



Universidad Miguel Hernández de Elche

PROGRAMA DE DOCTORADO EN SALUD PÚBLICA,
CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS

**ESTUDIO PRONÓSTICO DEL CÁNCER
COLORRECTAL: DIFERENCIAS ENTRE
PACIENTES DETECTADOS POR CRIBADO Y
DIAGNOSTICADOS POR SÍNTOMAS**

Sergio Adalberto Novotny Canals

Director de Tesis

Dr. D. Vicente Francisco Gil Guillén

2025

Universidad Miguel Hernández de Elche

**ESTUDIO PRONÓSTICO DEL CÁNCER
COLORRECTAL: DIFERENCIAS ENTRE
PACIENTES DETECTADOS POR CRIBADO Y
DIAGNOSTICADOS POR SÍNTOMAS**

Tesis presentada para aspirar al grado de

**DOCTOR EN SALUD PÚBLICA, CIENCIAS MÉDICAS Y
QUIRÚRGICAS**

Sergio Adalberto Novotny Canals

Director de Tesis

Dr. D. Vicente Francisco Gil Guillén

2025

ISBN: 978-84-09-74348-3



Don Vicente Francisco Gil Guillén, Catedrático de la Universidad Miguel Hernández, del Área de Conocimiento de Medicina Preventiva y Salud Pública, como director,

Certifica que el trabajo titulado:

“Estudio pronóstico del cáncer colorrectal: diferencias entre pacientes diagnosticados por síntomas y detectados por cribado”

Realizado por Don Sergio Adalberto Novotny Canals, bajo mi dirección, se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como tesis doctoral ante el tribunal correspondiente en la Universidad Miguel Hernández de Elche.

Y para que así conste a los efectos oportunos, firmo la presente,

En Alicante, de..... de 2025.

Fdo. Vicente Francisco Gil Guillén



La Dra. Dña. María del Mar Masiá Canuto Coordinador/a del Programa de Doctorado en **Salud Pública, Ciencias Médicas y Quirúrgicas,**

INFORMA:

Que D. Sergio Adalberto Novotny ha realizado bajo la supervisión de nuestro Programa de Doctorado el trabajo titulado “**Estudio pronóstico del cáncer colorrectal: diferencias entre pacientes diagnosticados por síntomas y detectados por cribado**” conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo para los efectos oportunos, en Sant Joan d’Alacant a de noviembre de 2025

Prof. Dr. D. / Profa. Dra. Dña. María del Mar Masiá Canuto
Coordinador/a del Programa de Doctorado en Salud Pública, Ciencias Médicas y
Quirúrgicas

Dedicado a mis padres
Celia Raquel Canals y Wenceslao Novotny,
a mi esposa Vidina Rodrigo Amador
y muy especialmente, a nuestra hija Valentina María

Agradecimientos

A mis padres, por el amor, la educación y la dedicación recibidos a lo largo de mi vida.

A mi esposa Vidina, por su apoyo incondicional, por su tiempo, y por sus incontables horas de trabajo desde el planeamiento del diseño de este estudio, -pasando por los cientos de horas de recogida de datos y análisis de los mismos-, hasta la finalización de la redacción de la memoria.

A nuestra hija Valentina María, quien algún día comprenderá muchas de mis ausencias, necesarias para la consecución de esta tesis.

A mi padre, por la revisión matemática y de estilo del presente estudio.

Al Prof. Dr. Vicente Francisco Gil Guillén, por creer en este proyecto desde el inicio, por apoyarme en todo momento, por su inagotable experiencia, y por su infinita paciencia en todas las etapas de la investigación.

Al Prof. Dr. Juan Hernandis Villalba, por sus valiosas recomendaciones y aportes en el área de la cirugía colorrectal.

Al Prof. Avelino Pereira Expósito, sin cuya ayuda con la base de datos, las planillas de cálculos y tablas, y su revisión de estilo, esta tesis no hubiera sido posible.

Al Prof. Dr. José Antonio Quesada Rico, por el análisis estadístico de este trabajo y sus valiosos aportes.

A la Prof. Dra. Adriana López Pineda, por sus enseñanzas en el campo de la búsqueda bibliográfica, las múltiples correcciones de redacción, y su ayuda a lo largo del difícil proceso de publicación editorial, sin la cual este trabajo no hubiera sido posible.

Al Dr. Jordi Seguí Orejuela, por los cientos de horas de su tiempo dedicado a la recolección y revisión de datos para este trabajo.

Al Dr. Roberto Morales Giménez, por sus aportes actualizados en el área del tratamiento oncológico.

A la Dra. Mercedes Herrero Davó, y previamente al Dr. Gerardo Arroyo Fernández, de la unidad de promoción de la salud del Área Sanitaria de Elda, por los datos referentes al cribado en dicha área sanitaria.

Al departamento de codificación del Hospital General Universitario de Elda Virgen de la Salud.

A mi suegra María del Pino, por sus horas dedicadas al cuidado de Valentina María, para que yo pudiera concretar este estudio.

La presente Tesis Doctoral titulada “Estudio pronóstico del Cáncer Colorrectal: diferencias entre pacientes detectados por cribado y diagnosticados por síntomas” se presenta bajo la modalidad de tesis por compendio de las siguientes publicaciones:

Novotny, S.A.; Rodrigo Amador, V.A.; Seguí Orejuela, J.; López-Pineda, A.; Quesada, J.A.; Pereira-Expósito, A.; Carratalá-Munuera, C.; Hernandis Villalba, J.; Gil-Guillén, V.F. Prognostic Study of Colorectal Cancer: Differences between Screen-Detected and Symptom-Diagnosed Patients. *Cancers* 2024, 16, 3363. <https://doi.org/10.3390/cancers16193363>. PMID: 39409983 PMCID: PMC11475275 DOI: 10.3390/cancers16193363. Q1.

Resumen

Introducción El cáncer colorrectal (CCR) es la principal causa de mortalidad por cáncer en España, y los programas de cribado, como la prueba de sangre oculta en heces y la colonoscopia, han demostrado eficacia para reducir la incidencia y la mortalidad del CCR pero muy poca evidencia de reducción de la mortalidad global. A pesar de estos avances, la adopción del cribado del CCR sigue siendo baja en España, lo que pone de relieve la necesidad de estudios que comparen los resultados entre pacientes diagnosticados mediante cribado y pacientes diagnosticados por síntomas para comprender mejor el impacto en la supervivencia global y cuantificar el beneficio clínico en el pronóstico al momento del diagnóstico y al final del seguimiento.

Materiales y método Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo con los siguientes objetivos: comparar el estadio al diagnóstico, la mortalidad global o por todas las causas y la mortalidad específica de la enfermedad entre las personas diagnosticadas con CCR basadas en el cribado y en los síntomas; identificar los factores de riesgo asociados a la mortalidad en esta población; y evaluar la eficacia del cribado en la supervivencia y la detección temprana. Nuestro estudio incluyó a personas diagnosticadas con CCR en el hospital público de Elda (España) de 2014 a 2018. El seguimiento se realizó hasta 2023 o hasta el fallecimiento. El resultado principal fue la mortalidad global o por todas las causas, que se analizó utilizando curvas de Kaplan-Meier. También se investigó la mortalidad específica por CCR y la mortalidad por otras causas. La muestra incluyó 315 personas (186 con diagnósticos basados en síntomas, 129 con diagnósticos basados en la detección). La duración media del seguimiento fue de 62,8 meses.

Resultados El grupo de cribado tuvo una prevalencia más alta de antecedentes familiares de CCR ($p=0,008$), una localización distal del tumor ($p=0,002$) y un estadio de cáncer de 0 o I ($p<0,001$). El grupo de síntomas tuvo una prevalencia más alta de CCR proximal ($p = 0,002$), otras enfermedades crónicas ($p<0,001$) y estadios II, III y IV ($p<0,001$). Dos variables se asociaron con la mortalidad: el estadio IV en el momento del diagnóstico y los antecedentes de otros tumores. Las personas con un diagnóstico basado en síntomas tuvieron una prevalencia más alta del estadio IV en el momento del diagnóstico y una incidencia acumulada más alta de mortalidad por CCR y mortalidad global o por todas las causas al final del seguimiento ($p<0,05$). Las curvas de Kaplan-Meier también mostraron una mayor tasa de mortalidad global o por todas las causas en el grupo con síntomas con respecto al grupo de síntomas a lo largo del seguimiento.

Conclusión El diagnóstico del CCR por cribado cuando se compara con el diagnóstico de CCR por síntomas permite un diagnóstico del tumor en estadios más tempranos y mejora la supervivencia global, a expensas principalmente de la reducción de la mortalidad por CCR. Estos hallazgos apoyan las políticas de salud pública que promueven un cribado accesible y eficaz.

Palabras clave: cáncer colorrectal; detección temprana del cáncer; mortalidad; programas de cribado diagnóstico.

Summary

Introduction Colorectal cancer (CRC) is the leading cause of cancer-related mortality in Spain, and screening programs, such as fecal occult blood testing and colonoscopy, have demonstrated efficacy in reducing CRC incidence and mortality, but very little evidence of reducing overall mortality. Despite these advances, CRC screening adoption remains low in Spain, highlighting the need for studies comparing outcomes between patients diagnosed through screening and patients diagnosed based on symptoms to better understand the impact on overall survival and quantify the clinical benefit in prognosis at diagnosis and at the end of follow-up.

Materials and method A retrospective cohort study was conducted with the following objectives: to compare stage at diagnosis, overall or all-cause mortality, and disease-specific mortality among individuals diagnosed with CRC based on screening and symptoms; to identify risk factors associated with mortality in this population; and to evaluate the effectiveness of screening on survival and early detection. Our study included individuals diagnosed with CRC at the public hospital of Elda (Spain) from 2014 to 2018. Follow-up was conducted until 2023 or until death. The primary outcome was all-cause mortality, which was analyzed using Kaplan-Meier curves. CRC-specific mortality and mortality from other causes were also investigated. The sample included 315 individuals (186 with symptom-based diagnoses, 129 with screening-based diagnoses). The mean follow-up duration was 62.8 months.

Results The screening group had a higher prevalence of family history of CRC ($p=0.008$), distal tumor location ($p=0.002$), and cancer stage 0 or I ($p<0.001$). The symptom group had a higher prevalence of proximal CRC ($p=0.002$), other chronic diseases ($p<0.001$), and stages II, III, and IV ($p<0.001$). Two variables were associated with mortality: stage IV at diagnosis and a history of other tumors. Individuals with a symptom-based diagnosis had a higher prevalence of stage IV at diagnosis and a higher cumulative incidence of CRC mortality and overall or all-cause mortality at the end of follow-up ($p<0.05$). Kaplan-Meier curves also showed a higher overall or all-cause mortality rate in the symptom group compared to the screening group throughout follow-up.

Conclusion CRC diagnosis by screening, compared with CRC diagnosis by symptoms, allows for tumor diagnosis at earlier stages and improves overall survival, primarily due to a reduction in CRC mortality. These findings support public health policies that promote accessible and effective screening.

Keywords: colorectal cancer; early cancer detection; mortality; diagnostic screening programs.

“Solamente se llegará a gozar de lo realizado cuando en su alma sienta,
preferentemente en los momentos de silencio necesarios para la
reflexión, que el único premio verdadero es el que proviene del placer
espiritual, limpio y sereno del deber cumplido”

Dr. René Gerardo Favaloro
Cirujano argentino creador del by-pass aorto-coronario, Cleveland, 1967.

Índice de contenidos

1	Introducción	
1.1	Epidemiología	1
1.1.1	El cáncer en el mundo y en España	1
1.1.2	Etiopatogenia	3
1.1.3	Factores de riesgo	3
1.1.4	Estratificación del riesgo de cáncer	4
1.2	Anatomía normal quirúrgica	4
1.2.1	Colon	4
1.2.2	Recto	8
1.3	Anatomía patológica	11
1.4	Vías de diseminación	12
1.5	Clasificación de su extensión	14
1.6	Estadíos pronósticos según la clasificación TNM	15
1.7	Manifestaciones clínicas	16
1.8	Diagnóstico de CCR y diagnóstico de su extensión	17
1.9	Prevención	20
1.9.1	Prevención Primaria	20
1.9.2	Prevención Secundaria	23
1.9.3	Riesgo elevado de CCR	27
1.9.4	Riesgo medio de CCR	27
1.9.5	Prevención Terciaria	29
1.9.6	Prevención Cuaternaria	29
1.10	Tratamiento	30
1.10.1	Tratamiento endoscópico de los pólipos colorrectales	30
1.10.2	Tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal	30
1.11	Seguimiento y vigilancia	43
1.12	Factores pronósticos	43
2	Justificación	45
3	Hipótesis	49
4	Objetivos	53
5	Material y métodos	57
5.1	Diseño	59
5.2	Muestra y muestreo	59
5.3	Descripción de variables	60
5.4	Análisis estadístico	61
5.5	Aspectos éticos	62

6	Resultados	63
6.1	Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes diagnosticados por cribado y por síntomas	65
6.2	Síntomas y signos en los pacientes diagnosticados por presentación clínica (formas clínicas de presentación)	66
6.3	Factores asociados en el momento del diagnóstico, entre las personas con diagnóstico de CCR detectadas por la vía del cribado frente a los diagnosticados de CCR por síntomas	67
6.4	Mortalidad por todas las causas entre las personas con diagnóstico de CCR detectadas por la vía del cribado frente a los diagnosticados de CCR por síntomas (Objetivo principal)	68
6.5	Mortalidad por todas las causas, por CCR y por otras causas, en los grupos de cribado y de síntomas	69
6.6	Impacto y medidas de asociación en el análisis de los estadios en el momento del diagnóstico y al finalizar el seguimiento en la mortalidad (mortalidad total, mortalidad por CCR y mortalidad por otras causas) entre los pacientes diagnosticados de CCR por cribado frente a los diagnosticados de CCR por síntomas	70
6.7	Factores asociados a la mortalidad total en los pacientes diagnosticados por CCR al finalizar el seguimiento	71
7	Discusion	77
8	Conclusiones	87
9	Bibliografía	91
10	Anexos	107
A	Trabajo publicado	109
B	Cuaderno de recogida de datos	125
C	Certificado del Comité de Ética e Investigación del Medicamento del Hospital General Universitario de Elda Virgen de la Salud	131
D	Informe de la primera ronda de cribado del Departamento de Salud de Elda	135
E	Informe de la segunda ronda de cribado del Departamento de Salud de Elda	147
F	Kit de test de sangre oculta en heces utilizado en la Comunidad Valenciana, Departamento de Salud de Elda. “OC-AUTO 3 LATEX REAGENT” Y “OC-AUTO 3 BUFFER REF V-PH46” de Wellkang Tech Consulting, Eiken Chemical Co., Ltd.	159

Índice de figuras

1	Estadísticas (tomado PAPPS 2024)	2
2	Clasificación TNM por estadio del cáncer colorrectal	15
3	Cáncer de colon derecho. Hemicolectomía derecha. Tomado de Cirugía AEC, Asociación Española de Cirujanos, 3ª edición, Editorial Médica Panamericana, 2022.	32
4	Cáncer de colon derecho. Hemicolectomía derecha ampliada. Tomado de Cirugía AEC, Asociación Española de Cirujanos, 3ª edición, Editorial Médica Panamericana, 2022.	32
5	Cáncer de colon transverso. Hemicolectomía transversa. Tomado de Cirugía AEC, Asociación Española de Cirujanos, 3ª edición, Editorial Médica Panamericana, 2022.	33
6	Cáncer de colon transverso. Hemicolectomía derecha ampliada. Tomado de Cirugía AEC, Asociación Española de Cirujanos, 3ª edición, Editorial Médica Panamericana, 2022.	33
7	Cáncer de ángulo esplénico de colon. Hemicolectomía derecha ampliada-Colectomía subtotal. Tomado de Cirugía AEC, Asociación Española de Cirujanos, 3ª edición, Editorial Médica Panamericana, 2022.	34
8	Cáncer de ángulo esplénico de colon. Hemicolectomía izquierda ampliada-Colectomía segmentaria subtotal Izquierda. Tomado de Cirugía AEC, Asociación Española de Cirujanos, 3ª edición, Editorial Médica Panamericana, 2022.	34
9	Cáncer de colon descendente. Hemicolectomía izquierda. Tomado de Cirugía AEC, Asociación Española de Cirujanos, 3ª edición, Editorial Médica Panamericana, 2022.	35
10	Cáncer de sigma. Sigmoidectomía. Tomado de Cirugía AEC, Asociación Española de Cirujanos, 3ª edición, Editorial Médica Panamericana, 2022.	35
11	Tomado de Cirugía AEC, Asociación Española de Cirujanos, 3ª edición, Editorial Médica Panamericana, 2022.	37
12	Supervivencia acumulada según tipo de diagnóstico (cribado y síntomas) / supervivencia acumulada según estadio.	75

Índice de tablas

1	Características de los participantes del estudio: todos los participantes, pacientes diagnosticados por cribado y pacientes diagnosticados por síntomas	65
2	Análisis descriptivo de los signos y síntomas del grupo de pacientes de presentación clínica	66
3	Modelo logístico multivariable que compara el diagnóstico basado en síntomas con el diagnóstico basado en cribado	67
4	Mortalidad por todas las causas según los grupos de cribado y síntomas	69

5	Mortalidad total, mortalidad por CCR y mortalidad por otras causas, según los grupos de cribado y síntomas	69
6	Causas de mortalidad según tipo de diagnóstico de CCR	70
7	Análisis epidemiológico: medidas de impacto en el estudio del pronóstico al inicio de la enfermedad y al final del seguimiento	71
8	Incidencia acumulada de mortalidad total por variables explicativas: análisis bivalente	72
9	Modelos de supervivencia de Cox para mortalidad total	73

1 INTRODUCCIÓN

1.1. Epidemiología

1.1.1. El cáncer en el mundo y en España

El cáncer es una importante causa de mortalidad y un limitante de la esperanza de vida en todo el mundo. En el año 2020 en el mundo se produjeron 1,9 millones de casos de cáncer colorrectal (CCR), y 0,9 millones de pacientes fallecieron por dicha causa [1].

En España, en la población en general, el cáncer en conjunto es la segunda causa de mortalidad después de las enfermedades cardiovasculares, pero desde el año 2000, es la primera causa de mortalidad en los hombres. En 2022 el 24,7 % de todos los fallecimientos fue por cáncer. Su incidencia fue de 232/100000 habitantes, 280/100000 para varones y 185/100000 para mujeres. En los varones la tasa de mortalidad descendió el 0,9% mientras que en las mujeres aumentó el 1%. Tomando toda la población en conjunto, en el años 2022, el tumor más frecuente fue el colorrectal, con 44.294 casos nuevos: 29.648 de colon y 14.646 de recto. A esto le siguieron el de mama, el de pulmón y el de próstata [2].

El cáncer colorrectal (CCR) es el tumor maligno más frecuente del mundo desarrollado. En España ocupa el segundo lugar si se consideran ambos sexos en conjunto [3]. En las últimas décadas se viene observando un incremento significativo en los menores de 50 años [1, 3-6]. También se ha observado que la supervivencia ha aumentado más para el cáncer de colon que para el de recto [7].

Realizando la separación por sexos, en los varones los cánceres más frecuentes fueron el de próstata (30.316 casos), el de colon y recto (27.009), el de pulmón (22.483) y de vejiga urinaria (18.247). En las mujeres los más frecuentes fueron el de mama (36.395), el de colon y recto (17.285), el de pulmón (10.285) y el de cuerpo uterino (7.305 casos) [2].

A causa del envejecimiento de la población y del estilo de vida poco saludable, a nivel general la incidencia global del cáncer ha seguido aumentando. Si se consideran todos los cánceres en conjunto la supervivencia a los 5 años también ha aumentado. Es decir, si se compara el periodo 2.002-2.007 respecto al de 2.008-2.013, la supervivencia a 5 años en los varones pasó del 52 al 55,3%, y en las mujeres del 59 al 61,7% [2].



ESPAÑA

Número de casos nuevos

278 729

Número de muertes

115 590

Número de casos prevalentes
(5 años)

873 168

Estadísticas

	Hombres	Mujeres	Ambos sexos
Población	32 969 848	23 749 937	46 719 785
Incidencia			
Número de nuevos casos de cáncer	168 416	125 319	278 729
Tasa de incidencia estandarizada por edad	370,8	288,1	274,8
Riesgo de desarrollar cáncer antes de la edad de 75 años (% riesgo acumulado)	18,7	20,3	20,0
Las 3 principales tipos de cáncer clasificados por sexo	Prostate colonrectal esófago	Mama colonrectal esófago	colonrectal Mama Prostate
Mortalidad			
Número de muertes por cáncer	68 402	48 188	115 590
Tasa de mortalidad estandarizada por edad	117,2	90,3	98,0
Riesgo de morir de cáncer antes de la edad de 75 años (% riesgo acumulado)	12,4	8,8	9,8
Las 3 principales tipos de cáncer clasificados por sexo	esófago colonrectal Prostate	Mama colonrectal esófago	esófago colonrectal Prostate
Prevalencia			
Casos prevalentes en 5 años	274 346	309 822	873 168



Los 5 cánceres más frecuentes

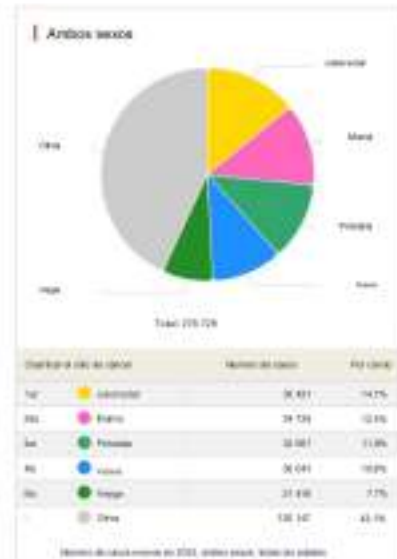
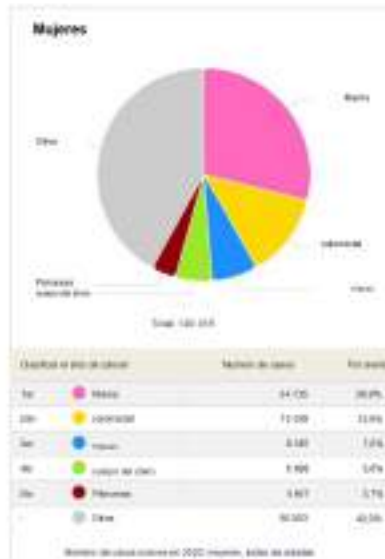
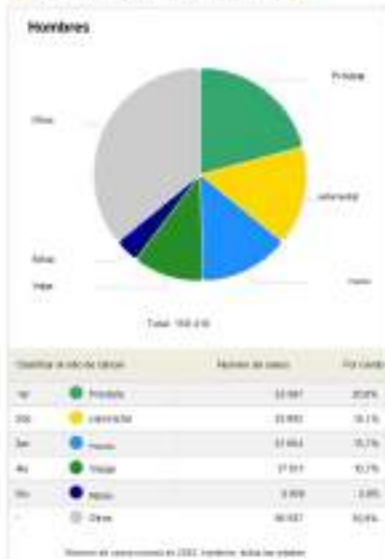


Figura 1: Estadísticas (tomado PAPPS 2024)

La importancia del cáncer es mucho mayor de la magnitud que supone en términos de mortalidad, incidencia y prevalencia, ya que también va a tener un impacto laboral y económico muy importante en el paciente que lo padece y en su familia. En promedio requiere de una incapacidad temporal de 9 a 12 meses en algún momento de la enfermedad, ya sea para su diagnóstico y/o tratamiento, o inclusive una incapacidad definitiva. Por ello, la situación laboral, social y económica cuando se diagnostica va a condicionar claramente las consecuencias que la enfermedad tiene en los distintos aspectos de la vida de una persona con cáncer. Puede ser el agravante o el causante de una situación de riesgo socioeconómico para el propio paciente y su familia.

1.1.2. Etiopatogenia

El cáncer surge por la interacción de factores genéticos del paciente y agentes externos, como el estilo de vida y la exposición a carcinógenos ambientales. El cáncer esporádico aparece en general a partir de los 50 años y es consecuencia de mutaciones que afectan a las células somáticas, adquirido a lo largo de los años. El cáncer hereditario, que representa alrededor del 10% de los cánceres, es más precoz. El tener una mutación genética no implica que siempre se desarrollará el cáncer, ni que se manifestará la enfermedad. El conocimiento de la historia familiar permite identificar aquellos miembros con posible síndrome de predisposición hereditaria, para ser derivados a unidades de consejo genético.

1.1.3. Factores de riesgo

El riesgo individual de padecer cáncer colorrectal depende de la edad, el sexo, los factores genéticos, el tabaquismo, el consumo de alcohol, la actividad física, la obesidad, la dieta, y la microbiota intestinal. También depende de factores hereditarios como la poliposis adenomatosa familiar o PAF, el síndrome de Lynch, y la poliposis MUTYH [2], que es un trastorno autosómico recesivo infrecuente responsable de <1% de los casos de cáncer colorrectal. Las manifestaciones son similares a otras formas de pólipos o cáncer colorrectal.

La dieta contiene múltiples mutágenos y carcinógenos, que pueden derivar de compuestos químicos naturales, como las plantas alcaloides, pesticidas y aditivos de la comida; también hidrocarburos policíclicos aromáticos y aminas heterocíclicas derivadas de la cocción de los alimentos. El consumo elevado de carne roja aumenta la formación de nitrosamina, y así el riesgo de cáncer colorrectal. La obesidad es un factor de riesgo reconocido; suele ir acompañado de sedentarismo, donde el riesgo relativo es el doble. La relación entre el tabaco y la aparición de adenomas y carcinomas está bien demostrada, y el riesgo aumenta en función de la cantidad de cigarrillos y del tiempo de exposición [8, 9].

1.1.4. Estratificación del riesgo de cáncer

Desde una perspectiva práctica, la forma de clasificar el riesgo individual se basa en tres factores clave: la edad, los antecedentes personales (como enfermedades predisponentes o factores de riesgo) y los antecedentes familiares. Estos tres elementos permiten organizar a las personas en tres grupos principales de riesgo:

1. Riesgo bajo: Este grupo está compuesto por personas menores de 50 años que no tienen antecedentes familiares ni personales de cáncer.
2. Riesgo medio: Aquí encontramos a quienes tienen 50 años o más, pero no presentan antecedentes personales ni familiares de cáncer.
3. Riesgo elevado: En este caso, el riesgo es alto siempre que existan antecedentes personales y/o familiares de cáncer, independientemente de la edad.

Esta clasificación ofrece una visión clara de cómo se distribuye el riesgo, basándose en información clave para evaluar de forma práctica cada caso [2, 10].

Hay muchos modelos para intentar predecir el riesgo de padecer CCR en poblaciones asintomáticas, algunos que consideran únicamente datos como la edad, el sexo y el índice de masa corporal, mientras que hay otros que contienen más información, como los biomarcadores genéticos y el estilo de vida. Estos modelos fueron revisados en poblaciones externas (european prospective investigation into cancer and nutrition (estudio EPIC) y en el Reino Unido (estudio cohort-UK-biobank). Ambos probaron que son modelos fiables y potencialmente candidatos para utilizarse en la estratificación de riesgo para los programas de cribado poblacional. El Sistema Nacional de salud británico (NHS) desde el 2021 ha ampliado el cribado de forma gradual hasta incluir pacientes de 50 a 74, ya que inicialmente se realizaba únicamente entre los 60 y 74 años [2].

1.2. Anatomía normal quirúrgica

1.2.1. Colon

El colon y el recto forman el segmento del tubo digestivo comprendido entre la válvula ileocecal y el ano. Su límite proximal es fácil de reconocer. El límite entre el colon y el recto es más difícil de identificar. Según los anatomistas clásicos el límite entre el colon y el recto se sitúa frente al punto de división de la arteria rectal superior y delante de la tercera vértebra sacra, donde desaparecen sus tenias. Del punto de vista quirúrgico práctico casi siempre está marcado por un discreto estrechamiento de calibre que se sitúa frente al promontorio.

Desde el punto de vista anatómico se pueden distinguir las siguientes porciones suce-

sivas: el ciego, el colon ascendente, el ángulo hepático, el colon transverso, el ángulo esplénico, el colon descendente, el colon ilíaco o sigmoideo, y el pélvico. El conjunto de estos segmentos rodea la cavidad abdominal en forma de marco y se relaciona sucesivamente con la práctica totalidad de vísceras intraabdominales.

El colon se diferencia fácilmente del intestino delgado por su mayor calibre, su apariencia abollonada, y por su coloración más pálida y azulada. Los abultamientos o austras están separados por estrangulamientos que hacen impronta en la luz en forma de pliegues semilunares. La superficie del colon está recorrida además por unas bandas blanquecinas llamadas tenias, que son la condensación de la capa muscular externa longitudinal, de aproximadamente 1 cm de ancho, que lo segmentan en sentido longitudinal. Existen tres tenias desde el ciego hasta el colon sigmoideo, una anterior en el borde libre, y dos posterolaterales. A nivel del colon sigmoideo las tenias se reducen a dos, una anterior y otra posterior, para desaparecer un poco por debajo de la unión colorrectal. Para el cirujano son la zona de elección para la realización de colotomías y anastomosis, ya que la pared es más gruesa y fibrosa a ese nivel y permite una sujeción más fuerte y resistente. También encontramos los apéndices epiploicos, que son unos colgajos adiposos que se insertan en los segmentos derecho e izquierdo del colon, a ambos lados de las tenias. [9, 11]

Peritoneo cólico. Fijaciones. Epiplón mayor

El colon está cubierto en todas sus caras por la capa serosa peritoneal, que lo fija al peritoneo preaórtico y rodea una lámina de estructura y consistencia grasa, por donde pasan vasos y linfáticos: el mesocolon. Se diferencian segmentos cólicos fijos —el colon ascendente y el descendente— y dos segmentos móviles —el colon transverso y el sigmoideo— unidos por un meso largo y libre. El mesocolon transverso divide la cavidad abdominal en dos compartimentos: el supramesocólico y el inframesocólico.

El ciego: es la porción inicial del colon que constituye una especie de balón abollonado, normalmente fijado por su cara posterior a la fosa ilíaca derecha. Por su cara medial presenta la desembocadura del intestino delgado, a través de la válvula ileocecal o válvula de Bawin, por encima de la implantación del apéndice cecal, en el punto de convergencia de las 3 tenias cecales. [9, 11]

Colon ascendente y ángulo derecho del colon: también conocido como ángulo hepático del colon presenta un calibre menor que el ciego y es relativamente corto, de 10 a 15 cm, y tiene un trayecto ascendente hasta la cara inferior del hígado. Por delante contacta con el intestino delgado, el epiplón mayor y la pared anterior del abdomen. En su borde medial se continúa en su porción superior con la inserción del epiplón mayor. Por detrás está fijado al flanco derecho por la fascia de Toldt derecha, y contacta con el plexo

lumbar, el riñón derecho, el uréter derecho y los vasos genitales. Desde el punto de vista quirúrgico las relaciones más importantes del ángulo derecho del colon son las de la cara posterior. Está situado por delante del bloque duodeno pancreático y a través de la fascia se relaciona con la segunda porción duodenal y con la cabeza pancreática. Por debajo del hígado el colon se acoda, formando un ángulo agudo, y está fijado por un repliegue peritoneal conocido como ligamento freno cólico derecho, desde el hemi-diafragma derecho y riñón derecho hasta el ángulo hepático del colon. [9, 11]

Colon transverso: presenta gran variabilidad tanto en su longitud como en su posición. Forma una concavidad superior, más o menos amplia, que se extiende desde el hipocondrio derecho hasta el izquierdo, siguiendo la curvatura mayor del estómago; el ángulo izquierdo se sitúa siempre más alto y más profundo que el derecho. Es un segmento muy móvil, y sus puntos de fijación son los ángulos cólicos, adheridos en los vértices por las fascias, y el epiplón gastro cólico. En su porción derecha, se relaciona por delante primero con la vesícula biliar y el hígado, y después con la pared anterior del abdomen a través del epiplón mayor. Por detrás, contacta con la rodilla inferior del duodeno, con su tercera porción y con el páncreas. A continuación, se vincula posteriormente con el ángulo duodeno-yeyunal y, en sus dos tercios izquierdos, con las asas yeyunales. En su parte superior, el colon transversal izquierdo se apoya contra la curvatura mayor del estómago y posteriormente con el polo inferior del bazo, del que lo separa un pliegue peritoneal denominado ligamento freno-cólico o ligamento suspensorio del bazo. [9, 11]

Ángulo izquierdo: también denominado ángulo esplénico del colon se sitúa en una posición elevada, alcanzando aproximadamente el nivel de la octava costilla. Forma una curvatura muy marcada que se relaciona, por arriba, con el bazo y, por detrás, con la cola del páncreas. Se encuentra por encima del riñón izquierdo, del cual solo lo separa la fascia de inserción. [9, 11]

Colon descendente: se extiende desde el hipocondrio izquierdo hasta la cresta ilíaca ipsilateral. Su calibre es menor que el del colon derecho y, con frecuencia, presenta numerosos apéndices epiploicos. Desciende de forma vertical, apoyándose sobre la pared abdominal posterior, siguiendo primero el borde lateral del riñón y después el del músculo psoas. Por detrás, se relaciona con los planos musculares, el plexo lumbar, el plexo crural, el uréter y los vasos genitales. Por delante, contacta con las asas del intestino delgado. [9, 11]

Colon sigmoide: el colon sigmoideo tiene una morfología, longitud y situación variable dentro de la pelvis. Casi siempre está cubierto de apéndices epiploicos. Su longitud media es de 40 cm y suele ser móvil, aunque puede ser corto y fijo, independientemente de las

situaciones patológicas. Su porción inicial es fija, a nivel del promontorio, por delante de los vasos ilíacos izquierdos, y cerca del cruce de éstos con el uréter izquierdo. Luego de su nacimiento describe un bucle a menudo como letra S acostada que se recuesta en el fondo de saco de Douglas, y en el varón en el fondo de saco vesico-rectal. A veces alcanza la pared derecha de la pelvis, y siempre está en relación directa con asas de intestino delgado. [9, 11]

Vascularización del colon

Vasos del colon derecho: las arterias que lo irrigan son ramas de la arteria mesentérica superior. La arteria cólica ascendente, rama que comparte origen con la ileo-biceco-apéndice-cólica, vasculariza la porción inicial del colon ascendente, el apéndice y el ciego. La arteria cólica derecha —o arteria del ángulo derecho— asciende hacia el ángulo hepático del colon por la parte superior de la fascia de fijación. Existe una arteria intermedia, inconstante, que puede nacer de la mesentérica superior y dirigirse hacia la porción media del colon ascendente; sólo aparece en aproximadamente un 10 % de los casos. La arteria cólica ascendente y la arteria cólica media pueden originarse de un tronco común en el 40 % de los casos. La arteria cólica media nace directamente de la mesentérica superior, a nivel del borde inferior del páncreas. Es corta y avanza por el mesocolon transversal hasta la unión entre los tercios medio e izquierdo del colon transversal. Presenta una gran variabilidad en su calibre, trayecto y forma de división. También puede originarse directamente de la arteria esplénica. Es inconstante y está presente en cerca del 80 % de los casos.

Las venas cólicas derechas siguen a los ejes arteriales, cruzándolos por delante para desembocar en el borde derecho de la vena mesentérica superior. La vena cólica derecha puede unirse a la gran vena gastroepiploica derecha y a la vena pancreático duodenal superior y anterior para formar el tronco venoso gastro-cólico de Henle. Los vasos linfáticos cólicos siguen a los pedículos arteriovenosos y se distribuyen en 5 grupos: el grupo epicólico, en contacto con la pared intestinal. El grupo para-cólico, en contacto con el arco de Riolo. El grupo intermedio, a lo largo de los pedículos. El grupo principal, que está en el origen de las ramas cólicas sobre la arteria mesentérica. El grupo central, peri-aortocava, en la cara posterior de la cabeza del páncreas o confluencia retroportal. [9, 11]

Vasos del colon izquierdo: las arterias cólicas izquierda son ramas de la arteria mesentérica inferior. La arteria cólica izquierda o arteria del ángulo izquierdo se origina de la mesentérica inferior a unos 2-3 cm de su origen aórtico, por detrás del duodeno-páncreas, y desde allí llega al ángulo izquierdo por la porción izquierda del mesocolon transversal. Las arterias sigmoideas, que suelen ser tres, pueden nacer por separado o de un tronco común, rama de la mesentérica inferior, o nacer directamente de la arteria cólica izquierda.

Las venas cólicas izquierdas siguen el trayecto de las arterias, igual que ocurre en el lado derecho. La unión de las venas sigmoideas da origen a la vena mesentérica inferior. En su parte superior, esta vena se aparta de la arteria y se une a la vena cólica izquierda, creando el arco vascular del mesocolon izquierdo, también llamado arco de Treitz. Desde ese punto, se separa nuevamente y pasa por detrás del páncreas, hasta desembocar en la vena esplénica, con la que forma el tronco esplenomesaraico.

Los vasos linfáticos presentan la misma distribución topográfica que en el lado derecho. El drenaje linfático del colon transversal constituye un desafío para el cirujano, ya que puede dirigirse hacia los colectores derechos, hacia los izquierdos y, cuando está presente el pedículo cólico medio, directamente a los colectores periaórticos retro-pancreáticos, los cuales no pueden ser alcanzados durante la exéresis. [9, 11]

Cada arteria cólica se divide en forma de T, a 2-3 cm del borde interno del colon, y se anastomosa con las correspondientes arterias supra y subyacentes. De este modo, a lo largo de todo el marco cólico se crea una arcada arterial, la arcada marginal, a veces desdoblada, conocida como arco de Riolo o arteria marginal de Drummond para los anglosajones. No suele ser visible en una arteriografía y tiene un punto crítico a nivel del ángulo esplénico, conocido como punto de Griffith, con implicancias quirúrgicas discutibles. [11]

Inervación del colon

La inervación autónoma del colon procede de un plexo preaórtico complejo, derivado de la cadena prevertebral abdominal. Este plexo recibe fibras parasimpáticas del nervio vago derecho, que llegan a través de los ganglios celíacos, y fibras simpáticas del tronco laterovertebral, transmitidas por los nervios espláncnicos menores. Dichas fibras acompañan los trayectos arteriales. La identificación y organización de estas estructuras nerviosas no aportan utilidad práctica para el cirujano. [9, 11]

1.2.2. Recto

El recto constituye el segmento final del aparato digestivo y continúa directamente al colon sigmoideo. Se inicia a la altura de la tercera vértebra sacra y concluye en la línea ano-cutánea o margen anal. Se distinguen dos porciones claramente definidas: el recto pélvico, también llamado ampolla rectal, y el recto perineal o conducto anal. Este último tiene origen ectodérmico, razón por la cual carece de meso. En cuanto a su morfología, el recto presenta dos curvas principales. La primera se orienta hacia adelante siguiendo la concavidad del sacro. Posteriormente, el órgano se desvía hacia atrás y hacia abajo adoptando un trayecto casi horizontal, para luego volver a dirigirse adelante y abajo hasta adquirir una disposición vertical. El ángulo resultante de este cambio posterior coincide con la inserción anterior del ligamento recto-sacro. La segunda curvatura aparece a nivel

de la unión anorectal, con una dirección posterior e inferior. El conducto anal mide aproximadamente 4 cm y atraviesa el diafragma pélvico, constituido por la porción puborrectal del músculo elevador del ano, cuyas fibras se continúan con las de la parte profunda del esfínter anal externo. [9, 12]

Recto pélvico: en su trayecto sigue la concavidad anterior del sacro y el coxis y se apoya lateralmente en las paredes de la pelvis, próximo a los vasos ilíacos internos. Por delante se dirige hacia abajo en contacto con la próstata en el hombre y la pared posterior de la vagina en la mujer. La Unión ano rectal se localiza 3 cm por delante y por debajo de la punta del coxis, y en el varón por debajo de la punta de la próstata que es anterior.

El mesorecto: ausente en los tratados anatómicos clásicos, fue descrito en la literatura quirúrgica a partir de 1982. Se trata de un tejido graso y celular situado entre la muscularis mucosae del recto y la lámina visceral de la fascia pélvica, también denominada fascia recti. Este tejido rodea aproximadamente tres cuartas partes de la circunferencia del recto infra-peritoneal, tanto en su cara posterior como en sus porciones laterales. En la cara anterior del recto infra-peritoneal suele no encontrarse grasa mesorrectal, salvo en individuos con abundante tejido adiposo. Los tumores que sobrepasan la pared rectal se propagan a través del mesorecto y tienden a llegar hasta la fascia recti, pudiendo incluso atravesarla para alcanzar la fascia parietal; en ese punto el tumor queda fijado a los planos laterales. Esta propagación tumoral lateral peri-rectal, denominada extensión radial, es conocida desde hace años. No obstante, su impacto pronóstico fue durante mucho tiempo infravalorado y puede explicar diversas recurrencias loco-regionales que tradicionalmente se consideraban sin causa aparente. [12]

Las fascias y los espacios rectales y perirrectales: presentan una organización particular. El recto infra-peritoneal está rodeado por la fascia pélvica, estructurada en dos láminas: una lámina visceral —también denominada hoja pélvica o fascia recti— que envuelve directamente el recto, y una lámina parietal de la fascia pélvica. Ambas láminas se continúan y fusionan por delante y por detrás, justo por debajo del fondo de saco de Douglas. Esta confluencia forma en el varón la aponeurosis de Denonvilliers y, en la mujer, el tabique recto-vaginal. En la región posterior, aproximadamente a la altura de S4 y a unos 3–4 cm de la unión anorectal, ambas capas conforman el ligamento recto-sacro, estructura que debe dividirse cuando se busca exponer el músculo elevador del ano. La lámina parietal de la fascia pélvica está constituida por la fascia presacra, o fascia de Waldeyer, junto con su refuerzo posterior: el propio ligamento recto-sacro anteriormente mencionado. Los nervios pélvicos, el plexo hipogástrico y los uréteres se sitúan por detrás y lateralmente respecto de esta fascia. En los lados de la pelvis, la lámina parietal recubre la pared lateral y rodea el plexo hipogástrico inferior, así como una de sus aferencias principales: el nervio erector de Eckardt, de naturaleza parasimpática y derivado

fundamentalmente de S3. [9, 12]

Recto perineal: también denominado canal anal se integra de manera sólida dentro de la arquitectura muscular del complejo esfinteriano. A diferencia del recto pélvico, en esta región no se identifica un plano ni un espacio perirrectal que pueda disecarse de forma natural.

Aparato esfinteriano: está formado por dos estructuras anulares concéntricas —el esfínter interno y el esfínter externo— entre las cuales se intercala una lámina de fibras verticales denominada capa longitudinal compleja. El esfínter interno representa la continuación engrosada de la musculatura circular propia del recto. El esfínter externo, en cambio, está constituido por fibras musculares estriadas que envuelven al esfínter interno y posibilitan el control voluntario de la continencia. Este esfínter externo se considera la prolongación perineal del músculo elevador del ano [12].

Vasos del recto

La vascularización del recto está asegurada por las arterias rectales superior, media e inferior, además de la arteria sacra media. La arteria rectal superior constituye la rama terminal de la arteria mesentérica inferior y emerge después de la última rama sigmoidea. Tras cruzar los vasos ilíacos izquierdos, se bifurca en dos ramas a ese nivel. La rama derecha desciende de manera vertical hacia la superficie posterior de la ampolla rectal, donde distribuye ramas que irrigan su mitad posterior derecha. La rama izquierda, de trayecto más horizontal, abastece las superficies anterior e izquierda de la ampolla. La arteria rectal media presenta variabilidad anatómica y se identifica en aproximadamente el 50 % de los individuos. Cuando está presente, se origina en la arteria ilíaca interna y avanza de forma transversal hacia el músculo elevador del ano, situándose casi inmediatamente por debajo del ligamento lateral. Por su parte, la arteria rectal inferior nace bilateralmente a partir de la arteria pudenda y se dirige hacia la línea media atravesando la fosa isquiorrectal. Su territorio de irrigación incluye los esfínteres anales interno y externo, el músculo elevador del ano y la submucosa del canal anal. [9, 12]

El retorno venoso del recto se efectúa principalmente a través de la vena rectal superior y, de manera complementaria, por las venas rectales media e inferior, así como por la vena sacra media. La vena rectal superior se constituye a partir de la confluencia de cinco o seis venas que atraviesan la capa muscular rectal y desembocan en un tronco venoso voluminoso situado por delante y a la izquierda de la arteria homónima. Este tronco, junto con las venas sigmoideas, conforman la vena mesentérica inferior. Las venas rectales media e inferior, de calibre reducido y presencia variable, se encargan de drenar el canal anal y la porción inferior de la ampolla rectal hacia la vena pudenda y la vena ilíaca interna. Por su parte, la vena sacra media actúa como vía accesoria de drenaje y recoge la sangre

procedente de la parte superior del recto perineal, desembocando finalmente en la vena ilíaca primitiva izquierda.

El drenaje linfático del recto, cuyo origen embriológico se vincula al intestino primitivo, acompaña el trayecto de las arterias y progresa en sentido ascendente a través del mesorrecto. En contraste, los vasos linfáticos que desembocan en el recto perineal y en la unión anorrectal —estructuras derivadas del ectodermo— pueden desviarse lateralmente hacia componentes perineales atravesando los esfínteres y el músculo elevador del ano. Asimismo, algunos linfáticos ascienden por fuera de la fascia recti y, con menor frecuencia, se orientan hacia los vasos ilíacos internos. Esta disposición particular justifica que el riesgo de recidiva loco-regional aumente a medida que la lesión se sitúa en segmentos más distales del recto. [9, 12]

Inervación del recto

El plexo hipogástrico constituye la principal vía de inervación de la región pélvica, abarcando el recto, la vejiga y los órganos sexuales. Desde la perspectiva oncológica, la preservación de esta inervación es posible siempre que no exista infiltración tumoral directa, lo que exige un conocimiento anatómico extremadamente detallado. Esta estrategia permite reducir de forma significativa las secuelas urinarias y sexuales asociadas a la cirugía del cáncer de recto, cuya incidencia se sitúa aproximadamente entre el 21 % y el 44 %, respectivamente. Las fibras simpáticas originadas en los niveles L1, L2 y L3 conforman el plexo intermesentérico, situado por delante de la aorta. Según adopten una disposición en red o aparezcan separadas en dos cordones, reciben también el nombre de nervios hipogástricos superiores, siendo más común esta configuración desdoblada. El plexo presacro —o nervio presacro— se divide a la altura del promontorio en dos nervios pélvicos o hipogástricos, el derecho y el izquierdo, cuyo recorrido discurre de manera casi paralela al de los uréteres, a una distancia aproximada de 1–2 cm. De forma similar a los uréteres, transitan siempre por detrás de la fascia urinaria de Gerota y por detrás de la fascia de Waldeyer, que constituye su prolongación. Los nervios pélvicos continúan su trayecto por la región posterosuperior del mesorrecto, situándose externamente a la lámina visceral de la fascia pélvica. [9, 12].

1.3. Anatomía patológica

El 97 % de los tumores colorrectales son adenocarcinomas [8], un 66 % en el colon y un 34 % en el recto. El restante 3 % incluye:

- Carcinoma escamoso 34 %.
- Carcinoide 33 %.

- Carcinoma de células transicionales 17 %.
- Linfoma 11 %.
- Sarcoma 4 %.
- Melanoma 0,9 %.
- Plasmocitoma 0,1 %.

Grado tumoral El grado tumoral engloba la atipia celular, el pleomorfismo y el índice de mitosis de las células tumorales [13, 14].

- GX: no se puede identificar el grado del tumor.
- G1: bien diferenciado.
- G2: moderadamente diferenciado.
- G3: poco diferenciado.
- G4: indiferenciado.

1.4. Vías de diseminación

Continuidad: el crecimiento de un tumor colorrectal ocurre en todas las direcciones, pero es más rápido en el plano transversal que en el longitudinal, por lo cual a veces adoptan una forma anular. También puede producirse diseminación microscópica a través de los plexos linfáticos submucosos; sin embargo, esta extensión rara vez supera los 20 mm más allá del margen macroscópico del tumor. El crecimiento radial explica la progresión del tumor a través de las capas submucosa, muscular y serosa del colon, y si no se interviene, su invasión del peritoneo, del mesocolon y de la grasa perirrectal en el caso del recto. Esta expansión permite que la lesión se adhiera a estructuras o vísceras cercanas, pudiendo infiltrarlas o invadirlas, especialmente cuando se sitúa por encima de la reflexión peritoneal —es decir, en el recto alto y en el resto del marco cólico—, donde puede comprometer la vejiga, los uréteres, asas del intestino delgado, el útero, los anexos, entre otros. Este patrón de crecimiento radial puede generar adherencias inflamatorias entre el tumor y los tejidos u órganos vecinos, sin que exista necesariamente infiltración neoplásica. Esta situación se observa en aproximadamente dos tercios de las piezas quirúrgicas obtenidas tras resecciones colorrectales en bloque con otros órganos [13, 15, 16].

Transperitoneal: cuando las células malignas alcanzan la serosa del colon, pueden desprenderse hacia la cavidad peritoneal. Estos grupos celulares exfoliados pueden trans-

portarse a zonas alejadas y originar carcinomatosis peritoneal, caracterizada por la presencia de múltiples nódulos tumorales distribuidos por el peritoneo, la superficie serosa del intestino, el epiplón mayor, entre otras estructuras. Este proceso suele acompañarse de la acumulación abundante de ascitis [13, 15, 16].

Linfática: en los tumores de colon, la diseminación linfática suele iniciarse en los ganglios más próximos a la lesión, es decir, los ganglios epicólicos y paracólicos. Posteriormente, la propagación continúa hacia la red linfática del mesocolon, que acompaña estrechamente el trayecto de los vasos sanguíneos, afectando así a los ganglios intermedios y principales. En etapas más avanzadas pueden comprometerse los grupos ganglionares para-aórticos y otras estaciones ganglionares más distantes. En el cáncer de recto, el patrón de diseminación linfática sigue un curso comparable: tras la afectación inicial de los ganglios pararectales situados en el espesor del mesorrecto, la extensión progresa de manera ascendente siguiendo los vasos hemorroidales y mesentéricos inferiores, alcanzando dichos territorios ganglionares y pudiendo llegar finalmente a los ganglios para-aórticos. En ciertos casos puede observarse el denominado “salto metastásico”, caracterizado por la infiltración de ganglios alejados del tumor mientras los más próximos permanecen libres de enfermedad. Este fenómeno se describe en aproximadamente un 1–7 % de los casos cuando se emplean técnicas histopatológicas convencionales, pudiendo detectarse con mayor frecuencia al utilizar métodos inmunohistoquímicos más sensibles [13, 15, 16].

Hematógena: las células malignas del cáncer colorrectal pueden propagarse a través del sistema venoso y originar metástasis en distintos órganos y tejidos. Este tipo de diseminación es más frecuente cuando existe invasión venosa, dado que las venas poseen paredes más delgadas que las arterias y, por tanto, ofrecen menor resistencia a la penetración tumoral. De este modo, las células cancerosas pueden atravesar sus paredes, formar émbolos tumorales y alcanzar, mediante la circulación venosa, órganos como el hígado, los pulmones o los huesos. La propagación por vía venosa aparece con mayor frecuencia cuando coexiste infiltración ganglionar, y se ha observado además una relación entre el grado de diferenciación tumoral y la incidencia de diseminación venosa, siendo esta última más elevada en los tumores pobremente diferenciados. La ausencia de células malignas dentro de los vasos no descarta la posibilidad de diseminación venosa [13, 15, 16].

Implantación: se produce por células tumorales que se desprenden en la luz del intestino o en la cavidad peritoneal durante la cirugía, y que se depositan sobre el tejido de granulación de líneas de sutura, anastomosis, heridas operatorias, etc. [17].

1.5. Clasificación de su extensión

El estadio tumoral permite conocer la extensión local y a distancia del tumor. Es esencial utilizar una clasificación uniforme en todos los casos. En Europa históricamente se utilizaba la clasificación de Dukes. El sistema TNM (tumor, nódulo, metástasis) de la UICC (Unión internacional Contra el Cáncer) de la AJCC (American Joint Committee on Cancer) es superior a la clasificación de Dukes por el mayor rendimiento de información, y por lo tanto, el sistema preferido de utilización, actualmente generalizado. La única contrapartida es su actualización permanente, que impide comparar resultados actuales con estudios existentes antiguos. Actualmente está vigente la octava edición desde el año 2017 [9, 18].

Clasificación TNM del cáncer colorrectal, 8ª edición, 2017 [18]

- T (Tumor)
 - TX: No se puede evaluar el tumor principal debido a falta de información.
 - T0: No hay evidencia de un tumor primario.
 - Tis: Carcinoma in-situ o invasión de la lámina propia.
 - T1: Tumor que invade la submucosa.
 - T2: Tumor que invade la muscularis propia.
 - T3: Tumor que invade la subserosa o ha crecido en los tejidos alrededor del colon o el recto.
 - T4: El tumor invade directamente otros órganos o estructuras, y/o perfora el peritoneo visceral.
 - T4a: Tumor que penetra la superficie del peritoneo visceral (serosa).
 - T4b: Tumor que invade o se adhiere órganos o estructuras adyacentes.
- N (Ganglios)
 - NX: No se puede determinar.
 - N0: Sin ganglios linfáticos comprometidos.
 - N1a: Compromiso de un ganglio linfático.
 - N1b: Compromiso de dos o tres ganglios linfáticos.
 - N1c: Ausencia de ganglios linfáticos regionales afectados, pero presencia de

depósitos tumorales en subserosa, mesenterio, tejidos pericólicos o perirrectales no cubiertos por peritoneo.

- N2a: Compromiso de cuatro a seis ganglios linfáticos.
- N2b: Compromiso de siete o más ganglios linfáticos.
- M (Metástasis)
 - M0: Sin metástasis a distancia.
 - M1a: Con metástasis confinada a un órgano o sitio, sin metástasis peritoneales.
 - M1b: Metástasis en más de un órgano o sitio, sin metástasis peritoneales.
 - M1c: Metástasis en la superficie peritoneal única o con metástasis en otro órgano o sitio.

Como se mencionó, la más utilizada en la clasificación TNM por la mayor cantidad de información que brinda. Con la combinación de todos esos datos, se establecen los estadios pronósticos.

1.6. Estadíos pronósticos según la clasificación TNM

Estadio	T	N	M
0	Tis	N0	M0
I	T1 – T2	N0	M0
IIA	T3	N0	M0
IIB	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1 – T2	N1 / N1c	M0
IIIA	T1	N2a	M0
IIIB	T3 – T4a	N1 / N1c	M0
IIIB	T2 – T3	N2a	M0
IIIB	T1 – T2	N2b	M0
IIIC	T4a	N2a	M0
IIIC	T3 – T4a	N2b	M0
IIIC	T4b	N1 – N2	M0
IVA	Cualquier T	Cualquier N	M1a
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1b
IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1c

Figura 2: Clasificación TNM por estadio del cáncer colorrectal

Estadío de Dukes modificado por Astler-Coller [19] La clasificación de Dukes data de 1932. Se estableció inicialmente para el cáncer de recto, pero se puede aplicar también al cáncer de colon. Originalmente tenía 3 estadios, A, B y C, y posteriormente en 1967 Turnbull añadió el estadio D para los pacientes con metástasis a distancia. En 1954 Astler y Coller la modificaron, combinando grados de invasión de la pared con metástasis ganglionares, quedando actualmente así:

- Estadio A: Tumor limitado a la capa mucosa.
- Estadio B1: Tumor que infiltra la lámina propia, sin atravesarla, y sin invasión linfática.
- Estadio B2: Tumor que sobrepasa la lámina propia infiltrando los tejidos perirectales o pericólicos, y sin invasión linfática.
- Estadio C1: Tumores B1 y con invasión de ganglios linfáticos regionales.
- Estadio C2: Tumores B2 y con invasión de ganglios linfáticos regionales.
- Estadio D: Metástasis a distancia.

1.7. Manifestaciones clínicas

El CCR puede presentarse de diversas maneras, pero habitualmente lo hace con alteraciones del ritmo intestinal, rectorragia o anemia, como resultado de un sangrado oculto. Los síntomas como el dolor abdominal intermitente, las náuseas o los vómitos, suelen ser el resultado de obstrucción intestinal o de diseminación peritoneal.

Los tumores del colon derecho se caracterizan por presentarse con una historia de sangrado oculto, anemia, astenia y pérdida de peso, debido a la ulceración del tumor. La tríada de dolor abdominal, diarrea y anemia se da en el 30 % de los casos.

Los tumores del colon izquierdo suelen presentarse con historia de estreñimiento, dolor abdominal y rectorragia, siendo menos frecuente la palpación del tumor. También se asocian más a oclusión intestinal y, a veces, a perforación del ciego cuando la válvula ileocecal es competente. Cuando ésta es incompetente se asocia a clínica más larvada de distensión abdominal.

Los tumores del recto pueden presentarse también con estreñimiento, diarrea, rectorragia, heces acintadas, tenesmo y urgencia de defecatoria. La expulsión de moco es muy característica de los tumores vellosos.

El CCR ocasionalmente puede diagnosticarse por los síntomas de sus complicaciones, oclusión o perforación, o ambas combinadas, y cuando existe perforación, con peritonitis o sepsis asociada.

También se puede diagnosticar por los síntomas que producen sus metástasis en diferentes localizaciones: ascitis en la carcinomatosis por diseminación peritoneal; hepatomegalia e ictericia en las metástasis hepáticas; nódulos pulmonares; dolores óseos en el caso de metástasis óseas, y si éstas ocurren a nivel cerebral, con focalidad neurológica y convulsiones.

Actualmente existe un número creciente de pacientes que se diagnostican durante el periodo asintomático de la enfermedad, a través del cribado, tema que se desarrollará en detalle en la presente tesis [8, 9, 14].

1.8. Diagnóstico de CCR y diagnóstico de su extensión

Historia clínica

Debe incluir los antecedentes personales, antecedentes familiares, hábitos tóxicos actuales y pasados, los antecedentes laborales y posible exposición a carcinógenos, los tratamientos habituales, los hábitos alimentarios y la actividad física. Ello debe acompañarse de un interrogatorio dirigido a precisar signos y síntomas de anemia y cambio de hábito intestinal. El examen físico debe ser completo, con especial hincapié en la palpación abdominal y el tacto rectal [14].

Entre los signos y síntomas de mayor valor predictivo positivo están: rectorragia más cambio de hábito intestinal, (definido como el aumento de la frecuencia y disminución de la consistencia de las heces); rectorragia más moco en heces; rectorragia más ausencia de síntomas anales (prurito, escozor, dolor); rectorragia más anemia ferropénica en >60 años (definida como hemoglobina <12 g/dl en hombres y <11 g/dl mujeres); el cambio del ritmo intestinal mayor a tres meses de evolución; masa abdominal o rectal palpable; oclusión intestinal, y la pérdida de peso y dolor abdominal [20].

Pruebas de laboratorio

Debe incluir un hemograma con recuento de hematíes, hemoglobina, VCM (volumen corpuscular medio), fórmula leucocitaria, recuento plaquetario, estudio de coagulación, ferritina, transferrina, glucemia, urea, creatinina, sodio, potasio, calcio, fosfatasa alcalina, GOT (glutámico oxalacético transaminasa), GPT (glutámico pirúvico transaminasa), GGT (gama glutamil transferasa), albúmina y CEA (antígeno carcinoembrionario) [14].

El CEA tiene una sensibilidad y especificidad reducida para el diagnóstico de CCR, y como todos los marcadores tumorales, no es específico de ninguna neoplasia. Por ello sólo tiene validez como marcador de mal pronóstico preoperatorio. La aplicación actual más útil es en la detección de metástasis hepáticas, siendo el indicador más frecuente de recurrencia de cáncer colorrectal en pacientes asintomáticos. Esto lo hace útil en el

seguimiento tras el tratamiento o durante el mismo. De este modo tiene una sensibilidad del 80 % y una especificidad del 70 % para detectar recurrencias de cáncer colorrectal [9, 14].

El Ca 19.9 o antígeno carbohidratado, es un anticuerpo monoclonal que aumenta en diversos tumores intestinales. No existe evidencia de que su medición sea superior a la del CEA, pero su elevación orienta hacia una recidiva loco regional [9].

Colonoscopia

La colonoscopia es la evaluación más precisa para el diagnóstico de CCR, seguida de la confirmación anatomopatológica. Permite la visualización de las lesiones, la toma de muestras para estudio anatomopatológico, el tratamiento de ciertas lesiones, y el marcaje de zonas de interés para facilitar su localización posterior, ya sea para otra colonoscopia o para un procedimiento quirúrgico posterior. Para que la exploración sea completa debe alcanzar el ciego, lo que ocurre en un 74 a 96 % de los casos. Su sensibilidad es superior al 95 %, permite diagnosticar lesiones menores a 5 mm, y reseca un número importante de pólipos pediculados y sésiles. Su índice de complicaciones del 0,1 % para las colonoscopias diagnósticas y del 2 % para las colonoscopias terapéuticas, siendo la hemorragia y la perforación las principales complicaciones. También debe realizarse para la evaluación de eventuales lesiones sincrónicas, ya que la tasa de tumores sincrónicos asciende a un 2 a 5 %, y la de adenomas sincrónicos es de hasta un 30 %.

En los últimos años se han desarrollado nuevas modalidades diagnósticas de endoscopia. La cromoendoscopia, la endoscopia de alta resolución, la endoscopia de magnificación, y la ecoendoscopia. La más extendida es la cromoendoscopia, con o sin magnificación. Se trata de la aplicación de colorantes como azul de metileno o índigo carmín sobre la mucosa del colon, siendo útil para la diferenciación de lesiones planas [8, 9, 14].

Anatomía patológica

La confirmación histopatológica es el único modo de obtener la confirmación absoluta del diagnóstico de CCR, siempre que sea posible la obtención de tejido mediante colonoscopia. En los casos en que no es posible la confirmación histopatológica, la visualización del tumor por colonoscopia se considera diagnóstica de cáncer colorrectal. Del mismo modo, en los casos en que es necesaria una cirugía urgente, el diagnóstico por TAC suele ser muy preciso. No obstante, la confirmación diagnóstica en estos casos se obtendrá posteriormente por el análisis anatomopatológico del espécimen quirúrgico. Más recientemente, desde hace algunos años, se vienen agregando algunos marcadores inmunohistoquímicos [19].

Colonoscopia virtual o colonografía TAC (tomografía axial computarizada)

Cuando no se consigue una colonoscopia completa, se debe recurrir a una colonoscopia virtual, capaz de detectar lesiones superiores a 5 mm, o una resonancia magnética nuclear (RMN), con igual capacidad diagnóstica. En lesiones proximales al ángulo esplénico del colon, cuando la resección incluya todo el colon derecho y el colon transversal, ésta no es necesaria. Y si ninguna de estas pruebas es posible, es imperativo realizar una colonoscopia intraoperatoria [8, 9, 14].

Tomografía axial computarizada (TAC)

Es el método idóneo para realizar el estudio de extensión. Debe ser abdominal, pélvico y torácico. Permite descartar metástasis hepáticas, pulmonares, afectación de la pared abdominal, lesiones retroperitoneales, afectación peritoneal por carcinomatosis, e invasión de órganos vecinos. Su sensibilidad para diagnosticar metástasis a distancia es de un 75 a 87 % [8, 9, 14].

Resonancia magnética nuclear (RMN)

La resonancia tiene especial interés en los tumores del recto, ya que aporta información de la extensión longitudinal del tumor, el grado de infiltración y penetración de la pared rectal y del mesorrecto, la relación del tumor con la reflexión peritoneal del suelo pélvico, las adenopatías de la grasa perirrectal, así como estructuras óseas, vasculares, y órganos de vecindad pélvicos. También se utiliza para el diagnóstico diferencial de masas hepáticas, en conjunción con la ecografía convencional [9].

Tomografía por emisión de positrones (PET-TAC)

En principio no añade más información que la rutinaria del estadiaje del CCR. Su principal utilidad se encuentra en los casos de recidiva o cuando hay una enfermedad con metástasis susceptibles de resección, para descartar que no sea irreseccable. Y también es útil cuando hay un incremento progresivo de los marcadores tumorales junto a pruebas como TAC y RMN no concluyentes [8].

Ecografía endorrectal-endoanal (EEA)

Esta prueba tiene la ventaja de ser accesible y económica. Permite la visualización y estadificación de los tumores del recto medio y superior. Tiene especial indicación en los tumores precoces, presentando la misma fiabilidad que la resonancia magnética para evaluar la invasión de la pared rectal y las adenopatías perirrectales. El grado de infiltración de la pared rectal con esta prueba tiene una precisión del 85 % y para la evaluación

de la afectación de los ganglios linfáticos del meso recto una precisión del 75 % en manos experimentadas. Su limitante son los tumores estenosantes ya que el transductor no puede atravesar el tumor, y la baja sensibilidad para adenopatías del mesorrecto [8, 9].

1.9. Prevención

1.9.1. Prevención Primaria

El cáncer es una enfermedad multifactorial debida al efecto combinado de factores genéticos y factores externos (estilos de vida y ambientales). La prevención primaria consiste en minimizar o eliminar la exposición a los factores de riesgo conocidos de la enfermedad.

El tabaco es la principal causa de cáncer y de muerte por cáncer. La dieta, incluido el consumo de alcohol, el control del peso y la actividad física, pueden prevenir un tercio de los cánceres más comunes. Asimismo, en grupos de población específica, son factores de riesgo destacables: la exposición a carcinógenos ocupacionales, la contaminación atmosférica, los agentes infecciosos, aspectos de la vida sexual y reproductiva, y el nivel socioeconómico. Las desigualdades socioeconómicas influyen, sin duda, en la adopción de estilos de vida saludables [2]. De modo práctico, los factores de riesgo del cáncer, incluyendo dicho factores medioambientales y los genéticos, se pueden dividir en modificables y no modificables. Entre los primeros tenemos el consumo de alcohol, el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, dieta rica carnes rojas y carnes rojas y grasas procesadas, y estrés psicológico. Entre los no modificables se encuentran: edad, sexo, predisposición genética, historia familiar de CCR, radiación abdominopélvica, historia personal de otras enfermedades y microbiota intestinal [1].

Factores modificables

Consumo de alcohol: existen múltiples estudios que encontraron una asociación positiva entre el consumo de alcohol y el riesgo de padecer CCR [21-25]. Uno de los más importante es el de Cai et al., que reportó una asociación positiva con mucho riesgo en los consumidores de más de 50 gramos diarios de alcohol, seguido del estudio de Zhou et al., que encontró una OR de 1,79 de riesgo aumentado en consumidores [23, 24].

Consumo de tabaco: Existe una asociación directa entre el hábito de fumar y el riesgo de CCR, y una reducción del riesgo tras la suspensión del mismo [26-32].

Obesidad: Tanto en hombres como en mujeres se han realizado estudios de cohortes muy extensos que demostraron la asociación y el desarrollo de CCR. Además, que

puede ser explicado por diferentes mecanismos, pero principalmente por el efecto pro-inflamatorio de las interleuquinas, como la interleuquina 6 y el factor de necrosis tumoral alfa) la insulina, y el factor de crecimiento similar a la insulina [23, 33-39].

Estilo de vida sedentario: la asociación entre el riesgo de cáncer colorrectal y la actividad física o sedentarismo y estilo de vida ha sido reportada en múltiples poblaciones. Un estudio de cohortes sugirió que cualquier tipo de actividad física reduce la mortalidad por cáncer colorrectal en un 0.25 a 0.30 (hazard ratio) [40]. También varios estudios observacionales encontraron una reducción del 0,3 a 0,5 de riesgo relativo en hombres y mujeres. La asociación entre el estilo de vida sedentario y el cáncer colorrectal puede ser parcialmente explicada al menos por la obesidad, el nivel elevado de glucosa en plasma, la resistencia insulínica, y el peristaltismo anormal en las personas sedentarias [40-44].

Dieta no saludable: Consumo elevado de carnes rojas, de carnes rojas procesadas y grasa: Recientemente el estudio de revisión “Umbrella”, que es una revisión de los metaanálisis de estudios prospectivos observacionales, sugiere una asociación entre los hábitos dietarios y el riesgo de cáncer colorrectal. El consumo elevado de carnes rojas y carnes rojas procesadas, es un factor de riesgo para incrementar el riesgo de CCR (45,46). Por ejemplo, el incremento de carnes rojas en 100 gramos diarios, produce un aumento de riesgo del 0,10 al 0,16 [45] mientras que el incremento en la dieta de carnes rojas procesadas en 50 gramos diarios, aumenta el riesgo de CCR en 0,16 a 0,22 [46]. La cocción de la carne a temperaturas elevadas, especialmente a la parrilla, puede generar diversos carcinógenos como aminas aromáticas heterocíclicas e hidrocarburos aromáticos policíclicos. Si además el procesado involucra el ahumado de las carnes, puede generar diferentes carcinógenos como los componentes N-nitrosos y los hidrocarburos aromáticos policíclicos. El consumo elevado de grasas de origen animal especialmente, de diferentes animales, también es un posible factor de riesgo, [47, 48], aunque hay un metaanálisis que no encontró evidencia entre el consumo de grasa en la dieta y el riesgo de CCR [49].

Estrés psicológico: existe una asociación directa entre los diferentes tipos de estrés y el riesgo de cáncer colorrectal [50-54]. Los resultados de un metaanálisis reciente sugieren un incremento del 36 % de cáncer colorrectal en los pacientes con estrés elevado en el trabajo. Sin embargo, existen estudios que contradicen estos hallazgos [55, 56]. Estas diferencias pueden deberse a las diferentes formas y métodos de medir el estrés. El estrés produce una sobre estimulación del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal, cuya consecuencia es más estrés psicológico, disfunciones del sistema inmune, y cáncer [57, 58]. Algunos estudios en animales sugieren una asociación entre el nivel elevado de norepinefrina, epinefrina y cortisol, debidos al estrés, y la iniciación del cáncer [59, 60].

Factores no modificables

Estos factores también deberían ser considerados en la toma de decisiones en salud, para tener presentes a los individuos o poblaciones candidatas a medidas preventivas.

Edad: El incremento de la edad es un factor de riesgo mayor para padecer CCR. Las personas mayores de 50 años tienen un riesgo progresivamente mayor, tanto que el 90 % de los casos de CCR se dan por encima de esa edad [4, 61-68].

Sexo: El riesgo en hombre es 1,4 veces mayor que en mujeres. El ratio hombres/mujeres también es más elevado en países de ingresos elevados respecto a los de ingresos bajos [4, 61-68].

Predisposición genética: existen múltiples formas de CCR relacionados con la genética o hereditarios. Entre los más frecuentes está la poliposis adenomatosa familiar (PAF) relacionado con mutaciones germinales en el gen APC [69, 70]. El síndrome de Lynch, ocasionado por mutaciones germinales en el proceso de reparación del ADN [71, 72]. Aunque algunas de estas personas tienen un riesgo muy alto de CCR [73], éstas representan sólo el 5 % de los casos de cáncer colorrectal [71].

Historia familiar de CCR: existe un gran número de trabajos de diferentes tipos, con diferentes diseños y en diferentes tipos de población que encontraron un riesgo relativo incrementado de 2 a 4 [69-71]. La historia de familiares de primer grado con cáncer colorrectal [69, 71, 74, 75] o de pólipos adenomatosos [76, 77], es un factor de riesgo importante de CCR. Este antecedente es tan importante que en muchas guías clínicas se considera como un fuerte determinante de grupo de alto riesgo.

Radiación abdominopélvica: el antecedente de radiación abdominopélvica previa por otro cáncer, por ejemplo cáncer de próstata, ha sido sugerido como un factor de riesgo para desarrollar cáncer colorrectal [78-83]. Algunas guías clínicas recomiendan iniciar el cribado con intervalos específicos luego de la finalización de la radioterapia abdominopélvica [84].

Historia personal de otras enfermedades previas: existen múltiples enfermedades previas que se asocian al desarrollo de cáncer colorrectal. Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (EII) y enfermedad de Crohn (EC) tienen un riesgo elevado de CCR [85-88]. También se ha descrito un riesgo elevado de CCR en los pacientes con fibrosis quística [89, 90], en los portadores de trasplante renal [91], en los colecistectomizados

en el caso de CCR del colon derecho [92], en los que padecen de enfermedad coronaria [93], en los que sufren ciertas infecciones virales y bacterianas como *helicobacter pylori* y virus de papiloma humano [94-97], en el uso previo de antibióticos [98, 99] y en los que padecen diabetes mellitus insulino resistente [100-102].

Microbiota intestinal: la microbiota intestinal, también conocida como el órgano olvidado, ha cobrado gran importancia e interés en los últimos años. Se compone de los microorganismos de la flora intestinal, que tienen una relación compleja con el desarrollo de CCR. Los estudios más recientes sugieren que los cambios en la microbiota y la reducción de su diversidad están relacionados directamente con la incidencia del cáncer colorrectal [103-105]. Se ha evidenciado una correlación negativa entre el CCR y *Lachnospiraceae*, mientras que otras especies como *Porphyromonodaceae*, *Lachnospiraceae* gen UCG010 y la *Sellimona* han resultado tener una asociación de riesgo positiva con CCR. Estos hallazgos sugieren una relación causal entre su presencia en la microbiota y el desarrollo de CCR, tanto que se ha propuesto la modulación de esa microbiota como una nueva estrategia para prevenir o tratar el CCR [106]. La relación entre la microbiota y el CCR se explica, al menos parcialmente, por los cambios en la actividad metabólica de regulación de los ácidos biliares, del metabolismo de los aminoácidos, y del efecto carcinogénico de sus metabolitos derivados [107].

1.9.2. Prevención Secundaria

La prevención secundaria tiene como finalidad principal identificar una enfermedad en fases tempranas, antes de que aparezca sintomatología clínica. En el caso del cáncer colorrectal, existen diversas técnicas para este fin, aunque en nuestro entorno la estrategia fundamental a nivel poblacional es el cribado. Es importante distinguir entre los programas de cribado poblacional, orientados a individuos con riesgo medio, y el cribado oportunista (o case finding), que se lleva a cabo en el ámbito clínico a iniciativa del profesional sanitario o del propio paciente, tanto en sujetos de riesgo medio como en aquellos con riesgo aumentado. En el presente estudio, la referencia al cribado se circunscribirá siempre al cribado poblacional y en individuos de riesgo medio. [108]

El propósito del cribado es identificar y tratar de forma temprana el cáncer colorrectal y sus lesiones precursoras —principalmente los pólipos— con el fin de generar beneficios en términos de disminución de la mortalidad y mejora de la calidad de vida. No obstante, esta estrategia no está libre de inconvenientes: pueden producirse falsos positivos que lleven a la realización de exploraciones adicionales innecesarias, así como falsos negativos que generen una falsa sensación de seguridad. Además, existe el riesgo de sobrediagnosticar y sobretratar lesiones de comportamiento indolente. El sobrediagnóstico es un concepto relativamente reciente que se refiere a la identificación de una condición o enfermedad que nunca llegaría a generar síntomas durante la vida de la per-

sona. Aunque la enfermedad es detectada de manera correcta, el diagnóstico carece de relevancia clínica. En el ámbito del cáncer, el sobrediagnóstico puede originarse por la ausencia de progresión tumoral o por la presencia de mortalidad competitiva debida a otras causas, es decir, cuando el paciente fallece por una enfermedad distinta antes de que el cáncer se manifieste clínicamente. Esta situación puede transformar a una persona asintomática, previamente considerada sana, en alguien etiquetado como enfermo de por vida. Además, puede conducir a intervenciones terapéuticas innecesarias —como cirugía, quimioterapia, radioterapia o tratamientos sustitutos— que, al no proporcionar beneficios reales para la salud, generan únicamente perjuicios físicos y psicosociales, así como efectos secundarios tanto a corto como a largo plazo. [108]

La sensibilidad del cribado para el diagnóstico de lesiones precancerosas (pólipos) o para el CCR no es del 100 %. En algunos casos puede presentarse después de haber realizado un TSOH y de haber sido negativo, y antes de la siguiente ronda de cribado. Cuando se da esta situación hablamos de “cáncer colorrectal de intervalo” (CI). El CI puede presentarse tras un TSOH negativo, con o sin indicación de seguimiento, o tras un TSOH positivo con prueba de confirmación (colonoscopia) sin hallazgos o con ellos, pero antes de que se cumpla el plazo para el siguiente control o en un plazo igual al intervalo de cribado si el participante ha alcanzado la edad máxima de cribado [108]. Las guías europeas de garantía de calidad para cribado y diagnóstico del cáncer colorrectal afirman que la identificación de los cánceres de intervalo debe ser crucial en la evaluación de los programas de cribado dado que refleja la sensibilidad del programa y la calidad del proceso de cribado [108]. La realización de un cribado debe incluir información sobre los beneficios y los riesgos. También debe tener presentes los valores y preferencias personales, que son clave a la hora de tomar una decisión. Asimismo, el coste de los cribados no debería ser una carga onerosa para el sistema de salud [2].

El cribado en el CCR se puede realizar con diversos métodos que reducen la mortalidad específica por CCR [1], a saber:

- Test de sangre oculta en heces basado en Guayacol (TSOHg).
- Test de sangre oculta en heces inmuohistoquímico (TSOHi).
- Tests de ADN de células tumorales en heces (TSOHadn)
- Sigmoidoscopia (SIG).
- Colonoscopia (CL).
- Tomografía computarizada (TAC).

Test de sangre oculta en heces basado en Guayacol (TSOHg): se basa en detectar hemoglobina humana y no humana (de la dieta). Tiene como principal limitación la nece-

sidad de realización de dieta estricta de 3 días previos a la prueba. Además, tiene una tasa elevada de falsos positivos y un bajo valor predictivo positivo [109, 110]. Entre sus principales inconvenientes está su baja sensibilidad para la detección de CCR precoz y adenoma avanzado, lo que llevó al desarrollo de los TSOHi [111].

Test de sangre oculta en heces inmunológicos (TSOHi): este tipo de test detecta únicamente hemoglobina humana intacta, y no detecta hemoglobina de otros orígenes (proveniente de la dieta), ni hemoglobina digerida (proveniente del tracto digestivo superior o de la vía respiratoria). Todo esto le otorga mayor precisión diagnóstica y una ventaja para detectar neoplasias colorrectales [111-117]. Aunque la adherencia a los programas de cribado es en general baja tanto en Europa como en EEUU, es mayor con los test de sangre en heces inmunológicos, debido a que no precisan restricción dietética, a que requieren menos tomas de muestra, -habitualmente sólo una o dos-, y a la forma simplificada de recogida de la muestra. No es necesario recoger físicamente heces con una espátula de madera sino que se introduce un cepillo o varilla en las heces [111].

Cuando hay que elegir un test de cribado, éste debe tener la máxima sensibilidad posible (preferiblemente del 100 %) siempre y cuando se cumplan estas condiciones: que la enfermedad que se está tratando sea una enfermedad grave con mal pronóstico; que tenga un tratamiento potencialmente curativo, y que si hay resultados falsos positivos, que éstos no impliquen un deterioro físico, económico o psicológico importante para el paciente. Y el CCR reúne todos estos requisitos. Por ello las pruebas utilizadas para el cribado deben ser muy sensibles, con unos valores aceptables de falsos positivos (especificidad), siempre considerando que éstos tengan escasas consecuencias negativas para el paciente. En el caso del cribado con test de TSOH, para reducir la pérdida de individuos portadores de la enfermedad es necesario utilizar un test con un punto de corte muy bajo de detección de Hb fecal, lo que implica una pérdida de especificidad [108, 111, 118], y la realización de un mayor número de colonoscopias posteriores. Ello a su vez, requiere de la capacidad e infraestructura necesarias para poder realizarlas.

En síntesis, los test de TSOHi tienen las siguientes ventajas respecto a los TSOHg para el cribado del CCR: su especificidad para detectar Hb humana, que no requiere dieta restrictiva o retirar la toma de AINEs durante los días previos a la prueba; permiten detectar niveles más bajos de Hb fecal que los TSOHg, lo que incrementa la detección de adenomas avanzados y, por tanto, de neoplasia colorrectal significativa, además del CCR invasivo; también permiten modificar o seleccionar el punto de corte más apropiado a los recursos endoscópicos disponibles; ofrecen una tasa de detección muy significativa de neoplasia, que es 2 a 4 veces superior que con los TSOHg; y como se mencionó previamente, son mejor aceptados porque no requieren preparación previa y simplifican el proceso de toma de la muestra, creando una mejor adherencia [111].

Tests de ADN de células tumorales en heces (TSOHadn): se basan en detectar células tumorales desprendidas del epitelio tumoral hacia a las heces [119, 120]. Se han propuesto como test precisos, especialmente en asociación con los test de sangre oculta inmunohistoquímicos. Mientras que algunos autores los encuentran aún más sensibles y específicos que los test inmunohistoquímicos, otros adhieren a la necesidad de mayor validación para poder asumir esos beneficios, aunque creen que será la siguiente generación de métodos de detección para cribado de neoplasias colónicas [121-124].

Sigmoidoscopia (SIG): esta prueba consiste en la revisión endoscópica del colon hasta la flexura esplénica únicamente. Existen diferentes estudios clínicos que encontraron una reducción de la incidencia y mortalidad de CCR del 20 al 30 %, con efecto mantenido a largo plazo [125-127]. Cabe destacar que la sigmoidoscopia no se utiliza de forma habitual en España, siendo de uso casi exclusivo en el mundo anglosajón. En nuestro medio, siempre que se estudia el colon, se realiza colonoscopia completa, y sólo se estudia hasta el ángulo esplénico, o eventualmente menos, cuando existe alguna patología (ej. estenosis tumoral, estenosis por inflamación diverticular, etc.), o acodadura (variación anatómica), que impide la progresión del colonoscopio hasta el ciego.

Colonoscopia (CL): diversos estudios han señalado una posible relación entre la colonoscopia y la disminución tanto de la incidencia como de la mortalidad por cáncer colorectal (CCR) [128-131]. Un reciente ensayo clínico aleatorizado informó que este procedimiento reduce el riesgo relativo de desarrollar CCR (RR 0,69) y también la mortalidad asociada al mismo (RR 0,50) [132]. La colonoscopia puede considerarse el único método de cribado específicamente indicado para poblaciones con alto riesgo, y puede emplearse en grupos de riesgo medio en combinación con pruebas no invasivas [133-135]. Actualmente, es la herramienta de cribado del CCR con menor aceptación, menor disponibilidad en nuestro entorno, mayor coste y mayor dificultad de acceso debido a las listas de espera. Asimismo, es el método que conlleva mayores riesgos, como perforación y hemorragia. Requiere, además, preparación intestinal y sedación, lo que repercute negativamente en su relación coste-efectividad. En España se evaluó de manera comparativa e hipotética la alternativa de no realizar cribado frente al cribado anual o bienal mediante TSOH, concluyéndose que estos últimos eran viables con los recursos disponibles antes de 2009. No obstante, la implementación de una sigmoidoscopia cada cinco años o de una colonoscopia cada diez años habría supuesto un aumento tan significativo del número de exploraciones necesarias que se consideró una opción inviable para el país [111].

Tomografía computarizada (TAC): Es el estudio de la cavidad abdomino-pelviana con imágenes de tomografía que simulan la colonoscopia. Diversos estudios demostraron una alta eficacia en el diagnóstico de neoplasias y adenomas grandes [136-139]. Sin embargo, existen diversos factores que pueden afectar a su precisión, como el modo 2D o 3D, la

experiencia del radiólogo, y las características del escáner.

1.9.3. Riesgo elevado de CCR

Las características que determinan un riesgo elevado de desarrollar CCR incluyen la presencia de antecedentes personales o familiares de CCR o de pólipos adenomatosos de alto riesgo (definidos por un tamaño superior a 10 mm, componente vellosos, displasia de alto grado o la existencia de tres o más pólipos). También se consideran factores de riesgo los síndromes hereditarios —como la poliposis adenomatosa familiar, el cáncer colorrectal hereditario no polipósico y el CCR familiar—, las enfermedades asociadas al CCR, entre ellas la enfermedad inflamatoria intestinal de larga evolución o con afectación colorrectal extensa, así como la exposición a radiación abdominal durante la infancia. La detección, el cribado y la vigilancia de las personas con riesgo elevado deben constituir una prioridad en las estrategias de prevención del CCR. La Guía de Práctica Clínica de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFYC) y de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG) establecen recomendaciones específicas de seguimiento para los pacientes con pólipos en estas situaciones particulares de alto riesgo.

1.9.4. Riesgo medio de CCR

Los pacientes de riesgo medio son los mayores de 50 años, sin antecedentes personales ni familiares de cáncer, y ninguna de las enfermedades mencionadas en el título anterior. Este grupo de pacientes, que es la amplia mayoría de la población, es donde se realiza el cribado poblacional, y es el grupo en el que se focaliza el presente estudio.

En este grupo de riesgo medio, donde se realiza el cribado poblacional, el riesgo individual depende de la edad, el sexo, los factores genéticos, los antecedentes familiares de CCR, el tabaquismo, el consumo de alcohol, la actividad física y la microbiota intestinal [140]. Alrededor del 85 % de los casos de CCR son esporádicos y tienen pólipos adenomatosos (60 % a 70 %) o lesiones serradas (15 % a 30 %) como lesiones precursoras. Debido a que estas lesiones tardan entre 10 y 15 años en convertirse en cáncer, ese periodo largo de latencia lo convierte en idóneo para la realización de cribado, y es éste el motivo por el que se recomienda la modalidad de cribado poblacional sistemático para asegurar la detección temprana [2, 141, 142]. Sin embargo, muchos casos de CCR se diagnostican tras la aparición de signos y síntomas, como alteraciones del tránsito intestinal, como anemia, rectorragia, obstrucción, perforación, masas abdominales o rectales palpables, pérdida de peso y dolor abdominal (142), o diversas combinaciones de estos signos y síntomas.

En el año 2003, el Consejo Europeo recomendó la implementación del cribado del CCR basado en la prueba de sangre oculta en heces (TSOH) para hombres y mujeres de 50 a

74 años [143]. El test de sangre oculta en heces inmunológico (TSOHi) es más eficaz para identificar el CCR y los adenomas avanzados que el test de sangre oculta en heces de guayacol (TSOHg) [112-116, 144]. Además, estudios de cohorte han demostrado que la colonoscopia consigue una reducción significativa de la incidencia y la mortalidad por CCR [128-131, 145]. Este cribado está contemplado en la Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud (SNS) e incluido en la cartera de servicios como prestación básica del SNS [146]. Cada comunidad autónoma debe garantizar la estricta calidad de todos los procesos y la evaluación de los programas de cribado poblacional de forma global.

Las recomendaciones de 2021 del Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de EE. UU. (USPSTF) abalan cualquier prueba de detección (TSOHg o TSOHi cada año, colonografía por tomografía computarizada (TC) cada cinco años, sigmoidoscopia flexible cada cinco años, sigmoidoscopia flexible cada diez años más TSOHi anual, o colonoscopia cada 10 años) para diagnosticar el CCR en personas de 50 a 75 años (recomendación de evidencia más alta), con diversos grados de recomendación para otros grupos de edad [145]. El Grupo de Trabajo Multi-Sociedades de EEUU sobre Cáncer Colorrectal sugiere comenzar la detección a los 45 años en individuos de riesgo medio, aunque hay datos clínicos limitados sobre el beneficio adicional de la detección antes de los 50 años [147]. Actualmente, la detección del CCR se acepta en individuos de riesgo medio de 50 a 69 años, con evidencia sólida para el TSOH, la sigmoidoscopia y la colonoscopia [7, 142, 148]. A pesar de estas recomendaciones, siete estados miembros de la Unión Europea no tienen actualmente un programa de cribado del CCR [149]. Las directrices europeas recomiendan tasas de participación superiores al 65 %-70 % para lograr una reducción rentable de la mortalidad por CCR (150), pero las tasas actuales son de aproximadamente el 40 % en países como Australia [150] o España [151], con una variabilidad considerable entre diferentes Comunidades Autónomas en el caso de nuestro país. La implementación de programas de cribado del CCR en Europa ha mostrado una variabilidad significativa tanto en las tasas de participación como en el estadio en el que se detectan los cánceres, lo que pone de relieve los desafíos actuales para lograr una cobertura de cribado efectiva [152]. También es importante destacar que la participación en el cribado del CCR se ve afectada significativamente por factores socioeconómicos. Las personas con un nivel educativo o de ingresos más bajo, y las que viven en zonas rurales, tienen menos probabilidades de participar. La Encuesta Europea de Entrevistas de Salud (2018-2020) [153] mostró que el ser de edad más joven, el vivir sin una pareja y el tener un acceso limitado a la atención sanitaria también se correlacionan con tasas de cribado más bajas. Por ejemplo, los países con programas de detección integrales, como Dinamarca, tienen una mayor participación, mientras que aquellos con programas parciales o inexistentes, como Bulgaria, registran tasas más bajas. Esto pone de relieve la necesidad de mejorar la concienciación y la accesibilidad, en particular en las zonas desatendidas.

El programa de cribado del CCR en España fue incorporado a la cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud español en 2014 (146). Se realiza con una periodicidad bienal, según los estándares aprobados por el Ministerio de Sanidad español, y está

dirigido a hombres y mujeres de 50 a 69 años, de riesgo medio, y utiliza el test inmunológico de sangre oculta en heces (TSOHi). Para mejorar la participación y, por ende, los resultados oncológicos, estos programas deben cumplir criterios de calidad relacionados con la sensibilización y la repetición de mensajes con cuidado en el estilo [154].

Según las recomendaciones del Consejo Europeo de 2022 el test de sangre oculta en heces inmunológico y cuantitativo es la prueba de cribado preferible para determinar la necesidad de una colonoscopia de seguimiento entre adultos de 50 y 74 años. Si se continuase investigando en esta línea, para la realización del cribado de CCR se podrían aplicar diferentes umbrales o puntos de corte para considerar que un test es positivo, lo que combinado con el sexo, la edad, y los resultados de pruebas anteriores, permitiría adoptar la colonoscopia como la herramienta principal para estrategias combinadas [2].

En el año 2017 la participación en el cribado de CCR en España fue del 44 % y varía mucho de entre comunidades autónomas (del 19 a 74 %) [146]. Para alcanzar un impacto poblacional coste efectivo es necesario mejorar el índice de participación a un mínimo de 66 % de la población diana. El objetivo de la Unión Europea para el año 2025 es alcanzar el 90 % [61, 155], mientras que en 2021 el objetivo de la estrategia nacional contra el cáncer de España era alcanzar un impacto del 65 % para antes de finales de 2024 [7].

1.9.5. Prevención Terciaria

El concepto de prevención terciaria hace referencia a los pacientes sobrevivientes largos de cáncer, es decir, aquellos considerados libre de enfermedad a los cinco años del diagnóstico y el tratamiento [2]. Tiene como finalidad mejorar la calidad de vida del paciente a través de la rehabilitación, los cuidados paliativos y la detección precoz de recidivas [156]. El estudio europeo de Rossi [157] concluyó que la supervivencia a 5 años para el cáncer de próstata es del 77 %, para el cáncer de mama es del 82 %, y para el de colon es del 57 %.

1.9.6. Prevención Cuaternaria

Se considera prevención cuaternaria al conjunto de acciones que evitan o atenúan las consecuencias de la actividad excesiva e innecesaria del sistema sanitario [158]. Su principal objetivo es intentar evitar que el accionar sanitario dirigido a la prevención no genere cadenas diagnósticas o terapéuticas innecesarias, o incluso imprudentes, que pudieran acabar ocasionando un daño innecesario al paciente. Forma parte de la “seguridad del paciente” [158].

1.10. Tratamiento

El tratamiento se plantea una vez que ha finalizado el diagnóstico. Éste va a depender si se trata de un pólipo, -y en su caso del grado de invasión-, o de un tumor. A su vez, cobran gran importancia la localización del mismo, su tamaño, la extensión, y otros múltiples factores como la edad del paciente, su estado general, etcétera. En todos los casos es muy importante el abordaje multidisciplinar.

1.10.1. Tratamiento endoscópico de los pólipos colorrectales

Considerando que en muchos casos el cáncer colorrectal tiene como origen un pólipo adenomatoso o vellosos, y que el riesgo de malignización está en torno al 5 %, siempre que sea posible deben resecarse (14). El porcentaje de malignización en los pólipos menores de 1 cm es del 1 % para los adenomas tubulares y del 10 % para los vellosos. Cuando son mayores de 2 cm ese porcentaje se incrementa a 35 y 50 % respectivamente [14].

Un porcentaje importante de los pólipos del colon y del recto son accesibles a la extirpación endoscópica. Luego de la extirpación de un pólipo por vía endoscópica es muy importante un análisis anatomopatológico detallado. Puede existir displasia de diferentes grados, e inclusive un adenocarcinoma. En este último caso es crucial saber si existe o no infiltración de la capa muscular de la mucosa o muscularis mucosae. Cuando no atraviesa esta capa se considera adenocarcinoma intraepitelial o carcinoma in situ, y por este motivo no llega al sistema linfático y no se disemina a distancia, ni origina metástasis. Por el contrario, cuando atraviesan la muscularis mucosae, se consideran carcinomas invasivos y tienen riesgo de metastatizar a distancia. En estos casos se debe completar el estadiaje, y abordar el tratamiento del CCR [14].

1.10.2. Tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal

Colon

El objetivo del tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal con intención curativa es la resección en bloque del tumor primario y de su territorio linfático, con márgenes de seguridad amplios y libres de enfermedad, para conseguir una resección curativa, que debe ser confirmada con el correspondiente estudio anatomopatológico. La extensión de la resección viene dada por la localización del tumor, y debe corresponder al drenaje linfo-vascular de la localización del mismo.

La vía de abordaje puede ser la clásica abierta, o cirugía mínimamente invasiva (laparoscópica, robótica o transanal) [9, 159]. Hoy ya existe suficiente evidencia (estudios COST, Barcelona Trial, Classic Study), de los múltiples beneficios del abordaje mínimamente

invasivo a corto plazo (menor dolor, menor estancia hospitalaria postoperatoria, menor pérdida hemática, recuperación precoz del tránsito digestivo), y con los mismos resultados oncológicos a largo plazo [8, 9].

En ciertos casos de tumores localmente avanzados, los T4, hasta en un 10 % de los casos presentan adherencias a los órganos vecinos, y requieren una resección extendida en bloque, aunque la adherencia a dichos órganos vecinos o pared abdominal en el 40-45 % de los casos es de tipo inflamatoria.

Para los cánceres localizados en el ciego y en el colon ascendente, la cirugía indicada es la hemicolectomía derecha.

Para los tumores se localizan en el ángulo hepático del colon o en el colon transverso proximal, la cirugía a realizar será la hemicolectomía derecha ampliada, que debe llegar hasta los vasos cólicos medios.

En los casos de tumores situados en el colon transverso distal o en el ángulo esplénico del colon, existen 3 posibilidades: la hemicolectomía izquierda, la colectomía subtotal y la colectomía segmentaria izquierda.

Para los tumores situados en la parte central del colon transverso se debe practicar una colectomía transversa.

Cuando el tumor se localiza en el colon descendente la intervención adecuada es la hemicolectomía izquierda, que incluye la resección del colon trasverso distal, del colon descendente y del colon sigmoideo.

Cuando la localización del cáncer es el colon sigmoideo, la cirugía a realizar será la colectomía sigmoidea [9, 159].

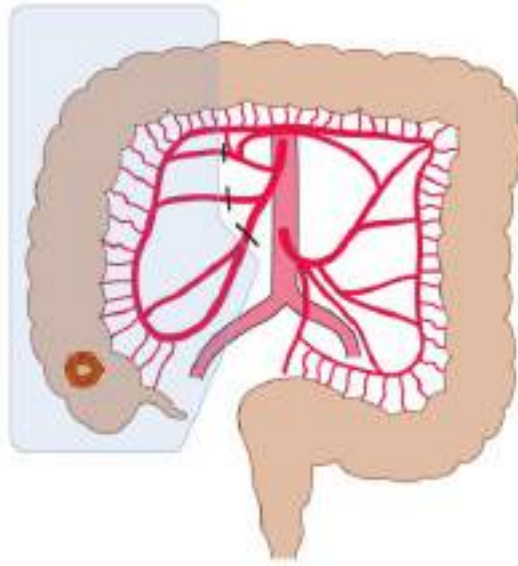


Figura 3: Cáncer de colon derecho. Hemicolecotomía derecha. Tomado de Cirugía AEC, Asociación Española de Cirujanos, 3ª edición, Editorial Médica Panamericana, 2022.

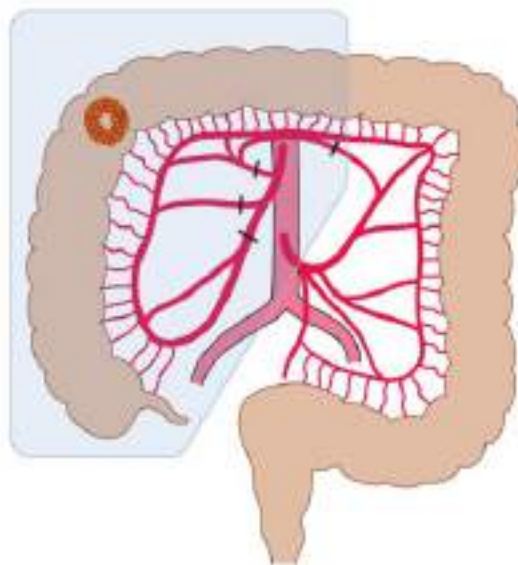


Figura 4: Cáncer de colon derecho. Hemicolecotomía derecha ampliada. Tomado de Cirugía AEC, Asociación Española de Cirujanos, 3ª edición, Editorial Médica Panamericana, 2022.

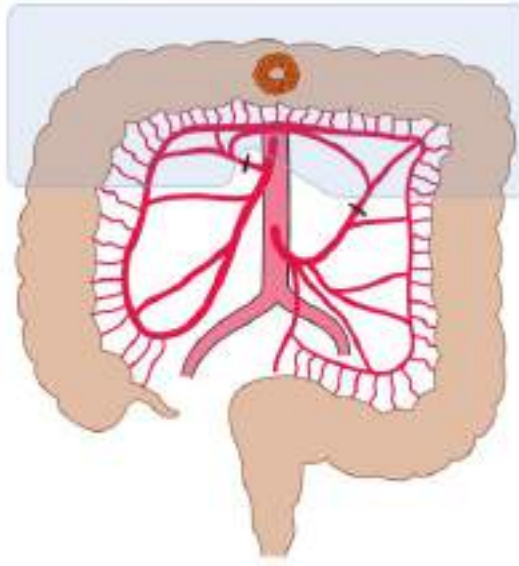


Figura 5: Cáncer de colon transverso. Hemicolecotomía transversa. Tomado de Cirugía AEC, Asociación Española de Cirujanos, 3ª edición, Editorial Médica Panamericana, 2022.

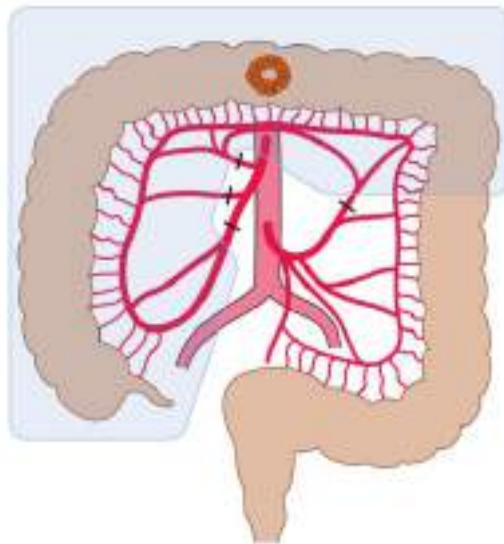


Figura 6: Cáncer de colon transverso. Hemicolecotomía derecha ampliada. Tomado de Cirugía AEC, Asociación Española de Cirujanos, 3ª edición, Editorial Médica Panamericana, 2022.

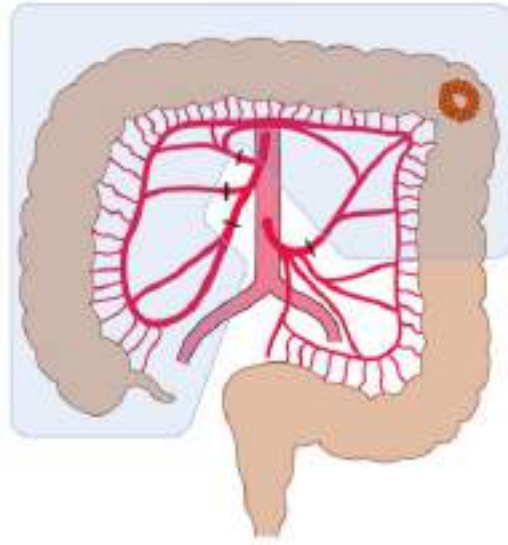


Figura 7: Cáncer de ángulo esplénico de colon. Hemicolectomía derecha ampliada-Colectomía subtotal. Tomado de Cirugía AEC, Asociación Española de Cirujanos, 3ª edición, Editorial Médica Panamericana, 2022.

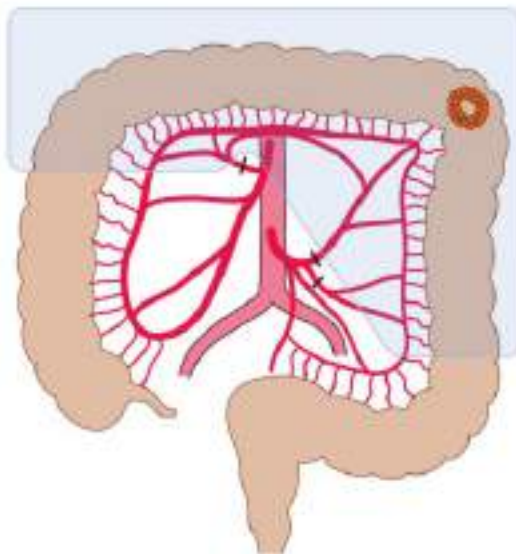


Figura 8: Cáncer de ángulo esplénico de colon. Hemicolectomía izquierda ampliada-Colectomía segmentaria subtotal Izquierda. Tomado de Cirugía AEC, Asociación Española de Cirujanos, 3ª edición, Editorial Médica Panamericana, 2022.

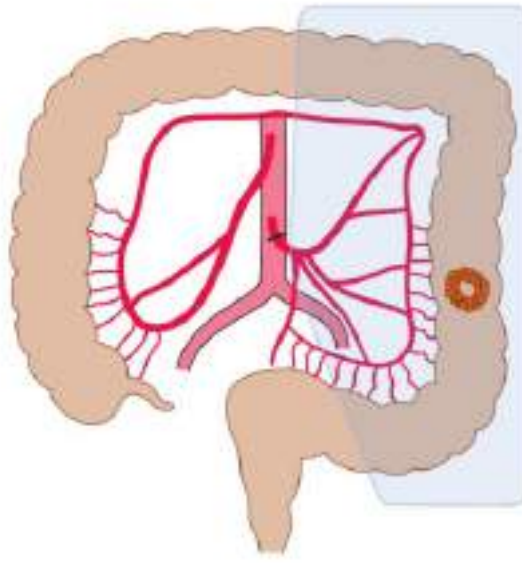


Figura 9: Cáncer de colon descendente. Hemicolecotomía izquierda. Tomado de Cirugía AEC, Asociación Española de Cirujanos, 3ª edición, Editorial Médica Panamericana, 2022.

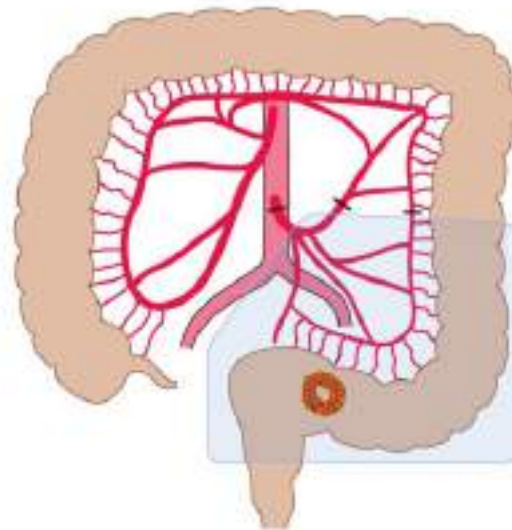


Figura 10: Cáncer de sigma. Sigmoidectomía. Tomado de Cirugía AEC, Asociación Española de Cirujanos, 3ª edición, Editorial Médica Panamericana, 2022.

Radicalidad de la resección: existe una clasificación de la radicalidad de la resección muy útil y sencilla.

- R0: Ausencia de tumor residual.

- R1: Tumor residual microscópico (incluyendo los casos de perforación).
- R2: Tumor residual macroscópico.

En los últimos años se está promoviendo la cirugía con la escisión completa del mesocolon al igual que se realiza en el recto. Esto implica, en cada región, realizar la ligadura central de los vasos de los pedículos correspondientes a la vascularización del tumor. En el caso de la cirugía del colon, la linfadenectomía D1 (primer nivel ganglionar) incluye los ganglios situados hasta 5 cm del tumor; la linfadenectomía D2 (segundo nivel ganglionar) involucra los ganglios epicólicos y paracólicos situados entre 5 y 10 cm del tumor, los intermedios ileocólicos, los cólicos derechos, y los cólicos medios. La linfadenectomía D3 (tercer nivel ganglionar), en el caso del colon derecho, incluye movilizar el duodeno, la cabeza pancreática, y la raíz mesentérica hasta la arteria y la vena mesentérica superiores. De este modo, si el plano de resección mesocólico es el correcto, se obtiene una supervivencia a 5 años un 15% mayor que si el plano es por la muscularis del colon, que es una deficiencia de técnica quirúrgica.

La linfadenectomía D3 en el colon derecho, es más compleja que en el colon izquierdo, donde es práctica habitual. En el colon derecho hay mucha dispersión técnica, en particular en lo referente a la disección del confluente venoso de Henle. Hay estudios daneses y suecos que han demostrado que son técnicas más difíciles y que tiene una curva de aprendizaje más compleja [160]. En la mayoría de estudios se observa una mayor morbilidad durante la curva de aprendizaje de la linfadenectomía D3 respecto a la tradicional D2, pero una vez superada ésta, los resultados oncológicos son mejores en todos los estadios, pero en particular en el estadio III del CCR [9, 161, 162].

Cirugía urgente: aunque en las últimas décadas se han desarrollado grandes adelantos en el diagnóstico y prevención del CCR, todavía hay un 30% de casos que debutan con la necesidad de una cirugía urgente, ya sea por oclusión o por perforación. El 8 a 30% de los tumores de colon se presentan como un cuadro oclusivo, siendo la localización más frecuente el ángulo esplénico del colon, seguida del colon descendente y el sigma (23%), y el colon derecho (22%). La perforación es menos frecuente (3 a 9%), pero es la segunda causa de peritonitis después de la perforación diverticular. En estos casos el tratamiento debe seguir siendo la resección oncológica del tumor, pero según la situación clínica del paciente (edad, presencia de sepsis, grado de riesgo anestésico según la ASA o Asociación Americana de Anestesiología, patologías asociadas, peritonitis, etc.), y factores del cirujano (medios disponibles, tecnología), se realizará o no la reconstrucción del tránsito intestinal en la misma intervención. En algunos casos se puede utilizar un stent como puente hasta la cirugía, que no debería diferirse más de 8 a 10 días desde su colocación. Su principal finalidad es la posibilidad de preparar el colon para una cirugía electiva con anastomosis primaria y la optimización nutricional preoperatoria. Entre sus inconvenientes se menciona el posible efecto adverso oncológico por la manipulación del

tumor, además de los riesgos de perforación y migración. Existe una controversia vigente acerca de sus ventajas e inconvenientes [9].

Tratamiento adyuvante:

- En los estadios 0 y I, el tratamiento estándar es el seguimiento.
- En el estadio II sólo se indica quimioterapia cuando hay algún factor de riesgo de mal pronóstico: tumor T4, histología poco diferenciada (grado G3), oclusión o perforación tumoral, menos de 12 ganglios analizados o resecaados en el mesocolon correspondiente del espécimen quirúrgico, invasión linfática, venosa o perineural extratumoral, y niveles elevados de CEA.
- En el estadio III se recomienda quimioterapia adyuvante para reducir la recurrencia y mejorar la supervivencia. Los protocolos se basan en combinaciones de 5-fluoruracilo o capecitabina oral con leucovorina y oxaliplatino [163].
- En el estadio IV el tratamiento se realiza con intención paliativa.

Tabla 56-2. Agrupación por estadios y supervivencia		
	Estadio	Supervivencia
I	pT1-2 N0 M0	90-95%
II	pT3-4 N0 M0	65-90%
III	pT1-4 N1-2 M0	45-75%
IV	pT1-4 N1-2 M1	10-20%

Figura 11: Tomado de Cirugía AEC, Asociación Española de Cirujanos, 3ª edición, Editorial Médica Panamericana, 2022.

Recto

Los tumores del recto requieren muchas consideraciones especiales. En todos los casos, la decisión terapéutica, al igual que en el cáncer de colon, debe ser multidisciplinar. Así mismo, siguiendo los mismos lineamientos que en el cáncer de colon, el objetivo primordial es obtener una resección curativa (R0) con la menor morbilidad posible, evitar la aparición de recidivas, y proporcionar una mayor calidad de vida. La asociación de tratamientos a utilizar y la técnica quirúrgica varían según la localización del tumor sea

en el tercio superior, medio o inferior del recto. Y esto a su vez depende del estadiaje al momento del diagnóstico y de las modernas técnicas terapéuticas disponibles.

En la década de los 90 se introdujo la resección competa del mesorrecto, que es la resección del mesorrecto, junto con el recto, a través del plano anatómico correcto, entre la fascia presacra y la fascia mesorrectal, realizándose la escisión completa del mesorrecto o “total mesorrectal escisión” (TME) [164]. Hoy en día es un requerimiento estándar y un requisito obligado en la resección oncológica del recto, y uno de los mayores aportes a la cirugía rectal en los últimos años [159, 165, 166]. Además, fue ampliamente validado en múltiples ensayos clínicos [167]. En las últimas dos décadas también se han incorporado la RMN a la estadificación, la quimioterapia neoadyuvante, la cirugía mínimamente invasiva, los nuevos esquemas de radioterapia y quimioterapia, e inclusive la opción de esperar y observar o “watch & wait”, preconizada por Habr-Gama. Ésta consiste en una vigilancia estrecha de los tumores de recto localmente avanzados, cuando luego de la quimioterapia y/o radioterapia inicial se consigue una remisión completa o casi completa [166, 168].

Tratamiento de neoadyuvancia en la enfermedad locoregional: la superioridad del tratamiento neoadyudante en comparación con el tratamiento adyuvante post operatorio está ampliamente demostrada y aceptada, ya que presenta las siguientes ventajas: mejor adherencia al tratamiento por su menor toxicidad aguda y tardía, facilita la cirugía con intención curativa con márgenes libres, favorece la regresión tumoral, y puede tener un efecto de control de la enfermedad micro metastásica mejorando así el control sistémico de la enfermedad. Además, la radioterapia neo adyuvante reduce de manera significativa las recidivas locales y prolonga la supervivencia en comparación con la radioterapia postoperatoria. También está aceptado hoy en día que tanto la radioterapia como la radio quimioterapia preoperatorias reducen las recaídas locales pero no mejoran la supervivencia global en los cánceres de recto en los tercios medio e inferior en los estadios II y III [8, 9, 159, 166].

Por su parte la radioterapia preoperatoria tiene efectos adversos contrastados, como incontinencia fecal y urinaria, disminución de la función sexual, riesgo de fracturas patológicas y el riesgo incrementado de desarrollo de otros tumores a largo plazo en la zona irradiada. A esto debe sumarse la toxicidad de la quimioterapia en particular en pacientes ancianos o frágiles, por lo cual la Sociedad Europea de Oncología (ESMO) recomienda que la indicación de neoadyuvancia se ajuste al riesgo del paciente [9, 166].

Neoadyuvancia y posibles opciones quirúrgicas por estadíos:

- **Estadío cT1-N0**

Estos tumores no se benefician de neoadyuvancia. Cuando se consideran de buen pronóstico se puede realizar resección local. Los criterios de buen pronóstico son:

tumor no ulcerado, bien diferenciado, menor a 2,5 cm, ausencia de infiltración linfovascular, y clasificados por ecografía endorrectal como uT1 –N0. Cuando no se cumplen estas condiciones el riesgo de recidiva local aumenta hasta un 10 %, por lo que se recomienda cirugía, con TME o STME (resección subtotal del mesorrecto) en los casos de tercio superior del recto. En casos de pacientes ancianos o frágiles, o en localizaciones bajas, se puede considerar la braquiterapia, la radioterapia de contacto (Técnica de Papillón) [169], o la amputación abdominoperineal.

■ **Estadio cT2; cT3a/b-N0 o N1. Intramesorrectal, con fascia mesorrectal libre y sin invasión linfovascular**

Este estadio tumoral tiene escasa probabilidad de recidiva local cuando la calidad de la cirugía es excelente. Cuando está en el tercio medio del recto, se debe realizar una TME por el plano correcto de la fascia mesorrectal que garantice la resección completa de los ganglios del mesorrecto y de la grasa del mismo. Cuando este estadio se localiza en tercio superior, se puede realizar una STME siempre que pueda asegurarse un margen de resección del mesorrecto íntegro de 5 cm. Cuando este estadio se localiza a nivel del plano de los elevadores del ano, en el tercio inferior del recto, se trata de un gran desafío quirúrgico. Lo ideal es realizar una RMN para evaluar del MRC (margen de resección circunferencial), valoración que debe ser muy precisa, en especial a nivel del plano de los elevadores del ano e inter-esfintérico. A este nivel, si el MRC está afectado, o amenazado (menor a 2 mm), precisan neoadyuvancia, aunque existen series prospectivas que demuestran que incluso con ganglios positivos, la recidiva local es menor al 3 % siempre que el MRC sea negativo. Tanto que actualmente, la positividad de los ganglios ya no es un criterio absoluto para la indicación de neoadyuvancia, y ésta sólo debería indicarse de forma consensuada con el paciente, en caso de más de 4 ganglios positivos o (N2) [9, 163].

■ **Estadio cáncer de recto localmente avanzada cT3c/d y N0 o N1. Intramesorrectal con invasión extramural**

Recientemente se ha observado que la radioterapia con quimioterapia o la radioterapia de ciclo corto con quimioterapia, ambas con igual pronóstico oncológico, reducen las recidivas locales y reducen el tamaño tumoral, facilitando la cirugía. Y de ese modo se reducen las complicaciones postoperatorias de la cirugía inmediata. Por lo tanto, la elección de la neoadyuvancia debe realizarse en función de los hallazgos de la RMN (cuando se prevé un MRC <a 1 mm, cuando sea con invasión venosa extramural o IVEM positiva, o en casos T3 avanzados) [9, 163].

■ **Cáncer de recto con margen de resección circunferencial amenazado o comprometido cT4a/b**

En estos casos, además del obligado abordaje multidisciplinar, el principal objetivo de la neoadyuvancia con radio quimioterapia de ciclo largo, es conseguir un MRC negativo durante la TME. A pesar de este abordaje, existe un 10 % de casos don-

de los tumores se presentan con invasión de la fascia mesorrectal y de estructuras vecinas (T4b). Cuando la RMN lo detecta, debe plantearse una cirugía más radical, como la exenteración pelviana. Cabe destacar que dicho planteamiento debe realizarse basado en la RMN previa a la radio quimioterapia.

Regresión tumoral postneoadyuvancia: la respuesta a la neoadyuvancia con radio quimioterapia puede ser variable y condiciona el pronóstico oncológico del cáncer rectal. Los pacientes con regresión completa, e intervenidos con escisión total del mesorrecto (TME) tienen una tasa de recidiva local menor y una supervivencia mayor. La respuesta se debe evaluar con el tacto rectal, rectoscopia más biopsia, y resonancia magnética (RMN).

Existen varias clasificaciones para valorar la regresión tumoral post-neoyuvancia, pero se pueden sintetizar en: buena respuesta (ausencia completa de células tumorales ypT0) o presencia de células tumorales aisladas (focos microscópicos) con predominio de fibrosis. Sin embargo, la persistencia de tumor microscópico, con o sin fibrosis, se considera mala respuesta. Estos hallazgos son muy importantes; tanto que hay una línea de investigación abierta en referencia a la posible preservación del recto tras la neoadyuvancia: abordaje de observar y esperar, o "watch and wait" (W&W), mencionado previamente.

Protocolo de preservación del recto: observar y esperar o "watch and wait": en un 10 a 25 % de los casos que reciben radio quimioterapia neoadyuvante, se produce una respuesta patológica completa, que depende en gran parte de factores moleculares aún desconocidos, así como del estadio tumoral. Al observar esto, en el 2004 Habr-Gama fue la pionera en proponer la abstención quirúrgica en este tipo de pacientes, seguido de una vigilancia estrecha e intensiva [168]. La evaluación de la regresión tumoral debe realizarse a través de valoración clínica mediante tacto rectal, rectoscopia y RMN. Existe una concordancia relativa entre la respuesta clínica y la respuesta patológica; sin embargo la fiabilidad de la respuesta clínica se eleva hasta un 98 % con el uso combinado de PET-TAC o RMND (resonancia magnética de difusión). Esta última es una nueva técnica consistente en la detección in vivo del movimiento de moléculas de agua, la que puede estar restringida en determinadas condiciones patológicas como en la isquemia y los tumores. En caso de dudas se puede realizar biopsia, pero no es la solución, ya que la herida rectal en una zona irradiada genera una importante morbilidad, como dolor intenso y persistente, sepsis y tenesmo, que podrían dificultar una adecuada resección completa del mesorrecto.

Recientemente se publicó el mayor estudio multicéntrico con el sistema W&W, con 1009 pacientes, de 47 hospitales de 15 países. Se comunicó que los pacientes con respuesta clínica completa tienen un pronóstico aparentemente excelente, con una supervivencia global y libre de enfermedad a los 5 años del 85 y 94 % respectivamente. Sin embargo es necesario ampliar la visión global de estos resultados. La implementación generalizada

de este sistema, presenta una clara contradicción con la indicación selectiva de neoadyuvancia preoperatoria seguida de cirugía radical, previamente reseñada. En el registro mencionado se incluyó un 2 % de pacientes con tumores T1, un 26 % con tumores T2, un 51 % con tumores T3, un 3 % con tumores T4 y un 18 % con T desconocido. De este modo hay un 30 a 40 % de pacientes que según los criterios de la RMN se hubieran tratado con cirugía de forma inmediata, con TME o STME, sin necesidad de radio quimioterapia previa a la cirugía o neoadyuvancia, y que podrían haber sido sobretratados, con los consiguientes efectos secundarios adversos e indeseables. Además hay que señalar que alrededor de un 75 a 90 % de dichos pacientes no obtendrá una respuesta completa y tendrán tumor residual y, por lo tanto, requerirán cirugía radical. Y del 25 % aproximado que si presentó respuesta completa, al cabo de dos años de seguimiento, la mayoría presentará evidencia de recidiva tumoral, precisando también cirugía [170]. En síntesis, todavía no hay evidencia suficiente para recomendar este abordaje de forma estándar fuera de ensayos clínicos [9].

Tratamiento quirúrgico: el principal objetivo del tratamiento quirúrgico es conseguir el control de la enfermedad y al mismo tiempo evitar la aparición de recidivas locales y regionales, con la menor morbilidad posible, aportando la mayor calidad de vida. Existen numerosas técnicas y actualmente se considera que el cirujano constituye el factor pronóstico más importante en el cáncer de recto. Por este motivo estos procedimientos se han ido regionalizando, luego de formar equipos multidisciplinarios altamente entrenados en esta patología [9]. Existen cuatro tipos de intervención: La escisión local, la resección anterior con anastomosis, la intervención de Hartman y la amputación abdominoperineal, independientemente de que el abordaje sea por cirugía convencional, laparoscópica, robótica o por TaTME (transanal total mesorectum excision) o resección completa del mesorrecto transanal.

- **La escisión local:** se basa en que los tumores T1, limitados a la mucosa y submucosa, pero respetando la muscular propia, tiene un porcentaje mínimo de metástasis nodulares (3 a 17 %), mientras que si alcanzan la muscularis propia, dicho porcentaje se eleva (12 a 38 %). La cirugía se realiza con intención curativa y consiste en una biopsia del espesor completo de la pared rectal con un margen de seguridad de 1 cm. Está indicada en los tumores cT1-N0 con los factores pronósticos favorables señalados o en los T2, cuando el riesgo quirúrgico es muy elevado, o cuando el tumor es muy bajo y la alternativa es una amputación abdominoperineal. Si el estudio anatomopatológico muestra factores de mal pronóstico se puede realizar una cirugía de salvamento.

Cuando la localización del tumor es muy baja (tercio inferior del recto), la cirugía se puede realizar de modo convencional utilizando separadores grandes de tipo Hill-Ferguson. Por encima de los 6 cm del margen anal, es decir en el tercio medio, se puede utilizar la microcirugía endoscópica transanal (TEM, transanal endosco-

pic microsurgery), desarrollada por Buess. Este sistema utiliza visión binocular con insuflación del recto, y acceso por dos canales de trabajo. Luego de ese sistema se creó el sistema (TEO, transanal endoscopic operation) o cirugía endoscópica transanal, que acopla la cámara al sistema de laparoscopia. En los últimos años se desarrolló la cirugía transanal mínimamente invasiva (TAMIS, transanal minimally invasive surgery), que aplica la cirugía laparoscópica de puerto único a la cirugía endorrectal transanal [9].

- **Resección anterior con anastomosis:** consiste en la resección del recto con su mesorrecto adyacente. La cirugía debe acompañarse de la resección total del mesorrecto (TME) previamente citada [164]. En tumores del tercio superior del recto (11 a 15 cm del margen anal), en general se puede realizar la resección subtotal del mesorrecto (STME). Pero como dentro del mesorrecto se pueden encontrar nidos de células tumorales hasta 2-3 cm por debajo del nivel del tumor, la línea de corte debe incluir 5 cm de mesorrecto por debajo del límite inferior del tumor en la resección para obtener buenos resultados oncológicos. De este modo, surgen dos variantes de cirugía: La resección anterior baja si se trata de una STME, o resección anterior ultrabaja cuando corresponde a una TME con sección distal a nivel del plano de los músculos elevadores del ano, seguido de una anastomosis colorectal ultrabaja o coloanal.
- **Amputación abdominoperineal:** esta cirugía debe realizarse con perfecto conocimiento del paciente, y su indicación establecerse en un grupo multidisciplinar, antes de iniciar la neoadyuvancia. Las indicaciones son: los tumores que infiltran los esfínteres, los pacientes con gran comorbilidad en los cuales el riesgo anastomótico es muy elevado, y en aquellos con riesgo grave de incontinencia fecal. El objetivo es obtener un espécimen cilíndrico con un MRC libre de infiltración y sin perforación iatrógena.
- **Intervención de Hartman ultrabaja:** esta técnica permite reducir el tiempo quirúrgico y evita la morbilidad asociada a la herida perineal, y la del riesgo de la anastomosis. Esta técnica consiste en realizar la resección del tumor de tercio medio o inferior seguida de colostomía terminal definitiva. Para ello, debe ser posible preservar el esfínter desde el punto de vista oncológico. Está indicada en los tumores de tercio medio e inferior en los que la situación del paciente contraindique una anastomosis ultra baja, por incontinencia fecal previa, edad muy avanzada, enfermedades asociadas graves o metástasis.

Tratamiento adyuvante: el tratamiento quimioterapéutico posterior a la cirugía en el cáncer de recto no tiene una evidencia tan sólida como en el cáncer de colon, y actualmente es controvertido y está en permanente revisión. Su principal objetivo en los pacientes con factores adversos en el estudio anatomopatológico es erradicar la enfermedad

micrometastásica, reducir las recaídas y mejorar la supervivencia de los pacientes.

Las recomendaciones actuales de la ESMO, cuando ya han sido tratados con radio quimioterapia neoadyuvante, es sí administrarla en el estadio III, y en el estadio II con factores de riesgo. La radio quimioterapia postoperatoria queda reservada para situaciones especiales, como aquellos casos en que no se dio radioterapia neoadyuvante y que presentaron perforación tumoral o hallazgos histopatológicos desfavorables, como MRC afecto o calidad del meso recto deficiente [163, 166, 171, 172].

1.11. Seguimiento y vigilancia

La estrategia de seguimiento intensivo con pruebas de imagen, colonoscopia y antígeno carcino embrionario (CEA) disminuye la mortalidad global y aumenta la probabilidad de realizar una cirugía curativa de las recurrencias. No existe una única manera de realizar el seguimiento de los pacientes con CCR tras la cirugía y la quimioterapia adyuvante, pero sí hay consenso en que debe realizarse de forma estrecha, ya que el 30 a 50 % de los pacientes tendrán una recidiva dentro de los 5 años posteriores al inicio del tratamiento. En términos generales la Sociedad Europeo de Oncología Médica (ESMO) recomienda: para el estadio I, la realización de colonoscopias al año, a los 3 años y a los 5 años después de la cirugía. Para los estadios II o III, revisión clínica y analítica sanguínea con CEA cada 3 a 6 meses, durante 2 a 3 años, y luego cada 2 años hasta los 5 años. También se recomienda colonoscopia al año, y luego cada 3 a 5 años posteriores a la cirugía. Debe ir acompañado de TAC torácico y abdomino-pelviana cada 6 a 12 meses durante 5 años. No se recomienda el PET-TAC para la monitorización. Para pacientes que han tenido una resección de alguna metástasis se recomienda la realización de pruebas de imágenes secuenciales dado el alto riesgo de recurrencia [166].

1.12. Factores pronósticos

En el pronóstico del cáncer de colon intervienen múltiples variables relativas a la propia historia clínica del paciente, a las características patológicas del tumor y al factor del cirujano.

El principal factor pronóstico es el estadio tumoral TNM. Cuanto mayor es el tumor (T), peor es el pronóstico. También otra variable importante es la presencia de metástasis ganglionares (N), tanto que ha sido descrita como un factor pronóstico independiente para la supervivencia. Otros factores importantes son la presencia de infiltración de la serosa, de órganos vecinos, la afectación subserosa, la invasión venosa o perineural, la presencia de células pobremente diferenciadas, y la radicalidad de la resección (R0 versus R1).

En relación al factor cirujano cabe destacar que tiene una gran influencia en el corto y

en el largo plazo tras la resección del CCR. Los hospitales, los equipos quirúrgicos y los cirujanos con mayor volumen, y por lo tanto con mayor experiencia, tienen menor morbilidad y mortalidad postoperatoria, una tasa de recidiva local menor y una mayor supervivencia en el largo plazo [8, 9, 11, 159].

2 JUSTIFICACIÓN

La supervivencia del cáncer colorrectal ha aumentado en los últimos años [148]. Algunos estudios de tipo poblacional han descubierto que el cribado conduce a una detección más temprana del cáncer colorrectal y a una menor mortalidad específica por cáncer colorrectal. Sin embargo, hay evidencia muy escasa sobre la reducción de la mortalidad por todas las causas a partir de estudios poblacionales [147, 148, 173]. Es importante establecer si las personas diagnosticadas con cáncer colorrectal mediante cribado viven más que aquellas diagnosticadas por su presentación clínica, y estimar la magnitud de esa diferencia. Esta información podría ser útil para motivar a la población a hacerse la prueba [109, 174]. Brenner et al. [175] descubrieron que las personas con cáncer colorrectal detectado mediante cribado tenían un mejor pronóstico que aquellas diagnosticadas por los síntomas, incluso después de ajustar el estadio del cáncer colorrectal en el análisis multivariante. Esto sugiere que el cribado no solo ayuda a detectar el cáncer en estadios más tempranos, sino que también puede estar asociado con características del tumor o del huésped que resultan en mejores resultados de supervivencia. Por lo tanto, nuestro propósito fue evaluar el impacto del cribado en el área sanitaria de Elda, España, desde la implementación del cribado poblacional del CCR en 2014.

De este modo, la pregunta principal es: ¿En qué grado el cribado del CCR influye en la supervivencia y mortalidad, cuando se compara con los pacientes diagnosticados de CCR por síntomas?

Es muy importante en la práctica clínica del cirujano conocer los factores asociados cuando se comparan el CCR detectado por cribado y el diagnosticado por síntomas, tanto al inicio del diagnóstico según los estadios, como cuando se realiza el seguimiento a la hora de cuantificar el pronóstico.

3 HIPÓTESIS

Vamos a delimitar el marco teórico de la investigación planteada en donde se quiere comparar los diagnósticos de CCR detectados por cribado y confirmados posteriormente por colonoscopia y biopsia, con los CCR diagnosticados en fase sintomática. La pregunta de “¿hasta qué punto la demora diagnóstica influye en la supervivencia del CCR en nuestro ámbito?” es una pregunta controvertida y aún no está del todo respondida, por lo que las evidencias para detectar precozmente el CCR cada vez se revisan más y no estamos ante una evidencia tipo A debido a la falta de ensayos clínicos que lo corroboren. De este modo, vamos a plantear según lo indicado en la justificación, el siguiente contraste de hipótesis en nuestro medio asistencial aprovechando que se inicia una campaña de cribado:

Hipótesis de nulidad No existe asociación en la supervivencia global (mortalidad por todas las causas) entre los pacientes diagnosticados de CCR vía TSOH+ y los diagnosticados clínicamente.

Hipótesis alternativa Si hay asociación en la supervivencia global (mortalidad por todas las causas), entre los pacientes diagnosticados de CCR vía TSOH+ y los diagnosticados clínicamente.

4 OBJETIVOS

Objetivo principal Comparar la supervivencia global (mortalidad por todas las causas) entre las personas con diagnóstico de CCR detectadas por la vía del cribado frente a los diagnosticados de CCR por síntomas.

Objetivos secundarios

- Identificar las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes diagnosticados por cribado y las características clínicas en los pacientes diagnosticados por síntomas.
- Comparar los factores sociodemográficos y las morbilidades en el momento del diagnóstico, entre las personas con diagnóstico de CCR detectadas por la vía del cribado frente a los diagnosticados de CCR por síntomas.
- Identificar las causas de mortalidad (por CCR y por otras causas) en los grupos de cribado y de síntomas.
- Estimar el impacto y las medidas de asociación en el análisis de los estadios en el momento del diagnóstico y al finalizar el seguimiento en la mortalidad (mortalidad total, mortalidad por CCR y mortalidad por otras causas) entre los pacientes diagnosticados de CCR por cribado frente a los diagnosticados de CCR por síntomas.
- Conocer los factores asociados a la mortalidad total (sociodemográficos y morbilidades) en los pacientes diagnosticados por CCR al finalizar el seguimiento.

5 MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Diseño

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo desde enero de 2014 hasta diciembre de 2018, en el área sanitaria de Elda, Alicante, España.

5.2. Muestra y muestreo

A través del programa de alta hospitalaria, se seleccionaron pacientes de 50 a 69 años que fueron detectados por cribado y diagnosticados por síntomas, en ambos casos de todos los estadios de CCR en el hospital público de Elda, entre 2014 y 2018, ambos incluidos. Los casos que se incluyeron fueron todos los codificados como cáncer de colon, cáncer de ciego, cáncer de colon ascendente, cáncer de ángulo esplénico, cáncer de colon descendente, cáncer de sigma y cáncer de recto, según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE)-9 código 153.0 a 154.1 [18].

Criterios de selección

- **Criterios de Inclusión** Se incluyeron todos los pacientes del periodo y edad mencionados, que fueron detectados por cribado o que se diagnosticaron a través de los síntomas, excepto dos casos, que cuando fueron diagnosticados de CCR decidieron tratarse en centros privados, donde no es posible el seguimiento de los mismos ni la obtención de datos. De ese modo, el grupo de cribado se constituyó con pacientes 50 a 69 años de edad, que es el grupo etario en el que se realiza el mismo en la comunidad valenciana. En el grupo de síntomas, se incluyeron todos los pacientes diagnosticados por presentación sintomática en ese mismo periodo, pero sólo los de 50 a 69 años, es decir, de la misma franja de edad que los detectados por cribado. No se incluyeron los pacientes menores de 50 ni los mayores de 70 años.
- **Criterios de exclusión** Se excluyeron de la muestra a los pacientes con diagnóstico previo de cualquier tipo de poliposis hereditaria, con diagnóstico de CCR hereditario no polipósico y con antecedente de enfermedad inflamatoria intestinal, ya que todos estos grupos están sometidos a un seguimiento endoscópico específico diferente al resto de la población por ser un grupo de riesgo alto.

En los casos no urgentes, los diagnósticos se confirmaron mediante endoscopia y anatomía patológica, mientras que en los casos urgentes que requirieron cirugía urgente, los diagnósticos se confirmaron mediante TAC, y posteriormente con el resultado de la anatomía patológica. La fecha del diagnóstico se consideró a la fecha de la endoscopia/TAC cuando los resultados de estas pruebas fueron concluyentes, o la fecha de confirmación anatomopatológica en el resto de los casos.

Se dividió a los participantes en dos grupos: aquellos que se sometieron a pruebas diag-

nósticas tras el cribado positivo (TSOH +, grupo de cribado) y aquellos que se sometieron a pruebas diagnósticas debido a los síntomas (grupo de síntomas). Se realizó un seguimiento retrospectivo de ambas cohortes desde el momento de la detección por el TSOH, o de la presentación de los síntomas de CCR hasta el momento de la muerte o la finalización del estudio (3 de febrero de 2023), siendo la media de seguimiento de 68,2 meses. El test de cribado se realizó con el kit “OC-Auto 3 Latex Reagent” y “OC-Auto 3 Buffer REF V-PH46” de Wellkang Tech Consulting, Eiken Chemical Co., Ltd. (Véase el Anexo F, página 161).

5.3. Descripción de variables

El resultado primario fue la mortalidad por todas las causas También se evaluó la mortalidad por CCR y la mortalidad por otras causas (cualquier muerte no relacionada con el CCR) por separado.

Las variables independientes fueron la edad, el sexo, la vía de diagnóstico del CCR (cribado o síntomas), el estadio con la 8.^a edición de la clasificación TNM [18] (estadios 0 a IV) al final de la estadificación inicial del CCR mediante una evaluación patológica (pTNM); antecedentes familiares de CCR (sí/no); comorbilidades, incluidas diabetes, hipertensión, depresión, otras enfermedades crónicas (sí/no); ubicación del tumor (proximal, distal, rectal); eventos cardiovasculares (sí/no); eventos neurológicos y eventos cerebrovasculares (sí/no); diagnóstico previo de otro tumor (sí/no); y tratamiento con anticoagulantes (sí/no).

Se seleccionaron estas variables en función de estudios previos y la posibilidad de confusión de la variable dependiente. La estadificación fue asignada por el oncólogo tratante y el Comité Multidisciplinar de Tumores Digestivos del Hospital General Universitario de Elda Virgen de la Salud para cada paciente, y posteriormente fue revisada por tres evaluadores independientes que verificaron los datos extraídos; dos eran cirujanos con más de 10 años de experiencia en su especialidad, y el otro era un residente de cirugía del último año. Los datos se extrajeron de las historias clínicas electrónicas de los participantes a un formulario de recolección de datos de Excel. Utilizando los números de historia clínica única de cada paciente, se confirmó que ningún participante había sido incluido en ambos grupos. Para todos los participantes que fallecieron antes de la finalización del estudio, se recopiló la causa de muerte de su historia clínica electrónica.

El médico que registró la causa y hora de la muerte fue en todos los casos un médico especialista en oncología, o en medicina interna, o en cirugía general y del aparato digestivo, o bien el médico de atención primaria especializado en medicina familiar y comunitaria, o un médico del servicio de hospitalización a domicilio (en un único caso en toda la muestra). Los tres evaluadores de datos para el estudio verificaron los datos extraídos. Se anonimizaron todos los datos de los pacientes, asignando un número de identificación

único a cada caso.

5.4. Análisis estadístico

Se realizó un análisis descriptivo, calculando frecuencias absolutas y relativas para variables cualitativas y la media con desviación estándar (DE) o la mediana con rango intercuartílico (RIC) para variables cuantitativas. Se utilizaron tablas de contingencia para analizar los factores asociados a mortalidad por cualquier causa, aplicando el test de Chi-cuadrado para variables cualitativas y el test t de Student o U de Mann-Whitney para variables cuantitativas. Para estimar las magnitudes de asociación entre el grupo y los síntomas y las variables explicativas, se ajustaron modelos logísticos binarios multivariantes, estimando las Odds Ratio (OR) y sus intervalos de confianza del 95 % (IC 95 %). La bondad de ajuste del modelo se comprobó mediante la prueba de razón de verosimilitud (LRT) y se estimó el área bajo la curva ROC con su IC del 95 %.

Se comparó el pronóstico del grupo de cribado y del grupo de síntomas en dos momentos: en el momento del diagnóstico (un análisis transversal) y al final del seguimiento. En el momento del diagnóstico se comparó la prevalencia de diferentes estadios de la enfermedad en los dos grupos calculando la razón de prevalencia (RP), el riesgo atribuible (RA) y la fracción atribuible a la exposición (RAE).

En el seguimiento, los pacientes diagnosticados por síntomas se consideraron expuestos y los diagnosticados mediante cribado no expuestos. Al finalizar el estudio, se evaluó la mortalidad por todas las causas, la mortalidad por CCR y la mortalidad por otras causas mediante la incidencia acumulada, calculando el riesgo relativo (RR), la RA y la FEA. Para evaluar la precisión de los resultados, se determinó intervalos de confianza (IC) del 95 % para todas las medidas de frecuencia, asociación e impacto, tanto al diagnóstico como al finalizar el estudio.

Se estimaron las incidencias acumuladas de mortalidad según las variables explicativas utilizando tablas de contingencia y la prueba de Chi-cuadrado. Se crearon curvas de Kaplan-Meier para la mortalidad por todas las causas, aplicando la prueba de log rank para los factores de interés. Para estimar las magnitudes de las asociaciones con la mortalidad por todas las causas, se ajustaron modelos de supervivencia de Cox, utilizando un procedimiento de selección de variables por pasos basado en el AIC (Criterio de Información de Akaike). Se calcularon los cocientes de riesgo (HR) con su IC del 95 %, así como indicadores de bondad de ajuste e indicadores predictivos como el índice C con su límite de confianza al 95 %. En el análisis multivariante cuando se compara en el momento del diagnóstico el grupo de pacientes de CCR diagnosticado por cribado y el grupo de pacientes diagnosticado por síntomas, se calculó la curva ROC y el área bajo la curva, con su límite de confianza al 95 %. Cuando el área bajo la curva ROC es menor a 0,9 la prueba se considera muy exacta; cuando el valor está comprendido entre 0,7 y 0,9 indica

una exactitud moderada, y cuando está entre 0,5 y 0,7 la exactitud es baja.

Los análisis se realizaron utilizando SPSS v.28 y R v.4.2.2.

5.5. Aspectos éticos

El Comité de Ética del Hospital Universitario General de Elda aprobó el protocolo del estudio el 28 de octubre de 2019, que cumple con la Declaración de Helsinki (Véase el Anexo C, página 133).

6 RESULTADOS

6.1. Características sociodemográficas y clínicas de los pacientes diagnosticados por cribado y por síntomas

Inicialmente se seleccionaron 317 pacientes elegibles, pero dos de ellos optaron por ser tratados en hospitales privados al saber su diagnóstico, y fueron excluidos. De los 315 participantes del estudio, 186 fueron diagnosticados por síntomas y 129 por cribado. El tiempo medio de seguimiento fue de 68,2 meses (DE 29,0).

En la Tabla 1 se muestran las características descriptivas de todos los participantes y de cada grupo de estudio, junto con su análisis bivalente. Más de dos tercios de los pacientes (68,3%; n=215) eran hombres, 10,5% (n=33) tenían antecedentes familiares de CCR, 15,9% (n=50) tenían diabetes, 38,1% (n=120) tenían hipertensión, 74% (n=233) tenían otras enfermedades crónicas y 14,6% (n=46) tenían diagnóstico previo de cáncer. La localización tumoral más frecuente fue distal (36,8%, n=116), y los estadios más prevalentes fueron el estadio III (32,7%, n=103), el estadio I (22,2%, n=70) y el estadio II (21,0%, n=66).

Tabla 1: Características de los participantes del estudio: todos los participantes, pacientes diagnosticados por cribado y pacientes diagnosticados por síntomas

Variables ^a		n	%	n	%	p-valor
		Total		Cribado		
Sexo	Hombre	215	68,3	91	70,5	0,467
	Mujer	100	31,7	38	29,5	
Edad, Media (DE)		61,1 (5,9)		61,1 (5,8)		0,920
Antecedentes Familiares	No	233	74,0	85	65,9	0,008
	Sí	33	10,5	21	16,3	
	Pérdidas	49	15,6	23	17,8	
Diabetes	No	265	84,1	116	89,9	0,019
	Sí	50	15,9	13	10,1	
Hipertensión Arterial	No	195	61,9	86	66,7	0,147
	Sí	120	38,1	43	33,3	
Depresión	No	295	93,9	120	93,8	0,902
	Sí	19	6,1	8	6,3	
Localización	Distal	116	36,8	57	44,2	0,002
	Proximal	90	28,6	23	17,8	
	Recto	109	34,6	49	38,0	
Otras Enfermedades Crónicas	No	82	26,0	48	37,2	<0,001
	Sí	233	74,0	81	62,8	

^aTodas las variables, excepto la edad, se presentan como número (%) de participantes.

Abreviaturas: CCR, cáncer colorrectal; DE, desviación estándar.

Variables ^a		n	%	n	%	p-valor
		Total		Cribado		
Evento Cardiovascular	No	293	93,0	121	93,8	0,650
	Sí	22	7,0	8	6,2	
ACV o Evento Neurológico	No	309	98,1	129	100,0	0,085
	Sí	6	1,9	0	0,0	
Otro Tumor Previo	No	269	85,4	111	86,0	0,786
	Sí	46	14,6	18	14,0	
Anticoagulantes	No	271	86,0	114	88,4	0,318
	Sí	44	14,0	15	11,6	
Estadio	Estadio 0	27	8,6	19	14,7	<0,001
	Estadio I	70	22,2	47	36,4	
	Estadio II	66	21,0	19	14,7	
	Estadio III	103	32,7	32	24,8	
	Estadio IV	49	15,6	12	9,3	

^aTodas las variables, excepto la edad, se presentan como número (%) de participantes.

Abreviaturas: CCR, cáncer colorrectal; DE, desviación estándar.

6.2. Síntomas y signos en los pacientes diagnosticados por presentación clínica (formas clínicas de presentación)

En la Tabla 2 se observa el análisis descriptivo de los síntomas y signos de presentación del CCR del grupo sintomático. La media de síntomas y signos por paciente fue de 1,95. Se destaca que la rectorragia sin síntomas anales fue la presentación más frecuente con un 38,17 %, seguido del cambio de ritmo intestinal mayor a 3 meses, con un 32,26 %, y de la anemia en mayores de 60 años con un 27,42 %.

Tabla 2: Análisis descriptivo de los signos y síntomas del grupo de pacientes de presentación clínica

Signos y síntomas	n	%
Rectorragia y cambio hábito intestinal	43	23,12
Rectorragia y moco en heces	11	5,91
Rectorragia sin síntomas antes	71	38,17
Anemia en mayores 60 años	51	27,42
Cambio en ritmo intestinal más de 3 meses	60	32,26

Signos y síntomas	n	%
Masa abdominal o rectal palpable	26	13,98
Oclusión intestinal	19	10,22
Pérdida de peso y dolor abdominal	39	20,97

Análisis descriptivo del grupo síntomas, n = 186.

6.3. Factores asociados en el momento del diagnóstico, entre las personas con diagnóstico de CCR detectadas por la vía del cribado frente a los diagnosticados de CCR por síntomas

Los resultados del análisis bivariante entre los grupos de estudio (tabla 1) muestran cinco variables estadísticamente significativas. El grupo de cribado presentó mayor prevalencia de antecedentes familiares de CCR ($p=0,008$), localización distal del tumor ($p=0,002$) y estadios 0 y I de CCR ($p < 0,001$). El grupo de síntomas presentó mayor prevalencia de localización proximal ($p=0,002$), otras enfermedades crónicas ($p < 0,001$) y estadios II, III y IV de CCR ($p < 0,001$). No encontramos diferencias significativas entre los grupos en cuanto a sexo, edad, diabetes, hipertensión, depresión, evento cardiovascular, ictus o evento neurológico, diagnóstico previo de cáncer y tratamiento anticoagulante.

La Tabla 3 muestra el modelo logístico multivariable de la comparación entre diagnósticos de CCR por síntomas y por cribado. Cinco variables resultaron estadísticamente significativas. El grupo de síntomas presentó una prevalencia más alta de CCR en estadio II (OR 4,327, $p=0,0063$), CCR en estadio III (OR 3,661, $p=0,0113$), CCR en estadio IV (OR 5,732, $p=0,0023$), diabetes (OR 2,308, $p=0,0354$), afectación proximal (OR 2,444, $p=0,0096$) y otras enfermedades crónicas (OR=1,999, $p=0,0208$), y una prevalencia más baja de antecedentes familiares de CCR (OR 0,291, $p=0,0043$). El área bajo la curva característica operativa del receptor (AUC) fue 0,774 (IC del 95 % 0,723 a 0,825, $p < 0,001$).

Tabla 3: Modelo logístico multivariable que compara el diagnóstico basado en síntomas con el diagnóstico basado en cribado

Variable	OR	IC95 %	p-valor
Estadio 0	1		
Estadio I	0,81	(0,285–2,299)	0,6923
Estadio II	4,327	(1,513–12,379)	0,0063
Estadio III	3,661	(1,341–9,996)	0,0113

Número total de participantes = 215; diagnóstico basado en síntomas = 186.

LRT = 75 ($p < 0,001$); AUC = 0,774, IC del 95 %: 0,723 a 0,825.

Abreviaturas: AUC, área bajo la curva ROC; IC, intervalo de confianza; CCR, cáncer colorrectal;

LRT, prueba de razón de verosimilitud.

Variable	OR	IC95 %	p-valor
Estadio IV	5,732	(1,862–17,645)	0,0023
Antecedentes familiares			
No	1		
Sí	0,291	(0,124–0,679)	0,0043
Pérdida	0,645	(0,313–1,329)	0,2347
Diabetes			
No	1		
Sí	2,308	(1,059–5,032)	0,0354
Localización			
Distal	1		
Proximal	2,444	(1,243–4,805)	0,0096
Recto	0,842	(0,458–1,548)	0,5798
Otras enfermedades crónicas			
No	1		
Sí	1,999	(1,111–3,598)	0,0208

Número total de participantes = 215; diagnóstico basado en síntomas = 186.

LRT = 75 ($p < 0,001$); AUC = 0,774, IC del 95 %: 0,723 a 0,825.

Abreviaturas: AUC, área bajo la curva ROC; IC, intervalo de confianza; CCR, cáncer colorrectal;

LRT, prueba de razón de verosimilitud.

6.4. Mortalidad por todas las causas entre las personas con diagnóstico de CCR detectadas por la vía del cribado frente a los diagnosticados de CCR por síntomas (Objetivo principal)

En las Tabla 4–6 se muestra la incidencia acumulada de la mortalidad por todas las causas al final del seguimiento, que fue del 24, %. La incidencia acumulada en el grupo de síntomas fue significativamente mayor que la incidencia acumulada en el grupo de cribado (28,5 % frente a 17,8 %, $p=0,030$). Tal como se observa en la tabla 7, el cribado fue un factor protector, ocasionó una reducción muy importante de la mortalidad (RA 0,10 (0,01 a 0,20) y FAE 0,47), aumentando la supervivencia de los pacientes de forma significativa. (RR 1,60 (1,03 a 2,47), y tal como se observa en la figura 1 izquierda, un aumento significativo de la supervivencia de los pacientes ($p=0,039$).

Tabla 4: Mortalidad por todas las causas según los grupos de cribado y síntomas

Modalidad diagnóstica	Mortalidad total o por todas las causas		Total
	Vivo	Muerte	
Cribado	106	23	129
Síntomas	133	53	186
Recuento total	239	76	315
Cribado	82,2 %	17,8 %	100,0 %
Síntomas	71,5 %	28,5 %	100,0 %
Porcentaje total	75,9 %	24,1 %	100,0 %

Chi-cuadrado de Pearson, 4.733 (p=0.030).

6.5. Mortalidad por todas las causas, por CCR y por otras causas, en los grupos de cribado y de síntomas

En la Tabla 5 se observa que cuando se valoran las diferencias entre mortalidad por CCR y por otras causas, vemos que existe también una tendencia a reducir la mortalidad, aunque no es estadísticamente significativa, debido a que la incidencia de mortalidad por otras causas en el grupo de cribado es del 6,2%, mientras que en el grupo de síntomas es del 7,5%, (p=0,074).

Tabla 5: Mortalidad total, mortalidad por CCR y mortalidad por otras causas, según los grupos de cribado y síntomas

Modalidad diagnóstica	Causa de mortalidad			Total
	Otra	CCR	Vivo	
Cribado	8	15	106	129
Síntomas	14	39	133	186
Recuento total	22	54	239	315
Cribado	6,2 %	11,6 %	82,2 %	100,0 %
Síntomas	7,5 %	21,0 %	71,5 %	100,0 %
Porcentaje total	7,0 %	17,1 %	75,9 %	100,0 %

Chi-cuadrado de Pearson, 5.210 (p = 0.074).

En la Tabla 6 se presentan las causas de la mortalidad total, y de mortalidad discriminada por los grupos de diagnosticados por cribado y por síntomas. En ambos grupos la principal causa de mortalidad fue el CCR (71,05%). Sin embargo, en el grupo de diagnóstico por

cribado fue del 65,22 %, mientras que en el grupo síntomas fue del 73,58 %. La segunda causa de mortalidad global fueron la insuficiencia respiratoria (3,95 %, 4,35 % en el grupo de cribado y 3,77 % en el grupo de síntomas, y la neumonía con 3,95 %, 0 % en el grupo de cribado y 5,66 % en el grupo de síntomas).

Tabla 6: Causas de mortalidad según tipo de diagnóstico de CCR

Causa de mortalidad	Total		Cribado		Síntomas	
	N	%	n	%	n	%
Alzheimer terminal	1	1,32	0	0,00	1	1,89
Cáncer próstata	1	1,32	0	0,00	1	1,89
Cáncer vejiga	1	1,32	1	4,35	0	0,00
Celulitis miembro inferior	1	1,32	0	0,00	1	1,89
Colangio carcinoma	1	1,32	1	4,35	0	0,00
Colecistitis aguda alitiásica	1	1,32	0	0,00	1	1,89
Cáncer colorectal	54	71,05	15	65,22	39	73,58
Endocarditis	1	1,32	1	4,35	0	0,00
Hemorragia cerebral tumor pineal	1	1,32	0	0,00	1	1,89
Infarto agudo de miocardio	2	2,63	1	4,35	1	1,89
Insuficiencia cardíaca	1	1,32	1	4,35	0	0,00
Insuficiencia respiratoria	3	3,95	1	4,35	2	3,77
Leucemia mieloide aguda	1	1,32	0	0,00	1	1,89
Neumonía	3	3,95	0	0,00	3	5,66
Sangrado digestivo	1	1,32	1	4,35	0	0,00
Sepsis origen desconocido	1	1,32	0	0,00	1	1,89
Sepsis respiratoria	1	1,32	1	4,35	0	0,00
Sepsis urinaria	1	1,32	0	0,00	1	1,89
Total	76	100,00	23	40,95	53	69,74

Causas de muerte registradas entre los pacientes fallecidos, diferenciando por modalidad de diagnóstico.

6.6. Impacto y medidas de asociación en el análisis de los estadios en el momento del diagnóstico y al finalizar el seguimiento en la mortalidad (mortalidad total, mortalidad por CCR y mortalidad por otras causas) entre los pacientes diagnosticados de CCR por cribado frente a los diagnosticados de CCR por síntomas

La Tabla 7 muestra las medidas de frecuencia y los cálculos de asociación e impacto para el estadio tumoral en el momento del diagnóstico (IV frente a 0-III) y la mortalidad al final

del seguimiento (mortalidad por todas las causas, mortalidad por CCR y mortalidad por otras causas). En el grupo de síntomas, hubo una prevalencia significativamente mayor de cáncer en estadio IV en el momento del diagnóstico y una mayor mortalidad por CCR y por todas las causas al final del seguimiento ($p < 0,05$). No hubo diferencias significativas cuando se comparó la mortalidad por otras causas.

En el momento del diagnóstico, como medida de asociación, se calculó la razón de prevalencia y al finalizar el seguimiento el RR. Como medidas de impacto se calculó en los dos momentos del estudio el RA y la FAE.

Tabla 7: Análisis epidemiológico: medidas de impacto en el estudio del pronóstico al inicio de la enfermedad y al final del seguimiento

Variable		Global	Síntomas	Cribado	RP / RR	RA (IC	FAE
		(IC 95 %)		(IC 95 %)	(IC 95 %)	95 %)	
Prevalencia							
Estadio	T4	(vs	0,16	0,20	0,09	2,11	0,11 0,55
	T0–T3)		(0,15–0,26)	(0,05–0,16)	(1,16–3,94) ^a	(0,02–0,18) ^b	
Incidencia							
Mortalidad por CCR			0,17	0,21	0,12	1,75	0,09 0,43
			(0,15–0,27)	(0,06–0,17)	(1,04–3,13) ^a	(0,01–0,17) ^b	
Mortalidad por otras causas	por		0,07	0,08	0,06	1,33	0,02 0,13
			(0,04–0,11)	(0,02–0,10)	(0,52–2,81)	(0,00–0,06)	
Mortalidad por todas las causas	to-		0,24	0,28	0,18	1,60	0,10 0,47
	das las causas		(0,22–0,35)	(0,12–0,24)	(1,03–2,47) ^a	(0,01–0,20) ^b	

^a $p < 0,05$ (el IC del 95 % no incluye el valor nulo de 1).

^b $p < 0,05$ (el IC del 95 % no incluye el valor nulo de 0).

Abreviaturas: RA, riesgo atribuible; FAE, fracción atribuible a la exposición;

RP, razón de prevalencia; RR, riesgo relativo.

6.7. Factores asociados a la mortalidad total en los pacientes diagnosticados por CCR al finalizar el seguimiento

La Tabla 8 presenta el análisis bivalente de mortalidad con las variables explicativas del estudio. Cuatro variables fueron estadísticamente significativas: la mortalidad total fue mayor en el grupo de síntomas ($p=0,030$), en pacientes con otras enfermedades crónicas

($p < 0,001$), en pacientes de mayor edad ($p=0,027$) y en aquellos con CCR en estadios III y IV ($p < 0,001$)

Tabla 8: Incidencia acumulada de mortalidad total por variables explicativas: análisis bi-variante

VARIABLES^a	n	%	n	%	p-valor
	Vivo		Muerte		
Grupo					
Cribado	106	82,2	23	17,8	0,030
Síntomas	133	71,5	53	28,5	
Sexo					
Hombre	159	74,0	56	26,0	0,243
Mujer	80	80,0	20	20,0	
Edad Mediana (RIQ)	61 (56–66)		64 (57–67)		0,027
Edad Media (DE)	60,7 (5,8)		62,4 (6,0)		
Antecedentes Familiares					
No	180	77,3	53	22,7	0,504
Sí	25	75,8	8	24,2	
Pérdidas	34	69,4	15	30,6	
Diabetes					
No	205	77,4	60	22,6	0,156
Sí	34	68,0	16	32,0	
Hipertensión Arterial					
No	152	77,9	43	22,1	0,272
Sí	87	72,5	33	27,5	
Depresión					
No	223	75,6	72	24,4	0,741
Sí	15	78,9	4	21,1	
Localización					
Distal	91	78,4	25	21,6	0,717
Proximal	67	74,4	23	25,6	
Recto	81	74,3	28	25,7	
Otras Enf. Crónicas					
No	74	90,2	8	9,8	<0,001
Sí	165	70,8	68	29,2	

^a Todas las variables, excepto la edad, se presentan como número (%) de participantes.

Abreviaturas: CCR, cáncer colorrectal; RIQ, rango intercuartílico; DE, desviación estándar.

Variables^a	n	%	n	%	p-valor
	Vivo		Muerte		
Evento Cardiovascular					
No	226	77,1	67	22,9	0,056
Sí	13	59,1	9	40,9	
ACV o Evento Neurológico					
No	236	76,4	73	23,6	0,135
Sí	3	50,0	3	50,0	
Otro Tumor Previo					
No	208	77,3	61	22,7	0,146
Sí	31	67,4	15	32,6	
Anticoagulantes					
No	208	76,8	63	23,2	0,365
Sí	31	70,5	13	29,5	
Estadio 0	24	88,9	3	11,1	<0,001
Estadio I	64	91,4	6	8,6	
Estadio II	58	87,9	8	12,1	
Estadio III	77	74,8	26	25,2	
Estadio IV	16	32,7	33	67,3	

^a Todas las variables, excepto la edad, se presentan como número (%) de participantes.

Abreviaturas: CCR, cáncer colorrectal; RIQ, rango intercuartílico; DE, desviación estándar.

La Tabla 9 presenta el análisis multivariante de supervivencia de Cox para mortalidad total. Solo dos variables se asociaron con mortalidad en el modelo de estadificación: diagnóstico previo de cáncer (HR 2,57, $p=0,002$) y CCR en estadio IV (HR 12,35; $p < 0,001$). El índice C del análisis multivariable fue 0,760 (IC del 95 % 0,707 a 0,813; $p < 0,001$).

Tabla 9: Modelos de supervivencia de Cox para mortalidad total

Variables	HR	IC95 %	p-valor	HR	IC95 %
Grupo Cribado	1		NS		

Número total de participantes = 315; número de fallecidos = 76;

LRT = 73,3 ($p < 0,001$); índice C = 0,760 (IC 95 %: 0,707 a 0,813).

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; CCR, cáncer colorrectal; HR, razón de riesgos instantáneos;

LRT, prueba de razón de verosimilitud; NS: no significativo.

Variables	HR	IC95 %	p-valor	HR	IC95 %
Síntomas	1,66	(1,02–2,72)	0,041		
Sexo					
Hombre	1		NS		
Mujer	0,76	(0,45–1,26)	0,280		
Antecedentes familiares					
No	1			1	
Sí	1,16	(0,55–2,44)	0,696		NS
Pérdidas	1,42	(0,80–2,51)	0,236		
Diabetes					
No	1		NS		
Sí	1,50	(0,85–2,57)	0,164		
Hipertensión arterial					
No	1		NS		
Sí	1,30	(0,81–2,01)	0,287		
Depresión					
No	1		NS		
Sí	0,87	(0,32–2,39)	0,793		
Localización					
Distal	1			1	
Proximal	1,21	(0,68–2,14)	0,502		NS
Recto	1,23	(0,71–2,11)	0,456		
Otras enf. crónicas					
No	1		NS		
Sí	3,24	(1,55–6,74)	0,002		
Evento cardiovascular					
No	1		NS		
Sí	1,82	(0,90–3,65)	0,091		
ACV o evento neurológico					
No	1		NS		
Sí	2,56	(0,80–8,14)	0,111		
Otro tumor previo					

Número total de participantes = 315; número de fallecidos = 76;

LRT = 73,3 (p <0,001); índice C = 0,760 (IC 95 %: 0,707 a 0,813).

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; CCR, cáncer colorrectal; HR, razón de riesgos instantáneos; LRT, prueba de razón de verosimilitud; NS: no significativo.

Variables	HR	IC95 %	p-valor	HR	IC95 %
No	1			1	
Sí	1,47	(0,83–2,58)	0,183	2,57	(1,40–4,72), 0,002
Anticoagulantes					
No	1		NS		
Sí	1,33	(0,73–2,43)	0,343		
Edad (años)	1,04	(1,00–1,08)	0,040		NS
Estadio					
Estadio 0	1			1	
Estadio I	0,80	(0,20–3,20)	0,753	0,74	(0,18–2,94), 0,665
Estadio II	1,15	(0,31–4,34)	0,835	1,10	(0,29–4,18), 0,879
Estadio III	2,63	(0,80–8,70)	0,113	2,52	(0,76–8,35), 0,128
Estadio IV	10,48	(3,20–34,33)	<0,001	12,35	(3,74–40,83), <0,001

Número total de participantes = 315; número de fallecidos = 76;

LRT = 73,3 ($p < 0,001$); índice C = 0,760 (IC 95 %: 0,707 a 0,813).

Abreviaturas: IC, intervalo de confianza; CCR, cáncer colorrectal; HR, razón de riesgos instantáneos;

LRT, prueba de razón de verosimilitud; NS: no significativo.

La Figura 12 derecha muestra las curvas de supervivencia por estadios, y se observa que los participantes diagnosticados con estadio IV al finalizar el seguimiento, tuvieron una supervivencia más corta ($p < 0,001$).

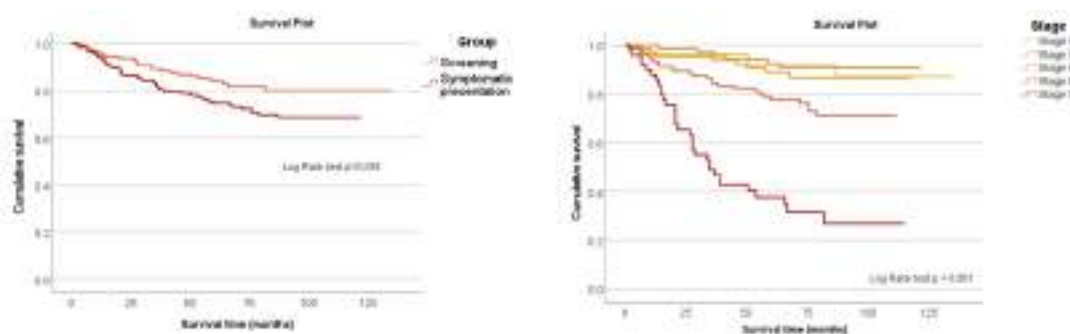


Figura 12: Supervivencia acumulada según tipo de diagnóstico (cribado y síntomas) / supervivencia acumulada según estadio.

7 DISCUSSION

Existen numerosos estudios de tipo poblacional, e inclusive revisiones sistemáticas, que comparan diversos métodos de cribado con la no realización de cribado, pero que parten de individuos sanos, en los cuales a un grupo se le realiza un método de cribado y al de control no se le realiza ninguna intervención, o que comparan dos métodos de cribado diferentes, uno en cada grupo poblacional. Sin embargo son pocos los estudios en los que se parte de individuos ya diagnosticados y tratados de CCR, como el nuestro, y se analizan comparando el CCR según su diagnóstico haya sido por cribado o por presentación sintomática (cohortes/grupos).

La revisión sistemática de Cochrane de Hewitson [109], el estudio Nottingham de Scholefield (152.850 pacientes con media de seguimiento de 19,5 años) [176], el de Shaukat (Minnesota, 33.020 pacientes con 30 años de seguimiento) [177] y Lindholm (Goteborg, 68,308 pacientes con media de seguimiento de 9 años) [178], no encontraron diferencias en la mortalidad por todas las causas en el seguimiento de los pacientes donde se realizó cribado con respecto a los que no realizaron cribado. En nuestro estudio todos los pacientes pertenecen a la misma área sanitaria, y se incluyeron a partir del diagnóstico de CCR, bien por cribado o por presentación sintomática. Todos los pacientes, en ambos grupos, se diagnosticaron y trataron con los mismos protocolos diagnósticos y terapéuticos.

Comentarios algunos de los estudios poblacionales [109, 176-178]

- **Estudio de Scholefield (Nottingham)** con 152.850 pacientes, mostró una reducción de la mortalidad por CCR del 18 %, sin disminución de la incidencia de CCR en 19,5 años de seguimiento en los pacientes a los que se les realizó TSOH bianual [176].
- **El estudio de Shaukat (Minnesota)** con 46.551 pacientes, mostró una reducción de la mortalidad del CCR del 16 %, sin disminución de la mortalidad por todas las causas, en los pacientes a los que se les realizó TSOH anual y bianual, durante un seguimiento de 30 años [177].
- **El estudio de Lindholm (Goteborg)** con 68.308 pacientes, mostró una reducción de la mortalidad del CCR del 16 %, sin disminución de la mortalidad por todas las causas y una mayor supervivencia en los pacientes diagnosticados por screening, seguidos durante una media de 9 años, en los pacientes a los que se les realizó TSOH [178].
- **La RS de Hewitson (Oxford, 2008)**, de 4 ensayos clínicos randomizados, encontró que el cribado con TSOH redujo la mortalidad del CCR un 16 %, sin disminución de la mortalidad por todas las causas, en los pacientes a los que se les realizó TSOH anual y bianual [109].
- **La RS y metaanálisis de Brenner (Heidelberg, 2014)**, incluyó 16 estudios que valoraron el cribado con sigmoidoscopia y colonoscopia versus el no cribado. En-

contró que la sigmoidoscopia y la colonoscopia de cribado previenen la mayoría de las muertes por CCR, y que la colonoscopia previene de dichas muertes por CCR proximal [174].

El presente estudio se realizó para evaluar el impacto del programa de cribado poblacional de CCR implementado en el hospital público de Elda en 2014. Se evaluó el efecto protector y la relevancia clínica del cribado comparando una cohorte de personas diagnosticadas a través de la vía del cribado con una cohorte de personas que recibieron pruebas diagnósticas después de experimentar síntomas de CCR. Los dos grupos fueron similares en términos de distribución por edad y sexo, tuvieron los mismos protocolos diagnósticos y terapéuticos, y fueron evaluados durante el mismo período de seguimiento, con una media de 68,2 meses.

El diagnóstico de CCR por síntomas, en comparación con un diagnóstico por cribado, mostró una asociación significativa con un mayor porcentaje de cáncer en estadio IV en el diagnóstico, mayor mortalidad por todas las causas y mayor mortalidad por CCR. Encontramos que la ubicación del tumor era más frecuentemente distal en las personas diagnosticadas por cribado y proximal en aquellas diagnosticadas por síntomas. Además, las personas diagnosticadas por síntomas tenían una mayor prevalencia de otras enfermedades crónicas, incluida la diabetes, y una menor prevalencia de antecedentes familiares de CCR. Aunque nuestros hallazgos coinciden con la literatura existente sobre la asociación entre el estadio IV en el momento del diagnóstico y la mortalidad, así como el impacto de los cánceres previos, el valor de nuestro estudio radica en que se centra en la implementación y la eficacia en el mundo real de un programa de detección del cáncer colorrectal en nuestro medio. Al comparar los pronósticos entre los pacientes diagnosticados mediante cribado y los diagnosticados por síntomas, ofrecemos información importante sobre los beneficios para la salud pública de dichas iniciativas de cribado en nuestra área sanitaria al diagnosticar tumores en estadios más precoces. Cuando analizamos el impacto del diagnóstico de CCR, el grupo de cribado tuvo una prevalencia mucho menor de cáncer en estadio IV en el momento del diagnóstico y una menor mortalidad por todas las causas al final del seguimiento, en comparación con el grupo de síntomas. El principal marcador pronóstico en el CCR es el estadio TNM en el momento del diagnóstico. Las personas diagnosticadas con estadios 0 a III tienen una mayor probabilidad de resección quirúrgica curativa que aquellas diagnosticadas con estadio IV. La tasa general de resección curativa para el CCR varía del 50 % al 60 %, y en centros especializados es casi del 80 %. Más del 40 % de los pacientes en estadio II o III tendrán una recurrencia después de dicho tratamiento curativo, y el 80 % de las recurrencias ocurren dentro de los primeros dos años después de la cirugía [146, 154].

El principal marcador pronóstico para el cáncer colorrectal (CCR) es el estadio TNM en el momento del diagnóstico, y los estadios más altos se asocian con un peor pronóstico. Sin embargo, el pronóstico del CCR ha mejorado debido a que las estrategias de seguimiento intensivo mediante colonoscopia y monitoreo del antígeno carcinoembrionario (CEA)

reducen la mortalidad general y aumentan las posibilidades de realizar cirugía curativa para las recurrencias [109, 174].

En este estudio, alrededor de uno de cada cuatro participantes murió durante un seguimiento medio de 5,7 años. Por cada 10 muertes, siete se debieron al CCR y tres a otras causas. El análisis multivariable mostró una mayor mortalidad por todas las causas y una mayor mortalidad por CCR al finalizar el seguimiento en el grupo de síntomas en comparación con el grupo de cribado. Además, el grupo de cribado tenía estadios de CCR más precoces, lo que explica la menor mortalidad por CCR. Brenner et al. [174] también estudiaron la mortalidad por todas las causas en personas diagnosticadas mediante cribado en comparación con aquellas diagnosticadas por síntomas y encontraron resultados similares, con una mortalidad general del 24 % y del 78 % de las muertes asociadas con CCR durante 4,8 años de seguimiento. En nuestro estudio la mortalidad total fue del 24,1 % y por CCR del 71,05 %.

Los estudios de Brenner [174, 175] también informaron una reducción en la mortalidad por todas las causas al comparar el grupo de cribado con el grupo sintomático, principalmente debido a la mayor reducción en la mortalidad por CCR, al igual que ocurre en nuestro estudio, y no obtuvo significación estadística entre los grupos en la comparación de la mortalidad por otras causas, al igual que ocurre en nuestro estudio, donde no hubo significación pero sí una tendencia no significativa. Con respecto a este resultado, plantearemos en futuros estudios aumentar tanto el tamaño muestral como el tiempo de seguimiento, para valorar si el cribado reduce la mortalidad no sólo por CCR y total, sino también por otras causas.

Otros estudios similares a nuestro trabajo indicaron beneficios del cribado en las medidas de impacto, con resultados parecidos a nuestro estudio [179-182]:

- **El estudio de Cienfuegos [179]**, que comparó a personas diagnosticadas por cribado (n=250) y por síntomas (n=1330), también reportó una mayor supervivencia en aquellos diagnosticados por cribado.
- **Pande et al. [180]** comunicaron una supervivencia global significativamente mayor en pacientes diagnosticados por cribado, con una tendencia similar al de Brenner [175] y el nuestro al comparar por estadios.
- **Wada [181]**, con 194 participantes en el grupo de cribado y 352 participantes en el grupo de síntomas, informó una reducción del 39 % en la mortalidad en el grupo de cribado durante 3,3 años de seguimiento.
- **Inada et al. [182]** siguieron a 145 pacientes diagnosticados por cribado y 123 pacientes diagnosticados por síntomas durante 2,7 años, y comunicaron una supervivencia peor en el grupo de síntomas. Por su parte, no encontraron diferencias en la supervivencia global entre los grupos de cribado y de síntomas, en los estadios I-III, durante el seguimiento.

Otros estudios poblacionales también han informado tasas de supervivencia más altas en los grupos de cribado en comparación con los grupos de síntomas en estadios más precoces de CCR [183, 184]. Gill et al. [185] encontraron una tasa de supervivencia a cinco años más alta en los pacientes de cribado, al igual que en nuestro estudio, con casi 6 años de seguimiento.

Una posible explicación de por qué las personas diagnosticadas mediante cribado tienen tumores en estadio más precoces y una menor mortalidad por CCR es que los tumores diagnosticados por síntomas, además de detectarse más tarde que los diagnosticados mediante cribado, pueden tener un fenotipo biológico más agresivo y un crecimiento más rápido [180, 183]. Esto podría estar relacionado con un sesgo de anticipación y un sesgo de duración. Un sesgo de anticipación ocurre como resultado del diagnóstico temprano, de modo que la supervivencia se prolonga artificialmente. Teóricamente, si ambos grupos hubieran sido diagnosticados por síntomas, tendrían el mismo tiempo de supervivencia [186-188]. Un sesgo de duración ocurre cuando tumores de crecimiento más lento, que tienen una fase latente o pre sintomática más larga, son diagnosticados en programas de cribado. Estos tumores tienen más probabilidades de ser diagnosticados por cribado, lo que significa que la supervivencia en este grupo también estaría sobreestimada [186-188]. Finalmente, estos pacientes tendrán un seguimiento más exhaustivo, lo que lleva al diagnóstico más temprano de otras patologías. Es necesario estudiar esta cohorte durante un período de seguimiento más largo para evaluar si existen diferencias en otras causas de mortalidad, tal como hemos indicado en nuestro estudio. Además, el papel de las comorbilidades en la influencia del pronóstico del CCR justifica una mayor investigación, ya que nuestros hallazgos sugieren que las afecciones como la diabetes puede afectar el estadio del tumor en el momento del diagnóstico y los resultados generales de supervivencia, como demostraron Goto, Kim y Ma [100-102].

Las limitaciones de este estudio incluyen la fuente de datos secundaria (historias clínicas), aunque tres evaluadores independientes validaron toda la información. Como los datos fueron retrospectivos, podría haber un sesgo de medición potencial; sin embargo, este riesgo debería ser mínimo porque las muertes por cáncer generalmente se documentan de manera exhaustiva. Además, los pacientes que eligieron ser tratados en un centro privado después del diagnóstico inicial fueron excluidos de este estudio debido a la falta de datos de seguimiento (solamente fueron dos pacientes). Esta exclusión puede introducir un sesgo de selección potencial y limitar la generalización de nuestros hallazgos. El rango de edad elegible de los pacientes está justificado por el objetivo 10 de la Estrategia Oncológica del Sistema Nacional de Salud español, que indica que el cribado debe realizarse en personas de 50 a 69 años [141]. Esto explica por qué nuestro estudio tuvo una edad media menor que el de Brenner et al., aunque la distribución por sexo y estadios fue muy similar [175].

Respecto al pronóstico del CCR, nuestros resultados coincidieron con Brenner en que los pacientes diagnosticados por cribado tienen una menor mortalidad por todas las cau-

sas debido a una menor mortalidad por CCR. Sin embargo, respecto a la mortalidad por otras causas no se encontraron diferencias [175]. Cuando se valoran las diferencias por estadios tanto en el grupo de síntomas como en el de cribado, los resultados de nuestro estudio fueron muy similares a los de Brenner [175].

Hay que destacar que los análisis multivariantes realizados en el estudio, tanto en el momento del diagnóstico como al finalizar el seguimiento, minimizan el sesgo de confusión al valorar las interacciones entre las variables. También la exactitud de los modelos obtenidos fue moderada tanto en la curva ROC en el momento del diagnóstico cuando se calcula los factores asociados entre los grupos de CCR diagnosticado por cribado y el grupo de CCR diagnosticado por síntomas, y cuando se calculó el índice C para conocer que factores se asociaron a la mortalidad por todas las causas al finalizar el seguimiento.

Es muy importante destacar que los resultados obtenidos en este estudio, corresponden a la totalidad de pacientes que se detectaron por cribado y posteriormente se diagnosticaron de CCR, así como la totalidad de pacientes diagnosticados de CCR por síntomas en el área sanitaria de Elda, entre 2014 y 2018, ambos incluidos. Sin embargo, en el grupo de cribado, la participación fue de sólo un 51,8% para la primera ronda, y del 55% para la segunda ronda (Véase el Anexo D, página 137 y el Anexo E, página 149) que está por debajo del mínimo ideal del 66% recomendado por la Unión Europea, y muy alejado del 90% que se fijó la unión europea para este año 2025. Por lo tanto, si la participación fuera mayor, muy probablemente la diferencia encontrada a favor del cribado sería incluso mayor, por el posible sesgo de selección. El sesgo de selección consiste en que los pacientes que realizan el cribado son la población más preocupada por su salud.

Nuestros hallazgos pueden guiar la investigación futura sobre los factores asociados con la ubicación del tumor y la coexistencia de otras enfermedades, así como su impacto en el pronóstico. Nuestros resultados sugieren que un historial familiar de CCR y la presencia de comorbilidades, como la diabetes, pueden influir en la presentación clínica y el estadio del CCR, lo que subraya la necesidad de un manejo personalizado y consideraciones especiales en la prevención y el tratamiento. Las tasas más altas de mortalidad por todas las causas y por cáncer colorrectal en el grupo diagnosticado por síntomas en comparación con el grupo de cribado refuerzan la evidencia de los beneficios del cribado en la supervivencia, lo que puede alentar a los encargados de tomar decisiones en materia de salud pública a mejorar la accesibilidad y la promoción de los programas de detección.

Es importante señalar que estas conclusiones son específicas de la población estudiada, que incluyó solo a aquellos pacientes que cumplieron con nuestros criterios de inclusión definidos. Por lo tanto, estos resultados deben interpretarse con cautela y se necesitan más estudios para confirmar estos hallazgos en poblaciones más amplias.

Para finalizar, pensamos que se necesita más investigación para optimizar las estrategias de detección de CCR, en particular para comprender los factores que conducen a una menor aceptación del cribado en ciertas poblaciones. Abordar estas barreras podría

mejorar significativamente la eficacia de los programas de detección de CCR y garantizar que más personas se beneficien de la detección temprana.

Síntesis de nuestro estudio

- Cuando se comparan los CCR diagnosticados por cribado y por síntomas en el mismo periodo, y se siguen durante casi 6 años de media, la incidencia de mortalidad por CCR es mucho menor en el grupo de cánceres diagnosticados por cribado. Ello es debido a la detección temprana y mayores porcentajes en los estadios 0 y I en las personas diagnosticadas por cribado, y los mayores porcentajes de estadios III y IV en las personas diagnosticadas por síntomas. En nuestro estudio la mayor mortalidad se debe de forma significativa a los pacientes que están en estadio IV.
- De los resultados del análisis multivariante que presenta mayor capacidad discriminativa, el que presenta mayor mortalidad y menor supervivencia se da en los pacientes en estadio IV. En el modelo sin estadio la capacidad discriminativa es menor y la mayor mortalidad se da en los pacientes de CCR diagnosticados por síntomas y en los de mayor edad. Esta explicación se debe a que los pacientes diagnosticados por cribado presentan una detección del CCR más temprana y en estadios más precoces.
- Los pacientes diagnosticados de CCR por cribado presentan una menor mortalidad y por tanto mayor supervivencia, principalmente debida a la menor mortalidad por CCR. Cuando se aborda el análisis de la mortalidad por otras causas, la incidencia en el grupo de cribado fue menor que en el grupo de síntomas, a expensas de reducir la mortalidad por CCR. Y aunque la OR obtenida nos indica un posible efecto protector, ésta no fue significativa. Por ello planteamos la siguiente hipótesis: Los pacientes que han sido diagnosticados de CCR por cribado pueden tener un mejor pronóstico, más allá del explicable por las etapas tempranas o precoces del diagnóstico por cribado. Se necesitan más estudios de investigación para explorar el efecto protector del cribado más allá de la reducción de la mortalidad por CCR en el momento del diagnóstico.
- Previo a la realización de este trabajo, el conocimiento sobre el tema de nuestra investigación se basaba en cinco estudios que comparaban el diagnóstico de CCR por cribado y el diagnóstico de CCR por síntomas. Se trata de unos estudios de cohorte retrospectiva que obtuvieron un beneficio en la supervivencia global y al CCR al realizar el cribado. Y en algunos se calculaban las medidas de impacto con respecto al beneficio de disminuir la mortalidad en los pacientes diagnosticados por cribado.
- Los datos que analizamos corresponden al Programa de Cribado de CCR realizado en el Departamento de Salud de Elda desde su inicio en 2014, lo que nos permitió

comparar los pacientes diagnosticados por cribado con los diagnosticados por síntomas, utilizando los mismos protocolos diagnósticos, terapéuticos y de seguimiento, en el mismo periodo de tiempo, con una metodología parecida a la de Brenner. Se valoró el beneficio en el momento del diagnóstico a través de la comparación de los estadios en ambos grupos y al final de un seguimiento de casi 6 años se comparó la mortalidad por CCR, por otras causas y por global, valorando la supervivencia.

- Nuestros resultados aportan conocimientos científicos en la mejora del pronóstico del CCR diagnosticado por cribado con respecto al diagnosticado por síntomas, en la reducción de los estadios más avanzados y en la disminución de la mortalidad por CCR y global, cuantificando el gran beneficio cuando se calculan las medidas de impacto, tanto en el momento del diagnóstico como al final del seguimiento.

8 CONCLUSIONES

Aproximadamente en nuestra población dos de cada 3 pacientes fueron hombres, la media de edad fue de 61,1 años, la HTA fue la enfermedad más prevalente y 3 de cada 4 tenían alguna enfermedad crónica, siendo la localización distal la presentación tumoral más frecuente y el estadio III el más prevalente.

En la presentación inicial de los pacientes diagnosticados de CCR por síntomas, hubo alrededor de 2 signos/síntomas por paciente, siendo las formas de presentación clínica más frecuentes la rectorragia sin síntomas anales, el cambio de ritmo intestinal mayor a 3 meses, y la anemia en mayores de 60 años.

Los factores que se asocian a mayor prevalencia de CCR diagnosticado por síntomas, cuando se comparan a los pacientes diagnosticados por cribado son: los estadios II, III y IV, la diabetes, la localización proximal del tumor y otras enfermedades crónicas. Los antecedentes familiares de CCR se asociaron a mayor prevalencia de CCR diagnosticado por cribado.

El área bajo la curva de modelo multivariante cuando se compara el CCR diagnosticado por cribado y el CCR diagnosticado por síntomas como capacidad discriminativa del modelo, obtuvo una exactitud moderada.

La incidencia acumulada de mortalidad total fue significativamente mayor en el grupo de personas diagnosticadas de CCR por síntomas que en el grupo de personas diagnosticadas de CCR por cribado.

La principal causa de fallecimiento en el seguimiento de los pacientes fue el CCR. En el grupo de CCR diagnosticado por cribado la mortalidad por CCR fue menor con respecto al grupo diagnosticado por síntomas.

Con respecto a la mortalidad por otras causas, hubo una tendencia no significativa de menor mortalidad en el seguimiento de los pacientes de CCR diagnosticado por cribado con respecto a los diagnosticados por síntomas.

El análisis de las medidas de impacto cuando se comparan los pacientes diagnosticados de CCR por cribado respecto a los pacientes diagnosticados por CCR por síntomas, obtuvo un gran beneficio absoluto y relativo obtenido cuando un paciente es diagnosticado por cribado, por tener menores porcentajes de estadio IV en el momento del diagnóstico y menor mortalidad por CCR y por todas las causas al finalizar el seguimiento.

El tener otro tumor previo en el momento del diagnóstico y el estar en estadio IV son los dos factores que se asociaron a la mayor mortalidad por CCR.

El modelo multivariante obtenido cuando se comparan los factores asociados a la mortalidad como indicador predictivo, presentó una exactitud moderada.

9 BIBLIOGRAFÍA

1. Roshandel G, Ghasemi-Kebria F y Malekzadeh R. Colorectal Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention. *Cancers (Basel)* 2024 Apr; 16:15-30
2. Bartolomé-Moreno C, Melús-Palazón E, Vela-Vallespín C, Arana-Ballestar S, Gallego M, Navarro J et al. Recomendaciones de prevención del cáncer Actualización 2024. *Atencion Primaria* 2024 Nov; 56:103-28
3. Vuik FE, Nieuwenburg SAV, Bardou M, Lansdorp-Vogelaar I, Dinis-Ribeiro M y Brenner H. Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years. *Gut* 2019 Oct; 68:1820-6
4. Siegel RL, Miller KD, Cercek A, Sauer AG, Fedewa SA y Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 2023; 73:233-54
5. Brenner DR, Heer E, Sutherland RL, Ruan Y, Timmouth J y Singh H. National Trends in Colorectal Cancer Incidence Among Older and Younger Adults in Canada. *JAMA Netw Open* 2019 Jul; 2:e198090
6. Abualkhair WH, Zhou M, Ahnen DJ, Yu Q, Wu XC y Karlitz JJ. Trends in Incidence of Early-Onset Colorectal Cancer in the United States Among Those Approaching Screening Age. *JAMA Network Open* 2020 Jan; 3:e1920407
7. Ministerio de Sanidad-Profesionales [Internet]. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Actualización 2021. 2021. Available from: https://www.sanidad.gob.es/estrategias/cancer/docs/Estrategia_en_Cancer_DEL_SNS_2021.pdf [Accessed on: 2023 Nov 15]
8. Ortiz-Hurtado H. Cirugía Colorrectal, 2a Edición, Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía. *Cirugía Colorrectal, 2a Edición, Guía Clínica de la Asociación Española de Cirugía*. 2.ª ed. Madrid, España: Arán Editores, 2012 :265-76
9. Parrilla-Paricio P, García Granero-Ximénez E, Martínez-Pérez E, Morales-Conde S, Navarro-Soto S y Targarona-Soler EM. Cirugía AEC, 3a Edición. *Cirugía AEC, 3a Edición*. 3.ª ed. Madrid, España: Editorial Médica Panamericana, 2022 :593-601
10. Urioste M y Benítez J. Cuando el cáncer es una enfermedad rara. *Arbor* 2018 Sep; 194:a464
11. Gallot D. Enciclopedia Médico Quirúrgica. *Anatomie Chirurgicale du colon, EMC*. (Appareil digestif). Paris: Elsevier SAS, 2006 :1-8
12. De-Calan L, Gayet B, Bourlier P y Perniceni T. Enciclopedia Médico Quirúrgica. *Encyclopedie Medico Chirurgicale*. (Appareil Digestif). Paris: Elsevier SAS, 2004 :1-12
13. González-Sáez LA. Mortalidad por cáncer colorrectal en Galicia. Supervivencia y factores pronósticos del cáncer colorrectal. Tesis de Doctorado. A Coruña, España: Universidad Da Coruña, Departamento de Medicina, 2014
14. González-Santamaría MP. Primeros síntomas, signos y actitudes del paciente con cáncer colorrectal. Demora del paciente, demora diagnóstica e intervalos entre los primeros síntomas y diagnóstico. A Coruña, España: Universidad Da Coruña, 2015
15. Robbins SL. Neoplasias. Tratado de patología. Interamericana, 1967 :81-121
16. Goligher JC. Cirugía del ano, recto y colon. Incidencia y anatomía patológica del carcinoma de colon y recto. Barcelona, España: Salvat, 1979 :395-422

17. Parrilla-Paricio P, García-Aguilar J y Guerrero-Guerrero VH. Cirugía AEC, Manual de la Asociación Española de Cirujanos, 1a Edición. 1.^a ed. Editorial Médica Panamericana, 2005 :357-80
18. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more «personalized» approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017 Mar; 67:93-9
19. Baniás L, Jung I, Chiciudean R y Gurzu S. From Dukes-MAC Staging System to Molecular Classification: Evolving Concepts in Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences* 2022 Jan; 23:9455
20. National Institute for Health and Care Excellence. Overview | Suspected cancer: recognition and referral | Guidance | NICE. [citado 15 de noviembre de 2023]. 2015. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng12>
21. McNabb S, Harrison TA, Albanes D, Berndt SI, Brenner H, Caan BJ et al. Meta-analysis of 16 studies of the association of alcohol with colorectal cancer. *International Journal of Cancer* 2020 Feb; 146:861-73
22. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose–response meta-analysis of published studies. *Annals of Oncology* 2011 Sep; 22:1958-72
23. Cai S, Li Y, Ding Y, Chen K y Jin M. Alcohol drinking and the risk of colorectal cancer death: a meta-analysis. *European Journal of Cancer Prevention* 2014 Nov; 23:532-9
24. Zhou X, Wang L, Xiao J, Sun J, Yu L, Zhang H et al. Alcohol consumption, DNA methylation and colorectal cancer risk: Results from pooled cohort studies and Mendelian randomization analysis. *International Journal of Cancer* 2022; 151:83-94
25. Thanikachalam K y Khan G. Colorectal Cancer and Nutrition. *Nutrients* 2019 Jan; 11:164
26. Pande M, Lynch PM, Hopper JL, Jenkins MA, Gallinger S, Haile RW et al. Smoking and Colorectal Cancer in Lynch Syndrome: Results from the Colon Cancer Family Registry and The University of Texas MD Anderson Cancer Center. *Clinical Cancer Research* 2010 Feb; 16:1331-9
27. Buchanan DD, Sweet K, Drini M, Jenkins MA, Win AK, English DR et al. Risk Factors for Colorectal Cancer in Patients with Multiple Serrated Polyps: A Cross-Sectional Case Series from Genetics Clinics. *PLOS ONE* 2010 Jul; 5:e11636
28. Botteri E, Borroni E, Sloan EK, Bagnardi V, Bosetti C, Peveri G et al. Smoking and Colorectal Cancer Risk, Overall and by Molecular Subtypes: A Meta-Analysis. *American Journal of Gastroenterology* 2020 Dec; 115:1940-9
29. Bai X, Wei H, Liu W, Coker OO, Gou H, Liu C et al. Cigarette smoke promotes colorectal cancer through modulation of gut microbiota and related metabolites. *Gut* 2022 Dec; 71:2439-50

30. Gram IT, Park SY, Wilkens LR, Haiman CA y Le-Marchand L. Smoking-Related Risks of Colorectal Cancer by Anatomical Subsite and Sex. *American Journal of Epidemiology* 2020 Jun; 189:543-53
31. Limsui D, Vierkant RA, Tillmans LS, Wang AH, Weisenberger DJ, Laird PW et al. Cigarette smoking and colorectal cancer risk by molecularly defined subtypes. *Journal of the National Cancer Institute* 2010 Jul; 102:1012-22
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. *European Journal of Cancer Prevention* 2015 Jan; 24:6-15
33. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K et al. Body Fatness and Cancer–Viewpoint of the IARC Working Group. *New England Journal of Medicine* 2016 Aug; 375:794-8
34. Karahalios A, English DR y Simpson JA. Weight Change and Risk of Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Epidemiology* 2015 Jun; 181:832-45
35. Hashemi-Madani N, Etemadi A, Nalini M, Poustchi H, Khajavi A, Mirzazade E et al. Obesity and incident gastrointestinal cancers: overall body size or central obesity measures, which factor matters? *European Journal of Cancer Prevention* 2021 May; 30:267-74
36. Bull CJ, Bell JA, Murphy N, Sanderson E, Davey-Smith G, Timpson NJ et al. Adiposity, metabolites, and colorectal cancer risk: Mendelian randomization study. *BMC Medicine* 2020 Dec; 18:396
37. Soltani G, Poursheikhani A, Yassi M, Hayatbakhsh A, Kerachian M y Kerachian MA. Obesity, diabetes and the risk of colorectal adenoma and cancer. *BMC Endocrine Disorders* 2019 Oct; 19:113
38. Socol CT, Chira A, Martinez-Sanchez MA, Nuñez-Sanchez MA, Maerescu CM, Mierlita D et al. Leptin Signaling in Obesity and Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences* 2022 Jan; 23:4713
39. Ye P, Xi Y, Huang Z y Xu P. Linking Obesity with Colorectal Cancer: Epidemiology and Mechanistic Insights. *Cancers* 2020 Jun; 12:1408
40. Morrison DS, Parr CL, Lam TH, Ueshima H, Kim HC, Jee SH et al. Behavioural and Metabolic Risk Factors for Mortality from Colon and Rectum Cancer: Analysis of Data from the Asia-Pacific Cohort Studies Collaboration. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2013; 14:1083-7
41. Wolin KY, Yan Y, Colditz GA y Lee IM. Physical activity and colon cancer prevention: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2009 Feb; 100:611-6
42. Morrow L y Greenwald B. Healthy Food Choices, Physical Activity, and Screening Reduce the Risk of Colorectal Cancer. *Gastroenterol Nurs* 2022 Apr; 45:113-9
43. Mahmood S, MacInnis RJ, English DR, Karahalios A y Lynch BM. Domain-specific physical activity and sedentary behaviour in relation to colon and rectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Epidemiology* 2017 Dec; 46:1797-813

44. Vallis J y Wang PP. The Role of Diet and Lifestyle in Colorectal Cancer Incidence and Survival. *Gastrointestinal Cancers*. Ed. por Morgado-Diaz JA. Citado 3 de mayo de 2025. Brisbane (AU): Exon Publications, 2022. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK585999/>
45. Farvid MS, Sidahmed E, Spence ND, Mante-Angua K, Rosner BA y Barnett JB. Consumption of red meat and processed meat and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur J Epidemiol* 2021 Sep; 36:937-51
46. Zhao Z, Feng Q, Yin Z, Shuang J, Bai B, Yu P et al. Red and processed meat consumption and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Oncotarget* 2017 Oct; 8:83306-14
47. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Red Meat and Processed Meat. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Citado 3 de mayo de 2025. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer, 2018. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK507971/>
48. Domingo JL y Nadal M. Carcinogenicity of consumption of red meat and processed meat: A review of scientific news since the IARC decision. *Food and Chemical Toxicology* 2017 Jul; 105:256-61
49. Kim M y Park K. Dietary Fat Intake and Risk of Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Studies. *Nutrients* 2018 Dec; 10:1963
50. Liu W y Zhang H. Do sleep quality and psychological factors link precancerous conditions of colorectal cancer? A retrospective case-control study. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2022 Feb; 16:173-9
51. Yang T, Qiao Y, Xiang S, Li W, Gan Y y Chen Y. Work stress and the risk of cancer: A meta-analysis of observational studies. *Int J Cancer* 2019 May; 144:2390-400
52. Kikuchi N, Nishiyama T, Sawada T, Wang C, Lin Y, Watanabe Y et al. Perceived Stress and Colorectal Cancer Incidence: The Japan Collaborative Cohort Study. *Sci Rep* 2017 Jan; 7:40363
53. Mohan A, Huybrechts I y Michels N. Psychosocial stress and cancer risk: a narrative review. *Eur J Cancer Prev* 2022 Nov; 31:585-99
54. Galli F, Scotto L, Ravenda S, Zampino MG, Pravettoni G y Mazzocco K. Personality Factors in Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Front Psychol* 2021 Nov; 12. Citado 3 de mayo de 2025. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/psychology/articles/10.3389/fpsyg.2021.590320/full>
55. van-Tuijl LA, Basten M, Pan KY, Vermeulen R, Portengen L, de-Graeff A et al. Depression, anxiety, and the risk of cancer: An individual participant data meta-analysis. *Cancer* 2023; 129:3287-99
56. Hadrevi J, Myte R, Olsson T, Palmqvist R, Slunga-Jarvholm L y Van-Guelpen B. Work-Related Stress Was Not Associated with Increased Cancer Risk in a Population-Based Cohort Setting. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2022 Jan; 31:51-7

57. Smith SM y Vale WW. The role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in neuro-endocrine responses to stress. *Dialogues Clin Neurosci* 2006; 8:383-95
58. Cui B, Peng F, Lu J, He B, Su Q, Luo H et al. Cancer and stress: NextGen strategies. *Brain Behav Immun* 2021 Mar; 93:368-83
59. Mravec B, Tibensky M y Horvathova L. Stress and cancer. Part I: Mechanisms mediating the effect of stressors on cancer. *J Neuroimmunol* 2020 Jul; 346:577311
60. Mravec B, Horvathova L y Hunakova L. Neurobiology of Cancer: the Role of - Adrenergic Receptor Signaling in Various Tumor Environments. *Int J Mol Sci* 2020 Oct; 21:7958
61. Cancer Tomorrow. Citado 3 de mayo de 2025. 2025. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today/>
62. Cancer Today. Citado 3 de mayo de 2025. 2025. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today/>
63. Eng C y Hochster H. Early-Onset Colorectal Cancer: The Mystery Remains. *J Natl Cancer Inst* 2021 Nov; 113:1608-10
64. Siegel RL, Miller KD, Goding-Sauer A, Fedewa SA, Butterly LF, Anderson JC et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020 May; 70:145-64
65. Rex DK, Boland CR, Dominitz JA, Giardiello FM, Johnson DA, Kaltenbach T et al. Colorectal cancer screening: Recommendations for physicians and patients from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastrointestinal Endoscopy* 2017 Jul; 86:18-33
66. Qaseem A, Crandall CJ, Mustafa RA, Hicks LA, Wilt TJ y Clinical-Guidelines-Committee-of-the-American-College-of-Physicians. Screening for Colorectal Cancer in Asymptomatic Average-Risk Adults: A Guidance Statement From the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2019 Nov; 171:643-54
67. Shaukat A, Kahi CJ, Burke CA, Rabeneck L, Sauer BG y Rex DK. ACG Clinical Guidelines: Colorectal Cancer Screening 2021. *Am J Gastroenterol* 2021 Mar; 116:458-79
68. 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: A Cancer Journal for Clinicians* 2021; 71:209-49
69. La-Vecchia S y Sebastián C. Metabolic pathways regulating colorectal cancer initiation and progression. *Semin Cell Dev Biol* 2020 Feb; 98:63-70
70. Zhang L y Shay JW. Multiple Roles of APC and its Therapeutic Implications in Colorectal Cancer. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2017 Aug; 109:djw332
71. Valle L, de-Voer RM, Goldberg Y, Sjursen W, Försti A, Ruiz-Ponte C et al. Update on genetic predisposition to colorectal cancer and polyposis. *Molecular Aspects of Medicine* 2019 Oct; 69:10-26
72. Parry S, Win AK, Parry B, Macrae FA, Gurrin LC, Church JM et al. Metachronous colorectal cancer risk for mismatch repair gene mutation carriers: the advantage of more extensive colon surgery. *Gut* 2011 Jul; 60:950-7

73. Yurgelun MB, Kulke MH, Fuchs CS, Allen BA, Uno H, Hornick JL et al. Cancer Susceptibility Gene Mutations in Individuals With Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2017 Apr; 35:1086-95
74. Taylor DP, Burt RW, Williams MS, Haug PJ y Cannon-Albright LA. Population-Based Family History–Specific Risks for Colorectal Cancer: A Constellation Approach. *Gastroenterology* 2010 Mar; 138:877-85
75. Taylor DP, Stoddard GJ, Burt RW, Williams MS, Mitchell JA, Haug PJ et al. How well does family history predict who will get colorectal cancer? Implications for cancer screening and counseling. *Genetics in Medicine* 2011 May; 13:385-91
76. Imperiale TF y Ransohoff DF. Risk for Colorectal Cancer in Persons With a Family History of Adenomatous Polyps. *Ann Intern Med* 2012 May; 156:703-9
77. Song M, Emilsson L, Roelstraete B y Ludvigsson JF. Risk of colorectal cancer in first degree relatives of patients with colorectal polyps: nationwide case-control study in Sweden. Citado 4 de mayo de 2025. 2021 May. Available from: <https://www.bmj.com/content/373/bmj.n877>
78. Nottage K, McFarlane J, Krasin MJ, Li C, Srivastava D, Robison LL et al. Secondary Colorectal Carcinoma After Childhood Cancer. *JCO* 2012 Jul; 30:2552-8
79. Henderson TO, Oeffinger KC, Whitton J, Leisenring W, Neglia J, Meadows A et al. Secondary Gastrointestinal Cancer in Childhood Cancer Survivors. *Ann Intern Med* 2012 Jun; 156:757-66
80. Desautels D, Czaykowski P, Nugent Z, Demers AA, Mahmud SM y Singh H. Risk of colorectal cancer after the diagnosis of prostate cancer: A population-based study. *Cancer* 2016; 122:1254-60
81. Ho CH, Cheng KC, Chao CM, Lai CC, Chiang SR, Chen CM et al. Does radiotherapy increase the risk of colorectal cancer among prostate cancer patients? A large population-based study. *Journal of Cancer* 2020 Aug; 11:6204-12
82. Rombouts AJM, Hugen N, Elferink MAG, Poortmans PMP, Nagtegaal ID y de-Wilt JHW. Increased risk for second primary rectal cancer after pelvic radiation therapy. *Eur J Cancer* 2020 Jan; 124:142-51
83. Sugiyama H, Misumi M, Brenner A, Grant EJ, Sakata R, Sadakane A et al. Radiation risk of incident colorectal cancer by anatomical site among atomic bomb survivors: 1958–2009. *International Journal of Cancer* 2020; 146:635-45
84. Children's Oncology Group. Children's Oncology Group. Citado 4 de mayo de 2025. 2025. Available from: <https://www-survivorshipguidelines.org/>
85. Johansen MP, Wewer MD, Nordholm-Carstensen A y Burisch J. Perianal Crohn's Disease and the Development of Colorectal and Anal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Crohn's and Colitis* 2023 Mar; 17:361-8
86. Olén O, Erichsen R, Sachs MC, Pedersen L, Halfvarson J, Askling J et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis: a Scandinavian population-based cohort study. *The Lancet* 2020 Jan; 395:123-31

87. Wang Y, Wang P y Shao L. Correlation of ulcerative colitis and colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Citado 4 de mayo de 2025. 2021 Dec. Available from: <https://jgo.amegroups.org/article/view/58003>
88. Zhou Q, Shen ZF, Wu Bsheng, Xu Cbiao, He Zqi, Chen T et al. Risk of Colorectal Cancer in Ulcerative Colitis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology Research and Practice* 2019; 2019:5363261
89. Yamada A, Komaki Y, Komaki F, Micic D, Zullo S y Sakuraba A. Risk of gastrointestinal cancers in patients with cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Oncol* 2018 Jun; 19:758-67
90. Scott P, Anderson K, Singhanian M y Cormier R. Cystic Fibrosis, CFTR, and Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci* 2020 Apr; 21:2891
91. Park JM, Choi MG, Kim SW, Chung IS, Yang CW, Kim YS et al. Increased Incidence of Colorectal Malignancies in Renal Transplant Recipients: A Case Control Study. *American Journal of Transplantation* 2010 Sep; 10:2043-50
92. Mu L, Li W, Ren W, Hu D y Song Y. The association between cholecystectomy and the risk of colorectal cancer: an updated systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Transl Cancer Res* 2023 Jun; 12:1452-65
93. Chan AOO, Jim MH, Lam KF, Morris JS, Siu DCW, Tong T et al. Prevalence of Colorectal Neoplasm Among Patients With Newly Diagnosed Coronary Artery Disease. *JAMA* 2007 Sep; 298:1412-9
94. Liu IL, Tsai CH, Hsu CH, Hu JM, Chen YC, Tian YF et al. Helicobacter pylori infection and the risk of colorectal cancer: a nationwide population-based cohort study. *QJM* 2019 Oct; 112:787-92
95. Jin Y, Tang S, Li W, Ng SC, Chan MWY, Sung JJY et al. Hemolytic E. coli Promotes Colonic Tumorigenesis in Females. *Cancer Research* 2016 May; 76:2891-900
96. Bonnet M, Buc E, Sauvanet P, Darcha C, Dubois D, Pereira B et al. Colonization of the Human Gut by E. coli and Colorectal Cancer Risk. *Clinical Cancer Research* 2014 Feb; 20:859-67
97. Baandrup L, Thomsen LT, Olesen TB, Andersen KK, Norrild B y Kjaer SK. The prevalence of human papillomavirus in colorectal adenomas and adenocarcinomas: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer* 2014 May; 50:1446-61
98. Lu SSM, Mohammed Z, Häggström C, Myte R, Lindquist E, Gylfe Å et al. Antibiotics Use and Subsequent Risk of Colorectal Cancer: A Swedish Nationwide Population-Based Study. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2022 Jan; 114:38-46
99. Simin J, Fornes R, Liu Q, Olsen RS, Callens S, Engstrand L et al. Antibiotic use and risk of colorectal cancer: a systematic review and dose–response meta-analysis. *Br J Cancer* 2020 Dec; 123:1825-32
100. Goto A, Yamaji T, Sawada N, Momozawa Y, Kamatani Y, Kubo M et al. Diabetes and cancer risk: A Mendelian randomization study. *International Journal of Cancer* 2020; 146:712-9

101. Kim DS y Scherer PE. Obesity, Diabetes, and Increased Cancer Progression. *Diabetes Metab J* 2021 Nov; 45:799-812
102. Ma Y, Yang W, Song M, Smith-Warner SA, Yang J, Li Y et al. Type 2 diabetes and risk of colorectal cancer in two large U.S. prospective cohorts. *Br J Cancer* 2018 Nov; 119:1436-42
103. Cheng Y, Ling Z y Li L. The Intestinal Microbiota and Colorectal Cancer. 2020 Nov. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/immunology/articles/10.3389/fimmu.2020.615056/full>
104. Rebersek M. Gut microbiome and its role in colorectal cancer. *BMC Cancer* 2021 Dec; 21:1325
105. Wong SH y Yu J. Gut microbiota in colorectal cancer: mechanisms of action and clinical applications. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2019 Nov; 16:690-704
106. Ma M, Zheng Z, Li J, He Y, Kang W y Ye X. Association between the gut microbiota, inflammatory factors, and colorectal cancer: evidence from Mendelian randomization analysis. 2024 Mar. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2024.1309111/full>
107. Wu H, Ma W, Wang Y, Wang Y, Sun X y Zheng Q. Gut microbiome-metabolites axis: A friend or foe to colorectal cancer progression. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2024 Apr; 173:116410
108. Protocolos cáncer colorrectal. Red de Programas de Cribado de Cáncer, 2025. Available from: <https://cribadocancer.es/protocolos-cancer-colorrectal/>
109. Hewitson P, Glasziou P, Watson E, Towler B e Irwig L. Cochrane systematic review of colorectal cancer screening using the fecal occult blood test (hemoccult): an update. *Am J Gastroenterol* 2008 Jun; 103:1541-9
110. Hewitson P, Glasziou PP, Irwig L, Towler B y Watson E. Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, Hemoccult - Hewitson, P - 2007. 2007. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001216.pub2/full>
111. Quintero E. [Chemical or immunological tests for the detection of fecal occult blood in colorectal cancer screening?] *Gastroenterol Hepatol* 2009 Oct; 32:565-76
112. Meklin J, Syrjänen K y Eskelinen M. Fecal Occult Blood Tests in Colorectal Cancer Screening: Systematic Review and Meta-analysis of Traditional and New-generation Fecal Immunochemical Tests. *Anticancer Research* 2020 Jul; 40:3591-604
113. Meklin J, Syrjänen K y Eskelinen M. Colorectal Cancer Screening With Traditional and New-generation Fecal Immunochemical Tests: A Critical Review of Fecal Occult Blood Tests. *Anticancer Research* 2020 Feb; 40:575-81
114. Imperiale TF, Gruber RN, Stump TE, Emmett TW y Monahan PO. Performance Characteristics of Fecal Immunochemical Tests for Colorectal Cancer and Advanced Adenomatous Polyps. *Ann Intern Med* 2019 Mar; 170:319-29
115. Grobbee EJ, Wisse PH, Schreuders EH, Roon A van, Dam L van, Zauber AG et al. Guaiac-based faecal occult blood tests versus faecal immunochemical tests for co-

- lorectal cancer screening in average-risk individuals. 2022. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009276.pub2/full>
116. Salimzadeh H, Sauvaget C, Delavari A, Sadeghi A, Amani M, Salimzadeh S et al. Colorectal Cancer Screening Pilot Project in Tehran-Iran, a Feasibility Study. *Arch Iran Med* 2023 Mar; 26:138-46
 117. Grobbee EJ, Wisse PH, Schreuders EH, Roon A van, Dam L van, Zauber AG et al. Guaiac-based faecal occult blood tests versus faecal immunochemical tests for colorectal cancer screening in average-risk individuals. *Cochrane Database Syst Rev* 2022 Jun; 6:CD009276
 118. Sasse EA. Objective evaluation of data in screening for disease. *Clin Chim Acta* 2002 Jan; 315:17-30
 119. Janz T, Lu K, Povlow MR, Urso B, Janz T, Lu KB et al. A Review of Colorectal Cancer Detection Modalities, Stool DNA, and Fecal Immunochemistry Testing in Adults Over the Age of 50. 2016 Dec. Available from: <https://www.cureus.com/articles/5139-a-review-of-colorectal-cancer-detection-modalities-stool-dna-and-fecal-immunochemistry-testing-in-adults-over-the-age-of-50>
 120. Pickhardt PJ. Emerging stool-based and blood-based non-invasive DNA tests for colorectal cancer screening: the importance of cancer prevention in addition to cancer detection. *Abdom Radiol (NY)* 2016 Aug; 41:1441-4
 121. Stürzlinger H, Conrads-Frank A, Eisenmann A, Invansits S, Jahn B, Janzic A et al. Stool DNA testing for early detection of colorectal cancer: systematic review using the HTA Core Model® for Rapid Relative Effectiveness Assessment. *GMS Ger Med Sci* 2023 Jun; 21:Doc06
 122. Kisiel JB, Eckmann JD y Limburg PJ. Multitarget Stool DNA for Average Risk Colorectal Cancer Screening: Major Achievements and Future Directions. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2020 Jul; 30:553-68
 123. Eckmann JD, Ebner DW y Kisiel JB. Multi-Target Stool DNA Testing for Colorectal Cancer Screening: Emerging Learning on Real-world Performance. *Curr Treat Options Gastro* 2020 Mar; 18:109-19
 124. Carethers JM. Fecal DNA Testing for Colorectal Cancer Screening. *Annual Review of Medicine* 2020 Jan; 71:59-69
 125. Miller EA, Pinsky PF, Schoen RE, Prorok PC y Church TR. Effect of flexible sigmoidoscopy screening on colorectal cancer incidence and mortality: long-term follow-up of the randomised US PLCO cancer screening trial. *The Lancet Gastroenterology Hepatology* 2019 Feb; 4:101-10
 126. Reduced incidence and mortality from colorectal cancer with flexible-sigmoidoscopy screening: A meta-analysis. 2014. Available from: <https://www.wjgnet.com/1007-9327/full/v20/i48/18466.htm>
 127. Tinmouth J, Vella ET, Baxter NN, Dubé C, Gould M, Hey A et al. Colorectal Cancer Screening in Average Risk Populations: Evidence Summary. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2016; 2016:2878149

128. Brenner H, Chang-Claude J, Seiler CM, Rickert A y Hoffmeister M. Protection From Colorectal Cancer After Colonoscopy. *Ann Intern Med* 2011 Jan; 154:22-30
129. Shroff J, Thosani N, Batra S, Singh H y Guha S. Reduced incidence and mortality from colorectal cancer with flexible-sigmoidoscopy screening: A meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology* 2014 Dec; 20:18466-76
130. Doubeni CA, Weinmann S, Adams K, Kamineni A, Buist DSM, Ash AS et al. Screening Colonoscopy and Risk for Incident Late-Stage Colorectal Cancer Diagnosis in Average-Risk Adults. *Ann Intern Med* 2013 Mar; 158:312-20
131. Nishihara R, Wu K, Lochhead P, Morikawa T, Liao X, Qian ZR et al. Long-Term Colorectal-Cancer Incidence and Mortality after Lower Endoscopy. *New England Journal of Medicine* 2013 Sep; 369:1095-105
132. Bretthauer M, Løberg M, Wieszczy P, Kalager M, Emilsson L, Garborg K et al. Effect of Colonoscopy Screening on Risks of Colorectal Cancer and Related Death. *New England Journal of Medicine* 2022 Oct; 387:1547-56
133. Ali O, Gupta S, Brain K, Lifford KJ, Paranjothy S y Dolwani S. Acceptability of alternative technologies compared with faecal immunochemical test and/or colonoscopy in colorectal cancer screening: A systematic review. *J Med Screen* 2023 Mar; 30:14-27
134. Gimeno-García AZ y Quintero E. Role of colonoscopy in colorectal cancer screening: Available evidence. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2023 Oct; 66:101838
135. Robertson DJ, Rex DK, Ciani O y Drummond MF. Colonoscopy vs the Fecal Immunochemical Test: Which is Best? *Gastroenterology* 2024 May; 166:758-71
136. Sali L, Grazzini G y Mascialchi M. CT colonography: role in FOBT-based screening programs for colorectal cancer. *Clin J Gastroenterol* 2017 Aug; 10:312-9
137. Zalis ME, Blake MA, Cai W, Hahn PF, Halpern EF, Kazam IG et al. Diagnostic Accuracy of Laxative-Free Computed Tomographic Colonography for Detection of Adenomatous Polyps in Asymptomatic Adults. *Ann Intern Med* 2012 May; 156:692-702
138. Pickhardt PJ, Correale L, Delsanto S, Regge D y Hassan C. CT Colonography Performance for the Detection of Polyps and Cancer in Adults 65 Years Old: Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Roentgenology* 2018 Jul; 211:40-51
139. Spada C, Hassan C, Bellini D, Burling D, Cappello G, Carretero C et al. Imaging alternatives to colonoscopy: CT colonography and colon capsule. *European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) Guideline – Update 2020. Eur Radiol* 2021 May; 31:2967-82
140. Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and protective factors - UpToDate. citado 15 de noviembre de 2023. 2023. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/colorectal-cancer-epidemiology-risk-factors-and-protective-factors>

141. Cubiella J, Marzo-Castillejo M, Mascort-Roca JJ, Amador-Romero FJ, Bellas-Beceiro B, Clofent-Vilaplana J et al. Clinical practice guideline. Diagnosis and prevention of colorectal cancer. 2018 Update. *Gastroenterol Hepatol* 2018 Nov; 41:585-96
142. Helsingen LM y Kalager M. Colorectal Cancer Screening — Approach, Evidence, and Future Directions. *NEJM Evidence* 2022 Jan; 1:EVIDra2100035
143. Gini A, Jansen EEL, Zielonke N, Meester RGS, Senore C, Anttila A et al. Impact of colorectal cancer screening on cancer-specific mortality in Europe: A systematic review. *Eur J Cancer* 2020 Mar; 127:224-35
144. Lauby-Secretan B, Vilahur N, Bianchini F, Guha N, Straif K y Research on Cancer Handbook Working Group International Agency for. The IARC Perspective on Colorectal Cancer Screening. *N Engl J Med* 2018 May; 378:1734-40
145. Force US Preventive Services Task, Davidson KW, Barry MJ, Mangione CM, Cabana M, Caughey AB et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* 2021 May; 325:1965-77
146. Sociedad Espanola de Oncología Médica. Current Situation of Screening in Spain. Sociedad Espanola de Oncología Médica. 2023. citado 5 de mayo de 2025. 2023. Available from: https://seom.org/images/SITUACION_ACTUAL_DEL_CRIBADO_EN_ESPANA_2023_colon.pdf
147. Patel SG, May FP, Anderson JC, Burke CA, Dominitz JA, Gross SA et al. Updates on Age to Start and Stop Colorectal Cancer Screening: Recommendations From the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2022 Jan; 162:285-99
148. Jodal HC, Helsingen LM, Anderson JC, Lytvyn L, Vandvik PO y Emilsson L. Colorectal cancer screening with faecal testing, sigmoidoscopy or colonoscopy: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* 2019 Oct; 9:e032773
149. Communication from The Commission to The European Parliament and The Council [Internet]. citado 1 de enero de 2025. 2025. Available from: <https://primarysources.brillonline.com/browse/human-rights-documents-online/communication-from-the-commission-to-the-european-parliament-and-the-council;hrdhrd46790058>
150. Cole SR, Tucker GR, Osborne JM, Byrne SE, Bampton PA, Fraser RJL et al. Shift to earlier stage at diagnosis as a consequence of the National Bowel Cancer Screening Program. *Medical Journal of Australia* 2013 Apr; 198:327-30
151. Nouni-García R, Lara-López Á, Carratalá-Munuera C, Gil-Guillén VF, López-Pineda A, Orozco-Beltrán D et al. Factors Associated with Colorectal Cancer Screening in Spain: Results of the 2017 National Health Survey. *Int J Environ Res Public Health* 2022 Apr; 19:5460
152. Cardoso R, Guo F, Heisser T, De-Schutter H, Van-Damme N, Nilbert MC et al. Proportion and stage distribution of screen-detected and non-screen-detected colorectal cancer in nine European countries: an international, population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2022 Aug; 7:711-23

153. Ola I, Cardoso R, Hoffmeister M y Brenner H. Utilization of colorectal cancer screening tests across European countries: a cross-sectional analysis of the European health interview survey 2018-2020. *Lancet Reg Health Eur* 2024 Jun; 41:100920
154. Colorectal Cancer - Screening and testing. citado 19 de enero de 2025. 2025. Available from: <https://digestivecancers.eu/colorectal-screening/>
155. European guidelines on colorectal cancer screening and diagnosis | European Commission Initiative on Breast and Colorectal cancer. citado 1 de enero de 2025. 2025. Available from: <https://cancer-screening-and-care.jrc.ec.europa.eu/en/ecicc/european-colorectal-cancer-guidelines?topic=287&usertype=286&updatef2=0>
156. El paciente superviviente al cáncer en la consulta de atención primaria. *FMC Formación Médica Continuada en Atención Primaria* 2020 May; 27:1-42
157. Rossi S, Baili P, Capocaccia R, Caldora M, Carrani E, Minicozzi P et al. The EUROCORE-5 study on cancer survival in Europe 1999–2007: Database, quality checks and statistical analysis methods. *European Journal of Cancer* 2015 Oct; 51:2104-19
158. Gérvas J y Pérez-Fernández M. Uso y abuso del poder médico para definir enfermedad y factor de riesgo, en relación con la prevención cuaternaria. *Gaceta Sanitaria* 2006 Dec; 20:66-71
159. De-Calan L, Gayet B, Bourlier P y Perniceni T. Cirugía del cáncer de recto mediante laparotomía y laparoscopia. *Enciclopedia Médico Quirúrgica, EMC*. 1.^a ed. Paris: Elsevier SAS, 2004 :1-33
160. Bertelsen CA, Neuenschwander AU, Jansen JE, Wilhelmsen M, Kirkegaard-Klitbo A, Tenma JR et al. Disease-free survival after complete mesocolic excision compared with conventional colon cancer surgery: a retrospective, population-based study. *Lancet Oncol* 2015 Feb; 16:161-8
161. Søndena K, Quirke P, Hohenberger W, Sugihara K, Kobayashi H, Kessler H et al. The rationale behind complete mesocolic excision (CME) and a central vascular ligation for colon cancer in open and laparoscopic surgery: proceedings of a consensus conference. *Int J Colorectal Dis* 2014 Apr; 29:419-28
162. De-Lange G, Davies J, Toso C, Meurette G, Ris F y Meyer J. Complete mesocolic excision for right hemicolectomy: an updated systematic review and meta-analysis. *Tech Coloproctol* 2023 Nov; 27:979-93
163. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2020 Oct; 31:1291-305
164. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, Sexton R y MacFarlane JK. Rectal cancer: the Ba-singstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997. *Arch Surg* 1998 Aug; 133:894-9
165. Knol J y Keller DS. Total Mesorectal Excision Technique-Past, Present, and Future. *Clin Colon Rectal Surg* 2020 May; 33:134-43
166. Eng C, Yoshino T, Ruíz-García E, Mostafa N, Cann CG, O'Brian B et al. Colorectal cancer. *Lancet* 2024 Jul; 404:294-310

167. Rausa E, Bianco F, Kelly ME, Aiolfi A, Petrelli F, Bonitta G et al. Systemic review and network meta-analysis comparing minimal surgical techniques for rectal cancer: quality of total mesorectum excision, pathological, surgical, and oncological outcomes. *J Surg Oncol* 2019 Jun; 119:987-98
168. Cerdan-Santacruz C, São-Julião GP, Vailati BB, Corbi L, Habr-Gama A y Perez RO. Watch and Wait Approach for Rectal Cancer. *J Clin Med* 2023 Apr; 12:2873
169. Gérard JP, Barbet N, Dejean C, Montagne L, Bénézery K, Coquard R et al. Contact X-ray brachytherapy for rectal cancer: Past, present, and future. *Cancer Radiother* 2021 Dec; 25:795-800
170. Van-der-Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, Meershoek-Klein-Kranenburg E, Beets GL, Figueiredo NL et al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. *Lancet* 2018 Jun; 391:2537-45
171. De-Calan L, Gayet B, Bourlier P y Perniceni T. Ciugía del cáncer de recto mediante laparotomía y laparoscopia. *Enciclopedia Médico Quirúrgica, EMC*. Elsevier SAS, 2004 :E-40-630
172. Baxter NN, Kennedy EB, Bergsland E, Berlin J, George TJ, Gill S et al. Adjuvant Therapy for Stage II Colon Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2022 Mar; 40:892-910
173. Zheng S, Schrijvers JJA, Greuter MJW, Kats-Ugurlu G, Lu W y De-Bock GH. Effectiveness of Colorectal Cancer (CRC) Screening on All-Cause and CRC-Specific Mortality Reduction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)* 2023 Mar; 15:1948
174. Brenner H, Stock C y Hoffmeister M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ* 2014 Apr; 348:g2467
175. Brenner H, Jansen L, Ulrich A, Chang-Claude J y Hoffmeister M. Survival of patients with symptom- and screening-detected colorectal cancer. *Oncotarget* 2016 Jul; 7:44695-704
176. Scholefield JH, Moss SM, Mangham CM, Whynes DK y Hardcastle JD. Nottingham trial of faecal occult blood testing for colorectal cancer: a 20-year follow-up. *Gut* 2012 Jul; 61:1036-40
177. Shaukat A, Mongin SJ, Geisser MS, Lederle FA, Bond JH, Mandel JS et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013 Sep; 369:1106-14
178. Lindholm E, Brevinge H y Haglund E. Survival benefit in a randomized clinical trial of faecal occult blood screening for colorectal cancer. *Br J Surg* 2008 Aug; 95:1029-36
179. Cienfuegos-J A, Baixauli J, Martínez-Ortega P, Valentí V, Martínez-Regueira F, Martí-Cruchaga P et al. Screening-detected colorectal cancers show better long-term survival compared with stage-matched symptomatic cancers. 2018. Available

from: <https://online.reed.es/fichaArticulo.aspx?iarf=458565180644-996769837227>





180. Pande R, Froggatt P, Baragwanath P y Harmston C. Survival outcome of patients with screening versus symptomatically detected colorectal cancers. *Colorectal Dis* 2013 Jan; 15:74-9
181. Wada T, Saito H, Soma Y, Koeda J, Kawaguchi H, Tanaka M et al. Survival benefit for patients with colorectal cancer detected by population-based screening program using an immunochemical fecal occult blood test. *Int J Oncol* 1996 Oct; 9:685-91
182. Inada R, Nagasaka T, Watanabe A, Yagi T, Mori Y, Kondo Y et al. Comparison of outcomes between symptomatic and asymptomatic patients with colorectal cancer: a propensity score-matched analysis of surgical invasiveness, medical costs and oncological outcomes. *BMJ Open Gastroenterol* 2017; 4:e000146
183. Amri R, Bordeianou LG, Sylla P y Berger DL. Impact of screening colonoscopy on outcomes in colon cancer surgery. *JAMA Surg* 2013 Aug; 148:747-54
184. McClements PL, Madurasinghe V, Thomson CS, Fraser CG, Carey FA, Steele RJC et al. Impact of the UK colorectal cancer screening pilot studies on incidence, stage distribution and mortality trends. *Cancer Epidemiol* 2012 Aug; 36:e232-242
185. Gill MD, Bramble MG, Rees CJ, Lee TJW, Bradburn DM y Mills SJ. Comparison of screen-detected and interval colorectal cancers in the Bowel Cancer Screening Programme. *Br J Cancer* 2012 Jul; 107:417
186. Chang DT, Pai RK, Rybicki LA, Dimairo MA, Limaye M, Jayachandran P et al. Clinicopathologic and molecular features of sporadic early-onset colorectal adenocarcinoma: an adenocarcinoma with frequent signet ring cell differentiation, rectal and sigmoid involvement, and adverse morphologic features. *Mod Pathol* 2012 Aug; 25:1128-39
187. Kay BR y Witte DL. The impact of cancer biology, lead time bias, and length bias in the debate about cancer screening tests. *J Insur Med* 1991; 23:102-4
188. Duffy SW, Nagtegaal ID, Wallis M, Cafferty FH, Houssami N, Warwick J et al. Correcting for lead time and length bias in estimating the effect of screen detection on cancer survival. *Am J Epidemiol* 2008 Jul; 168:98-104

10 ANEXOS

A TRABAJO PUBLICADO

Article

Prognostic Study of Colorectal Cancer: Differences between Screen-Detected and Symptom-Diagnosed Patients

Sergio A. Novotny¹, Vidina A. Rodrigo Amador¹, Jordi Seguí Orejuela¹, Adriana López-Pineda^{2,*}, José A. Quesada², Avelino Pereira-Expósito^{2,3}, Concepción Carratalá-Munuera², Juan Hernandis Villalba¹ and Vicente F. Gil-Guillén^{2,3}

¹ Department of General and Digestive Surgery, Elda General University Hospital, Carretera de Sax s/n, 03660 Elda and San Juan de Alicante, Spain; novotny_ser@gva.es (S.A.N.)

² Department of Clinical Medicine, Miguel Hernández University of Elche, Crta. Nacional 332 s/n, 03550 San Juan de Alicante, Spain; vgil@umh.es (V.F.G.-G.)

³ Research Unit, Elda General University Hospital, Carretera de Sax s/n, 03660 Elda and San Juan de Alicante, Spain

* Correspondence: adriana.lopezp@umh.es

Simple Summary: Colorectal cancer (CRC) is a leading cause of death in Spain, but early detection through screening can significantly reduce the risk of death. However, many people in Spain do not participate in these screening programs, like the faecal occult blood test and colonoscopy. To better understand the benefits of screening, we conducted a study comparing patients diagnosed through screening with those diagnosed after developing symptoms. Our study included 315 people diagnosed with CRC at a public hospital in Elda, Spain, from 2014 to 2018, with follow-up until 2023 or death. We found that patients diagnosed through screening were more likely to have early-stage cancer and a family history of CRC, while those diagnosed after symptoms appeared were more likely to have advanced cancer and other chronic diseases. People diagnosed based on symptoms had a higher risk of death from CRC and other causes. Our findings show that CRC screening leads to earlier diagnosis, improving survival rates. These results support the need for public health policies that encourage widespread participation in CRC screening programs to save lives.



Citation: Novotny, S.A.; Rodrigo Amador, V.A.; Seguí Orejuela, J.; López-Pineda, A.; Quesada, J.A.; Pereira-Expósito, A.; Carratalá-Munuera, C.; Hernandis Villalba, J.; Gil-Guillén, V.F. Prognostic Study of Colorectal Cancer: Differences between Screen-Detected and Symptom-Diagnosed Patients. *Cancers* **2024**, *16*, 3363. <https://doi.org/10.3390/cancers16193363>

Academic Editors: Antonio V. Sterpetti and Susanne Merkel

Received: 19 July 2024

Revised: 26 September 2024

Accepted: 27 September 2024

Published: 30 September 2024



Copyright: © 2024 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: Background and objective: Colorectal cancer (CRC) is the leading cause of mortality in Spain, with screening programs, such as the faecal occult blood test and colonoscopy, having shown effectiveness in reducing CRC incidence and mortality. Despite these advancements, CRC screening uptake remains low in Spain, highlighting the need for studies comparing outcomes between screening-diagnosed and symptom-diagnosed patients to better understand the impact on overall survival and to quantify the clinical benefit in prognosis at diagnosis and at the end of follow-up. **Methods:** We conducted a retrospective cohort study with the following objectives: to compare stage at diagnosis, all-cause mortality, and disease-specific mortality among people diagnosed with CRC based on screening and based on symptoms; to identify the risk factors associated with mortality in this population; and to evaluate the effectiveness of screening on survival and early detection. Our study included people diagnosed with CRC in the public hospital of Elda (Spain) from 2014 to 2018; follow-up was until 2023 or death. Our primary outcome was all-cause mortality, which we analysed using Kaplan–Meier curves. We also investigated CRC-specific mortality and other-cause mortality. **Results:** Our sample included 315 people (186 with symptom-based diagnoses, 129 with screening-based diagnoses). The mean length of follow-up was 62.8 months. The screening group had a higher prevalence of a family history of CRC ($p = 0.008$), a distal tumour location ($p = 0.002$), and a cancer stage of 0 or I ($p < 0.001$). The symptoms group had a higher prevalence of a proximal CRC ($p = 0.002$), other chronic diseases ($p < 0.001$), and stages II, III, and IV ($p < 0.001$). Two variables were associated with mortality: stage IV at diagnosis and previous cancers. People with a symptom-based diagnosis had a higher prevalence of stage IV at diagnosis and a higher cumulative incidence of CRC mortality and all-cause mortality at the end of follow-up ($p < 0.05$). The Kaplan–Meier curves also showed a higher rate of all-cause mortality in the symptoms group throughout the follow-up.

Conclusion: CRC screening enables an earlier diagnosis and improves survival. These findings support public health policies that promote accessible and effective screening.

Keywords: colorectal cancer; early detection of cancer; mortality; diagnostic screening programmes

1. Introduction

Cancer is the leading cause of death in people aged under 65 years in Europe [1]. Colorectal cancer (CRC) is the most prevalent type in the Western countries and the leading cause of death in Spain, when both sexes are considered [2,3]. Its pathogenesis and risk factors are well established [4]. The individual risk depends on age, sex, genetic factors, a family history of CRC, smoking, alcohol consumption, physical activity, and the gut microbiota [5]. Some 85% of CRC cases are sporadic and have adenomatous polyps (60% to 70%) or serrated lesions (15% to 30%) as precursor lesions. Because these lesions take 10 to 15 years to develop into cancer, systematic population screening is recommended to ensure early detection [6,7]. However, many cases of CRC are diagnosed after the appearance of signs and symptoms such as bowel transit disturbances, anaemia, rectorrhagia, obstruction, perforation, palpable abdominal or rectal masses, and weight loss [7].

In 2003, the European Council recommended the implementation of CRC screening based on the faecal occult blood test (FOBT) for men and women aged 50 to 74 years [8]. The immunological FOBT (iFOBT) is more effective for identifying CRC and advanced adenomas than the guaiac FOBT (gFOBT) [9]. In addition, cohort studies have shown that colonoscopy achieves a significant reduction in CRC incidence and mortality [10]. The 2021 U.S. Preventive Services Task Force (USPSTF) recommendations call for any screening test (gFOBT or iFOBT every year, computed tomography (CT) colonography every five years, flexible sigmoidoscopy every five years, flexible sigmoidoscopy every ten years plus annual iFOBT, or colonoscopy every 10 years) to diagnose CRC in people aged 50 to 75 years (highest evidence recommendation), with varying degrees of recommendation for other age groups [10]. The U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer suggests starting screening at age 45 years in medium-risk individuals, although there is limited clinical data on the added benefit of screening before age 50 years [11]. Currently, CRC screening is accepted in medium-risk individuals aged 50 to 69 years, with strong evidence for the FOBT, sigmoidoscopy, and colonoscopy [7,12,13].

Despite these recommendations, seven European Union Member States currently have no CRC screening programme in place [14]. European guidelines recommend participation rates above 65% to 70% to achieve a cost-effective reduction in CRC mortality [15], but current rates are approximately 40% in countries such as Australia [16] or Spain [17] (with considerable variability between different Autonomous Communities). The implementation of CRC screening programs in Europe has shown significant variability in participation rates and the stage at which cancers are detected, highlighting the ongoing challenges in achieving effective screening coverage [18].

Participation in CRC screening is significantly affected by socioeconomic factors. People with a lower education level or income and those in rural areas are less likely to participate. The European Health Interview Survey (2018–2020) [19] showed that a younger age, not living with a partner, and limited healthcare access also correlate with lower screening rates. For instance, countries with comprehensive screening programs, like Denmark, have higher participation, while those with partial or no programs, such as Bulgaria, see lower rates. This highlights the need to improve awareness and accessibility, particularly in underserved areas.

A CRC screening programme was incorporated into the common portfolio of services of the Spanish National Health System in 2014 [20]. This screening is conducted biennially, according to the standards approved by the Spanish Ministry of Health, and targets men and women aged 50 to 69 years who are medium-risk and uses the iFOBT. To improve

participation and thus oncology outcomes, these programmes must meet quality criteria related to awareness raising, the repetition of messages, and sensitivity to tone and style [21].

CRC survival has increased in recent years [13]. Some studies have found that screening leads to earlier CRC detection and reduced CRC mortality. However, there is scarce evidence on all-cause mortality from population-based studies. It is important to establish whether people diagnosed with CRC by screening live longer than those diagnosed by clinical presentation, and to estimate the magnitude of the difference. This information could be useful for motivating the population to get tested [12,13,22,23]. Brenner et al. [24] found that people with CRC that was detected by screening had a better prognosis than those diagnosed by symptoms, even after controlling for the CRC stage. This suggests that screening not only helps detect cancer at earlier stages but may also be associated with tumour or host characteristics that result in better survival outcomes. Therefore, we aimed to evaluate the impact of screening in the municipality of Elda (Spain) since the implementation of CRC population screening in 2014. The objectives of this study were to compare stage at diagnosis, all-cause mortality, and CRC mortality among people with a CRC diagnosis based on screening versus on symptoms; to identify the risk factors associated with all-cause mortality in this population; to estimate the impact of CRC screening-based versus symptom-based diagnoses on the prevalence of advanced stages at diagnosis and on the cumulative incidence of mortality at the end of follow-up; and to assess the effectiveness of screening in terms of survival and early disease detection.

2. Material and Methods

We conducted a retrospective cohort study from December 2019 to February 2023, in the municipality of Elda (Alicante, Spain). The Ethics Committee of Elda General University Hospital approved the study protocol (Date: 29 October 2019), which complies with the Declaration of Helsinki.

Using the hospital discharge programme, we selected people aged 50 to 69 years who were diagnosed with any stage of CRC (International Classification of Diseases (ICD)-9 code 153.0 to 154.1: colon cancer, cecum cancer, ascending colon cancer, splenic angle cancer, descending colon cancer, sigmoid cancer, rectal cancer) in a public hospital in Elda between 2014 and 2018, inclusively. The diagnosis could be based on screening or symptoms. We excluded people who chose to be treated in a private centre after the initial diagnosis, due to the lack of follow-up data. Other exclusion criteria were a previous diagnosis of any type of hereditary polyposis, a diagnosis of hereditary non-polyposis CRC, and a history of inflammatory bowel disease, since they are subjected to specific endoscopic monitoring different from the rest of the population due to being a high-risk group.

In non-urgent cases, diagnoses were confirmed by endoscopy and pathology, while in urgent cases requiring surgery, diagnoses were confirmed by CT and pathology. The date of diagnosis was considered the date of endoscopy/CT scan when these test results were conclusive, or the date of pathological confirmation in all other cases.

We divided participants into two groups: those who underwent diagnostic testing after iFOBT screening (screening group) and those who underwent diagnostic testing due to symptoms (symptoms group). We performed a retrospective follow-up of both cohorts from the screening/presentation of CRC symptoms until the time of death or the study's completion (3 February 2023).

Our primary outcome was all-cause mortality. We also assessed CRC mortality and mortality from other causes (any death not related to CRC) separately. Our independent variables were age; sex; the route of CRC diagnosis (screening or symptoms); the stage with 8th edition TMN classification [25] (stages 0 to IV) at the end of initial CRC staging through a pathological evaluation (pTNM); a family history of CRC (yes/no); comorbidities, including diabetes, hypertension, depression, other chronic diseases (yes/no); tumour location (proximal, distal, rectal); cardiovascular events (yes/no); neurological

and cerebrovascular events (yes/no); a previous diagnosis of another tumour (yes/no); and treatment with anticoagulants (yes/no). We selected these variables based on previous studies and the possibility of confounding the dependent variable. The staging was assigned by the treating oncologist for each patient and was subsequently reviewed by three independent evaluators who verified the extracted data; two were surgeons with more than 10 years of experience in their speciality, and the other was a final year surgical resident.

We extracted data from the participants' electronic medical records to an Excel data collection form. Using participants' unique medical record numbers, we confirmed that no participants had been included in both groups. For all the participants who died before the study's completion, we collected the cause of death from their electronic medical record. The physician who recorded the time of death was either an oncologist, internist, general surgeon, primary care physician, or a home hospital service physician (in one case). The three data evaluators for the study verified the extracted data; two were surgeons with more than 10 years of experience in their speciality, and the other was a final year surgical resident. We anonymised all the patient data, assigning an ID number to each case.

Statistical Analysis

We performed a descriptive analysis, calculating absolute and relative frequencies for qualitative variables and the mean with standard deviation (SD) or the median with interquartile range (IQR) for quantitative variables. We used contingency tables to analyse the factors associated with all-cause mortality, applying the Chi-square test for qualitative variables and the Student's *t*-test or the Mann–Whitney U test for quantitative variables. To estimate the magnitudes of association between the group and the symptoms and the explanatory variables, multivariate binary logistic models were adjusted, estimating the Odds Ratio (OR) and their 95% confidence intervals (95% CI). The goodness of fit of the model was checked using the Likelihood Ratio Test (LRT) and the area under the ROC curve was estimated with its 95% CI.

We compared the prognosis of the screening group and the symptoms group at two time points: at diagnosis (a cross-sectional analysis) and at the end of the follow-up. We compared the prevalence of different disease stages in the two groups by calculating the prevalence ratio (PR), attributable risk (AR), and exposure-attributable fraction (EAR). Patients diagnosed by symptoms were considered exposed and those diagnosed by screening not exposed. We compared the prevalences of stage IV versus stage 0–III patients in each group. At the study's completion, we assessed all-cause mortality, CRC mortality, and other-cause mortality by cumulative incidence, calculating the relative risk (RR), AR, and AEF. To evaluate the precision of the results, we determined 95% confidence intervals (CIs) for all the measures of frequency, association, and impact, both at diagnosis and at the study's completion.

Cumulative mortality incidences were estimated according to the explanatory variables using contingency tables and the Chi-square test. We created Kaplan–Meier curves for all-cause mortality, applying the log rank test for the factors of interest. To estimate the magnitudes of associations with all-cause mortality, we fitted Cox survival models, using a stepwise variable selection procedure based on the AIC (Akaike Information Criterion). We calculated hazard ratios (HRs) with their 95% CIs, as well as goodness-of-fit indicators and predictive indicators such as the C-index. The analyses were performed using SPSS v.28 and R v.4.2.2.

3. Results

We initially selected 317 eligible patients, but two of them chose to be treated in private hospitals and were excluded. Of the 315 study participants, 186 were diagnosed by symptoms and 129 by screening. The mean follow-up time was 68.2 months (SD 29.0).

Table 1 shows the descriptive characteristics of all the participants and of each study group, together with their bivariate analysis. More than two-thirds of patients (68.3%; $n = 215$) were men, 10.5% ($n = 33$) had a family history of CRC, 15.9% ($n = 50$) had diabetes, 38.1% ($n = 120$) had hypertension, 74% ($n = 233$) had other chronic diseases, and 14.6% ($n = 46$) had a previous cancer diagnosis. The most frequent tumour location was distal (36.8%, $n = 116$), and the most prevalent stages were stage III (32.7%, $n = 103$), stage I (22.2%, $n = 70$), and stage II (21.0%, $n = 66$).

Table 1. Characteristics of study participants (all participants, those with screening-based diagnoses, and those with symptom-based diagnoses).

Variable ^a	Total Sample		Screening-Based Diagnosis		Symptom-Based Diagnosis		p Value
	n	%	n	%	n	%	
Sex							
Man	215	68.3%	91	70.5%	124	66.7%	0.467
Woman	100	31.7%	38	29.5%	62	33.3%	
Age, mean (SD)	61.1 (5.9)		61.1 (5.8)		61.2 (5.9)		0.920
Family history of CRC							
No	233	74.0%	85	65.9%	148	79.6%	0.008
Yes	33	10.5%	21	16.3%	12	6.5%	
Missing	49	15.6%	23	17.8%	26	14.0%	
Diabetes							
No	265	84.1%	116	89.9%	149	80.1%	0.019
Yes	50	15.9%	13	10.1%	37	19.9%	
Hypertension							
No	195	61.9%	86	66.7%	109	58.6%	0.147
Yes	120	38.1%	43	33.3%	77	41.4%	
Depression							
No	295	93.9%	120	93.8%	175	94.1%	0.902
Yes	19	6.1%	8	6.3%	11	5.9%	
Tumour location							
Distal	116	36.8%	57	44.2%	59	31.7%	0.002
Proximal	90	28.6%	23	17.8%	67	36.0%	
Rectal	109	34.6%	49	38.0%	60	32.3%	
Other chronic diseases							
No	82	26.0%	48	37.2%	34	18.3%	<0.001
Yes	233	74.0%	81	62.8%	152	81.7%	
Cardiovascular event							
No	293	93.0%	121	93.8%	172	92.5%	0.650
Yes	22	7.0%	8	6.2%	14	7.5%	
Stroke/neurological event							
No	309	98.1%	129	100.0%	180	96.8%	0.085
Yes	6	1.9%	0	0.0%	6	3.2%	
Previous cancer diagnosis							
No	269	85.4%	111	86.0%	158	84.9%	0.786
Yes	46	14.6%	18	14.0%	28	15.1%	
Anticoagulants							
No	271	86.0%	114	88.4%	157	84.4%	0.318
Yes	44	14.0%	15	11.6%	29	15.6%	
Stage							
0	27	8.6%	19	14.7%	8	4.3%	<0.001
I	70	22.2%	47	36.4%	23	12.4%	
II	66	21.0%	19	14.7%	47	25.3%	
III	103	32.7%	32	24.8%	71	38.2%	
IV	49	15.6%	12	9.3%	37	19.9%	

^a All variables except age are presented as number (%) of participants. Abbreviations: CRC, colorectal cancer; SD, standard deviation.

The results of the bivariate analysis between the study groups show five statistically significant variables. The screening group had a higher prevalence of family history of CRC ($p = 0.008$), distal tumour location ($p = 0.002$), and stages 0 and I CRC ($p < 0.001$). The symptoms group had a higher prevalence of proximal location ($p = 0.002$), other chronic diseases ($p < 0.001$), and stages II, III, and IV CRC ($p < 0.001$). We found no significant differences between the groups in terms of sex, age, diabetes, hypertension, depression, cardiovascular event, stroke or neurological event, previous cancer diagnosis and anticoagulant treatment. (Table 1).

Table 2 shows the multivariable logistic model of the comparison between CRC diagnoses by symptoms and by screening. Five variables were statistically significant. The symptoms group had a higher prevalence of stage II CRC (OR 4.327, $p = 0.0063$), stage III CRC (OR 3.661, $p = 0.0113$) stage IV CRC (OR 5.732, $p = 0.0023$), diabetes (OR 2.308, $p = 0.0354$), proximal involvement (OR 2.444, $p = 0.0096$), and other chronic diseases (OR = 1.999, $p = 0.0208$), and a lower prevalence of a family history of CRC (OR 0.291, $p = 0.0043$). The area under the receiver operating characteristic curve (AUC) was 0.774 (95% CI 0.723 to 0.825, $p < 0.001$).

Table 2. Multivariable logistic model comparing symptom-based diagnoses with screening-based diagnoses.

	Odds Ratio	95% CI	<i>p</i> -Value
Stage			
0	1		
I	0.81	0.285 to 2.299	0.692
II	4.327	1.513 to 12.379	0.006
III	3.661	1.341 to 9.996	0.011
IV	5.732	1.862 to 17.645	0.002
Family history of CRC			
No	1		
Yes	0.291	0.124 to 0.679	0.004
Missing	0.645	0.313 to 1.329	0.234
Diabetes			
No	1		
Yes	2.308	1.059 to 5.032	0.035
Tumour location			
Distal	1		
Proximal	2.444	1.243 to 4.805	0.010
Rectal	0.842	0.458 to 1.548	0.580
Other chronic diseases			
No	1		
Yes	1.999	1.111 to 3.598	0.021

Total number of participants = 215; number of participants with symptom-based diagnosis = 186. LRT = 75 ($p < 0.001$); AUC = 0.774, 95% CI 0.723 to 0.825. Abbreviations: AUC, area under the receiver operating characteristic curve; CI, confidence interval; CRC, colorectal cancer; LRT, likelihood ratio test.

All-cause mortality at the end of follow-up was 24.1% in the whole study sample. More people in the symptoms group died compared with those in the screening group (28.5% versus 17.8%, $p = 0.030$). Of all deaths, the proportion attributable to CRC was 71.1% in the whole study sample, 73.6% in the symptoms group, and 65.22% in the screening group. Table 3 shows the frequency measures and the calculations of association and impact for tumour stage at diagnosis (IV versus 0-III) and mortality at the end of the follow-up (all-cause mortality, CRC mortality, and other-cause mortality). In the symptoms group, there was a significantly higher prevalence of stage IV cancer at the time of diagnosis, and higher CRC mortality and all-cause mortality at the end of the follow-up ($p < 0.05$).

Table 3. Epidemiological analysis of prognosis at baseline (end of diagnostic testing; cross-sectional analysis) and at the end of follow-up.

	Global Prevalence	Prevalence in Symptoms-Based Diagnosis Patients (95% CI)	Prevalence in Screening-Based Diagnosis Patients (95% CI)	PR (95% CI)	AR (95% CI)	FAE
Stage IV (vs. 0-III)	0.16	0.20 (0.15 to 0.26)	0.09 (0.05 to 0.16)	2.11 (1.16 to 3.94) ^a	0.11(0.02 to 0.18) ^b	0.53
	Global incidence	Incidence in symptoms-based diagnosis patients (95% CI)	Incidence in screening-based diagnosis patients (95% CI)	RR (95% CI)	AR (95% CI)	FAE
CRC mortality	0.17	0.21 (0.15 to 0.27)	0.12 (0.06 to 0.17)	1.75 (1.04 to 3.13) ^a	0.09 (0.01 to 0.17) ^b	0.43
Other-cause mortality	0.07	0.08 (0.04 to 0.11)	0.06 (0.02 to 0.10)	1.33 (0.52 to 2.81)	0.02 (0.0 to 0.06)	0.25
All-cause mortality	0.24	0.28 (0.22 to 0.35)	0.18 (0.12 to 0.24)	1.60 (1.03 to 2.47) ^a	0.10 (0.01 to 0.20) ^b	0.38

^a $p < 0.05$ (95% CI does not include the null value of 1). ^b $p < 0.05$ (95% CI does not include the null value of 0). Abbreviations: AR, attributable risk; FAE, fraction attributable to exposure; PR, prevalence ratio; RR, relative risk.

Figure 1 top shows the survival curves for both study groups, and Figure 1 bottom shows survival by stage. The participants in the screening group lived longer ($p = 0.039$), and the participants diagnosed with stage III and, especially, stage IV at the end of diagnostic testing had a shorter survival ($p < 0.001$).

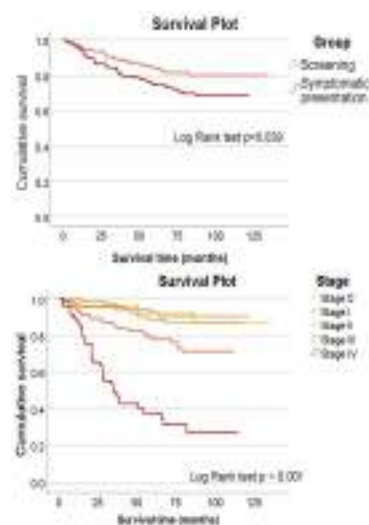


Figure 1. Cumulative survival by type of diagnosis (top) and by stage (bottom).

Table 4 presents the bivariate analysis of mortality with the explanatory variables of the study. Four variables were statistically significant: total mortality was higher in the symptoms group ($p = 0.030$), in participants with other chronic diseases ($p < 0.001$), in older participants ($p = 0.027$), and in those with stages III and IV CRC ($p < 0.001$).

Table 5 presents the Cox multivariable survival analysis for total mortality. Only two variables were associated with mortality in the staging model: a previous cancer diagnosis (HR 2.57, $p = 0.002$) and stage IV CRC (HR 12.35; $p < 0.001$). The C-index of the multivariable analysis was 0.760 (95% CI 0.707 to 0.813; $p < 0.001$).

Table 4. Cumulative incidence of total mortality by explanatory variables.

Variable ^a	Alive		Deceased		p Value
	n	%	n	%	
Type of diagnosis					
Screening	106	82.2%	23	17.8%	0.030
Symptoms	133	71.5%	53	28.5%	
Sex					
Man	159	74.0%	56	26.0%	0.243
Woman	80	80.0%	20	20.0%	
Age					
Median (IQR)	61 (56–66)		64 (57–67)		0.027
Mean (SD)	60.7 (5.8)		62.4 (6.0)		
Family background of CRC					
No	180	77.3%	53	22.7%	0.504
Yes	25	75.8%	8	24.2%	
Missing	34	69.4%	15	30.6%	
Diabetes					
No	205	77.4%	60	22.6%	0.156
Yes	34	68.0%	16	32.0%	
Hypertension					
No	152	77.9%	43	22.1%	0.272
Yes	87	72.5%	33	27.5%	
Depression					
No	223	75.6%	72	24.4%	0.741
Yes	15	78.9%	4	21.1%	
Tumour location					
Distal	91	78.4%	25	21.6%	0.717
Proximal	67	74.4%	23	25.6%	
Rectal	81	74.3%	28	25.7%	
Other chronic diseases					
No	74	90.2%	8	9.8%	<0.001
Yes	165	70.8%	68	29.2%	
Cardiovascular event					
No	226	77.1%	67	22.9%	0.056
Yes	13	59.1%	9	40.9%	
Stroke/neurological event					
No	236	76.4%	73	23.6%	0.135
Yes	3	50.0%	3	50.0%	
Previous cancer diagnosis					
No	208	77.3%	61	22.7%	0.146
Yes	31	67.4%	15	32.6%	
Anticoagulants					
No	208	76.8%	63	23.2%	0.365
Yes	31	70.5%	13	29.5%	
Stage					
0	24	88.9%	3	11.1%	<0.001
I	64	91.4%	6	8.6%	
II	58	87.9%	8	12.1%	
III	77	74.8%	26	25.2%	
IV	16	32.7%	33	67.3%	

^a All variables except age are presented as number (%) of participants. Abbreviations: CRC, colorectal cancer; IQR, interquartile range; SD, standard deviation.

Table 5. Cox survival models for total mortality.

	HR	Raw Adjustment 95% CI	<i>p</i>	HR	Model with Stage 95% CI	<i>p</i>
Type of diagnosis						
Screening	1	-	-			
Symptoms	1.66	1.02 to 2.72	0.041		NS	
Sex						
Man	1	-	-			
Woman	0.76	0.45 to 1.26	0.280		NS	
Family history of CRC						
No	1	-	-			
Yes	1.16	0.55 to 2.44	0.696		NS	
Missing	1.42	0.80 to 2.51	0.236			
Diabetes						
No	1	-	-			
Yes	1.50	0.85 to 2.57	0.164		NS	
Hypertension						
No	1	-	-			
Yes	1.30	0.81 to 2.01	0.287		NS	
Depression						
No	1	-	-			
Yes	0.87	0.32 to 2.39	0.793		NS	
Tumour location						
Distal	1	-	-			
Proximal	1.21	0.68 to 2.14	0.502		NS	
Rectal	1.23	0.71 to 2.11	0.456			
Other chronic diseases						
No	1	-	-			
Yes	3.24	1.55 to 6.74	0.002		NS	
Cardiovascular event						
No	1	-	-			
Yes	1.82	0.90 to 3.65	0.091		NS	
Stroke/neurological event						
No	1	-	-			
Yes	2.56	0.80 to 8.14	0.111		NS	
Previous cancer						
No	1	-	-	1	-	-
Yes	1.47	0.83 to 2.58	0.183	2.57	1.40 to 4.72	0.002
Anticoagulants						
No	1	-	-			
Yes	1.33	0.73 to 2.43	0.343		NS	
Age (years)	1.04	1.00 to 1.08	0.040		NS	
Stage						
0	1	-	-	1	-	-
I	0.80	0.20 to 3.20	0.753	0.74	0.18 to 2.94	0.665
II	1.15	0.31 to 4.34	0.835	1.10	0.29 to 4.18	0.879
III	2.63	0.80 to 8.70	0.113	2.52	0.76 to 8.35	0.128
IV	10.48	3.20 to 34.33	<0.001	12.35	3.74 to 40.83	<0.001

Total number of participants = 315; number deceased = 76; LRT = 73.3 ($p < 0.001$); C-index = 0.760 (95% CI 0.707 to 0.813). Abbreviations: CI, confidence interval; CRC, colorectal cancer; HR, hazard ratio; LRT, likelihood ratio test; NS: not significant.

4. Discussion

We conducted this study to assess the impact of the CRC population-screening programme implemented in the public hospital of Elda in 2014. We evaluated the protective effect and the clinical relevance of screening by comparing a cohort of people diagnosed based on screening against a cohort of people who received diagnostic testing after experiencing CRC symptoms. The two groups were similar in terms of age and sex distribution, had the same diagnostic and therapeutic protocols, and were evaluated over the same follow-up period. The diagnosis of CRC by symptoms, compared with a diagnosis by screening, showed a significant association with a higher percentage of stage IV cancer at diagnosis, higher all-cause mortality, and higher CRC mortality. We found that tumour location was more frequently distal in people diagnosed by screening and proximal in those diagnosed by symptoms. In addition, people diagnosed by symptoms had a higher prevalence of other chronic diseases, including diabetes, and a lower prevalence of a family history of CRC. Although our findings align with the existing literature on the association between stage IV at diagnosis and mortality, as well as the impact of previous cancers, the value of our study lies in its focus on the implementation and real-world effectiveness of a colorectal cancer screening program. By comparing prognoses between screening-diagnosed and symptom-diagnosed patients, we offer important insights into the public health benefits of such screening initiatives.

When we analysed the impact of CRC diagnosis, the screening group had a 53% lower prevalence of stage IV cancer at diagnosis and a 38% lower prevalence of all-cause mortality at the end of follow-up, compared with the symptoms group. The main prognostic marker in CRC is the TNM stage at the time of diagnosis. People diagnosed with stages 0 to III have a higher probability of curative surgical resection than those diagnosed with stage IV. The overall rate of curative resection for CRC ranges from 50% to 60%, and in specialised centres it is almost 80%. More than 40% of stage II or III patients will have a recurrence after such curative treatment, and 80% of recurrences occur within the first two years after surgery [26,27]. The primary prognostic marker for colorectal cancer (CRC) is the TNM stage at the time of diagnosis, with higher stages associated with a worse prognosis. However, the prognosis for CRC has improved because intensive follow-up strategies using colonoscopy and carcinoembryonic antigen (CEA) monitoring reduce overall mortality and increase the chances of performing curative surgery for recurrences [28,29].

In this study, around one in four participants died over a mean follow-up of 5.7 years. For every 10 deaths, seven were due to CRC and three to other causes. The multivariable analysis showed higher all-cause mortality at the end of the follow-up in the symptoms group compared with the screening group. In addition, the screening group had earlier CRC stages, which explains the lower CRC mortality. Brenner et al. [24] also investigated all-cause mortality in people diagnosed by screening compared with those diagnosed by symptoms and found similar results, with overall mortality at 24% and 78% of deaths associated with CRC over 4.8 years of follow-up. They also reported a reduction in all-cause mortality when comparing the TSOH group with the symptomatic group, mainly due to the greater reduction in CRC mortality. There was no statistical significance between the groups in the comparison of mortality from other causes. The Cienfuegos study [3], which compared people diagnosed by screening ($n = 250$) and by symptoms ($n = 1330$), also reported a longer survival in those diagnosed by screening. Lastly, Pande et al. [30] reported significantly higher overall survival in patients diagnosed through screening and a trend similar to that of Brenner and the present study when comparing by stages.

Another similar study [28], with 194 participants in the FOBT screening group and 352 participants in the symptoms group, reported a 39% reduction in mortality in the screening group over 3.3 years of follow-up. Inada et al. [29] followed 145 screening-diagnosed and 123 symptom-diagnosed patients for 2.7 years and found a better short-term postoperative outcome and a better long-term oncological outcome in the screening group.

However, they found no difference in mortality between the two groups because the study was restricted to postoperative mortality in the first 30 days. Other population-based studies have also reported higher survival rates in screening groups compared with symptoms groups at lower stages of CRC [3,31,32], and Gill et al. [33] found a higher five-year survival rate in screened patients. Further investigation is needed to optimize CRC screening strategies, particularly in understanding the factors that lead to lower screening uptake in certain populations. Addressing these barriers could significantly improve the effectiveness of CRC screening programs and ensure that more individuals benefit from early detection.

One possible explanation for why people diagnosed by screening have earlier-stage tumours and lower CRC mortality is that tumours diagnosed by symptoms, in addition to being detected later than those diagnosed by screening, may have a more aggressive biological phenotype and faster growth [3,24,31,32]. This could be related to an anticipation bias and a duration bias. An anticipation bias occurs as a result of early diagnosis, so that survival is artificially prolonged. Theoretically, if both groups had been diagnosed for symptoms, they would have the same survival time [34–36]. A duration bias occurs when slower-growing tumours, which have a longer latent or presymptomatic phase, are diagnosed in screening programmes. These tumours are more likely to be diagnosed by screening, meaning survival in this group is also over-estimated [34–36]. Finally, these patients will have a more exhaustive follow-up, leading to the earlier diagnosis of other pathologies. It is necessary to study this cohort for a longer follow-up period to assess whether there are differences in other causes of mortality. Moreover, the role of comorbidities in influencing CRC prognosis warrants further investigation, as our findings suggest that conditions like diabetes may affect tumour stage at diagnosis and overall survival outcomes.

The limitations of this study include the secondary data source (medical records), although three independent evaluators validated all the information. As the data were retrospective, there could be a potential measurement bias; however, this risk should be minimal because cancer deaths are usually documented comprehensively. Additionally, the patients who chose to be treated in a private centre after the initial diagnosis were excluded from this study due to the lack of follow-up data. This exclusion may introduce a potential selection bias and limit the generalizability of our findings. The eligible age range of patients is justified by objective 10 of the Spanish National Health System Cancer Strategy, which indicates that screening should be performed in people aged 50 to 69 years [5,6]. This explains why our study had a lower mean age than Brenner et al., although the distribution by sex and stage were very similar [24].

5. Conclusions

Our results show the following: (a) that people diagnosed by screening have earlier-stage tumours compared with people diagnosed by symptoms, and (b) that people diagnosed at earlier stages live significantly longer. This emphasises the importance of screening for the early detection of CRC. We also found that tumour location is more frequently distal in people diagnosed by screening and proximal in those diagnosed by symptoms, and that symptom-diagnosed patients have a higher prevalence of other chronic diseases. These findings may guide future research on the factors associated with tumour location and the coexistence of other diseases, as well as their impact on prognosis. Our results suggest that a family history of CRC and the presence of comorbidities, such as diabetes, may influence the clinical presentation and the stage of CRC, underscoring the need for personalised management and special considerations in prevention and treatment. The higher rates of all-cause and CRC mortality in the symptom-diagnosed group compared with the screening group strengthens the evidence for the survival benefits of screening, which may encourage public health decision makers to improve the accessibility and the promotion of screening programmes. Further investigation is needed to optimize CRC screening strategies, particularly in understanding the factors that lead to a lower screening uptake in certain

populations. It is important to note that these conclusions are specific to the population studied, which included only those patients who met our defined inclusion criteria. In particular, the patients who chose private treatment post-diagnosis were excluded from this study, which may limit the generalizability of our findings. Therefore, these results should be interpreted with caution, and further studies are needed to confirm these findings in broader populations.

Author Contributions: Conceptualization, S.A.N., V.F.G.-G. and J.A.Q.; methodology, S.A.N., V.F.G.-G. and J.A.Q.; formal analysis, J.A.Q. and S.A.N.; investigation, S.A.N., V.A.R.A., J.S.O., A.L.-P., A.P.-E., C.C.-M., J.H.V., V.F.G.-G. and J.A.Q.; writing—original draft preparation, S.A.N., V.F.G.-G. and A.L.-P.; writing—review and editing, V.A.R.A., J.S.O., A.P.-E., C.C.-M., J.H.V. and J.A.Q.; supervision, V.F.G.-G. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This study was funded by the Spanish Ministry of Science and Innovation (MICINN) and Carlos III Health Institute (ISCIII)/European Regional Development Fund (ERDF), (RICAPPS: RD21/0016/0024). The funder played no role in the design, conduct, or reporting of this study.

Institutional Review Board Statement: All ethical considerations were thoroughly addressed in this study. The research was conducted in full compliance with the principles outlined in the latest version of the Declaration of Helsinki. Ethical approval was obtained from the relevant institutional review board. The Ethics Committee of Elda General University Hospital approved the study protocol (Date: 29 October 2019), which complies with the Declaration of Helsinki.

Informed Consent Statement: Patient consent was waived due to the retrospective nature of the study.

Data Availability Statement: The data that support the findings of this study are available from the first author S.A.N. or the corresponding author A.L.-P., upon reasonable request.

Conflicts of Interest: The authors declare that they have no conflicts of interest.

References

1. Directorate-General for Research and Innovation (European Commission), Group of Chief Scientific Advisors (European Commission). Cancer Screening in the European Union. LU: Publications Office of the European Union. Available online: <https://data.europa.eu/doi/10.2777/867180> (accessed on 14 November 2023).
2. Vuik, F.E.; Nieuwenburg, S.A.; Bardou, M.; Lansdorp-Vogelaar, I.; Dinis-Ribeiro, M.; Bento, M.J.; Zadnik, V.; Pellisé, M.; Esteban, L.; Kaminski, M.F.; et al. Increasing incidence of colorectal cancer in young adults in Europe over the last 25 years. *Gut* **2019**, *68*, 1820–1826. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. GLOBOCAN Cancer Fact Sheets: Colorectal Cancers. Available online: <https://gco.iarc.fr/today/en/fact-sheets-cancers> (accessed on 14 November 2023).
4. Fearon, E.R.; Vogelstein, B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* **1990**, *61*, 759–767. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Roshandel, G.; Ghasemi-Kebria, F.; Malekzadeh, R. Colorectal Cancer: Epidemiology, Risk Factors, and Prevention. *Cancers* **2024**, *16*, 1530. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Cubiella, J.; Marzo-Castillejo, M.; Mascort-Roca, J.J.; Amador-Romero, F.J.; Bellas-Beceiro, B.; Clofent-Vilaplana, J.; Carballal, S.; Ferrándiz-Santos, J.; Gimeno-García, A.Z.; Jover, R.; et al. Clinical practice guideline. Diagnosis and prevention of colorectal cancer. 2018 Update. *Gastroenterol. Hepatol.* **2018**, *41*, 585–596. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Helsingen, L.M.; Kalager, M. Colorectal Cancer Screening—Approach, Evidence, and Future Directions. *NEJM Evid.* **2022**, *1*, EVIDra2100035. [[CrossRef](#)]
8. Gini, A.; Jansen, E.E.L.; Zielonke, N.; Meester, R.G.S.; Senore, C.; Anttila, A.; Segnan, N.; Mlakar, D.N.; de Koning, H.J.; Lansdorp-Vogelaar, I.; et al. Impact of colorectal cancer screening on cancer-specific mortality in Europe: A systematic review. *Eur. J. Cancer* **2020**, *127*, 224–235. [[CrossRef](#)]
9. Lauby-Secretan, B.; Vilahur, N.; Bianchini, F.; Guha, N.; Straif, K. International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. The IARC Perspective on Colorectal Cancer Screening. *N. Engl. J. Med.* **2018**, *378*, 1734–1740. [[CrossRef](#)]
10. US Preventive Services Task Force; Davidson, K.W.; Barry, M.J.; Mangione, C.M.; Cabana, M.; Caughey, A.B.; Davis, E.M.; Donahue, K.E.; Doubeni, C.A.; Krist, A.H.; et al. Screening for Colorectal Cancer: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA* **2021**, *325*, 1965–1977.
11. Patel, S.G.; May, F.P.; Anderson, J.C.; Burke, C.A.; Dominitz, J.A.; Gross, S.A.; Jacobson, B.C.; Shaikat, A.; Robertson, D.J. Updates on Age to Start and Stop Colorectal Cancer Screening: Recommendations from the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* **2022**, *162*, 285–299. [[CrossRef](#)]

12. Jodal, H.C.; Helsingen, L.M.; Anderson, J.C.; Lytvyn, L.; Vandvik, P.O.; Emilsson, L. Colorectal cancer screening with faecal testing, sigmoidoscopy or colonoscopy: A systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open* **2019**, *9*, e032773. [[CrossRef](#)]
13. Ministry of Health—Professionals—Cancer Strategy. Available online: <https://www.sanidad.gob.es/areas/calidadAsistencial/estrategias/cancer/home.htm> (accessed on 15 November 2023).
14. Communication from the Commission to the European Parliament and the Council: Europe’s Beating Cancer Plan. European Commission. 2021. Available online: https://ec.europa.eu/health/sites/default/files/non_communicable_diseases/docs/eu_cancer_plan_en.pdf (accessed on 9 June 2024).
15. Cancer Screening, Diagnosis and Care. European Guidelines on Colorectal Cancer Screening and Diagnosis. 2023. Available online: <https://cancer-screening-and-care.jrc.ec.europa.eu/en/ecicc/european-colorectal-cancer-guidelines> (accessed on 9 June 2024).
16. Colorectal Screening Rates—National Cancer Control Indicators. Available online: <https://ncci.canceraustralia.gov.au/screening/colorectal-screening-rates/colorectal-screening-rates> (accessed on 9 June 2024).
17. Nouni-García, R.; Lara-López, Á.; Carratalá-Munuera, C.; Gil-Guillén, V.F.; López-Pineda, A.; Orozco-Beltrán, D.; Quesada, J.A. Factors Associated with Colorectal Cancer Screening in Spain: Results of the 2017 National Health Survey. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 5460. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Cardoso, R.; Guo, F.; Heisser, T.; De Schutter, H.; Van Damme, N.; Nilbert, M.C.; Tybjerg, A.J.; Bouvier, A.-M.; Bouvier, V.; Launoy, G.; et al. Proportion and stage distribution of screen-detected and non-screen-detected colorectal cancer in nine European countries: An international, population-based study. *Lancet Gastroenterol. Hepatol.* **2022**, *7*, 711–723. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Ola, I.; Cardoso, R.; Hoffmeister, M.; Brenner, H. Utilization of colorectal cancer screening tests across European countries: A cross-sectional analysis of the European health interview survey 2018–2020. *Lancet Reg. Health-Eur.* **2024**, *41*, 100920. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Current Situation of Screening in Spain. Sociedad Española de Oncología Médica. 2023. Available online: https://seom.org/images/SITUACION_ACTUAL_DEL_CRIBADO_EN_ESPANA_2023_colon.pdf (accessed on 9 June 2024).
21. Colorectal Screening in Europe. Digestive Cancers Europe. 2020. Available online: <https://www.digestivecancers.eu/wp-content/uploads/2020/02/466-Documents-DiCEWhitePaper2019.pdf> (accessed on 9 June 2024).
22. 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.* **2008**, *103*, 1541–1549. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Brenner, H.; Stock, C.; Hoffmeister, M. Effect of screening sigmoidoscopy and screening colonoscopy on colorectal cancer incidence and mortality: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials and observational studies. *BMJ* **2014**, *348*, g2467. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Brenner, H.; Jansen, L.; Ulrich, A.; Chang-Claude, J.; Hoffmeister, M. Survival of patients with symptom- and screening-detected colorectal cancer. *Oncotarget* **2016**, *7*, 44695–44704. [[CrossRef](#)]
25. Amin, M.B.; Greene, F.L.; Edge, S.B.; Compton, C.C.; Gershenwald, J.E.; Brookland, R.K.; Meyer, L.; Gress, D.M.; Byrd, D.R.; Winchester, D.P. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J. Clin.* **2017**, *67*, 93–99. [[CrossRef](#)]
26. Wang, H.S.; Liang, W.Y.; Lin, T.C.; Chen, W.S.; Jiang, J.K.; Yang, S.H.; Chang, S.C.; Lin, J.K. Curative resection of T1 colorectal carcinoma: Risk of lymph node metastasis and long-term prognosis. *Dis. Colon. Rectum* **2005**, *48*, 1182–1192. [[CrossRef](#)]
27. Fang, W.-L.; Chang, S.-C.; Lin, J.-K.; Wang, H.-S.; Yang, S.-H.; Jiang, J.-K.; Chen, W.-C.; Lin, T.-C. Metastatic potential in T1 and T2 colorectal cancer. *Hepatogastroenterology* **2005**, *52*, 1688–1691.
28. Wada, T.; Saito, H.; Soma, Y.; Koeda, J.; Kawaguchi, H.; Tanaka, M.; Yoshida, Y.; Munakata, A. Survival benefit for patients with colorectal cancer detected by population-based screening program using an immunochemical fecal occult blood test. *Int. J. Oncol.* **1996**, *9*, 685–691. [[CrossRef](#)]
29. Inada, R.; Nagasaka, T.; Watanabe, A.; Yagi, T.; Mori, Y.; Kondo, Y.; Kishimoto, H.; Umeda, Y.; Fujiwara, T. Comparison of outcomes between symptomatic and asymptomatic patients with colorectal cancer: A propensity score-matched analysis of surgical invasiveness, medical costs and oncological outcomes. *BMJ Open Gastroenterol.* **2017**, *4*, e000146. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
30. Pande, R.; Froggatt, P.; Baragwanath, P.; Harmston, C. Survival outcome of patients with screening versus symptomatically detected colorectal cancers. *Color. Dis.* **2013**, *15*, 74–79. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
31. Amri, R.; Bordeianou, L.G.; Sylla, P.; Berger, D.L. Impact of screening colonoscopy on outcomes in colon cancer surgery. *JAMA Surg.* **2013**, *148*, 747–754. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. McClements, P.L.; Madurasinghe, V.; Thomson, C.S.; Fraser, C.G.; Carey, F.A.; Steele, R.J.; Lawrence, G.; Brewster, D.H. Impact of the UK colorectal cancer screening pilot studies on incidence, stage distribution and mortality trends. *Cancer Epidemiol.* **2012**, *36*, e232–e242. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Gill, M.D.; Bramble, M.G.; Rees, C.J.; Lee, T.J.W.; Bradburn, D.M.; Mills, S.J. Comparison of screen-detected and interval colorectal cancers in the Bowel Cancer Screening Programme. *Br. J. Cancer* **2012**, *107*, 417–421. [[CrossRef](#)]
34. Chang, D.T.; Pai, R.K.; Rybicki, L.A.; Dimairo, M.A.; Limaye, M.; Jayachandran, P.; Koong, A.C.; Kunz, P.A.; Fisher, G.A.; Ford, J.M.; et al. Clinicopathologic and molecular features of sporadic early-onset colorectal adenocarcinoma: An adenocarcinoma with frequent signet ring cell differentiation, rectal and sigmoid involvement, and adverse morphologic features. *Mod. Pathol.* **2012**, *25*, 1128–1139. [[CrossRef](#)]

35. Kay, B.R.; Witte, D.L. The impact of cancer biology, lead time bias, and length bias in the debate about cancer screening tests. *J. Insur. Med.* **1991**, *23*, 102–104.
36. Duffy, S.W.; Nagtegaal, I.D.; Wallis, M.; Cafferty, F.H.; Houssami, N.; Warwick, J.; Allgood, P.C.; Kearins, O.; Tappenden, N.; O’Sullivan, E.; et al. Correcting for lead time and length bias in estimating the effect of screen detection on cancer survival. *Am. J. Epidemiol.* **2008**, *168*, 98–104. [[CrossRef](#)]

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.

B CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

Variable	Categoría							
ID del paciente								
Modalidad de diagnóstico	Cribado	Síntomas						
Fecha diagnóstico								
Fecha cirugía								
Edad								
Sexo	Masculino	Femenino						
Causa mortalidad								
Fecha de mortalidad								
Recidiva tumoral	Sí	No						
Fecha de recidiva tumoral								
Antecedentes familiares	Sí	No						
Evento cardiovascular	Diabetes Mellitus (DM)	Hipertensión Arterial (HTA)	Insuficiencia cardíaca (IC)	Cardiopatía isquémica (CI)	Infarto agudo de miocardio (IAM)	Stents cardíacos , 1 o más (SC)		
Evento neurovascular	Accidente cerebrovascular arterial (ACVA)	Hemorragia cerebral (HC)	Accidente isquémico transitorio (TIA)					

Otros tumores	Sí	No						
Otros tumores (pulmón)	Sí	No						
Otros tumores (mama)	Sí	No						
Otros tumores (próstata)	Sí	No						
Otros tumores (urológico)	Sí	No						
Otros tumores (ginecológico)	Sí	No						
Otros tumores (piel)	Sí	No						
Otros tumores (otros)	Sí	No						
Depresión	Sí	No						
Uso de Sintrom	Sí	No						
Anticoagulantes orales de acción directa	Sí	No						
Antiagregantes	Sí	No						
Rectorragia y cambio hábito intestinal	Sí	No						
Rectorragia y moco en heces	Sí	No						
Rectorragia sin Síntomas anales, prurito, escozor, dolor	Sí	No						
Anemia en > 60 años	Sí	No						
Cambio ritmo intestinal > 3 meses	Sí	No						

Masa abdominal o rectal palpable	Sí	No						
Oclusión intestinal	Sí	No						
Pérdida peso y dolor abdominal	Sí	No						
Diagnóstico Anatomopatológico Reintervención								
T (Tumor)	TX: No se puede evaluar el tumor principal debido a falta de información .	T0: No hay evidencia de un tumor primario.	Tis: Carcinoma in-situ.	T1: Tumor que invade la submucosa.	T2: Tumor que invade la muscular propia.	T3: Tumor que invade la muscular propia y llega a la subserosa o ha crecido en los tejidos alrededor del colon o el recto.	T4a: Tumor que penetra la superficie del peritoneo visceral.	T4b: Tumor que invade o se adhiere a órganos o estructuras adyacentes.

N (Ganglios)	NX: No se puede determinar.	N0: Sin ganglios linfáticos comprometidos.	N1a: Compromiso de un ganglio linfático.	N1b: Compromiso de dos o tres ganglios linfáticos.	N1c: Depósitos tumorales en subserosa, mesenterio, tejidos pericólicos o perirectales no cubiertos por peritoneo.	N2a: Compromiso de cuatro a seis ganglios linfáticos.	N2b: Compromiso de siete o más ganglios linfáticos.	
M (Metástasis)	M0: Sin metástasis a distancia.	M1a: Con metástasis confinada a un órgano o sitio	M1b: Metástasis en más de un órgano o sitio.	M2: Metástasis en la superficie peritoneal única o con metástasis en otro órgano o sitio.				
Estadío TNM	0	I	II	III	IV			
Grado tumoral (GT)	GX: no se puede identificar el grado del tumor.	G1: bien diferenciado.	G2: moderadamente diferenciado.	G3: poco diferenciado.	G4: indiferenciado.			

**C CERTIFICADO DEL COMITÉ DE ÉTICA
E INVESTIGACIÓN DEL MEDICAMENTO DEL
HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE EL-
DA VIRGEN DE LA SALUD**

Comité de Valoración Institucional del Hospital General Universitario de Elda
 Institutional Review Board of Elda General University Hospital

Fecha Date	28/10/2019
---------------	------------

Número Protocolo Estudio Clínico Clinical Study Protocol Number	FAPROMORCANCO
--	---------------

Investigador Principal Principal Investigator	Dr. Sergio Adalberto Novotny	Departamento Department	Servicio de Cirugía General de Hospital G. Universitario de Elda.
--	------------------------------	----------------------------	--

Título del Proyecto Project Title	FACTORES PRONÓSTICOS DE MORTALIDAD EN EL CÁNCER DE COLON. ¿EXISTEN DIFERENCIAS EN LA SUPERVIVENCIA CUANDO SE REALIZA CRIBADO? MORTALITY PRONOSTIC FACTORS IN COLONIC CANCER. DOES IT EXIST ANY SURVIVAL DIFFERENCE WHEN THE DIAGNOSE IS TRCUGH SCREENING?
--------------------------------------	--

CERTIFICA /CERTIFIES

**Que el estudio arriba indicado, habiendo completado satisfactoriamente todos los
 requerimientos impuestos por las autoridades de este País, incluyendo los de la
 Declaración de Helsinki (AMM, 2008) y las Normas de Buena Práctica Clínica de la Unión
 Europea,**

That the above study, having successfully completed all the requirements imposed by the
 authorities of this Country, including those of the Declaration of Helsinki (WMA, 2008) and Norms
 of Good Clinical Practice of the European Union,

fue APROBADO por este CEIm
was APPROVED by this IRB

en (fecha) on (date)	28/10/2019
-------------------------	------------

y efectivo hasta (fecha) and effective until (date)	31/10/2021
--	------------



Presidente [President]
 CEIm Hospital G. U. Elda [IRB Elda G. U. Hospital]

**D INFORME DE LA PRIMERA RONDA DE
CRIBADO DEL DEPARTAMENTO DE SALUD
DE ELDA**

PROGRAMA DE PREVENCIÓN DE CÁNCER COLORRECTAL DE LA COMUNITAT VALENCIANA

DEPARTAMENTO DE SALUD DE ELDA

INFORME FINAL DE LA 1ª RONDA.

Este informe corresponde a datos del programa de cribado al finalizar la 1ª ronda desde el inicio del programa el 16 de diciembre del 2013 hasta el 19 de septiembre en el departamento de salud de Elda y por centros de salud. Los datos han sido extraídos del sistema de información KARVIS.

Población diana

La población diana, es decir , hombres y mujeres entre 50 y 69 años, empadronados en el departamento de salud de Elda, asciende a **41.237** habitantes en total en los 17 centros de salud y consultorios auxiliares .

Participación

La tasa de de intención de participar es un buen indicador de la participación real, pues incluye a las personas que han aceptado participar (aceptación recibida o con algún TSOH realizado). Esta tasa de estima mejor la participación, cuando analizamos períodos cortos de tiempo (como ocurre en los informes semestrales o anuales de una misma ronda), ya que incluye a las personas que han aceptado participar, mediante el envío de la tarjeta, aunque no hayan tenido tiempo de enviar el test.

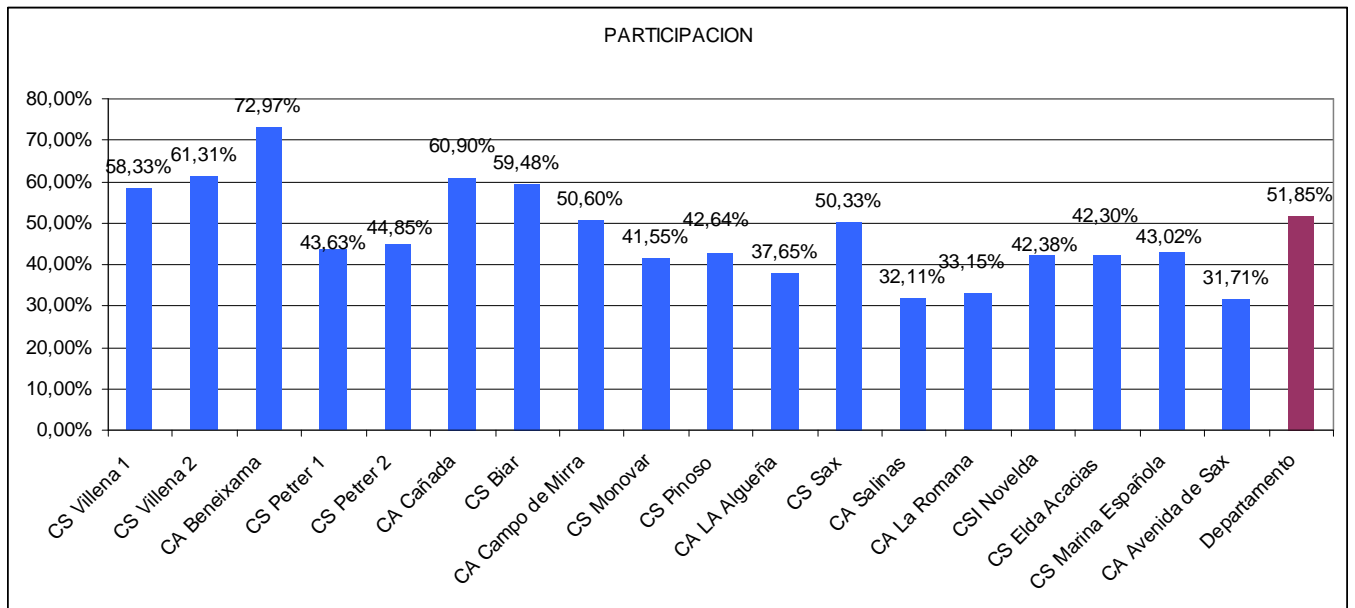
El número de aceptaciones recibidas en el departamento durante la 1ª ronda ha sido de 23.390 es decir el 56,72% de todas las personas invitadas.

La tasas de participación real es el porcentaje de personas con TSOH recibidos entre aquellas personas con invitación válida durante la ronda. Para el final de ronda la tasa real de participación (que es la que realmente se refleja en la gráfica) corresponde al número de personas que han entregado el TSOH en su centro de salud. El valor global para el departamento ha sido 51,85% valor superior a lo que se considera recomendable que es del 45%.

ZONAS BASICAS

Centros de salud	Fecha inicio	Población diana	Participantes	Tasa de intención de participar	Tasa de participación real
CS Villena 1	19/12/2013	4240	2515	59,32%	58,33%
CS Villena 2	03/03/2014	4037	2510	62,17%	61,31%
CA Beneixama	24/02/2014	418	305	72,97%	72,97%
CS Petrer 1	06/05/2014	4410	2106	47,76%	43,63%
CS Petrer 2	15/09/2014	3498	1744	49,86%	44,85%
CA Cañada	03/11/2014	289	176	60,90%	60,90%
CS Biar	03/11/2014	854	508	59,48%	59,48%
CA Campo de Mirra	03/11/2014	83	42	50,60%	50,60%
CS Monovar	17/11/2014	2833	1326	46,81%	41,55%
CS Pinoso	08/12/2014	1705	827	48,50%	42,64%
CA LA Algueña	08/12/2014	340	154	45,29%	37,65%
CS Sax	05/01/2015	2402	1350	56,20%	50,33%
CA Salinas	05/01/2015	380	154	40,53%	32,11%
CA La Romana	16/02/2015	549	222	40,44%	33,15%
CSI Novelda	16/02/2015	5826	2852	48,95%	42,38%
CS Elda Acacias	15/06/2015	5652	2647	46,83%	42,30%
CS Marina Española	23/11/2015	6523	3140	48,14%	43,02%
CA Avenida de Sax	3/03/2016	2201	812	36,89%	31,71%
Departamento	19/12/2013	41.237	23.390	56,72%	51,85%

Tasa de participación por centros



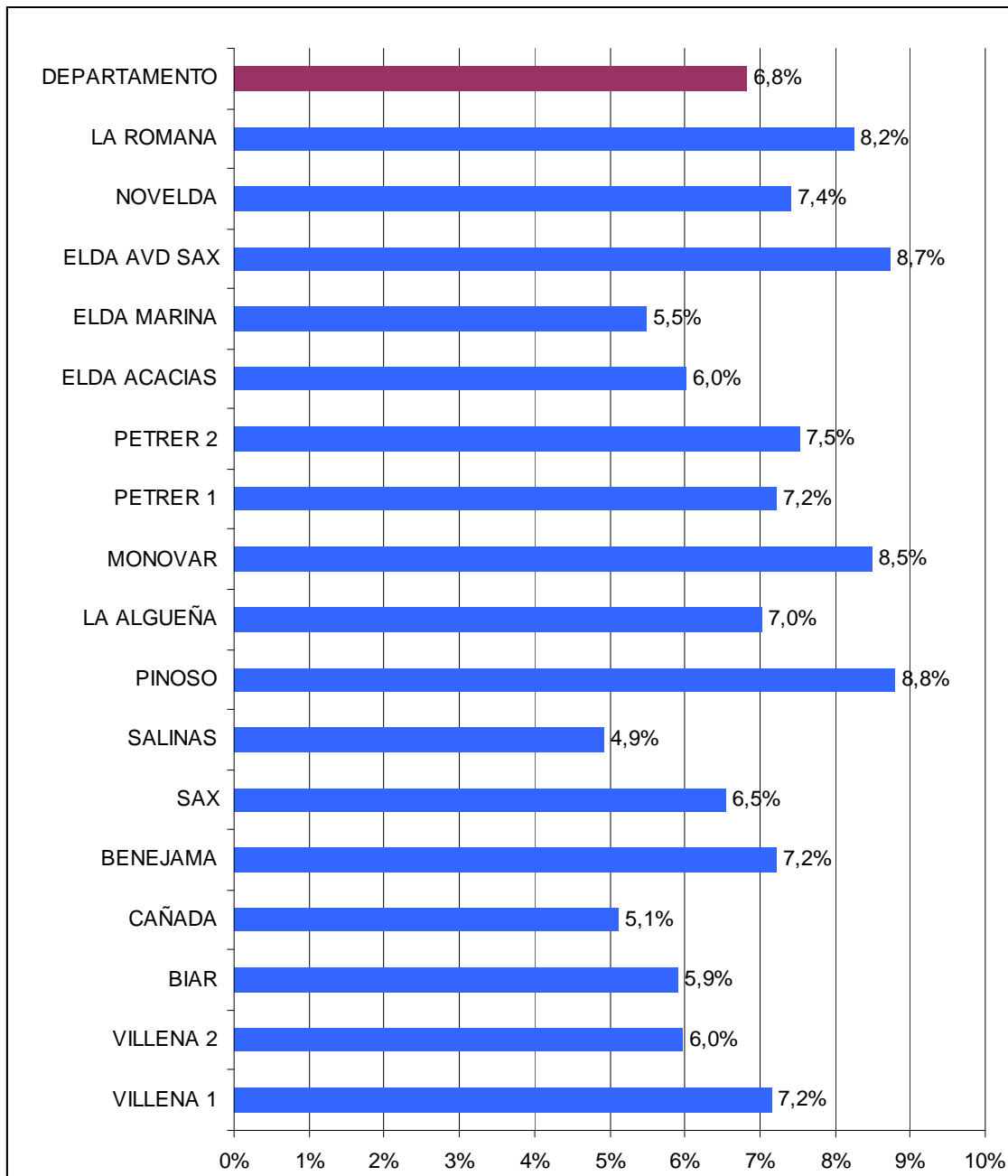
Los centros que están por encima del 45% recomendable son siete; cuatro centros de salud: los dos de Villena, Biar y Sax y tres consultorios: los de Beneixama, Cañada, Campo de Mirra. El que la participación del departamento este por encima del 45% se debe principalmente a los centros de salud de Villena.

Tasa de Test positivos

La tasas de test positivos se calcula dividiendo el nº de personas con test positivo entre los participantes con test valido. Los resultados positivos son los que va a generar actividad asistencial: visitas en atención primaria, realización de colonoscopia y análisis anatomopatológico.

El resultado para el departamento es 6,8%

Tasa de positividad (en %)



Tiempos de demora

Tiempo transcurrido en días entre la realización del test y la comunicación del resultado positivo

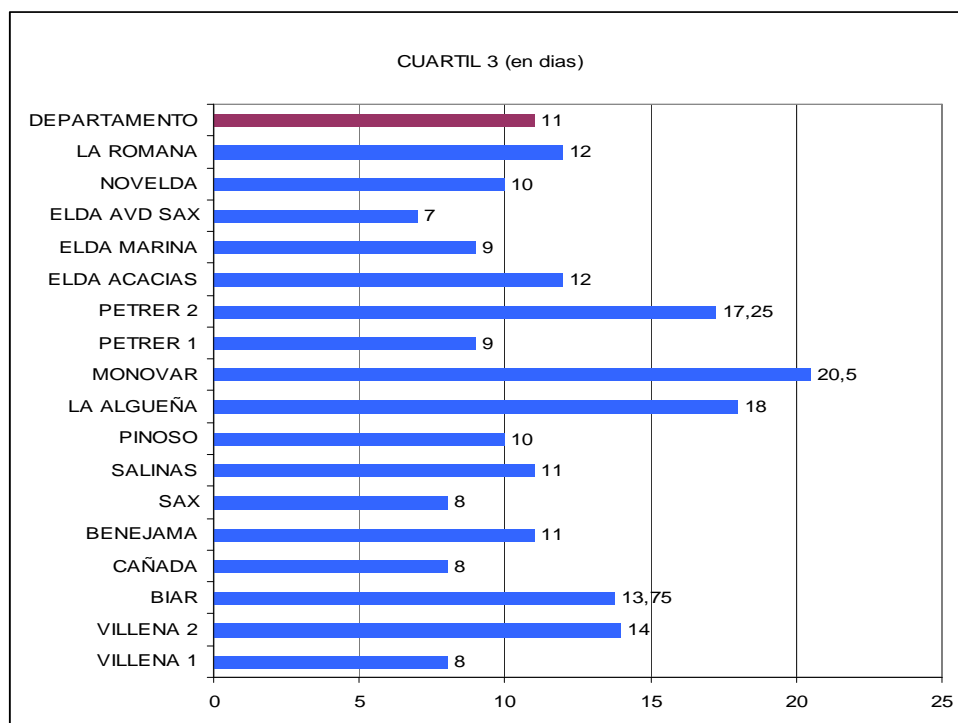
El PPCCR de la CV y la Guía Europea para garantizar la calidad del cribado del CCR, considera que el tiempo máximo transcurrido debe ser inferior a 15 días en el 90% de las ocasiones. En la CV se considera valor aceptable el p75 inferior a 15 días

Tiempo transcurrido en días entre la comunicación del resultado positivo en Atención Primaria y la realización de la colonoscopia

La Guía Europea para garantizar la calidad el cribado del CCR, considera que el tiempo máximo transcurrido deber ser inferior a 31 días. En el PPCCR de la CV se considera un máximo de 45 días (p75 como valor aceptable. Deseable el 90% de los valores por debajo de los 45 días).

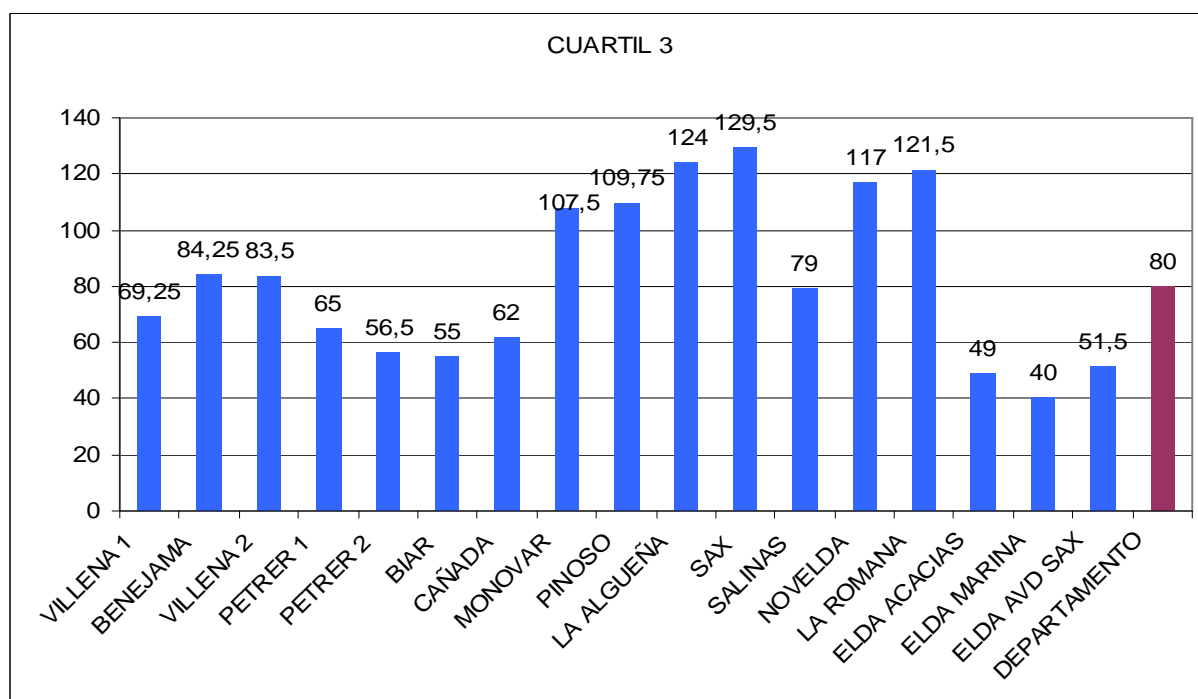
CENTRO	DEMORA TSOH+		DEMORA VISITA AP
	VISITA ATENCION PRIMARIA		COLONOSCOPIA
	CUARTIL 3	PERCENTIL 90	CUARTIL 3
VILLENAS 1	8	11,5	69,25
VILLENAS 2	14	19,2	83,5
BIAR	13,75	21	55
CAÑADA	8	10	62
BENEJAMA	11	21	84,25
SAX	8	10,4	107,5
SALINAS	11	12,2	129,5
PINOSO	10	15	79
LA ALGUENA	18	18	109,75
MONOVAR	20,5	27,2	124
PETRER 1	9	13	65
PETRER 2	17,25	23	56,5
ELDA ACACIAS	12	20	49
ELDA MARINA	9	13	40
ELDA AVD SAX	7	9	51,5
NOVELDA	10	13	117
LA ROMANA	12	13,6	121,5
DEPARTAMENTO	11	18	80

Tiempo entre TSOH+ y visita en Atención Primaria



El tiempo medio entre que se notifica la positividad del test y el paciente es visto por su médico de familia con el fin de darle a conocer esta positividad y solicitar la colonoscopia es de 11 días. Este se cumple en todos los centros excepto en las zonas básicas de Monovar, Petrer 2, y La Algueña.

Tiempo entre visita en Atención Primaria y realización de colonoscopia



Resultados diagnósticos

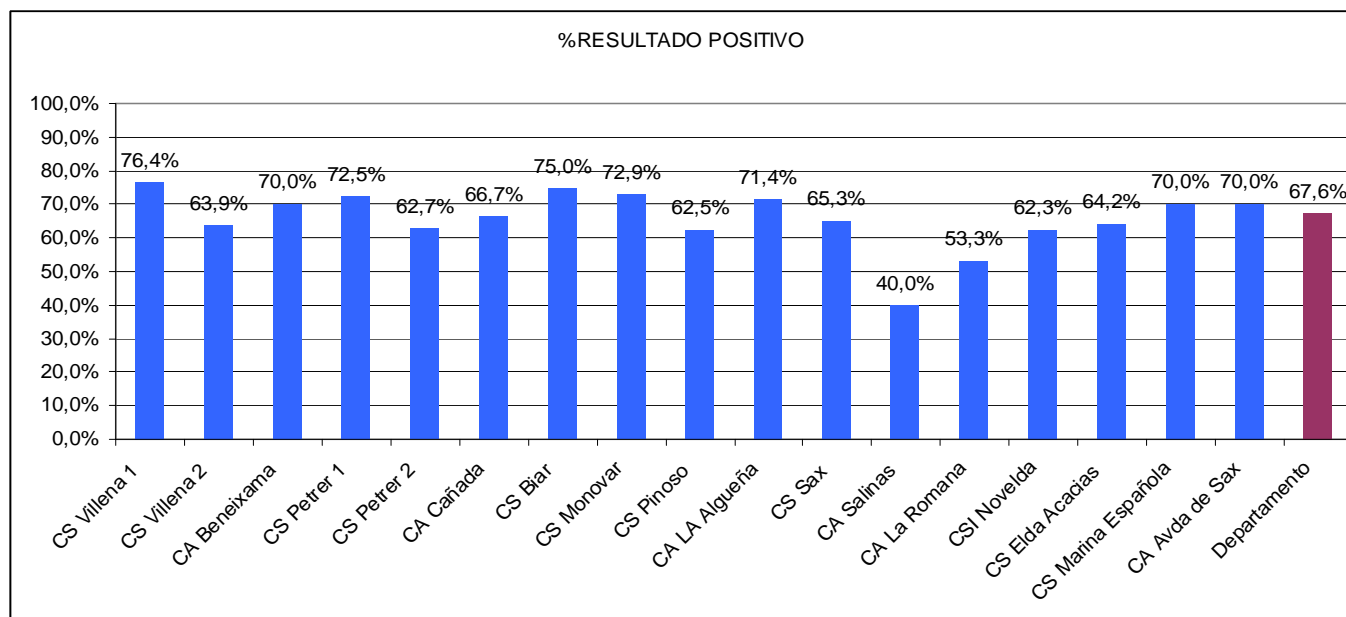
A continuación incluimos una tabla con los resultados diagnósticos de las colonoscopías realizadas en el marco del programa de cribado relativas a los test positivos de este primer trimestre de cada departamento. En las colonoscopías con resultado normal se encuentra las “sin hallazgos” y las que presentan una patología distinta de adenoma como hemorroides, divertículos o angiodisplasia.

Colonoscopías realizadas y resultado

Zona básica	TSOH+	Nº Individuos colonoscopia realizadas	Resultado pólipos o CCR	Resultado normal	Rehúsa	No procede
CS Villena 1	177	161	123	38	12	1
CS Villena 2	148	133	85	48	9	0
CA Beneixama	22	20	14	6	1	0
CS Petrer 1	139	131	95	36	7	0
CS Petrer 2	118	110	69	41	7	0
CA Cañada	9	9	6	3	0	0
CS Biar	30	28	21	7	2	0
CS Monovar	102	96	70	26	7	2
CS Pinoso	66	64	40	24	2	0
CA LA Algueña	9	7	5	2	2	0
CS Sax	81	75	49	26	3	3
CA Salinas	6	5	2	3	1	0
CA La Romana	15	15	8	7	0	0
CSI Novelda	183	175	109	66	6	4
CS Elda Acacias	144	137	88	49	9	3
CS Marina Española	154	140	98	42	9	4
CA Avda de Sax	61	50	35	15	4	0
Departamento	1.464	1.366	925	441	81	17

En el 32,37 % (441) de las colonoscopías realizadas en el departamento el resultado fue negativo para adenomas o cáncer. En el 67,62 % se hallaron pólipos o cáncer (925).

Porcentaje de de resultado positivo (pólipos o cáncer) de las colonoscopías realizadas



Resultado final de las colonoscopías realizadas

Zona básica	Resultado normal	ABR	ARI/AAR	CANCER
CS Villena 1	25,7%	25,0%	44,6%	4,7%
CS Villena 2	39,0%	16,3%	40,7%	4,1%
CA Beneixama	30,0%	30,0%	40,0%	0,0%
CS Petrer 1	29,0%	28,2%	38,7%	4,0%
CS Petrer 2	40,2%	18,6%	36,3%	4,9%
CA Cañada	33,3%	11,1%	33,3%	22,2%
CS Biar	25,9%	29,6%	40,7%	3,7%
CS Monovar	29,5%	18,2%	43,2%	9,1%
CS Pinoso	41,4%	12,1%	37,9%	8,6%
CA LA Algueña	28,6%	42,9%	28,6%	0,0%
CS Sax	36,6%	19,7%	33,8%	9,9%
CA Salinas	60,0%	20,0%	0,0%	20,0%
CA La Romana	46,7%	26,7%	26,7%	0,0%
CSI Novelda	39,8%	18,1%	34,3%	7,8%
CS Elda Acacias	38,9%	19,8%	39,7%	1,6%
CS Marina Española	35,3%	19,3%	37,0%	8,4%
CA Avda de Sax	40,5%	24,3%	32,4%	2,7%
Departamento	35,3%	20,7%	38,2%	5,8%

De las 1.255 colonoscopías realizadas en la 1ª ronda del PPCCR en el departamento y ya clasificadas definitivamente el 35,3 % fueron negativas para pólipos o cáncer. En el 58,9% se hallaron pólipos (38,2 de alto riesgo o riesgo intermedio y 20,7% de bajo riesgo) y en el 5,8 % el resultado fue de cáncer.

**E INFORME DE LA SEGUNDA RONDA DE
CRIBADO DEL DEPARTAMENTO DE SALUD
DE ELDA**



INFORME FINAL DE LA 2ª RONDA.

Población diana

La población diana, es decir, hombres y mujeres entre 50 y 69 años, empadronados en el departamento de salud de Elda al inicio de la ronda era de **45.713** habitantes.

Participación

La **tasa de participación** es decir, el porcentaje de personas con TSOH (test de sangre oculta en heces) recibidos entre aquellas personas con invitación válida durante la ronda, ha sido del 55%. Por sexos la participación fue del 53% de los hombres y del 57% de las mujeres. Se establece como objetivo que la tasa de participación en el PPCR de la Comunidad Valenciana sea del 50%

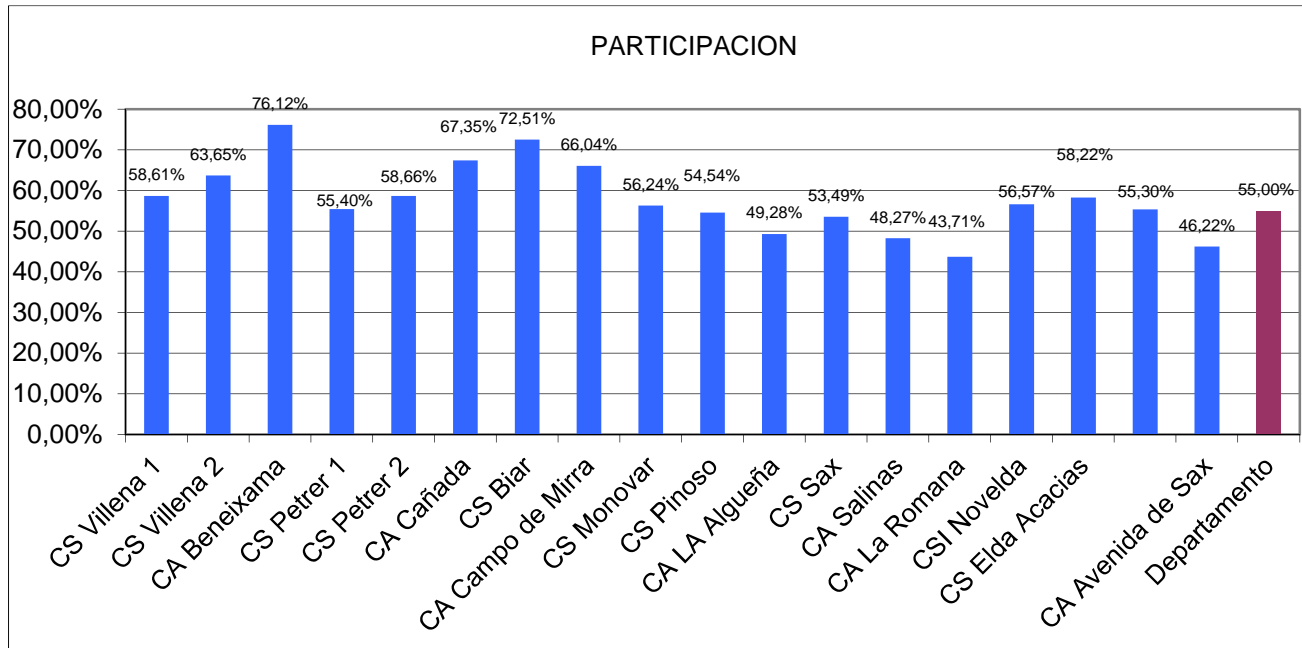
La tasa de participación por centros de salud y consultorios auxiliares se muestra en la tabla 1 y el gráfico 1

Tabla 1. Participación por centros

Centros de salud	Población diana	Participantes	Tasa de participación
CS Villena 1	4.675	2.740	58,61%
CS Villena 2	4.349	2.768	63,65%
CA Beneixama	448	341	76,12%
CS Petrer 1	4.805	2.662	55,40%
CS Petrer 2	3.914	2.296	58,66%
CA Cañada	294	198	67,35%
CS Biar	902	654	72,51%
CA Campo de Mirra	106	70	66,04%
CS Monovar	3.060	1.721	56,24%
CS Pinoso	1.808	986	54,54%
CA LA Algueña	349	172	49,28%
CS Sax	2.477	1.325	53,49%
CA Salinas	404	195	48,27%
CA La Romana	572	250	43,71%
CSI Novelda	6.272	3.548	56,57%
CS Elda Acacias	5.223	3.041	58,22%
CS Marina Española	6.750	3.733	55,30%
CA Avenida de Sax	2.077	960	46,22%



Grafico 1.Participacion por centros



Tasa de Test positivos

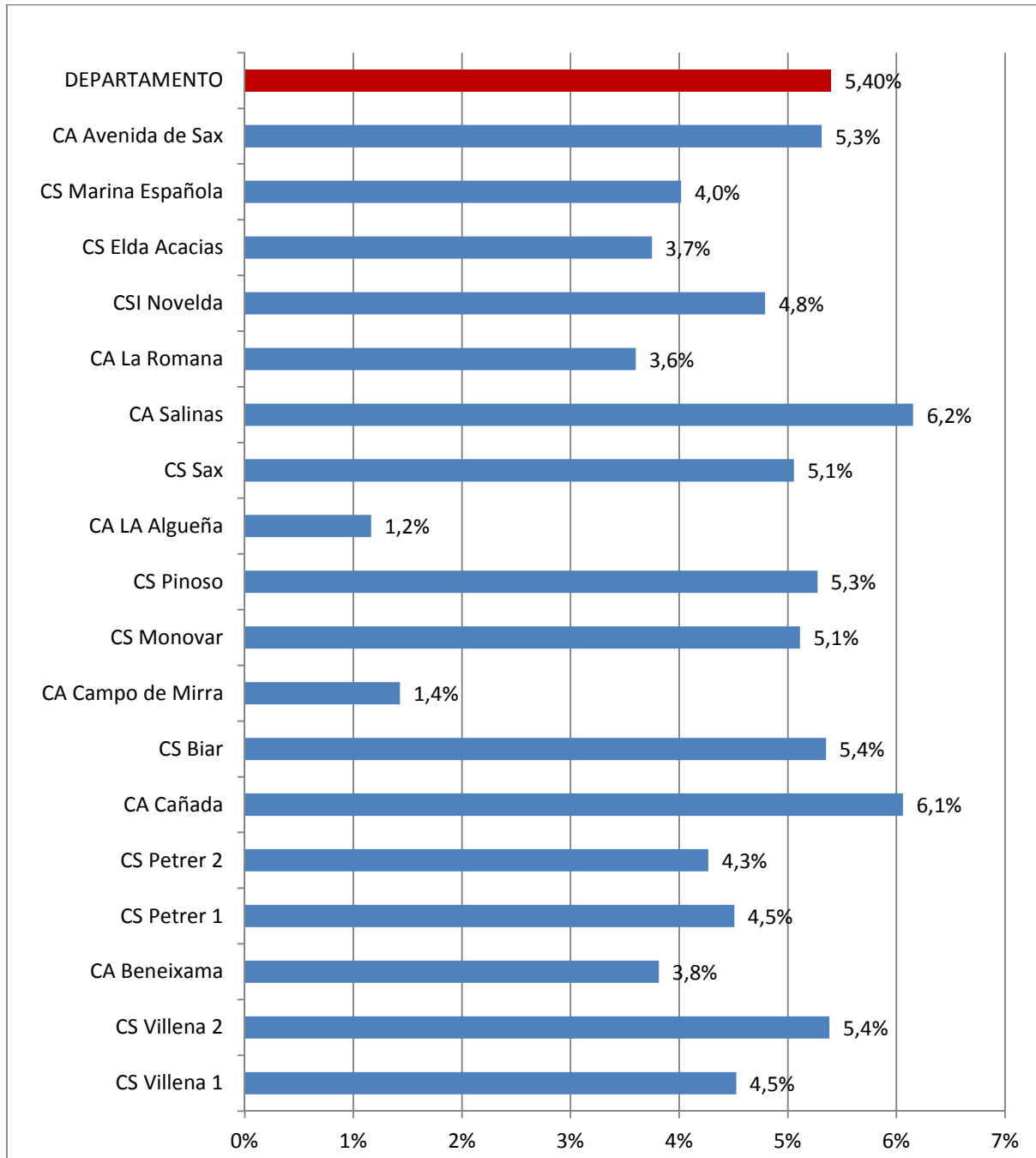
La tasas de test positivos se calcula dividiendo el nº de personas con test positivo entre los participantes con test valido. Los resultados positivos son los que va a generar actividad asistencial: visitas en atención primaria, realización de colonoscopia y análisis anatomopatológico.

La tasa de positividad en la 2ª ronda ha sido del 5,40%. Por sexos esta tasas ha sido del 6,52% en hombres y del 4,33% en mujeres

En el grafico 2 se muestran las tasas de positividad por centros del departamento.



Grafico 2. Tasa de positividad (en %) por centros



Tiempos de demora

Tiempo transcurrido en días entre la realización del test y la comunicación del resultado positivo

El PPCCR de la CV y la Guía Europea para garantizar la calidad del cribado del CCR, considera que el tiempo máximo transcurrido debe ser inferior a 15 días en el 90% de las ocasiones. En la CV se considera valor aceptable el p75 inferior a 15 días. Los tiempos en el departamento por centros se muestran en la tabla 2 y el grafico 3

Tiempo transcurrido en días entre la comunicación del resultado positivo en Atención Primaria y la realización de la colonoscopia

La Guía Europea para garantizar la calidad el cribado del CCR, considera que el tiempo máximo transcurrido deber ser inferior a 31 días. En el PPCCR de la CV se considera un máximo de 45 días (p75 como valor aceptable. Deseable el 90% de los valores por debajo de los 45 días). Los tiempos de demora en el departamento se muestran en la tabla 2 y el grafico 4

Tabla 2. Tiempo de demoras en días por centro

CENTRO	DEMORA TSOH+ VISITA ATENCION PRIMARIA CUARTIL 3	DEMORA VISITA AP COLONOSCOPIA CUARTIL 3
Villena 1	14	55
Villena 2	13	55
Biar	6	39
Cañada	12	26,75
Beneixama	8	35
Sax	10	34
Salinas	17	36
Pinoso	7	28
La Algueña	7	11
Monovar	6,75	42
Petrer 1	9	74
Petrer 2	10,75	76,25
Elda Acacias	9	34
Elda Marina Española	17	32
Elda Avenida de Sax	8	56,75
Novelda	13	46
La Romana	17,75	28
DEPARTAMENTO	13	54



Grafico 3. Tiempo de demora entre TSOH+ y Visita Atención Primaria por centros

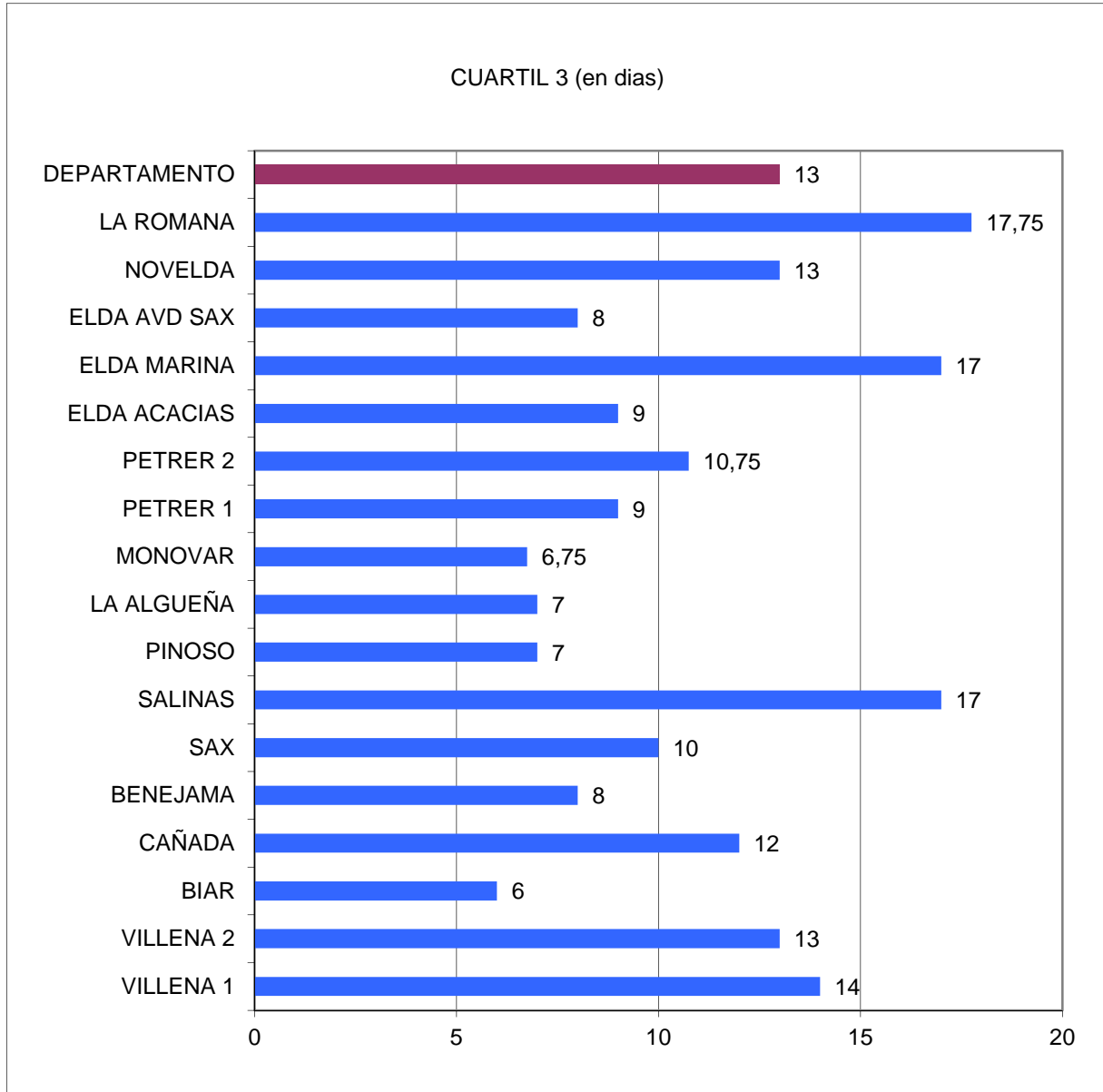
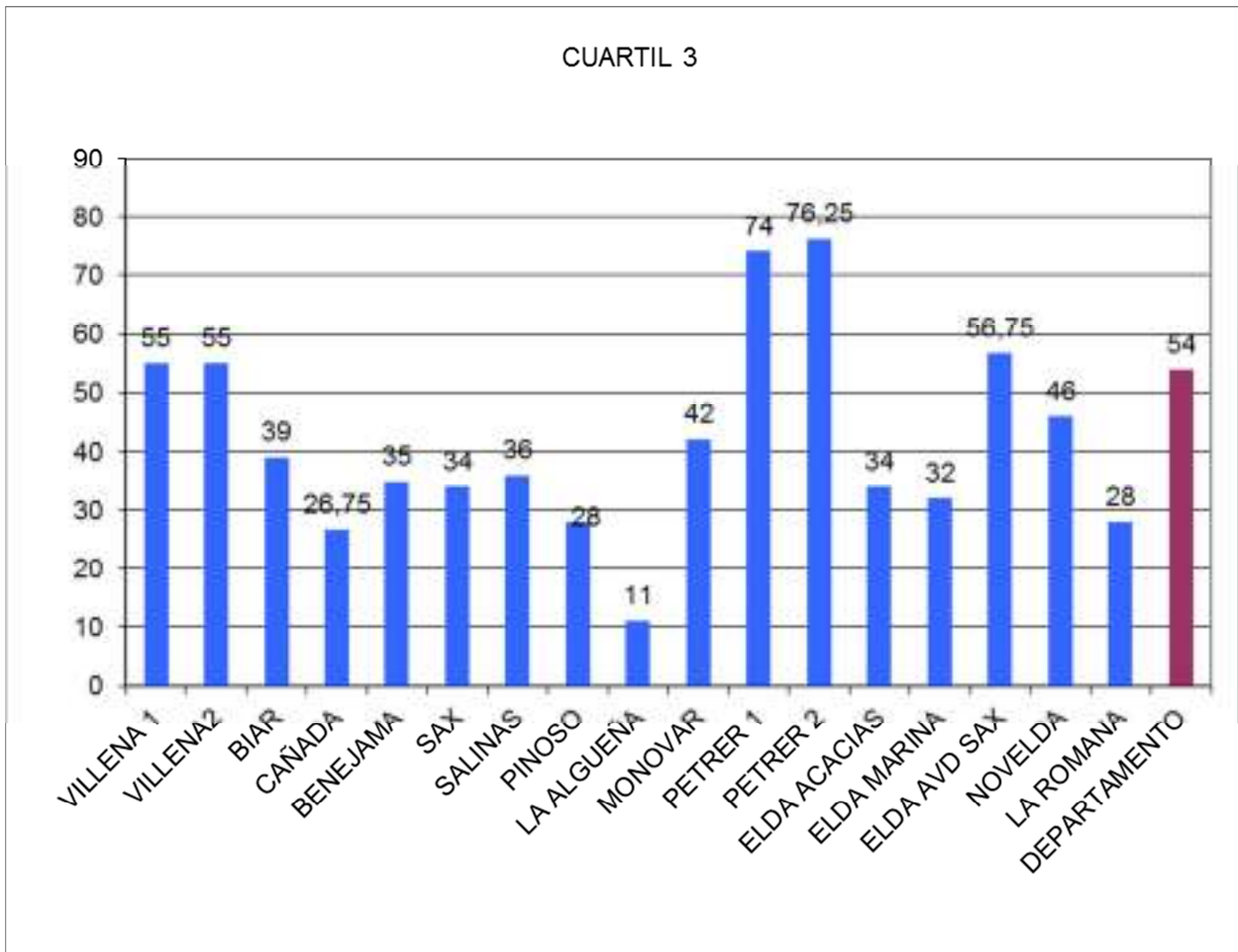




Grafico 4. Tiempo entre visita en Atención Primaria y realización de colonoscopia por centros



Resultados diagnósticos

A continuación se incluye una tabla con los resultados diagnósticos de las colonoscopías realizadas en el marco del programa de cribado en la segunda ronda. En las colonoscopías con resultado normal se encuentra las “sin hallazgos” y las que presentan una patología distinta de adenoma como hemorroides, divertículos o angiodisplasia. En la tabla 3 se muestran los resultados de las colonoscopias realizadas

Tabla 3. Colonoscopías realizadas y resultado

Zona básica	TSOH+	Nº Individuos colonoscopia realizadas	Resultado pólipos o CCR	Resultado normal	Rehúsa	No procede
CS Villena 1	114	101	52	49	10	3
CS Villena 2	140	121	57	64	16	3
CA Beneixama	13	13	4	9	0	0
CS Petrer 1	103	94	49	45	8	1
CS Petrer 2	63	61	40	21	2	0
CA Cañada	12	12	4	8	0	0
CS Biar	35	33	19	14	2	0
CS Monovar	37	35	24	11	2	0
CS Pinoso	54	53	28	25	1	0
CA LA Algueña	4	2	0	2	2	0
CS Sax	115	109	56	53	4	2
CA Salinas	18	15	9	6	3	0
CA La Romana	8	8	7	1	0	0
CSI Novelda	277	262	151	111	8	7
CS Elda Acacias	112	101	57	44	3	8
CS Marina Española	146	138	80	58	5	3
CA Avda de Sax	51	41	18	23	3	7
DEPARTAMENTO	1.302	1.199	655	544	69	34

En el departamento en la segunda ronda hubieron 1.302 test de sangre oculta en heces positivos de los cuales el 5,3% rehusaron a la colonoscopia y en 2,61% no procedía la realización de colonoscopia. En un 54,6% de las colonoscopias realizadas (1.199) se hallaron pólipos o cáncer, siendo esta las que generan un seguimiento posterior. En el grafico 5 se muestran los porcentajes de las colonoscopías realizadas en las que se han hallado pólipos o cáncer por centro del departamento y en la tabla 4 se muestra el resultado final según sea cáncer, adenomas de bajo riesgo (ABR), adenomas de alto riesgo (AAR), riesgo intermedio (ARI) o resultado normal.

Grafico 5. Porcentaje de resultado positivo (pólipos o cáncer) de las colonoscopías realizadas por centro

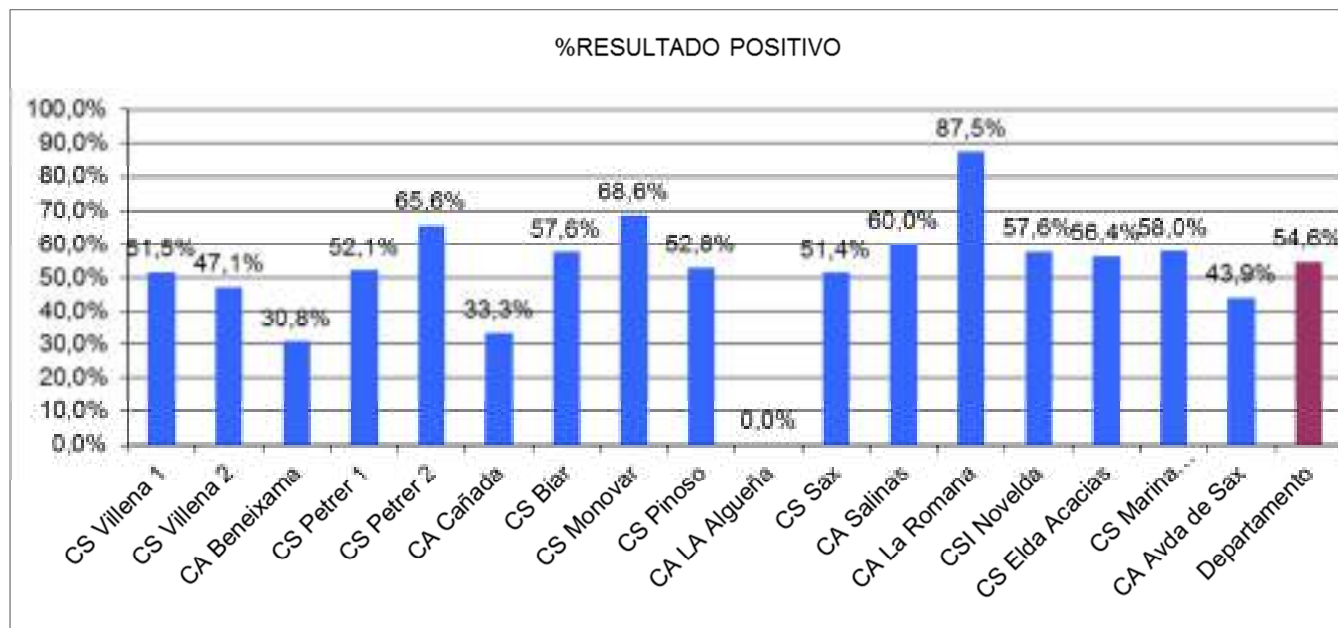


Tabla 4. Resultado final de las colonoscopías realizadas por centro

Zona básica	Resultado o normal	ABR	ARI/AAR	CANCER
CS Villena 1	48,5%	17,8%	27,7%	5,9%
CS Villena 2	52,9%	15,7%	28,9%	2,5%
CA Beneixama	69,2%	15,4%	15,4%	0,0%
CS Petrer 1	47,9%	19,1%	24,5%	8,5%
CS Petrer 2	34,4%	26,2%	34,4%	4,9%
CA Cañada	66,7%	16,7%	16,7%	0,0%
CS Biar	6,1%	0,0%	3,0%	0,0%
CS Monovar	31,4%	17,1%	34,3%	2,9%
CS Pinoso	47,2%	22,6%	28,3%	1,9%
CA LA Algueña	100,0%	0,0%	0,0%	0,0%
CS Sax	48,6%	16,5%	29,4%	5,5%
CA Salinas	40,0%	20,0%	40,0%	0,0%
CA La Romana	12,5%	25,0%	62,5%	0,0%
CSI Novelda	42,4%	24,0%	30,5%	3,1%
CS Elda Acacias	43,6%	15,8%	31,7%	8,9%
CS Marina Española	42,0%	23,2%	31,2%	3,6%
CA Avda de Sax	56,1%	17,1%	22,0%	4,9%
DEPARTAMENTO	45,6%	20,2%	29,8%	4,4%



**GENERALITAT
VALENCIANA**

Conselleria de Sanitat
Universal i Salut Pública

Centre de Salut Pública d'Elda

De las **1.199** colonoscopías realizadas en la 2ª ronda del PPCCR en el departamento el **45,6% fueron negativas** para pólipos o cáncer. En el **50% se hallaron pólipos** (29,8% de alto riesgo o riesgo intermedio y 20,2% de bajo riesgo) y en el **4,4 % el resultado fue de cáncer**.

**F KIT DE TEST DE SANGRE OCULTA EN
HECES UTILIZADO EN LA COMUNIDAD VA-
LENCIANA, DEPARTAMENTO DE SALUD DE
ELDA. “OC-AUTO 3 LATEX REAGENT”
Y “OC-AUTO 3 BUFFER REF V-PH46”
DE WELLKANG TECH CONSULTING, EIKEN
CHEMICAL Co., LTD.**



Instructions for Use

Español

OC-Auto 3 Latex Reagent
OC-Auto 3 Buffer

REF V-PH18, V-PH33
REF V-PH46

USO PREVISTO

Para la medición de la hemoglobina en las heces.

INTRODUCCIÓN

La cantidad de hemoglobina presente en las heces aumenta con las enfermedades que vienen acompañadas de lesiones hemorrágicas en el aparato digestivo, en particular, en el aparato digestivo inferior. Por lo tanto, la determinación de la cantidad de hemoglobina en las heces es un método eficaz de análisis para el diagnóstico y tratamiento tempranos del cáncer de colon y otras enfermedades del aparato digestivo inferior que cursan con hemorragias.

Actualmente, los métodos que se utilizan para la detección de la hemoglobina incluyen inmunoensayos de aglutinación de látex¹⁾, RPHA, EIA y la inmunofluorescencia.

El OC-Auto 3 Latex Reagent es un reactivo para pruebas de inmunoensayo que se usa con un analizador automático para medir la presencia de hemoglobina en las heces. El OC-Auto 3 Latex Reagent contiene partículas de látex sensibilizado con anticuerpos policlonales antihemoglobina humana A₀ (HbA₀) para la determinación óptica de la reacción de aglutinación del látex.

PRINCIPIO DEL MÉTODO

Este método de prueba se basa en una reacción de aglutinación del látex. Un reactivo al látex se prepara sensibilizando partículas de látex de poliestireno con anticuerpos anti-HbA₀ humana. Cuando este reactivo se mezcla con la muestra, los anticuerpos anti-HbA₀ humana ligados a las partículas de látex reaccionan con la hemoglobina de la muestra, dando lugar a una reacción de aglutinación del látex. El cambio en la absorbancia por unidad de tiempo resultante de la reacción de aglutinación del látex es proporcional a la concentración de hemoglobina en la muestra. Usando los resultados obtenidos de los calibrantes, se genera una curva dosis-respuesta de la unidad de absorbancia (OD) frente a la concentración. La concentración de hemoglobina en la muestra del paciente se determina a partir de esta curva.

REACTIVOS

Los reactivos se mantienen estables hasta la fecha indicada en la etiqueta, siempre que se conserven sin abrir a una temperatura de entre 2 y 10 °C.

OC-AUTO 3 Latex Reagent2 viales de 7 ml
(1 vial contiene 1,4 ml de suspensión de partículas de látex recubiertas de IgG anti-HbA₀ humana de conejo)

OC-AUTO 3 Buffer 1 vial de 200 ml
(1 vial contiene 2,38 g de ácido N-2-hidroxietilpiperacina-N'- 2-etanosulfónico (HEPES))

Nota: estos reactivos se venden por separado.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Solo para aplicaciones diagnósticas in vitro.
- Antes de efectuar el análisis, asegúrese de haber leído el manual de instrucciones del analizador.
- Prepare y ajuste el analizador antes de realizar la determinación.
- Cree una curva de calibración para cada determinación. Cree también una nueva curva de calibración cuando se utilice OC-AUTO 3 Latex Reagent de viales o lotes diferentes.
- Use el Calibrador (REF) V-PH51, V-PH52, V-IX50 para crear la curva de calibración.
- Si los resultados del análisis exceden el margen de medición, emplee Diluent de Calibrador para diluir la muestra y vuelva a efectuar el análisis.
- Guarde todos los reactivos a una temperatura de entre 2 y 10 °C y evite que se congelen.
- No use reactivos caducados.
- La muestra puede estar contaminada con elementos patógenos, por lo que debe manejarla con precaución. Tras su utilización, todas las muestras y otros materiales deben considerarse portadores de riesgos de infección y deben tratarse de acuerdo con ello.
Ejemplo de tratamiento: sumergir durante 1 hora o más en una solución de hipoclorito sódico (concentración de cloro disponible de 1000 ppm o superior). (Neutralice todas las sustancias que contengan ácidos antes de sumergir.) De forma alternativa, efectúe el tratamiento en una autoclave a 121 °C durante 20 minutos. (No efectúe este tratamiento con ningún elemento al que se haya adherido hipoclorito sódico.)
- Trate los reactivos usados y los envases de los mismos como residuos médicos y deséchelos conforme a las normas vigentes en su país.
- Si se emplea el producto de manera distinta a la aquí especificada, no puede garantizarse la fiabilidad de los resultados obtenidos. Asegúrese de seguir el procedimiento.
- Un diagnóstico clínico basado en los resultados obtenidos debe realizarlo un médico tras un juicio adecuado que tenga en cuenta factores, como los síntomas clínicos, así como los resultados de otras pruebas.

TOMA DE MUESTRAS

- Use el siguiente contenedor de muestras para la toma de las mismas.
OC-Auto Sampling Bottle 3 (REF) V-PZ25)
- Recoja las muestras fecales raspando diferentes zonas de la superficie de las deposiciones. Recoja la cantidad necesaria para cubrir la hendidura de la sonda.
- Compruebe que la muestra ha quedado completamente suspendida en la solución amortiguadora del interior del contenedor de muestras.
- Las muestras recogidas con el contenedor OC-Auto Sampling Bottle 3 se mantienen estables durante 7 días a temperatura ambiente (20-25 °C) o 14 días a una temperatura de entre 2 y 10 °C.

PREPARACIÓN DE LOS REACTIVOS

- OC-AUTO 3 Latex Reagent
Listo para su uso.
Antes de su utilización, agite suavemente el reactivo OC-AUTO 3 Latex Reagent invirtiéndolo varias veces.
- OC-AUTO 3 Buffer
Listo para su uso.

PROCEDIMIENTO ANALÍTICO

Utilice el analizador según el manual de instrucciones.

- Coloque el OC-AUTO 3 Latex Reagent y el OC-AUTO 3 Buffer en las posiciones indicadas para ellos en el analizador.
- Introduzca los parámetros en el analizador.
- Encienda el analizador.
- Cuando finalice el análisis, se imprimen los resultados.

RESULTADOS

La reacción de cada muestra se compara con la curva de calibración creada previamente. Se obtiene la concentración de HbA₀ (ng/ml) y se emite un juicio positivo o negativo.

LIMITACIONES

- Durante las pruebas de rendimiento del contenedor de muestras se determinó que este puede conservar las muestras durante 7 días a temperatura ambiente y 14 días a una temperatura de entre 2 y 10 °C. No obstante, es posible que en algunas de las muestras la hemoglobina se descomponga o se degrade rápidamente, dando lugar a falsos negativos. Por tanto, se recomienda conservar las muestras a entre 2 y 10 °C y analizarlas tan pronto como sea posible.
- Esta prueba no ha sido validada para casos de pacientes con hemoglobinopatías.

SUSTANCIAS QUE INTERFIEREN

La presencia de hemoglobina no humana no causa reacción detectable. No se ha observado ningún efecto detectable sobre los valores medidos por la presencia de bilirrubina (25 mg/dl), lípidos (0,6 % de intralípidos), ácido ascórbico (40 mg/dl), proteínas (2,5 g/dl de albúmina de suero bovino), glucosa (4,0 g/dl) o sulfato de bario (25 mg/dl).

CONTROL DE LA CALIDAD INTERNO

Cada laboratorio debe establecer un programa de control de la calidad para supervisar el rendimiento del OC-AUTO 3 Latex Reagent. Recomendamos la utilización de los siguientes materiales para llevar a cabo el control de la calidad en su laboratorio.

OC-Control LV1 (REF) V-PH53)
OC-Control LV2 (REF) V-PH54)
OC-Control Low (REF) V-PH57)
OC-Control High (REF) V-PH58)

PRESTACIONES

- Sensibilidad**
Cuando se mide una solución estándar de 50 ng/ml de HbA₀ en comparación con la prueba de reactivo ciega, el cambio de absorbancia obtenido es de 0,002 o superior.
- Precisión**
Cuando se miden muestras de control con concentraciones conocidas, los valores obtenidos se encuentran dentro del ±15 % de los valores indicados.
- Reproducibilidad**
Cuando se mide 10 veces la misma muestra, el coeficiente de variación (CV) para los valores obtenidos es del 10 % o inferior.
- Intervalo de medida**
50-1000 ng/ml (10-200 µg/g [heces])

CÓDIGO DE PRODUCTO, NOMBRE DE PRODUCTO Y ALMACENAMIENTO

Código de producto	Nombre de producto	Contenido	Almacenamiento	Analizador
V-PH18	OC-AUTO 3 Latex Reagent	2x7mL	2-10°C	io
V-PH33	OC-AUTO 3 Latex Reagent	2x7mL	2-10°C	MICRO
V-PH46	OC-AUTO 3 Buffer	1x200mL	2-10°C	io, MICRO
V-PH51	OC-Calibrator 1	1x3mL	2-8°C	MICRO
V-PH52	OC-Calibrator 2	1x3mL	2-8°C	io
V-IX50	OC-Standard	10x1mL	2-10°C	MICRO
V-PH53	OC-Control LV1	2x5mL	2-8°C	io, MICRO
V-PH54	OC-Control LV2	2x5mL	2-8°C	io, MICRO
V-PH57	OC-Control Low	5x1mL	2-10°C	MICRO
V-PH58	OC-Control High	5x1mL	2-10°C	MICRO
V-PZ25	OC-Auto Sampling Bottle 3	4x50 frascos	1-30°C	io, MICRO

BIBLIOGRAFÍA

- T. Takeshita y col.: *Journal of Coloproctology*, 38: 780-783, 1985.



WELLKANG TECH CONSULTING
Suite B, 29 Harley Street, London, W1G 9QR, UK



EIKEN CHEMICAL CO., LTD.
4-19-9, Taiko, Taikou-ku, Tokyo 110-8408, Japan