico.

Esta valoración se correlaciona con mejoras en la supervivencia [135,138], ya que se asocia con una disminución de la tasa de márgenes de resección circunferenciales positivos por carcinoma [134], un mayor número de indicaciones de tratamiento adyuvante en los casos de cáncer de colon [135], un mayor número de indicaciones de resecabilidad quirúrgica en pacientes con enfermedad metastásica [136], y con un mayor uso de la resonancia magnética en la estadificación del carcinoma colorrectal, lo cual se traduce en una menor mortalidad perioperatoria [137].

A continuación se exponen de manera sintética y esquemática, ya que no es el objetivo principal de esta tesis doctoral, las diferentes opciones e indicaciones de tratamiento en los pacientes con diagnóstico de carcinoma colorrectal, siendo los pilares de este: la cirugía, la radioterapia (especialmente en los pacientes con cáncer rectal) y la quimioterapia (especialmente en los pacientes con cáncer de colon estadio II de alto riesgo, estadios III y IV) [147].

#### **4.6.1. Tratamiento del cáncer colorrectal no metastásico.**

##### **4.6.1.1. Cáncer de Colon [99,148].**

- **Estadio 0 (Tis N0 M0).**

Las opciones de tratamiento en estos estadios son:

- a) Escisión local o polipectomía simple.
- b) Resección segmentaria en bloque.

## INTRODUCCIÓN

La polipectomía endoscópica debe realizarse siempre que la estructura morfológica del pólipo lo permita. La presencia de carcinoma invasivo en un pólipo requiere la valoración exhaustiva por parte del patólogo, con el objetivo de determinar la existencia de factores histológicos desfavorables, como son la presencia de invasión linfática o venosa, grado histológico de diferenciación III, la invasión de la submucosa de la pared intestinal o la afectación de los márgenes de resección, con el objetivo de tomar la decisión quirúrgica más adecuada: polipectomía simple versus resección segmentaria en bloque.

Aunque la invasión de la submucosa de la pared intestinal y la afectación de los márgenes de resección son los principales factores pronósticos adversos, su ausencia no necesariamente se relaciona con una evolución favorable, es por ello que se han propuesto varios sistemas de estadificación con el objetivo de estratificar la agresividad de los pólipos; como por ejemplo la estadificación en base al grado de afectación de la submucosa (sm1, sm2, sm3, según afecte a los tercios superficial, medio y profundo de la submucosa, respectivamente), o según el grado de invasión del tallo o el grosor absoluto del tumor invasivo.

Indicaciones de tratamiento según factores de riesgo:

Cuando están presentes las características histológicas desfavorables en un paciente con un riesgo quirúrgico promedio, el tratamiento recomendado es la resección segmentaria en bloque.

En los casos de pólipo pediculado con carcinoma invasivo confinado, sin otros factores desfavorables, el tratamiento a indicar es la polipectomía endoscópica, seguido de una vigilancia adecuada.

En las situaciones en las que exista invasión del tallo, pero no haya afectación de los márgenes quirúrgicos, ni estén presentes otros factores desfavorables, puede indicarse la polipectomía endoscópica.

Por último, en los casos de pólipos sésiles con carcinoma invasivo, generalmente, se recomienda realizar una resección segmentaria en bloque.

- **Estadio I (T1-2 N0 M0).**

El tratamiento indicado es la resección quirúrgica, sin necesidad de tratamiento sistémico adyuvante.

- **Estadio II A, B, C (T3 N0 M0, T4 a/ b N0 M0).**

Las posibles opciones de tratamiento son:

- a) Pacientes de bajo riesgo: resección quirúrgica, sin necesidad de tratamiento sistémico adyuvante.
- b) Pacientes de alto riesgo: Resección quirúrgica, más tratamiento sistémico adyuvante, este grupo de pacientes está representado por aquellos que presentan algunas de las características adversas comentadas anteriormente: invasión linfática o venosa, grado de diferenciación III, invasión de la submucosa o afectación de los márgenes de resección.

- **Estadio III (cualquier T, N1-N2, M0).**

La opción estándar de tratamiento es la resección quirúrgica, seguida de quimioterapia adyuvante: oxaliplatino más fluoropirimidina. Siendo los esquemas de tratamiento de elección, el esquema FOLFOX (leucovorin, 5-fluorouracilo y oxaliplatino) o XELOX (capecitabina y oxaliplatino). En aquellas situaciones en las que el oxaliplatino esté contraindicado, se debe optar por fluoropirimidinas en monoterapia, bien en infusión continua o vía oral.

❖ **Consideraciones del tratamiento quirúrgico**

El objetivo principal de la cirugía es una resección quirúrgica amplia del segmento intestinal afecto junto con su drenaje linfático. La extensión de dicha resección colónica está condicionada por la irrigación arterial, así como por la distribución regional de los ganglios linfáticos, pero por norma general debe incluirse un segmento de colon que abarque, al menos, 5 cm a cada lado del tumor, no obstante, normalmente se incluyen márgenes quirúrgicos más amplios.

En lo referente al número de ganglios linfáticos necesarios para poder estadificar con precisión los estadios iniciales, este debe ser, al menos, de 12 ganglios.

Por último, respecto al método de abordaje quirúrgico: laparoscopia versus

## INTRODUCCIÓN

laparotomía, comentar que la colectomía laparoscópica es el tratamiento de elección en el cáncer de colon, particularmente en el cáncer de colon izquierdo; en los casos de afectación de colon derecho, el beneficio de la laparoscopia no es tan evidente respecto a la laparotomía, no obstante, los resultados oncológicos a largo plazo demuestran que ambos enfoques son equivalentes en cuanto a resultados en seguridad y efectividad se refiere [149].

Las ventajas de la laparoscopia sobre el enfoque convencional (laparotomía), son: mejoras significativas en el retorno de la función gastrointestinal y una reducción de la estancia media hospitalaria, sin que existan diferencias en la tasa de complicaciones postoperatorias [150]; no obstante, el enfoque laparoscópico solo debe llevarse a cabo si se cumplen los siguientes criterios/ condiciones:

- El equipo quirúrgico debe tener experiencia en el desarrollo de la técnica.
- El paciente no se haya sometido previamente a una cirugía abdominal mayor, con el objetivo de evitar complicaciones quirúrgicas debido a la posible existencia de adherencias intestinales.
- No se trate de un estadio localmente avanzado y / o se trate de un cuadro obstructivo o de perforación intestinal aguda.

### ❖ Consideraciones del tratamiento sistémico:

En relación al tratamiento sistémico, el beneficio de la combinación de fluoropirimidinas con oxaliplatino se ha demostrado en dos grandes ensayos: el estudio MOSAIC [151] y el estudio NSABP C-07 [152].

En el estudio MOSAIC, la adición de oxaliplatino a 5-Fluoracilo (5-FU) + Leucovorin (LV) (esquema FOLFOX), demostró un aumento significativo de la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 3 años, así como una reducción del riesgo de recidiva local del 23%. La publicación de los resultados, tras 6 años de seguimiento, confirmó dicho beneficio en SLE del tratamiento adyuvante con oxaliplatino (esquema FOLFOX), y también objetivó un aumento de la supervivencia global (SG), pero solo en los pacientes con estadio III [153].

El estudio NSABP C-07 comparó la eficacia de 5-FU administrado en bolos/ LV + oxaliplatino (esquema FLOX) versus 5-FU / LV (esquema Clínica Mayo o

Roswell Park); siendo la SLE a 3 años del 76.5% versus el 71.6%, respectivamente, y la reducción del riesgo de recidiva loco regional similar a la observada en el estudio MOSAIC.

Si se comparan ambos esquemas: FOLFOX versus FLOX, se objetivan diferencias en relación a la toxicidad o comorbilidad asociada a uno u otro esquema de tratamiento: por ejemplo, la diarrea grado 3–4 tuvo lugar con una mayor frecuencia con el esquema FLOX que con el esquema FOLFOX, sin embargo, la neuropatía sensorial grado 3 se observó en un 12% de los pacientes tratados con el esquema FOLFOX versus el 8% de los pacientes tratados con el esquema FLOX.

En relación a qué derivado de las fluoropirimidas emplear, el estudio XELOXA [154] evaluó la seguridad y la eficacia de la capecitabina oral más oxaliplatino (esquema XELOX) versus 5-FU en bolos/ LV (esquema Clínica Mayo o Roswell Park) en pacientes con cáncer de colon estadio III, el brazo que incluyó el compuesto oral fue mejor tolerado y se asoció a una mayor supervivencia libre de enfermedad y a una menor probabilidad de recidiva loco regional, estos resultados junto con las ventajas de la vía de administración oral, determinan que en la práctica clínica habitual se prefiera el uso de capecitabina versus 5-FU en bolos.

En los casos de desarrollo de neurotoxicidad clínicamente relevante, se suspenderá la administración de oxaliplatino y se continuará con la administración exclusivamente de fluoropirimidinas, ya que se les atribuye hasta dos tercios del efecto terapéutico de los esquemas FOLFOX o XELOX; pudiendo ser la monoterapia con capecitabina o el esquema 5-FU / LV, en infusión continua, una opción alternativa a tener en consideración en estos pacientes. El ensayo X-ACT demostró que la capecitabina presenta un perfil de toxicidad aceptable y después de 4,3 años de seguimiento, los resultados confirman la equivalencia en términos de SLE entre capecitabina y 5-FU / LV en los casos de cáncer de colon estadio III [155].

Respecto a los estudios con irinotecán en combinación con 5-FU (administrado bien en bolo o en infusión), los resultados no son del todo satisfactorios. El estudio CALGB-89803 [156], comparó los esquemas 5-FU / LV + irinotecán (IFL) versus el esquema de Roswell Park (5-FU en bolos/ LV), teniéndose que cerrar prematuramente debido a la elevada tasa de mortalidad en el grupo de IFL (2.2% versus 0.8%). El ensayo PETACC-3[157] comparó el régimen LV/5-FU en

## INTRODUCCIÓN

infusión continua más irinotecán con el régimen LV/ 5-FU. Los resultados no mostraron ninguna ventaja significativa para el régimen con irinotecán en términos de SLE.

Por último, comentar que actualmente la terapia sistémica adyuvante basada en la combinación de dianas terapéuticas más citostáticos, no tiene un papel relevante en el tratamiento del cáncer de colon, dado que los resultados de estudios que evalúan la adición de bevacizumab: NSABP C-08 [158], AVANT [159], o cetuximab: NCCTG NO147 [160] y PETACC-8 [161] no han objetivado beneficios significativos, respecto al tratamiento estándar.

### **4.6.1.2. Cáncer de Recto [100,162].**

- **Estadios Iniciales: cT1N0, bajo grado (G1 / G2).**

En estos estadios, sin la presencia de factores de riesgo adversos como la invasión vascular y/ o venosa o el grado histológico III de diferenciación, se pueden indicar procedimientos de escisión local como la microcirugía transanal endoscópica (MTE) [163,164].

La MTE permite llevar a cabo una escisión local en bloque más precisa de los tumores rectales que la escisión local, y puede proporcionar resultados oncológicos similares en los casos de cánceres rectales pT1sm1 (cN0 clínico) en comparación con los resultados logrados por la escisión mesorrectal total (EMT), sin comprometer la función anorrectal.

La recidiva local después de la escisión local a menudo ocurre en el lecho quirúrgico, en el caso de producirse el tratamiento estándar de rescate debe ser la EMT. La RT local en su modalidad de braquiterapia o terapia de contacto (técnica de Papillon), también se puede considerar en estas situaciones como alternativa a la cirugía local [165], sola o combinada con quimio/ radioterapia.

- **Estadio Inicial no apto para escisión local [cT1 – cT2; cT3a / b de recto medio o alto, N0 (o también cN1 si es alto), Fascia Mesorrectal (FMR) libre, sin Invasión Vascular Extramural (IVEM)].**

Estas situaciones deben tratarse mediante cirugía radical: EMT y no mediante escisión local, debido a la existencia de una mayor probabilidad de recidiva local y

regional [166]. No obstante, en determinadas situaciones: pacientes ancianos o frágiles, con tumores cT1, la escisión local puede ser una opción a considerar.

La elección de la vía de abordaje quirúrgica: cirugía laparoscópica o abierta, depende de la experiencia del equipo quirúrgico en el desarrollo de la técnica, del estadio y de la ubicación del tumor, así como también de factores relacionados con el paciente como la obesidad, o la presencia de antecedentes personales de cirugía abdominal abierta previa o no. En el caso de tumores rectales bajos, una opción de tratamiento es la EMT transanal (TaTME) que permite llevar a cabo una disección mesorrectal distal y pélvica [167].

La cirugía asistida por robot ofrece algunas ventajas técnicas respecto a la laparoscopia convencional, pero aún es una modalidad de tratamiento en desarrollo [168].

Para los tumores cT2, menores de 4 cm, la escisión local después de la radio/quimioterapia neoadyuvante puede considerarse una alternativa a la cirugía abdominal [169–171], siendo los efectos adversos a nivel de la función anorrectal mínimos [171], no obstante, otros estudios sugieren que sí pueden causar comorbilidades a este nivel [172], resultados por los que esta estrategia no se recomienda habitualmente fuera del marco de ensayos clínicos, excepto en pacientes ancianos y frágiles con alto riesgo quirúrgico [173,174].

Expuesto lo anterior, el tratamiento en estos casos iniciales y favorables, que no son adecuados para la escisión local, es decir, cT1-2 pero con factores adversos (por ej.: Grado III, invasión vascular o linfática) y algunos cT3a / b sin afectación de la FMR (en resonancia magnética), cuando se localizan por encima de los músculos elevadores, es la EMT, siendo el riesgo de recidiva local muy bajo.

- **Tumores rectales intermedios o localmente avanzados [cT3a / b muy bajos, sin afectación de músculos elevadores, FMR libre, o cT3a / b de recto medio o alto, cN1-2 (sin depósitos tumorales), sin IVEM].**

La primera opción de tratamiento para estos pacientes es la quimio-/ radioterapia de curso largo o radioterapia de curso corto, como terapia neoadyuvante, seguida de cirugía: resección transabdominal, más quimioterapia adyuvante según el estadio clínico inicial.

## INTRODUCCIÓN

Tras la finalización de la quimio-/ radioterapia de ciclo largo se puede plantear llevar a cabo una re-estadificación de la enfermedad antes de la intervención.

La resección transabdominal debe realizarse entre 5 a 12 semanas después de haber finalizado la terapia neoadyuvante, no obstante, en los casos en los que se haya indicado radioterapia de ciclo corto esta puede realizarse bien a la semana de finalizar el tratamiento o bien puede demorarse hasta la semana 6 a 8.

Tras la intervención, se recomienda continuar con quimioterapia, aconsejándose que la duración de esta, teniendo en consideración el tiempo de tratamiento pre-cirugía, sea de 6 meses.

En aquellos casos en los que la cirugía no se pueda llevar a cabo porque esté contraindicada, se indicará tratamiento sistémico, como si de un estadio de enfermedad diseminada o metastásica se tratara. .

Por último, comentar que en aquellos pacientes en los que se logra una respuesta clínica completa tras la neoadyuvancia constatada mediante la exploración física, resonancia magnética y reevaluación endoscópica, se puede considerar un enfoque no quirúrgico “watch and wait” (observar y esperar).

• **Tumores Localmente Avanzados: T3, cualquier N, Margen Circunferencial afecto por resonancia magnética o T4, cualquier N, con enfermedad localmente avanzada no resecable, o que son médicamente inoperables.**

La opción de tratamiento para los pacientes que se encuadran en este subgrupo es quimio-/ radioterapia de curso largo neoadyuvante, seguida de una re-estadificación a las 6 semanas de haber finalizado el tratamiento mediante RMN.

Si la RMN determina un margen circunferencial libre tras el tratamiento neoadyuvante, la indicación es resección transabdominal, seguida de quimioterapia adyuvante. Alternativamente, se puede considerar un enfoque no quirúrgico “watch and wait”, como se describió en el apartado anterior

Por el contrario, si la RMN determina que el margen circunferencial está afecto o existe enfermedad residual voluminosa, se recomienda continuar con quimioterapia durante 12 a 16 semanas más, re-estadificar y cirugía: resección transabdominal, y valorar

la necesidad de quimioterapia adyuvante. Este enfoque se evaluó en un pequeño estudio de 45 pacientes [175], en el cual el 22% de los pacientes finalmente se sometieron a una resección R0, con una supervivencia libre de progresión a 3 años y una supervivencia global a 5 años del 30% (IC 95%, 15.0–46.0) y del 44.0% (IC 95%, 26.0–61.0), respectivamente. No obstante, una mala respuesta clínica no implica necesariamente irresecabilidad, siempre y cuando la exploración quirúrgica determine que se pueda llevar a cabo. La resección transabdominal debe realizarse a las 5 - 12 semanas de haber finalizado la terapia neoadyuvante.

La duración de la quimioterapia perioperatoria, se aconseja que sea de aproximadamente 6 meses; en aquellos casos en los que la cirugía no se pueda llevar a cabo porque esté contraindicada, se indicará tratamiento sistémico, como si de un estadio de enfermedad diseminada o metastásica se tratara. .

## INTRODUCCIÓN

Cuadro resumen del tratamiento del cáncer de colon no metastásico.

Estadio		Alternativas Terapéuticas	Otras Consideraciones
<b>Estadio 0</b>	Tis N0M0	Escisión local o polipectomía simple  Resección segmentaria en bloque	** Cuando están presentes características histológicas desfavorables (existencia de invasión linfática o venosa, Grado III, invasión de la submucosa de la pared intestinal o afectación de los márgenes de resección), en un paciente con un riesgo quirúrgico promedio, el tratamiento recomendado es la resección segmentaria en bloque.  ** En los casos de pólipo pediculado con carcinoma invasivo confinado, sin otros factores desfavorables, el tratamiento a indicar es la polipectomía endoscópica, seguido de una vigilancia adecuada.
<b>Estadio I</b>	T1-2 N0 M0	Resección quirúrgica, sin necesidad de tratamiento sistémico adyuvante	
<b>Estadio II</b>	T3 N0 M0  T4 a/ b N0 M0	Resección quirúrgica + / - tratamiento sistémico adyuvante	Bajo Riesgo: resección quirúrgica, sin necesidad de tratamiento sistémico adyuvante  Alto Riesgo*: Resección quirúrgica, más tratamiento sistémico adyuvante. *Invasión linfática o venosa, grado III, invasión de la submucosa o afectación de los márgenes de resección.
<b>Estadio III</b>	Cualquier T, N1-2, M0	Resección quirúrgica, seguida de quimioterapia adyuvante, esquema FOLFOX o XELOX	Si el oxaliplatino está contraindicado, se debe optar por fluoropirimidinas en monoterapia.

Cuadro resumen del tratamiento del cáncer rectal no metastásico.

Grupo riesgo		Alternativas Terapéuticas	Otras consideraciones
<b>Muy Temprano</b>	cT1 sm1 N0	<p>Escisión Local (EL).</p> <p>** Si pT1 y sin factores de riesgo desfavorables la EL puede ser suficiente.</p> <p>** Si la histopatología es desfavorable requeriría de resección radical estándar</p> <p>En los casos sin factores de mal pronóstico, la RT (braquiterapia o terapia de contacto-técnica de Papillon) puede ser usada como una alternativa a la cirugía local, sola o en combinación con quimio radioterapia (CRT)</p>	Alternativamente en el caso de factores adversos: EL + adyuvancia de rescate (QRT).
<b>Temprano (Bueno)</b>	cT1-cT2  cT3a/b si están en recto superior o medio, N0 (o incluso N1 si es recto alto), con márgenes circunferenciales claros y sin invasión extramural	<p>La RT de ciclo corto (RTCC) o la quimio radioterapia (QTRT) preoperatoria, comparada con cirugía sola en tumores resecables reducen la tasa de recidiva local sin mejoría de la SG para los estadios II / III localizados en recto medio / bajo, pero se asocia con una peor función intestinal y sexual tras la cirugía.</p> <p>Si tras la cirugía se evidencia un estadio pT3N0 habrá que <b>considerar</b> la administración RT-QT (5FU en infusión continua o Capecitabina) +/- QT adyuvante (5FU en infusión continua o Capecitabina) vs observación.</p> <p>Si tras cirugía se evidencia un estadio pT4N0 o pN1-2 se recomienda la administración de QT adyuvante, preferiblemente esquema FOLFOX o XELOX, o en su defecto 5FU en infusión continua o Capecitabina, seguido de RT-QT (5FU en infusión continua o Capecitabina) seguido de QT completando un total de 6 meses de tratamiento adyuvante.</p>	<p>Los cánceres rectales superiores (&gt; 12 cm desde el margen anal) por encima de la reflexión peritoneal no se benefician de RT y deben de ser tratados como un cáncer de colon.</p> <p>En pacientes frágiles o ancianos con alto riesgo quirúrgico, una alternativa puede ser RTCC o QTRT seguida de escisión local (No estándar), incluso valoración de pasar a seguimiento (<b>watch-and-wait</b>), en los casos de Respuesta Patológica Completa (RPC), por RMN.</p> <p>Los pacientes CT2-T3a con respuesta completa tras RTQT pueden ser sometidos a escisión local u observación.</p>

## INTRODUCCIÓN

<p><b>Intermedio</b></p>	<p>cT3 a/b muy bajo, sin afectación de elevadores, MRC libre</p> <p>cT3a/b en recto medio o alto cN1-2 (no extranodal) sin invasión vascular extramural</p>	<p>Cualquier N+ o <math>\geq</math> T3 se recomienda tratamiento preoperatorio RTQT o RTCC.</p> <p>La cirugía debe ser practicada en caso de RTCC a los 10 días de la primera sesión de tratamiento RT o al 1 mes después de haber finalizado RT.</p> <p>En caso de RTQT neoadyuvante la cirugía se realizará entre las 6 y 8 semanas tras finalizar RT.</p>	<p>En pacientes frágiles, o con graves morbilidades, o en aquellos que rechazan la cirugía radical, si tras la neoadyuvancia se consigue una regresión completa la actitud <b>watch-and-wait</b> puede ser una opción a considerar.</p> <p>RTQT o RT de ciclo corto presentan idéntico beneficio en términos de control local y supervivencia.</p>
<p><b>Malo</b></p>	<p>cT3c/d o tumores rectales muy bajos, en los que los esfínteres están comprometidos pero el MRC está libre.</p> <p>cT3c/d recto medio con N1-N2 (sí extranodal), con invasión vascular extramural</p> <p>cT4a N0</p>	<p>Se recomienda la administración de 5FU en infusión continua o Capecitabina en combinación con RT de ciclo largo o RTCC, se recomienda el ciclo largo frente al ciclo corto cuando está comprometida la reseabilidad</p> <p>Se valorará la Cirugía radical con disección mesorrectal total tras ciclo corto de radioterapia o neoadyuvancia ciclo largo.</p>	<p>Para pacientes frágiles, o con graves morbilidades o aquellos que rechazan la cirugía radical, si tras la neoadyuvancia se consigue una regresión completa la actitud <b>watch-and-wait</b> puede ser una opción a considerar.</p>
<p><b>Avanzados</b></p>	<p>cT3 con MRC afecto</p> <p>cT4a/b con afectación ganglionar l</p>	<p>Se recomienda la administración de 5FU en infusión continua o Capecitabina en combinación con RT de ciclo largo.</p> <p>Se recomienda el ciclo largo frente al ciclo corto cuando está comprometida la reseabilidad.</p> <p>En los tumores localmente muy avanzados se puede considerar el uso de QT esquema FOLFOX o XELOX durante 12-16 semanas previo al tratamiento RT-QT.</p> <p>Se valorará la Cirugía radical extendida con disección mesorrectal total tras ciclo corto de radioterapia o neoadyuvancia con RT de ciclo largo.</p>	<p>La RTCC con cirugía diferida al mes puede se puede considerar como una opción en pacientes frágiles, ancianos o con morbilidades severas que no toleren QTRT</p>

#### **4.6.1. Tratamiento del cáncer colorrectal con diseminación metastásica (CCRm) [176].**

La estrategia de tratamiento óptima en estos pacientes debe discutirse en las sesiones del comité multidisciplinar, siendo necesario para poder llevar a cabo la elección de uno u otro esquema de tratamiento la realización de: una adecuada exploración física, un control analítico con determinación de la función hepática, renal y del antígeno carcino embrionario, así como también debe realizarse una TC de tórax y abdomen o, alternativamente una TC de tórax y una RMN de abdomen; debiéndose tener en consideración el estado general, y las enfermedades no malignas concomitantes, que condicionaran la estrategia terapéutica más adecuada, ya que son dos factores pronósticos y predictivos de gran relevancia.

Para explicar las opciones terapéuticas en este grupo de pacientes, los hemos subdividido en cuatro grupos [177]:

- **Grupo 0: Pacientes con metástasis hepáticas o pulmonares técnicamente resecables.**

En este subgrupo de pacientes la opción de tratamiento a considerar es la resección inicial, especialmente cuando las metástasis son limitadas en número y tamaño. No obstante, solo hay un ensayo fase III: Estudio EORTC 40983, que en esta situación ha demostrado beneficios cuando se indica el esquema quimioterápico FOLFOX de manera perioperatoria versus cirugía exclusiva, tanto en supervivencia libre de enfermedad, como de supervivencia global a 5 años, aunque no de manera significativa en este segundo escenario [178].

- **Grupo 1: Pacientes con enfermedad metastásica potencialmente resecable, con intención curativa.**

El objetivo en este subgrupo de pacientes es conseguir una situación libre de enfermedad a distancia, tras una cito-reducción del tamaño y del número de lesiones metastásicas mediante el tratamiento sistémico de inducción, que permita una posterior cirugía de rescate.

Hay estudios aleatorizados que sugieren la combinación de dianas terapéuticas (cetuximab o bevacizumab) con dobletes citotóxicos, o incluso con un triplete, pero hasta

## INTRODUCCIÓN

la fecha no hay grandes estudios aleatorizados, ni conjuntos de datos, que comparen una y otra alternativa de manera directa que permitan establecer unas indicaciones o recomendaciones sobre qué esquema debería usarse preferiblemente.

Los resultados del estudio AIO/ FIRE-3, demuestran que la combinación de FOLFIRI con anticuerpos anti-EGFR (Cetuximab) parecen ser más efectivos en términos de reducción tumoral [179], y por lo tanto, en términos de resecabilidad teóricamente secundaria, que las combinaciones basadas con bevacizumab. No obstante, el esquema FOLFOXIRI ± bevacizumab puede ser una opción alternativa a considerar [180].

**• Grupo 2: pacientes con enfermedad diseminada, en los que técnicamente es poco probable la resecabilidad.**

La intención del tratamiento en este subgrupo de pacientes es más bien paliativa, ya que se trata de pacientes con síntomas, con tumores más agresivos o con una diseminación extensa de la enfermedad, no obstante, la primera línea de tratamiento debe intentar inducir la regresión de las lesiones metastásicas en poco tiempo.

Generalmente se propone un doblete citotóxico en combinación con una diana terapéutica, preferiblemente bevacizumab, aunque también se podría considerar el esquema: FOLFOX o FOLFIRI más Cetuximab, particularmente en pacientes con síntomas relacionados con el tumor, debido a que se asocia a un inicio más temprano de la respuesta.

En aquellos casos en los que se produzca una respuesta satisfactoria al tratamiento seleccionado, la reconsideración de las posibles opciones de tratamiento se debe llevar a cabo por un equipo multidisciplinar, de tal manera que:

- En pacientes oligometastásicos se pueden plantear métodos ablativos, que pueden permitir un intervalo libre de progresión incluso sin tratamiento sistémico.
- En pacientes en los que la opción de tratamiento ablativo no es viable, se puede considerar intentar conseguir una cito-reducción, mediante la combinación de oxaliplatino con 5-FU / LV, como tratamiento de mantenimiento después de unos meses [181]. Respecto a las combinaciones de 5-FU / LV / oxaliplatino con bevacizumab, hay dos ensayos fase III que han demostrado que puede ser empleada como terapia de mantenimiento, ya que se ha objetivado que pueden prolongar la supervivencia libre de enfermedad, pero sin mejorar significativamente la supervivencia global, en comparación con la interrupción completa del tratamiento

después de 4.5 –6 meses [182,183]. Por lo tanto, el tratamiento de mantenimiento activo debe considerarse como la opción estándar en este subgrupo de pacientes, aunque se puede considerar la interrupción en pacientes adecuados (por ejemplo, con baja carga tumoral).

- **Grupo 3: Pacientes con enfermedad metastásica sin opciones de resecabilidad.**

En estos pacientes, la reducción máxima de las metástasis con el objetivo de una posible resecabilidad en un segundo tiempo no es el objetivo principal. En los casos oligosintomáticos, y sin riesgo de deterioro rápido del estado general, los objetivos son prevenir la progresión tumoral y prolongar la supervivencia con el mínimo tratamiento efectivo posible. Se puede indicar una combinación citotóxica ± diana terapéutica, o una estrategia escalonada basada en fluoropirimidinas + bevacizumab. En los casos de progresión, las estrategias a considerar son una combinación basada en oxaliplatino o irinotecan, con una diana terapéutica.

## INTRODUCCIÓN

## 5. Estudios High Resolution.

Los estudios de alta resolución (HR) comenzaron en la década de 1990 como estudios específicos del proyecto EUROCARE, con la participación de algunos registros de cáncer (RC) de base poblacional de toda Europa, demostrando que están capacitados para recoger información clínica sobre el estadio, procedimientos diagnósticos, pruebas complementarias, tratamiento y seguimiento, además de los datos recogidos por los RC de manera rutinaria.

El objetivo principal de los estudios HR es dar una explicación a las diferencias encontradas en los estudios EUROCARE en lo que respecta a la supervivencia del cáncer [184].

En el marco del cáncer colorrectal se han desarrollado diferentes estudios HR, de entre los que podemos destacar los siguientes:

El estudio de Gatta G. et al. publicado en el año 2000 [21], se llevó a cabo con el objetivo de comprender las diferencias en supervivencia que se objetivaron entre los pacientes con diagnóstico de CCR a finales de la década de 1980, publicadas en EUROCARE 2. Fue un estudio poblacional, en el que se incluyeron 2.720 pacientes diagnosticados de CCR entre 1988 y 1991, de 11 RC europeos: Italia, Francia, España, los Países Bajos, Inglaterra y Polonia.

Las conclusiones se centraron en el estadio al diagnóstico y en la variabilidad diagnóstico – terapéutica, como los principales motivos de las diferencias encontradas en supervivencia.

En el estudio publicado 10 años más tarde, también por Gatta G. et al [185], se analizaron cómo las diferencias en el tratamiento que se ofrece a los pacientes con diagnóstico de CCR en Europa, justifican las diferencias observadas en supervivencia. Se evaluó el tratamiento que recibieron 6.871 pacientes, diagnosticados en el periodo de 1996 a 1998 de 12 RC europeos. Los indicadores para evaluar la calidad del tratamiento fueron: (1) resección con intención curativa; (2) mortalidad postoperatoria; (3) proporción de casos de cáncer de colon Estadio II / III que recibieron quimioterapia adyuvante; (4) proporción de casos de cáncer de recto que reciben radioterapia; y (5) porcentaje de cirugías con intención curativa con 12 o más ganglios linfáticos resecados. El análisis de los resultados concluyó que, aunque una gran proporción de los pacientes con CCR fueron sometidos a una cirugía radical, la adherencia al resto de indicadores fue menos que satisfactoria.

## INTRODUCCIÓN

Destacando la baja indicación de quimioterapia adyuvante en los casos de cáncer de colon estadio III, y de radioterapia (especialmente neoadyuvante) en el cáncer de recto. Además, entre los pacientes de edad avanzada aptos para recibir una cirugía con intención curativa, destaca que la indicación de adyuvancia fue incluso más baja. Estas disparidades en las indicaciones de tratamiento justificaron las diferencias observadas en supervivencia.

En el año 2012, Minicozzi P. et al., publican los resultados de un estudio poblacional de ámbito italiano [186], en el que se evaluaron las diferencias en el proceso de estadificación y de tratamiento, y su influencia en la supervivencia de los pacientes con diagnóstico de CCR. Se incluyeron 3.938 pacientes diagnosticados en el periodo de 2003 a 2005 de 8 RC de Italia; los indicadores evaluados fueron: (1) proporción de cada estadio respecto del total de casos; (2) número de pacientes con menos de 12 ganglios resecados; (3) y el número de casos intervenidos con una finalidad curativa que recibían quimioterapia o radioterapia adyuvante. Los resultados, al igual que en el estudio de Gatta G. et al. de 2010, revelaron que existían diferencias tanto en el proceso de diagnóstico, como en las indicaciones de tratamiento, que justificaban las diferencias en supervivencias entre las diferentes regiones de Italia.

Posteriormente, Minicozzi P. et al., publicaron en el año 2014 los resultados de un estudio poblacional [187], igualmente ámbito italiano, en el que se incluyeron 3.753 pacientes con CCR diagnosticados en el periodo de 2003 a 2005. Este estudio refuerza el argumento de que las diferencias tanto en el proceso de diagnóstico, como en las indicaciones de tratamiento, son los principales determinantes de la supervivencia, siendo el estadio en el momento del diagnóstico, el predictor de resultado más importante (27% de los casos fueron diagnosticados en estadio IV).

Por último, cabe destacar los resultados del estudio publicado en 2013 por Allemani C. et al [78], en el que se evaluó hasta qué punto el estadio en el momento del diagnóstico y el cumplimiento de las indicaciones de tratamiento pueden explicar las diferencias existentes en supervivencia en CCR entre EE. UU. y Europa. Se recopilieron datos sobre el estadio, procedimiento diagnóstico, tratamiento y seguimiento de 12.523 pacientes diagnosticados de CCR en Estados Unidos (información procedente de 7 RC), y en Europa (información procedente de 14 RC, entre ellos Granada, Navarra y Tarragona) durante los años 1996-1998.

Se concluyó exponiendo que las diferencias en supervivencia de los pacientes con diagnóstico de CCR entre Europa y los EE. UU. a finales de la década de 1990 (mejores para estos últimos), eran importante, y que estas diferencias se debían al estadio en el momento del diagnóstico (mayor proporción de estadios iniciales en EE.UU.), y a un mayor número de indicaciones de cirugía y de tratamiento adyuvante en los EE. UU.

Resumiendo, estos estudios demuestran que las diferencias encontradas en supervivencia entre los pacientes con diagnóstico de CCR se deben básicamente a 2 motivos:

- Estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico.
- Variabilidad en el proceso diagnóstico y terapéutico.

La mejora de estos 2 indicadores, que involucran a los procesos de diagnóstico, estadificación y terapéutico se traduce en un aumento de la supervivencia de los pacientes, como se refleja en los resultados de las publicaciones de Reima H. et al, y de Carrasco-Peña et al. En el primero de ellos, [188], se comparó el proceso de diagnóstico, estadificación y tratamiento de todos los casos incidentes de CCR de 1997 *versus* 2011, registrados en el RC de Estonia, analizándose las tasas de supervivencia a 5 años. Respecto al proceso diagnóstico, se observó un aumento del número de indicaciones de peticiones de colonoscopias y de TAC de tórax; y en lo referente al tratamiento se evidenció un aumento del número de indicaciones de cirugías radicales (48% *versus* 59%), de la proporción de pacientes con más de 12 ganglios resecaos, tanto en los pacientes con cáncer de colon (2% *versus* 58%), como en los pacientes con cáncer de recto (2% *versus* 50%), así como también se evidenció un aumento del número de indicaciones de radioterapia neoadyuvante en los estadios II y III (6% *versus* 39% y 20% *versus* 50%, respectivamente) de cáncer de recto, y de quimioterapia adyuvante en los estadios III de cáncer de colon (42% *versus* 63%). Cambios que se tradujeron en mejoras de supervivencia.

En la misma línea, los resultados del estudio publicado por Carrasco-Peña et al.: *Adherence to Clinical Practice Guidelines and Colorectal Cancer Survival: A Retrospective High-Resolution Population-Based Study in Spain* [189], han demostrado que la adhesión a las recomendaciones de las guías de práctica clínica mejora significativamente la supervivencia, pero la exposición, análisis y discusión de los

## INTRODUCCIÓN

resultados de este estudio son la base del presente trabajo, y se desgranarán a lo largo del mismo.

## 6. Justificación del estudio.

El cáncer colorrectal representa el tercer tumor en incidencia a nivel mundial en ambos sexos (10,2% de todos los casos), tras el cáncer de pulmón (11,6%) y el cáncer de mama (11,6%). En España, para el año 2021, según los datos de REDECAN (Red Española de Registros de Cáncer) se estima que la incidencia de CCR sea de 43.581 nuevos casos, siendo en el conjunto de la población el tumor más frecuente, y el segundo en la población masculina y femenina tras el cáncer de próstata y el cáncer de mama, respectivamente.

Igualmente hay que resaltar que la evolución temporal de este cáncer ha sido de un aumento constante, sobre todo en los hombres y más intenso hasta mediados de los años 90 [190].

Respecto al análisis de la supervivencia, son muchos estudios los que demuestran que se encuentra condicionado principalmente por dos factores: el estadio de la enfermedad al diagnóstico y el grado de adecuación a las recomendaciones establecidas por las Guías de Práctica Clínica [21,78,191,192].

Estos datos epidemiológicos ponen en evidencia que constituye un problema de salud pública en nuestro medio, motivos por los cuales nos proponemos estudiar la adecuación a las recomendaciones de las principales Guías de Práctica Clínica , y su posible impacto en supervivencia.



## **HIPÓTESIS y OBJETIVOS**



## HIPÓTESIS y OBJETIVOS

### 1. Hipótesis.

La adecuación, en la atención del cáncer colorrectal, a las recomendaciones de las guías de práctica clínica tiene un impacto positivo en la supervivencia.

### 2. Objetivos.

#### Objetivo Principal o General.

- Analizar la adecuación a las recomendaciones de las guías de práctica clínica en la atención al cáncer colorrectal y su posible influencia en la supervivencia.

#### Objetivos Específicos.

- Describir las características clínico-epidemiológicas de los sujetos con cáncer colorrectal.
- Describir los procedimientos diagnósticos y terapéuticos realizados.
- Estudiar en qué medida se han cumplido las recomendaciones seleccionadas de las guías de práctica clínica.
- Analizar la influencia de la adecuación a las recomendaciones de las guías de práctica clínica en la supervivencia del cáncer colorrectal.



## **MATERIAL y MÉTODOS**



## MATERIAL Y MÉTODOS

### 1. Diseño del estudio.

Se trata de un estudio observacional de carácter analítico, de cohortes retrospectivo, de base poblacional.

### 2. Ámbito de estudio: Provincias de Granada y Gerona

#### 2.1. Provincia de Granada.

La provincia de Granada se sitúa en el Sur de España a 37° N, y pertenece a la Comunidad Autónoma de Andalucía. Su superficie es de 12 631 kilómetros cuadrados, y está dividida en 172 municipios, que alojan a más de 900.000 personas [Datos básicos 2010].

Según los datos del padrón municipal de habitantes de 2016, en la provincia de Granada residían 915.392 personas, de las cuales 451.148 estaban registradas como hombres y 462.244 como mujeres (IECA 2016). La densidad de población era de 71.3 hab/km<sup>2</sup>, valor que se situó por debajo de la media de la Comunidad autónoma y el país [Datos básicos 2010]. En 2016 residían 57.703 personas de nacionalidad extranjera, un 12.5% de la población total. De ellas, 27.471 eran mujeres (Datos básicos 2010 [193]).

La pirámide poblacional ha evolucionado en la última década, y muestra un envejecimiento de la población, que se acentúa en las proyecciones realizadas para los próximos años. La esperanza de vida al nacer en 2008 fue de 82.7 y 77.2 años para mujeres y hombres, respectivamente. Estos valores eran similares a los de Andalucía, y se alcanzaron tras aumentar en 3-4 puntos desde 1988. La edad media a la maternidad en 2008 fue de 30.4 años, frente a los 28.7 años de media en 1988 [Datos básicos 2010].

La provincia de Granada está dividida en tres Distritos Sanitarios, constituidos por 33 Zonas Básicas de Salud (BOJA N° 202 de 18/11/2006, BOJA N° 36 de 20/022013). Existen 6 centros sanitarios hospitalarios públicos en la provincia, dos de ellos en Granada capital, y el resto en los mayores núcleos de población: Motril, Baza, Guadix y Loja. La atención hospitalaria de gestión privada se ofrece en dos hospitales, situados en la capital.

### 2.2. Provincia de Gerona.

La provincia de Gerona está situada al nordeste de España (42°10'N, 2°40'E). Su superficie es de 5.910 kilómetros cuadrados, y está dividida en 218 municipios, que alojan a más de 760.000 personas [Datos obtenidos del Pla de Salut de la Regió Sanitària de Girona 2016-2020].

Según los datos del Instituto Estadístico de Cataluña, en la provincia de Gerona residen 764.425 personas. La densidad de población es de 128,9 hab/km<sup>2</sup>, valor que se sitúa por debajo de la media de la Comunidad autónoma (237 hab/km<sup>2</sup>).

Su pirámide de población, aunque conserva aspectos de una población envejecida sobre todo en las mujeres, evidencia elementos de rejuvenecimiento sobre todo en edades laborales, así como un aumento de la población infantil debido, en parte, a la elevada inmigración de la década del 2.000.

La provincia se divide en dos sectores sanitarios: Gerona Norte y Gerona Sur, las cuales a su vez están constituidas por cuatro áreas de gestión asistencial (AGA), vigentes desde el 1 de julio de 2.014. Las AGA que forman el Sector Gerona Norte son: Alt Empordà, Baix Empordà, Garrotxa y Ripollès; mientras que las AGA del Sector Gerona Sur son: Gironès Norte y Plan de l'Estany, Gironès Sur y Selva Interior, Selva Marítima y Alt Maresme (que incluye los municipios de ámbito territorial de la provincia de Barcelona: Calella, Canet de Mar, Malgrat de Mar, Palafolls, Pineda de Mar, Sant Cebrià de Vallalta, Sant Iscle de Vallalta, Sant Pol de Mar, Santa Susanna y Tordera). Las AGA, a la vez, están constituidas por la agrupación de áreas básicas de salud (ABS), que son la unidad territorial elemental a través de la cual se organizan los servicios de atención primaria de salud. Así pues, la Región Sanitaria de Gerona agrupa sus 218 municipios en 41 ABS.

### 3. Sujetos del estudio.

Se han incluido un total de 1.050 sujetos, que han sido todos los casos de ambos sexos diagnosticados de CCR, clasificados según la tercera edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades Oncológicas (CIE-O) como C18: Cáncer de Colon, C19: Cáncer de Recto y como C20: Cáncer de la unión rectosigmoidea, durante el año 2011, con edades comprendidas entre los 15 y 99 años, en las provincias de Granada y Gerona, habiéndose obtenido la información básica de los registros de cáncer poblacionales de Granada (RCGr) y Gerona (RCGe).

Se incluyeron tanto los casos de CCR verificados microscópicamente como los no verificados microscópicamente.

### 4. Fuentes de información.

La información ha sido obtenida de los RCGr y RCGe, los cuales están acreditados por la Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer (*International Agency for Research on Cancer*, IARC). Estos registros incluyen todos los casos de cáncer invasivo diagnosticados por primera vez y residentes en ambas provincias, las cuales tienen una población próxima a los 900.000 y 760.000 habitantes respectivamente.

La información de ambos registros procede de los centros sanitarios públicos y privados existentes en ambas provincias, y la detección de los casos se realiza, fundamentalmente, a partir de la información procedente en su mayor parte de los Registros de Cáncer Hospitalarios, del conjunto mínimo básico de datos (CMBD) de altas hospitalarias y de los Servicios de Anatomía Patológica.

Otras fuentes de información fueron las historias clínicas facilitadas por otros servicios hospitalarios en los que se diagnostican y/o tratan pacientes con cáncer (Oncología Médica, Oncología Radioterápica, Cirugía General, Cuidados Paliativos, Unidad del Dolor, ...).

La fuente de información empleada para el seguimiento del estado vital de los casos (para el estudio de la supervivencia), fue el Índice Nacional de Defunciones y los Registros de Mortalidad de Andalucía y Cataluña.

#### 4.1. Registro de Cáncer de Granada.

El Registro de Cáncer de Granada [194] es un registro de cáncer poblacional (RCP), que inició su actividad en el año 1985 como proyecto de la Consejería de Salud y Familias de la Junta de Andalucía, adscrito a la Escuela Andaluza de Salud Pública (EASP). El RCGr es miembro de la ENCR (European Network of Cancer Registries) y de la IACR (International Association of Cancer Registries), participando en sus actividades, coordinadas por la IARC. El RCGr también pertenece a REDECAN. En el ámbito de la investigación, el RCGr está integrado en el CIBER (Centro de Investigación Biomédica en Red), de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP).

## MATERIAL y MÉTODOS

Es uno de los 15 RCP españoles que han publicado sus datos en las sucesivas ediciones de CI5 (Cancer Incidence in Five Continents), publicación de referencia internacional para los RCP, editada por la IARC [195].

En el año 2007 se crea y regula el Registro de Cáncer (RC) de Andalucía (Decreto 297/2007), adscrito a la Secretaría General de Salud Pública y Participación de la Consejería de Salud y Familia de la Junta de Andalucía, e integrado por Registros de cáncer poblacionales (RCPs) establecidos en cada una de las provincias andaluzas. Tras su creación, el RCGr iniciado en el año 1985, se incorpora al RC de Andalucía.

La calidad alcanzada por el RCGr a lo largo de sus 36 años de actividad, y la incorporación de un componente importante de investigación de excelencia, amplía las características y el ámbito del RCGr como sistema de información, pudiendo considerarse como una Unidad de Investigación en Cáncer.

Actualmente, el RCGr forma parte, junto con otros registros europeos, del proyecto European High Resolution Study (HR). El proyecto HR tiene por objetivo principal interpretar las diferencias en supervivencia del cáncer entre las poblaciones europeas, pero usando una información más detallada respecto al diagnóstico, tratamiento y seguimiento que los habitualmente recogidos en la actividad rutinaria de los RC [196].

### **4.2. Registro de Cáncer de Gerona.**

El Registro de Cáncer de Gerona (RCGe) es un registro de base poblacional que recoge información sobre todos los casos de cáncer de la provincia de Gerona desde el año 1994. Cubre una población aproximada de 747.157 habitantes (población a 1 de enero del año 2019 del Instituto de Estadística de Cataluña, IDESCAT), residentes en las comarcas del Gironès, La Selva, Alt Empordà, Baix Empordà, Cerdanya, Garrotxa, Ripollès y Pla de l'Estany.

El RCGe se creó en 1994 como ampliación del Registro monográfico de cáncer de mama y genital femenino que estuvo en funcionamiento desde el año 1980 hasta el año 1989. El encargado de llevarlo a cabo es la Unidad de epidemiología y registro del cáncer del Plan director de oncología.

Al igual que el RCGr, es miembro de la IACR y de la ENCR, e igualmente es uno de los 15 RCP españoles que han publicado sus datos en las sucesivas ediciones de CI5

(Cancer Incidence in Five Continents), el último volumen se publicó en el año 2007 y hace referencia a los datos del periodo 1998-2002.

En estos momentos el RCGe está gestionado por la Unidad de Epidemiología y Registro de Cáncer de Gerona (UERCG).

## 5. Variables del estudio.

En nuestro estudio, siguiendo los protocolos específicos de los estudios HR se han recogido, además de los datos de identificación personal y sociodemográficos y datos esenciales del tumor (recogidos de forma rutinaria en los RCP), información detallada sobre otros aspectos relacionados con la atención sanitaria: procedimientos diagnósticos y terapéuticos. Para estudiar en mayor medida la adecuación de los tratamientos, hemos considerado útil la incorporación de variables más específicas relacionadas con la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia, de las ya presentes en la base de datos de los estudios HR, igualmente para poder evaluar la adecuación a las GPC se han añadido variables en relación a la adherencia a las recomendaciones que se reflejan tanto en el PAI de CCR, como en la OncoGuía de còlon i recte, de esta manera, las variables utilizadas han sido las siguientes:

### 5.1. Variables clínico – epidemiológicas.

- Sexo: Hombre versus Mujer.
- Fecha de nacimiento o edad al diagnóstico
- Fecha de incidencia del tumor (según recomendaciones de la *European Network of Cancer Registries* (ENCR)): fecha de inicio de la clínica o fecha de confirmación microscópica o fecha de pruebas de imagen.
- Topografía: localización y sublocalización anatómica, y morfología del tumor codificada mediante la Clasificación Internacional de Enfermedades Oncológicas 3ª edición (CIEO-3).
- Tipo Histológico: Adenocarcinoma *versus* otros, según la CIE-O-3.
- Base más válida para el diagnóstico
- Comorbilidad clínica, medida a través del índice de comorbilidad de Charlson, como: No comorbilidad, Baja comorbilidad, Alta comorbilidad [197].
- Consumo de tabaco: Sí, actualmente, Sí, previamente o No, nunca.

## MATERIAL y MÉTODOS

- Grado de diferenciación tumoral (según la CIE-O-3): Grado I-bien diferenciado; Grado II-moderadamente diferenciado; Grado III-pobrementemente diferenciado; Grado IV- no diferenciado y Grado no determinado.
- Modalidad de diagnóstico: Tumor sintomático *versus* detectado en pruebas complementarias.
- Multifocalidad: Si *versus* No.
- Estadío TNM en el momento del diagnóstico, en base a la Clasificación TNM 7<sup>a</sup> edición.
- Clasificación en base al tamaño tumoral al diagnóstico (T), según la Clasificación TNM 7<sup>a</sup> edición.
- Clasificación en base a la afectación ganglionar al diagnóstico (N), según la Clasificación TNM 7<sup>a</sup> edición.
- Estado actual del paciente: vivo *versus* fallecido.

### 5.2. Variables relacionadas con el diagnóstico.

- Colonoscopia: no realizada, realizada: completa o realizada: incompleta.
- Enema baritado: realizado o no realizado.
- TC, RMN y colonoscopia: realizada o no realizada.
- Número de ganglios linfáticos examinados: menor de 11 o mayor o igual a 12 ganglios.
- Estudio Pulmonar: realizado o no realizado.
- Estudio hepático: realizado o no realizado.
- Estudio del sistema nervioso central: realizado o no realizado.
- Estudio óseo: realizado o no realizado.
- Estudio ecográfico pre-cirugía: realizado o no realizado.
- Estudio radiológico simple de tórax pre-cirugía: realizado o no realizado.
- Estudio TC de tórax pre-cirugía: realizado o no realizado.
- Estudio TC de abdomen pre-cirugía: realizado o no realizado.
- Estudio RMN pre-cirugía: realizado o no realizado.
- Estudio eco endoscópico pre-cirugía: realizado o no realizado.

### 5.3. Variables relacionadas con el tratamiento.

- Cirugía: no realizada versus colectomía total *versus* hemicolectomía *versus* resección anterior *versus* resección segmentaria *versus* resección abdomino perineal *versus* otros.
- Modalidad de ingreso hospitalario: Ingreso ordinario *versus* urgencias.
- Tipo de cirugía: laparotomía *versus* laparoscopia.
- Estado de los márgenes quirúrgicos: no afectos (R0) *versus* sí afectos (R1).
- Resección de metástasis: reseçadas con márgenes libres (R0) *versus* reseçadas con márgenes afectos (R2), *versus* no reseçadas (R2).
- Colostomía: realizada *versus* no realizada.
- Tipo de colostomía: permanente *versus* temporal *versus* exclusiva (sin cirugía del tumor primario).
- Quimioterapia: realizada *versus* no realizada.
- Tipo de quimioterapia: neoadyuvante *versus* adyuvante *versus* peri operatoria *versus* paliativa.
- Motivos para su no administración: Contraindicaciones médicas *versus* rechazo del paciente *versus* otros motivos *versus* no indicación.
- Radioterapia: realizada *versus* no realizada.
- Tipo de radioterapia: neoadyuvante *versus* adyuvante *versus* paliativa.
- Motivos para su no administración: Contraindicaciones médicas *versus* rechazo del paciente *versus* otros motivos *versus* no indicación.

### 5.4. Variables relacionadas con la adherencia al proceso asistencial integrado.

Las GPC utilizadas han sido: el PAI de CCR publicado por la Consejería de Salud y Familias de la Junta de Andalucía en el año 2011 [76], y la OncoGuía de còlon i recte, Actualització 2008 del Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya [77], documentos que tienen por objetivo definir la secuencia de actuaciones en relación al diagnóstico, tratamiento y cuidados en personas diagnosticadas de CCR, basándose en las recomendaciones de las principales GPC internacionales.

A partir de estas guías hemos elaborado una serie de indicadores, que hemos denominado como Puntos Críticos del PAI, a través de los cuales se ha medido el grado de adherencia a las recomendaciones de las GPC, estos puntos fueron los siguientes:

## MATERIAL y MÉTODOS

- Personas con diagnóstico de CCR que antes de iniciar tratamiento son valoradas por la comisión de tumores específica.
- Personas a las que se les ha solicitado como pruebas de imágenes complementarias: colonoscopia, TC de tórax, abdomen y pelvis y RMN de Pelvis.
- Personas diagnosticadas de CCR a las que se interviene quirúrgicamente en un tiempo inferior a 30 días posteriores al diagnóstico histológico.
- Personas diagnosticadas de CCR que inician neoadyuvancia (RT/QT o QT o RT) en un tiempo inferior a 30 días posteriores al diagnóstico histológico.
- Personas con diagnóstico de CCR que inician tratamiento adyuvante en un plazo inferior a 6 semanas posteriores al tratamiento quirúrgico.
- Personas con diagnóstico de CCR en los que se realiza una exéresis y análisis de, al menos, 12 ganglios linfáticos para permitir una estadificación ganglionar apropiada.
- Pacientes con diagnóstico de carcinoma de colon (CC) estadio III que realizan tratamiento QT.
- Pacientes con diagnóstico de carcinoma de recto (CR) estadio II y III que realizan tratamiento RT/ QT con intencionalidad neoadyuvante o adyuvante.
- Mortalidad perioperatoria, definida como pacientes con diagnóstico de CCR que fallecen en los primeros 30 días tras el tratamiento quirúrgico.

### 6. Recogida de información y seguimiento de los casos.

La recogida y procesamiento de datos ha seguido un procedimiento protocolizado cuya finalidad ha sido garantizar la calidad de la información obtenida, la cual fue recogida en una base de datos, preparada y distribuida a los RC participantes en el estudio HR, por la Unidad de Epidemiología Analítica e Impacto de la Salud, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori. A su vez, se llevó a cabo una base de datos en formato SPSS con variables más específicas del tratamiento con quimioterapia, radioterapia y cirugía, incluyendo también las variables de adherencia a las recomendaciones de las GPC seleccionadas del PAI de CCR y de la OncoGuía de còlon i recte, y que hemos definido como Puntos Críticos del PAI.

El seguimiento de los pacientes se actualizó al 31 de diciembre de 2016 mediante el uso de los datos disponibles en el Índice Nacional de Defunciones y en las historias clínicas de los pacientes.

## 7. Análisis estadístico.

El análisis estadístico se ha llevado a cabo teniendo en consideración todos los casos incidentes de carcinoma colorrectal, 1.050 pacientes: 697 casos de cáncer de colon y 353 casos de cáncer de recto, diagnosticados durante el año 2011 en las provincias de Granada y Gerona, y que fueron incluidos en los registros de cáncer de una y otra provincia. El seguimiento ha sido de 5 años, finalizando el 31 de diciembre de 2016.

Las variables clínico-epidemiológicas, de diagnóstico y de tratamiento, tanto para el conjunto total de casos, como por sublocalización anatómica: cáncer de colon y cáncer de recto, se han descrito mediante frecuencias absolutas y relativas.

El cálculo de la supervivencia observada se ha realizado mediante el método de Kaplan-Meier. Para ajustar por la probabilidad de defunción por otras causas, se calculó la supervivencia neta mediante el método de Pohar-Perme [198], que representa la supervivencia hipotética que los pacientes habrían tenido si su cáncer hubiera sido la única causa posible de muerte. Para el cálculo de la supervivencia neta, se utilizaron tablas de vida de la mortalidad general por provincia, sexo, edad y año de defunción, suavizadas mediante el método Edlant-Johnson [199].

Para el estudio de los factores asociados a la supervivencia, se construyeron modelos lineales generalizados (GLM) con estructura de error de Poisson, basados en datos colapsados y usando tiempos de supervivencia exactos para el cálculo de la Razón de Exceso de Riesgo (RER) de mortalidad [200]. Se presentan RER e IC95% a partir del modelo para cada variable predictora.

Todos los análisis estadísticos han sido realizados utilizando el programa Stata 16 (StataCorp LP. 2019, TX).

## 8. Aspectos éticos. Confidencialidad de los datos.

Este trabajo ha sido realizado de acuerdo al cumplimiento exhaustivo de todos los requisitos ético-legales en vigor, de conformidad con la Declaración de Helsinki - Principios Éticos para la Investigación Médica Incluyendo Humanos, versión Fortaleza 2013, y con el Reglamento (UE) 2016/ 679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al

## MATERIAL y MÉTODOS

tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento General de Protección de Datos).

Asimismo, ha sido llevado a cabo conforme a la legislación española, enmarcándose en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales (BOE-A-2018-16673), cuya finalidad es proteger la intimidad, privacidad e integridad del individuo, en cumplimiento de lo dispuesto en el artículo 18.4 de la Constitución Española: *“La ley limitará el uso de la informática para garantizar el honor y la intimidad personal y familiar de los ciudadanos y el pleno ejercicio de sus derechos”*. Del mismo modo, regula las obligaciones del individuo en todo proceso de transferencia de datos para garantizar la seguridad del intercambio, así como para establecer un marco legislativo para la protección de datos personales en internet.

Igualmente, destacar que la información con la que se ha trabajado ha sido generada en la práctica asistencial y, por tanto, sometida a las mismas normas de confidencialidad aplicables a las fuentes de las que procede.

La normativa anteriormente expuesta, en el RCGr y en el RCGe, se materializa con la firma de un compromiso de confidencialidad por parte de todas las personas que, por razón de sus funciones, tengan acceso a los datos de uno u otro registro, incluso una vez finalizada su actividad profesional.

Además, siguiendo la legislación española, la base de datos del RCGr y RCGe están inscritas en la Agencia Española de Protección de Datos.

## **RESULTADOS**



## RESULTADOS

### 1. Características clínico – epidemiológicas, procedimientos diagnósticos y terapéuticos.

#### 1.1. Características clínico – epidemiológicas.

El CCR supuso en el año 2011 el 11% del total de casos de cáncer en hombres (14% excluyendo los cánceres de piel no melanoma), mientras que en mujeres supuso el 10% del total de casos (13% excluyendo los cánceres de piel no melanoma).

El número total de pacientes con diagnóstico de CCR que se incluyeron en nuestro estudio fue de 1.050, todos los casos incidentes en las provincias de Granada y de Gerona durante dicho año 2011. Del total de pacientes, el 33,62% fueron casos de CR (n = 353), y el restante casos de CC. En cuanto a la distribución por sexo, el 61% fueron hombres (n = 639), y el 39% mujeres (n = 411), porcentaje que se mantuvo en el análisis independiente por localización anatómica en los casos de CC y CR.

La mediana de edad de presentación del CCR fue de 71 años (RI: 54 – 88 años), siendo en hombres, igualmente, de 71 años (RI: 54 – 88 años) y en mujeres de 72 años (RI: 52 – 92 años). En el análisis por subgrupos de edad se observó que la mayoría de los casos fueron diagnosticados en la población mayor de 65 años, representando el 67% de los casos de CCR (n = 704).

En cuanto al análisis de las comorbilidades de los pacientes, se tipificó como buena en el 49.2% del total de los casos (n = 517), lo que se correspondió con un índice de Charlson de 0-1.

El diagnóstico se realizó mediante confirmación histológica en el 96,2% de las situaciones, siendo la anatomía patológica en el 92,8% de estos casos compatible con Adenocarcinoma, los cuales en un 56,7% presentaron un grado de diferenciación tipo II: moderadamente diferenciado, porcentaje similar al observado en el análisis independiente de los casos de CC (57,4%) y CR (55,2%) (*ver tabla 1*).

En relación al estadio en el momento del diagnóstico, la mayor parte de los casos de CCR (43,5%), se correspondieron con estadios iniciales: Estadios I (17%) y Estadios II (26,5%), objetivándose en el análisis por localización anatómica que en el caso del CC el

## **RESULTADOS**

estadio con mayor número de casos fue el Estadio II (29,1%), mientras que en el CR fue el Estadio III (31,4%).

De los 1050 sujetos estudiados, el 91,9% fueron presentados y valorados por un comité multidisciplinar constituido por representantes de: Oncología Médica, Oncología Radioterápica, Cirugía General, Digestivo, Radiología y Anatomía Patológica.

Tabla1. Características clínico – epidemiológicas.

		Localización					
		Colorrectal		Colon		Recto	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
<b>Total</b>		<b>1050</b>	<b>(100.0)</b>	<b>697</b>	<b>(100.0)</b>	<b>353</b>	<b>(100.0)</b>
Sexo	Masculino	639	(60.9)	425	(61.0)	214	(60.6)
	Femenino	411	(39.1)	272	(39.0)	139	(39.4)
Grupos de edad	<65	346	(33.0)	223	(32.0)	123	(34.8)
	65-74	272	(25.9)	182	(26.1)	90	(25.5)
	75+	432	(41.1)	292	(41.9)	140	(39.7)
Índice Charlson	No comorbilidad (0-1)	517	(49.2)	328	(47.1)	189	(53.5)
	Baja comorbilidad (2)	165	(15.7)	113	(16.2)	52	(14.7)
	Alta comorbilidad (3+)	368	(35.0)	256	(36.7)	112	(31.7)
Fumador	Sí, actualmente	129	(13.9)	76	(12.3)	53	(17.3)
	Sí, previamente	297	(32.1)	199	(32.1)	98	(31.9)
	No. nuca	500	(54.0)	344	(55.6)	156	(50.8)
Grado	Grado I, bien diferenciado	165	(15.7)	105	(15.1)	60	(17.0)
	Grado II, moderadamente diferenciado	595	(56.7)	400	(57.4)	195	(55.2)
	Grado III, pobremente diferenciado	90	(8.6)	68	(9.8)	22	(6.2)
	Grado IV. Indiferenciado	6	(.6)	4	(.6)	2	(.6)
	Grado no determinado	194	(18.5)	120	(17.2)	74	(21.0)
Modalidad de diagnóstico.	Sintomático	1030	(98.3)	683	(98.1)	347	(98.6)
	Detectado por pruebas	18	(1.7)	13	(1.9)	5	(1.4)
Multifocalidad	Sí	42	(4.0)	35	(5.1)	7	(2.0)
	No	1001	(96.0)	658	(94.9)	343	(98.0)
Base del diagnóstico	DCO	1	(.1)	0	(.0)	1	(.3)
	Clínico	39	(3.7)	31	(4.4)	8	(2.3)
	Microscópico	1010	(96.2)	666	(95.6)	344	(97.5)
Histología	Adenocarcinoma	974	(92.8)	648	(93.0)	326	(92.4)
	Otro	76	(7.2)	49	(7.0)	27	(7.6)
Estadio TNM 7ªEd.	I	179	(17.0)	111	(15.9)	68	(19.3)
	II	278	(26.5)	203	(29.1)	75	(21.2)
	III	277	(26.4)	166	(23.8)	111	(31.4)
	IV	264	(25.1)	183	(26.3)	81	(22.9)
	Desconocido	52	(5.0)	34	(4.9)	18	(5.1)
T	T1	107	(10.2)	73	(10.5)	34	(9.6)
	T2	98	(9.3)	60	(8.6)	38	(10.8)
	T3	572	(54.5)	369	(52.9)	203	(57.5)
	T4	183	(17.4)	126	(18.1)	57	(16.1)
	Tx	90	(8.6)	69	(9.9)	21	(5.9)
N	N0	482	(45.9)	349	(50.1)	133	(37.7)
	N1	229	(21.8)	150	(21.5)	79	(22.4)
	N2/N+	213	(20.3)	117	(16.8)	96	(27.2)
	Nx	126	(12.0)	81	(11.6)	45	(12.7)
Estado actual (31/12/2016)	Vivo	536	(51.0)	353	(50.6)	183	(51.8)
	Muerto	514	(49.0)	344	(49.4)	170	(48.2)

## RESULTADOS

### 1.2. Procedimientos diagnósticos.

Las pruebas diagnósticas a las que se sometieron los pacientes incluyeron: colonoscopia, enema baritado, TC de abdomen, TC de tórax, gammagrafía ósea y ecografía endoanal (ver tabla 2). En el 62% de los casos (n = 651), se realizaron las pruebas complementarias que recomiendan las GPC (PAI de CCR y OncoGuía de colon i recte): colonoscopia, TC de tórax, abdomen y pelvis y RMN de pelvis. En el análisis por localización anatómica, se realizaron dichas pruebas el 63% de los casos de CC (n = 439) y el 60,1% de los casos de CR (n = 212).

Tabla 2. Métodos diagnósticos.

		Localización					
		Colorrectal		Colon		Recto	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
<b>Total</b>		<b>1050</b>	<b>(100.0)</b>	<b>697</b>	<b>(100.0)</b>	<b>353</b>	<b>(100.0)</b>
Colonoscopia	No realizada	152	(14.5)	135	(19.4)	17	(4.8)
	Realizada, completa	610	(58.2)	375	(53.8)	235	(66.8)
	Realizada, incompleta	287	(27.4)	187	(26.8)	100	(28.4)
Enema baritado	Realizado	71	(6.9)	51	(7.5)	20	(5.8)
	No realizado	959	(93.1)	633	(92.5)	326	(94.2)
TC, RMN, Colonoscopia	Realizado	146	(14.2)	27	(4.0)	119	(34.5)
	No realizado	882	(85.8)	656	(96.0)	226	(65.5)
Número de ganglios examinados	<11 ganglios	435	(42.7)	263	(38.7)	172	(50.7)
	>=12 ganglios	583	(57.3)	416	(61.3)	167	(49.3)
Estudio pulmonar	Realizado	1025	(99.2)	679	(99.3)	346	(99.1)
	No realizado	8	(.8)	5	(.7)	3	(.9)
Estudio hepático	Realizado	1023	(98.9)	681	(99.4)	342	(98.0)
	No realizado	11	(1.1)	4	(.6)	7	(2.0)
Estudio del SNC	Realizado	457	(44.4)	301	(44.2)	156	(44.8)
	No realizado	572	(55.6)	380	(55.8)	192	(55.2)
Estudio óseo	Realizado	471	(45.8)	306	(44.9)	165	(47.4)
	No realizado	558	(54.2)	375	(55.1)	183	(52.6)
Ecografía preoperatoria	Realizado	626	(60.8)	417	(61.1)	209	(60.2)
	No realizado	404	(39.2)	266	(38.9)	138	(39.8)
Rx de tórax preoperatorio	Realizado	858	(83.2)	576	(84.3)	282	(81.0)
	No realizado	173	(16.8)	107	(15.7)	66	(19.0)

TC de tórax preoperatorio	Realizado	840	(81.5)	538	(78.8)	302	(86.8)
	No realizado	191	(18.5)	145	(21.2)	46	(13.2)
TC abdomen preoperatorio	Realizado	940	(91.2)	623	(91.2)	317	(91.1)
	No realizado	91	(8.8)	60	(8.8)	31	(8.9)
RMN preoperatoria	Realizada	266	(26.1)	45	(6.6)	221	(64.4)
	No realizada	755	(73.9)	633	(93.4)	122	(35.6)
Eco endoscopia preoperatoria	Realizada	457	(44.4)	263	(38.5)	194	(56.1)
	No realizada	572	(55.6)	420	(61.5)	152	(43.9)

### 1.3. Opciones de tratamiento.

#### 1.3.1. Cirugía.

De los 1.050 pacientes con diagnóstico de CCR, fueron intervenidos quirúrgicamente con una intención radical el 83,52% de los casos (n = 873). En el análisis por localización anatómica se intervino con esta intención el 84,7% de los casos de CC, y el 80,9% de los casos de CR, siendo las causas por las que no se intervinieron el 16.5% de los casos de CCR restantes: el rechazo por parte del paciente, la no indicación, el estadio o la existencia de comorbilidades que contraindicaban la cirugía (*ver tabla 3*).

Los diferentes tipos de intervenciones llevados a cabo fueron: colectomía total (2,8%), hemicolectomía (32,2%), resección anterior (17,1%), resección segmentaria (19,4%), resección abdomino-perineal (6,2%), no pudiéndose determinar en un 5,7% de los casos el tipo de intervención practicada. La colostomía fue precisa en el 26,1% de los pacientes (n= 246), siendo de carácter permanente en el 53,5% de los casos realizados (CC: 54%, CR: 53,2%).

La cirugía se realizó de manera abierta en un 79,4% de los casos y de manera laparoscópica en el 20,6% restante.

En lo referente al número de ganglios examinados, este fue mayor o igual a 12 en el 57,3% de los casos de CCR (n = 583), siendo en el análisis por localización anatómica del 61,3% (n = 416) y del 49,3% (n = 167), en los casos de CC y de CR, respectivamente.

Por último, en cuanto al estado de los márgenes quirúrgicos se objetivó que estos estuvieron libres de enfermedad en el 97,7% de las situaciones.

## RESULTADOS

### 1.3.2. Quimioterapia.

Realizaron tratamiento sistémico o quimioterápico: 485 pacientes (47%). En el análisis independiente por localización anatómica, dicho tratamiento se llevó a cabo en el 40,9% de los casos de CC y en el 59,2% de los casos de CR.

La intencionalidad de esta modalidad de tratamiento fue neoadyuvante en un 26% de las situaciones, siendo en el caso de los pacientes con diagnóstico de CC del 5%, mientras que en los casos de CR esta cifra fue bastante superior (como era de esperar), llegando a representar el 54,6% de las indicaciones de tratamiento QT.

La indicación como terapia adyuvante representó el 54,4% de las situaciones en el conjunto de los pacientes, siendo del 72,1% en los casos de CC y del 30,2% en los casos de CR.

Por último, la indicación del tratamiento quimioterápico con una finalidad paliativa, representó el 19,6% de las situaciones (22,9% en los pacientes con CC y en el 15,1% de los casos de CR).

Los motivos que presentaron los pacientes con CCR para no realizar QT (53%), fueron (*ver tabla 3*):

- No indicación de tratamiento en el 58,1% (59% en el CC y 55,4% en el CR).
- Contraindicación Médica en el 19,3%, (19% en el CC y 20,1% en el CR).
- Rechazo del paciente en el 6,1% (5,3% en el CC y 8,6% en el CR).
- Otros motivos en el 16,5% (16,8% en el CC y 15,8% en el CR).

### 1.3.3. Radioterapia.

El 17,8% de los pacientes (n = 184), realizó tratamiento RT. En el análisis independiente por localización anatómica, dicho tratamiento se llevó a cabo en el 0,6% de los casos diagnosticados de CC y en el 52,2% de CR.

La intención de esta modalidad de tratamiento fue neoadyuvante en el 67,9% de las ocasiones (en el 25% de los pacientes con diagnóstico de CC y en el 68,9% de los casos de CR), adyuvante en un 25% (0% en los pacientes con diagnóstico de CC y en el 25,6% de

los casos de CR) y paliativa en un 7,1% (75% en los pacientes con CC y en el 5,6% de los casos de CR).

Los motivos que presentaron los pacientes con CCR para no realizar RT (53%), fueron (*ver tabla 3*):

- No indicación de tratamiento en el 88,2% (92,1% en el CC y 72% en el CR).
- Contraindicación Médica en el 2,7% (1,2% en el CC y 9,1% en el CR).
- Rechazo del paciente en el 7,7% (6,3% en el CC y 13,4% en el CR).
- Otros motivos en el 16,5% (16,8% en el CC y 15,8% en el CR).

La combinación de las diferentes opciones de tratamiento: cirugía, QT y/ o RT en los casos de CC y CR, en función de la localización y el estadio de la enfermedad se muestran en las Tablas 4a, 4b y 4c.

## RESULTADOS

Tabla 3. Opciones de tratamiento.

		Localización					
		Colorrectal		Colon		Recto	
		n	(%)	n	(%)	n	(%)
<b>Total</b>		<b>1050</b>	<b>(100.0)</b>	<b>697</b>	<b>(100.0)</b>	<b>353</b>	<b>(100.0)</b>
Cirugía	No realizada	173	(16.5)	106	(15.3)	67	(19.1)
	Colectomía total	29	(2.8)	25	(3.6)	4	(1.1)
	Hemi-colectomía	337	(32.2)	326	(46.9)	11	(3.1)
	Resección-anterior	179	(17.1)	16	(2.3)	163	(46.4)
	Resección segmentaria	203	(19.4)	182	(26.2)	21	(6.0)
	Resección abdomino perineal	65	(6.2)	6	(.9)	59	(16.8)
	Otros	60	(5.7)	34	(4.9)	26	(7.4)
Tipo de ingreso	Programado	689	(79.2)	431	(73.3)	258	(91.5)
	Urgencias	181	(20.8)	157	(26.7)	24	(8.5)
Tipo de cirugía	Laparotomía	688	(79.4)	468	(79.7)	220	(78.9)
	Laparoscopia	178	(20.6)	119	(20.3)	59	(21.1)
Razones para No cirugía	Contraindicaciones médicas	17	(10.1)	11	(10.7)	6	(9.2)
	Rechazo del paciente	23	(13.7)	13	(12.6)	10	(15.4)
	Estadios avanzados	97	(57.7)	64	(62.1)	33	(50.8)
	Otros	23	(13.7)	11	(10.7)	12	(18.5)
	No indicación	8	(4.8)	4	(3.9)	4	(6.2)
Estados de los márgenes	Cirugía R0	695	(97.7)	463	(97.9)	232	(97.5)
	Cirugía R1	16	(2.3)	10	(2.1)	6	(2.5)
Resección de metástasis	Resección R0	64	(43.0)	48	(44.4)	16	(39.0)
	Resección R2	54	(36.2)	41	(38.0)	13	(31.7)
	No resección R2	31	(20.8)	19	(17.6)	12	(29.3)
Colostomía	Realizada	246	(26.1)	89	(13.9)	157	(52.2)
	No realizada	697	(73.9)	553	(86.1)	144	(47.8)
Tipo de Colostomía	Permanente	129	(53.5)	47	(54.0)	82	(53.2)
	Temporal	97	(40.2)	29	(33.3)	68	(44.2)
	Exclusiva, sin cirugía del tumor	15	(6.2)	11	(12.6)	4	(2.6)

Quimioterapia	Realizada	485	(47.0)	280	(40.9)	205	(59.2)
	No Realizada	546	(53.0)	405	(59.1)	141	(40.8)
Modalidad de quimioterapia	Neo adyuvante	126	(26.0)	14	(5.0)	112	(54.6)
	Adyuvante	264	(54.4)	202	(72.1)	62	(30.2)
	Peri-operatoria	0	(.0)	0	(.0)	0	(.0)
	Paliativa	95	(19.6)	64	(22.9)	31	(15.1)
Razones para no indicación de quimioterapia	Contraindicación médica	104	(19.3)	76	(19.0)	28	(20.1)
	Rechazo del paciente	33	(6.1)	21	(5.3)	12	(8.6)
	Otros	89	(16.5)	67	(16.8)	22	(15.8)
	No indicación	313	(58.1)	236	(59.0)	77	(55.4)
Radioterapia	Realizada	184	(17.8)	4	(.6)	180	(52.2)
	No realizada	850	(82.2)	685	(99.4)	165	(47.8)
Modalidad de radioterapia	Neo adyuvante	125	(67.9)	1	(25.0)	124	(68.9)
	Adyuvante	46	(25.0)	0	(.0)	46	(25.6)
	Paliativa	13	(7.1)	3	(75.0)	10	(5.6)
Razones para no indicación de radioterapia	Contraindicación médica	23	(2.7)	8	(1.2)	15	(9.1)
	Rechazo del paciente	12	(1.4)	3	(.4)	9	(5.5)
	Otros	65	(7.7)	43	(6.3)	22	(13.4)
	No indicación	744	(88.2)	626	(92.1)	118	(72.0)

## RESULTADOS

**Tabla 4a. Cáncer Colorrectal, combinación de tratamientos.**

	Total	TNM 7ª Edición				
		I	II	III	IV	Desconocido
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Total</b>	<b>1050 (100,0)</b>	<b>179 (100,0)</b>	<b>278 (100,0)</b>	<b>277 (100,0)</b>	<b>264 (100,0)</b>	<b>52 (100,0)</b>
No Tratados	95 (9,0)	5 (2,8)	10 (3,6)	2 (,7)	57 (21,6)	21 (40,4)
Sólo Cirugía	423 (40,3)	143 (79,9)	180 (64,7)	57 (20,6)	28 (10,6)	15 (28,8)
Sólo quimiorradioterapia	35 (3,3)	0 (,0)	0 (,0)	1 (,4)	34 (12,9)	0 (,0)
Sólo Radioterapia	11 (1,0)	2 (1,1)	0 (,0)	4 (1,4)	3 (1,1)	2 (3,8)
Cirugía + Quimioterapia	237 (22,6)	3 (1,7)	45 (16,2)	124 (44,8)	64 (24,2)	1 (1,9)
Cirugía + Radioterapia	17 (1,6)	0 (,0)	9 (3,2)	7 (2,5)	1 (,4)	0 (,0)
Quimioterapia + Radioterapia	11 (1,0)	2 (1,1)	3 (1,1)	4 (1,4)	2 (,8)	0 (,0)
Cirugía + Radioterapia + Quimioterapia	136 (13,0)	22 (12,3)	29 (10,4)	71 (25,6)	12 (4,5)	2 (3,8)
Tratamiento dirigido*	62 (5,9)	1 (,6)	0 (,0)	1 (,4)	60 (22,7)	0 (,0)
Desconocido	23 (2,2)	1 (,6)	2 (,7)	6 (2,2)	3 (1,1)	11 (21,2)

(\*) 100% combinado con quimioterapia; 71% combinado con cirugía; 13% combinado con radioterapia.

**Table 4b. Cáncer de Colon, combinaciones de tratamiento.**

	TNM 7ª Edición					
	Total	I	II	III	IV	Desconocido
	n (%)	n (%)				
<b>Total</b>	<b>697 (100,0)</b>	<b>111 (100,0)</b>	<b>203 (100,0)</b>	<b>166 (100,0)</b>	<b>183 (100,0)</b>	<b>34 (100,0)</b>
No tratados	67 (9,6)	3 (2,7)	9 (4,4)	1 (,6)	39 (21,3)	15 (44,1)
Sólo cirugía	337 (48,4)	105 (94,6)	150 (73,9)	49 (29,5)	22 (12,0)	11 (32,4)
Sólo Quimioterapia	21 (3,0)	0 (,0)	0 (,0)	1 (,6)	20 (10,9)	0 (,0)
Sólo Radioterapia	0 (,0)	0 (,0)	0 (,0)	0 (,0)	0 (,0)	0 (,0)
Cirugía + Quimioterapia	211 (30,3)	2 (1,8)	42 (20,7)	111 (66,9)	55 (30,1)	1 (2,9)
Cirugía + Radioterapia	1 (,1)	0 (,0)	1 (,5)	0 (,0)	0 (,0)	0 (,0)
Quimioterapia + Radioterapia	1 (,1)	0 (,0)	0 (,0)	0 (,0)	1 (,5)	0 (,0)
Cirugía + Quimioterapia + Radioterapia	1 (,1)	0 (,0)	0 (,0)	0 (,0)	1 (,5)	0 (,0)
Tratamiento dirigido*	45 (6,5)	1 (,9)	0 (,0)	1 (,6)	43 (23,5)	0 (,0)
Desconocido	13 (1,9)	0 (,0)	1 (,5)	3 (1,8)	2 (1,1)	7 (20,6)

(\*) 100% combinado con quimioterapia; 67% combinado con cirugía; 2% combinado con radioterapia

## RESULTADOS

**Tabla 4c. Cáncer de Recto, combinaciones de tratamiento.**

	TNM 7ª Edición					
	Total	I	II	III	IV	Desconocido
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
<b>Total</b>	<b>353 (100,0)</b>	<b>68 (100,0)</b>	<b>75 (100,0)</b>	<b>111 (100,0)</b>	<b>81 (100,0)</b>	<b>18 (100,0)</b>
No Tratados	28 (7,9)	2 (2,9)	1 (1,3)	1 (,9)	18 (22,2)	6 (33,3)
Sólo cirugía	86 (24,4)	38 (55,9)	30 (40,0)	8 (7,2)	6 (7,4)	4 (22,2)
Sólo Quimioterapia	14 (4,0)	0 (,0)	0 (,0)	0 (,0)	14 (17,3)	0 (,0)
Sólo Radioterapia	11 (3,1)	2 (2,9)	0 (,0)	4 (3,6)	3 (3,7)	2 (11,1)
Cirugía + Quimioterapia	26 (7,4)	1 (1,5)	3 (4,0)	13 (11,7)	9 (11,1)	0 (,0)
Cirugía + Radioterapia	16 (4,5)	0 (,0)	8 (10,7)	7 (6,3)	1 (1,2)	0 (,0)
Quimioterapia + Radioterapia	10 (2,8)	2 (2,9)	3 (4,0)	4 (3,6)	1 (1,2)	0 (,0)
Cirugía + Quimioterapia + Radioterapia	135 (38,2)	22 (32,4)	29 (38,7)	71 (64,0)	11 (13,6)	2 (11,1)
Tratamiento dirigido*	17 (4,8)	0 (,0)	0 (,0)	0 (,0)	17 (21,0)	0 (,0)
Desconocido	10 (2,8)	1 (1,5)	1 (1,3)	3 (2,7)	1 (1,2)	4 (22,2)

(\*) 100% combinado con quimioterapia; 82% combinado con cirugía; 41% combinado con radioterapia

## 2. Adherencia a las recomendaciones de las GPC (ver tabla 5).

Los datos de adherencia para cada uno de los puntos críticos del PAI de CCR se calcularon teniendo en cuenta la exclusión de los casos perdidos, de esta manera los resultados que se obtuvieron para cada uno de dichos puntos fueron los siguientes:

- Las personas con diagnóstico de CCR que antes de iniciar tratamiento fueron valoradas por la comisión de tumores específica fue del 91,9% (90,9% en el CC y del 93,7% en el CR).
- Las personas con diagnóstico de CCR a las que se le solicitó como pruebas de imágenes complementarias: colonoscopia, TC de tórax, abdomen y pelvis y RMN de pelvis fue del 62% (63% en el CC y del 60,1% en el CR).
- Las personas diagnosticadas de CCR que se intervinieron quirúrgicamente en un tiempo inferior a 30 días posteriores al diagnóstico histológico fue del 61,5% (64,8% en el CC y del 49,7% en el CR), siendo la media y la mediana de 35,6 y de 26 días (en el caso de los pacientes con CC la media y la mediana fue de 33,2 y 20 días y en los casos de CR fue de 44,6 y 37 días).
- Las personas diagnosticadas de CCR que iniciaron neoadyuvancia (RT/ QT o QT) en un tiempo inferior a 30 días posteriores al diagnóstico histológico fue del 33,3% (42,9% en el CC y del 32,1% en el CR), siendo la media y la mediana de 46,6 y de 43 días (en el caso de los pacientes con CC la media y la mediana fue de 39,4 y 40,5 días y en los casos de CR de 47,5 y 44 días).
- Las personas con diagnóstico de CCR que iniciaron tratamiento adyuvante en un plazo inferior a 6 semanas posteriores al tratamiento quirúrgico fue del 41,1% (45,5% en el CC y del 26,2% en el CR), siendo la media y la mediana de 51 y de 45 días (en el caso de los pacientes con CC la media y la mediana fue de 49 y 43 días y en los casos de CR de 58,5 y 55,5 días).
- El análisis de al menos 12 ganglios linfáticos, para permitir una estadificación ganglionar apropiada, se realizó en el 74,6% de los casos con diagnóstico de CCR (77,8% de CC y en el 67,9% de CR).
- Los pacientes con diagnóstico de CC estadio III que realizaron tratamiento QT fue del 66,7%.
- Los pacientes con diagnóstico de CR estadio II y III que realizaron tratamiento RT/ QT con intencionalidad neoadyuvante o adyuvante fue del 56,6%.

## RESULTADOS

- La mortalidad perioperatoria (primeros 30 días tras el tratamiento quirúrgico), en los casos con diagnóstico de CCR fue del 5,8% (6,6% en el CC y del 4,2% en el CR).

Tabla 5. Adherencia a las recomendaciones de las GPC.

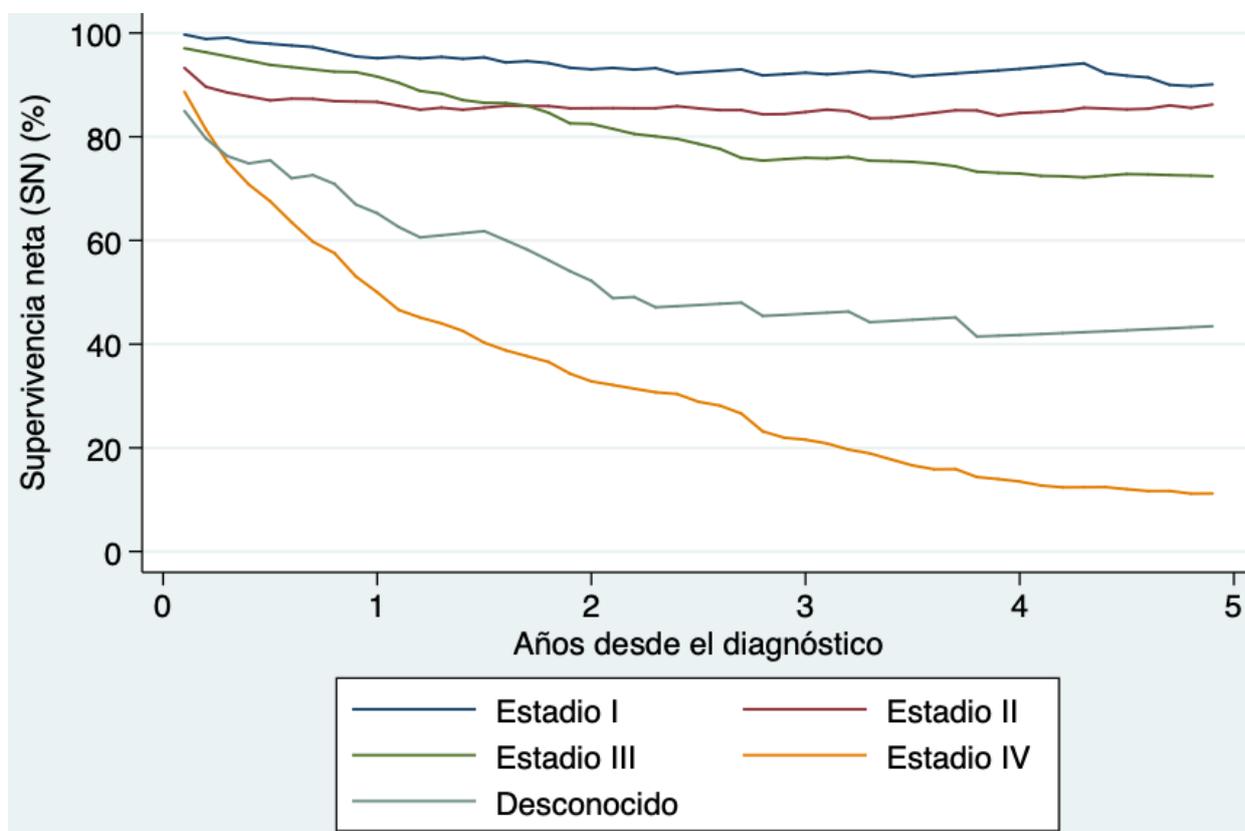
	Localización					
	Total		Colon		Recto	
	No n (%)	Si n (%)	No n (%)	Si n (%)	No n (%)	Si n (%)
Personas con diagnóstico de CCR que antes de iniciar tratamiento son valoradas por la comisión de tumores específica	85 (8,1)	961 (91,9)	63 (9,1)	632 (90,9)	22 (6,3)	329 (93,7)
Personas a las que se le ha solicitado como pruebas de imágenes complementarias: colonoscopia, TC de tórax, abdomen y pelvis y Resonancia Magnética de Pelvis	399 (38,0)	651 (62,0)	258 (37,0)	439 (63,0)	141 (39,9)	212 (60,1)
Personas diagnosticadas de CCR a las que se interviene quirúrgicamente en un tiempo inferior a 30 días posteriores al diagnóstico histológico	280 (38,5)	448 (61,5)	201 (35,2)	370 (64,8)	79 (50,3)	78 (49,7)
Personas diagnosticadas de CCR que inician neoadyuvancia (RT/ QT o QT) en un tiempo inferior a 30 días posteriores al diagnóstico histológico	84 (66,7)	42 (33,3)	8 (57,1)	6 (42,9)	76 (67,9)	36 (32,1)
Personas con diagnóstico de CCR que inician tratamiento adyuvante en un plazo inferior a 6 semanas posteriores al tratamiento quirúrgico	155 (58,9)	108 (41,1)	110 (54,5)	92 (45,5)	45 (73,8)	16 (26,2)
Al menos 12 ganglios linfáticos deben ser tomados y analizados para permitir la estadificación ganglionar apropiada.	198 (25,4)	583 (74,6)	119 (22,2)	416 (77,8)	79 (32,1)	167 (67,9)
Pacientes con diagnóstico de carcinoma de colon estadio III que realizan tratamiento QT	56 (33,3)	112 (66,7)	56 (33,3)	112 (66,7)	-	-
Pacientes con diagnóstico de carcinoma de recto estadio II y III que realizan tratamiento RT/ QT con intencionalidad neoadyuvante o adyuvante	82 (43,4)	107 (56,6)	-	-	82 (43,4)	107 (56,6)
Mortalidad perioperatoria, pacientes con diagnóstico de CCR que fallecen en los primeros 30 días tras el tratamiento quirúrgico	821 (94,2)	51 (5,8)	550 (93,4)	39 (6,6)	271 (95,8)	12 (4,2)

## RESULTADOS

### 3. Supervivencia observada y supervivencia neta.

La supervivencia estuvo condicionada principalmente por el estadio de la enfermedad al diagnóstico (*ver tabla 6 y Gráfica 1*), los pacientes con CCR Estadio I tuvieron una supervivencia neta (SN) del 95% al año, del 92% a los 3 años y del 90% a los 5 años, mientras que en los pacientes Estadio IV esta supervivencia cayó hasta el 50%, 22% y 11%, respectivamente, observándose la misma evolución en el estudio por independiente de los pacientes con CC (*ver tabla 6b*) y CR (*Ver tabla 6c*).

Gráfica 1: Supervivencia según estadio en pacientes con diagnóstico de CCR.



La supervivencia observada (SO) y la SN en los pacientes con diagnóstico de CCR al año, tres años y cinco años desde el diagnóstico, ajustada a los Puntos Críticos del PAI de CCR, se describen en la Tabla 7, en la cual se objetiva que únicamente existen diferencias significativas en los puntos críticos número 2 y 7, es decir, en aquellas personas a las que se les solicitaron las pruebas de imágenes complementarias recomendadas por las GPC, y en los pacientes con CC Estadio III que realizaron tratamiento QT, asociándose ello a un 42% y a un 67% menos de exceso de mortalidad por CCR respectivamente ( $p < 0,001$  y  $p = 0,004$ ).

En el resto de puntos críticos del PAI, como veremos a continuación, las diferencias no son significativas.

El primer punto crítico hace referencia al número de personas con diagnóstico de CCR, que antes de iniciar tratamiento son valoradas por la comisión de tumores específica, en los que la supervivencia es mayor tanto al año, a los tres años, como a los cinco años, pero la diferencia no es significativa ( $p = 0.495$ ), respecto a los que no son valorados.

En el tercer punto crítico llama la atención que la supervivencia entre los que se ajustan al intervalo de tiempo no es mejor, sino todo lo contrario, peor en los tres escenarios, tanto al año, a los tres, como a los cinco años. La media y de la mediana son de 35,6 días y 26 días (*ver anexo 2*), valores próximos al plazo de tiempo que es objeto estudio y que como veremos en el apartado de discusión, puede justificar este resultado.

El cuarto punto crítico hace referencia a las personas con diagnóstico de CCR que inician neoadyuvancia, en un tiempo inferior a 30 días posteriores al diagnóstico histológico, en este apartado los resultados siguen la misma línea que en el apartado anterior, la supervivencia es mayor entre los pacientes que inician el tratamiento en un plazo de tiempo mayor al que es objeto de estudio. No obstante, como también veremos en el apartado de discusión, múltiples estudios han analizado la relación entre el retraso en el primer tratamiento y su impacto en el riesgo de muerte por CCR, sin que se hayan alcanzado conclusiones definitivas.

El quinto punto crítico hace referencia a las personas con diagnóstico de CCR que inician tratamiento adyuvante en un plazo inferior a 6 semanas posteriores al tratamiento quirúrgico, observándose que la supervivencia es mayor tanto a los tres, como a los cinco años, en los pacientes que se ajustan a este indicador respecto a los que no, pero la diferencia no es significativa ( $p = 0,287$ ).

El sexto punto crítico evalúa cómo el número de ganglios resecaados para una estadificación ganglionar apropiada puede influir en la supervivencia, objetivándose que esta es mayor en los pacientes con doce o más ganglios analizados, no obstante, la diferencia tampoco resulta ser significativa ( $p = 0,995$ ).

Por último, el octavo punto hace referencia a los pacientes con diagnóstico de CR Estadio II y III que realizan tratamiento RT/ QT con intencionalidad neoadyuvante o adyuvante, y que pone de manifiesto que la supervivencia en estos pacientes es mayor respecto a los que no lo realizan, no obstante, la diferencia es nuevamente no significativa ( $p = 0,257$ ).

## RESULTADOS

A pesar de que las diferencias solo son significativas en 2 de los 8 puntos críticos del PAI que han sido analizados (los indicadores número 2 y 7), hay que resaltar que los pacientes que cumplieron, al menos, el 75% de dichos puntos críticos vieron reducido el exceso de riesgo de morir por CCR en un 23% [RER = 0,77 (p = 0.033)] (Ver gráfica 2 ).

Gráfica 2: Supervivencia según grado de adherencia a las recomendaciones del as GPC.

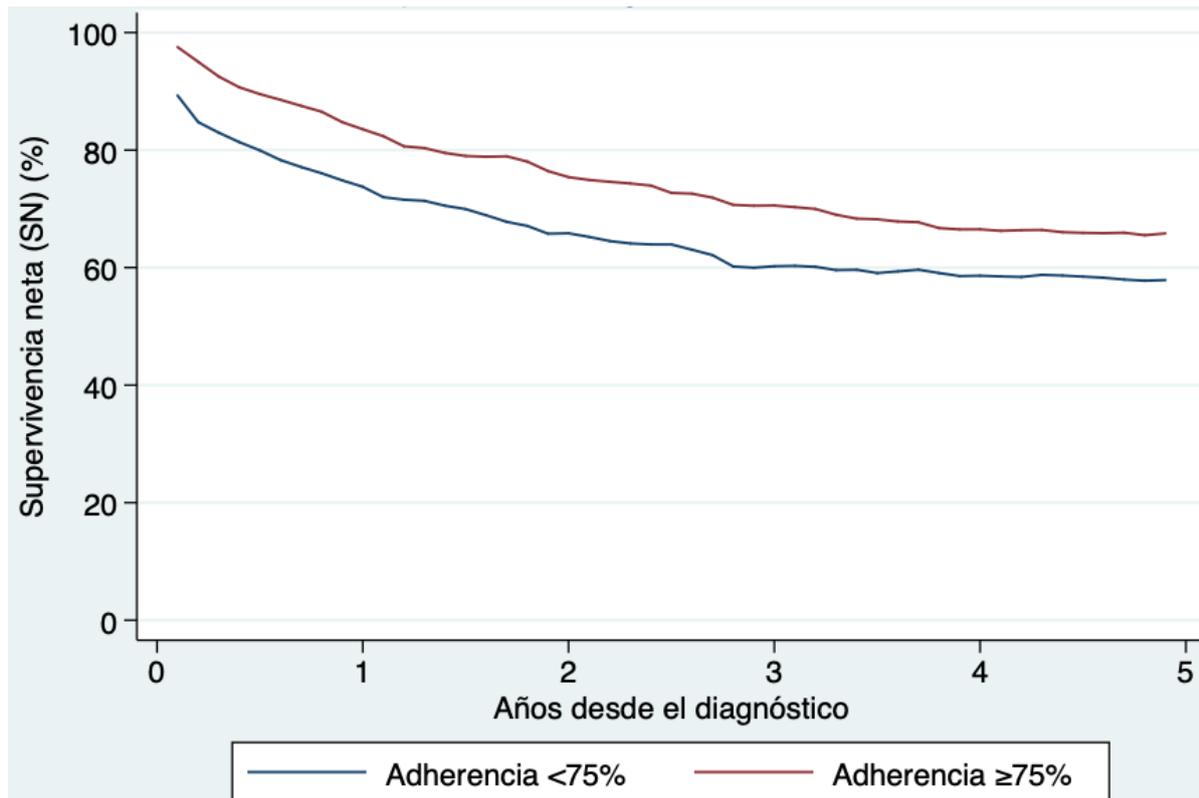


Tabla 6a. Supervivencia Observada y Supervivencia Neta en pacientes con CCR a 1, 3 y 5 años desde el diagnóstico.

		Años desde el diagnóstico									RER	IC 95%	Valor p
		1 año			3 años			5 años					
		SO	SN	IC 95%	SO	SN	IC 95%	SO	SN	IC 95%			
<b>Total</b>		<b>76.7</b>	<b>79.1</b>	<b>(76.3 - 81.6)</b>	<b>59.9</b>	<b>65.9</b>	<b>(62.5 - 69.1)</b>	<b>51.9</b>	<b>62.2</b>	<b>(58.4 - 65.8)</b>	-		-
Sexo	Masculino	75.6	78.3	(74.6 - 81.5)	56.3	62.8	(58.2 - 66.9)	48.5	58.8	(53.7 - 63.4)	1		-
	Femenino	78.5	80.4	(75.9 - 84.1)	65.5	70.8	(65.4 - 75.5)	57.2	67.6	(61.4 - 73.0)	0.73	(0.57 - 0.94)	0.015
Grupo de edad	<65	91.1	91.6	(88.1 - 94.2)	74.2	75.5	(70.4 - 79.8)	69.1	71.2	(65.9 - 75.9)	1		-
	65-74	78.3	79.7	(74.1 - 84.1)	66.5	70.3	(63.9 - 75.8)	55.9	61.8	(54.9 - 68.0)	1.47	(1.09 - 1.98)	0.012
	75+	64.2	68.8	(63.6 - 73.4)	44.3	55.5	(49.3 - 61.2)	35.8	55.2	(47.9 - 62.0)	2.37	(1.81 - 3.10)	<0.001
Estadio TNM 7ª Ed	I	92.8	95.1	(89.3 - 97.8)	85.6	92.3	(83.9 - 96.5)	79.6	90.4	(79.4 - 95.7)	1		-
	II	83.6	86.7	(81.4 - 90.6)	74.7	84.8	(77.8 - 89.7)	66.5	85.6	(76.4 - 91.4)	3.48	(1.21 - 9.92)	0.020
	III	88.8	91.6	(86.8 - 94.7)	69.3	75.9	(69.1 - 81.5)	61.7	72.7	(64.9 - 79.1)	5.32	(1.92 - 14.68)	0.001
	IV	49.1	50.0	(43.7 - 56)	20.6	21.6	(16.7 - 26.9)	10.5	11.2	(7.6 - 15.6)	44.87	(16.84 - 119.59)	<0.001
	Desconocido	60.8	65.2	(48.5 - 77.7)	41.2	45.8	(28.4 - 61.6)	37.3	43.6	(25.1 - 60.8)	13.12	(4.27 - 40.32)	<0.001
T	T1	90.8	92.5	(84.4 - 96.5)	85.3	90.3	(79.9 - 95.5)	78.9	86.2	(73.5 - 93.1)	1		-
	T2	94.9	97.9	(82.6 - 99.8)	79.6	87.4	(74.3 - 94.1)	75.5	89.4	(71.2 - 96.4)	1.90	(0.35 - 10.40)	0.460
	T3	80.7	83.1	(79.4 - 86.2)	65.3	72.1	(67.5 - 76.2)	56.6	68.4	(63.1 - 73.1)	7.82	(1.85 - 33.08)	0.005
	T4	63.2	65.4	(57.7 - 72.1)	41.6	46.8	(38.5 - 54.6)	31.9	41.2	(32.4 - 49.8)	21.42	(5.03 - 91.01)	<0.001
	Tx	42.9	45.5	(34.4 - 56)	11.0	13.3	(6.7 - 22.1)	5.5	8.1	(2.8 - 16.9)	68.50	(16.07 - 292.05)	<0.001
N	N0	84.2	87.0	(83.1 - 90)	74.3	82.7	(77.8 - 86.7)	66.5	81.8	(75.6 - 86.5)	1		-
	N1	85.2	87.5	(81.8 - 91.5)	64.6	70.3	(62.8 - 76.5)	57.2	65.9	(57.6 - 73)	1.97	(1.33 - 2.92)	0.001
	N2/N+	72.0	73.9	(67.1 - 79.5)	45.8	49.6	(42.1 - 56.7)	35.0	41.3	(33.8 - 48.7)	4.72	(3.35 - 6.66)	<0.001
	Nx	40.9	42.8	(33.7 - 51.7)	19.7	21.0	(13.8 - 29.3)	15.0	15.8	(9.4 - 23.7)	12.37	(8.68 - 17.62)	<0.001
Índice de Comorbilidad de Charlson	No comorbilidad (0-1)	85.6	87.9	(84.3 - 90.6)	74.4	81.1	(76.5 - 84.9)	67.3	79.7	(74.2 - 84.1)	1		-
	Baja Comorbilidad (2)	77.8	80.6	(73.0 - 86.3)	62.3	69.0	(59.7 - 76.6)	54.5	65.1	(54.5 - 73.9)	1.57	(1.03 - 2.38)	0.034
	Alta Comorbilidad (3+)	63.8	66.2	(60.8 - 71.0)	38.4	43.2	(37.5 - 48.7)	29.2	36.4	(30.5 - 42.2)	4.72	(3.61 - 6.17)	<0.001

## RESULTADOS

Tabla 6b. Supervivencia Observada y Supervivencia Neta en pacientes con CC a 1, 3 y 5 años desde el diagnóstico.

		Años desde el diagnóstico									RER	IC 95%	Valor p
		1 año			3 años			5 años					
		SO	SN	IC 95%	SO	SN	IC 95%	SO	SN	IC 95%			
<b>Total</b>		<b>75.3</b>	<b>77.7</b>	<b>(74.1 - 80.8)</b>	<b>58.5</b>	<b>64.6</b>	<b>(60.3 - 68.5)</b>	<b>51.5</b>	<b>61.8</b>	<b>(57 - 66.2)</b>	-		-
Sexo	Masculino	74.1	76.9	(72.1 - 80.9)	54.4	61.2	(55.6 - 66.3)	47.3	58.4	(52.1 - 64.2)	1		-
	Femenino	77.2	79.0	(73.3 - 83.7)	65.1	69.9	(63.1 - 75.6)	58.1	67.1	(59.5 - 73.6)	0.65	(0.48 - 0.89)	0.007
Grupo de edad	<65	89.2	89.7	(84.8 - 93.1)	71.3	72.5	(66.0 - 78.1)	67.3	69.4	(62.5 - 75.3)	1		-
	65-74	79.1	80.5	(73.6 - 85.7)	67.0	70.8	(62.9 - 77.4)	56.6	62.7	(54.1 - 70.1)	1.31	(0.91 - 1.86)	0.148
	75+	62.3	66.8	(60.4 - 72.4)	43.5	54.6	(47.1 - 61.5)	36.3	55.5	(46.4 - 63.6)	2.20	(1.59 - 3.05)	<0.001
Estadio TNM 7ª Ed	I	93.7	95.9	(87.3 - 98.7)	87.4	93.2	(81 - 97.7)	82.0	91.7	(76.2 - 97.3)	1		-
	II	83.7	86.7	(80.3 - 91.2)	74.4	83.8	(75.5 - 89.5)	67.5	84.6	(73.9 - 91.2)	7.62	(0.79 - 73.27)	0.079
	III	86.7	89.9	(83 - 94.2)	66.9	74.4	(65.1 - 81.7)	60.8	73.9	(63.1 - 82.1)	12.54	(1.33 - 118.34)	0.027
	IV	47.5	48.4	(40.8 - 55.6)	19.7	20.7	(15 - 27.1)	9.8	10.7	(6.5 - 16)	109.44	(11.94 - 1002.96)	<0.001
	Desconocido	58.8	62.3	(41.7 - 77.4)	38.2	44.4	(24.3 - 62.7)	35.3	44.1	(21.3 - 64.8)	36.62	(3.68 - 363.91)	0.002
T	T1	91.8	93.3	(82.6 - 97.5)	86.3	89.9	(76.7 - 95.8)	82.2	88.6	(73.6 - 95.4)	1		-
	T2	98.3	101.3	(101.3 - 101.3)	86.7	94.5	(67 - 99.2)	80.0	92.6	(58.6 - 98.9)	1.55	(0.14 - 162.82)	0.853
	T3	79.4	82.0	(77.2 - 85.8)	63.4	70.5	(64.6 - 75.6)	56.4	69.0	(62.2 - 74.8)	22.61	(0.45 - 1125.10)	0.118
	T4	61.1	63.3	(53.8 - 71.4)	41.3	46.7	(36.7 - 56.1)	31.7	40.2	(29.9 - 50.4)	61.15	(1.22 - 3049.47)	0.039
	Tx	42.0	44.3	(31.6 - 56.2)	10.1	13.1	(5.9 - 23.3)	4.3	7.7	(2.1 - 18.3)	198.37	(3.98 - 9898.47)	0.008
N	N0	84.2	86.9	(82.3 - 90.4)	74.5	82.4	(76.5 - 87)	67.3	81.1	(73.8 - 86.6)	1		-
	N1	82.7	85.3	(77.7 - 90.4)	62.0	68.2	(58.6 - 76)	54.0	63.7	(53 - 72.6)	2.45	(1.52 - 3.94)	<0.001
	N2/N+	65.8	67.8	(58 - 75.8)	36.8	40.7	(31 - 50.2)	29.1	36.4	(26.5 - 46.3)	6.57	(4.26 - 10.13)	<0.001
	Nx	37.0	38.2	(27.2 - 49.1)	14.8	15.6	(8.4 - 24.8)	11.1	11.8	(5.6 - 20.6)	16.50	(10.65 - 25.46)	<0.001
Índice de Comorbilidad de Charlson	No comorbilidad (0-1)	85.4	87.6	(83 - 91)	73.5	79.9	(73.9 - 84.6)	68.0	79.8	(72.9 - 85.2)	1		-
	Baja Comorbilidad (2)	75.2	78.0	(68.2 - 85.1)	61.9	69.5	(57.9 - 78.4)	52.2	63.7	(50.4 - 74.4)	1.72	(1.04 - 6.69)	0.036
	Alta Comorbilidad (3+)	62.5	64.9	(58.3 - 70.8)	37.9	42.8	(36 - 49.5)	30.1	37.9	(30.7 - 45)	4.77	(3.40 - 6.69)	<0.001

Tabla 6c. Supervivencia Observada y Supervivencia Neta en pacientes con CR a 1, 3 y 5 años desde el diagnóstico.

	Años desde el diagnóstico									RER	IC 95%	Valor p	
	1 año			3 años			5 años						
	SO	SN	IC 95%	SO	SN	IC 95%	SO	SN	IC 95%				
<b>Total</b>	<b>79.8</b>	<b>82.3</b>	<b>(77.4 - 86.2)</b>	<b>63.1</b>	<b>69.1</b>	<b>(63.0 - 74.4)</b>	<b>53.1</b>	<b>63.5</b>	<b>(56.6 - 69.6)</b>	-		-	
Sexo	Masculino	79.4	82.2	(75.7 - 87.1)	60.7	66.5	(58.5 - 73.3)	51.4	59.9	(51.2 - 67.6)	1		-
	Femenino	80.4	82.5	(74.4 - 88.2)	66.7	73.2	(63.3 - 80.8)	55.8	69.0	(57.2 - 78.2)	0.94	(0.61 - 1.43)	0.768
Grupo de edad	<65	95.1	95.6	(89.6 - 98.2)	80.5	81.9	(73.4 - 87.9)	73.2	75.5	(66.3 - 82.5)	1		-
	65-74	76.7	78.0	(67.5 - 85.5)	65.6	69.2	(57.5 - 78.3)	54.4	60.1	(47.7 - 70.5)	1.91	(1.13 - 3.24)	0.015
	75+	68.3	73.2	(63.9 - 80.5)	46.0	57.7	(46.5 - 67.4)	34.5	55.0	(41.6 - 66.5)	2.85	(1.77 - 4.61)	<0.001
Estadio TNM 7ª Ed	I	91.2	93.8	(81.6 - 98)	82.4	90.6	(73.7 - 96.8)	75.0	87.7	(65.7 - 96)	1		-
	II	84.0	87.3	(75.4 - 93.7)	77.3	89.3	(71.8 - 96.2)	65.3	89.9	(61.2 - 97.7)	1.81	(0.54 - 6.07)	0.336
	III	91.9	94.1	(85.9 - 97.6)	73.0	78.2	(67.4 - 85.8)	63.1	70.9	(58.8 - 80)	2.51	(0.85 - 7.36)	0.095
	IV	53.1	54.2	(42.3 - 64.6)	23.5	24.2	(15.2 - 34.5)	12.3	12.9	(6.5 - 21.6)	19.18	(6.97 - 52.79)	<0.001
	Desconocido	64.7	71.2	(38.7 - 88.5)	47.1	48.8	(17.2 - 74.6)	41.2	42.8	(14.1 - 69.2)	4.03	(0.79 - 20.46)	0.092
T	T1	88.2	90.5	(71 - 97.1)	82.4	90.4	(63.1 - 97.8)	70.6	79.5	(49.7 - 92.8)	1		-
	T2	89.5	92.6	(72.5 - 98.2)	68.4	76.2	(54.3 - 88.6)	68.4	84.3	(53.8 - 95.4)	1.69	(0.34 - 8.34)	0.520
	T3	83.3	85.5	(79.2 - 90)	69.0	75.2	(67.3 - 81.5)	57.1	67.4	(58.4 - 74.9)	2.79	(0.72 - 10.81)	0.138
	T4	68.4	70.6	(56 - 81.1)	43.9	48.7	(33.5 - 62.3)	33.3	44.8	(27.9 - 60.3)	7.46	(1.89 - 29.45)	0.004
	Tx	45.0	49.3	(24.9 - 69.8)	15.0	15.3	(3 - 36.6)	10.0	10.2	(1.4 - 29.5)	22.54	(5.48 - 92.81)	<0.001
N	N0	84.2	87.2	(79.1 - 92.3)	74.4	84.2	(73.5 - 90.9)	64.7	84.0	(69.5 - 92)	1		-
	N1	89.9	91.8	(81.4 - 96.5)	69.6	74.1	(61.2 - 83.3)	63.3	70.1	(55.7 - 80.5)	1.27	(0.63 - 2.56)	0.508
	N2/N+	80.2	82.0	(72.1 - 88.7)	57.3	61.0	(49.3 - 70.8)	42.7	47.7	(36.1 - 58.5)	2.91	(1.64 - 5.16)	<0.001
	Nx	47.7	51.0	(34.4 - 65.4)	29.5	32.0	(16.8 - 48.3)	22.7	24.0	(10.7 - 40.1)	6.96	(3.71 - 13.06)	<0.001
Índice de Comorbilidad de Charlson	No comorbilidad (0-1)	86.7	89.2	(82.9 - 93.2)	76.6	83.8	(75.6 - 89.4)	66.5	80.0	(69.8 - 87.0)	1		-
	Baja Comorbilidad (2)	82.7	85.4	(70.7 - 93.1)	63.5	68.7	(50.8 - 81.2)	59.6	68.4	(48.7 - 81.8)	1.35	(0.63 - 2.86)	0.441
	Alta Comorbilidad (3+)	67.0	69.3	(59.2 - 77.3)	40.2	44.6	(34.2 - 54.5)	27.7	33.5	(23.6 - 43.8)	4.69	(2.98 - 7.38)	<0.001

## RESULTADOS

Tabla 7. Supervivencia Observada y Neta a 1, 3 y 5 años desde el diagnóstico de CCR ajustadas a la adherencia a Puntos Críticos del P.A.I.

		Años desde el diagnóstico									RER	valor - p
		1 año			3 años			5 años				
		SO	SN	IC 95%	SO	SN	IC 95%	SO	SN	IC 95%		
Personas con diagnóstico de CCR que antes de iniciar tratamiento son valoradas por la comisión de tumores específica	No	69,4	71,9	(60 - 80,8)	57,6	63,1	(49,7 - 73,9)	51,8	60,7	(45,9 - 72,6)	1	-
	Si	77,4	79,8	(76,9 - 82,4)	60,1	66,2	(62,6 - 69,5)	52,0	62,4	(58,3 - 66,1)	1,21	0,495
Personas a las que se le ha solicitado como pruebas de imágenes complementarias: colonoscopia, TC de tórax, abdomen y pelvis y Resonancia Magnética de Pelvis	No	66,3	68,8	(63,7 - 73,4)	49,8	55,9	(50,1 - 61,3)	43,3	54,6	(48,1 - 60,7)	1	-
	Si	83,3	85,6	(82,3 - 88,3)	66,2	72,1	(67,9 - 75,9)	57,3	67,0	(62,1 - 71,3)	0,58	<0.001
Personas diagnosticadas de CCR a las que se interviene quirúrgicamente en un tiempo inferior a 30 días posteriores al diagnóstico histológico	No	88,6	91,5	(86,6 - 94,6)	75,7	83,9	(77,2 - 88,8)	66,8	81,1	(73 - 87)	1	-
	Si	82,2	84,7	(80,6 - 87,9)	66,3	73,2	(67,9 - 77,7)	58,4	71,0	(64,9 - 76,2)	1,77	0,007
Personas diagnosticadas de CCR que inician neoadyuvancia (RT/ QT o QT) en un tiempo inferior a 30 días posteriores al diagnóstico histológico	No	89,3	90,8	(81,1 - 95,6)	75,0	79,2	(67,2 - 87,2)	61,9	67,3	(54 - 77,5)	1	-
	Si	92,9	93,8	(78,7 - 98,3)	69,0	71,8	(54,4 - 83,5)	59,5	62,9	(44,6 - 76,6)	1,28	0,490
Personas con diagnóstico de CCR que inician tratamiento adyuvante en un plazo inferior a 6 semanas posteriores al tratamiento quirúrgico	No	95,5	97,6	(90,6 - 99,4)	73,5	78,8	(70,1 - 85,3)	63,2	72,1	(62,2 - 79,8)	1	-
	Si	93,5	95,2	(87,4 - 98,2)	81,5	86,3	(76,1 - 92,3)	70,4	78,0	(66,3 - 86,1)	0,73	0,287
Al menos 12 ganglios linfáticos deben ser tomados y analizados para permitir la estadificación ganglionar apropiada.	No	83,4	86,0	(79,6 - 90,5)	68,8	76,1	(67,9 - 82,4)	60,8	74,4	(64,7 - 81,9)	1	-
	Si	88,4	91,0	(87,9 - 93,4)	72,1	79,5	(75,1 - 83,2)	62,1	74,8	(69,6 - 79,3)	1,00	0,995
Pacientes con diagnóstico de carcinoma de colon estadio III que realizan tratamiento QT	No	69,6	75,3	(59,3 - 85,7)	46,4	58,7	(39,7 - 73,5)	42,9	64,7	(40,2 - 81,3)	1	-
	Si	95,5	97,4	(88,6 - 99,4)	77,7	82,8	(72,6 - 89,4)	70,5	78,9	(67,2 - 86,8)	0,33	0,004
Pacientes con diagnóstico de carcinoma de recto estadio II y III que realizan tratamiento RT/ QT con intencionalidad neoadyuvante o adyuvante	No	80,5	84,2	(72,6 - 91,2)	67,1	78,3	(63,1 - 87,8)	56,1	78,6	(58,5 - 89,8)	1	-
	Si	95,3	97,1	(88,5 - 99,3)	81,3	86,6	(76,3 - 92,6)	71,0	79,2	(67,1 - 87,2)	0,65	0,257
Adherencia Global ( $\geq 75\%$ de indicadores)	No	72,2	74,8	(70,4 - 78,6)	54,9	61,0	(55,8 - 65,7)	47,3	57,6	(51,8 - 62,9)	1	-
	Yes	81,0	83,2	(79,4 - 86,3)	64,5	70,5	(65,8 - 74,7)	56,3	66,5	(61,2 - 71,3)	0,77	0,033

## **DISCUSIÓN**



## DISCUSIÓN

### 1. Características clínico – epidemiológicas.

Durante el año 2011 el CCR representó en la población de estudio (provincias de Granada y Gerona), el 14% de los casos oncológicos diagnosticados en hombres, excluyendo los cánceres de piel no melanoma, mientras que en la población femenina representó el 13%, correspondiendo ello con una tasa de incidencia estandarizada en hombres de 76,13 por 100.000 habitantes y de 49,66 por 1000.000 habitantes en mujeres. Estos resultados son algo más elevados que los publicados por REDECAN para el año 2012 en su informe “*Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa*” del año 2014; ya que en hombres la tasa de incidencia del CCR en España se estimó en 73,0 por 100.000 habitantes (los valores oscilaron entre 25,0 por 100.000 habitantes en Grecia y 86,7 por 100.000 habitantes en Hungría), y en mujeres se estimó en 39,9 por 100.000 habitantes (los valores oscilaron entre 17,2 por 100.000 habitantes en Grecia y 53,4 por 100.000 en Dinamarca); no obstante nuestros resultados están dentro de los valores de los países miembros de la Unión Europea.

En cuanto a la distribución por sexos, el 61% de los casos fueron varones y el 39% mujeres, porcentaje que se mantuvo en el análisis independiente por localización anatómica en los casos de CC y CR, dicho porcentaje difiere discretamente de los observados en otros registros de cáncer europeos, en los que el porcentaje de varones con diagnóstico de CCR es del 53% [78], así como también es algo más elevado que el observado en estudios epidemiológicos de ámbito nacional, en los cuales el porcentaje es del 55,72% [201], no obstante, los resultados constatan que la incidencia del CCR es mayor en la población masculina que en la femenina, al igual que en el resto de regiones españolas y europeas [201,202].

Los resultados obtenidos en relación a la distribución por grupos de edad, media y mediana de edad de presentación, no discrepan de los obtenidos en otros registros de cáncer europeos de países de nuestro entorno, como Francia o Italia [21,187,203].

En lo referente al diagnóstico, este fue confirmado histológicamente en el 96,2% de las ocasiones, resultado similar al publicado por Allemani et al., en cuyo trabajo describe que la confirmación histológica se llevó a cabo en el 96% - 98% de las veces en los registros de cáncer de EE.UU., y en el 85% - 99% en los registros de cáncer europeos [78].

La histología más frecuente fue el adenocarcinoma, representando el 92,8% de los casos, dato que es más elevado que el observado en otras publicaciones basadas tanto en

## DISCUSIÓN

registros de cáncer americanos, como europeos, en los que representa un 72%, y entre un 52% - 68% de las histologías, respectivamente [191].

En cuanto al grado de diferenciación tumoral, el más frecuente fue el grado II, que representó el 56,7% del total de los casos, cifra similar a la publicada en el estudio de Russo AG. et al., en el que dicho grado de diferenciación estuvo presente en el 52,82% de los casos de CC y en el 51,83% de los casos de CR [13].

En referencia a la distribución por estadios en el momento del diagnóstico, más de la mitad de los casos fueron estadios III (26,4%) y IV (25,1%), lo cual condiciona negativamente desde un inicio la supervivencia de estos pacientes, tal y como hemos reflejado previamente en las tablas 6a, 6b y 6c, distribución por estadios que concuerda con la observada en otros estudios, como el realizado por G. Gatta et al. [21], en el que se pone de manifiesto que el estadio de la enfermedad en el momento del diagnóstico es uno de los principales factores que influyen en la supervivencia [204,205]. Los estadios I y II representaron el 43,5% del total de casos, dato similar al publicado por Minicozzi et al. en su estudio sobre el análisis de las diferencias en el estadio y en el tratamiento del CCR en Italia y en Francia [202,209,210].

Según lo expuesto, desde el punto de vista clínico – epidemiológico, las características de los pacientes de nuestra población de estudio no difieren de las observadas en los países europeos de nuestro entorno.

## 2. Variabilidad en la adecuación de la atención del cáncer colorrectal a las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica y su repercusión en supervivencia.

Bajo este epígrafe se procede al análisis de los puntos 1.2 y 1.3 de la sección de resultados: “*Procedimientos diagnóstico*” y “*Opciones de tratamiento*”, así como a la discusión conjunta de los puntos 2 y 3: “*Adherencia a la recomendaciones de las GPC*”, y “*Supervivencia observada y supervivencia neta*”, todos ellos están vinculados de una manera u otra, y con la idea de hacer la exposición de este apartado lo más clara y coherente posible, hemos considerado conveniente realizarlo de la presente manera.

Comenzar resaltando la importancia de la adherencia a las recomendaciones de las GPC es tal, que el cumplimiento de, al menos, el 75% de los puntos críticos del PAI, supone un aumento de la supervivencia de entre un 60% y un 65%, respecto a quienes no los cumplen; para entender y comprender esta ganancia en supervivencia, a continuación, procedemos al desarrollo y análisis de cada uno de los Puntos Críticos del PAI.

### 2.1. Personas con diagnóstico de carcinoma colorrectal que antes de iniciar tratamiento son valoradas por la comisión de tumores específica.

Las GPC (PAI de CCR y OncoGuía de còlon i recte), recomiendan que, en la medida de lo posible, todos los pacientes con diagnóstico de CCR sean valorados por un comité multidisciplinar de expertos, que debe estar constituido por: Cirujanos Generales, Digestólogos, Oncólogos Médicos, Oncólogos Radioterápicos, Radiólogos y Patólogos, con el objetivo de plantear la mejor decisión posible. Son numerosas las publicaciones y revisiones que avalan este planteamiento, de entre las cuales tenemos que destacar los trabajos realizados por Pillay B. et al., o el llevado a cabo por MacDermid E. et al. [206–208], en este último la valoración de los pacientes por un comité multidisciplinar se correlacionó con una mejora significativa de la supervivencia y con un aumento del número de indicaciones de tratamiento sistémico adyuvante.

En nuestro estudio fueron valorados por el comité de tumores multidisciplinar el 91,9% de los pacientes, los cuales presentaron una supervivencia neta tanto al año, a los tres años, como a los cinco años de seguimiento, superior a los que no fueron valorados por dicha comisión, sin embargo esta diferencia no resultó ser significativa (ver tabla 6), este hecho puede ser explicado por el elevado número de pacientes comentados, un 91.9%,

## DISCUSIÓN

frente al 70,1% de algunas publicaciones como la realizada por Alastair Munro et al. [207], en la que las diferencias de supervivencia entre uno y otro grupo sí resultaron significativas.

### **2.2. Personas a las que se les solicita las pruebas de imágenes complementarias definidas en las GPC.**

El porcentaje de pacientes a los que se les solicitaron como pruebas complementarias: TC de tórax, abdomen y pelvis, RMN de pelvis y colonoscopia, como parte del estudio de extensión inicial fue del 62%, correlacionándose ello con una mejor supervivencia respecto a los casos en los que no se realizaron, siendo la diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,001$ ), y asociándose a un 42% menos de exceso de mortalidad por CCR (RER = 0,58) (ver tabla 7). Este resultado se explica por la información complementaria que aportan las diferentes pruebas de imágenes y de estudio local, que permiten llevar a cabo una mejor estadificación de la lesión primaria y a distancia, y consecuentemente hacer una mejor selección entre las diferentes opciones de tratamiento; hecho que queda reflejado en estudios que evalúan el papel de TC de tórax, abdomen y pelvis como parte del estudio de extensión (Kirke R. et al. [209]) o en los estudios que evalúan la importancia de la RMN de Pelvis (Moreno CC. et al.[210]) o de la colonoscopia (Meyenberger C. et al. [211]) en la estadificación local; repercutiendo ello en la supervivencia, tal y como se refleja en nuestros resultados [212–214].

### **2.3. Personas diagnosticadas de carcinoma colorrectal a las que se interviene quirúrgicamente en un tiempo inferior a 30 días posteriores al diagnóstico.**

El porcentaje de pacientes que se intervino quirúrgicamente en un tiempo inferior a 30 días posteriores al diagnóstico histológico fue del 61,5%, con una media de 35,6 días (IC 95%: 35,48 - 35,74) y una mediana de 26 días (RI: 1 - 50,5 días), respectivamente. En el análisis de supervivencia objetivamos que la SN, fue superior en el subgrupo de pacientes en los que la intervención se realizó en un plazo de tiempo superior al establecido como límite (ver tabla 7). Este hecho puede ser debido a la proximidad de los valores de la media y la mediana: 35,62 días y 26 días, respectivamente, a la fecha establecida como límite para la intervención. Por otra parte al igual que en nuestro estudio, múltiples autores (Amri R. et al., o Hangaard Hansen C. et al.) corroboran que un retraso controlado del tratamiento quirúrgico no tiene por qué tener impacto en la supervivencia [215,216]. En la revisión realizada por Hangaard Hansen et al., que incluyó 5 estudios observacionales con

13.514 pacientes se llegó a la conclusión de que no existe asociación entre el retraso del tratamiento y un impacto negativo en la supervivencia.

#### **2.4. Personas diagnosticadas de carcinoma colorrectal que inician neoadyuvancia en un tiempo inferior a 30 días posteriores al diagnóstico.**

El porcentaje de pacientes que iniciaron neoadyuvancia en un periodo de tiempo inferior a 30 días posteriores al diagnóstico histológico fue del 33,3%, siendo la media de 46,6 días (IC95%: 46,3 - 46,9 días) y la mediana de 43 días (RI: 34 – 58 días) (*ver anexo 3*), respectivamente, no evidenciándose diferencias significativas en supervivencias en función de este criterio (*ver tabla 7*), lo que pone de manifiesto, al igual que en el apartado anterior, que una demora controlada en el inicio del tratamiento neoadyuvante podría no tener impacto en la supervivencia.

No obstante, múltiples estudios han analizado la relación entre el retraso en el primer tratamiento y su impacto en el riesgo de muerte por CCR sin que se hayan alcanzado conclusiones definitivas, ya que mientras algunos estudios establecen una clara relación entre la supervivencia y la demora mayor a 30 días [217], otras publicaciones no han encontrado ninguna diferencia [218,219], y otras han establecido que no existen diferencias en supervivencia para un periodo de hasta 34 semanas [220].

#### **2.5. Personas con diagnóstico de carcinoma colorrectal que inician tratamiento adyuvante en un plazo inferior a 6 semanas tras el tratamiento quirúrgico.**

El porcentaje de pacientes que iniciaron tratamiento adyuvante en un plazo inferior a 6 semanas tras el tratamiento quirúrgico fue del 74,6%, presentando una supervivencia, tanto observada como neta, mayor a los 3 y a los 5 años que aquellos que no lo cumplieron, no obstante, dicha diferencia no resultó ser significativa (*ver tabla 7*).

Existen diferentes estudios y meta-análisis que en lugar de establecer 6 semanas como plazo para iniciar la adyuvancia tras la cirugía establecen 8 semanas, como por ejemplo se expone en los meta-análisis de Gaetan Des Guetz et al. [221], o de James J. Biagi, MD et al. [222], en los que se concluye refiriendo que los pacientes que inician la adyuvancia con posterioridad a esas 8 semanas presentan una supervivencia global y libre de enfermedad peor que aquellos que la inician antes de dicha fecha límite, siendo la diferencia estadísticamente significativa.

## DISCUSIÓN

Con el objetivo de poder comparar nuestros resultados con los de dichas publicaciones, realizamos nuevamente el análisis sustituyendo el plazo de 6 semanas por 8 semanas, y ajustándolo a los estadios II y III de CCR, ya que es en este subgrupo de pacientes donde se aplican la mayoría de las recomendaciones analizadas. El estadio I, por muy precoz, y el estadio IV, por muy tardío, podrían verse menos afectados por el cumplimiento o no de dichas recomendaciones.

Inesperadamente obtuvimos que la supervivencia de los pacientes que inician adyuvancia antes de las 8 semanas es peor que la de aquellos que la inician con posterioridad, no siendo la diferencia estadísticamente significativa (*ver anexo 1*). Una posible explicación a este resultado podría ser que los valores de la media y la mediana: 50,97 días (IC95%: 50,74 – 51,19) y 45 días (RI: 35 – 61 días) (*Ver anexo 4*) respectivamente, eran valores muy próximos al valor fijado como máximo para iniciar la adyuvancia tras la cirugía (inicialmente 6 semanas), por lo que era esperable que no existieran diferencias significativas.

### **2.6. Personas con diagnóstico de carcinoma colorrectal en los que se realiza una exéresis y análisis de, al menos, 12 ganglios linfáticos.**

La evidencia científica establece que el muestreo ganglionar debe ser, al menos, de 12 ganglios linfáticos para llevar a cabo una estadificación adecuada, considerándose un factor pronóstico independiente, y vinculante a la toma de decisiones en aquellos casos que se pueden beneficiar de QT adyuvante, sobre todo en los pacientes con cáncer de colon estadios II y III [223–227]. En nuestra población se cumple este criterio en un 74,6% de los casos (*ver tabla 5*), siendo la SN en este subgrupo de sujetos mayor que en la situación contraria (*ver tabla 7*), sin embargo esta diferencia no fue significativa como sí ocurre en los estudios publicados por Berberoglu U. et al [228], Akagi Y. et al [229] o Rosenberg R. et al [230]. Pensamos que estos resultados no significativos pudieron ser consecuencia de la inclusión de los estadios I y IV, motivo por el que, al igual que en el apartado 2.5, se repitió el análisis ajustándose a los estadios II y III, pero las diferencias favorables a la exéresis de 12 o más ganglios linfáticos continuaron sin ser significativas (*ver anexo 1*).

### **2.7. Pacientes con diagnóstico de cáncer de colon, estadio III, que realizan tratamiento quimioterápico.**

El porcentaje de pacientes con diagnóstico de CC estadio III que realizaron tratamiento QT fue del 66,7% (*ver tabla 5*), en los cuales la SN fue significativamente

superior tanto al año, a los tres años, como a los cinco años de seguimiento ( $p = 0,004$ ), respecto a los que no realizaron dicha terapia sistémica (*ver tabla 7*), asociándose a un 67% menos de exceso de mortalidad por CCR ( $RER = 0,33$  [IC95%: 0.16 – 0.70]).

El tratamiento QT ha demostrado mejorar tanto el control local, como la supervivencia libre de enfermedad (SLE) [231], como la supervivencia global (SG) [232], en este subgrupo de pacientes, motivo por el que debería ser una indicación estándar de tratamiento, sin embargo, en nuestro estudio sólo el 66,7% realizó adyuvancia; valor que, no obstante, es mayor que los publicados por otros registros de cáncer europeos y americanos, en los que la indicación de terapia sistémica adyuvante oscila entre el 38% - 53%, y el 47% - 64%, respectivamente [78].

### **2.8. Pacientes con diagnóstico de cáncer de recto, estadios II y III, que realizan tratamiento neoadyuvante o adyuvante.**

El porcentaje de pacientes con diagnóstico de CR estadios II y III que realizaron tratamiento RT/ QT con intencionalidad neoadyuvante o adyuvante fue del 56,6% (*ver tabla 5*), en los cuales tanto la SO como la SN fue superior a la de los pacientes que no lo realizaron (*ver tabla 7*), pero a diferencia de los resultados publicados por Peng LC et al. [233] o Roh MS. et al. [234], o en el metaanálisis de Fiorica F. et al [235] en los que se analiza la importancia del tratamiento RT/ QT en este subgrupo de pacientes, las diferencias no fueron significativas [236,237]. Similares resultados se obtuvieron cuando repetimos el análisis teniendo también en consideración la opción de tratamiento RT de manera exclusiva tanto con carácter neoadyuvante, como adyuvante (*ver anexo 1*). Resultado controvertido, si tenemos en cuenta la evidencia existente (tal y como se ha referenciado), sobre el impacto positivo que tiene el tratamiento RT (neoadyuvante o adyuvante), en la supervivencia, conclusiones que se repiten en el estudio poblacional publicado en febrero de 2020 por Fenf Zhao et al [238]. No obstante, a pesar del beneficio incuestionable de la RT en el control local, hay estudios (Xiang Hu et al.) que concluyen que aunque el tratamiento RT mejora los resultados en supervivencia hay determinados subgrupos de pacientes en los que no se obtiene este resultado de manera significativa [239,240].

### **2.9. Mortalidad perioperatoria.**

El porcentaje de pacientes que murieron en los primeros 30 días después de la cirugía fue del 5,8% (*ver tabla 5*), resultado similar al obtenido en un estudio descriptivo sobre mortalidad postoperatoria en pacientes con diagnóstico de CCR realizado en los

## DISCUSIÓN

Países Bajos [241], no obstante, nuestros datos se sitúan por encima de la media publicada por la Asociación Española de Cirujanos, que es del 1,8% [242], pero debemos tener presente que este porcentaje no es fruto de un estudio poblacional, y que no fue sometido a una auditoría externa. Sin embargo, en previsión de que nuestros resultados pudieran estar condicionado negativamente por los casos sometidos a cirugía urgente, que representaron el 20% de las intervenciones, estos fueron excluidos del análisis, obteniéndose un porcentaje de mortalidad perioperatoria del 2.9% (3.3% para CC y 2.3% para CR), un valor más aproximado que el anterior a los resultados publicados por otros registros estadounidenses y europeos, en los que la mortalidad perioperatoria oscila entre el 2% y el 6% [78].

De entre los factores que tienen influencia en la mortalidad perioperatoria, hay que destacar la edad y la presencia de comorbilidades clínicas. En el estudio publicado por Chin-Chia et al. [243], se concluyó que los pacientes de mayor edad y con un mayor índice de comorbilidad de Charlson tenían un riesgo un 106% mayor de muerte, independientemente del sexo, nivel socioeconómico, región demográfica o modalidad de tratamiento (neoadyuvante o adyuvante). En nuestro caso, la mortalidad perioperatoria estuvo condicionada negativamente por la edad, las comorbilidades clínicas, y por la modalidad de tratamiento, siendo mayor en los pacientes que realizaron neoadyuvancia (*Ver anexo 3*).

### 3. Limitaciones y fortalezas del estudio.

#### 3.1. Limitaciones del estudio.

Se pueden identificar diferentes limitaciones en nuestro estudio:

- **Diseño del estudio.**

Se trata de un estudio de cohortes retrospectivo, lo que supone una limitación por la posible existencia de datos faltantes o incompletos, pudiendo ello implicar cierta dificultad para validar adecuadamente la información, no obstante, se ha de resaltar que tanto en el RCGr como en el RCGe los datos se han recogido *ad hoc*.

- **Análisis con un número reducido de casos.**

Determinados análisis se han realizado en subgrupos con un bajo número de casos, lo cual conduce a la pérdida de poder estadístico, con la consecuente precaución a la hora de interpretar los resultados.

- **Tiempo transcurrido entre la recogida de datos y su publicación.**

Entre el período de recogida de datos, año 2011, hasta la fecha actual han aparecido e implantado nuevas técnicas diagnósticas, nuevas técnicas moleculares, nuevos tratamientos y tecnologías que han quedado recogidas en el nuevo P.A.I. de Cáncer Colorrectal.

#### 3.2. Fortalezas del estudio.

Se trata de un estudio de base poblacional en el marco de un proyecto europeo. Desde el punto de vista metodológico, frente a los estudios basados en encuestas profesionales, nos parece de especial interés haber realizado el nuestro mediante la extracción directa de información de las historias clínicas de los pacientes. Dado que las encuestas a profesionales, aun siendo útiles para describir la práctica, están sujetas al inconveniente de la respuesta sesgada, que siempre conlleva una diferencia con la práctica real.

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio poblacional de alta resolución que examina en detalle la adherencia a las recomendaciones de las guías de práctica clínica sobre CCR en España.

## DISCUSIÓN

Cabe destacar, igualmente, que nuestro estudio está realizado con un número elevado de pacientes y que, por tanto, los resultados obtenidos tendrán una mayor validez que los realizados para tamaños muestrales más pequeños.

También hay que resaltar que Granada y Gerona fueron seleccionados entre los siete registros españoles de cáncer que participan en los estudios europeos de alta resolución para representar el sur (Granada) y el norte (Gerona) de España, dado que tienen tamaños poblacionales similares, contribuyendo así en un número similar de casos de CCR al análisis.

No obstante, en el presente trabajo no hay datos ni análisis comparativos de resultados entre provincias: Granadas *versus* Gerona, o de regiones españolas: diferencias entre norte *versus* sur de España, dado que no estaba contemplado entre los objetivos establecidos, pero debería abordarse en futuras investigaciones porque se han observado diferencias regionales en la supervivencia de otros tipos de cáncer, como en el caso del cáncer de pulmón [244]. Además, existe una variabilidad importante en las indicaciones de los tratamientos administrados tanto dentro, como entre países, como ocurre por ejemplo en el caso de la radioterapia [245–247].

## **CONCLUSIONES**



**CONCLUSIONES**

- 1) *“La adecuación, en la atención del cáncer colorrectal, a las recomendaciones de las guías de práctica clínica tiene un impacto positivo en la supervivencia.”* El cumplimiento de, al menos, el 75% de las recomendaciones de las GPC supone un aumento de la supervivencia de entre un 60% y un 65%, respecto a quienes no las cumplen.
- 2) La tasa de incidencia de CCR, tanto en hombres como en mujeres, es similar a la observada en los países miembros de la Unión Europea.
- 3) El cáncer de colon supuso dos tercios del total de los casos, proporción semejante a la de otros estudios poblacionales.
- 4) Mas de la mitad de los pacientes se diagnosticaron en estadio avanzado: III y IV, lo que condicionó negativamente la supervivencia.
- 5) La adherencia a las recomendaciones de las GPC respecto a la realización de estudios complementarios fue alta (62% de los casos). Este subgrupo de pacientes tuvo una supervivencia significativamente más alta que aquellos que no cumplieron con la recomendación.
- 6) El 84% de los pacientes fueron intervenidos con intención radical. Un retraso en la cirugía superior a 30 días no tuvo impacto negativo en la supervivencia.
- 7) La técnica quirúrgica, medida por el número de ganglios extirpados superior a 12, fue correcta en el 74,6%, sin embargo, este indicador de calidad no tuvo impacto en la supervivencia.
- 8) En relación al tratamiento sistémico, la administración de quimioterapia adyuvante en pacientes con cáncer de colon en estadio III, mostro una mejoría significativa de la supervivencia para este subgrupo.

## CONCLUSIONES

9) A pesar de la sólida evidencia sobre el papel de la radioterapia en el cáncer de recto, en nuestro estudio la RT adyuvante o neoadyuvante no mostro beneficio en términos de supervivencia.

10) Las recomendaciones de las GPC cuyo cumplimiento o adherencia mostraron diferencias significativas en supervivencia fueron:

- La solicitud de las pruebas complementarias que recomiendan las GPC: TC de tórax, abdomen y pelvis, RMN de pelvis y colonoscopia.
- La indicación de quimioterapia adyuvante en los pacientes con diagnóstico de CC estadio III.

## **ABREVIATURAS**



**5-FU:** 5- Fluoracilo.

**AATRM:** Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médica.

**AETSA:** Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía.

**AICR:** American Institute for Cancer Research

**AJCC:** American Joint Committee on Cancer.

**APVP:** Años Potenciales de Vida Perdidos.

**CAP:** Colegio Americano de Patólogos.

**CC:** Cáncer de Colon.

**CCHNP:** Cáncer Colorrectal Hereditario No Polipósico.

**CCR:** Carcinoma Colorrectal.

**CEA:** Antígeno Carcino Embrionario.

**CIBERESP:** Centro de Investigación Biomédica En Red de Epidemiología y Salud Pública.

**CIE5:** Cancer Incidence in Five Continents.

**CIEO-3:** 3ª Edición de la Clasificación Internacional de Enfermedades Oncológicas.

**CR:** Cáncer de Recto.

**EASP:** Escuela Andaluza de Salud Pública.

**ECO:** European Cancer Observatory.

**EMT:** Escisión Mesorrectal Total.

**ENCR:** European Network of Cancer Registries.

**EUS:** Ecografía Endoscópica.

**FMR:** Fascia Meso Rectal.

**GPC:** Guía de Práctica Clínica.

**IACR:** International Association of Cancer Registries.

**IARC:** International Agency for Research on Cancer.

**IC 95%:** Intervalos de Confianza del 95%.

**IDESCAT:** Instituto de Estadística de Cataluña.

**IMS:** Inestabilidad de Microsatélites.

**INE:** Instituto Nacional de Estadística.

**IPN:** Invasión Peri Neural.

**IVEM:** Invasión Vascular Extra Mural.

## **ABREVIATURAS**

**LV:** Leucovorin.

**MRC:** Margen de Resección Circunferencial.

**MTE:** Microcirugía Transanal Endoscópica.

**OMS:** Organización Mundial de la Salud.

**PAF:** Poliposis Adenomatosa Familiar.

**PAFA:** Poliposis Adenomatosa Familiar Atenuada.

**PAI:** Proceso Asistencial Integrado.

**PAM:** Poliposis Adenomatosa Familiar asociada al gen MYH.

**PDO:** Plan Director de Oncología.

**PET:** Tomografía por Emisión de Positrones.

**QT:** Quimioterapia.

**RCGe:** Registro de Cáncer de Gerona.

**RCGr:** Registro de Cáncer de Granada.

**RCP:** Registro de Cáncer Poblacional.

**REDECAN:** Red Española de Registros de Cáncer.

**RETI-SEHOP:** Registro Español de Tumores Infantiles.

**RI:** Rango Intercuatílico.

**RMN:** Resonancia Magnética Nuclear.

**RT:** Radioterapia.

**SG:** Supervivencia Global.

**SIGN:** Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

**SLE:** Supervivencia Libre de Enfermedad.

**SN:** Supervivencia Neta.

**SO:** Supervivencia Observada.

**SR:** Supervivencia Relativa.

**TaTME:** Escisión Mesorrectal Total Transanal.

**TC:** Tomografía Computarizada.

**TSOH:** Test de Sangre Oculta en Heces.

**UERCg:** Unidad de Epidemiología y Registro de Cáncer de Gerona

**UFO:** Unidad Funcional de Oncología.

**UGC:** Unidades de Gestión Clínica.

**UICC:** Unión Internacional Contra el Cáncer.

**WCRF:** World Cancer Research Fund.



## **ANEXOS**



**ANEXOS**

- **Anexo 1: Supervivencia observada y supervivencia neta a 1, 3 y 5 años desde el diagnóstico de CCR, ajustada a los estadios II y III.**
- **Anexo 2: Tiempo desde el diagnóstico hasta cirugía, como primer tratamiento.**
- **Anexo 3: Tiempo hasta neoadyuvancia (RT/QT o QT) desde el diagnóstico.**
- **Anexo 4: Tiempo hasta tratamiento adyuvante desde cirugía.**
- **Anexo 5: Mortalidad perioperatoria.**
- **Anexo 6: Supervivencia observada y supervivencia neta a 1, 3 y 5 años desde el diagnóstico de CCR (Estadios I a IV).**
- **Anexo 7: Artículo Publicado.**
- **Anexo 8: Certificado acreditativo del artículo publicado.**



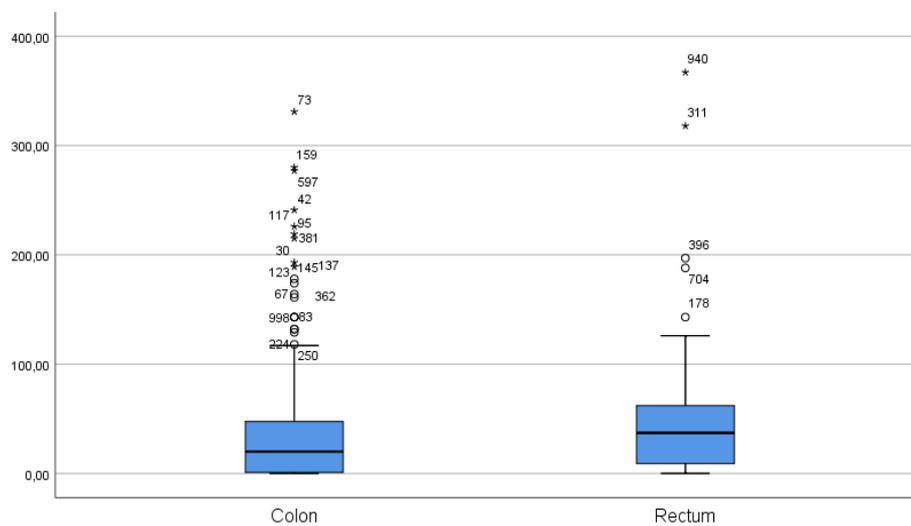
**Anexo 1: supervivencia observada y supervivencia neta a 1, 3 y 5 años desde el diagnóstico de CCR, ajustada a los estadios II y III.**

		Años desde el diagnóstico									RER		valor -p
		1 año			3 años			5 años					
		OS	NS	95% CI	OS	NS	95% CI	OS	NS	95% CI			
Personas con diagnóstico de CCR que antes de iniciar tratamiento son valoradas por la comisión de tumores específica	No	75.0	78.1	(58.8 - 89.1)	61.1	69.0	(46.5 - 83.6)	55.6	70.4	(43.5 - 86.2)	0.73	(0.27 – 1.96)	0.536
	Sí	87.1	90.0	(86.6 - 92.7)	72.9	81.3	(76.5 - 85.2)	64.8	79.9	(74 - 84.6)			
Personas a las que se le ha solicitado como pruebas de imágenes complementarias: colonoscopia, TC de tórax, abdomen y pelvis y Resonancia Magnética de Pelvis	No	77.0	80.3	(72.9 - 85.8)	63.4	73.3	(64.2 - 80.5)	56.3	76.6	(65.1 - 84.8)	0.54	(0.34 – 0.87)	0.011
	Sí	90.7	93.5	(89.6 - 95.9)	76.3	83.8	(78.2 - 88.1)	68.0	80.4	(73.7 - 85.6)			
Personas diagnosticadas de CCR a las que se interviene quirúrgicamente en un tiempo inferior a 30 días posteriores al diagnóstico histológico	No	89.2	92.6	(85.7 - 96.2)	78.9	88.7	(78.8 - 94.2)	71.7	89.9	(76.4 - 95.9)	2.30	(0.99 – 5.32)	0.053
	Sí	85.9	89.0	(83.9 - 92.6)	70.4	79.2	(72.3 - 84.6)	63.5	80.5	(71.8 - 86.7)			
Personas diagnosticadas de CCR que inician neoadyuvancia (RT/ QT o QT o RT) en un tiempo inferior a 30 días posteriores al diagnóstico histológico	No	94.0	96.1	(83.5 - 99.1)	77.6	83.3	(69 - 91.4)	67.2	75.3	(59 - 85.9)	1.28	(0.45 – 3.62)	0.646
	Sí	92.3	93.9	(69.2 - 98.9)	73.1	77.8	(53 - 90.6)	61.5	66.0	(40 - 82.9)			
Personas con diagnóstico de CCR que inician tratamiento adyuvante en un plazo inferior a 8 semanas posteriores al tratamiento quirúrgico	No	97.3	99.8	(0 - 100)	82.2	89.4	(74.4 - 95.9)	74.0	86.8	(68.7 - 94.8)	0.87	(0.35 – 2.18)	0.763
	Sí	97.6	99.5	(29.2 - 100)	81.9	86.9	(77.6 - 92.5)	75.6	83.8	(72.8 - 90.6)			
Al menos 12 ganglios linfáticos deben ser tomados y analizados para permitir la estadificación ganglionar apropiada.	No	86.8	90.0	(81.2 - 94.8)	70.2	79.4	(67.6 - 87.2)	64.0	82.8	(67.1 - 91.5)	0.89	(0.47 – 1.67)	0.713
	Sí	89.4	92.4	(88.6 - 95)	75.9	84.4	(78.9 - 88.5)	67.7	82.9	(76.2 - 87.8)			
Pacientes con diagnóstico de carcinoma de colon estadio III que realizan tratamiento QT	No	68.0	74.3	(56.9 - 85.4)	42.0	55.4	(35.4 - 71.5)	38.0	62.0	(35.5 - 80.2)	0.33	(0.16 – 0.70)	0.004
	Sí	95.6	97.5	(88.7 - 99.5)	77.9	83.0	(72.9 - 89.6)	70.8	79.3	(67.6 - 87.1)			
Pacientes con diagnóstico de carcinoma de recto estadio II y III que realizan tratamiento RT/ QT o RT con intencionalidad neoadyuvante o adyuvante	No	79.0	82.7	(68.7 - 90.8)	69.4	81.2	(62.5 - 91.1)	58.1	84.0	(56.1 - 94.9)	0.92	(0.40 – 2.14)	0.848
	Sí	93.5	95.7	(88.2 - 98.5)	77.4	83.4	(73.5 - 89.9)	66.9	75.8	(64.3 - 84.1)			
Adherencia Global ( $\geq 75\%$ de indicadores)	No	80.6	84.0	(77.8 - 88.6)	64.7	73.8	(65.8 - 80.2)	56.5	74.0	(64.3 - 81.4)	0.41	(0.25 – 0.67)	<0.001
	Sí	90.2	92.8	(88.6 - 95.5)	77.3	85.1	(79.1 - 89.4)	69.6	82.9	(75.6 - 88.1)			



## Anexo 2: Tiempo desde el diagnóstico hasta cirugía, como primer tratamiento.

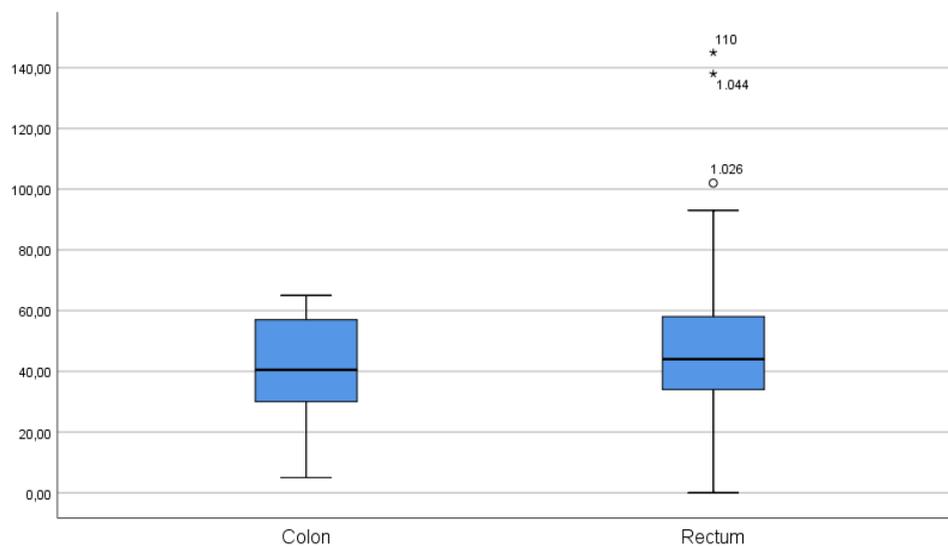
	Sublocalización		
	Total	Colon	Recto
N válidos	728	571	157
Media	35,62	33,15	44,62
Mediana	26,00	20,00	37,00
Moda	0,00	0,00	0,00
Desviación estándar	44,38	42,49	49,78
Mínimo	0,00	0,00	0,00
Percentil 05	0,00	0,00	0,00
Percentil 25	1,00	1,00	9,00
Percentil 75	50,50	48,00	62,00
Percentil 95	104,00	102,00	119,00
Máximo	367,00	331,00	367,00





## Anexo 3: Tiempo hasta neoadyuvancia (RT/QT o QT) desde el diagnóstico.

	Sublocalización		
	Total	Colon	Recto
N válidos	126	14	112
Media	46,59	39,36	47,49
Mediana	43,00	40,50	44,00
Moda	41,00	5,00 <sup>a</sup>	34,00 <sup>a</sup>
Desviación estándar	21,97	17,64	22,36
Mínimo	0,00	5,00	0,00
Percentil 05	17,00	5,00	19,00
Percentil 25	34,00	30,00	34,00
Percentil 75	58,00	57,00	58,00
Percentil 95	81,00	65,00	82,00
Máximo	145,00	65,00	145,00

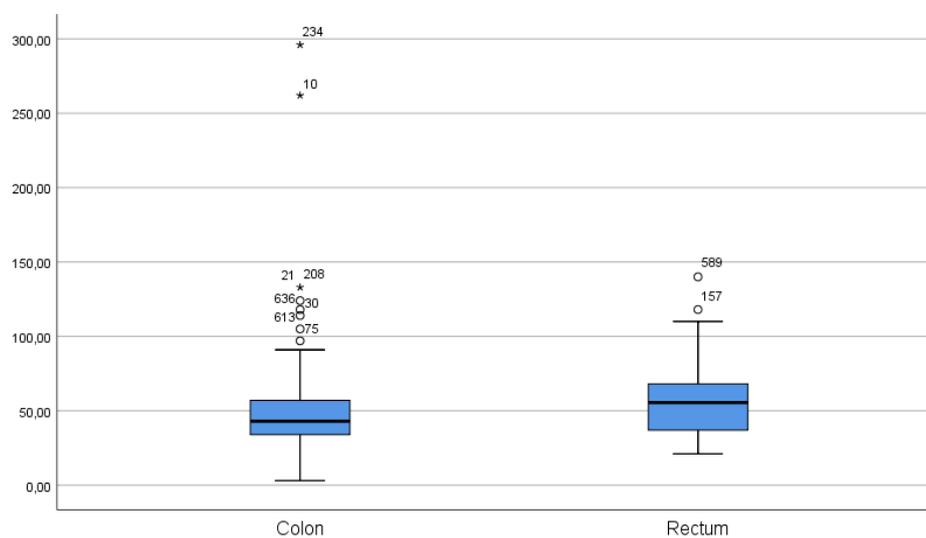




## Anexo 4: Tiempo hasta tratamiento adyuvante desde cirugía.

	Sublocalización		
	Total	Colon	Recto
N válidos	263	202	61
Media	50,97	49,10	58,48
Mediana	45,00	43,00	55,50
Moda	61,00	34,00 <sup>a</sup>	37,00 <sup>a</sup>
Desviación estándar	30,00	30,57	26,55
Mínimo	3,00	3,00	21,00
Percentil 05	22,00	22,00	26,00
Percentil 25	35,00	34,00	37,00
Percentil 75	61,00	57,00	68,00
Percentil 95	97,00	85,00	110,00
Máximo	296,00	296,00	140,00

a. Existen múltiples modos. Se muestra el valor más pequeño





## Anexo 5: mortalidad perioperatoria.

		Mortalidad perioperatoria	
		n (%)	Valor -p
Género	Masculino	33 (6.21)	0.658
	Femenino	18 (5.28)	
Grupo de Edad	< 65	4 (1.29)	<.001
	65 - 74	12 (4.96)	
	> 75	35 (10.97)	
Índice de Comorbilidad Charlson	No comorbilidad (0-1)	14 (2.98)	<.001
	Baja comorbilidad (2)	11 (7.75)	
	Alta comorbilidad (3+)	26 (10.00)	
Fumador	Sí, actualmente	6 (5.31)	0.534
	Sí, previamente	16 (6.35)	
	No, nunca	18 (4.44)	
Modalidad de tratamiento	Sin tratamiento	45 (9.43)	<.001
	Adyuvante	0 (0.00)	
	Neoadyuvante	6 (4.55)	



**Anexo 6: Supervivencia observada y supervivencia neta a 1, 3 y 5 años desde el diagnóstico de CCR (Estadios I a IV).**

		Años desde el diagnóstico									RER	IC 95%	Valor -p
		1 año			3 años			5 años					
		OS	NS	95% CI	OS	NS	95% CI	OS	NS	95% CI			
Personas con diagnóstico de CCR que antes de iniciar tratamiento son valoradas por la comisión de tumores específica	No	69.4	71.9	(60 - 80.8)	57.6	63.1	(49.7 - 73.9)	51.8	60.7	(45.9 - 72.6)	1		-
	Sí	77.4	79.8	(76.9 - 82.4)	60.1	66.2	(62.6 - 69.5)	52.0	62.4	(58.3 - 66.1)	1.21	(0.70 – 2.08)	0.495
Personas a las que se le ha solicitado como pruebas de imágenes complementarias: colonoscopia, TC de tórax, abdomen y pelvis y Resonancia Magnética	No	66.3	68.8	(63.7 - 73.4)	49.8	55.9	(50.1 - 61.3)	43.3	54.6	(48.1 - 60.7)	1		-
	Sí	83.3	85.6	(82.3 - 88.3)	66.2	72.1	(67.9 - 75.9)	57.3	67.0	(62.1 - 71.3)	0.58	(0.46 – 0.73)	<0.001
Personas diagnosticadas de CCR a las que se interviene quirúrgicamente en un tiempo inferior a 30 días posteriores al diagnóstico histológico	No	88.6	91.5	(86.6 - 94.6)	75.7	83.9	(77.2 - 88.8)	66.8	81.1	(73 - 87)	1		-
	Sí	82.2	84.7	(80.6 - 87.9)	66.3	73.2	(67.9 - 77.7)	58.4	71.0	(64.9 - 76.2)	1.77	(1.17 – 2.66)	0.007
Personas diagnosticadas de CCR que inician neoadyuvancia (RT/ QT o QT o RT) en un tiempo inferior a 30 días posteriores al diagnóstico	No	90.5	92.4	(83.4 - 96.6)	74.7	79.8	(68.4 - 87.5)	61.1	67.7	(54.9 - 77.6)	1		-
	Sí	90.2	91.5	(78.1 - 96.8)	68.6	72.4	(56.4 - 83.3)	58.8	63.2	(46.2 - 76.2)	1.27	(0.65 – 2.50)	0.479
Personas con diagnóstico de CCR que inician tratamiento adyuvante en un plazo inferior a 8 semanas posteriores al tratamiento quirúrgico	No	96.8	99.3	(41 - 100)	76.8	83.2	(71.3 - 90.5)	66.3	77.3	(63.7 - 86.3)	1		-
	Sí	93.5	95.1	(89.5 - 97.8)	76.8	81.1	(73.2 - 87)	66.1	73.0	(63.9 - 80.1)	1.10	(0.61 – 1.98)	0.749
Al menos 12 ganglios linfáticos deben ser tomados y analizados para permitir la estadificación ganglionar apropiada.	No	83.4	86.0	(79.6 - 90.5)	68.8	76.1	(67.9 - 82.4)	60.8	74.4	(64.7 - 81.9)	1		-
	Sí	88.4	91.0	(87.9 - 93.4)	72.1	79.5	(75.1 - 83.2)	62.1	74.8	(69.6 - 79.3)	1.00	(0.68 – 1.47)	0.995
Pacientes con diagnóstico de carcinoma de colon estadio III que realizan tratamiento QT	No	69.6	75.3	(59.3 - 85.7)	46.4	58.7	(39.7 - 73.5)	42.9	64.7	(40.2 - 81.3)	1		-
	Sí	95.5	97.4	(88.6 - 99.4)	77.7	82.8	(72.6 - 89.4)	70.5	78.9	(67.2 - 86.8)	0.33	(0.16 – 0.70)	0.004
Pacientes con diagnóstico de carcinoma de recto estadio II y III que realizan tratamiento RT/ QT o RT con intencionalidad neoadyuvante o adyuvante	No	79.0	82.7	(68.7 - 90.8)	69.4	81.2	(62.5 - 91.1)	58.1	84.0	(56.1 - 94.9)	1		-
	Sí	93.5	95.7	(88.2 - 98.5)	77.4	83.4	(73.5 - 89.9)	66.9	75.8	(64.3 - 84.1)	0.92	(0.40 – 2.14)	0.848
Adherencia Global (≥75% de indicadores)	No	71.1	73.8	(69.2 - 77.7)	54.1	60.2	(54.9 - 65.2)	47.0	57.7	(51.7 - 63.2)	1		-
	Sí	81.4	83.5	(79.9 - 86.5)	64.7	70.6	(66 - 74.6)	56.0	65.9	(60.8 - 70.6)	0.35	(0.28 – 0.45)	<0.001



## Anexo 7: Artículo Publicado.

**Citación:** Carrasco-Peña F, Bayo-Lozano E, Rodríguez-Barranco M, Petrova D, Marcos-Gragera R, Carmona-Garcia MC, Borrás JM, Sánchez MJ. *Adherence to Clinical Practice Guidelines and Colorectal Cancer Survival: A Retrospective High-Resolution Population-Based Study in Spain.* Int J Environ Res Public Health. 2020 Sep 14;17(18):6697. doi: 10.3390/ijerph17186697. PMID: 32938004; PMCID: PMC7558406.



International Journal of  
*Environmental Research  
and Public Health*



Article

## Adherence to Clinical Practice Guidelines and Colorectal Cancer Survival: A Retrospective High-Resolution Population-Based Study in Spain

Francisco Carrasco-Peña<sup>1</sup>, Eloisa Bayo-Lozano<sup>1</sup>, Miguel Rodríguez-Barranco<sup>2,3,4</sup> , Dafina Petrova<sup>2,3,4,\*</sup> , Rafael Marcos-Gragera<sup>4,5,6,7</sup> , Maria Carmen Carmona-Garcia<sup>7,8</sup> , Josep Maria Borrás<sup>9,10</sup> and Maria-José Sánchez<sup>2,3,4,11</sup> 

- <sup>1</sup> Radiation Oncology Department, University Hospital Virgen Macarena, 41009 Sevilla, Spain; francisco\_cp84@hotmail.com (F.C.-P.); eloisabayo@gmail.com (E.B.-L.)
- <sup>2</sup> Escuela Andaluza de Salud Pública, 18011 Granada, Spain; miguel.rodriguez.barranco.easp@juntadeandalucia.es (M.R.-B.); mariajose.sanchez.easp@juntadeandalucia.es (M.-J.S.)
- <sup>3</sup> Instituto de Investigación Biosanitaria ibs.GRANADA, 18012 Granada, Spain
- <sup>4</sup> CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), 28029 Madrid, Spain; rafael.marcos@udg.edu
- <sup>5</sup> Medical Sciences Department, Faculty of Medicine, University of Girona (UdG), 17071 Girona, Spain
- <sup>6</sup> Epidemiology Unit and Girona Cancer Registry, Oncology Coordination Plan, Catalan Institute of Oncology, Department of Health, Government of Catalonia, 17007 Girona, Spain
- <sup>7</sup> Descriptive Epidemiology, Genetics and Cancer Prevention Group, Girona Biomedical Research Institute—IDIBGI, Salt, 17190 Girona, Spain; mcarmonagarcia22@gmail.com
- <sup>8</sup> Medical Oncology Department, Catalan Institute of Oncology, University Hospital Dr Josep Trueta, 17007 Girona, Spain
- <sup>9</sup> Department of Clinical Sciences, IDIBELL, University of Barcelona, Hospitalet, 08908 Barcelona, Spain; jmborras@idibell.cat
- <sup>10</sup> Department of Health, Catalan Cancer Strategy, Hospitalet, 08908 Barcelona, Spain
- <sup>11</sup> Department of Preventive Medicine and Public Health, University of Granada, 18010 Granada, Spain
- \* Correspondence: dafina.petrova.easp@juntadeandalucia.es

Received: 21 July 2020; Accepted: 9 September 2020; Published: 14 September 2020





## Anexo 8: Certificado acreditativo del artículo publicado.



International Journal of  
***Environmental Research  
and Public Health***





an Open Access Journal by MDPI

## CERTIFICATE OF PUBLICATION

Certificate of publication for the article titled:  
AdherencetoClinicalPracticeGuidelinesandColorectalCancerSurvival:A Retrospective  
High-Resolution Population-Based Study in Spain

Authored by:  
Francisco Carrasco-Peña; Eloisa Bayo-Lozano; Miguel Rodríguez-Barranco; Dafina  
Petrova; Rafael Marcos-Gragera; Maria Carmen Carmona-Garcia;  
Josep Maria Borrás; Maria-José Sánchez

Published in:  
*Int. J. Environ. Res. Public Health* 2020, Volume 17, Issue 18, 6697



Academic Open Access Publishing  
since 1996

Basel, September 2020



## **BIBLIOGRAFÍA**



1. Salud C De. Vigilancia del cáncer en Andalucía Evaluación de Resultados [Internet]. Consejería. Sevilla; 2006. 64 p. Available from: [https://juntadeandalucia.es/export/drupaljda/salud\\_5af95879764d0\\_vigilancia\\_cancer.pdf](https://juntadeandalucia.es/export/drupaljda/salud_5af95879764d0_vigilancia_cancer.pdf)
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 Feb 4;caac.21660. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/caac.21660>
3. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer* [Internet]. 2018 Nov;103:356–87. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.005>
4. ECIS - Sistema Europeo de Información sobre el Cáncer.
5. estimaciones-incidencia2021 @ redcan.org [Internet]. Available from: <https://redcan.org/redcan.org/es/estimaciones-incidencia2021.html?id=196&title=estimaciones-de-la-incidencia-del-cáncer-en-España-2021>
6. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2020. [Internet]. Available from: <https://seom.org/dmccancer/cifras-del-cancer/>
7. De Angelis R, Sant M, Coleman MP, Francisci S, Baili P, Pierannunzio D, et al. Cancer survival in Europe 1999–2007 by country and age: results of EUROCORE-5—a population-based study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2014 Jan;15(1):23–34. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-2045\(13\)70546-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-2045(13)70546-1)
8. Chirlaque MD, Salmerón D, Galceran J, Ameijide A, Mateos A, Torrella A, et al. Cancer survival in adult patients in Spain. Results from nine population-based cancer registries. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2018 Feb 17;20(2):201–11. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12094-017-1710-6>
9. Estimaciones de la incidencia del cáncer en España, 2021. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), 2021.
10. Center MM, Jemal A, Ward E. International Trends in Colorectal Cancer Incidence Rates. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2009 Jun 1;18(6):1688–94. Available from: <http://cebp.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1055-9965.EPI-09-0090>
11. Doubeni CA, Laiyemo AO, Major JM, Schootman M, Lian M, Park Y, et al. Socioeconomic status and the risk of colorectal cancer. *Cancer* [Internet]. 2012 Jul 15;118(14):3636–44. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.26677>
12. Brenner DR, Heer E, Sutherland RL,

## BIBLIOGRAFÍA

- Ruan Y, Tinmouth J, Heitman SJ, et al. National Trends in Colorectal Cancer Incidence Among Older and Younger Adults in Canada. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2019 Jul 31;2(7):e198090. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2740066>
13. Russo A., Andreano A, Sartore-Bianchi A, Mauri G, Decarli A, Siena S. Increased incidence of colon cancer among individuals younger than 50 years: A 17 years analysis from the cancer registry of the municipality of Milan, Italy. *Cancer Epidemiol* [Internet]. 2019 Jun;60(December 2018):134–40. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.canep.2019.03.015>
14. Tawadros PS, Paquette IM, Hanly AM, Mellgren AF, Rothenberger DA, Madoff RD. Adenocarcinoma of the Rectum in Patients Under Age 40 Is Increasing. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2015 May;58(5):474–8. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0003453-201505000-00002>
15. Nguyen LH, Liu P-H, Zheng X, Keum N, Zong X, Li X, et al. Sedentary Behaviors, TV Viewing Time, and Risk of Young-Onset Colorectal Cancer. *JNCI Cancer Spectr* [Internet]. 2018 Oct 1;2(4):1–8. Available from: <https://academic.oup.com/jncics/article/doi/10.1093/jncics/pky073/5301781>
16. Center MM, Jemal A, Smith RA, Ward E. Worldwide variations in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2010;53(7):1099.
17. López-Abente G, Ardanaz E, Torrella-Ramos A, Mateos A, Delgado-Sanz C, Chirlaque MD, et al. Changes in colorectal cancer incidence and mortality trends in Spain. *Ann Oncol*. 2010;21(SUPPL.3).
18. REDECAN. Supervivencia de cáncer en España, 2002-2013. 2020.
19. Coleman MP, Quaresma M, Berrino F, Lutz J-M, De Angelis R, Capocaccia R, et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). *Lancet Oncol* [Internet]. 2008 Aug;9(8):730–56. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1470204508701797>
20. Allemani C, Weir HK, Carreira H et al. Global Surveillance of Cancer Survival 1995-2009: Analysis of Individual Data for 25,676,887 Patients From 279 Population-Based Registries in 67 Countries (CONCORD-2). *Lancet*. 2015;385 (9972):977–1010.
21. Gatta G, Ponz De Leon M, Pottier D, Raverdy N, Williams EMI, Berrino F, et al. Understanding variations in survival for colorectal cancer in Europe: A eurocare high resolution study. *Gut*. 2000;47(4):533–8.
22. Hemminki K, Chen B. Familial risk for colorectal cancers are mainly due to heritable causes. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2004 Jul;13(7):1253–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15247139>
23. Quintero E, Carrillo M, Leoz M-L,

- Cubiella J, Gargallo C, Lanás A, et al. Risk of Advanced Neoplasia in First-Degree Relatives with Colorectal Cancer: A Large Multicenter Cross-Sectional Study. Franco EL, editor. PLOS Med [Internet]. 2016 May 3;13(5):e1002008. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1002008>
24. Samadder NJ, Curtin K, Tuohy TMF, Rowe KG, Mineau GP, Smith KR, et al. Increased Risk of Colorectal Neoplasia Among Family Members of Patients With Colorectal Cancer: A Population-Based Study in Utah. Gastroenterology [Internet]. 2014 Oct;147(4):814-821.e5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2014.07.006>
25. Kupfer SS, Ellis NA. Hereditary Colorectal Cancer. In: The Molecular Basis of Human Cancer [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2017. p. 381–400. Available from: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-59745-458-2\\_25](http://link.springer.com/10.1007/978-1-59745-458-2_25)
26. Hampel H, Frankel WL, Martin E, Arnold M, Khanduja K, Kuebler P, et al. Feasibility of Screening for Lynch Syndrome Among Patients With Colorectal Cancer. J Clin Oncol [Internet]. 2008 Dec 10;26(35):5783–8. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2008.17.5950>
27. Half E, Bercovich D, Rozen P. Familial adenomatous polyposis. Orphanet J Rare Dis [Internet]. 2009 Dec 12;4(1):22. Available from: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-4-22>
28. Lutgens MWMD, van Oijen MGH, van der Heijden GJMG, Vleggaar FP, Siersema PD, Oldenburg B. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: an updated meta-analysis of population-based cohort studies. Inflamm Bowel Dis. 2013;19(4):789–99.
29. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, Bouvier AM, Simon T, Allez M, et al. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology [Internet]. 2013;145(1):166-175.e8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2013.03.044>
30. Johnson CM, Wei C, Ensor JE, Smolenski DJ, Christopher I, Levin B, et al. Meta-analyses of Colorectal Cancer Risk Factors Constance. Natl Institutes Heal. 2013;24(6):1207–22.
31. Ma Y, Yang Y, Wang F, Zhang P, Shi C, Zou Y, et al. Obesity and Risk of Colorectal Cancer: A Systematic Review of Prospective Studies. PLoS One. 2013;8(1).
32. Cheng J, Chen Y, Wang X, Wang J, Yan Z, Gong G, et al. Meta-analysis of prospective cohort studies of cigarette smoking and the incidence of colon and rectal cancers. Eur J Cancer Prev [Internet]. 2015 Jan;24(1):6–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24722538>

## BIBLIOGRAFÍA

33. Luo W, Cao Y, Liao C, Gao F. Diabetes mellitus and the incidence and mortality of colorectal cancer: A meta-analysis of 24 cohort studies. *Color Dis*. 2012;14(11):1307–12.
34. Kohler LN, Garcia DO, Harris RB, Oren E, Roe DJ, Jacobs ET. Adherence to Diet and Physical Activity Cancer Prevention Guidelines and Cancer Outcomes: A Systematic Review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2016;25(7):1018–28. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27340121>
35. Song M, Giovannucci E. Preventable Incidence and Mortality of Carcinoma Associated With Lifestyle Factors Among White Adults in the United States. *JAMA Oncol* [Internet]. 2016 Sep 1;2(9):1154. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27196525>
36. Guraya SY. Association of type 2 diabetes mellitus and the risk of colorectal cancer: A meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol*. 2015;21(19):6026–31.
37. He XK, Su TT, Si JM, Sun LM. Metformin is associated with slightly reduced risk of colorectal cancer and moderate survival benefits in diabetes mellitus a meta-analysis. *Med (United States)*. 2016;95(7):e2749.
38. Bu WJ, Song L, Zhao DY, Guo B, Liu J. Insulin therapy and the risk of colorectal cancer in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis of observational studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(2):301–9.
39. Cardel M, Jensen SM, Pottegård A, Jørgensen TL, Hallas J. Long-term use of metformin and colorectal cancer risk in type II diabetics: A population-based case-control study. *Cancer Med*. 2014;3(5):1458–66.
40. Higurashi T, Hosono K, Takahashi H, Komiya Y, Umezawa S, Sakai E, et al. Metformin for chemoprevention of metachronous colorectal adenoma or polyps in post-polypectomy patients without diabetes: a multicentre double-blind, placebo-controlled, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016 Apr;17(4):475–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26947328>
41. Research. WCRFI for C. Continuous Update Project Expert Report 2018. Diet, nutrition, physical activity and colorectal cancer [Internet]. 2018. 111 p. Available from: <https://www.wcrf.org/sites/default/files/Colorectal-cancer-report.pdf>
42. Gorham ED, Garland CF, Garland FC, Grant WB, Mohr SB, Lipkin M, et al. Optimal Vitamin D Status for Colorectal Cancer Prevention. *Am J Prev Med* [Internet]. 2007 Mar;32(3):210–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749379706004983>
43. Ma Y, Zhang P, Wang F, Yang J, Liu Z, Qin H. Association Between Vitamin D and Risk of Colorectal Cancer: A Systematic Review of Prospective Studies. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 Oct 1;29(28):3775–82. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011>

- 1.35.7566
44. McCullough ML, Zoltick ES, Weinstein SJ, Fedirko V, Wang M, Cook NR, et al. Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts. *J Natl Cancer Inst* [Internet]. 2019;111(2):158–69. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29912394>
45. Fedirko V, Riboli E, Tjønneland A, Ferrari P, Olsen A, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Prediagnostic 25-hydroxyvitamin D, VDR and CASR polymorphisms, and survival in patients with colorectal cancer in western European populations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2012 Apr;21(4):582–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22278364>
46. Zgaga L, Theodoratou E, Farrington SM, Din FVN, Ooi LY, Glodzik D, et al. Plasma Vitamin D Concentration Influences Survival Outcome After a Diagnosis of Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014 Aug 10;32(23):2430–9. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2013.54.5947>
47. Maalmi H, Ordóñez-Mena JM, Schöttker B, Brenner H. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and survival in colorectal and breast cancer patients: systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer* [Internet]. 2014 May;50(8):1510–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24582912>
48. Baron JA, Barry EL, Mott LA, Rees JR, Sandler RS, Snover DC, et al. A Trial of Calcium and Vitamin D for the Prevention of Colorectal Adenomas. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Oct 15;373(16):1519–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26465985>
49. Barry EL, Peacock JL, Rees JR, Bostick RM, Robertson DJ, Bresalier RS, et al. Vitamin D Receptor Genotype, Vitamin D3 Supplementation, and Risk of Colorectal Adenomas: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* [Internet]. 2017 May 1;3(5):628–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27978548>
50. Lewis C, Xun P, He K. Vitamin D supplementation and quality of life following diagnosis in stage II colorectal cancer patients: a 24-month prospective study. *Support Care Cancer* [Internet]. 2016 Apr 26;24(4):1655–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26408324>
51. Jeffreys M, Redaniel MT, Martin RM. The effect of pre-diagnostic vitamin D supplementation on cancer survival in women: a cohort study within the UK Clinical Practice Research Datalink. *BMC Cancer* [Internet]. 2015 Dec 12;15(1):670. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26458897>
52. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D [Internet]. Washington, D.C.: National Academies Press; 2011.

## BIBLIOGRAFÍA

- Available from:  
<http://www.nap.edu/catalog/13050>
53. Kuipers EJ, Rösch T, Bretthauer M. Colorectal cancer screening—optimizing current strategies and new directions. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2013 Mar 5;10(3):130–42. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrclinonc.2013.12>
54. Kuipers EJ. Screening—one small step for mankind, one giant leap for man. *Nat Rev Clin Oncol* [Internet]. 2014 Jan 12;11(1):5–6. Available from: <http://www.nature.com/articles/nrclinonc.2013.213>
55. Brenner H, Altenhofen L, Stock C, Hoffmeister M. Natural history of colorectal adenomas: birth cohort analysis among 3.6 million participants of screening colonoscopy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* [Internet]. 2013 Jun;22(6):1043–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23632815>
56. Zauber AG, Winawer SJ, O'Brien MJ, Lansdorp-Vogelaar I, van Ballegooijen M, Hankey BF, et al. Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 Feb 23;366(8):687–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22356322>
57. Schreuders EH, Ruco A, Rabeneck L, Schoen RE, Sung JJY, Young GP, et al. Colorectal cancer screening: a global overview of existing programmes. *Gut* [Internet]. 2015 Oct;64(10):1637–49. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26041752>
58. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. [Internet]. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/colorrect.html>
59. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B, Irwig L. Cochrane Systematic Review of Colorectal Cancer Screening Using the Fecal Occult Blood Test (Hemoccult): An Update. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2008 Jun;103(6):1541–9. Available from: <http://www.nature.com/doifinder/10.1111/j.1572-0241.2008.01875.x>
60. Elmunzer BJ, Hayward RA, Schoenfeld PS, Saini SD, Deshpande A, Waljee AK. Effect of Flexible Sigmoidoscopy-Based Screening on Incidence and Mortality of Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Franco EL, editor. *PLoS Med* [Internet]. 2012 Dec 4;9(12):e1001352. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pmed.1001352>
61. Recommendations on screening for colorectal cancer in primary care. *Can Med Assoc J* [Internet]. 2016 Mar 15;188(5):340–8. Available from: <http://www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.151125>
62. Lansdorp-Vogelaar I, Knudsen AB, Brenner H. Cost-effectiveness of colorectal cancer screening – An overview. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2010

- Aug;24(4):439–49. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1521691810000582>
63. Recommendations on cancer screening in the European Union. *Eur J Cancer* [Internet]. 2000 Aug;36(12):1473–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804900001222>
64. Organización Mundial de la Salud. Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer. Código Europeo Contra El Cáncer [Internet]. Available from: <https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/es/doce-formas/cribado/cribado-del-cancer-colorrectal>
65. Ministerio de Sanidad y Política Social. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud Actualización aprobada por el Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud, enero de 2021. [Internet]. 2021. 274 p. Available from: [https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Estrategia\\_en\\_cancer\\_del\\_Sistema\\_Nacional\\_de\\_Salud\\_Actualizacion\\_2021.pdf](https://www.mscbs.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/Estrategia_en_cancer_del_Sistema_Nacional_de_Salud_Actualizacion_2021.pdf)
66. Ministerio de Sanidad y Política Social. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Política Social. 2010. 1–172 p.
67. Ponte PR, Conlin G, Conway JB, Grant S, Medeiros C, Nies J, et al. Making patient-centered care come alive: achieving full integration of the patient's perspective. *J Nurs Adm* [Internet]. 2003 Feb;33(2):82–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12584460>
68. Laing AW. Meeting patient expectations: Healthcare professionals and service re-engineering. *Heal Serv Manag Res*. 2002;15(3):165–72.
69. Suess A, March JC, Prieto MA, Escudero MJ, Cabeza E, Pallicer A. El proceso asistencial de cáncer: Necesidades y expectativas de los usuarios. *Oncol*. 2006;29(9):13–23.
70. Ford S, Schofield T, Hope T. What are the ingredients for a successful evidence-based patient choice consultation?: A qualitative study. *Soc Sci Med* [Internet]. 2003 Feb;56(3):589–602. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12570976>
71. Greer AL, Goodwin JS, Freeman JL, Wu ZH. Bringing the patient back in. Guidelines, practice variations, and the social context of medical practice. *Int J Technol Assess Health Care* [Internet]. 2002;18(4):747–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12602076>
72. Paneque Sosa P. Gestión por procesos en el sistema sanitario público de Andalucía [Internet]. 2002. 27 p. Available from: [http://www.medynet.com/usuarios/jraguilargestion\\_procesos.pdf](http://www.medynet.com/usuarios/jraguilargestion_procesos.pdf)
73. Germa Lluch JR. Unidades funcionales oncológicas. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2010 Nov;135(13):598–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002577531000391X>
74. Graham R, Mancher M, Miller Wolman

## BIBLIOGRAFÍA

- D, Greenfield S, Steinberg E. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. National Academy of Sciences. [Internet]. 2011. 291 p. Available from: [http://www.nap.edu/catalog.php?record\\_id=13058](http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=13058)[https://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Leitlinien/International/IOM\\_CPG\\_lang\\_2011.pdf](https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/International/IOM_CPG_lang_2011.pdf)
75. Expósito Hernández J, Escalera de Andrés C, Torró García-Morato C, Domínguez Nogueira C, Mercedes Amo Alfonso, Eloisa Bayo Lozano, et al. II Plan Integral de Oncología de Andalucía 2007-2012 [Internet]. Junta de Andalucía. Consejería de Salud. 2007. 91 p. Available from: <https://www.juntadeandalucia.es/organismos/saludyfamilias/areas/planificacion/plan-integral/paginas/pioa.html>[https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/salud\\_5af06533780a3\\_plan\\_oncologia\\_2007\\_12.pdf](https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/salud_5af06533780a3_plan_oncologia_2007_12.pdf)
76. Salud C de. Proceso Asistencial Integrado Cáncer Colorrectal. 2ª Edición. Junta de Andalucía. Consejería de Salud. Sevilla; 2011.
77. Salut. G de CD de. OncoGuia de còlon i recte [Internet]. 2008. Available from: [https://biblioteca.ujmd.edu.sv/images/DI-017-1415\\_Guia\\_Practica\\_para\\_la\\_Elaboracion\\_de\\_Bibliografias\\_-\\_Estilo\\_Vancouver.pdf](https://biblioteca.ujmd.edu.sv/images/DI-017-1415_Guia_Practica_para_la_Elaboracion_de_Bibliografias_-_Estilo_Vancouver.pdf)
78. Allemani C, Rachet B, Weir HK, Richardson LC, Lepage C, Faivre J, et al. Colorectal cancer survival in the USA and Europe: a CONCORD high-resolution study. *BMJ Open* [Internet]. 2013 Oct;3(9):e003055. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2013-003055>
79. Schwentner L, Wolters R, Koretz K, Wischnewsky MB, Kreienberg R, Rottscholl R, et al. Triple-negative breast cancer: the impact of guideline-adherent adjuvant treatment on survival—a retrospective multi-centre cohort study. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2012 Apr 29;132(3):1073–80. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10549-011-1935-y>
80. Abrams RA, Winter KA, Regine WF, Safran H, Hoffman JP, Lustig R, et al. Failure to Adhere to Protocol Specified Radiation Therapy Guidelines Was Associated With Decreased Survival in RTOG 9704—A Phase III Trial of Adjuvant Chemotherapy and Chemoradiotherapy for Patients With Resected Adenocarcinoma of the Pancreas. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2012 Feb;82(2):809–16. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S036030161003659X>
81. Schwentner L, Wolters R, Wischnewsky M, Kreienberg R, Wöckel A. Survival of patients with bilateral versus unilateral breast cancer and impact of guideline-adherent adjuvant treatment: A multi-centre cohort study of 5292 patients. *The Breast* [Internet]. 2012 Apr;21(2):171–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960977611003316>
82. Boland GM, Chang GJ, Haynes AB, Chiang Y-J, Chagpar R, Xing Y, et al. Association between adherence to

- National Comprehensive Cancer Network treatment guidelines and improved survival in patients with colon cancer. *Cancer* [Internet]. 2013 Apr 15;119(8):1593–601. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/cncr.27935>
83. Sainsbury R, Haward R, Round C, Rider L, Johnston C. Influence of clinician workload and patterns of treatment on survival from breast cancer. *Lancet* [Internet]. 1995 May;345(8960):1265–70. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673695909249>
84. Chagpar R, Xing Y, Chiang Y-J, Feig BW, Chang GJ, You YN, et al. Adherence to Stage-Specific Treatment Guidelines for Patients With Colon Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 Mar 20;30(9):972–9. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2011.39.6937>
85. Wang Z, Askamit I, Tuscher L BK. Rates of guideline adherence among US community oncologists treating NSCLC. *Am J Manag Care*. 2013;19(3):185–92.
86. Tovar I, Expósito J, Jaén J, Alonso E. Underuse of Radiotherapy in Lung Cancer Has Negative Consequences for Patients. *J Thorac Oncol* [Internet]. 2013 Jan;8(1):62–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1556086415334195>
87. Chen RC, Carpenter WR, Hendrix LH, Bainbridge J, Wang AZ, Nielsen ME, et al. Receipt of Guideline-Concordant Treatment in Elderly Prostate Cancer Patients. *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2014 Feb;88(2):332–8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301613033075>
88. Corallo AN, Croxford R, Goodman DC, Bryan EL, Srivastava D, Stukel TA. A systematic review of medical practice variation in OECD countries. *Health Policy (New York)* [Internet]. 2014 Jan;114(1):5–14. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168851013002157>
89. Wennberg JE. Forty years of unwarranted variation—And still counting. *Health Policy (New York)* [Internet]. 2014 Jan;114(1):1–2. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168851013003072>
90. Barr RG, Somers SC, Speizer FE, Camargo CA. Patient Factors and Medication Guideline Adherence Among Older Women With Asthma. *Arch Intern Med* [Internet]. 2002 Aug 12;162(15):1761. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archinte.162.15.1761>
91. Solomon DH, Brookhart MA, Gandhi TK, Karson A, Gharib S, Orav EJ, et al. Adherence with osteoporosis practice guidelines: A multilevel analysis of patient, physician, and practice setting characteristics. *Am J Med* [Internet]. 2004 Dec;117(12):919–24. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002934304005728>
92. Davis DA T-VA. Translating guidelines into practice. A systematic review of theoretic concepts, practical experience and research evidence in the adoption of

## BIBLIOGRAFÍA

- clinical practice guidelines. *CMAJ*. 1997;157(4):408–16.
93. Cabana MD, Rand CS, Powe NR, Wu AW, Wilson MH, Abboud P-AC, et al. Why Don't Physicians Follow Clinical Practice Guidelines? *JAMA* [Internet]. 1999 Oct 20;282(15):1458. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.282.15.1458>
94. Saillour-Glenisson F MP. Facteurs individuels et collectifs associés à l'application des recommandations de pratique clinique par le corps médical. *Revue de la littérature [Individual and collective facilitators of and barriers to the use of clinical practice guidelines by physic. Rev Epidemiol Sante Publique*. 2003;51(1 Pt 1):65–80.
95. SIMPSON S, MARRIE T, MAJUMDAR S. Do Guidelines Guide Pneumonia Practice? A Systematic Review of Interventions and Barriers to Best Practice in the Management of Community-acquired Pneumonia. *Respir Care Clin* [Internet]. 2005 Mar;11(1):1–13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1078533704000619>
96. Schroen AT, Brenin DR. Breast cancer treatment beliefs and influences among surgeons in areas of scientific uncertainty. *Am J Surg* [Internet]. 2010 Apr;199(4):491–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002961009003018>
97. In H, Neville BA, Lipsitz SR, Corso KA, Weeks JC, Greenberg CC. The Role of National Cancer Institute–Designated Cancer Center Status. *Ann Surg* [Internet]. 2012 May;255(5):890–5. Available from: <http://journals.lww.com/00000658-201205000-00012>
98. Ho VKY, Damhuis RAM, Hartgrink HH. Adherence to national guidelines for gastric cancer in the Netherlands: A retrospective population-based audit. *Int J Cancer* [Internet]. 2013 Mar 1;132(5):1156–61. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/ijc.27718>
99. National Comprehensive Cancer Network (Guideline). *Colon Cancer Version 3.2020*. Network NCC, editor. 2020.
100. National Comprehensive Cancer Network (Guideline). *Rectal Cancer Versión 3.2020* [Internet]. Network NCC, editor. 2020. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2002-23573>
101. Zhang G, Cai Y, Xu G. Diagnostic Accuracy of MRI for Assessment of T Category and Circumferential Resection Margin Involvement in Patients With Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2016 Aug;59(8):789–99. Available from: <http://journals.lww.com/00003453-201608000-00013>
102. Bartram C BG. Endorectal ultrasound and magnetic resonance imaging in rectal cancer staging. *Gastroenterol Clin North Am*. 2002;31(3):827–39.
103. Balyasnikova S, Brown G. Optimal Imaging Strategies for Rectal Cancer

- Staging and Ongoing Management. *Curr Treat Options Oncol* [Internet]. 2016 Jun 2;17(6):32. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11864-016-0403-7>
104. Battersby NJ, How P, Moran B, Stelzner S, West NP, Branagan G, et al. Prospective Validation of a Low Rectal Cancer Magnetic Resonance Imaging Staging System and Development of a Local Recurrence Risk Stratification Model. *Ann Surg* [Internet]. 2016 Apr;263(4):751–60. Available from: <https://www.infodesign.org.br/infodesign/article/view/355%0Ahttp://www.abergo.org.br/revista/index.php/ae/article/view/731%0Ahttp://www.abergo.org.br/revista/index.php/ae/article/view/269%0Ahttp://www.abergo.org.br/revista/index.php/ae/article/view/106>
105. Klessen C, Rogalla P, Taupitz M. Local staging of rectal cancer: the current role of MRI. *Eur Radiol* [Internet]. 2007 Jan 17;17(2):379–89. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00330-006-0388-x>
106. Xie H, Zhou X, Zhuo Z, Che S, Xie L, Fu W. Effectiveness of MRI for the Assessment of Mesorectal Fascia Involvement in Patients with Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Dig Surg* [Internet]. 2014;31(2):123–34. Available from: <https://www.karger.com/Article/FullText/363075>
107. Taylor FGM, Quirke P, Heald RJ, Moran BJ, Blomqvist L, Swift IR, et al. Preoperative Magnetic Resonance Imaging Assessment of Circumferential Resection Margin Predicts Disease-Free Survival and Local Recurrence: 5-Year Follow-Up Results of the MERCURY Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014 Jan 1;32(1):34–43. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2012.45.3258>
108. Faletti R, Gatti M, Arezzo A et al. Preoperative staging of rectal cancer using magnetic resonance imaging: comparison with pathological staging. *Minerva Chir*. 2018;73(1):13-19.
109. Bipat S, Glas AS, Slors FJM, Zwinderman AH, Bossuyt PMM, Stoker J. Rectal Cancer: Local Staging and Assessment of Lymph Node Involvement with Endoluminal US, CT, and MR Imaging—A Meta-Analysis. *Radiology* [Internet]. 2004 Sep;232(3):773–83. Available from: <http://pubs.rsna.org/doi/10.1148/radiol.2323031368>
110. Ashraf S, Hompes R, Slater A, Lindsey I, Bach S, Mortensen NJ, et al. A critical appraisal of endorectal ultrasound and transanal endoscopic microsurgery and decision-making in early rectal cancer. *Color Dis* [Internet]. 2012 Jul;14(7):821–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1463-1318.2011.02830.x>
111. Wolberink SVRC, Beets-Tan RGH, de Haas-Kock DFM, Span MM, van de Jagt EJ, van de Velde CJH, et al. Conventional CT for the Prediction of an Involved Circumferential Resection Margin in Primary Rectal Cancer. *Dig Dis* [Internet]. 2007;25(1):80–5. Available from:

## BIBLIOGRAFÍA

- <https://www.karger.com/Article/FullText/99174>
112. Qiu M, Hu J, Yang D, Cosgrove DP, Xu R. Pattern of distant metastases in colorectal cancer: a SEER based study. *Oncotarget* [Internet]. 2015 Nov 17;6(36):38658–66. Available from: <https://www.oncotarget.com/lookup/doi/10.18632/oncotarget.6130>
113. Grossmann I, Avenarius JK, Mastboom WJ KJ. Preoperative staging with chest CT in patients with colorectal carcinoma: not as a routine procedure. *Ann Surg Oncol*. 2010;17(8):2045–50.
114. Choi DJ, Kwak JM, Kim J, Woo SU, Kim SH. Preoperative chest computerized tomography in patients with locally advanced mid or lower rectal cancer: Its role in staging and impact on treatment strategy. *J Surg Oncol* [Internet]. 2010 Nov 1;102(6):588–92. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/jso.21651>
115. Muratore A, Zorzi D, Bouzari H, Amisano M, Massucco P, Sperti E, et al. Asymptomatic Colorectal Cancer with Un-Resectable Liver Metastases: Immediate Colorectal Resection or Up-Front Systemic Chemotherapy? *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2007 Feb 14;14(2):766–70. Available from: <http://link.springer.com/10.1245/s10434-006-9146-1>
116. Hayashi M, Inoue Y, Komeda K, Shimizu T, Asakuma M, Hirokawa F, et al. Clinicopathological analysis of recurrence patterns and prognostic factors for survival after hepatectomy for colorectal liver metastasis. *BMC Surg* [Internet]. 2010 Dec 27;10(1):27. Available from: <http://bmc Surg.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2482-10-27>
117. Amin MB, Greene FL, Edge S et al. *AJCC Cancer Staging Manual* (ed 8th Edition). 8th Editio. Springer, editor. New York, NY; 2017.
118. Huang B, Mo S, Zhu L, Xu T, Cai G. The survival and clinicopathological differences between patients with stage IIIA and stage II rectal cancer: An analysis of 12,036 patients in the SEER database. *Oncotarget* [Internet]. 2016 Nov 29;7(48):79787–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27806332>
119. Wibe A, Rendedal PR, Svensson E, Norstein J, Eide TJ, Myrvold HE, et al. Prognostic significance of the circumferential resection margin following total mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* [Internet]. 2002 Mar;89(3):327–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11872058>
120. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 Jan 10;26(2):303–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18182672>
121. Nagtegaal ID, Marijnen CAM, Kranenbarg EK, van de Velde CJH, van Krieken JHJM, Pathology Review Committee, et al. Circumferential margin involvement is still an important predictor of local recurrence in rectal

- carcinoma: not one millimeter but two millimeters is the limit. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2002 Mar;26(3):350–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11859207>
122. Compton CC, Greene FL. The Staging of Colorectal Cancer: 2004 and Beyond. *CA Cancer J Clin*. 2004;54(6):295–308.
123. Rödel C, Martus P, Papadoupolos T, Füzesi L, Klimpfinger M, Fietkau R, et al. Prognostic Significance of Tumor Regression After Preoperative Chemoradiotherapy for Rectal Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005 Dec 1;23(34):8688–96. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.02.1329>
124. Gavioli M, Luppi G, Losi L, Bertolini F, Santantonio M, Falchi AM, et al. Incidence and Clinical Impact of Sterilized Disease and Minimal Residual Disease After Preoperative Radiochemotherapy for Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2005 Oct;48(10):1851–7. Available from: <http://journals.lww.com/00003453-200548100-00002>
125. Nissan A, Stojadinovic A, Shia J, Hoos A, Guillem JG, Klimstra D, et al. Predictors of recurrence in patients with T2 and early T3, N0 adenocarcinoma of the rectum treated by surgery alone. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006 Sep 1;24(25):4078–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16943525>
126. Liebig C, Ayala G, Wilks J, Verstovsek G, Liu H, Agarwal N, et al. Perineural invasion is an independent predictor of outcome in colorectal cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 Nov 1;27(31):5131–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19738119>
127. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y, Ishiguro M, Miyoshi M, Kajiwara Y, et al. Extramural cancer deposits without nodal structure in colorectal cancer: optimal categorization for prognostic staging. *Am J Clin Pathol* [Internet]. 2007 Feb;127(2):287–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17210518>
128. Puppa G, Maisonneuve P, Sonzogni A, Masullo M, Capelli P, Chilosi M, et al. Pathological assessment of pericolic tumor deposits in advanced colonic carcinoma: relevance to prognosis and tumor staging. *Mod Pathol* [Internet]. 2007 Aug;20(8):843–55. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17491597>
129. Lo DS, Pollett A, Siu LL, Gallinger S, Burkes RL. Prognostic significance of mesenteric tumor nodules in patients with stage III colorectal cancer. *Cancer* [Internet]. 2008 Jan 1;112(1):50–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18008365>
130. Mawdsley S, Glynne-Jones R, Grainger J, Richman P, Makris A, Harrison M, et al. Can histopathologic assessment of circumferential margin after preoperative pelvic chemoradiotherapy for T3-T4 rectal cancer predict for 3-year disease-

## BIBLIOGRAFÍA

- free survival? *Int J Radiat Oncol* [Internet]. 2005 Nov;63(3):745–52. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0360301605004141>
131. Glynne-Jones R, Mawdsley S, Novell JR. The clinical significance of the circumferential resection margin following preoperative pelvic chemoradiotherapy in rectal cancer: why we need a common language. *Color Dis* [Internet]. 2006 Nov;8(9):800–7. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1463-1318.2006.01139.x>
132. Hwang MR, Park JW, Park S, Yoon H, Kim DY, Chang HJ, et al. Prognostic Impact of Circumferential Resection Margin in Rectal Cancer Treated with Preoperative Chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol* [Internet]. 2014 Apr 28;21(4):1345–51. Available from: <http://link.springer.com/10.1245/s10434-014-3484-1>
133. Sarli L, Bader G, Iusco D, Salvemini C, Mauro D Di, Mazzeo A, et al. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. *Eur J Cancer* [Internet]. 2005 Jan;41(2):272–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0959804904008263>
134. Wong SL, Ji H, Hollenbeck BK, Morris AM, Baser O, Birkmeyer JD. Hospital lymph node examination rates and survival after resection for colon cancer. *JAMA* [Internet]. 2007 Nov 14;298(18):2149–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18000198>
135. Washington MK, Berlin J, Branton P, Burgart LJ, Carter DK, Fitzgibbons PL, et al. Protocol for the examination of specimens from patients with primary carcinoma of the colon and rectum. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 2009 Oct;133(10):1539–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19792043>
136. Tepper JE, O’Connell MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Compton C, Benson AB, et al. Impact of Number of Nodes Retrieved on Outcome in Patients With Rectal Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2001 Jan 1;19(1):157–63. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2001.19.1.157>
137. Kidner TB, Ozao-Choy JJ, Yoon J, Bilchik AJ. Should quality measures for lymph node dissection in colon cancer be extrapolated to rectal cancer? *Am J Surg* [Internet]. 2012 Dec;204(6):843–7; discussion 847–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22981183>
138. Ryan R, Gibbons D, Hyland JMP, Treanor D, White A, Mulcahy HE, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology* [Internet]. 2005 Aug;47(2):141–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2559.2005.02176.x>
139. Al-Sukhni E, Attwood K, Gabriel EM, LeVea CM, Kanehira K, Nurkin SJ. Lymphovascular and perineural invasion are associated with poor prognostic

- features and outcomes in colorectal cancer: A retrospective cohort study. *Int J Surg* [Internet]. 2017 Jan;37:42–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1743919116308482>
140. Knijn N, Mogk SC, Teerenstra S, Simmer F, Nagtegaal ID. Perineural Invasion Is a Strong Prognostic Factor in Colorectal Cancer. *Am J Surg Pathol* [Internet]. 2016 Jan;40(1):103–12. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0000478-201601000-00013>
141. Quah H-M, Chou JF, Gonen M, Shia J, Schrag D, Landmann RG, et al. Identification of Patients with High-Risk Stage II Colon Cancer for Adjuvant Therapy. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2008 May;51(5):503–7. Available from: <http://journals.lww.com/00003453-200851050-00003>
142. Munro A, Brown M, Niblock P, Steele R, Carey F. Do Multidisciplinary Team (MDT) processes influence survival in patients with colorectal cancer? A population-based experience. *BMC Cancer* [Internet]. 2015 Dec 13;15(1):686. Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2407/15/686>
143. MacDermid E, Hooton G, MacDonald M, McKay G, Grose D, Mohammed N, et al. Improving patient survival with the colorectal cancer multi-disciplinary team. *Color Dis* [Internet]. 2009 Mar;11(3):291–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1463-1318.2008.01580.x>
144. Burton S, Brown G, Daniels IR, Norman AR, Mason B, Cunningham D. MRI directed multidisciplinary team preoperative treatment strategy: the way to eliminate positive circumferential margins? *Br J Cancer* [Internet]. 2006 Feb 7;94(3):351–7. Available from: <http://www.nature.com/articles/6602947>
145. Segelman J, Singnomklao T, Hellborg H, Martling A. Differences in multidisciplinary team assessment and treatment between patients with stage IV colon and rectal cancer. *Color Dis* [Internet]. 2009 Sep;11(7):768–74. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1463-1318.2008.01648.x>
146. Wille-Jørgensen P, Sparre P, Glenthøj A, Holck S, Nørgaard Petersen L, Harling H, et al. Result of the implementation of multidisciplinary teams in rectal cancer. *Color Dis* [Internet]. 2013 Apr;15(4):410–3. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/codi.12013>
147. Brenner H, Kloor M, Pox CP. Colorectal cancer. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2014 Apr 26;383(9927):1490–502. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24225001>
148. Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, Mosconi S, Mandalà M, Cervantes A, et al. Early colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2013 Oct;24 Suppl 6:vi64-72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24225001>

## BIBLIOGRAFÍA

- 078664
149. Laparoscopically assisted colectomy is as safe and effective as open colectomy in people with colon cancer. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2004 Dec;30(8):707–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0305737204001471>
150. Hewett PJ, Allardyce RA, Bagshaw PF, Frampton CM, Frizelle FA, Rieger NA, et al. Short-Term Outcomes of the Australasian Randomized Clinical Study Comparing Laparoscopic and Conventional Open Surgical Treatments for Colon Cancer. *Ann Surg* [Internet]. 2008 Nov;248(5):728–38. Available from: <http://journals.lww.com/00000658-200811000-00007>
151. Adjuvant chemotherapy with oxaliplatin, in combination with fluorouracil plus leucovorin prolongs disease-free survival, but causes more adverse events in people with stage II or III colon cancer Abstracted from: Andre T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, et al. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2004 Dec;30(8):711–3. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0305737204001483>
152. Kuebler JP, Wieand HS, O’Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, et al. Oxaliplatin Combined With Weekly Bolus Fluorouracil and Leucovorin As Surgical Adjuvant Chemotherapy for Stage II and III Colon Cancer: Results From NSABP C-07. *J Clin Oncol* [Internet]. 2007 Jun 1;25(16):2198–204. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2007.11.2144>
- 6.08.2974
153. André T, Boni C, Navarro M, Taberero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved Overall Survival With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin As Adjuvant Treatment in Stage II or III Colon Cancer in the MOSAIC Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 Jul 1;27(19):3109–16. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2008.20.6771>
154. Haller DG, Taberero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil and Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 Apr 10;29(11):1465–71. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2010.33.6297>
155. Twelves C, Wong A, Nowacki MP, Abt M, Burris H, Carrato A, et al. Capecitabine as Adjuvant Treatment for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 Jun 30;352(26):2696–704. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa043116>
156. Saltz LB, Niedzwiecki D, Hollis D, Goldberg RM, Hantel A, Thomas JP, et al. Irinotecan Fluorouracil Plus Leucovorin Is Not Superior to Fluorouracil Plus Leucovorin Alone As Adjuvant Treatment for Stage III Colon Cancer: Results of CALGB 89803. *J Clin Oncol* [Internet]. 2007 Aug 10;25(23):3456–61. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2007.11.2144>

157. Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, Barone C, Aranda E, Nordlinger B, et al. Randomized Phase III Trial Comparing Biweekly Infusional Fluorouracil/Leucovorin Alone or With Irinotecan in the Adjuvant Treatment of Stage III Colon Cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol* [Internet]. 2009 Jul 1;27(19):3117–25. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2008.21.6663>
158. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S, Petrelli NJ, Colangelo LH, et al. Phase III Trial Assessing Bevacizumab in Stages II and III Carcinoma of the Colon: Results of NSABP Protocol C-08. *J Clin Oncol* [Internet]. 2011 Jan 1;29(1):11–6. Available from: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2010.30.0855>
159. de Gramont A, Van Cutsem E, Schmoll H-J, Taberero J, Clarke S, Moore MJ, et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2012 Dec;13(12):1225–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23168362>
160. Sargent DJ. Effect of Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin With or Without Cetuximab on Survival Among Patients With Resected Stage III Colon Cancer. *JAMA* [Internet]. 2012 Apr 4;307(13):1383. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2012.385>
161. Taieb J, Balogoun R, Le Malicot K, Taberero J, Mini E, Folprecht G, et al. Adjuvant FOLFOX +/- cetuximab in fullRAS andBRAF wildtype stage III colon cancer patients. *Ann Oncol* [Internet]. 2017 Apr;28(4):824–30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419320599>
162. Glynne-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, Brown G, Rödel C, Cervantes A, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2017;28(suppl\_4):iv22–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28881920>
163. Junginger T, Goenner U, Hitzler M, Trinh TT, Heintz A, Wollschlaeger D, et al. Long-term Oncologic Outcome After Transanal Endoscopic Microsurgery for Rectal Carcinoma. *Dis Colon Rectum* [Internet]. 2016 Jan;59(1):8–15. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0003453-201601000-00002>
164. Bach SP, Hill J, Monson JRT, Simson JNL, Lane L, Merrie A, et al. A predictive model for local recurrence after transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Br J Surg* [Internet]. 2009 Mar;96(3):280–90. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/bjs.6456>
165. Gérard J-P, Ortholan C, Benezery K, Ginot A, Hannoun-Levi J-M, Chamorey E, et al. Contact X-ray Therapy for Rectal Cancer: Experience in Centre

## BIBLIOGRAFÍA

- Antoine-Lacassagne, Nice, 2002–2006.  
Int J Radiat Oncol [Internet]. 2008  
Nov;72(3):665–70. Available from:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S036030160800182X>
166. Stornes T, Wibe A, Nesbakken A, Myklebust TÅ, Endreth BH. National Early Rectal Cancer Treatment Revisited. Dis Colon Rectum [Internet]. 2016 Jul;59(7):623–9. Available from: <http://journals.lww.com/00003453-201607000-00006>
167. Penna M, Hompes R, Arnold S, Wynn G, Austin R, Warusavitarne J, et al. Transanal Total Mesorectal Excision. Ann Surg [Internet]. 2017 Jul;266(1):111–7. Available from: <http://journals.lww.com/00000658-201707000-00017>
168. Sun Y, Xu H, Li Z, Han J, Song W, Wang J, et al. Robotic versus laparoscopic low anterior resection for rectal cancer: a meta-analysis. World J Surg Oncol [Internet]. 2016 Dec 1;14(1):61. Available from: <http://www.wjso.com/content/14/1/61>
169. Lezoche E, Baldarelli M, Lezoche G, Paganini AM, Gesuita R, Guerrieri M. Randomized clinical trial of endoluminal locoregional resection versus laparoscopic total mesorectal excision for T2 rectal cancer after neoadjuvant therapy. Br J Surg [Internet]. 2012 Sep;99(9):1211–8. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/bjs.8821>
170. Bujko K, Richter P, Smith FM, Polkowski W, Szczepkowski M, Rutkowski A, et al. Preoperative radiotherapy and local excision of rectal cancer with immediate radical reoperation for poor responders: A prospective multicentre study. Radiother Oncol [Internet]. 2013 Feb;106(2):198–205. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0167814012005348>
171. Garcia-Aguilar J, Renfro LA, Chow OS, Shi Q, Carrero XW, Lynn PB, et al. Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial. Lancet Oncol [Internet]. 2015 Nov;16(15):1537–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26474521>
172. Gornicki A, Richter P, Polkowski W, Szczepkowski M, Pietrzak L, Kepka L, et al. Anorectal and sexual functions after preoperative radiotherapy and full-thickness local excision of rectal cancer. Eur J Surg Oncol [Internet]. 2014 Jun;40(6):723–30. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0748798313009189>
173. Smith FM, Rao C, Oliva Perez R, Bujko K, Athanasiou T, Habr-Gama A, et al. Avoiding radical surgery improves early survival in elderly patients with rectal cancer, demonstrating complete clinical response after neoadjuvant therapy: results of a decision-analytic model. Dis Colon Rectum [Internet]. 2015 Feb;58(2):159–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25585073>

174. Morino M, Risio M, Bach S, Beets-Tan R, Bujko K, Panis Y, et al. Early rectal cancer: the European Association for Endoscopic Surgery (EAES) clinical consensus conference. *Surg Endosc* [Internet]. 2015 Apr 22;29(4):755–73. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00464-015-4067-3>
175. Sclafani F, Brown G, Cunningham D, Rao S, Tekkis P, Tait D, et al. Systemic Chemotherapy as Salvage Treatment for Locally Advanced Rectal Cancer Patients Who Fail to Respond to Standard Neoadjuvant Chemoradiotherapy. *Oncologist* [Internet]. 2017;22(6):728–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28476941>
176. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D, ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2014 Sep;25 Suppl 3:iii1-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25190710>
177. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, Valentini V, Glimelius B, Haustermans K, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. a personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2012 Oct;23(10):2479–516. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23012255>
178. Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2013 Nov;14(12):1208–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24120480>
179. Heinemann V, Modest D, Fischer von Weikersthal L, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, et al. Independent Radiological Evaluation of Objective Response Early Tumor Shrinkage, and Depth of Response in FIRE-3 (AIO KRK-0306). *Ann Oncol* [Internet]. 2014 Jun;25:ii117. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419363409>
180. Stintzing S, Modest DP, Rossius L, Lerch MM, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab for metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a post-hoc analysis of tumour dynamics in the final RAS wild-type subgroup of this randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* [Internet]. 2016 Oct;17(10):1426–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27575024>
181. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, Lledo G, Flesch M, Buyse M, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with

## BIBLIOGRAFÍA

- oxaliplatin in a stop-and-Go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2006 Jan 20;24(3):394–400. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16421419>
182. Arnold D, Graeven U, Lerchenmuller CA, Killing B, Depenbusch R, Steffens C-C, et al. Maintenance strategy with fluoropyrimidines (FP) plus Bevacizumab (Bev), Bev alone, or no treatment, following a standard combination of FP, oxaliplatin (Ox), and Bev as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): A phase I. *J Clin Oncol* [Internet]. 2014 May 20;32(15\_suppl):3503–3503. Available from: [http://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2014.32.15\\_suppl.3503](http://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.3503)
183. Koopman M, Simkens L, May A, Mol L, van Tinteren H, Punt CJA. Final results and subgroup analyses of the phase 3 CAIRO3 study: Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab versus observation after induction treatment with chemotherapy and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* [Internet]. 2014 Jan 20;32(3\_suppl):LBA388–LBA388. Available from: [http://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2014.32.3\\_suppl.lba388](http://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2014.32.3_suppl.lba388)
184. EUROPEAN HIGH RESOLUTION CANCER STUDIES [Internet]. Available from: <http://www.hrstudies.eu/#:~:text=Populatio,ion-based studies set up,diagnosis%2C diagnostic procedures and main>
185. Gatta G, Zigon G, Aareleid T, Ardanaz E, Bielska-Lasota M, Galceran J, et al. Patterns of care for European colorectal cancer patients diagnosed 1996–1998: A EUROCORE High Resolution Study. *Acta Oncol (Madr)* [Internet]. 2010 Aug 29;49(6):776–83. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/02841861003782009>
186. Minicozzi P, Caldarella A, Giacomini A, De Leon MP, Cesaraccio R, Falcini F, et al. Looking at differences in stage and treatment of colorectal cancers across Italy: A EUROCORE-5 high resolution study. *Tumori*. 2012;98(6):671–7.
187. Minicozzi P, Kaleci S, Maffei S, Allemani C, Giacomini A, Caldarella A, et al. Disease presentation, treatment and survival for Italian colorectal cancer patients: A EUROCORE high resolution study. *Eur J Public Health*. 2013;24(1):98–100.
188. Reima H, Soplepmann J, Elme A, Lõhmus M, Tiigi R, Uksov D, et al. Changes in the quality of care of colorectal cancer in Estonia: a population-based high-resolution study. *BMJ Open* [Internet]. 2020 Oct 8;10(10):e035556. Available from: <https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2019-035556>
189. Carrasco-Peña F, Bayo-Lozano E, Rodríguez-Barranco M, Petrova D, Marcos-Gragera R, Carmona-García MC, et al. Adherence to Clinical Practice Guidelines and Colorectal Cancer Survival: A Retrospective High-Resolution Population-Based Study in Spain. *Int J Environ Res Public Health*

- [Internet]. 2020 Sep 14;17(18):6697. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/17/18/6697>
190. López-Abente G, Ardanaz E, Torrella-Ramos A, Mateos A, Delgado-Sanz C, Chirlaque MD. Changes in colorectal cancer incidence and mortality trends in Spain. *Ann Oncol* [Internet]. 2010 May;21:iii76–82. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0923753419569861>
191. Ciccolallo L. Survival differences between European and US patients with colorectal cancer: role of stage at diagnosis and surgery. *Gut* [Internet]. 2005 Feb 1;54(2):268–73. Available from: <http://gut.bmj.com/cgi/doi/10.1136/gut.2004.044214>
192. Maringe C, Walters S, Rachet B, Butler J, Fields T, Finan P, et al. Stage at diagnosis and colorectal cancer survival in six high-income countries : A population-based study of patients diagnosed during 2000 – 2007. 2013;
193. Granada. I de E de AC de E y HDP, editor. Granada. Datos Básicos 2010. [Internet]. 2010. 74 p. Available from: <https://www.ieca.junta-andalucia.es/dtbas/piesa/dtbp10/dtbp1018.pdf>
194. Registro de Cáncer de Granada. [Internet]. Available from: <https://www.registrocancergranada.es/>
195. International Agency for Research on Cancer. CI5: Cancer Incidence in Five Continents [Internet]. Available from: <https://ci5.iarc.fr>
196. HRSTUDIES. European High Resolution Cancer Studies. [Internet]. Available from: <http://www.hrstudies.eu/>
197. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *J Chronic Dis* [Internet]. 1987 Jan;40(5):373–83. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0021968187901718>
198. Perme MP, Stare J, Estève J. On Estimation in Relative Survival. *Biometrics* [Internet]. 2012 Mar;68(1):113–20. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1541-0420.2011.01640.x>
199. Elandt-Johnson RC, Johnson NL. *Survival Models and Data Analysis* [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 1999. (Wiley Series in Probability and Statistics). Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/9781119011040>
200. Dickman PW, Coviello E. Estimating and modeling relative survival. *Stata J*. 2015;15(1):186–215.
201. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Rojas D, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(7):799–825.
202. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J*

## BIBLIOGRAFÍA

- Clin [Internet]. 2018 Nov;68(6):394–424. Available from: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21492>
203. Minicozzi P, Bouvier AM, Faivre J, Sant M, Velten M, Launoy G, et al. Management of rectal cancers in relation to treatment guidelines: A population-based study comparing Italian and French patients. *Dig Liver Dis*. 2014;46(7):645–51.
204. White A, Ironmonger L, Steele RJC, Ormiston-Smith N, Crawford C, Seims A. A review of sex-related differences in colorectal cancer incidence, screening uptake, routes to diagnosis, cancer stage and survival in the UK. *BMC Cancer* [Internet]. 2018 Dec 20;18(1):906. Available from: <https://bmccancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12885-018-4786-7>
205. Joachim C, Macni J, Drame M, Pomier A, Escarmant P, Veronique-Baudin J, et al. Overall survival of colorectal cancer by stage at diagnosis. *Medicine* (Baltimore) [Internet]. 2019 Aug;98(35):e16941. Available from: <http://journals.lww.com/00005792-201908300-00044>
206. MacDermid E, Hooton G, Macdonald M, McKay G, Grose D, Mohammed N, et al. Improving patient survival with the colorectal cancer multi-disciplinary team. *Color Dis*. 2009;11(3):291–5.
207. Munro A, Brown M, Niblock P, Steele R, Carey F. Do Multidisciplinary Team (MDT) processes influence survival in patients with colorectal cancer? A population-based experience. *BMC Cancer* [Internet]. 2015;15(1):1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12885-015-1683-1>
208. Pillay B, Wootten AC, Crowe H, Corcoran N, Tran B, Bowden P, et al. The impact of multidisciplinary team meetings on patient assessment, management and outcomes in oncology settings: A systematic review of the literature. *Cancer Treat Rev* [Internet]. 2016;42(2016):56–72. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.11.007>
209. Kirke R, Rajesh A, Verma R, Bankart MJG. Rectal cancer: Incidence of pulmonary metastases on thoracic CT and correlation with T staging. *J Comput Assist Tomogr*. 2007;31(4):569–71.
210. Moreno CC, Sullivan PS, Mittal PK. MRI Evaluation of Rectal Cancer: Staging and Restaging. *Curr Probl Diagn Radiol*. 2017;46(3):234–41.
211. Meyenberger C, Huch Böni RA, Bertschinger P, Zala GF, Klotz HP, Krestin GP. Endoscopic Ultrasound and Endorectal Magnetic Resonance Imaging: a Prospective, Comparative Study for Preoperative Staging and Follow-Up of Rectal Cancer. *Endoscopy* [Internet]. 1995 Sep 17;27(07):469–79. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-2007-1005751>
212. Balyasnikova S, Brown G. Optimal Imaging Strategies for Rectal Cancer Staging and Ongoing Management. *Curr Treat Options Oncol* [Internet]. 2016;17(6). Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s11864-016->

- 0403-7
213. Kijima S, Sasaki T, Nagata K, Utano K, Lefor AT, Sugimot H. Preoperative evaluation of colorectal cancer using CT colonography, MRI, and PET/CT. *World J Gastroenterol*. 2014;20(45):16964–75.
214. Thoeni RF, Rogalla P. CT for the Evaluation of Carcinomas in the Colon and Rectum. 1995;2(2):112–26.
215. Amri R, Bordeianou LG, Sylla P, Berger DL. Treatment Delay in Surgically-Treated Colon Cancer: Does It Affect Outcomes? *Ann Surg Oncol*. 2014;21(12):3909–16.
216. Hangaard Hansen C, Gögenur M, Tvilling Madsen M, Gögenur I. The effect of time from diagnosis to surgery on oncological outcomes in patients undergoing surgery for colon cancer: A systematic review. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(10):1479–85.
217. Lee YH, Kung PT, Wang YH, Kuo WY, Kao SL, Tsai WC. Effect of length of time from diagnosis to treatment on colorectal cancer survival: A population-based study. *PLoS One*. 2019;14(1):1–16.
218. 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(17):2467–78.
219. Pruitt SL, Harzke AJ, Davidson NO, Schootman M. Do diagnostic and treatment delays for colorectal cancer increase risk of death? *Cancer Causes Control*. 2013;24(5):961–77.
220. Murchie P, Raja EA, Brewster DH, Campbell NC, Ritchie LD, Robertson R, et al. Time from first presentation in primary care to treatment of symptomatic colorectal cancer: Effect on disease stage and survival. *Br J Cancer* [Internet]. 2014;111(3):461–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/bjc.2014.352>
221. Des Guetz G, Nicolas P, Perret GY, Morere JF, Uzzan B. Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2010;46(6):1049–55.
222. Biagi JJ, Raphael MJ, Mackillop WJ, Kong W, King WD, Booth CM. Association between time to initiation of adjuvant chemotherapy and survival in colorectal cancer a systematic review and meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc*. 2011;305(22):2335–42.
223. Sarli L, Bader G, Iusco D, Salvemini C, Di Mauro D, Mazzeo A, et al. Number of lymph nodes examined and prognosis of TNM stage II colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2005;41(2):272–9.
224. Amin, Mahul B., Edge, Stephen, Greene, Frederick, Byrd, David R., Brookland, Robert K., Washington, Mary K., Gershenwald JE. *AJCC Cancer Staging Form Supplement*. *Ajcc Cancer Staging Manual*, Eighth Ed. 2018;(June):303–10.
225. Benson AB, Schrag D, Somerfield MR, Cohen AM, Figueredo AT, Flynn PJ, et al. American Society of Clinical Oncology recommendations on adjuvant chemotherapy for stage II colon cancer. *J Clin Oncol*. 2004;22(16):3408–19.

## BIBLIOGRAFÍA

226. Vather R, Sammour T, Kahokehr A, Connolly AB, Hill AG. Lymph node evaluation and long-term survival in stage II and stage III colon cancer: A national study. *Ann Surg Oncol*. 2009;16(3):585–93.
227. Peeples C, Shellnut J, Wasvary H, Riggs T, Sacksner J. Predictive factors affecting survival in stage II colorectal cancer: Is lymph node harvesting relevant? *Dis Colon Rectum*. 2010;53(11):1517–23.
228. U B. Prognostic significance of total lymph node number in patients with T1-4N0M0 colorectal cancer. Vol. 51 (60), *Hepatogastroenterology*. 2004. p. 1689–93.
229. Akagi Y, Adachi Y, Kinugasa T, Oka Y, Mizobe T SK. Lymph node evaluation and survival in colorectal cancer: review of population-based, prospective studies. [Internet]. Vol. 33 (7), *Anticancer Research*. 2013. p. 2837–47. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Anticancer+Res.+2013+Jul%3B33\(7\)%3A2839-47](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Anticancer+Res.+2013+Jul%3B33(7)%3A2839-47).
230. Rosenberg R, Engel J, Bruns C, Heitland W, Hermes N, Jauch KW, et al. The prognostic value of lymph node ratio in a population-based collective of colorectal cancer patients. *Ann Surg*. 2010;251(6):1070–8.
231. André T, De Gramont A, Vernerey D, Chibaudel B, Bonnetain F, Tijeras-Raballand A, et al. Adjuvant fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in stage II to III colon cancer: Updated 10-year survival and outcomes according to BRAF mutation and mismatch repair status of the MOSAIC study. *J Clin Oncol*. 2015;33(35):4176–87.
232. André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *J Clin Oncol*. 2009;27(19):3109–16.
233. Peng LC, Milsom J, Garrett K, Nandakumar G, Coplowitz S, Parashar B, et al. Surveillance, Epidemiology, and End Results-based analysis of the impact of preoperative or postoperative radiotherapy on survival outcomes for T3N0 rectal cancer. *Cancer Epidemiol [Internet]*. 2014;38(1):73–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.canep.2013.12.008>
234. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, Rödel C, Wittekind C, Fietkau R, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;351(17):1731–40.
235. Fiorica F, Cartei F, Licata A, Enea M, Ursino S, Colosimo C, et al. Can chemotherapy concomitantly delivered with radiotherapy improve survival of patients with resectable rectal cancer? A meta-analysis of literature data. *Cancer Treat Rev [Internet]*. 2010;36(7):539–49. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ctrv.2010.03.002>
236. Gray R, Hills R, Stowe R, Clarke M, Peto R, Buyse M, et al. Adjuvant radiotherapy for rectal cancer: A

- systematic overview of 8507 patients from 22 randomised trials. *Lancet*. 2001;358(9290):1291–304.
237. Valentini V, Aristei C, Glimelius B, Minsky BD, Beets-Tan R, Borras JM, et al. Multidisciplinary Rectal Cancer Management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA-CC2). *Radiother Oncol* [Internet]. 2009;92(2):148–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.radonc.2009.06.027>
238. Zhao F, Wang J, Yu H, Cheng X, Li X, Zhu X, et al. Neoadjuvant radiotherapy improves overall survival for T3/4N+M0 rectal cancer patients: a population-based study of 20300 patients. *Radiat Oncol* [Internet]. 2020 Dec 27;15(1):49. Available from: <https://ro-journal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13014-020-01497-4>
239. Kim JS, Kim NK, Min BS, Hur H, Ahn JB, Keum KC. Adjuvant radiotherapy following total mesorectal excision for stage IIA rectal cancer: is it beneficial? *Int J Colorectal Dis* [Internet]. 2010 Sep 11;25(9):1103–10. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00384-010-0970-1>
240. Hu X, Li Y-Q, Li Q-G, Ma Y-L, Peng J-J, Cai S-J. Radiotherapy for stage IIA rectal cancer may not benefit all. *Oncotarget* [Internet]. 2017 Nov 21;8(59):99438–50. Available from: <https://www.oncotarget.com/lookup/doi/10.18632/oncotarget.19683>
241. van Eeghen EE, den Boer FC, Loffeld RJLF. Thirty days post-operative mortality after surgery for colorectal cancer: A descriptive study. *J Gastrointest Oncol*. 2015;6(6):613–7.
242. Ortiz H, Biondo S, Codina A, Ciga MT, Enríquez-Navascués JM, Espín E, et al. Variabilidad interhospitalaria de la mortalidad postoperatoria en el proyecto del cáncer de recto de la Asociación Española de Cirujanos. La influencia del volumen quirúrgico. *Cir Esp*. 2016;94(1):22–30.
243. Wu CC, Hsu TW, Chang CM, Yu CH, Lee CC. Age-adjusted charlson comorbidity index scores as predictor of survival in colorectal cancer patients who underwent surgical resection and chemoradiation. *Med (United States)*. 2015;94(2):e431.
244. Rodríguez-Barranco M, Salamanca-Fernández E, Fajardo ML, Bayo E, Chang-Chan Y-L, Expósito J, et al. Patient, tumor, and healthcare factors associated with regional variability in lung cancer survival: a Spanish high-resolution population-based study. *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2019 May 19;21(5):621–9. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12094-018-1962-9>
245. Lievens Y, De Schutter H, Stellamans K, Rosskamp M, Van Eycken L. Radiotherapy access in Belgium: How far are we from evidence-based utilisation? *Eur J Cancer* [Internet]. 2017;84:102–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2017.07.011>
246. Corral J, Solà J, Galceran J, Gragera RM, Carulla M, Izquierdo Á, et al. A

## BIBLIOGRAFÍA

- population perspective on the use of external beam radiotherapy in Catalonia , Spain. Clin Transl Oncol [Internet]. 2020;(0123456789). Available from: <https://doi.org/10.1007/s12094-020-02355-1>
247. Morris EJA, Finan PJ, Spencer K, Geh I, Crellin A, Quirke P, et al. Wide Variation in the Use of Radiotherapy in the Management of Surgically Treated Rectal Cancer Across the English National Health Service. Clin Oncol (R Coll Radiol) [Internet]. 2016;28(8):522–31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26936609>









ESCUELA ANDALUZA  
DE SALUD PÚBLICA  
Consejería de Salud y Familias



UNIVERSIDAD DE JAÉN