

1. Cáncer colorrectal

COLORECTAL CANCER

Beatriz Nafría Jiménez

Graduada en Biotecnología por la Universidad de Zaragoza.

RESUMEN

El cáncer colorrectal (CCR) es un tumor de carácter maligno que afecta al colon y al recto, últimas partes del intestino grueso, a partir de lesiones conocidas como pólipos. Algunos pólipos (adenomatosos) son lesiones premalignas que pueden transformarse con los años a cáncer. Estos pólipos premalignos y los CCR precoces se caracterizan por perder sangre en las heces, de manera intermitente, que puede detectarse en el laboratorio clínico con pruebas específicas, antes de que tengan manifestación clínica, favoreciendo una detección precoz. El CCR no suele presentar clínica hasta que está en un estadio avanzado, de ahí la importancia del diagnóstico precoz y los programas de cribado poblacional. No obstante, los síntomas más comunes son: cambios del hábito intestinal, hemorragias digestivas y dolor abdominal. El CCR constituye un problema mundial de salud pública, sobre todo en los países más desarrollados, y representa los primeros puestos tanto en incidencia como en mortalidad. Entre los factores de riesgo destaca la edad (>50 años), los hábitos alimenticios, así como los antecedentes familiares. El tratamiento habitual es la extirpación de estas lesiones evitando así que evolucionen a cáncer y/o tratarlo, si ya existe CCR, con quimio-radioterapia adyuvante.

Palabras clave: Cáncer, colon, recto, prevención, sangre oculta en heces.

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is a malignant tumour that appears in the colon and rectum, from lesions called polyps. Some polyps (adenomatous) are premalignant lesions that can transform over the years into cancer. These premalignant lesions and early CRC are characterized by intermittent inappreciable blood loss in the stool, which can be detected with laboratory tests before the patient have clinical manifestations, which allows early detection. CRC does not usually present symptoms until it is in an advanced stage, hence the importance of early diagnosis and population screening programs. However, the symptoms that have been identified as the most common are: changes in bowel habits, digestive bleeding and abdominal pain. CRC is a global public health problem, especially in the most developed countries, and represents the first positions in both incidence and mortality. Risk factors include age (>50 years), diet, as well as family history. The usual treatment is the removal of these le-

sions, thus preventing them from progressing to cancer and/or treating it, if CRC already exists, with adjuvant chemoradiation therapy.

Keywords: Cancer, colon, rectum, prevention, occult blood in stool.

INTRODUCCIÓN AL CÁNCER

El cuerpo humano está constituido por **células** que tienen un ciclo vital: nacen de la división de otra célula (mitosis), ejercen sus funciones, se multiplican o reproducen y luego mueren por un mecanismo denominado muerte celular programada o apoptosis. Estas etapas de la "vida celular" se realizan de manera muy controlada, con "puntos" bajo control, que "están dirigidos" por genes localizados en los cromosomas [1].

Dentro del **cáncer** se encuentran aquellas patologías caracterizadas por una proliferación de células excesiva. Mientras que las células normales se dividen y mueren en un periodo temporal programado, las células cancerosas/cancerígenas o tumorales son capaces de dividirse casi sin límite, modificando su tamaño, forma y otras características. Esto da lugar a que se formen masas celulares denominadas neoplasias o tumores malignos. La etapa final es cuando estas células cancerígenas no solamente afectan a una zona regional/local si no que sean ya capaces de invadir órganos distantes, proceso denominado **metástasis** [2].

El cáncer constituye una de las enfermedades de **mayor relevancia** en el ámbito sanitario a nivel mundial, incluyendo nuestro país, ya que en los últimos años la incidencia ha aumentado alcanzando unas tasas de hasta 280.100 en la última actualización del 2022 aportada por la *Red Española de Registros de Cáncer* (REDECAN [3]). A su vez, en la última publicación del *Instituto Nacional de Estadística* (INE), en España el cáncer fue la 2ª causa de muerte en el año 2020, después de las enfermedades cardiovasculares [4].

Estas estadísticas, junto con las tasas de incidencia y de prevalencia actúan como indicadores que nos permiten medir la magnitud del cáncer en la población y el riesgo de padecerlo. Además, esta información es muy útil para definir prioridades en las estrategias de salud con el objetivo final de contribuir a disminuir la carga del cáncer y las desigualdades. Sin embargo, destacar que con la pandemia de la infección por SARS-CoV-2 el número de diagnósticos de cáncer se ha visto afectado, de manera que probablemente el número real de pacientes diagnosticados habrá sido menor. De hecho, las estimaciones a nivel mundial indican que aumentará el número de casos nuevos diagnosticados de cáncer en las dos próximas décadas [1].

A nivel **molecular**, el cáncer se produce por la acumulación de alteraciones genéticas somáticas en las células de nuestro cuerpo. En algunos casos, estas alteraciones no son todas somáticas, si no que se originan de una mutación en la línea germinal, como es el caso de los síndromes de cáncer hereditario. De cualquier manera, el cáncer es consecuencia de **múltiples alteraciones genéticas** que

contribuyen a la pérdida de control del ciclo celular y a la adquisición de nuevas funciones como la invasión tisular y la formación de vasos sanguíneos nuevos a partir de los ya preexistentes (angiogénesis) [5]. En este sentido, según el órgano en el que se han originado, existen numerosos **tipos de cáncer**.

En concreto, en España los cinco tipos de cáncer de mayor frecuencia son: El cáncer CCR, el cáncer de próstata, el de mama, el cáncer de pulmón y el de vejiga, por orden decreciente (**Tabla 1**) [1]. Y, encuanto a las tasas de mortalidad por cáncer en España, el cáncer de pulmón es el responsable primero de las mayores tasas, seguido en orden decreciente por el CCR, el cáncer de páncreas, el de mama y el cáncer de próstata (**Figura 1**) [1].

EL CÁNCER COLORRECTAL

El *cáncer colorrectal (CCR)* es, como su nombre indica, un tumor maligno que afecta tanto al colon como al recto. Se trata de una de las neoplasias más frecuentes anivel mundial y la segunda neoplasia maligna más mortal para la combinación de ambos sexos. El CCR tiene fuertes asociaciones ambientales con ciertos elementos y/o acciones identificadas como factores de riesgo (modificables y no modificables, como la edad). Asimismo, hasta un 20% de todo el CCR se atribuye a síndromes hereditarios, por lo que veremos que la influencia genética también es muy importante. En este sentido, el cambio del epitelio colónico normal a una lesión precancerosa y, en última instancia, a un carcinoma invasivo va a requerir unaacumulación de mutaciones genéticas ya sean somáticas (adquiridas) y / o germinales(hereditarias) en un período de aproximadamente 10 a 15 años [7].

La incidencia de nuevos casos y la mortalidad ha ido disminuyendo durante los últimos años, con algunas excepciones en los adultos más jóvenes (menores de 50 años), posiblemente en relación con los cribados poblacionales, un aumento en la detección del CCR y mejores modalidades de terapia. [7].

Tabla 1. Nuevos casos diagnosticados de cáncer, en España. Año: 2021. Fuente: [1, 3].

TIPO TUMORAL	N
Cavidad Oral y Faringe	8.188
Esófago	2.368
Estómago	7.313
Colon y recto	43.581
Colon	29.372
Recto	14.209
Hígado	6.590
Vesícula biliar	3.008
Páncreas	8.697
Laringe	3.109
Pulmón	29.549
Melanoma de piel	6.108
Mama	33.375
Cuello Uterino	1.942
Cuerpo Uterino	6.923
Ovario	3.659
Próstata	35.764
Testículo	1.329
Riñón (sin pelvis)	7.180
Vejiga urinaria	20.613
Encéfalo y sistema nervioso	4.395
Tiroides	5.431
Linfoma de Hodgkin	1.527
Linfomas no hodgkinianos	9.055
Mieloma	3.165
Leucemias	6.068
Otros	17.303
Todos excepto piel no melanoma	276.239

ETIOPATOGENIA

El **colon y el recto** son el tramo final del aparato digestivo, también denominada intestino grueso, siendo órganos

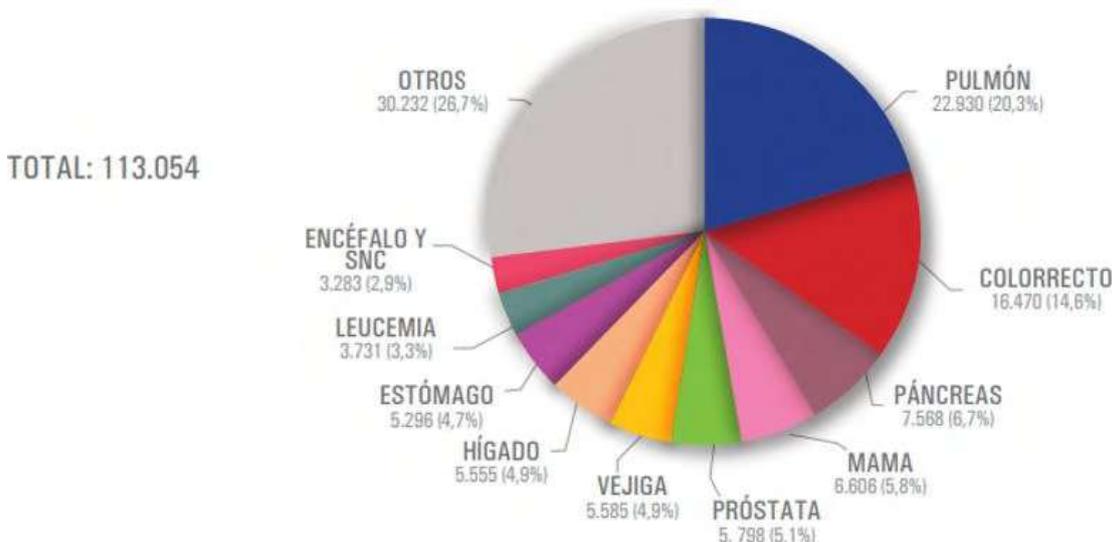


Figura 1. Tipos de cáncer que provocan mayor mortalidad en España en el 2020 (ambos sexos). Fuente: [1, 6].

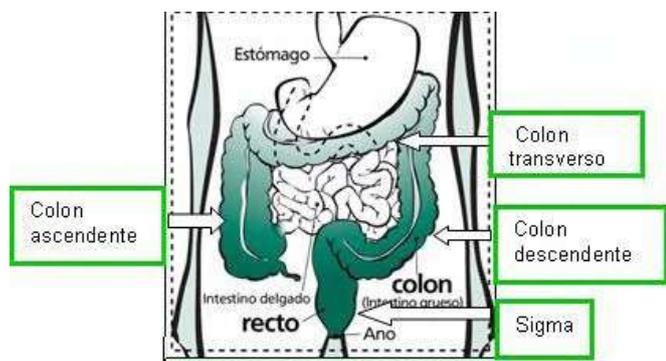


Figura 2. Representación de la anatomía del colon y recto. Fuente: [9].

huecos, con forma de tubo y una longitud de 90 a 125 cm en los adultos [8]. El colon es la región que comunica el intestino delgado con la parte más distante, el recto. A su vez, el recto finaliza externamente en el ano [9]. Desde la perspectiva **anatómica**, el colon está dividido en 4 partes: Colon derecho o ascendente, colon transverso, colon izquierdo o descendente y sigma.

A su vez, el recto se subdivide en tercio superior, tercio medio y tercio inferior (**Figura 2**).

En cuanto a sus **funciones**, el colon absorbe las sales minerales y extrae el agua de las heces, de manera que se vuelven más compactas y se evita la pérdida excesiva de líquido en la deposición. Por su parte, el recto actúa como un reservorio donde se almacenarán las heces y evita la incontinencia fecal, siendo fundamental la función que ejercen los esfínteres internos (involuntario) y externos (voluntario) del ano [9]. Existe la posibilidad de vivir sin colon y sin recto,

aunque el ritmo intestinal cambiaría y algunas características de la deposición. En estos casos, puede ser necesario llevar, de forma transitoria o permanente, una colostomía o una ileostomía (aberturas por cirugía en el vientre o pared abdominal sacando un extremo del intestino grueso o íleon por dicha abertura para que las heces se movilicen y salgan hasta una bolsa adherida al abdomen) [10].

El **cáncer colorrectal** se caracteriza por un descontrol en el crecimiento y proliferación de las células del colon y/o el recto. No obstante, para comprender la patología del CCR, es necesario conocer su **histología**, describiendo las capas de la pared del colon (**Figura 3**) [11]:

- **Mucosa:** Capa más interna, siendo la más cercana a la luz. Está compuesta a su vez por tres capas: Epitelio columnar, parte más superficial que forma criptas tubulares que discurren entre ellas paralelamente hacia la superficie; lámina propia, parte formada por tejido conectivo que contiene capilares, y folículos linfoides; y la *muscularis mucosae* (que es una fina lámina de músculo liso).
- **Submucosa:** Capa de tejido conectivo. Contiene vasos sanguíneos, linfáticos y un plexo nervioso conocido como el plexo de Meissner.
- **Muscular:** A su vez está formada por 2 capas, una interna de músculo liso en disposición circunferencial; y otra externa, con fibras musculares lisas con disposición longitudinal. Entre ambas capas musculares se encuentra el plexo nervioso mientérico de Auerbach.
- **Serosa o peritoneo visceral:** Capa más externa, contiene vasos sanguíneos y linfáticos. Esta capa no se encuentra en el final del recto.

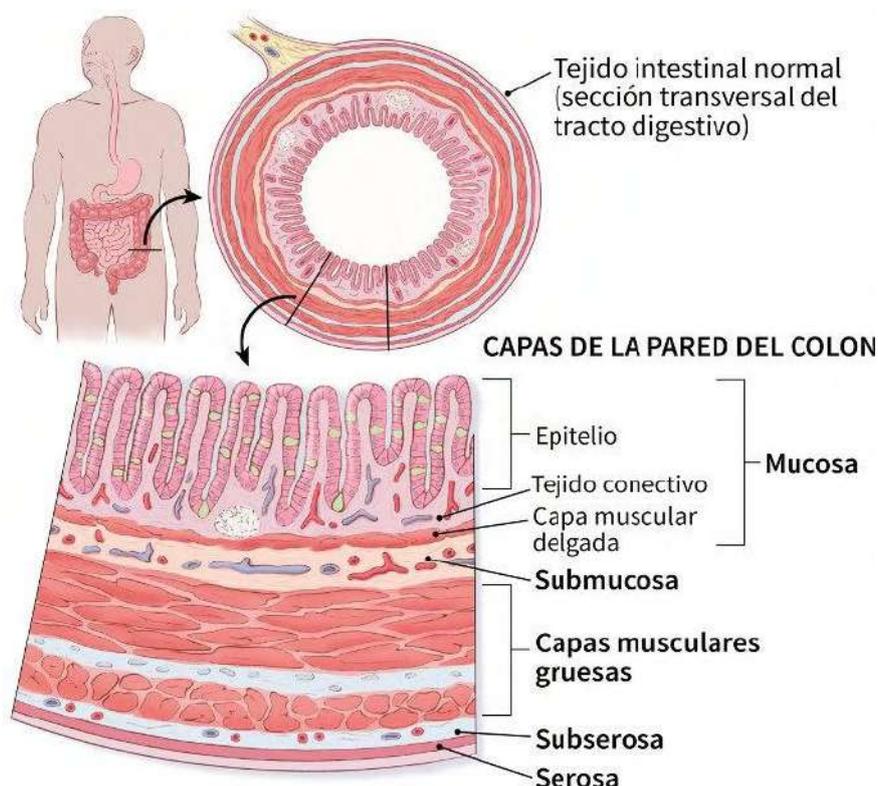


Figura 3. Tipos de cáncer que provocan mayor mortalidad en España en el 2020 (ambos sexos). Fuente: [1, 6].

La invasión por las células de estas capas da lugar a distintos **estadios tumorales**, con el consecuente impacto en el pronóstico del paciente. En este sentido, la mayoría de los cánceres de CCR se desarrollan a partir de un *pólipo*, pero la posibilidad de que un *pólipo* se “convierta” en canceroso va a depender del tipo de *pólipo*. Es decir, una persona puede tener uno o varios *pólipos* y eso no significa que sea cáncer.

Un **pólipo** se define como una tumoración o masa de células que se forma y crece en los tejidos que cubren las membranas mucosas, en nuestro caso, la *mucosa colorrectal*, sobresaliendo hacia la luz del intestino grueso. Estos *pólipos* pueden clasificarse en adenomatosos y no adenomatosos [12]:

Pólipos adenomatosos o adenomas colorrectales

Se originan en el epitelio, desarrollándose a partir de las células epiteliales de la mucosa que recubre el intestino grueso. Son células que están continuamente dividiéndose, que presentan mayor número de mutaciones y, a veces, pueden secretar moco que invade el intersticio. Por tanto, por definición, los adenomas son *pólipos* pre-neoplásicos, siendo los que mayor potencialidad maligna tienen, de manera que cuando los adenomas se vuelven cancerosos se les denominan adenocarcinomas.

En el CCR, casi todos se desarrollan a partir de adenomas (>85% de los CCR son adenocarcinomas), pero sólo una pequeña fracción de adenomas acaban desarrollando un CCR (entre un 5-10%) [7, 13]. Se ha calculado que el tiempo para que un adenoma pueda desarrollar células cancerígenas está entre 7 y 10 años.

- **Macroscópicamente** estos *pólipos* adenomatosos pueden ser de varios *tamaños*, desde pequeñas lesiones pediculadas hasta grandes *pólipos* sésiles, siendo estos últimos los que más fácilmente degeneran. Es decir, la capacidad tumoral maligna aumenta tanto con la gravedad de la displasia como con el aumento del tamaño del *pólipo*: Un *pólipo* de tamaño <1,5 cm tiene muy baja probabilidad de degeneración, pero si el tamaño es ≥ 2,5 cm ya la

probabilidad va aumentando alcanzando hasta más del 10% de riesgo [14].

- Asimismo, otro factor que condiciona el riesgo de progresión es el **número** de *pólipos*: Más elevado riesgo cuando son tres o más *pólipos*.

Pólipos hiperplásicos o inflamatorios (no adenomatosos)

En la gran mayoría de los casos no son precancerosos.

La *patogénesis* del CCR es muy compleja y diversa, en la que están involucrados múltiples factores. En primer lugar, la mucosa del colon tiene una de las mayores tasas de proliferación, lo que la hace particularmente susceptible a las mutaciones de su material genético dando lugar a señales y cascadas moleculares que favorecen su aparición.

Independientemente de la vía de aparición, los pasos en la secuencia del CCR han sido bien caracterizados, estableciéndose la **secuencia adenoma-carcinoma**. [7, 15, 16]. A partir de las células epiteliales de las criptas intestinales y mucosa intestinal normal se generan *pólipos adenomatosos* por el fallo en alguno de los pasos de proliferación celular y apoptosis. De tal manera que se cree que una vez se ha producido el primer error en una sola cripta, el componente proliferativo en vez de quedarse confinado allí en la base, se extiende por toda la cripta dando lugar a un adenoma. Estas células de la superficie se van acumulando hacia las capas profundas del epitelio intestinal, interponiéndose entre las criptas normales existentes [17, 18]. De esta manera, el CCR queda explicado por una secuencia bien establecida de malignización, empezando por el desarrollo de *pólipos* adenomatosos que progresan adenomas con displasia (de bajo y alto grado) y, que, con su evolución, pueden degenerar posteriormente en carcinomas invasivos (**Figura 4**).

La evidencia que apoya esta *teoría adenoma-carcinoma* está basada en estudios moleculares, clínicos y epide-

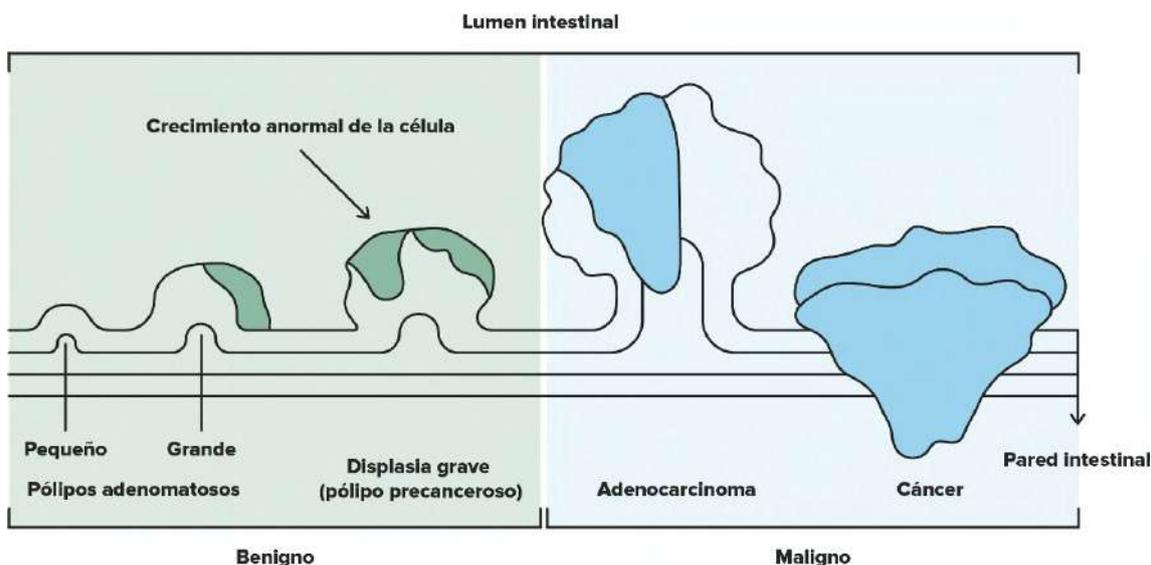


Figura 4. Secuencia del proceso de adenoma a carcinoma: Los cambios genéticos que se han ido acumulando en la mucosa colorrectal generan una hiperplasia, que poco a poco evoluciona a adenoma y, finalmente pasa a carcinoma in situ e invasor. Este modelo fue postulado por Fearon y Vogelstein por primera vez en el año 1990, [15], partiendo de esta base de que los adenomas y el CCR tienen en común algunas mutaciones. Fuente: [21].

miológicos [19, 20]. Por una parte, el punto de vista clínico-patológico se apoya en el hecho de que, en la poliposis adenomatosa familiar, enfermedad en la que los pacientes desarrollan de cientos a miles de adenomas, la probabilidad de desarrollar CCR es casi del 100%. A nivel molecular, se han observado alteraciones muy similares tanto en adenomas como en las células cancerígenas en el colon. Y, por parte de los estudios epidemiológicos realizados hasta la fecha, se ha correlacionado la incidencia de adenomas colorrectales con la incidencia de CCR.

CLASIFICACIÓN Y ESTADIAJE

Como se ha mencionado anteriormente, la patogénesis del CCR es muy compleja y diversa y está condicionada por múltiples factores, como los genéticos. Con respecto a estos, un 80-85% de los casos de CCR son **esporádicos**, estando condicionados por la exposición a los denominados factores de riesgo (véase en el punto correspondiente) sin presentar antecedentes familiares de la patología ni alteraciones genéticas conocidas. Por otra parte, el CCR **familiar** sí que implica la existencia de dos o más individuos afectados dentro de la familia. Estas formas hereditarias del CCR suponen en torno a un 5-10% de todos los casos [16].

Además de esta clasificación, existe otra estadificación del CCR en **estadios según la clínica** que es muy importante a la hora de valorar las estrategias terapéuticas, establecer los pronósticos a corto y largo plazo y estudiar los resultados de los tratamientos en función de su eficacia. Además de la estadificación clínica, que se basa en el examen físico, la sintomatología y la colonoscopia con biopsia; se han desarrollado otras **clasificaciones anatomopatológicas** propuestas para el CCR. Las más utilizadas son la clasificación original de Dukes, la modificada de Astler-Collery y la de la institución *American Joint Committee on Cancer* (AJCC).

Clasificación del Dr. Dukes (1932)

Esta primera clasificación es sencilla y sobre todo se destacó por su correlación/correspondencia con el pronóstico. Basándose en el conocimiento de que la progresión local y linfática es determinante en el pronóstico del paciente, define 3 estadios, según el nivel de invasión por el tumor de la pared: [20, 22]:

- **Estadio A:** El tumor está limitado a la mucosa de la pared intestinal, no alcanzando la submucosa.
- **Estadio B:** El tumor ya es capaz de sobrepasar la submucosa.
- **Estadio C:** El tumor afecta a los ganglios regionales e invade los ganglios linfáticos.

Posteriormente, se añadió el *estadio "D"* para los tumores con metástasis.

A pesar de la utilidad de la Clasificación de Dukes, esta también tiene alguna limitación. Por ejemplo, en los estadios más iniciales que están más limitada la submucosa, no es posible su identificación muy específica con estos criterios. De la misma forma, en esta clasificación de Dukes no se subdivide el estadio C en otros subgrupos [23].

Clasificación de Astler y Coller (1954)

Se trata de una modificación posterior de la clasificación de Dukes, pero en esta sí se diferencia los estadios B1-B2, C1-C2, según el grado de afectación del espesor de la pared del colon [24].

Clasificación de la AJCC, 8ª edición (diciembre 2017/enero 2018)

Se trata de la clasificación más utilizada actualmente y utiliza a su vez la clasificación conocida como TNM (del inglés: *Tumor, Node, Metastasis*) [25]. Asimismo, está aprobada por la *Unión Internacional contra el Cáncer* (UICC).

Este sistema **AJCC/TNM** describe la extensión del tumor primario (T), la ausencia o presencia de afectación de los ganglios (nódulos) linfáticos adyacentes (N), y la ausencia o presencia de metástasis a distancia (M) (**Tabla 2**). Los números y letras después de la T, N y M nos dan más detalles de tal forma que números más altos se relacionan con un avance mayor del cáncer.

Mencionar que a nivel **pre-operatorio del CCR**, esta clasificación TNM es más compleja para que sea utilizada, por la dificultad para evaluar tanto la afectación ganglionar como la presencia de metástasis, ya que pueden existir sin ser tan apreciables en el examen clínico. Por ello, la estadificación **POST-quirúrgica** pTNM resulta más útil.

Tabla 2. Clasificación del estadio T, del N, del M, del CCR según la 8ª y última edición de la AJCC. Elaboración propia a partir de [25, 26].

TUMOR PRIMARIO	
Tx	El tumor primario no se puede evaluar.
T0	No hay evidencia de existencia del tumor primario.
Tis	Carcinoma in situ: Incluye al cáncer de células que están en el mismo sitio, sin estar afectada la membrana basal. También es posible que haya invasión de la lámina propia, pero sin extensión a través de la capa muscular de la mucosa.
T1-T4	Se enumeran según el tamaño y/o la extensión local del tumor primario.
GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES	
Nx	Los ganglios linfáticos regionales no se pueden evaluar.
N0	Sin metástasis en los ganglios linfáticos regionales.
N1-N3	Sí hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales. Se enumeran según el número de ganglios con metástasis.
METÁSTASIS A DISTANCIA	
M0	Sin metástasis.
M1	Con metástasis.

Tabla 3. Equivalencias entre clasificación de Dukes, la de Astler-Coller modificada y la AJCC/TNM. Elaboración propia a partir de [2, 26, 29].

Etapa AJCC	Agrupamiento	Descripción de la etapa	Dukes	Astler-Coller
0	Tis N0 M0	El CCR está en su estadio más temprano. Esta etapa también se denomina carcinoma in situ o intramucoso (Tis). No ha crecido más de la mucosa.	-	-
I	T1 o T2 N0 M0	El CCR ha crecido a través de la capamuscular de la mucosa hasta la submucosa (T1). También existe la posibilidad de que haya crecido hasta la muscular propia (T2). No se ha extendido a los ganglios linfáticos adyacentes (N0), ni hay metástasis (M0).	T1 = A T2 = B1	A
II A	T3 N0 M0	El CCR se ha extendido hacia el exterior del colon/recto, pero no ha atravesado las capas más externas (T3).	B2	B
II B	T4a N0 M0	El CCR ha crecido a través de la pared del colon o del recto, pero no hacia otros tejidos u órganos adyacentes (T4a).	B3	
II C	T4b N0 M0	El CCR ha crecido a través de la pared del colon o del recto y también crece hacia otros tejidos u órganos adyacentes (T4b).		
III A	T1 o T2 N1 M0	El CCR se ha propagado a entre 1 y 3 ganglios linfáticos adyacentes (N1).	C1	C
	T1 N2a M0	N2a quiere decir que se han afectado de 4 a 6 ganglios linfáticos cercanos.		
II B	T3 o T4a N1 M0		T3 = C2 T4 = C3	
	T2 o T3 N2a M0		C1/C2/C3	
	T1 o T2 N2b M0			
	T4a N2a M0			
III C	T3 o T4a N2b M0	N2b quiere decir que el CCR se ha propagado a 7 o más ganglios linfáticos adyacentes. Asimismo, no hay metástasis a sitios distantes (M0).		
	T4b N1 o N2 M0	El CCR ha crecido a través de la pared del colon o del recto y crece hacia otros tejidos u órganos adyacentes (T4b).		
IV A	Cualquier T Cualquier NM1a	El CCR se ha propagado a un órgano distante (generalmente hígado o pulmón) o a ganglios linfáticos distantes, pero no se propaga a partes distantes del peritoneo (M1a).	D	-
IV B	Cualquier T, Cualquier N, M1b			
IV C	Cualquier T Cualquier N M1c	El CCR se ha propagado a partes distantes del peritoneo y puede o no haberse propagado a órganos o a ganglios linfáticos distantes (M1c).	D	-

Este sistema concluye con la "etapa/estadio" final en el que está el tumor, estableciéndose desde el "I" hasta el "IV", en función de la **combinación** de las categorías T, N y M del paciente. Destacar que el estadio se correlaciona de forma muy elevada con el pronóstico del CCR [27, 28]. Porello, la clasificación TNM es revisada cada pocos años, con el objetivo de actualizarse y asegurar que las nuevas evidencias científicas se incorporen además de permitir su aplicación de forma estandarizada [26]. Adicionalmente, debido a la finalidad clínica de estos sistemas de estadificación, estos estadios TNM también se **correlacionan** con la clasificación de Dukes y la modificada (Tabla 3).

Destacar la importancia del **estadio anatomopatológico** del CCR ya que, como veremos más adelante de nuevo, es uno de los factores **pronóstico** más importante y uno de los pilares en el que se basa la decisión de tratamiento adyuvante tras la cirugía [30].

EPIDEMIOLOGÍA

El CCR es una entidad de mucha importancia, constituyendo un problema de salud pública de primer orden, sobre todo en los países más desarrollados, tanto por su elevada incidencia como por su alta mortalidad.

A nivel **mundial**, el CCR es el segundo cáncer que causa el mayor número de fallecimientos (9,4% del total de muertes por cáncer), después del cáncer de pulmón [1]. Se estima que aproximadamente cada año en Europa se detectan 345.346 nuevos casos de CCR [31]. En **España**, el CCR ocupa también la segunda posición en cuanto a mortalidad se refiere (estimación del año 2020 con 16.470 fallecimientos considerando ambos sexos), y actualmente es el tipo de cáncer más frecuente teniendo en cuenta ambos sexos en conjunto.

El proyecto **GLOBOCAN** de la *Organización Mundial de la Salud* (OMS) tiene el objetivo de dar estimaciones e ir las actualizando sobre las tasas de incidencia, mortalidad y prevalencia de los principales tipos de cáncer, abarcando hasta 184 países. Estas estimaciones se basan en los datos más recientes disponibles en la *Agencia Internacional para la Investigación sobre el Cáncer* (IARC) [6, 32]. De esta manera, según la

última actualización del año 2020, GLOBOCAN emitió que el CCR es el tercer cáncer más **frecuente** en hombres y el segundo en mujeres en todo el **mundo**.

En cuanto a las **tasas de incidencias**, existen diferencias geográficas [33]: En los países menos desarrollados, África y Asia meridional, se encuentran las tasas más bajas, aunque mencionar que dichas estadísticas no son informadas en su totalidad por lo que puede que dichos ratios no tengan toda la especificidad y fiabilidad disponibles (**Figura 5**). En *Estados Unidos* (EEUU) la incidencia del CCR en adultos de más de 50 años ha disminuido aproximadamente un 2% en los últimos 15 años, debido al comienzo de programas de prevención.

Por el contrario, estas **tasas de incidencia se han elevado muy rápido en muchos países occidentales**, entre ellos España [34]. Este aumento, además de poderse explicar por una mayor cobertura diagnóstica, también se debe en parte a los cambios en los estilos de vida y dietas [32]. En nuestro caso, a pesar de que la alimentación mediterránea actúa como un factor protector, la reciente tendencia a adoptar malas dietas con mucha grasa y poca fibra (veremos posteriormente que estos dos hechos son considerados factores de riesgo) hace que se vea una tendencia mayor de esta neoplasia de CCR [6]. En este sentido, el progresivo envejecimiento de la población también influye al ir aumentando la esperanza de vida [35].

No obstante, aunque la incidencia haya aumentado en los últimos años, se observa una disminución de la **mortalidad por CCR**, en ambos sexos. Esta tendencia ha sido documentada en España a partir del año 1995 y estaría reflejando una mejoría en las estrategias diagnósticas y las opciones terapéuticas del CCR. En este sentido, un ejemplo de estrategia de diagnóstico precoz es la **implementación de los programas de cribado poblacional para intentar lograr una detección más temprana**, como veremos más adelante [34, 36-38].

En términos generales, el CCR predomina en la población más anciana, con una edad media de presentación de 65-70 años y la mayoría tienen más de 50 años cuando se les

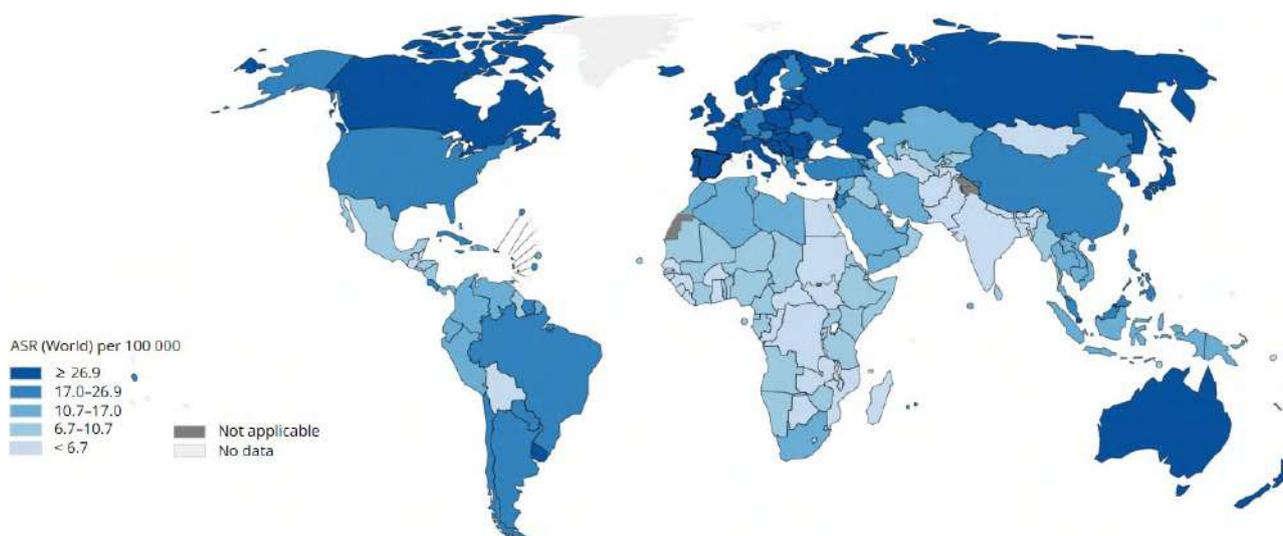


Figura 5. Número estimado de muertes por CCR en 2020 a nivel mundial (ambos sexos, todas las edades). Fuente: [33].

diagnostica [6]. No obstante, el CCR también puede darse en personas de edad más joven y hay que estar alerta ante la presentación clínica más habitual.

SÍNTOMAS

El CCR es un cáncer que crece relativamente lento, poco a poco, hasta que aparecen ya los síntomas es en estadios más avanzados, de manera que se dificulta un diagnóstico precoz [39]. En los **estadios iniciales**, el CCR **generalmente no suele dar síntomas**, aunque hay una serie de manifestaciones que pueden alertar sobre una posible incidencia (**Figura 6**). Entre estos síntomas y signos más frecuentes se encuentran los siguientes [1, 21, 39, 40]:

- **Sangre y/o moco en las heces:** Uno de los episodios clínicos más frecuentes son las hemorragias digestivas bajas, en forma de rectorragia (pérdida de sangre roja o fresca a través del recto, bien sola o asociada a las heces) o hematoquecia (pérdida de sangre roja o de color vinoso por el recto, generalmente no acompañada de heces). Generalmente es un sangrado lento y crónico que no suele tener repercusión a nivel hemodinámico.
- **Cambios en el tránsito intestinal:** Con estreñimiento o diarrea, generalmente dura más de 6 semanas de evolución, que puede presentarse de manera constante o intermitente. Esto sobre todo se aprecia más en los cánceres del colon del lado izquierdo.
- **Anemia ferropénica:** Patología en la cual una persona no tiene suficiente concentración sanguínea de hierro, de manera que el organismo no puede producir una concentración suficiente de hemoglobina. Recordar que la hemoglobina es la molécula presente en los eritrocitos mediante la cual se transporta el oxígeno. Como consecuencia, el paciente puede presentar debilidad, cansancio o astenia. También puede haber una disminución de peso. Más frecuente en el CCR derecho.
- **Dolor abdominal:** El dolor puede ser inespecífico, de localización difusa o ya estando más localizado en una determinada zona. También se puede acompañar de síndrome constitucional (astenia, anorexia y pérdida significativa de

peso) o cambio del hábito intestinal. Más en CCR más avanzados.

- Cuando el CCR se localiza más específicamente en el recto puede tener el «síndrome rectal». Este síndrome se caracteriza por tenesmo (sensación de defecar, aunque el intestino está vacío), urgencia a la hora de la defecación, sangrado en el recto y moco con las deposiciones.

La edad a la que habitualmente aparece es entre los 60 y 80 años y, en las formas hereditarias, suele producirse antes de los 50 años [7]. Sin embargo, el **valor predictivo positivo** (VPP) de los síntomas de sospecha de CCR puede variar según la edad. Por ejemplo, en el grupo de pacientes entre 40-59 años, el VPP de la rectorragia es menor si se compara con el grupo de 70-79 años: Del 2% frente al 21%, respectivamente (2). Por lo tanto, este nivel bajo del VPP de los síntomas produce a veces dificultades para su valoración clínica. [28, 31].

Asimismo, se ha descrito que algunas de las manifestaciones clínicas dependen de la localización y extensión tumorales [7, 41]:

- **CCR derecho:** Destaca el dolor entre la ingle y el pecho (descrito muchas veces como dolor abdominal agudo), la anemia y ocasionalmente la palpación de una masa abdominal.
- **CCR izquierdo:** Dado que esta parte izquierda es más estrecha, el crecimiento del CCR ocluiría la luz intestinal provocando un cuadro característico de obstrucción intestinal con dolor cólico, distensión del abdomen y vómitos. Asimismo, es probable que estos pacientes refieran más alteración del hábito intestinal y rectorragia.
- **Cáncer de recto-sigma:** Como las heces van haciéndose más consistentes y se concentran más a medida que atraviesan el colon, primero pasando por la zona del transversal y luego por el colon descendente, los tumores localizados en esta zona de recto-sigma impiden el paso de las heces al exterior. Esto ocasiona una obstrucción del íleon e incluso el paciente puede llegar a tener una perforación intestinal. En esta localización es



Figura 6. Principales síntomas del CCR. Elaboración propia.



Figura 7. Factores implicados en los cambios en el epitelio colónico. *Elaboración propia.*

frecuente la aparición de sangre en las heces y tenesmos rectales. El paciente puede llegar a tener hematuria, porque se pueden ver invadidas ciertas estructuras vecinas (aunque no se suele encontrar anemia).

FACTORES DE RIESGO

El desarrollo del CCR es complejo. No obstante, para su estudio y simplificación se representa de manera esquemática, como en la siguiente **figura 7**, pudiendo observarse que existen 2 factores determinantes: 1) Ambientales, y 2) Genéticos del propio huésped; incidiendo ambos sobre el epitelio del intestino grueso hasta que se forme el CCR.

A continuación, se van a desarrollar los **principales factores** que se han asociado al desarrollo del CCR, agrupándolos en función de si pueden ser modificados o no, y si son considerados de riesgo o beneficiosos frente a este cáncer.

Factores de riesgo NO modificables

a. Edad

La edad es el **principal** factor de riesgo del CCR, ya que, en más del 90% de los casos, éste se presenta a partir de los 50 años; con un aumento de su incidencia en el intervalo de 65-75 años [42]. La edad aumenta la probabilidad de tener CCR de manera progresiva ya que favorece que con el tiempo se acumulen errores en la replicación y que estés expuesto a más factores ambientales de riesgo [43].

b. Factores genéticos

El CCR tiene una elevada proporción de casos **familiares**. Ya se ha descrito anteriormente que la mayoría de los CCR están clasificados dentro de los tumores de tipo esporádico, de tal manera que no poseen una carga genética heredada. Sin embargo, algunos estudios han descrito que hasta el 20-30% de los CCR tienen un componente familiar. Esto quiere decir que son tumores en los que hay agregación familiar (varios familiares lo han padecido) pero que no se conoce con exactitud la mutación concreta ni el modelo de herencia genética.

Asimismo, un 5% de los CCR sí están asociados a mutaciones conocidas, a nivel germinal, siendo los CCR hereditarios [44, 45].

Esta **agregación familiar** del CCR podría explicarse por un lado a compartir hábitos y el entorno, pero se considera que la explicación principal es que estos individuos comparten mutaciones/variantes genéticas que les dan una mayor susceptibilidad a desarrollar CCR [46]. La edad de presentación es más temprana, comparada con las formas esporádicas, además de mostrar una mayor susceptibilidad a desarrollar múltiples tumores.

Esta susceptibilidad genética heredada, asimismo, se puede clasificar en función de si está ligada a **síndromes de poliposis** (Poliposis Adenomatosa Familiar, Poliposis Familiar Juvenil, síndrome de Gardner) y le llamaremos *Cáncer Colorrectal Hereditario Asociado a la Poliposis* (en torno al 1% de casos) [47, 48]. No obstante, el CCR también puede ocurrir **en ausencia** de estos síndromes de poliposis y entonces se denominaría *Cáncer Colorrectal Hereditario No Asociado a la Poliposis* (en torno al 4% de los casos).

- *CCR hereditario no polipósico o Síndrome de Lynch* (OMIM #120435): Es el CCR hereditario más **frecuente**. Se origina por mutaciones en la línea germinal en unos genes denominados reparadores del ADN, que se inactivan dando inestabilidad genómica. Se hereda de forma autosómico dominante. Los CCR en estas familias aparecen a edad más temprana (media de 45-48 años) y suelen localizarse en la zona derecha del colon, todo ello en ausencia de pólipos [49]. Mencionar que, aunque el CCR es el cáncer más asociado al SL, las personas con este síndrome tienen también incrementado el riesgo de tener otros tumores fuera del colon, como de endometrio, de páncreas, de próstata, de mama e incluso del Sistema Nervioso Central [50, 51]. A nivel de biología molecular, el SL está causado por variantes a nivel germinal que provocan la aparición de tumores con defectos en la reparación del ADN cuando este se replica. Algunos de estos genes son MLH1 (MIM: 120436), MSH2 (MIM: 609309), MSH6 (MIM: 600678) y PMS2 (MIM: 600259), entre otros [52].

- *Poliposis adenomatosa familiar (PAF)* (OMIM #175100): Representa el 1% de los CCR, siendo la segunda forma de CCR hereditario más común. Se hereda de forma autosómica dominante, con penetrancia del 100%. El gen afectado es el APC, afectando a una vía de señalización supresora de tumores. Se caracteriza por la aparición de cientos a miles de pólipos adenomatosos por todo el colon que, sin tratamiento quirúrgico, progresarán y

se desarrollará CCR y de manera mucho más temprana en edad (media de 40-43 años y fallecimiento 42-46 años). Los pacientes con PAF también poseen un mayor riesgo de desarrollar otro tipo de neoplasias como cáncer duodenal, gástrico, tiroideo y biliar [53].

- *Síndromes de poliposis hamartomatosa*: incluyen varios síndromes. Los más frecuentes son el Síndrome de Peutz-Jeghers (gen afectado LKB1) y el Síndrome de poliposis juvenil (genes afectados PTEN, SMAD4) [55]. El primero se caracteriza por pólipos en el colon y en el intestino delgado que sangran, y también presentan lesiones con pigmentación en la mucosa de la boca y en los dedos. Por su parte, el síndrome de poliposis juvenil también presenta pólipos, pero no manifestaciones extra-intestinales.

Historia familiar de adenomas o CCR. La presencia de adenomas previos sí se relaciona a tener mayor riesgo de desarrollar nuevos adenomas, pero recordemos que no todos los adenomas van a malignizar. Asimismo, el antecedente de afectación de un pariente de primer grado de CCR duplica el riesgo de padecer CCR [56]. Por ello, los antecedentes familiares directos son uno de los puntos con mayor peso en la historia del paciente.

Antecedentes personales de otros cánceres [57, 58]: Lógicamente, si el paciente ha sufrido otros tipos de cánceres (útero, mama, ovarios) es considerado que actúan como factores predisponentes. Una posible explicación científica es considerar que todos estos tipos de cánceres tienen factores de riesgo comunes como son la dieta y/o los factores hormonales.

El diagnóstico de CCR requiere un alto nivel de sospecha por parte del profesional sanitario y supone unas importantes consecuencias, no solo para el propio paciente sino también para los familiares, pues pueden ser portadores de esta misma patología.

Posteriormente se describirá cómo a los sujetos afectados por estas formas hereditarias se recomienda realizar consejo genético.

c. Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

Se ha descrito que la enfermedad inflamatoria intestinal aumenta la probabilidad de padecer CCR, siendo este riesgo proporcional a la gravedad de la clínica y al tiempo transcurrido desde el diagnóstico inicial [59].

La EII engloba a la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. La incidencia y las características del CCR son similares en ambas enfermedades. El riesgo es más alto para los casos de más de diez años de evolución y, sobre todo, cuando se trata de una afectación extensa (pancolitis).

Factores de riesgo modificables: AMBIENTALES (no genéticos)

Las diferencias en la incidencia de CCR que hay entre zonas geográficas evidencia la participación de los hábitos y estilos de vida en la secuencia del desarrollo del CCR [60,61]. En este sentido, destacar que los factores de riesgo que más se han descrito han sido los dietéticos, ya que el colon y el rec-

to son órganos muy expuestos a las sustancias ingeridas y producidas en la digestión.

a. Consumo de grasa

El consumo de grasas en la dieta se ha relacionado, de manera lineal, con un aumento de la presencia del CCR. Asimismo, existe una correlación entre la cantidad consumida de grasa y la mortalidad por CCR [28].

No obstante, el riesgo de aparición del CCR no depende únicamente del total consumido de grasas sino también del **tipo** de grasa, pues se ha demostrado que las grasas de los pescados (que tienen alta proporción de ácidos grasos poliinsaturados n-3 (omega-3) y el aceite de oliva pueden disminuir la incidencia de esta neoplasia.

En cuanto a los mecanismos moleculares para explicar la acción de las grasas en la carcinogénesis existen modelos que van desde la acción de los esteroides biliares favoreciendo una hiper-proliferación del epitelio del colon, hasta cambios de la propia flora intestinal que favorezcan el desarrollo del tumor. Asimismo, cuando se oxidan las grasas se forman radicales oxigenados y productos peroxidados que favorecen la procarcinogénesis.

b. Carne roja/proteínas

El contenido proteico también se ha relacionado con un incremento del riesgo al CCR. Esta capacidad de mutagenicidad procede de las fuentes de proteínas de la dieta que hayan sido "muy" cocinadas. No obstante, el pescado suele tener menor concentración proteica que la carne roja. [62, 63]. De esta manera, la presencia de compuestos añadidos durante los procesos de conservación o que, durante la **cocción** de los productos **proteicos** animales, se producen una serie de mutágenos, entre los que se encuentran:

- *Aminas heterocíclicas (AHC)*: Son sustancias químicas que se producen cuando se cocina la carne (músculo) a elevadas temperaturas o por durante tiempo prolongado [64]. No obstante, estas AHC tienen luego que ser activadas por la acción de enzimas de las bacterias de la mucosa intestinal transformándose en compuestos reactivos ya capaces de dañar el ADN [65].
- *Hierro hemo*: El hierro hemo se encuentra en las carnes rojas y los pescados, aumentando su concentración a medida que envejece el animal [64]. El potencial cancerígeno del hierro es porque es capaz de formar radicales hidroxilos (OH⁻). Estos radicales OH⁻ son capaces de inhibir la actividad de células de nuestro sistema inmunitario y favorecer la proliferación de las células tumorales. Por tanto, luego este hierro libre aumenta el estrés oxidativo, por medio de la producción de las denominadas *Especies Reactivas de Oxígeno* (ROS), y favorece las reacciones de peroxidación de lípidos. Todo esto deriva en favorecer daños y mutaciones al ADN [66, 67].
- *Compuestos N-nitrosos*: Los nitratos y nitritos son empleados en la industria de la alimentación como aditivos para "curar" las carnes rojas procesadas, como el jamón o las salchichas. Por un lado, estos compuestos retrasan la proliferación de las bacterias y preservan la apariencia

físicamente y el sabor de los alimentos. Sin embargo, estos productos también pueden generar N-nitrosaminas. Estas N-nitrosaminas han sido ampliamente relacionadas con un aumento del riesgo de cáncer en general, pero de manera más particular con el CCR [65].

c. Ácidos biliares

Para explicar la asociación entre el CCR y las comidas con abundantes grasas se propuso un primer mecanismo y todavía sigue vigente. Este se fundamenta en su eje central en el metabolismo de los ácidos biliares. Este punto ha sido recientemente más estudiado y se basa en que el aumento en la ingesta de grasas provoca una elevación de la posterior producción de ácidos biliares por la actuación de las propias bacterias intestinales. Esto resulta en un aumento de la concentración de sus formas conjugadas en el colon. Dichas formas, se desconjugan y deshidroxilan, de manera que los ácidos biliares primarios se convierten en las formas secundarias (ácido desoxicólico y ácido litocólico), las cuales actúan sobre las células colorrectales induciendo su proliferación descontrolada [68].

d. Hierro

De todo el hierro ingerido, generalmente absorbemos menos del 10%, permaneciendo el resto del hierro de la dieta en la luz del colon durante un largo periodo de tiempo. De esta forma, la concentración del hierro en el medio del colon es muy superior a los de otra parte del organismo. El hierro, en su forma de catión ferroso (Fe²⁺) contribuye a la formación de los radicales OH⁻ y otros oxidantes perjudiciales para nuestra salud [66, 69].

e. Obesidad y calorías

En la obesidad, entendida como una enfermedad de gran complejidad, se almacena un exceso de lípidos en todo el cuerpo o más en sitios específicos (local). Esto aumenta el riesgo de padecer enfermedades crónicas no transmisibles, como la *diabetes mellitus* tipo 2, hipertensión arterial y cáncer, entre otras [70]. Tener un *Índice de Masa Corporal* (IMC) >30 es un claro factor de riesgo de padecer no solo CCR sino también de adenomas de colon (recordemos que sería el estadio premaligno) [72].

f. Tabaco

El tabaco contiene muchos radicales libres y más de 60 sustancias carcinógenas que afectarían a la mucosa del colon [73]. Esta asociación entre tabaquismo y CCR, en general, depende del número de cigarrillos consumidos cada día, del tiempo de exposición y, lógicamente, de la edad a la que se empezó a fumar. El riesgo relativo es mayor en el cáncer de recto [74].

g. Alcohol

Generalmente se ha establecido que un consumo de alcohol de, al menos, 30 g/día aumentaría el riesgo de desarrollar CCR. Se han descrito varios factores a nivel más general, como la inmunosupresión, la alteración de la capacidad de

las enzimas del hígado como principal órgano detoxificador; a factores más locales a nivel del medio del colon, como la estimulación de la proliferación de la mucosa, la activación de agentes procarcinógenos intestinales, etc. [70, 75, 76].

h. Radiación

Se han descrito casos de pacientes que han recibido radiación sobre todo en la zona de la pelvis y hay tenido un alto riesgo de padecer cáncer recto-sigmoideo [77].

Factores PROTECTORES ambientales:

a. Fibra

La hipótesis de que la fibra actúa como protectora frente al CCR fue propuesta inicialmente por Burkitt y Trowell [71], al observar que personas de origen africano que consumían una dieta con mucha más proporción de fibra tenían una incidencia mucho menor de CCR, en comparación con población europea que consumían una dieta con muchas menos fibras.

Desde entonces se han publicado muchos artículos científicos con este concepto, si bien no todos han podido demostrar esta relación. En esta línea, un aspecto que dificulta la validez de estos estudios es que la fibra no es una entidad química específica, sino que está formada por varios componentes que tienen en común su origen vegetal y que son resistentes a la acción de las enzimas digestivas del hombre, pero tienen diferentes características físico-químicas [78].

Algunas de las explicaciones que se han atribuido a este papel protector de la fibra han sido: 1) Disminución del tiempo de tránsito a lo largo del colon disminuyendo la exposición de la mucosa a los mutágenos, 2) la fibra es capaz de fijar y diluir los carcinógenos, neutralizando sus efectos, 3) cambios de la microbiota, la flora y las bacterias de la microbiota del colon, lo cual produciría a su vez alteraciones en el metabolismo de los ácidos biliares, y 4) acidificación del pH del colon reduciendo la capacidad dañina de los ácidos grasos libres y los ácidos biliares.

b. Frutas y verduras

Desde hace varias décadas se ha asociado la ingesta de vegetales y frutas con un efecto protector, sobre todo los vegetales verdes y si se consumen crudos. Parte se ha asociado al contenido de vitaminas antioxidantes (A, E y C) que, como se explica a continuación, actúan como protectoras frente al CCR. Por otro lado, también se ha descrito una relación inversa entre la presencia de carotenoides de frutas y verduras y el CCR [79].

c. Calcio y vitamina D

El calcio ha sido identificado como un inhibidor de la acción promotora de las grasas ya que el calcio puede unirse a las sales biliares del intestino de manera que bloquea su acción citotóxica al convertirlos en sustancias insolubles. Numerosos estudios soportan dicha teoría, pero se nece-

sitan estudios más concluyentes ya que algunos resultados discordantes se han publicado [80]. De la mano del calcio, se encuentra la vitamina D, por lo que los efectos beneficiosos siempre han sido valorados en conjunto.

d. Vitaminas antioxidantes

Las sustancias oxidantes tienen una alta acción perjudicial debido a los radicales libres que se producen tras las reacciones oxidativas, afectando al material genético como los ácidos nucleicos y proteínas y membranas celulares. Por ende, las vitaminas que tienen una acción antioxidante han sido propuestas como protectoras frente a la aparición del CCR [81]:

- **Vitamina A:** Su principal característica es su actividad retinol, la cual es beneficiosa. El precursor de la provitamina A es el carotenoide. Las fuentes principales de carotenoides son las hortalizas y las frutas. Estas aportan, aproximadamente el 25% de la vitamina A presente en la dieta. Hay algunos estudios que indican el uso de ciertos retinoides en la prevención e incluso en el tratamiento de algunos cánceres; pero, en el CCR hacen falta más evidencias.
- **Vitamina C:** Es una vitamina hidrosoluble, lo cual quiere decir que se disuelve en agua. Asimismo, entre sus propiedades beneficiosas y protectoras frente al CCR está la de estimular el sistema inmunitario y actuar como antioxidante, especialmente en la zona rectal [82].
- **Vitamina E:** Es una vitamina liposoluble porque se disuelve en grasas y aceites, propiedad que se ha especulado que ayuda en su acción antitumoral [70].

d. Selenio

El selenio es un oligoelemento esencial que forma parte de uno de nuestros sistemas enzimáticos denominado de la *glutathionperoxidasa*. También interviene en la síntesis de prostaglandinas y anticuerpos. Existen estudios epidemiológicos que sugieren una relación entre un bajo consumo de selenio y la aparición de tumores, entre ellos el CCR. También el selenio ha demostrado ser tóxico para las células que están en una constante y rápida división durante el proceso carcinogénico [83, 84].

f. Ácido fólico y metionina

Un consumo bajo de estas 2 sustancias se ha relacionado con un incremento del riesgo de adenoma y de cáncer colorrectal [34]. También se ha encontrado que en pacientes con EII a los que se les ha dado dosis adicionales de folato, ha disminuido la incidencia del CCR [85].

g. Anticonceptivos orales (ACO) y hormonas reproductivas [86, 87]

Algunos estudios indican que el uso de ACO y los niveles hormonales durante la época reproductiva de la mujer son factores protectores respecto al CCR.

- Los estudios han demostrado que las mujeres posmenopáusicas que reciben terapia de reemplazo hormonal tienen un riesgo reducido de desarrollar CCR, y este efec-

to se puede mantener hasta 10 años después de que se haya suspendido la terapia [87].

- Por su parte, el uso de ACO también se ha propuesto que disminuye el riesgo de CCR si se asocia a una menarquia más tardía.

h. Ácido acetilsalicílico (AAS) y Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs)

El uso del AAS o los AINE en la prevención primaria del CCR se ha estudiado ampliamente y se ha encontrado una reducción en la recurrencia del adenoma a los 3 años de seguimiento. Esto se asocia sobre todo a efectos secundarios tanto a nivel cardiovascular como gastrointestinal y renal, por lo que hay que tomar con cautela estos datos [88].

Este mecanismo protector se basa en su acción inhibitoria de la formación de las prostaglandinas-E2: Los AINE pueden actuar de inhibiendo la enzima COX-2 de manera selectiva, o no selectivamente inhibiendo ambas enzimas COX-1 y COX-2. De esta manera se interrumpe la formación de tromboxano, prostaciclina y prostaglandinas a partir del ácido araquidónico, los cuales actuarían sobre las células de cáncer de colon potenciando su crecimiento [89].

i. Actividad física

El factor actividad física se ha inferido en un intento de separarlo del peso corporal a pesar de la aparente relación. Los que tenían más hábitos de ejercicio (más actividad física) tenían menor riesgo de desarrollar CCR en comparación con los sedentarios. En este sentido, el hábito no tiene que ser reciente, pues su influencia podría no tener tanta relevancia; es decir, tiene que hacer ejercicio físico de manera regular. El mecanismo de actuación puede ser múltiple, desde el aumento del peristaltismo, favorecer la secreción de hormonas protectoras e incluso un impacto positivo sobre el sistema inmunitario [90].

j. Consumo de café

El café aumenta la motilidad del intestino por lo que se favorece que los mutágenos estén menos tiempo en contacto con la mucosa del colon. Asimismo, el café tiene compuestos de fenol y cafeína que reducen los niveles de excreción de ácidos biliares y esteroides, que recordemos que eran perjudiciales para nuestra salud. Así se favorece la reducción del riesgo de CCR [91, 92].

PREVENCIÓN

Actualmente, la importancia del diagnóstico precoz de los tumores colorrectales en la etapa preclínica ya no se discute debido a las mejores tasas de supervivencia. De hecho, la evidencia de que los adenomas son lesiones precancerosas proviene del hecho de que la detección y extirpación de estos pólipos (que son más fáciles de tratar con polipsectomía endoscópica) reduce la incidencia de CCR.

Por lo tanto, uno de los objetivos de las pruebas de detección es **detectar y extirpar** pólipos adenomatosos, especialmente adenomas grandes o adenomas con displasia

grande (aquellas referenciadas como lesiones >10 mm, con componente vellosa o con displasia de alto grado) para disminuir la incidencia del CCR y obtener diagnósticos en estadios más precoces [93].

Otras de las características del CCR que lo hacen aún más **susceptible de prevención, tanto primaria como secundaria**, son: 1-La etiología asociada a hábitos dietéticos fácilmente modificables, 2-la biología del CCR y su evolución a largo plazo permiten una detección precoz, 3-el tratamiento precoz del CCR corresponde a una mejor supervivencia y 4-la alta incidencia de la neoplasia colorrectal, junto con su elevado costo social, justifica el uso de los medios posibles para conseguir disminuir sus efectos [94].

Por ello, dos líneas de prevención están disponibles en el CCR:

Prevención primaria

Intenta conseguir la disminución de la incidencia de la neoplasia colorrectal a través de la identificación y reducción de factores patogénicos para alterar sus efectos en el tumor.

Para ello, se debe evitar y/o disminuir los factores etiológicos y de riesgo anteriormente explicados y aumentar los factores propuestos como protectores. Por ejemplo, a nivel dietético: Disminuir el consumo de grasas saturadas e insaturadas; aumentar o incluir la fruta, las verduras y los granos integrales en la dieta diaria; minimizar al máximo la ingesta de alimentos salados, ahumados y en conserva; evitar carcinógenos como conservantes en la dieta; favorecer el consumo de alimentos frescos; consumo moderado del alcohol; entre otros [95].

En este sentido, la Comunidad Europea, a través de su Plan Europeo contra el Cáncer, ha elaborado un código comúnmente conocido como los "Diez Mandamientos" y recomienda en su apartado de alimentación: Disminuir las grasas, incrementar las fibras, las frutas y vegetales [96]. Sin embargo, estas recomendaciones son de tipo general contra el cáncer y también muy generales en los grupos de alimentos, lo que puede dificultar la interpretación para la población general. En este apartado también se incluiría el resto de factores de estilo de vida y el aumento del ejercicio físico.

Como conclusión, se estima que alrededor de un 60-70% de los casos de CCR podrían evitarse con modificaciones de dieta y del estilo de vida, ya que, aunque es una enfermedad compleja, es prevenible en una gran parte.

Prevención secundaria

Su objetivo es identificar lesiones neoplásicas o etapas tempranas de CCR en un intento de curarlas lo antes posible (diagnóstico temprano) [97].

En primer lugar, hay que tener en cuenta que el programa de cribado no sólo consiste en la realización de pruebas, sino que es un complejo de actividades coordinadas de carácter **multidisciplinar** y debe ser continuo en el tiempo. Sus objetivos son comunes, basados en criterios y estándares **de calidad** que permiten garantizar los beneficios y reducir los riesgos. Por ello, primero informa a la población del cribado

patológico y finaliza con el seguimiento y tratamiento de todos los casos positivos encontrados en el cribado [98].

Además, un programa de cribado o diagnóstico precoz sólo es admisible si se han organizado todos los dispositivos asistenciales necesarios para evaluar a los pacientes que han resultado positivos al practicarse la prueba. Es evidente que no puede aceptarse un retraso diagnóstico por culpa de una mala planificación, cuando lo que se pretende es justamente lo contrario. En este caso, el objetivo del cribado del CCR será su **detección precoz** (preferiblemente en su fase asintomática) para intentar permitir un tratamiento habitualmente más efectivo o más sencillo de aplicar [99].

No obstante, para valorar cualquier intervención de cribado de cualquier enfermedad, se requieren una serie de requisitos o principios. En 1968, Wilson y Jungner desarrollaron unos principios, y posteriormente la OMS también tiene unas directrices que se deben seguir para establecer los métodos de *screening*. Siguiendo estos criterios, adaptados por el *Sistema Nacional de Salud (SNS)* de España, un procedimiento adecuado debe cumplir las siguientes condiciones [99, 100- 102]:

- La enfermedad debe ser un problema de salud pública.
- La historia natural o el curso clínico deben estar bien establecidos y tiene un largo periodo de latencia que puede ser detectado.
- Existe un adecuado conocimiento de la incidencia y mortalidad según edades, debiendo mejorar dichos índices.
- Suficiente base científica en la literatura sobre los procesos de diagnóstico y tratamiento.
- El tratamiento es más efectivo cuando se hace la detección precoz que si el tratamiento se aplica cuando ya el paciente presenta una sintomatología.
- Existen y están disponibles pruebas de cribado validadas y fiables, junto con unas relaciones costo/beneficios y costo/eficacia aceptables.
- Población diana bien definida.

El CCR cumple con todas estas condiciones mencionadas y que son requeridas para considerarlo susceptible de prevención, ya sea primaria o secundaria. En este caso, estaría indicado el cribado tanto en la población de riesgo medio (de 50 a 69 años asintomáticos) como en la de alto riesgo.

Se vuelve a recordar que se conoce de manera precisa la evolución del CCR (secuencia adenoma-carcinoma), existiendo un periodo de varios años entre la formación del adenoma y su progresión neoplásica [102]. Asimismo, el CCR es un problema de salud muy importante a nivel mundial y en nuestro país, tanto por su incidencia como por su mortalidad. Por otro lado, junto con la evidencia actual de que el cribado del CCR reduce la mortalidad asociada, en España se ha evaluado por completo el programa de cribado publicándose unos resultados coste-efectivos [28, 35, 103].

El siguiente factor a considerar es la existencia de una **prueba o examen adecuado**. En este caso, las estrategias recomendadas para dicho cribado poblacional se dividen en 2 grandes categorías: Prueba de sangre oculta en heces y Pruebas estructurales. También podría incluirse la prueba del ADN fecal.

Prueba de sangre oculta en heces

La prueba de **Sangre Oculta en Heces (SOH)** detecta la presencia de sangrene evidente/invisible/oculta en las heces mediante una reacción bioquímica.

Los vasos sanguíneos de la superficie de los pólipos son, generalmente, bastante frágiles y se dañan cuando las heces pasan por ahí. De esta manera, los vasos sanguíneos dañados liberan un poco de sangre en las heces, que es precisamente la que se detectará. Diversos ensayos clínicos aleatorizados y han demostrado que el cribado poblacional basado en esta prueba de SOH reduce la mortalidad del CCR [101, 104].

Existen dos tipos de test o pruebas de SOH: Por un lado, está el antiguo que es el test de guayaco (**SOHg**), que se basa en la actividad peroxidasa del grupo hemo en las heces [100]. Son mayoritariamente cualitativos y presenta un alto porcentaje de falsos positivos [105]. No obstante, ciertos alimentos (vitamina C, carnes rojas) y medicamentos (AINES) pueden afectar los resultados de este test, de manera que no se pueden tomar los días anteriores [102, 104].

El otro test de SOH es el inmunohistoquímico (**SOHi**), cuya base son los anticuerpos monoclonales o policlonales que son capaces de detectar porciones intactas de hemoglobina humana [106]. Estos anticuerpos son capaces de detectar y unirse a mínimas concentraciones del componente globina de la hemoglobina humana, y no requiere ningún tipo de restricción dietética ni de fármacos en los días previos y durante la realización de la prueba. Por ello, se disminuye el porcentaje de falsos positivos con hemoglobinas no humanas, es decir, como las que pueden contener las carnes rojas de los animales [107]. En cuanto al resultado de la SOHi, este puede ser cualitativo (positivo o negativo) o puede analizarse de forma cuantitativa (permitiendo seleccionar un punto de corte a partir del cual considerar la prueba positiva). A nivel del mercado comercial, existen distintos kits de diferentes casas farmacéuticas, a veces con difícil comparación entre ellos, pero se han establecido estándares para favorecer la comparación de sus resultados proponiendo unas mediciones en μg hemoglobina/gr heces [108].

Diversos estudios han comparado la precisión diagnóstica, en cuanto al CCR y adenomas, de los 2 test anteriores y han demostrado que estos últimos (test inmunológicos -SOHi-) son significativamente más sensibles [107]. De esta forma, la SOHi es más eficiente según la disponibilidad de recursos, siendo este test el recomendado como primera opción de SOH en los programas de cribado del CCR [109].

Como población diana, en ausencia de antecedentes familiares, la edad es el factor que más condiciona el riesgo de CCR. En este sentido, los individuos con una edad <50 años y sin otros factores personales ni familiares afectados no se consideran aptos para ser partícipes de este cribado [110].

Por el contrario, las personas de >50 años, aunque no presenten otros factores, son consideradas población de riesgo medio y sí son subsidiarios del programa español de cribado poblacional de CCR. Por último, los individuos con factores de riesgo personales incluyen aquellos que han presentado en alguna ocasión adenomas o enfermedad predisponente (por ejemplo, EII). Estos individuos se consideran de alto riesgo para el desarrollo de CCR y son tributarios de programas de cribado o vigilancia específicos [65, 101, 107].

En esta línea, para el triaje de los pacientes sintomáticos: Diversos autores han sugerido que SOHi es un test apropiado para establecer las preferencias a la hora de realizar una colonoscopia **preferente** a pacientes sintomáticos [111, 112]. Incluso, el destacado estudio de Cubiella *et al.* de 2014 [28] indica que la SOHi tiene una mayor precisión diagnóstica en pacientes sintomáticos que los criterios **SIGN y NICE** (los cuales son aplicados con frecuencia en la práctica clínica). En este estudio se estima que si se usara un punto de corte de 100 ng/ml de hemoglobina en heces (equivalente a 20 μg Hb/gr heces), en sustitución de los criterios propuestos por NICE, se detectarían un 42 % más de CCR y se realizarían un 19,6 % menos de colonoscopias [39].

Para el triaje de pacientes Asintomáticos: La detección de SOH con una frecuencia de 1 vez al año, o incluso 2 veces al año, es la estrategia más extendida para el cribado poblacional del CCR. Esto se fundamenta en la eficacia demostrada por esta frecuente y prueba para reducir de forma significativa la mortalidad y la incidencia a largo plazo del CCR, así como en su ratio coste-efectividad muy positivo. De hecho, es la opción recomendada en la actualidad por la Comisión de Europa [113], por la Estrategia en Cáncer del SNS [114] y por la Guía Europea para el cribado y diagnóstico del CCR [115].

Con respecto a los pasos posteriores a seguir si el resultado de la prueba de SOH es **positiva**, es necesario realizar una **colonoscopia** para descartar o confirmar una neoplasia avanzada (CCR o adenoma avanzado) [35].

Prueba de ADN fecal

Es una prueba no invasiva e inocua. Intenta identificar las alteraciones moleculares de las células de los adenomas y del CCR [116] mediante técnicas de biología molecular. Como ventajas, no se requieren restricciones dietéticas o medicamentosas ni ningún tipo de preparación. Sin embargo, no se disponen de suficientes estudios que evalúen su eficacia en programas de cribado basados en estas técnicas moleculares, presentando además una peor relación coste-efectividad, que limita su aplicabilidad.

Pruebas estructurales [7, 117]

- La **sigmoidoscopia** es un procedimiento mínimamente invasivo que permite examinar el interior del recto y del colon sigmoide (la parte más externa del intestino grueso). Para realizar este procedimiento se introduce por el ano del paciente un sigmoidoscopio, que es un tipo de endoscopio corto, cuya cámara incorporada per-

mitirá ver las cavidades y espacios conectados durante la prueba. La sensibilidad de la sigmoidoscopia se describe en un 58-75% para las lesiones pequeñas y un 72-86% para las neoplasias más avanzadas [93]. Esta variabilidad de porcentajes de precisión se debe a las diferencias en la experiencia-habilidad de los médicos, unido al riesgo de que haya lesiones en la zona del colon que no se ha explorado [118]. Cuando con la sigmoidoscopia se visualiza un carcinoma o un adenoma >10 mm se debe estudiar el colon por completo. Así, se ha descrito que después de una sigmoidoscopia se realizan aproximadamente un 5-16% de colonoscopías totales [28].

Basándose en esto, se ha establecido un intervalo medio de 5 años entre sigmoidoscopias de cribado. Algunos autores defienden que este intervalo podría ser mayor si se garantizase una exploración por encima de 40 cm y si se realizara por un endoscopista experimentado [107].

- **Pruebas radiológicas:** El **enema de bario de doble contraste** tiene una especificidad y sensibilidad semejantes a la sigmoidoscopia. No obstante, para un cribado poblacional no existen suficientes ensayos para demostrar su eficacia [93]. Su uso se reserva en los casos de diagnóstico en los que no es posible la colonoscopia completa.
- **Colonoscopia:** La colonoscopia está considerada como la prueba más precisa para una detección temprana y prevención del CCR. De manera semejante a la sigmoidoscopia, la colonoscopia consiste en la introducción del colonoscopio, siendo este un largo y fino tubo flexible con una microcámara en su extremo que transmite las imágenes. Así se puede mirar todo el colon, en vez de solo el tercio inferior (que es lo que permite la sigmoidoscopia). Además, las colonoscopias no solamente permiten la identificación de los pólipos, sino también su resección; por tanto, la colonoscopia es, además de diagnóstica, **terapéutica** [107].

Existe una modalidad nueva que es la colonoscopia virtual o colonografía por tomografía computarizada (CT). Esta está considerada una alternativa para explorar el colon por completo ante una endoscopia incompleta ya que se detectarían lesiones mayores de 5 mm (con una sensibilidad y especificidad del 86%, aproximadamente, para lesiones entre 6-9 mm). No obstante, todavía no hay ensayos aleatorizados que demuestren la eficacia como prueba de cribado.

Varios estudios de casos-controles basados en la población han sugerido que la colonoscopia reduce de manera notable el riesgo de incidencia y mortalidad de CCR [119]. En una cohorte de sujetos con riesgo medio, el uso de la colonoscopia se asoció con una reducción en la incidencia de CCR del 67% y de la tasa de mortalidad del 65%. Sin embargo, la colonoscopia también puede tener algunos **inconvenientes o eventos adversos**. Entre ellos destacan la necesidad de preparación (dejar de tomar ciertos medicamentos como anticoagulantes y pasar el día anterior al procedimiento con una dieta especial) y de sedación. Asimismo, se pueden producir complicaciones graves como la perforación del colon o que haya una hemorragia digestiva, que, aunque son poco frecuentes, requerirían hospitalización y conllevan una mortalidad del 0,002 % [120, 121].

Volver a destacar que, aunque el test de SOHi es menos efectivo (en términos de especificidad y sensibilidad) en comparación con la CT o sigmoidoscopia para la detección del CCR, en la literatura se sugiere que este test puede ser una prueba de cribado mejor aceptada, contrarrestando su menor capacidad de detección [28,107, 119].

Situación de los programas de cribado del CCR en España

En primer lugar, mencionar que el desarrollo de un programa de cribado de CCR es más coste-efectivo con respecto a la no realización del cribado, independientemente de la prueba empleada [98].

Sin embargo, varios factores pueden influir en el método de detección óptimo, como el grado de evidencia de un efecto y el tamaño del efecto (reducción en la incidencia o mortalidad por CCR).

En cuanto a al *grado de reducción de la incidencia y la mortalidad del CCR* en la población, esto depende en gran medida de las tasas de participación y detección. La participación está influenciada por la propia organización del programa de cribado (tipo de cribado o invitación) y las variables sociodemográficas (factores como la edad y el sexo) [122]. En este sentido, la evidencia sugiere que los hombres tienen una tasa de participación más baja que el sexo femenino, aunque los hombres tienen una morbilidad y mortalidad por CCR ligeramente más alta [110]. Según la edad, las tasas de participación varían según el país y el tipo de prueba. En general, la mayoría de los países mostraron una tendencia en forma de U invertida, con las tasas de participación más bajas en los grupos de edad de 50 a 55 años y de 70 a 80 años [101, 123].

La información existente sobre el coste del cribado es insuficiente todavía para sacar conclusiones, por lo que sigue siendo difícil identificarla estrategia con la mejor relación coste-efectividad y el inicio y finalización óptimos del cribado según la edad [122]. Sin embargo, algunos modelos de simulación indican que los periodos ideales son: Una colonoscopia cada 10 años, una prueba SOHi cada año o cada dos años, o una sigmoidoscopia cada 5 años [103].

Geográficamente, las opciones de cribado varían según la región. Las pruebas de sangre oculta (especialmente SOHi) se utilizan principalmente en Europa y Australia, mientras que la colonoscopia es el principal método de detección del CCR en los EEUU. [124]. La elección de otras pruebas (sigmoidoscopia cada 5 años o colonoscopia cada 10 años) como cribado, puede estar justificada en función de otros factores, según la aceptación en la población general y la disponibilidad de recursos.

En **España**, los programas de cribado de cáncer son poblacionales y están integrados en una red de programas de cribado de cáncer para que puedan ser estandarizados y evaluados según los criterios establecidos [122] y las guías europeas. En 2014, el *Ministerio de Salud, Servicios Sociales y Equidad (MSSSI)* incluyó el cribado poblacional de CCR como un paquete de servicios básicos. Este cribado está indicado para **hombres y mujeres de 50 a 69 años**, riesgo medio, con **SOHi cada dos años y colonoscopia para su**

confirmación diagnóstica, con el objetivo de cubrir el estado de toda la población diana en 2025 [125].

Cabe señalar que estos programas de detección de CCR lógicamente resultarán en una mayor demanda de colonoscopia (se ha estimado que incluso en 20 años se puede duplicar la demanda de colonoscopias) [126]. Por lo tanto, se debe proporcionar información a los profesionales de la salud sobre las indicaciones para elegir las colonoscopias. Además, para lograr el efecto deseado en un programa de tamizaje poblacional, se deben cumplir varios requisitos, medidos por los indicadores de calidad del programa. Las directrices europeas de calidad del cribado de CCR especifican cómo se deben recopilar y presentar estos indicadores, desglosados por edad, género y tipo de prueba realizada [127] y qué debe lograr cada indicador. Como ejemplo de los indicadores se incluyen: La tasa de participación (considerada como aceptable cuando es superior al 45% y deseable al 65%), la tasa de positivos en la prueba de SOHi, la tasa de detección de un adenoma avanzado y el VPP para la detección de lesiones, entre otros [19, 94].

DIAGNÓSTICO

Un correcto diagnóstico ha de basarse en una adecuada anamnesis, una exploración física detallada y una búsqueda de datos de antecedentes personales y familiares de que puedan hacer sospechar un CCR. Destacar que el conocimiento de la historia natural del CCR, a partir de pólipos adenomatosos, es fundamental también para un correcto tratamiento y seguimiento.

En cuanto a la clínica, en torno a un 25-30% de los casos, el tumor origina cuadros abdominales urgentes. Destacar que,

en el caso concreto del cáncer de recto con tumores voluminosos, la rectorragia y el tenesmo son los síntomas que se producen con más frecuencia. En la siguiente **Tabla 4** se recogen algunos de los criterios considerados de alto riesgo ya que se identifican en el 85-90% de los pacientes que presentan un CCR [28, 128].

En cuanto a las pruebas médicas, la detección del CCR abarca desde test poco invasivos como una analítica de sangre, una prueba de SOH o un tacto rectal, hasta exámenes visuales del colon y el recto como son la colonoscopia, la colonoscopia virtual y la sigmoidoscopia flexible [107].

Como se ha explicado anteriormente, la prueba **diagnóstica o "Gold Standard"** para el diagnóstico del CCR es la colonoscopia óptica completa (llegando a visualizar el ciego) con sedación. Gracias a la colonoscopia se puede visualizar el colon en toda su longitud, para intentar descartar la presencia de tumores sincrónicos, y alcanza una sensibilidad del 90-95% [128]. Esta colonoscopia en el contexto del programa de cribado de CCR, como se ha comentado en párrafos anteriores, no solo nos permite confirmar o no el diagnóstico sino también extirpar los pólipos (lesiones premalignas), lo cual permitirá reducir la incidencia y mortalidad por CCR en la población a medio-largo plazo [98].

Para detectar metástasis, la tomografía computarizada (TC), que usa rayos X para crear imágenes transversales; la resonancia magnética nuclear (RMN), que utiliza ondas de radio e imanes potentes para producir imágenes detalladas de los tejidos blandos; y la tomografía por emisión de positrones (PET), que utiliza la radiactividad para proporcionar información acerca de si las áreas con morfología atípica son cancerosas [28].

Tabla 4. Principales criterios de sospecha para el CCR. Fuente: [28, 128].

CRITERIOS DE ALTO RIESGO: IDENTIFICA EL 85-90% DE LOS PACIENTES QUE PRESENTAN UN CCR	
✓	Rectorragia con alteración del hábito intestinal, diarrea y/o aumento de la frecuencia defecatoria persistente más de seis semanas. En cualquier edad.
✓	Alteración del hábito intestinal, diarrea y/o aumento de la frecuencia defecatoria, sin rectorragia, persistente más de seis semanas. En personas de más de 60 años.
✓	Rectorragia persistente sin síntomas anales (prurito, disconfort, hemorroides, proctalgia, fisura, prolapso). En personas de más de 60 años.
✓	Masa palpable en fosa ilíaca derecha. En cualquier edad.
✓	Masa palpable en recto. En cualquier edad.
✓	Anemia inexplicada por debajo de 11g/dl de Hb en hombres. En cualquier edad.
✓	Anemia inexplicada por debajo de 10 g/dl de Hb en mujeres postmenopáusicas.
✓	Tacto rectal positivo.

Finalmente, se destaca que el **pronóstico** del CCR está determinado principalmente por el **estadio** del diagnóstico, y su detección precoz aumenta la probabilidad de curación del paciente. Por esta razón, se debe volver a enfatizar la importancia de los programas de detección de la población [131].

Incorporación en el diagnóstico de CCR de la secuenciación masiva

En el campo de la genómica han aparecido las nuevas tecnologías de secuenciación masiva (NGS: *Next Generation Sequencing*) [132]. Mediante estas plataformas se puede determinar el orden de los nucleótidos que componen el ADN. Durante la última década, gracias a esta incorporación más generalizada de la NGS, se han realizado varios estudios que han permitido identificar variantes genómicas asociadas con CCR [129, 130]. Asimismo, la integración de estos hallazgos de carácter genético en la atención al paciente permite su uso como herramienta diagnóstica y para seleccionar tratamientos individualizados [133].

TRATAMIENTO

En cuanto a la terapia, existen diferentes estrategias para el tratamiento del CCR según el estadio de diagnóstico, la localización del tumor y los cambios moleculares que provoca [134-136]. Por tanto, realizar una ecografía intrarrectal y/o una TC abdominal, aunque sea necesaria, en base a una buena anamnesis y exploración física, análisis de laboratorio completos de función hepática y renal, marcadores tumorales y colonoscopia completa [137].

- La **cirugía** es el tratamiento que tiene una mayor capacidad de curación. Se centra en la eliminación del tumor mediante resección quirúrgica y sea escisión local o polipectomía, colectomía parcial con anastomosis o colostomía [134, 135].

Este **tratamiento quirúrgico** del CCR también puede ayudarse con asistencia con laparoscopia, habiéndose asociado a una disminución de la morbilidad postoperatoria y de los días que el paciente permanece ingresado en el hospital [138]. No obstante, el abordaje del CCR mediante laparoscopia requiere un entrenamiento del profesional sanitario más específico para asegurar sus resultados, por lo que se elegiría como una opción en los centros que posean profesionales con la competencia adecuada y un volumen adecuado de pacientes correctamente seleccionados.

Con excepción de los pacientes que requieren cirugía urgente, la evaluación preoperatoria del CCR debe incluir estudios de biomarcadores tumorales y tomografías computarizadas de tórax y pelvis para conocer tanto la extensión local del cáncer como la presencia de metástasis.

Por su parte, la cirugía urgente del CCR se requiere en aquellos casos con oclusión del intestino grueso (15-20%) [139]. Destacar que en los pacientes que se han sometido a una cirugía por un CCR pueden aparecer **complicaciones** médicas resultado de la intervención quirúrgica. Las más comunes son la infección de la herida quirúrgica (3,8-10,5%), el edema agudo de pulmón (2,9%), seguido por la neumonía (2,4-6,2%), la insuficiencia renal (0,6-2%),

y menos frecuentemente la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular (ACV) con 0,5 y 0,4%, respectivamente (32). En el primer mes postoperatorio la prevalencia de mortalidad se encuentra entre el 1-5% [140]. Varios estudios han encontrado que la introducción temprana de nutrición enteral o líquidos orales y alimentos puede reducir la incidencia de estas complicaciones. Con esto se pretende mantener la homeostasis y recuperar la movilidad intestinal. Además, esto favorece la pérdida de peso y favorece la cicatrización de heridas quirúrgicas, pudiendo lograrse así una reducción de la estancia y saturación hospitalaria [141].

- La **radioterapia** consiste en que el paciente recibe altas dosis de **radiación** ionizante (como los rayos X o rayos gamma), enfocada a destruir las células cancerígenas. Esta opción se suele dar en conjunto con la quimioterapia.
- La **quimioterapia** se basa en la aplicación de **fármacos** antineoplásicos. Estos incluyen las fluoropirimidinas puesto que intervienen en la síntesis de ADN lo que resulta en la muerte de la célula, como el 5-fluorouracilo o la capecitabina. Además, se emplean otros fármacos que también bloquean la división celular como el oxaliplatino. Como se explicará a continuación, la quimioterapia es el tratamiento inicial en pacientes con CCR a distancia al diagnóstico (estadio IV), y el tratamiento estándar indicado tras la cirugía con intención curativa en pacientes con estadio III [142, 143].
- En los últimos años, se han desarrollado *nuevas moléculas* que se enfocan o se centran en atacar o dirigirse a vías específicas – **terapias dirigidas** – para mejorar los resultados de dichas terapias. Estas incluyen los anticuerpos monoclonales [144]. En este campo, está en auge los nuevos tratamientos dentro del campo de la **inmunoterapia**, que se basan en estimular nuestras propias células del sistema inmune para que ataquen y se eliminen las células cancerígenas [145, 146].

El uso de un tratamiento u otro, o su combinación va a depender del **estadio** al diagnóstico [147]:

- Los pacientes con enfermedad localizada – clasificados como **estadio 0 y estadio I** – se les realiza una resección quirúrgica con el objetivo de eliminar el tumor primario e, incluso, tejidos cercanos que estén posiblemente afectados y ganglios linfáticos adyacentes. En estos dos estadios no hay quimioterapia ni radioterapia posquirúrgicas.
- En el estadio II no ha sido posible aún definir claramente una estrategia estándar. Generalmente no se recomienda la administración rutinaria de adyuvancia, a no ser que los pacientes presenten determinados factores de riesgo que sí puede valorarse esta posibilidad.
- Los pacientes con estadio **II de alto riesgo y estadio III** se tratan **además** con quimioterapia o radioterapia **adyuvante**, tras la cirugía con intención curativa. Se define como tratamiento estándar una duración de cuatro a seis meses de quimioterapia posquirúrgica, y con respecto a la quimio-radioterapia preoperatoria un beneficio en el índice de recidivas (disminución) y un aumento de la supervivencia.

- En los pacientes que tienen la enfermedad ya con metástasis, de manera que la resección del tumor inicial no ha sido capaz de eliminar todo el cáncer, se clasifican en el **estadio IV**. Si el tamaño de las metástasis es *pequeño*, con diseminación más o menos cercana a la masa tumoral primaria, se necesita la combinación de quimioterapia, radioterapia o terapia dirigida neoadyuvante junto con la cirugía para que se pueda acabar eliminando el CCR [148]. Sin embargo, en pacientes con metástasis *muy extendidas*, las terapias suelen estar dirigidas más a aliviar los síntomas (asintomáticas) del tiempo de vida restante ya que suelen ser tratamientos paliativos.

Consejo genético en pacientes afectados de cáncer hereditario

En España, el **consejo genético** queda definido por la **ley de Investigación Biomédica 14/2007** como aquel “procedimiento destinado a informar a una persona sobre las posibles consecuencias para él o su descendencia de los resultados de un análisis o cribado genético, sus ventajas, riesgos y, en su caso, asesorar en relación con las posibles alternativas derivadas del análisis” [149].

Debido a las características tan “delicadas” de la información genética, su capacidad predictiva y la relación parental entre el individuo y su familia, existe un marco normativo y jurídico para regular todo este proceso. En él se integran los principios de bioética, priorizando el principio de autonomía (aludiendo al derecho del paciente de decidir por sí mismo sobre los actos que se practicarán) y el principio de no maleficencia (no hacer daño alguno ni de manera directa ni indirecta), sobre los de beneficencia y justicia.

De esta manera, **facilitar el consejo genético a individuos con historia familiar de CCR** se ha convertido en una de las estrategias de prevención más importantes y más empleadas dentro del campo de la oncología.

Los criterios para la indicación de estos estudios han sido sugeridos por diversas organizaciones reconocidas a nivel internacional, entre ellas la *American Society of Clinical Oncology* (ASCO), que defiende que un estudio genético sólo debería ofrecerse según los siguientes supuestos [150]:

- Persona con alta probabilidad de ser portadora de una mutación. De esta manera, se incluyen aquellas que presentan agregación familiar o un diagnóstico de otro cáncer.
- Se garantiza con fiabilidad la interpretación del resultado de la prueba genética.
- Los resultados pueden influir en el diagnóstico y en el manejo terapéutico ya nivel de la asistencia médica tanto de la persona como de sus familiares.

Por ello, ninguna de las pruebas disponibles para estudiar la susceptibilidad genética al cáncer es aplicable a nivel poblacional, sino que deben enfocarse en individuos con una fuerte sospecha clínica de uno de los síndromes de susceptibilidad bien definidos [150].

Respecto a los resultados tras el estudio genético, se pueden plantear diferentes opciones que hay que informar al

paciente. Si el resultado del estudio es **negativo**, es decir, que no se detecte ninguna mutación en ellos ni en la familia, favorece en los pacientes una disminución de la ansiedad y el miedo a la enfermedad. A veces el resultado también puede detectar una variante de significado clínico **incierto**. En estos casos persiste la incertidumbre en los pacientes y sus familiares porque seguiría sin conocerse por completo la causa del aumento de susceptibilidad al cáncer, de manera que se recomendaría una serie de medidas de seguimiento destinadas a la detección precoz a todos los familiares de riesgo. Por el contrario, si sí se detecta la **mutación** en el caso índice de la familia se puede calcular el riesgo con mayor precisión y abordar el estudio de otros familiares. Este estudio familiar va a identificar a los portadores, quienes tendrán un riesgo elevado de desarrollar CCR a una edad temprana, permitiendo su incorporación a protocolos de seguimiento intensivo y pautar consejos y actitudes de reducción del riesgo, que conlleven una mejora de la detección precoz [151].

SEGUIMIENTO Y PRONÓSTICO

El programa de seguimiento de cada paciente va a depender según el estadio en el que se encontró el CCR en el momento del diagnóstico inicial, así como el tipo de tratamiento recibido. Este seguimiento se realiza con el objetivo de identificar una posible recidiva o un nuevo diagnóstico de CCR en fases más tempranas [98]. Asimismo, una correcta identificación de los pacientes con riesgo de volver a desarrollar CCR tiene importantes implicaciones clínicas, influyendo tanto en los programas de vigilancia personalizados, así como para ayudar a definir grupos poblacionales más concretos para la prevención (como tratamientos de quimio-prevención o cirugía primaria) [152].

Pues bien, como se ha mencionado previamente, la **colonoscopia** es la prueba utilizada por excelencia para el seguimiento y tratamiento de las neoplasias de CCR. Tras la resección quirúrgica curativa en pacientes con CCR diagnosticado en estadio I o II/III, el *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN) y la *European Society for Medical Oncology* (ESMO) han indicado la realización de una colonoscopia en un año después de la cirugía. Posteriormente, se recomienda una segunda colonoscopia 3 años más tarde y luego cada 5 años a partir de la última, siempre que no se observen cambios relevantes [19, 153].

Sin embargo, no existe un consenso claro entre todas las guías y todas las asociaciones. Por ejemplo, la ASCO considera innecesaria realizar una colonoscopia a los 3 años de la cirugía, fijando un periodo de cada 5 años, tras la 1ª colonoscopia de seguimiento [134]. Además de la colonoscopia, para el seguimiento del CCR se recomienda realizar un análisis clínico, donde se incluyen entre otros parámetros bioquímicos los biomarcadores tumorales (sobre todo el CEA) cada 3-6 meses tras la cirugía hasta los 5 años siguientes, y una exploración radiológica cada 6-12 meses hasta los 3 años posteriores [135, 154].

Otras pruebas recomendadas de seguimiento del CCR, según la medicina basada en la evidencia [155], son: **Revisión médica** cada 3-6 meses durante los primeros 2 años y posteriormente cada 6 meses hasta los 5 años; con-

siderar la realización de **TAC abdominal/torácica/pélvico** durante 3 años en pacientes en estadio III y en estadio II con factores de mal pronóstico (con invasión linfática o venosa o histológicamente diferenciado) y cada 3-6 meses durante 2 años y después cada 6-12 meses hasta los 5 años en pacientes con metástasis.

Asimismo, algunas de las *Guías de Práctica Clínica (GPC)* internacionales también recomiendan la **detección genética** del cáncer para pacientes que padecen múltiples tumores primarios [19]. Sin embargo, todavía hay cierta escasez de datos sobre las pruebas moleculares. Con respecto a esto, aunque aún son necesarios más estudios, sí que se conoce que los síndromes de CCR hereditario son uno de los factores de riesgo más importantes que dan lugar a esta afectación [156]. Asimismo, los pacientes que han desarrollado CCR presentan un aumento en el riesgo en cuanto a desarrollar otras lesiones a lo largo del colon durante el seguimiento, lo que puede sugerir una predisposición individual a la multicentricidad tumoral. En estos términos, se habla de la susceptibilidad de las células normales a sufrir cambios moleculares tempranos que conducen al desarrollo del cáncer, volviendo a reseñar que la predisposición genética junto con los factores ambientales juegan un papel crucial en la etiología del CCR [157].

Y, por último, otras pruebas de seguimiento desde el laboratorio clínico son los **marcadores tumorales**. Estos se consideran sustancias que están presentes en las células cancerosas o en otro tipo de células del cuerpo que están más abundantes en respuesta al cáncer o algunas afecciones benignas, que en las células normales. De esta manera, el marcador tumoral ayuda a ofrecer información del cáncer, el grado de malignidad o si el CCR responde al tratamiento [158].

Entre los biomarcadores tumorales asociados al CCR destacan el antígeno carcinoembrionario (CEA) y el antígeno carcihidrato 19-9 (Ca 19-9).

CEA

El *antígeno carcinoembrionario* (CEA) es una glicoproteína intracelular que se expresa en la mayoría de tumores colorectales (aproximadamente en el 90%). El CEA, además de estar presente en el colon de fetos, también se produce/expresa en los adenocarcinomas de colon, pero no en el colon de adultos sanos. Esto ha supuesto que esta estructura sea el biomarcador tumoral más empleado en el CCR [159]. No obstante, la concentración del CEA también puede estar incrementada en otras neoplasias como las que afectan al estómago, de pulmón, páncreas, mama, en el carcinoma medular de tiroides; y también en situaciones que no implican carcinogénesis como cirrosis, EII, inflamación del páncreas y personas fumadoras. Por ello, las guías ASCO y la del *European group on Tumour Markers* (EGTM) **no** recomiendan la cuantificación del CEA en el cribado de las lesiones colorrectales, sino que pueden aportar información **pronóstica**.

Los niveles de CEA deberían medirse antes de la cirugía en pacientes sometidos a resecciones curativas del CCR [30]. De hecho, en el CCR avanzado, la ASCO ha establecido la deter-

minación del CEA como el marcador de elección para el seguimiento del tratamiento sistémico, debiéndose medir su valor basal (al inicio del tratamiento) y cada tres meses.

Esto es porque existen estudios en los que se describe que existe una relación positiva entre un aumento del CEA postoperatorio y la recidiva del cáncer, con una sensibilidad y especificidad entre el 70-80% [159]. Dado que los valores de CEA postoperatorio se normalizan de 4 a 8 semanas tras la cirugía, si no se produce una disminución postoperatoria de las cifras de CEA se debe sospechar una resección incompleta o bien que aún haya micro-metástasis, debiéndose hacer una evaluación adicional [69]. Por ello, se ha establecido que un incremento significativo del marcador CEA ocurre si es de al menos un 30% con respecto a los valores previos, y se debe confirmar si el mes siguiente también se produce dicho aumento (resumiéndose como dos consecutivos). Aunque deben interpretarse con cautela los valores de CEA al inicio de tratamiento, niveles superiores a 5 ng/mL tienen un efecto adverso en la supervivencia.

Ca 19-9

Aunque el antígeno carcihidrato 19-9 presenta una sensibilidad menor que el marcador tumoral CEA, su concentración en sangre también se ha determinado que tiene un valor **pronóstico** en el CCR, relacionándolo con el tiempo que ha pasado hasta que reaparece la progresión de la enfermedad y con la supervivencia global. Este biomarcador se ha identificado como un derivado con ácido siálico del grupo sanguíneo Lexis a y su principal elevación como marcador tumoral se ha asociado al carcinoma de páncreas, usándose para el seguimiento del tratamiento [160].

En cuanto al pronóstico, volver a destacar que el **pronóstico del CCR depende fundamentalmente de su estadio en el momento del diagnóstico inicial y su detección en fase precoz** incrementa la probabilidad de curación del paciente. De manera general, las tasas de supervivencia a 5 años se aproximan al 100% cuando el CCR se ha diagnosticado y tratado en las primeras fases (estadio I), disminuyendo hasta en torno el 72-85% en el estadio II. Por su parte, a pesar de realizarles una resección completa, los pacientes en los que el tumor había penetrado la serosa o que tienen metástasis en los ganglios linfáticos regionales en el momento de la cirugía tienen altas tasas de recurrencia (lo cual conlleva una disminución de la supervivencia). Por ejemplo, el riesgo de recurrencia tras la cirugía varía de un 20-30% en el estadio II a un 50-80% en el estadio III [148, 161]. En cuanto al estadio IV (pacientes con metástasis ya a distancia), la supervivencia es menor del 5% [30].

Se cree que, en los pacientes con resección potencialmente curativa, la aparición de dicha recurrencia se produce a partir de micro-metástasis clínicamente ocultas, que ya estaban presentes en el momento de la cirugía. El objetivo de la terapia adyuvante es erradicar estas micrometástasis para incrementar las tasas de curación completa. [143].

Como se ha comentado en el apartado de "*Epidemiología*", la mortalidad por CCR continúa siendo muy elevada y más teniendo en cuenta que puede ser una patología poten-

cialmente prevenible. Estos datos de nuestro país muestran pocas diferencias con respecto de los obtenidos en el resto de países europeos [162]. Algunos puntos a tener en cuenta que afectan también en dicho pronóstico y, por ende, a la mortalidad, son [28]:

- El tiempo de demora que afecte tanto al diagnóstico como al tratamiento del CCR. Esta puede deberse, por un lado, al propio paciente (tiempo desde que presenta síntomas hasta que consulta a su profesional sanitario de atención primaria por primera vez), al médico de atención primaria (tiempo desde el primer contacto con el paciente hasta su derivación a la atención especializada) y a la organización sistema sanitario (desde su derivación a la atención especializada hasta que se realiza un diagnóstico definitivo).
- Es necesario realizar campañas de “publicidad sanitaria” a toda la población para intentar que, ante la aparición de síntomas más característicos o sugestivos del CCR, pidan cita a su médico de atención primaria de la forma más precoz posible.
- Disponer de criterios y circuitos de derivación bien organizados para la confirmación diagnóstica del CCR y mejorar la coordinación entre niveles del SNS [28].

En esta línea, destacar la importancia de la comunicación-educación entre el profesional sanitario y el paciente: Los pacientes deben tener conocimientos y experiencia suficiente para ser capaces de intervenir en la toma de las decisiones sobre su propia salud de la forma más correcta posible y responsabilizarse de su propio cuidado. El propósito de la educación en salud es otorgarles a los pacientes un amplio abanico de información, habilidades y objetivos en cuanto a las pruebas diagnósticas, pronósticos, tratamiento, etc.; apoyando su capacidad de elegir informadamente. Dado que la participación mejora el empoderamiento del paciente, darles toda la información (con base científica) es clave para que la persona controle su salud y la de sus familiares [163].

Por lo tanto, dado que la comunicación efectiva es crucial para mejorar los resultados de salud y optimizarlos, entender que los pacientes deben conocer es fundamental para intentar garantizar una atención de calidad. El profesional sanitario está técnicamente bien capacitado, pero solo el paciente es el que conoce su propia experiencia de padecer CCR, de forma que ambos deben prepararse para compartir información y tomar decisiones juntos [164]. La clave para el éxito de la asociación entre profesionales y pacientes es reconocerlos también como expertos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Las cifras del cáncer en España 2021 [Internet]. Seom.org. [citado 17 junio 2022]. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espnaha_2021.pdf
2. Etapas del cáncer colorrectal [Internet]. Cancer.org. [citado 18 junio 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-colon-o-recto/deteccion-diagnostico-clasificacion-por-etapas/clasificacion-de-la-etapa.html>
3. ESTIMACIONES DE LA INCIDENCIA DEL CÁNCER EN ESPAÑA, 2022 [Internet]. Redecan.org. [actualizado enero 2022; citado 20 junio 2022]. Disponible en: <https://redecn.org/storage/documents/873877e1-af1b-43fe-8d97-0ee1434fe261.pdf>
4. Fallecidos por cáncer en España [Internet]. Ine.es. [actualizado Nov 2021; citado 27 junio 2022]. Disponible en: https://www.ine.es/infografias/infografia_fallecidos_cancer.pdf
5. Al-Sohaily S, Biankin A, Leong R, Kohonen-Corish M, Warusavitarne J. Molecular pathways in colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol.* 2012;27(9):1423–1431.
6. GLOBOCAN 2020: New global cancer data [Internet]. Uicc.org. [citado 27 junio 2022]. Disponible en: <https://www.uicc.org/news/globocan-2020-new-global-cancer-data>
7. Lotfollahzadeh S, Recio-Boiles A, Cagir B. Colon Cancer. 2022. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.
8. Rubin E, Strayer DS, Palazzo JP. “El aparato digestivo”. En: Patología estructural. Fundamentos clinicopatológicos en Medicina. Barcelona: McGraw.Hill/Interamericana, 2006. P 647–673.
9. Cáncer de colon y recto [Internet]. Seom.org. 2020 [citado 2 julio 2022]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/colon-recto?showall=1&showall=1>
10. Correa-Casado M, Granero-Molina J, Hernández-Padilla JM, Fernández-Sola C. Transferencia de pacientes de cuidados paliativos desde el hospital hasta atención primaria: un estudio cualitativo. *Aten Primaria.* 2017;49(6):326–334.
11. Johncilla M, Yantiss RK. Histology of colorectal carcinoma: Proven and purported prognostic factors. *Surg Pathol Clin.* 2020;13(3):503–520.
12. American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts & Figures 2014–2016. Atlanta, Ga: American Cancer Society; 2014.
13. Heitman SJ, Ronksley PE, Hilsden RJ, et al. Prevalence of adenomas and colorectal cancer in average risk individuals: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:1272–1278.
14. Cicuéndez RA. Epidemiología del cáncer de colon y recto en hospitales públicos de la Comunidad Autónoma de Madrid. Análisis de supervivencia. Documento para la obtención del título de Tesis Doctoral. Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Medicina. 2014. [citado 2 julio 2022]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/id/eprint/33386/1/T36469.pdf>
15. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell.* 1990;61(5):759–767.
16. Malki A, ElRuz RA, Gupta I, Allouch A, Vranic S, Al Moustafa A-E. Molecular Mechanisms of Colon Can-

- cer Progression and Metastasis: Recent Insights and Advancements. *Int J Mol Sci* 2020;22(1):130.
17. Hua H, Sun Y, He X, Chen Y, Teng L, Lu C. Intestinal Microbiota in Colorectal Adenoma-Carcinoma Sequence. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:888340.
 18. Santiago ER De, Peñas B, Mesonero F, Parejo S, Albillos A. Colorectal cancer. *Med*. 2016;12(6):297–307.
 19. Provenzale D, Gupta S, Ahnen DJ, Markowitz AJ, Chung DC, Mayer RJ, et al. NCCN Guidelines Insights: Colorectal Cancer Screening, Version 1.2018. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018;16(8):939–949.
 20. Fry RD, Mahmoud NN, Maron DJ, Bleier JIS. COLON AND RECTUM. In: Sabiston Textbook of Surgery. Ninth edition. Elsevier Inc.; 2012:1294–1380.
 21. Cáncer de Colon y Recto. Portal Clinic. [Internet]. Clinicbarcelona.org. [citado 10 julio 2022]. Disponible en: <https://www.clinicbarcelona.org/asistencia/enfermedades/cancer-de-colon-y-recto>
 22. Dukes C. The relation of histology to spread in intestinal cancer. *Br J Cancer*. 1950;4:59–62.
 23. CE Dukes. *Br Med J*. 1977; 1:588
 24. Hope international [Internet]. Hoperadiotherapy.com. [citado 12 julio 2022]. Disponible en: <http://www.hoperadiotherapy.com/es/tipos-de-cancer/cancer-de-colon.php>
 25. Brierley J, Gospodarowicz M, Wittekind C. TNM Classification of Malignant Tumours AJCC-UICC. Eighth Edition. Oxford: John Wiley & Sons, Ltd; 2017. 241 p.
 26. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton C, 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 Journal for Clinicians*. 2017 1;67(2):93–99.
 27. Cappell MS. Pathophysiology, clinical presentation, and management of colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am*. 2008;37(1):1–24, v.
 28. Cubiella J, Marzo-Castillejo M, Mascort-Roca JJ, Amador-Romero FJ, Bellas-Beceiro B, Clofent-Vilaplana J, et al. Guía de práctica clínica. Diagnóstico y prevención del cáncer colorrectal. Actualización 2018. *Gastroenterol Hepatol*. 2018;41(9):585–596.
 29. Ranasinghe R, Mathai M, Zulli A. A synopsis of modern-day colorectal cancer: Where we stand. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2022;1877(2):188699.
 30. Compton CC. Pathology and prognostic determinants of colorectal cancer. [Internet]. Uptodate.com. [citado 12 julio 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/pathology-and-prognostic-determinants-of-colorectal-cancer?search=athology%20and%20prognostic%20determinants%20of%20colorectal%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&disp_lay_rank=1
 31. Asociación Española de Gastroenterología. Guía clínica para la prevención del cáncer colorrectal. 2009. [Internet]. Aegastro.es [citado 12 julio 2022]. Disponible en: www.aegastro.es/guia-clinica-cancer-colorrectal
 32. IARC: Home [Internet]. Who.int. [citado 12 julio 2022]. Disponible en: <https://www.iarc.who.int/>
 33. Cancer today [Internet]. Iarc.fr. [citado 20 julio 2022]. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-map?v=2020&mode=population&mode_population=continents&population=900&populations=900&key=total&sex=0&cancer=39&type=1&statistic=5&prevalence=0&population_group=0&ages_group%5B%5D=0&ages_group%5B%5D=17&nb_items=10&group_cancer=1&include_nmsc=0&include_nmsc_other=0&projection=natural-earth&color_palette=default&map_scale=quantile&map_nb_colors=5&continent=0&show_ranking=0&rotate=%255B10%252C0%252D
 34. López-Abente G, García-Pérez J, Fernández-Navarro P, Boldo E, Ramis R. Colorectal cancer mortality and industrial pollution in Spain. *BMC Public Health*. 2012;12(1):589.
 35. Bujanda L, Sarasqueta C, Hijona E, Hijona L, Cosme A, Gil I, et al. Gastrointestinal Oncology Group of the Spanish Gastroenterological Association. Colorectal cancer prognosis twenty years later. *World J Gastroenterol*. 2010;16(7):862–867.
 36. Arnold M, Sierra MS, Laversanne M, et al. Global patterns and trends in colorectal cancer incidence and mortality. *Gut* 2017;66:683–691.
 37. Fidler MM, Soerjomataram I, Bray F. A global view on cancer incidence and national levels of the human development index. *Int J Cancer*. 2016;139(11):2436–2446.
 38. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends—An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(1):16–27.
 39. Overview | Quantitative faecal immunochemical tests to guide referral for colorectal cancer in primary care Guidance | NICE. [citado 20 julio 2022]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/dg30>
 40. Fitzpatrick-Lewis D, Ali MU, Warren R, Kenny M, Sherifali D, Raina P. Screening for Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Colorectal Cancer*. 2016;15(4):298–313.
 41. Villares IP, Arana-Arri E, Rubio II, Piñol JAE, Riquelme FP, De La Vega Prieto M et al. Lesiones detectadas en seis programas poblacionales de cribado de cáncer colorrectal en España. Proyecto cribea. *Rev Esp Salud Pública*. 2017;91:1–10.
 42. Rodríguez Hernández N, García Peraza CA, Otero Sierra M, López Prieto ML, Campo García Y. Percepción sobre factores de riesgo del cáncer de colon. *Rev Ciencias Médicas [Internet]*. 2018 [citado 20 julio

- 2022]; 22(4):678–688. Disponible en: www.revcompinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/3536
43. Gao Z, Wyman MJ, Sella G, Przeworski M. Interpreting the Dependence of Mutation Rates on Age and Time. *PLoS Biol.* 2016;14(1):e1002355.
 44. Grady WM. Genetic testing for high-risk colon cancer patients. *Gastroenterology.* 2003; 124:1574–1594.
 45. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, et al. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology.* 2010;138:2044–2058.
 46. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011;144(5):646–674.
 47. Jasperson KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology.* 2010;138(6):2044–2058.
 48. Ma H, Brosens LAA, Offerhaus GJA, Giardiello FM, de Leng WWJ, Montgomery EA. Pathology and genetics of hereditary colorectal cancer. *Pathology.* 2018;50(1):49–59.
 49. Perea J. Síndromes más frecuentes: síndrome de Lynch. Otros síndromes de cáncer colorrectal. En Bandrés F y Urioste M: "Planteamientos básicos del cáncer hereditario: Principales síndromes", Fundación Tejerina: Madrid, 2011, pp. 85-115.
 50. Watson P, Vasen HFA, Mecklin JP, Bernstein I, Aarnio M, Järvinen HJ, et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer.* 2008;123(2):444–449.
 51. Dolan S. Familial Adenomatous Polyposis, Colorectal Cancer, Hereditary *CJON* 2019, 23(2), 135–138.
 52. Rahner N, Steinke V, Schlegelberger B, Eisinger F, Hutter P, Olschwang S. Clinical utility gene card for: Lynch syndrome (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM) - update 2012. *Eur J Hum Genet.* 2013;21(1):118–118.
 53. Ciavarella M, Miccoli S, Prossomariti A, Pippucci T, Bonora E, Buscherini F, et al. Somatic APC mosaicism and oligogenic inheritance in genetically unsolved colorectal adenomatous polyposis patients. *Eur J Hum Genet.* 2018;26(3):387–395.
 54. Katona BW, Weiss JM. Chemoprevention of Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 2020;158(2):368–388.
 55. 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;69:10–26.
 56. Ghorbanoghli Z, Jabari C, Sweidan W, Hammoudeh W, Cortas G, Sharara AI et al. A new hereditary colorectal cancer network in the Middle East and eastern mediterranean countries to improve care for high-risk families. *Familial cancer.* 2018;17(2):209–212.
 57. Byrne, R.M., and Tsikitis, V.L. (2018). Colorectal polyposis and inherited colorectal cancer syndromes. *Ann. Gastroenterol.* 31, 24–34.
 58. Gupta S, Provenzale D, Regenbogen SE, Hampel H, Slavin TP, Hall MJ et al. NCCN guidelines® insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, version 3.2017 featured updates to the NCCN Guidelines. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 2017;15(12):1465–1475.
 59. Cunningham D, Atkin W, Lenz HJ, et al. Colorectal cancer. *Lancet.* 2010;375:1030–1047.
 60. Zamudio Sánchez A, Romero Arana A, Salinas Pérez V, García Sánchez R, Sánchez Lozano MÁ, Manjón Rodríguez E. Analysis of the profile of patients with colorectal cancer in the province of Málaga: clinical demographic characteristics and risk factors. *Oncol Nurs.* 2019 Nov 27;21(2):7–15.
 61. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. Colorectal cancer. *Lancet.* 2019 Oct 19;394(10207):1467–1480.
 62. Chiavarini M, Bertarelli G, Minelli L, Fabiani R. Dietary intake of meat cooking-related mutagens (HCAs) and risk of colorectal adenoma and cancer: A systematic review and meta-analysis. *Nutrients.* 2017;9(5):514.
 63. Hammerling U, Bergman Laurila J, Grafström R, Ilbäck NG. Consumption of Red/Processed Meat and Colorectal Carcinoma: Possible Mechanisms Underlying the Significant Association. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2016;56(4):614–634.
 64. International Agency for Research on Cancer. Red Meat and Processed Meat [Internet]. Vol. 114, IARC Monographs. 2018. 511 p. Disponible en: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol114/mono114.pdf>
 65. Song P, Wu L, Guan W. Dietary Nitrates, Nitrites, and Nitrosamines Intake and the Risk of Gastric Cancer: A Meta-Analysis. *Nutrients.* 2015;7(12):9872–9895.
 66. Romeu M, Aranda N, Giralto M, Ribot B, Nogues MR, Arijá V. Diet, iron biomarkers and oxidative stress in a representative sample of Mediterranean population. *Nutr J.* 2013;12:102.
 67. Inoue-Choi M, Sinha R, Gierach GL, Ward MH. Red and processed meat, nitrite, and heme iron intakes and postmenopausal breast cancer risk in the NIH- AARP Diet and Health Study. *Int J Cancer.* 2016;138(7):1609–1618.
 68. Di Ciaula A, Wang DQ, Molina-Molina E, Lunardi Baccetto R, Calamita G, Palmieri VO, et al. Bile Acids and Cancer: Direct and Environmental-Dependent Effects. *Ann Hepatol.*;16(Suppl. 1: s3-105.):s87–s105.
 69. Sornjai W, Nguyen Van Long F, Pion N, Pasquer A, Saurin JC, Marcel V, DiazJJ, Mertani HC, Smith DR. Iron and hepcidin mediate human colorectal cancer cell growth. *Chem Biol Interact.* 2020;319:109021.
 70. Tabung FK, Liu L, Wang W, Fung TT, Wu K, Smith-Warner SA et al. Association of dietary inflammatory potential with colorectal cancer risk in men and women. *JAMA oncology.* 2018;4(3):366–373.

71. Diet, nutrition, physical activity and colorectal cancer [Internet]. AICR. 2018 [citado 22 julio 2022]. Disponible en: <https://www.wcrf.org/sites/default/files/Colorectal-cancer-report.pdf>
72. Baxter BA, Parker KD, Nosler MJ, Rao S, Craig R, Seiler C, Ryan EP. Metabolite profile comparisons between ascending and descending colon tissue in healthy adults. *World J Gastroenterol.* 2020;26(3):335–352.
73. Franco A, Departamento de Nutrición Universidad de California, Berkeley, E.E.U.U., A.K. Sikalidis, Servicio Gastroenterología Centro Médico Universidad de California, San Francisco, E.E.U.U., J.A. Solís Herruzo, Servicio de Medicina de Aparato Digestivo, Hospital 12 de Octubre, Madrid, Cáncer de colon: influencia de la dieta y el estilo de vida. *Revista Española de enfermedades Digestivas* 2005; 97(6):432–448.
74. Cheng J, Chen Y, Wang X, et al. Meta-analysis of prospective cohort studies of cigarette smoking and the incidence of colon and rectal cancers. *Eur J Cancer Prev.* 2015; 24:6–15.
75. Hernando Requejo O, Rubio Rodríguez MC. NUTRICIÓN Y CÁNCER [Nutrition and cancer]. *Nutr Hosp.* 2015;32 Suppl 1:67–72.
76. Bishehsari F, Magno E, Swanson G, Desai V, Voigt RM, Forsyth CB, Keshavarzian A. Alcohol and Gut-Derived Inflammation. *Alcohol Res.* 2017;38(2):163–171.
77. Williams CD, Satia JA, Adair LS, Stevens J, Galanko J, Keku TO, Sandler RS. Dietary patterns, food groups, and rectal cancer risk in Whites and African-Americans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(5):1552–1561.
78. Lee J, Shin A, Oh JH, Kim J. Colors of vegetables and fruits and the risks of colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2017;23(14):2527–2538.
79. Tanaka T, Shnimizu M, Moriwaki H. Cancer chemoprevention by carotenoids. *Molecules.* 2012;17(3):3202–3242.
80. Huncharek M, Muscat J, Kupelnick B. Colorectal cancer risk and dietary intake of calcium, vitamin D, and dairy products: A meta-analysis of 26,335 cases from 60 observational studies. *Nutrition and cancer.* 2009;61(1):47–69.
81. Yang W, Liu L, Masugi Y, Qian ZR, Nishihara R, Keum N, et al. Calcium intake and risk of colorectal cancer according to expression status of calcium-sensing receptor (CASR). *Gut.* 2018;67(8):1475–1483.
82. Beton K, Brozek-Pluska B. Vitamin C-Protective Role in Oxidative Stress Conditions Induced in Human Normal Colon Cells by Label-Free Raman Spectroscopy and Imaging. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13):6928.
83. Vernia F, Longo S, Stefanelli G, Viscido A, Latella G. Dietary Factors Modulating Colorectal Carcinogenesis. *Nutrients.* 2021;13(1):143.
84. Chlebowski R, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh Ch. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Eng J Med* 2004;350:991–1004
85. Mason JB. Folate and colon cancer: dietary habits from the distant past coming home to roost. *Am J Clin Nutr.* 2021;114(1):1–2.
86. Kampman E, Potter J, Slattery M. Hormone replacement therapy, reproductive history and colon cancer: a multicenter case-control study in the United States. *Cancer Causes Control* 1997;8:146–158.
87. Amat L, Bulach A, Leclercq M, Mesrine S, Scheffler F, Sperandio D, Scheffler M. Bénéfices non contraceptifs des contraceptions. *RPC Contraception CNGOF [Additional non-contraceptive effects of contraception: CNGOF Contraception Guidelines]. Gynecol Obstet Fertil Senol.* 2018;46(12):883–888.
88. Asano TK, McLeod RS. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) and Aspirin for preventing colorectal adenomas and carcinomas. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; 2:CD004079.
89. Flossmann E, Rothwell P. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomized and observational studies. *Lancet* 2007;369:1603–1613.
90. Ayuso-Álvarez A, García-Pérez J, Triviño-Juárez J-M, Larrinaga-Torrontegui U, González-Sánchez M, Ramis R, et al. Association between proximity to industrial chemical installations and cancer mortality in Spain. *Environ Pollut.* 2020;260(113869):113869.
91. Schmit SL, Rennert HS, Rennert G, Gruber SB. Coffee Consumption and the Risk of Colorectal Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016;25(4):634–639.
92. Mattioli AV, Farinetti A. Espresso coffee, caffeine and colon cancer. *World J Gastrointest Oncol.* 2020;12(5):601–603.
93. Grau J, Serradesanferm A, Polbach S, et al. Colorectal cancer screening programs in the population at average risk in the European Union and Spain. *Gastroenterol Hepatol.* 2010; 33:111–118.
94. Navarro M, Nicolas A, Ferrandez A, Lanás A. Colorectal cancer population screening programs worldwide in 2016: An update. *World J Gastroenterol.* 2017;23(20):3632–3642.
95. Lorenzo-Zúñiga V, Bustamante-Balén M, Pons-Beltrán V, Peña-Gil C. Development of knowledge-based clinical decision support system for patients included in colorectal screening program. 2021;45(6):419–423.
96. Código europeo contra el cáncer [Internet]. *Contraelcancer.es.* [citado 25 julio 2022]. Disponible en: <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/prevencion/codigo-europeo-cancer>
97. Vignolo J, Vacarezza M, Álvarez C, Sosa A. Niveles de atención, de prevención y atención primaria de la salud. *Arch Med Interna* 2011; XXXIII: 11-14. Disponible en: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/salud/cen>

- senanza/plan2010/spyc/leccion_14/bibliografia_complementaria_14.pdf
98. Programa de cribado de cáncer colorrectal de Euskadi. [Internet]. 2017. Euskadi.eus. [citado 25 julio 2022]. Disponible en: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/deteccion_cancer_colorrectal/es_def/adjuntos/PROGRAMA2017.pdf
 99. Prevención y Promoción [Internet]. Gob.es. [citado 25 julio 2022]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/>
 100. Wielandt AM, Hurtado C, Moreno M, Zárata A, López-Köstner F. Test de sangre oculta en deposiciones para programas de cribado de cáncer colorrectal: actualización. *Rev Med Chil.* 2021;149(4):580–590.
 101. Shaukat A, Kahi CJ, Burke CA, Rabeneck L, Sauer BG, Rex DK. ACG clinical guidelines: Colorectal cancer screening 2021. *Am J Gastroenterol.* 2021;116(3):458–479.
 102. Calcerrada Diaz, Santos N. Análisis coste - efectividad del cribado del cáncer colorrectal en población general. Primera parte: revisión sistemática sobre su eficacia y seguridad. Madrid: Agencia Lain Entralgo. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitaria. Disponible online en: <http://www.madrid.org/cs/Satellite?blobcol=url-data&blobheader=application%2Fpdf &blobheadername1=ContentDisposition&blobheadername2=cadena&blobheadervalu e1=filename%3D2006%2806.An%C3%A1lisis+costeefectividad+cribado+c%C3%A1ncer.pdf&blobheadervalue2=language%3Des%26site%3DPortalSalud&blobkey=id &blobtable=MungoBlobs&blobwhere=1220368047621&ssbinary=true>
 103. Zubero MB, Arana-Arri E, Pijoan JI, Portillo I, Idigoras I, López-Urrutia A, et al. Population-based colorectal cancer screening: comparison of two fecal occult blood test. *Front Pharmacol.* 2014;4:175.
 104. Park DI, Ryu S, Kim YH, Lee SH, Lee CK, Eun CS, et al. Comparison of guaiac-based and quantitative immunochemical fecal occult blood testing in a population at average risk undergoing colorectal cancer screening. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(9):2017–2025.
 105. Minozzi S, Armaroli P, Segnan N. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First Edition--Principles of evidence assessment and methods for reaching recommendations 3420. *Endoscopy.* 2012;44:E9-14.
 106. Shaukat A, Levin TR. Current and future colorectal cancer screening strategies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2022 Aug;19(8):521–531.
 107. Quintero E, Castells A, Bujanda L, et al. Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *N Engl J Med.* 2012;366(8):697–706.
 108. Fraser CG, Allison J, Young GR, Halloran SP, Seaman H. A standard for Faecal Immunochemical Tests for Haemoglobin Evaluation Reporting (FITTER). *Ann Clin Biochem.* 2014; 51;2:301–302.
 109. de Klerk CM, Vendrig LM, Bossuyt PM, Dekker E. Participant-Related Risk Factors for False-Positive and False-Negative Fecal Immunochemical Tests in Colorectal Cancer Screening: Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(12):1778–1787.
 110. Prueba inmunológica de sangre oculta en heces en pacientes con sintomatología compatible con cáncer colorrectal: recomendaciones [Internet]. Semfyc.es. [citado 30 julio 2022]. Disponible en: <https://www.semfyc.es/wp-content/uploads/2018/05/Prueba-inmunologica.pdf>
 111. Widlak MM, Thomas CL, Thomas MG, Tomkins C, Smith S, O'Connell N, Wurie S, Burns L, Harmston C, Evans C, Nwokolo CU, Singh B, Arasaradnam RP. Diagnostic accuracy of faecal biomarkers in detecting colorectal cancer and adenoma in symptomatic patients. *Aliment Pharmacol Ther.* 2017;45(2):354–363.
 112. Godber IM, Todd LM, Fraser CG, MacDonald LR, Younes HB. Use of a faecal immunochemical test for haemoglobin can aid in the investigation of patients with lower abdominal symptoms. *Clin Chem Lab Med.* 2016;54(4):595-602.
 113. Council Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening - EU monitor [Internet]. Eumonitor.eu. 2006 [citado 30 julio 2022]. Disponible en: <https://www.eumonitor.eu/9353000/1/j9vvik7m1c3gyxp/vhckn6xbvzv2>
 114. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de sanidad y política social. [Internet]. Gob.es. [actualizado 2010; citado 30 julio 2022]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/ca/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/ActualizacionEstrategiaCancer.pdf>
 115. European Colorectal Cancer Screening Guidelines Working Group. von Karsa L, Patnick J, Segnan N, Atkin W, Halloran S, Lansdorp-Vogelaar I, et al. European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis: overview and introduction to the full supplement publication. *Endoscopy.* 2013;45(1):51–59.
 116. Díaz Tasende J, Marín Gabriel JC. Colorectal cancer screening with fecal occult blood testing. *Rev Esp Enferm Dig.* 2008; 100:315–319.
 117. Wilkins T, McMechan D, Talukder A. Colorectal Cancer Screening and Prevention. *Aafp.org.* [Internet]. 2018 [citado 30 julio 2022];97(10):658–65. Disponible en: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2018/0515/p658.html>
 118. Whitlock EP, Lin JS, Liles E, et al. Screening for colorectal cancer: a targeted, updated systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2008; 149:638–658.
 119. Salas D, Vana clocha M, Ibáñez J, Molina-Barceló A, Hernández V, Cubiella J, et al. Participation and detec-

- tion rates by age and sex for colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal cancer screening. *Cancer Causes Control*. 2014;25(8):985–997.
120. Backes Y, Seerden TCJ, van Gestel RSFE, Kranenburg O, Ubink I, Schiffelers RM, et al. Tumor Seeding During Colonoscopy as a Possible Cause for Metachronous Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 2019;157(5):1222–1232.e4.
 121. Vanaclocha-Espi M, Ibáñez J, Molina-Barceló A, Valverde-Roig MJ, Pérez E, Nolasco A, de la Vega M, de la Lastra-Bosch ID, Oceja ME, Espinàs JA, Font R, Pérez-Riquelme F, Arana-Arri E, Portillo I, Salas D; CRIBEA Group. Risk factors for severe complications of colonoscopy in screening programs. *Prev Med*. 2019;118:304–308.
 122. Salas Trejo D, Portillo Villares I, Espinàs Piñol JA, Ibáñez Cabanell J, Vanaclocha Espi M, Pérez Riquelme F, et al. Spanish Cancer Screening Network. Implementation of colorectal cancer screening in Spain: main results 2006–2011. *Eur J Cancer Prev*. 2017;26(1):17–26.
 123. López-Abente G, García-Pérez J, Fernández-Navarro P, Boldo E, Ramis R. Colorectal cancer mortality and industrial pollution in Spain. *BMC Public Health*. 2012;12(1):589.
 124. von Euler-Chelpin M, Brasso K, Lynge E. Determinants of participation in colorectal cancer screening with faecal occult blood testing. *J Public Health (Oxf)*. 2010;32(3):395–405.
 125. Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre, por la que se modifican los anexos I, II y III del Real Decreto 1030/2006, de 15 de septiembre, por el que se establece la cartera de servicios comunes del Sistema Nacional de Salud y el procedimiento para su actualización. 2014.
 126. Comas M, Mendivil J, Andreu M, Hernández C, Castells X. Long-term prediction of the demand of colonoscopies generated by a population-based colorectal cancer screening program. *PLoS One*. 2016;11(10):e0164666.
 127. Besó Delgado M, Ibáñez Cabanell J, Pérez Sanz E, Valverde Roig MJ, Fernández García C, Vanaclocha Espi M, et al. Resultados de 10 años del Programa de Prevención de Cáncer Colorrectal en la Comunitat Valenciana. *Rev Esp Salud Pública*. 2021; 95:e1-e19.
 128. Codina A, Farres R. Estadificación preoperatoria del cáncer colorrectal. *Cir Esp*. 2003;73:179.
 129. ICGC/TCGA Pan-Cancer Analysis of Whole Genomes Consortium. Pan-cancer analysis of whole genomes. *Nature*. 2020;578(7793):82–93.
 130. Zhang J, Bajari R, Andric D, Gerthoffert F, Lepsa A, Nahal-Bose H, et al. The international cancer genome consortium data portal. *Nat Biotechnol*. 2019;37(4):367–369.
 131. Menéndez Rodríguez M, García-Morales N, Seoane Pillado T, Garau Ramírez J, Traver Salvador A, Hervás Jiménez Y, et al. Perceived Barriers And Benefits In The Participation In Faecal Occult Blood Test Colorectal Cancer Screening Programme. [Internet]. *Gastroenterol Hepatol*. 2022. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210570522001522>
 132. Bhalla A, Zulfiqar M, Bluth MH. Molecular Diagnostics in Colorectal Carcinoma: Advances and Applications for 2018. *Clin Lab Med*. 2018;38(2):311–342.
 133. Luh F, Yen Y. FDA guidance for next generation sequencing-based testing: balancing regulation and innovation in precision medicine. *NPJ Genom Med*. 2018;3(1):28.
 134. Costas-Chavarri A, Temin S, Shah MA. Treatment of patients with early-stage colorectal cancer: ASCO resource-stratified guideline summary. *J Oncol Pract*. 2019;15(5):290–292.
 135. Gómez-España MA, Gallego J, González-Flores E, Mauriel J, Páez D, Sastre J, et al. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019;21(1):46–54.
 136. Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, Grody W, Cushman-Vokoun AM, Funkhouser WK, et al. Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer. *American journal of clinical pathology*. 2017;147(3):221–260.
 137. ESMO. ESMO Clinical Practice Guidelines: Gastrointestinal Cancers [Internet]. *Esmo.org*. [citado 2 agosto 2022]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/gastrointestinal-cancers>
 138. Jackson TD, Kaplan GG, Arena G, Page JH, Rogers SO, Jr. Laparoscopic versus open resection for colorectal cancer: a metaanalysis of oncologic outcomes. *J Am Coll Surg* 2007;204(3):439–446.
 139. Hassan C, Wysocki PT, Fuccio L, Seufferlein T, Dinis-Ribeiro MR, Brandão C, et al. Endoscopic surveillance after surgical or endoscopic resection for colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Digestive Oncology (ESDO) Guideline. *Endoscopy*. 2019;51(3):266–277.
 140. Kim E, Kang JS, Han Y, Kim H, Kwon W, Kim JR, Kim SW, Jang JY. Influence of preoperative nutritional status on clinical outcomes after pancreatoduodenectomy. *HPB (Oxford)*. 2018;20(11):1051–1061.
 141. Mustelier AW, Milán Dinza EM, López Wilson A, Rodríguez Fonseca RA. Accelerated recovery after surgical treatment in patients with cancer of the colon. *Rev Nac (Itauguá)*. 2019;11(2):51–63.
 142. Saltz LB. Value in Colorectal Cancer Treatment: Where It Is Lacking, and Why. *Cancer J*. 2016 May-Jun;22(3):232–235.
 143. Sanoff HK. Adjuvant therapy for resected stage II colon cancer. [Internet]. *UpToDate.com*. [citado 2 agosto 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/adjuvant-therapy-for-resected-stage-ii-colon-cancer>

144. Moriarity A, O'Sullivan J, Kennedy J, Mehigan B, McCormick P. Current targeted therapies in the treatment of advanced colorectal cancer: a review. *Ther Adv Med Oncol*. 2016;8(4):276–293.
145. Ciardiello D, Vitiello PP, Cardone C, Martini G, Troiani T, Martinelli E, et al. Immunotherapy of colorectal cancer: Challenges for therapeutic efficacy. *Cancer Treat Rev*. 2019;76:22–32.
146. Ganesh K, Stadler ZK, Cercek A, Mendelsohn RB, Shia J, Segal NH, Diaz LA Jr. Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(6):361–375.
147. 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;40(8):892–910.
148. Qayed E. *Sleisenger and fordtran's gastrointestinal and liver disease review and assessment-first south Asia edition*. 1a ed. Elsevier; 2016.
149. BOE número 159, de 4 de julio de 2007 por el que se regula la investigación biomédica. Disponible online en: <https://www.boe.es/buscar/doc.phpid=BOE-A-2007-12945>.
150. Robson ME, Bradbury AR, Arun B, Domchek SM, Ford JM, Hampel HL, et al. American Society of Clinical Oncology Policy Statement Update: Genetic and Genomic Testing for Cancer Susceptibility. *J Clin Oncol*. 2015;33(31):3660–3667.
151. Andreu M, Balil A, Balmaña J et al. *Oncoguía del consejo y asesoramiento genéticos en el cáncer hereditario. Versión breve para la práctica clínica*. Barcelona: Agencia de evaluación de tecnología y ciencias médicas. Cataluña Salud. 2006.
152. Samadder NJ, Curtin K, Wong J, Tuohy TMF, Mineau GP, Smith KR et al. Epidemiology and Familial Risk of Synchronous and Metachronous Colorectal Cancer: A Population-Based Study in Utah. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2014;12(12):2078–2084.e2.
153. Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen YJ, Ciombor KK et al. Rectal cancer, version 2.2018 clinical practice guidelines in Oncology. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2018;16(7):874–901.
154. Vera R, Aparicio J, Carballo F, Esteva M, González-Flores E, Santianes J, et al. Recommendations for follow-up of colorectal cancer survivors. *Clin Transl Oncol*. 2019 Oct;21(10):1302–1311.
155. Balmaña J, Balaguer F, Cervantes A, Arnold D; ESMO Guidelines Working Group. Familial risk-colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2013;24 Suppl 6:vi73-80.
156. Lorans M, Dow E, Macrae FA, Winship IM, Buchanan DD. Update on Hereditary Colorectal Cancer: Improving the Clinical Utility of Multigene Panel Testing. *Clin Colorectal Cancer*. 2018;17(2):e293-e305.
157. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA Jr, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. *Science*. 2013;339(6127):1546–1558.
158. Marcadores= Marcadores tumorales [Internet]. Instituto Nacional del Cáncer. 2022 [citado 5 agosto 2022]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/diagnostico/hoja-informativa-marcadores-de-tumores>
159. Sturgeon CM, Duffy MJ, Stenman UH, Lilja H, Brünner N, Chan DW, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines for Use of Tumor Markers in Testicular, Prostate, Colorectal, Breast, and Ovarian Cancers. *Clin Chem* 2008;54(12):e11-79.
160. Pérez Hernández A, García de Burgos M, Sanz-Aranquez Felipe C, Salvatierra Cuenca MC. Elevación del antígeno carbohidratado 19-9 (CA 19-9) en un paciente con síntomas inespecíficos. *Rev lab clín*. 2013;6(4):172–175.
161. Tsikitis V, Larson D et al. Predictors of recurrence free survival for patients with stage II and III colon cancer. *BMC Cáncer* 2014, 14:336.
162. García Torrecillas JM, Ferrer Márquez M, Reina Duarte Á, Rubio-Gil F. Investigación epidemiológica en cáncer colorrectal: perspectiva, prospectiva y retos bajo la óptica de explotación del Big-Data. *Semergen*. 2016;42(8):509–513.
163. Lotfollahzadeh S, Recio-Boiles A, Cagir B. Colon Cancer. En: *StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; 2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470380/>
164. Castro Peraza ME de, Arias Hernández MA, Lorenzo Rocha ND. Programa Educativo Participativo centrado en el paciente de cirugía oncológica colorrectal. *Ene*. [Internet]. 2019 [citado 5 agosto 2022];13(3):1334. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1988-348X2019000300004&lng=es. Epub 24-Feb-2020.