

TESI DOCTORAL

**NEOPLÀSIA DE COLON A LES COMARQUES
DEL SUD DE CATALUNYA.**

**SEGUIMENT ENDOSCÒPIC DEL COLON
OPERAT DURANT UN PERÍODE DE 20 ANYS I
ANÀLISI DE LA SUPERVIVÈNCIA.**

**Domingo PASCUAL TORRES
Avda. Dr. Vilaseca, nº 19
43202 REUS
Tel. 977313052 / 616686930
e-mail: dpascual@grupsagessa.com**

DIRECTORS DE TESI

Dr. Josep M^a BORDAS ALSINA (UB)

Dr. Daniel DEL CASTILLO DÉJARDIN (URV)

RELACIÓ D'ABREVIATURES

CCR: Carcinoma colorectal

CEA: Antígen carcinoembrionari

CMBD: Conjunt mínim de bases de dades (àrea endoscòpia)

D: Dona

EUA: Estats Units de nordamèrica

FCS: Fibrocolonoscòpia

FUNCA: Fundació-Lliga per a la investigació i prevenció del càncer

5-FU: 5-fluorouracil

H: Home

HC: Història clínica

HUSJ: Hospital Universitari de Sant Joan

IARC: International Agency for Research on Cancer

ICO: Institut Català d'Oncologia

LR: Rang logarítmic (Log Rank)

KM: Corba de supervivència de Kaplan-Meier

OR: Odds ratio

QT: Quimioteràpia

RC: Registres de càncer

RCT: Registre de càncer de Tarragona

RR: Raó de risc

RT: Radioteràpia

S.I.: Seguiment intensiu

S.N.I.: Seguiment no intensiu

TA: Taxa ajustada

TAC: Tomografia axial computeritzada

TB: Taxa bruta

Tis: Carcinoma "in situ"

TTr: Taxa truncada

ÍNDEX

1. INTRODUCCIÓ	5
1.1. Generalitats	
1.2. El carcinoma de colon i recte	
1.3. El càncer a Catalunya	
1.4. El càncer colorectal a la demarcació de Tarragona	
2. JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI	13
3. HIPÒTESI DE TREBALL I OBJECTIUS	18
4. MATERIAL I MÈTODE	20
4.1. Pacients	
4.1.1. Estudi de prevalença i incidència	
4.1.2. Estudi de supervivència	
4.2. Mètode	
4.2.1. Estudi de prevalença i incidència	
4.2.2. Estudi de supervivència	
4.2.2.1. Definició de seguiment intensiu	
4.2.2.2. Criteris d'inclusió	
4.2.2.3. Criteris d'exclusió	
4.2.2.4. Assignació de pacients	
4.2.2.5. Criteri de supervivència	
4.2.2.6. Temps de seguiment	
4.2.2.7. Definicions i termes utilitzats en el seguiment	
4.2.3. Anatomia Patològica	
4.2.3.1. Classificació anatomopatològica de Dukes	
4.2.3.2. Classificació clínica TNM	
4.2.3.3. Estadiatge	
4.3. Càlculs i estudi estadístic	
4.3.1. Anàlisi de prevalença i incidència	
4.3.2. Anàlisi de supervivència	
4.4. Estratègies de cerca	
4.5. Fonts d'informació i recollida de dades	

5. RESULTATS	39
5.1. Incidència i prevalença del càncer colorectal a la demarcació de Tarragona. Aspectes epidemiològics	
5.1.1. Anàlisi descriptiva	
5.1.2. Anàlisi comparativa	
5.2. Supervivència	
5.2.1. Descripció de la mostra (N 334)	
5.2.1.1. Dades clínicopatològiques	
5.2.1.2. Anatomia patològica	
5.2.1.3. Classificació clínica TNM	
5.2.1.4. Extensió (Dukes)	
5.2.1.5. Supervivència global	
5.2.2. Antígen carcinoembrionari	
5.2.3. Resultats del seguiment (N 275)	
5.2.3.1. Dades clínicopatològiques	
5.2.3.2. Anatomia patològica	
5.2.3.3. Cirurgia	
5.2.3.4. Tractament adjuvant	
5.2.3.5. Recidives	
5.2.3.6. Seguiment endoscòpic	
5.2.3.7. Aparició de noves neoplàsies no colòniques	
5.2.3.8. Supervivència	
6. DISCUSSIÓ	98
6.1. Incidència, prevalença i comparativa	
6.2. Anatomia patològica	
6.3. Antígen carcinoembrionari	
6.4. Tractament	
6.5. Recidives	
6.6. Segones neoplàsies d'origen no colònic	
6.7. Supervivència	
7. CONCLUSIONS	137
8. BIBLIOGRAFIA	140

1 INTRODUCCIÓ

1.1. GENERALITATS

Està àmpliament acceptat que les neoplàsies de pulmó i mama són les més freqüents d'ambdós sexes. La taxa de neoplàsia a Europa occidental se situa en l'1.2%, només superada pels Estats Units (1,5%), per davant de països com Japó (1%) i superant àmpliament a l'Amèrica llatina o el Carib, que tenen una taxa molt baixa (0.4%) ⁽¹⁾. Aquest augment de la prevalença del càncer en països desenvolupats es relaciona amb un major Producte Interior Brut, una disminució de la mortalitat infantil i l'envelliment de la població, així com pel fet que en aquests mateixos països es desenvolupa una millor detecció, assolint en conseqüència, taxes de supervivència més elevades, però també un més elevat nombre de diagnòstics.

El continent europeu se situa en primer lloc la neoplàsia de mama, que suposa el 34% de totes les neoplàsies femenines, aglutinant aquest sexe fins el 61% de tota la prevalença oncològica. De forma conjunta, el carcinoma de colon i recte és el més freqüent i, referit al sexe masculí, se'l considera el tumor més prevalent, que suposa el 15% de tots els càncers ⁽²⁾.

1.2. CARCINOMA DE COLON I RECTE

El carcinoma colorectal (CCR) constitueix una de les neoplàsies més comunes en els països desenvolupats, sent la causa d'aproximadament un 10% de les morts per càncer ⁽³⁻⁵⁾. S'estima que en els EUA durant l'any 1.997 es van diagnosticar 131.000 neoplàsies colorectals, a conseqüència de la qual van morir 55.000 pacients ⁽⁶⁾. A Europa, després del càncer de pulmó, és la neoplàsia més freqüent.

El CCR augmenta un 2% anualment ⁽⁷⁾ i, en els països industrialitzats pot arribar fins al 4-5% anual ⁽⁸⁾. Aquest increment es relaciona amb l'envelliment de la població, la dieta i la qualitat de vida, essent habitualment les taxes més elevades en medis urbans ⁽⁹⁾.

El risc màxim ⁽¹⁰⁾ se situa entre els 50 i 75 anys i afecta aproximadament per igual a ambdós sexes, si bé la localització rectal és més freqüent als homes.

Depenent del sexe, edat, raça, i àrea geogràfica, la incidència anual s'estima entre 10 i 32 casos/any/100.000 habitants ^(6,8,11,12).

En tot el món, els estudis d'incidència i mortalitat han demostrat una tendència ascendent en aquells països on les taxes eren inicialment baixes, una estabilització a les àrees intermèdies i una certa disminució a les àrees d'alta incidència ⁽¹³⁾, malgrat que en general, les dades exposades no coincideixen amb les estimacions d'aquesta referència.

Les últimes dades en relació al CCR, publicades per l'Agència Internacional per a la Investigació del Càncer (IARC), referides al decenni 1988-97 ^(5,11) queden reflectides a la Taula I. Existeix en bastants casos una certa diferència en la incidència entre els dos quinquennis consecutius en determinats països, probablement conseqüència de la fiabilitat de les dades i del nombre cada vegada més elevat de registres de càncer existents.

Taula I. Incidència mundial del CCR (taxa ajustada per 100.000 habitants) Decenni 1988-1997, distribuït en quinquennis ^(5,11).

Continent / país (1)	RECTE				COLON			
	Homes		Dones		Homes		Dones	
	88-92	93-97	88-92	93-97	88-92	93-97	88-92	93-97
AFRICA								
Algèria	2.6	0.6	2.3	0.6	0.4	3.3	0.6	2.8
Uganda	4.3	3.6	1.8	2.8	3.2	3.4	3.4	3.7
Zimbabwe	3.8	3.3	2.6	3.8	6.6	3.9	3.0	3.3
AMÈRICA								
Amèrica Central	5.6	5.5	4.7	4.0	4.9	6.4	6.0	6.4
Amèrica del Sud	6.3	6.8	5.1	4.8	10.4	15.5	9.6	13.0
Amèrica del Nord								
* Canadà	16.1	15.1	9.2	8.0	26.9	25.9	21.3	20.0
* Estats Units	12.8	12.5	8.1	7.5	25.9	26.7	19.8	20.2
ASIA								
* Xina	8.9	8.8	7.3	7.4	6.6	10.3	5.9	9.0
* Índia	3.0	2.4	2.0	1.8	2.1	2.5	1.5	2.1
* Israel	13.3	11.6	11.0	8.7	24.9	28.9	19.9	23.5
* Japó (2)	15.9	18.3	8.5	8.8	23.9	30.4	15.3	21.9
EUROPA								
* Anglaterra	14.4	14.3	8.3	7.1	20.5	20.6	16.8	15.0
* Alemanya	15.7	ND	10.1	ND	20.5	ND	17.1	ND
* Àustria	14.8	12.3	8.9	7.4	20.5	23.1	16.7	17.6
* Eslovàquia	20.6	22.1	10.9	10.1	20.0	23.3	12.6	13.9
* Eslovènia	17.2	18.9	9.8	7.5	15.7	18.1	10.1	12.2
* Estònia	11.5	13.4	7.5	6.8	14.1	16.1	11.4	13.0
* França	17.1	16.6	9.4	7.8	22.4	22.9	14.9	17.8
* Itàlia	13.5	13.3	7.8	7.5	23.3	27.4	17.0	19.0
* Polònia	10.6	10.4	6.6	6.0	11.8	14.6	8.2	10.3
* República Txeca	24.2	26.7	11.6	11.7	24.0	20.6	15.7	15.0
* Suècia	12.1	12.2	8.3	7.6	17.7	17.7	15.9	14.9
* Suïssa	13.3	12.7	8.0	8.2	20.3	20.8	14.3	15.4
OCEANIA								
* Austràlia	17.3	18.9	10.8	10.3	28.7	28.5	20.5	22.3
* Nova Zelanda	16.4	20.0	10.2	11.1	26.3	31.3	22.8	28.6

(1) Països: mitjana dels registres publicats, que aporten més del 90% dels casos

(2) Exclosa Hiroshima per les seves característiques. Incidència del càncer de colon 59.2 per 100.000 habitants

N.D. No disponible

Com es pot observar, la neoplàsia colorectal manté encara una clara diferència entre els països industrialitzats i els de baix nivell socioeconòmic, com el continent africà, centreamericà, sudamericà i l'Índia. Països amb indústria emergent, com Xina, comencen a presentar taxes creixents sobre tot pel que fa al càncer de colon, deixant de ser un patrimoni de països desenvolupats, i així, països amb baixos nivells econòmics (però amb un cert potencial industrial) tenen taxes notablement elevades, destacant per exemple les d'Eslovàquia, Eslovènia i la República Txeca.

Segons estimacions dels estudis multicèntrics dels registres de càncer ⁽⁴⁾, es calcula que cada any es diagnostiquen a l'estat espanyol més d'11.000 casos nous de CCR, representant un 9,8% en l'home i un 14,2% en la dona, situant-se darrera de la neoplàsia de pulmó (27,4%) i de mama (18,2%) respectivament.

A l'estat espanyol existeixen registres de càncer en algunes comunitats. A la Taula II es mostra la incidència observada del CCR durant els anys 1988-97, publicades per l'IARC ^(5,11) i distribuïda per quinquennis. Alguns d'aquests registres tenen un període de funcionament recent en quant a la recollida de dades (Cuenca, Girona, Canàries). Pel que fa al País Basc, la incidència del quinquenni 1993-97 no ha estat tramesa. En general, les dades, encara que disperses, evidencien una certa tendència a l'increment, de la mateixa manera que s'observa en altres indrets, sobre tot en les zones desenvolupades.

Taula II. Incidència del CCR a diverses comunitats de l'estat espanyol (taxa ajustada per 100.000 habitants). Decenni 1988-1997. ^(5,11)

Comunitat	RECTE				COLON			
	Homes		Dones		Homes		Dones	
	88-92	93-97	88-92	93-97	88-92	93-97	88-92	93-97
Albacete	9.1	9.3	5.7	6.4	10.2	14.4	8.9	11.2
Astúries	11.1	11.8	5.7	6.3	17.0	20.4	11.1	12.3
Cuenca		8.1		5.6		12.6		12.1
Girona		14.7		6.7		27.2		17.9
Granada	8.8	10.2	5.6	6.1	10.3	15.6	9.0	10.7
Illes Canàries		12.3		6.8		15.9		13.0
Mallorca	13.0	14.7	7.6	8.2	18.4	23.5	15.5	14.4
Múrcia	11.9	13.8	7.8	8.4	13.8	19.1	10.7	15.6
Navarra	12.8	15.2	6.5	7.2	16.5	21.5	13.0	12.4
País Basc		13.5		6.4		17.1		10.6
Tarragona	12.3	12.2	6.1	6.3	18.6	21.8	14.0	17.9
Saragossa	11.1	12.0	6.4	6.2	12.9	17.2	10.2	12.7

1.3. EL CÀNCER A CATALUNYA

A Catalunya existeixen dos registres poblacionals de càncer: un que comprèn les regions sanitàries de Tarragona i Tortosa i que recull casos des de l'any 1980 ^(14,15), estant homologat per l'Organització Mundial de la Salut, mentre que l'altra engloba la regió sanitària de Girona i recull casos des de 1994 ⁽¹⁶⁾. Segons les dades d'ambdós registres, la incidència del càncer en el període 1994-97 te la següent distribució (Taula III):

Taula III. Incidència del càncer a les regions sanitàries de Girona i Tarragona, 1994-97. Freqüència relativa (%) de les principals localitzacions tumorals.

Localització tumoral	GIRONA		TARRAGONA	
	Homes	Dones	Homes	Dones
Mama		27.5		29.6
Pulmó	16.7		17.7	
Colorectal	13.0	14.9	14.6	15.2
Pròstata	13.4		15.6	
Estómac	5.7	4.1	5.9	4.9
Cav. oral i faringe	6.6		5.7	
Bufeta urinària	11.7		9.9	
Cos d'úter		5.9		6.0
Coll d'úter		3.5		3.0
Ovari		3.8		4.1
Primari desconegut	4,5	3.7	3.5	4.4

Les dades de Girona i Tarragona (Càncer Catalunya 2001) mostren unes taxes brutes al voltant d'uns 500 casos nous per 100.000 en els homes, i 350/100.000 en les dones. Al ser una població més envellida que la mundial, les taxes ajustades són més baixes (sobre 300 en homes i 200 en dones).

La freqüència de defuncions a Catalunya degudes als principals tipus de neoplàsies, segons les dades publicades per l'Institut Català d'Oncologia (ICO) al 2001 ⁽¹⁷⁾, s'expressen a la Taula IV.

Taula IV. Mortalitat per càncer a Catalunya, 1997-98. Freqüència relativa (%) de les principals localitzacions tumorals.

Localització	Homes	Dones
Mama		19.0
Pulmó	27.6	5.1
Colorectal	11.3	15.5
Pròstata	9.6	
Estómac	6.5	7.0
Pàncreas	3.7	4.8
Bufeta urinària	5.2	
Ovari		4.9
Primari desconegut	7.0	7.7

1.4. EL CARCINOMA COLORECTAL A LA DEMARCACIÓ DE TARRAGONA

El CCR presenta un increment constant en el Registre del Càncer durant el període comprès entre 1980 – 1998 ⁽¹⁷⁾, sobre tot en els homes (3.5% anual), més acusat en els menors de 65 anys. A partir del 1992 les taxes semblen estabilitzar-se. Les dones presenten una tendència similar amb un increment del 2.7% anual, tot i que s'observen taxes més baixes. La raó d'incidència per sexes és similar a la descrita a la resta de països, observant-se una certa igualtat en la neoplàsia de colon, mentre que en la de recte predomina en els homes amb una raó d'incidència de 2 (quinquenni 1988-92) ⁽¹⁸⁾.

Segons les dades del Registre de Càncer de la Demarcació de Tarragona (RCT) i de la FUNCA (Fundació-Lliga per a la Investigació i Prevenció del Càncer), la neoplàsia colorectal ocupa el primer lloc d'incidència computada conjuntament en ambdós sexes. Per sexes, en l'home és la segona, després de la neoplàsia pulmonar, i, en les dones, també és la segona, darrera de la neoplàsia de mama.

Les últimes dades de la FUNCA i del RCT referides als anys 1993-1997 i publicades al 2002 ⁽⁵⁾, que correlacionen el nombre de casos, taxes i percentatges, es mostren a la Taula V.

Taula V. Incidència del CCR a la demarcació de Tarragona (1993-1997) ⁽⁵⁾.

	N casos	TB	TA	Ttr	Mitjana anual	% total tumors	% tumors digestius
RECTE							
Homes	317 (64%)	21.3	12.2	19.0	63	4.8 %	18.0%
Dones	198 (36%)	12.8	6.3	10.8	39	4.0%	15.0%
Total	515 (100%)	35.6	19.3	30.7	103	4.4%	16.5%
COLON							
Homes	556 (51%)	39.4	21.8	29.9	111	8.4 %	32.0%
Dones	545 (49%)	38.0	17.9	27.7	109	11.2 %	40.0%
Total	1101 (100%)	77.4	39.4	57.6	220	9.8%	36.0%

TB: Taxa Bruta

TA: Taxa Ajustada o Estandaritzada

Ttr: Taxa Truncada (ajustada per edat de la població entre els 35 i 64 anys)

Totes elles estan expressades per 100.000 homes o dones i any

2 JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI

Habitualment, la majoria dels càncers colorectals es troben massa avançats quan són diagnosticats, per la qual cosa, l'índex de supervivència als 5 anys és inferior al 50% en aquestes condicions, malgrat els tractaments adjuvants ⁽¹⁹⁾. Si el diagnòstic s'efectua en estadi precoç, als 5 anys la supervivència és del 88%; si existeixen metàstasi ganglionars, baixa al 56% i, si aquestes són a distància, únicament un 6% arriben als 5 anys. En conseqüència, la supervivència als 5 anys acostuma a ser més elevada en quant més precoçment es diagnostica la malaltia, tal i com es recull amb aquesta amplia sèrie publicada per Mandel al 1993 ⁽²⁰⁾ (Taula VI).

Taula VI. Taxes de supervivència de malalts amb CCR segons l'estadi de Dukes. N 46.551 pacients. (Mandel, 1993)

Estadi Dukes	Supervivència als 5 anys (%)
A	94.3
B	84.4
C	56.6
D	2.4

Existeixen diversos estudis que avalen aquests aspectes de la major incidència de recidives en funció de l'estadi en que es diagnostica la malaltia. A la Taula VII se'n desprèn una mostra.

Taula VII. Recidives del CCR en funció de l'estadi inicial del tumor.

Estudi	Data publicació	N malalts	Dukes				
			A	B1	B2	C1	C2
Ovaska* ⁽²¹⁾	1989	402	15/113 (13%)	58/212 (27%)		47/77 (61%)	
Adloff ⁽²²⁾	1989	909	5/81 (6%)	16/126 (13%)	127/432 (29%)	11/24 (46%)	149/246 (60%)
Mäkela* ⁽²³⁾	1995	106	10/28 (18%)	18/48 (37%)		15/30 (50%)	
Kjeldsen* ⁽²⁴⁾	1997	597	18/138 (13%)		58/293 (20%)		80/166 (48%)

(*) no diferencien els subgrups B i C.

En general, s'accepta que la recidiva després del tractament amb intenció curativa es dona entre el 30 i el 40% dels pacients ⁽²⁵⁾. La última revisió Cochrane ⁽²⁶⁾, que avala aquestes dades, apunta que entre el 66 – 80% dels CCR es podrien guarir si es diagnosticuessin més precoçment.

Un estudi efectuat per De Salvo et al ⁽²⁷⁾ resumeix la incidència de les recidives, estimant, de forma general, que fins un 10.8 % dels pacients intervinguts amb intenció curativa desenvoluparan recidives locals, un 17% recurrències sistèmiques i un 3% d'ambdós tipus.

Una anàlisi feta per nosaltres, seqüencial en el temps, de les sèries publicades més significatives permet avaluar la concordança general de les dades acceptades per la literatura, els resultats de les quals s'expressen a la Taula VIII.

Taula VIII. Percentatge de recidives i temps d'aparició després de cirurgia amb pretensió radical.

Autor	Any	N pacients	Seguiment (mesos)	N recidives	%
Törnqvist ⁽²⁸⁾	1982	383	> 24	130	33
Minton ⁽²⁹⁾	1985	400	60	130	32,5
Adloff ⁽²²⁾	1989	909	>48	308	34
Ovaska ⁽³⁰⁾	1990	507	>36	149	29
Camunas ⁽³¹⁾	1991	151	>24	61	41
Safi ⁽³²⁾	1993	1054	38	350	33

Levin ⁽³³⁾ i Shapiro ⁽³⁴⁾ han revisat les línies de seguiment periòdic i de cribatge aconsellats per la American Cancer Society i la OMS, desenvolupant un model matemàtic que es basa en la premissa que el tractament i el resultat del càncer és molt més favorable quan aquest és asimptomàtic que no quan és simptomàtic. Per terme mig, s'accepta que la supervivència per a tots els CCR és del 36% al final del termini de 5 anys ⁽³⁵⁾. El 30-50% de tots ells presentaran, durant la seva evolució, una recidiva de la malaltia, com a resultat de la progressió de micrometàstasis presents en el moment de la cirurgia inicial ⁽³⁶⁾.

Encara no hi ha programes unànimement acceptats (manca d'uniformitat de criteris a seguir en confeccionar-los i manca d'uniformitat o consens en els temps en què s'han de realitzar els controls) pel seguiment de pacients tractats de CCR amb intenció curativa, existint, per tant, diversos plans de seguiment ⁽³⁷⁻⁴³⁾. És conegut que la majoria de les recidives es produeixen dins dels primers 5 anys: un 80% en els dos primers anys i un 95% en els 3 primers anys ⁽⁴⁴⁾, per la qual cosa es recomana que la vigilància sigui més estreta durant aquest primer trienni després de la cirurgia, però no existeixen dades de quins són els intervals més òptims.

Una meta-anàlisi publicada recentment ⁽⁴⁵⁾ posa en evidència aquests fets i com la mortalitat es manté en límits similars als descrits habitualment. Es tracta d'una revisió i meta-anàlisi de 5 estudis que han avaluat l'eficàcia d'un seguiment intensiu en malalts operats de CCR amb intenció curativa comparat amb un grup control que van rebre un seguiment convencional. En total s'analitzen les dades de 1342 pacients. A les Taules IX i X resumim els resultats més significatius.

Taula IX. Diferències en el temps del diagnòstic de les recidives en funció del tipus de seguiment efectuat.

Autor	Recidiva		Temps (setmanes)	
	Seguiment Intensiu (%)	Grup Control (%)	Seguiment intensiu	Grup control
Makela et al 1995 ⁽²³⁾	22/52 (42)	21/54 (39)	10.0	15.0
Ohlsson et al 1995 ⁽⁴⁶⁾	17/53 (32)	18/54 (33)	20.4	24.7
Kjeldsen et al 1997 ⁽⁴⁷⁾	76/290 (26)	80/307 (26)	17.7	26.5
Schoemaker et al 1998 ⁽⁴¹⁾	56/167 (34)	64/158 (41)	No menc.	No menc.
Pietra et al 1998 ⁽⁴⁸⁾	41/104 (39)	41/103 (40)	10.3	20.2

Taula X. Diferències de mortalitat en funció del tipus de seguiment efectuat.

Autor	Mortalitat als 5 anys		
	Seguiment intensiu	Grup control	Risc relatiu (95% IC)
Makela et al 1995	23/52	27/54	0.88 (0.59 -1.33)
Ohlsson et al 1995	15/53	22/54	0.69 (0.41-1.19)
Kjeldsen et al 1997	88/290	100/307	0.93 (0.73-1.18)
Schoemaker et al 1998	43/167	55/158	0.74 (0.53-1.03)
Pietra et al 1998	28/104	43/103	0.64 (0.44-0.95)

De l'observació de les taules es desprèn que en els malalts sotmesos a un seguiment intensiu es detecten molt més precoçment les recidives però, malgrat tot, la mortalitat als 5 anys varia relativament poc. Tot i així, existeix una certa disminució de la mortalitat en el grup sotmès a seguiment intensiu, amb un risc relatiu de 0,81 (IC 95%, 0,70-0,94). L'estudi conclou que si bé són necessaris els seguiments intensius després

de la cirurgia amb pretensió curativa, és encara més necessari identificar quins són els components i factors de risc que s'han d'incloure en els programes de seguiment, per tal que siguin realment beneficiosos.

De tota manera, en els darrers anys comencen a aparèixer estudis més optimistes, concretament en el càncer de recte, amb taxes de recidiva local i a distància inferiors al 10 i 20% respectivament ⁽⁴⁹⁾, i que estan en relació amb la realització d'estrictes programes de seguiment.

Tota aquesta multiplicitat de dades no fan res més que emfasitzar la magnitud del problema, de manera que cada vegada apareixen més estudis encaminats a esbrinar quins són els millors programes de detecció precoç i quines són les millors mesures de seguiment d'aquests malalts, plenament justificats per la incidència de la malaltia. A l'estat espanyol no hi ha prou dades que analitzin aquests paràmetres en àrees geogràfiques determinades i en períodes de temps que siguin suficientment llargs perquè les seves dades i conclusions tinguin una fiabilitat per aportar dades sobre la veritable incidència, establiment de programes de detecció i de seguiment.

Per definició, l'objectiu dels programes de seguiment dels pacients intervinguts amb cirurgia radical de CCR és millorar el pronòstic i la supervivència, intentant detectar:

- a) la recidiva local (anastòmosi), locorregional o a distància el més precoçment possible i que permeti, en el seu cas, una segona intervenció amb intenció curativa
- b) el desenvolupament o aparició de noves lesions preneoplàsiques o de un nou carcinoma en estadi curable.

3

HIPÒTESI DE TREBALL I OBJECTIUS

HIPÒTESI DE TREBALL

A partir de les dades exposades, podem establir com hipòtesi de treball que el seguiment intensiu del CCR operat amb pretensió curativa pot contribuir a millorar la supervivència i permetre, en el grup estudiat, valorar quins són els elements en el diagnòstic i maneig del CCR que tenen valor en el pronòstic.

OBJECTIUS

Objectiu principal:

Analitzar i comparar els resultats en quant a la supervivència dels malalts operats amb pretensió radical de CCR en funció de l'acompliment d'un programa empíric de seguiment (intensiu vs no intensiu).

Objectius secundaris:

Relacionar l'evolució dels pacients en funció de:

1. El moment de l'evolució de la neoplàsia en que s'efectua el diagnòstic del CCR
2. Dades endoscòpiques en el moment del diagnòstic: morfologia i situació, tipus histològic i grau de diferenciació
3. Temps entre el diagnòstic i la cirurgia.
4. Estadiatge en el moment de la cirurgia
5. Tipus de tractament efectuat
6. Tipus de seguiment
7. Dades endoscòpiques en el seguiment
8. Presència i nivells de CEA
9. Analitzar i comparar el perfil sociodemogràfic dels nostres malalts i compararlos amb altres àrees mediterrànies

4 MATERIAL I MÈTODE

L'estudi analitza la incidència i la prevalença de la neoplàsia de colon durant el període 1982-2001 i efectua una anàlisi de la supervivència en base als aspectes mencionats en la justificació de l'estudi, la hipòtesi plantejada i en els objectius del treball.

4.1. PACIENTS

En base a la hipòtesi de treball i la cerca efectuada, els pacients van quedar distribuïts en dos grups:

- **estudi de prevalença i incidència**
- **estudi de supervivència**

els quals han estat objecte d'una anàlisi diferent en funció dels objectius i quina descripció és la següent.

4.1.1. ESTUDI DE PREVALENÇA I INCIDÈNCIA

Inclou els malalts diagnosticats de neoplàsia colorectal durant el període objecte de l'estudi i que resideix a les àrees sanitàries de Tarragona i Tortosa, durant els anys 1982-01. L'anàlisi és de tipus observacional i descriptiu, perquè permeti conèixer l'impacte de la malaltia i la seva incidència, així com avaluar possibles canvis en la tendència i l'evolució de la malaltia, amb la finalitat d'oferir dades per ajudar a determinar necessitats i prioritats, així com aquells aspectes relacionats amb les mesures de prevenció. Pel càlcul de les taxes i, sempre que és possible, els malalts s'estructuren quinquennalment per grups d'edat i de sexe.

Per avaluar la consistència dels resultats, s'han replicat amb estudis similars provinents dels registres de càncer. Dins l'estat espanyol s'estableixen comparacions amb els registres que tenen publicats els seus resultats, juntament amb el de Tarragona. Per comparar amb Europa, els països de l'àrea mediterrània que disposen de registres de càncer (França i Itàlia) ⁽⁵⁰⁾ són raonablement homogenis amb l'estat espanyol en quant a estil de vida, dieta i clima per establir-hi comparacions; a més, aquests països juntament amb l'estat espanyol han incrementat de forma similar la seva esperança de vida, així com els seus sistemes públics de salut.

Per l'anàlisi comparatiu s'han utilitzat les últimes dades publicades dels dos estudis europeus: EUROPREVAL ^(2, 51) i EURO CARE ⁽⁵²⁻⁵⁵⁾.

A la Taula XI es presenten de forma resumida i conjunta les dades generals de tipus demogràfic dels registres de càncer utilitzats en aquest estudi i que pertanyen a l'àrea mediterrània.

Taula XI. Registres de França, Itàlia i Espanya participants al grup de treball d'Europreval, població coberta i índex de fiabilitat.

Registres	Població coberta (1992) (*)			Índex de fiabilitat (**)	
	Població (1) H + D	% població (2)	% > 65 a. (3)	% CD (4) H D	% AP (5) H D
FRANÇA	1674	2,9	13,7	ND	ND
Somme	549	1,0	13,9	ND	95 94
Calvados	625	1,1	13,2	ND	94 95
Côte d'Or	499	0,9	14,0	ND	ND
ITÀLIA	5810	10,1	17,9	ND	ND
Florença	1182	2,0	19,2	4 5	71 72
Gènova	679	1,3	21,2	4 5	76 78
Latina	479	0,8	12,1	12 11	80 82
Mòdena	606	0,5	18,3	3 3	78 82
Parma	392	0,7	21,6	3 4	82 83
Ragusa	291	0,5	14,9	1 1	66 77
Romagna	426	0,7	20,1	1 1	86 87
Turin	956	1,8	17,4	4 5	79 80
Varese	799	1,4	14,9	2 3	89 88
ESPANYA	3758	9,6	14,4	ND	ND
País Basc	2097	5,5	13,5	8 10	82 81
Mallorca	586	1,5	14,9	4 5	88 87
Navarra	522	1,3	15,8	9 10	84 83
Tarragona	553	1,3	15,8	3 3	88 88

(*) Base de dades d'EURO CARE-2 study ⁽⁵³⁾

(**) Base de dades d'EUROPREVAL

(1) Població coberta (x1000) pels registres de càncer (homes i dones conjuntament) ⁽⁵¹⁾

(2) % de la població total del país coberta pels registres

(3) % de la població coberta major de 65 anys

(4) % de pacients amb càncer inclosos en els registres dels que es disposa de Certificat de Defunció (CD)

(5) % de confirmació anatomopatològica (AP)

H/D: home/dona

ND: No Disponible.

4.1.2. ESTUDI DE SUPERVIVÈNCIA

Per a la realització de l'estudi de supervivència i determinar l'efectivitat del seguiment postoperatori per detectar precoçment possibles recurrències del CCR, s'efectuà un tall longitudinal que s'inicià l'1 de gener de 1989 i es perllongà fins el 31 de desembre de 1996 (8 anys), per tal de deixar un marge posterior de 5 anys pel seguiment, incloent tots aquells malalts que van acomplir els criteris posteriorment indicats.

El tall efectuat va establir una grandària mostral de 334 pacients (v/ 4.5. Fonts d'Informació i Recollida de dades). D'aquests, 275 van ser intervinguts amb intenció radical. La resta es van excloure per diversos motius i que s'analitzen en el capítol de resultats. Cal esmentar que 13 no es van arribar a operar degut, fonamentalment, a l'estat avançat de la malaltia (6 casos), edat, decisió familiar, i un cas per decisió personal del propi malalt.

Per a la gestió de les dades es va dissenyar un sistema codificat que permetés un tractament estadístic, validant-se prèviament (prova pilot) els noms, etiquetes de variables, els valors, el tipus, amplada de les variables i les seves definicions. A la Figura 1 s'expliciten esquemàticament els paràmetres utilitzats en l'estudi. La codificació posterior no permet la identificació del malalt.

Figura 1. Base de dades utilitzada en la recollida de dades, previ a la codificació.

Dades demogràfiques Núm. Història Clínica Cognoms i Nom Procedència Antecedents familiars neoplàsia de colon Sexe Edat al diagnòstic Data del diagnòstic
Dades clínicopatològiques Primer símptoma Diagnòstic principal Mètode diagnòstic Diagnòstics associats Situació de la neoplàsia Lloc (centre) del diagnòstic CEA preoperatori
Dades del tractament quirúrgic Lloc intervenció quirúrgica Temps diagnòstic-cirurgia Tipus intervenció Tractament radical (si/no)
Anatomia patològica Histologia Diferenciació
Estadiatge Dukes (A,B,C,D) TNM
CEA postoperatori
Tipus de seguiment
Radioteràpia pre/postoperatoria
Quimioteràpia pre/postoperatoria
Seguiment endoscòpic N colonoscòpies Polipectomies (temps, número, sessions, histologia)
Recidiva local Lloc, temps, diagnòstic CEA Tractament
Recidiva locoregional Lloc, temps, diagnòstic CEA Tractament
Metàstasis Lloc, temps, diagnòstic CEA Tractament
Neoplàsies metacròniques
Altres neoplàsies
Mesos seguiment
Supervivència (mesos)
Últim any conegut
Exitus Neoplàsia colon Altres neoplàsies Causes no neoplàsiques
Causa exitus
Comentaris
Addendum

Aspectes ètics i de bona pràctica mèdica

La identitat dels malalts inclosos en l'estudi i dels professionals s'ha mantingut anònima en tot moment, s'ha garantit la confidencialitat de la informació i s'han seguit les normes de la bona pràctica clínica.

4.2. MÈTODE (I)

4.2.1. ESTUDI DE PREVALENÇA I INCIDÈNCIA

Les dades d'incidència i prevalença s'han obtingut del Registre de Càncer de Tarragona, FUNCA, i de les publicades per la IARC referides a la resta de registres existents a l'estat espanyol ^(5,11).

Per l'anàlisi comparatiu, s'han utilitzat les bases de dades d'Europeval i Eurocare. La primera proporciona informació sobre la incidència del càncer a Europa, amb la participació de 38 registres de càncer de 17 països, que han proveït a l'estudi prop de 3 milions de neoplàsies diagnosticades entre 1970 i 1992. Les dades de prevalença han estat estimatives en data 31 de desembre de 1997. El segon estudi proveu informació sobre la supervivència del càncer en els diversos grups de població, si bé els responsables de la coordinació de l'estudi demanen precaució davant la possibilitat que els resultats de l'anàlisi estadístic estiguin artefactats a causa dels diversos tipus de seguiment efectuats. Els autors esmenten com a principals causes el temps i tipus de seguiment, les diferències que tenen els països participants en l'accessibilitat al tractament, diferents protocols de tractament i seguiment, i diferències entre l'estadiatge dels casos, sense oblidar la possible existència de corrents migratòries en els períodes analitzats, aspectes que contribueixen a que s'observin diferències en la supervivència.

A la Taula XI es mostra informació sobre els registres participants de l'àrea mediterrània i les dades generals de cobertura de població.

En els apartats 4.3 i 4.5 s'especifiquen els càlculs aplicats per a la obtenció dels resultats, les fonts d'informació utilitzades i recollida de dades.

4.2. MÈTODE (II)

4.2.2. ESTUDI DE SUPERVIVÈNCIA

Estudi retrospectiu que analitza la supervivència dels malalts operats amb intenció radical de CCR i l'acompliment d'un programa estricte de seguiment (seguiment intensiu), durant un període de temps comprès entre l'1 de gener de 1989 i el 31 de desembre de 1996, segons el tall longitudinal efectuat (4.1.2.) que determina una grandària mostral en 334 pacients, dels quals 275 han estat intervinguts amb intenció curativa.

4.2.2.1. Definició de Seguiment Intensiu.

Els criteris que s'han definit i acceptat, consensuats per l'àrea d'endoscòpia digestiva, serveis de cirurgia i oncologia de l'HUSJ i refrendats per la literatura especialitzada (21,23,28,30,46,47,56-59) en funció de l'evidència de meta-anàlisis, estudis prospectius, controlats i randomitzats i de les recomanacions de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) ⁽⁵⁸⁾ per considerar el seguiment del malalt operat de neoplàsia colorectal amb intenció curativa com "intensiu", s'ha dissenyat un programa de seguiment empíric i que s'expressa a la Taula XII. Prèviament es va efectuar una prova pilot amb 20 històries clíniques per validar la base de dades (Figura 1) on es va introduir el protocol.

Com es pot observar, el seguiment inclou visites freqüents, anàlisi i exploracions complementàries, del tipus de la radiografia de tòrax, l'ecografia i l'endoscòpia, així com tomografies axials computeritzades seriadades pels malalts afectes de neoplàsia de recte i sotmesos a resecció abdominoperineal. Pel que fa a la colonoscòpia, si en el decurs d'alguna exploració esdevé qualsevol alteració o es realitza una polipectomia, es torna a començar el cicle. Tanmateix, l'aparició d'una rectorràgia o una elevació de l'antígen carcinoembrionari en qualsevol moment del seguiment, comporta la realització d'una colonoscòpia.

Taula XII. Protocol del seguiment intensiu.

Seguiment a efectuar	Mesos després de la cirurgia												
	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	60
Visita i Exploració Física	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Exàmens laboratoris (inclou CEA)	X	X	X	X		X		X	X	X	X	X	X
Radiografia de Tòrax		X		X		X		X		X		X	X
Ecografia Abdominal	X	X	X	X		X		X		X		X	X
Colonoscòpia total (*)	X			X				X		X		X	X
TAC abdominopèlvica (**)	X	X		X		X		X		X			X
Enema opaca	Davant la impossibilitat de la colonoscòpia												

CEA: Antígen Carcinoembrionari.

TAC: Tomografia Axial Computeritzada

(*) La FCS del primer trimestre s'obvia si preoperatoriament s'ha aconseguit de forma completa. L'aparició d'una rectorràgia o una elevació del CEA en qualsevol moment del seguiment, comporta la realització d'una colonoscòpia.

(**) En pacients sotmesos a reseccions abdominoperineals.

4.2.2.2. Criteris d'inclusió.

Malalts que diagnosticats de CCR i que hagin superat la intervenció quirúrgica amb pretensió curativa durant el període objecte de l'estudi i dels que es tingui accés a les dades complertes referents a la seva evolució posterior.

4.2.2.3. Criteris d'exclusió.

Pacients amb malaltia avançada (estadi 4 o D de Dukes), els no operats i tots aquells en els que la resecció amb pretensió curativa no hagi estat possible. Tanmateix, s'exclouen els malalts intervinguts amb intenció radical, però que no hagin superat els tres mesos següents a la intervenció. No obstant, les dades d'aquest grup de malalts seran utilitzades per avaluar la resta de paràmetres no relacionats amb el seguiment.

4.2.2.4. Assignació de pacients.

- **Seguiment intensiu**

Malalts que compleixin els criteris d'inclusió i que hagin complert el protocol prèviament establert. S'ha permès tolerància en quant a la data de la visita mèdica a partir del tercer any. No s'ha permès tolerància en quant a la realització de les exploracions complementàries assignades.

- **Seguiment no intensiu**

Es considera com a tal aquells casos en què, tot i acomplint els criteris d'inclusió, no han seguit el protocol amb la rigorositat abans esmentada i/o intervals diferents entre visites i exploracions. Tanmateix, es considera com no intensiu el seguiment del malalt que durant els tres primers anys hagi estat intervals superiors als 6 mesos sense sotmetre's a cap visita o exploració. Aquest grup correspon al control.

4.2.2.5. Criteri de supervivència: és pren com a referència inicial la data del diagnòstic. El punt final és la data de defunció, ja sigui per la pròpia malaltia o per qualsevol altre causa; aquesta pot ser desconeguda, donat que es possible que el malalt estigui viu a la conclusió de l'estudi o que estigui perdut.

4.2.2.6. Temps de seguiment: temps transcorregut entre la data del diagnòstic i la data final, segons els criteris prèviament esmentats.

4.2.2.7. Definicions i termes utilitzats en el seguiment.

- **Neoplàsia sincrònica:** existència de dos o més processos proliferatius en el moment del diagnòstic o bé, detectar una neoplàsia durant la primera colonoscòpia que es pugui fer completa després de la intervenció durant un període inferior a l'any. Els pòlips transformats es consideren com una neoplàsia.
- **Neoplàsia metacrònica:** és aquella que apareix en el decurs del seguiment del malalt operat i sempre a partir d'un colon prèviament sense lesions, estudiat per fibrocolonoscòpia completa. Les neoplàsies aparegudes a l'anastomosi durant els dos primers anys de seguiment, encara que prèviament existeixi una colonoscòpia normal, es consideren com a recidives.
- **Recidiva local (anastomòsi):** recidiva intraluminal de la neoplàsia a nivell de la sutura anastomòtica i fins a 5 cm per damunt o sota d'ella.

- **Recidiva local:** recurrència del tumor a nivell del llit quirúrgic (inclòs el camp operatori), anastomòsi, estructures contigües o adherides inicialment a la tumoració.
- **Recidiva locorregional:** quan, a més de la recidiva local, s'objectiva una invasió limfàtica.
- **Recidiva a distància:** existència de metàstasi a distància.

4.2.3. ANATOMIA PATOLÒGICA I ESTADIATGE

Per a la descripció de la malaltia i assignació dels pacients en funció de la seva extensió, s'han utilitzat els següents paràmetres.

4.2.3.1. Classificació anatomopatològica de Dukes ⁽⁶⁰⁾, modificada per Astler i Coller ⁽⁶¹⁾

Estadi A: tumor localitzat a la mucosa i que no arriba a la muscularis mucosa.
Absència d'afectació limfàtica.

Estadi B: tumor que envaeix la muscularis mucosa, sense existir afectació limfàtica

B1: s'estén fins la muscularis mucosa sense travessar-la

B2: envaeix tota la paret intestinal, sense perforar-la

B3: adherit o envaint òrgans veïns

Estadi C: tumor que compromisa els ganglis limfàtics regionals

C1: s'estén fins la muscularis mucosa sense travessar-la (envaint ganglis)

C2: envaeix tota ta paret intestinal, sense perforar-la (envaint ganglis)

C3: adherit o envaint òrgans veïns (envaint ganglis)

Estadi D: disseminació peritoneal o metàstasi a distància.

4.2.3.2. Classificació clínica TNM ⁽⁶²⁾

T: Tumor Primari

Tx: no es pot avaluar el tumor primari.

T0: no existeixen signes del tumor primari.

Tis: carcinoma "in situ" tumor intraepitelial que envaeix la làmina pròpia. Consisteix en la presència de cèl·lules canceroses confinades dins de la membrana basal glandular (intraepitelials) o de la làmina pròpia (intramucoses) sense extensió a través de la muscular pròpia en la submucosa.

T1: tumor que envaeix la submucosa.

T2: tumor que envaeix la muscular externa.

T3: tumor que travessa la muscular pròpia, envaint la subserosa o els teixits pericòlics o perirectals no recoberts per peritoni.

T4: tumor que envaeix directament altres òrgans o estructures i/o perfora el peritoni visceral. Inclou invasió d'altres segments del colon.

N: Ganglis Limfàtics Regionals

Nx: no es poden avaluar els ganglis limfàtics regionals.

N0: no es demostren metàstasis ganglionars regionals.

N1: metàstasis en 1 a 3 ganglis pericòlics o perirectals.

N2: metàstasis en 4 o més ganglis pericòlics o perirectals.

N3: metàstasis en qualsevol gangli localitzat al llarg d'un tronc vascular important i/o metàstasis en ganglis apicals (marcats pel cirurgià).

M: Metàstasi

M0: no es demostren metàstasi a distància

M1: metàstasi a distància demostrades

4.2.3.3. Estadiatge

Expressat a la Taula XIII, combina els valors de TNM i l'estadi d'Astler i Coller.

Taula XIII. Estadiatge del CCR.

ESTADI	TNM	Astler i Coller
Estadi 0	Tis N0 M0	A
Estadi I	T1 N0 M0 T2 N0 Mo	A B1
Estadi II	T3 N0 M0 T4 N0 M0	B2 B3
Estadi III	T qualsevol N1 M0 T qualsevol N2 M0	C
Estadi IV	T N qualsevol M1	D

4.3. CÀLCULS I ESTUDI ESTADÍSTIC

4.3.1. ANÀLISI DE PREVALENÇA I INCIDÈNCIA

Les dades poblacionals s'han obtingut de les dades censals que incorporen els registres de càncer, així com dels estudis europeus Europrevall i Eurocare. La resta de dades son les derivades de les diferents fonts d'informació esmentades.

Conceptes estadístics utilitzats

(V.Abraira. Unidad de Bioestadística del Hospital Ramón y Cajal. Madrid. www.hrc.es/bioest/M-docente.html)

PREVALENÇA (P): es defineix com la proporció d'individus d'una població que presenten l'event a estudiar en un moment o període de temps determinat, segons la fórmula:

$$P = \frac{\text{N}^{\circ} \text{ d'events}}{\text{N}^{\circ} \text{ total d'individus}}$$

És una proporció que no té dimensions i el seu valor oscil·la entre 0 i 1, encara que a vegades s'expressa com a percentatge. Depèn de la relació entre la incidència, la mortalitat i la supervivència. Indica quin és el número de persones d'una població que han estat diagnosticades de la malaltia en un moment determinat, tant si estan en tractament o estan guarides.

INCIDÈNCIA: reflecteix solament el número de casos "nous" apareguts en un període de temps determinat. És un índex dinàmic que requereix un seguiment en el temps. Es pot medir amb dos índex: incidència acumulada i densitat (o taxa) d'incidència.

Incidència acumulada (IA): és la proporció d'individus que desenvolupen l'event durant el període de seguiment. Es calcula segons la fórmula:

$$IA = \frac{\text{N}^{\circ} \text{ d'events nous}}{\text{N}^{\circ} \text{ d'individus susceptibles al començament}}$$

Es calcula sobre una cohort fixa, és a dir, no es permet l'entrada de nous individus durant el període de seguiment. És una proporció que no té dimensions, el seu valor oscil·la entre 0 i 1, encara que es sol expressar com a percentatge i depèn del temps de seguiment. La seva principal limitació prové del fet de ser una cohort fixa, ja que al llarg del seguiment, s'acostumen a perdre individus.

Densitat (o taxa) d'incidència (DI): és el quocient entre el nombre de casos nous apareguts durant el període de seguiment i la suma de tots els temps d'observació. Es calcula de la següent manera:

$$DI = \frac{\text{N}^{\circ} \text{ d'events nous}}{\text{Sumatori de tots els temps d'observació}}$$

S'utilitza per tal d'evitar la limitació de la incidència acumulada, atès que té l'avantatge de no necessitar d'una cohort fixa, té un rang il·limitat i no depèn dels temps de seguiment. Es tracta d'una cohort dinàmica en la s'hi permeten incorporacions, per tant el seguiment no comença al mateix temps per tots els individus.

Tant la prevalença com la incidència són proporcions.

TAXA BRUTA: quocient del nombre de casos d'incidència pel total de la població en un període determinat.

TAXA ESPECÍFICA PER EDAT: es calcula dividint el nombre de casos d'incidència o de morts per càncer durant el període estudiat en un grup d'edat determinat.

TAXA AJUSTADA PER EDAT O ESTANDARDITZADA: mètode directe que pren com a referent la població mundial i que resulta d'aplicar les taxes específiques per edats d'una població a una població estàndard⁽⁶³⁾. Utilitzada per poder establir comparacions amb les taxes dels registres d'altres zones o països i intentar evitar efectes de biaix deguts a l'edat.

TAXA TRUNCADA: taxa ajustada per edat entre els 35 i els 64 anys.

(totes les taxes s'expressen per 100.000/homes o dones i any).

4.3.2. ANÀLISI DE SUPERVIVÈNCIA

Les dades s'han introduït en bases de dades Acces (Microsoft Office 2000®) i s'han processat en fulls de càlcul Excel (Microsoft Office 2000®). Posteriorment, s'han codificat per permetre un tractament estadístic.

S'han efectuat descripcions de freqüències de totes les variables incloses en la base de dades, comprovant-se la seva distribució. Per valorar la significació estadística de les distribucions s'ha utilitzat la prova de chi-quadrat i la prova exacta de Fisher per a la comparació de variables qualitatives i, quan ha procedit, la t de Student per a la comparació de mitjanes, considerant-se que existeix significació estadística per valors de $p < 0.05$. Com extensió de la t, s'ha utilitzat la prova d'Anova per a determinar si existien diferències entre mitjanes. S'ha realitzat una anàlisi descriptiva univariant, bivariant i multivariant quan ha estat necessari. Els valors d'odds ratio i de risc relatiu s'han aplicat per determinar l'eficàcia dels tractaments i tipus de seguiment. L'estudi de supervivència ha estat realitzat mitjançant corbes de supervivència actuarial de Kaplan-Meier ⁽⁶⁴⁾ amb Log Rank test per comparar supervivències entre corbes. Per avaluar l'impacte de les diverses variables sobre el risc d'aparició de recidives i sobre la supervivència a llarg termini (fonamentalment factors pronòstics, reintervencions amb finalitat curativa i tipus de seguiment) s'han efectuat anàlisis de regressió logística ⁽⁶⁵⁾.

Pel càlcul estadístic s'han utilitzat les aplicacions informàtiques Epi Info 2000® (Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, USA, 2000) i SPSS® versió 11.0 (SPSS inc. Chicago, Illinois, USA).

4.4. ESTRATÈGIES DE CERCA

Les referències bibliogràfiques utilitzades s'han obtingut de:

- Medline
- Embase
- Cancerlit
- Cochrane Colorectal Cancer Group (Cochrane Review) ⁽²⁶⁾
- Estratègies de cerca per identificació d'estudis:
 - Cerques generals: termes "MESH": "colorectal neoplasm (or carcinoma)", "colonic neoplasm (or carcinoma)", "rectal neoplasm (or carcinoma)", "colonoscopy", "follow-up", "surveillance", "epidemiology", "incidence", "mortality", "prevalence".
 - Cerques per recidives i seguiment: termes "MESH": "neoplasm recurrence", "neoplasm metastasis", "randomized controlled trials", "longitudinal studies", "meta analysis", "survival analysis", "mortality", "prognosis".
- Cerca manual d'articles seleccionats, revisió d'articles i comentaris
- Registres d'estudis nacionals:
 - Current Science register of controlled trials (www.controlled-trials.com)
 - US cancer –specific register of controlled trials ([www.nci.nih.gov/search/clinical trials/](http://www.nci.nih.gov/search/clinical%20trials/))
 - British Journal of Surgery Scientific Surgery Archive of meta-analyses and randomised controlled trials (www.bjs.co.uk/searchSSurgery.asp)
 - The National Institute of Health (www.clinicaltrials.gov/ct/gui)
 - United Kingdom National Research Register of ongoing health research (www.doh.gov.uk/research/nrr.htm)

4.5. FONTS D'INFORMACIÓ I RECOLLIDA DE DADES

1. CMBD endoscòpic (Conjunt Mínim Bàsic de Dades): arxiu informàtic de l'àrea d'endoscòpia que conté les dades recollides des de 1980 vers els malalts atesos i les seves dades administratives, exploracions i tècniques que se'ls hi han realitzat, endoscopista responsable i aparell utilitzat. És una font de gestió clínica i d'utilitat hospitalària. Aquesta font d'informació permet:
 - a) Conèixer el nombre de neoplàsies de colon diagnosticades per endoscòpia a l'HUSJ, així com les seves característiques morfològiques i situació.
 - b) Esbrinar el nombre de malalts seguits endoscòpicament durant el període objecte de l'estudi i ajudar a establir grups homogenis que permetin l'estudi en funció del tipus de seguiment endoscòpic efectuat.
 - c) Dades endoscòpiques obtingudes del seguiment: neoplàsies sincròniques i metacròniques, recidives a l'anastomosi, pòlips sincrònics i metacrònics

2. FUNCA (Fundació-Lliga per a la Investigació i Prevenció del Càncer), Registre del Càncer de la Província de Tarragona i Servei d'Oncologia de l'HUSJ.
Permet obtenir dades relatives a:
 - a) La incidència i mortalitat per càncer a la demarcació de Tarragona.
 - b) La incidència i mortalitat per CCR a la demarcació de Tarragona.
 - c) Dades relatives a l'estat vital dels malalts. En el cas dels èxits, pot ajudar a definir si la causa ha estat la pròpia malaltia neoplàsica o altre diferent. Aquestes dades es creuen rigorosament amb les obtingudes de l'anàlisi posterior individualitzat de les històries clíniques, tenint especial cura amb els èxits domiciliaris

3. EUROPREVAL Project. Incorpora les dades de 38 registres de càncer de 17 països europeus (Europrevall Working Group). ^(2, 51)

4. EUROCARE i EUROCARE-2. Bases de dades que proveuen d'informació sobre els estudis de supervivència del càncer realitzats a Europa. ⁽⁵²⁻⁵⁵⁾. Les dos primeres referències es troben dins el marc de la IARC (International Agency for Research on Cancer). Lyon.

5. Servei d'Anatomia Patològica de l'HUSJ

- a) Tipus histològic i grau de diferenciació, afectació de les vores de sutura, grau de penetració, nombre de ganglis afectats i afectació d'estructures veïnes.
- b) Grau de Dukes per estadificació (classificació de Dukes modificada per Astler i Coller)^(60,61)/TNM⁽⁶²⁾.
- c) Histologia de les troballes endoscòpiques durant el període de seguiment.

6. Arxiu d'Històries Clínicas de l'HUSJ

- a) Revisió sistemàtica de totes i cadascuna de les històries clíniques dels malalts.

Atesa l'amplitud del període objecte de l'estudi, s'han hagut de crear tres bases de dades, que són les corresponents a les del CMBD endoscòpic, de la FUNCA i d'Anatomia Patològica. Un cop establertes, s'han filtrat per evitar duplicitats i finalment s'han creuat, bolcant-les en una de definitiva, totes elles en Accés 2000 (Microsoft®). Un cop s'ha disposat del llistat definitiu i depurat, s'ha creuat amb la base de dades de l'Arxiu d'Històries Clínicas, per tal d'obtenir la documentació final dels malalts (Figura1). Posteriorment, s'ha procedit a la codificació. Per l'estudi de prevalença, les dades de la demarcació obtingudes s'han creuat amb les oferides per les bases de dades d'Europeval i Eurocare.

Per a la obtenció de totes les històries clíniques (HC), a l'Arxiu de l'HUSJ s'han fet les següents cerques:

- arxiu d'HC actives (aquelles que han tingut algun moviment en els últims 5 anys)
- arxiu d'HC passives (aquelles que no han tingut cap moviment en els últims 5 anys)
- arxiu digitalitzat d'HC passives de períodes anteriors a 1996.
- arxiu d'HC encara no digitalitzat de malalts que han estat exitus
- arxiu digitalitzat d'HC d'èxitus
- arxiu digitalitzat d'HC històriques (anteriors a 1990)

5 RESULTATS

5.1. INCIDÈNCIA I PREVALENCIA DEL CCR A LA DEMARCACIÓ DE TARRAGONA. ASPECTES EPIDEMIOLÒGICS.

5.1.1. ANÀLISI DESCRIPTIVA.

Les neoplàsies de colon i de recte observades a la demarcació de Tarragona durant el període comprès entre els anys 1980 i 1998 s'expressen a la Taula XIV. És d'assenyalar que el CCR importa en conjunt el 13,2% del total de neoplàsies a la demarcació i que la mortalitat ha representat el 55,1% dels casos observats (Taula XV).

Taula XIV. Incidència del CCR a la demarcació de Tarragona (1980-1998).

	RECTE	COLON	COLORECTAL	TOTAL RCT (*)
Homes	1013	1516	2529	19695
Dones	702	1466	2168	15477
Total	1715 (4.8%)	2982 (8.4%)	4697 (13.2%)	35172 (100%)

(*) RCT: Registre del Càncer de Tarragona: número total de neoplàsies (excloses les de pell no melanoma i carcinoma in situ)

Taula XV. Mortalitat per carcinoma colorectal a la demarcació de Tarragona (1980-1998).

	RECTE	COLON	COLORECTAL
Homes	570	828	1398
Dones	416	777	1193
Total	986	1605	2591

A finals de 1997, el càncer de colon presentava una taxa bruta de 39,6 als homes (ajustada 21,9), mentre que per les dones era de 37,8 i 17,8 respectivament. Pel que fa a la neoplàsia de recte, en els primers se situava en 22,1 la bruta i 12,8 l'ajustada i, per les dones 13,5 i 6,5. L'anàlisi de la tendència sobre la incidència durant aquests anys mostra un increment anual notable en ambdós sexes, sobre pel que fa al càncer de colon, en que s'evidencia un augment de la taxa ajustada en un 11% als homes i un 9% en les dones. La neoplàsia de recte mostra un increment més moderat amb

referència al sexe masculí (3,1%), mentre que pel que fa al femení, hi ha una certa tendència a la baixa (-1,4%) (Taules XVI i XVII).

Taula XVI. Tendència de la incidència, estratificada quatriennalment (homes).

Incidència del CCR a la demarcació de Tarragona. HOMES. 1980-97.						
		N casos	TB	TA	TTr	Tac
Colon	80-83	164	16,1	10,9	16,1	1,17
	84-87	234	22,5	14,1	16,1	1,67
	88-92	417	31,2	18,8	25,5	2,20
	93-97	557	39,6	21,9	29,9	
Recte	80-83	147	14,4	9,7	10,5	1,11
	84-87	187	18,0	11,0	14,8	1,31
	88-92	277	20,7	12,4	16,1	1,54
	93-97	317	22,1	12,8	19,0	

Taula XVII. Tendència de la incidència, estratificada quatriennalment (dones).

Incidència del CCR a la demarcació de Tarragona. DONES. 1980-97.						
		N casos	TB	TA	TTr	Tac
Colon	80-83	168	16,2	8,8	10,0	1,03
	84-87	240	22,7	12,8	17,7	1,56
	88-92	394	29,0	14,2	19,5	1,63
	93-97	545	37,8	17,8	27,7	
Recte	80-83	137	13,3	7,9	12,2	1,01
	84-87	146	13,8	7,9	13,6	1,02
	88-92	166	12,2	6,1	9,0	0,69
	93-97	198	13,5	6,5	10,8	

TB: taxa bruta.

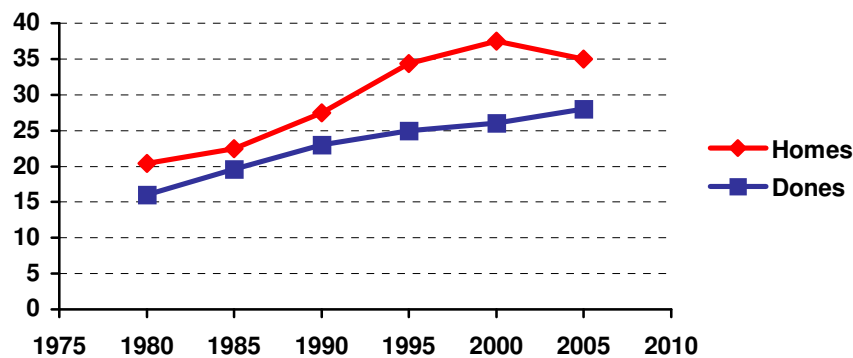
TA: taxa ajustada.

TTr: taxa truncada.

TAc: taxa acumulada

Aquestes tendències s'expressen gràficament a la Figura 2, en la qual es recull una certa tendència al decrement pel que fa al sexe femení.

Figura 2. Tendència de la incidència del càncer colorectal a la demarcació de Tarragona (TA per 100.000 h.).



L'edat mitjana del diagnòstic de la neoplàsia de colon se situa en els 68 anys en els homes i 70 en les dones; la del recte és molt similar (69 i 70 anys). Aquestes dades generalment es correlacionen amb la sèrie de 802 CCR diagnosticats a la unitat d'endoscòpia digestiva del Hospital Universitari de Sant Joan durant el període 1982-2001, la distribució de la qual (per edats i mitjanes) es mostren a les Taules XVIII i XIX.

Taula XVIII. Distribució per edats.

Unitat endoscòpia digestiva. HUSJ.		
CCR 1982-2001. N 802		
Grups d'edat	Homes	Dones
< 30	1	6
31-40	9	6
41-50	19	10
51-60	63	52
61-70	156	91
71-80	163	115
81-90	59	54
>90	3	1
TOTAL	473	329

Taula XIX. Mitjanes d'edat del diagnòstic del CCR.

	Homes	Dones	Total
Mitjana d'edat	66.46	67.42	68.84
D.S.	11.01	11.18	11.08
Rang	(28-91)	(32-92)	(28-92)
Moda	73 (22 casos)	75 (18 casos)	78 (35 casos)
Mitjana ponderada	67.21	68.33	67.16

Pel que fa a la distribució per sexes de les sublocalitzacions dels tumors de colon i de recte dins del marc còlic a la demarcació de Tarragona, s'expressen a la Taula XX. A la XXI es mostren les trobades a l'àrea d'endoscòpia de l'HUSJ, per tal de poder establir-ne comparacions. Com es pot observar entre les dues taules hi ha diferències notables en quant a la correlació entre percentatges, encara que en els resultats generals de la demarcació, existeix un 17,9% de pacients amb una localització indeterminada.

Taula XX. Distribució per sublocalitzacions del CCR a la demarcació de Tarragona. N 4697 pacients. Anys 1980-1998.

SITUACIÓ	HOMES	%	DONES	%	TOTAL	%
Hemicolon dret	379	14,9	450	20,8	829	17,6
Hemicolon esquerre	702	27,7	611	28,2	1313	27,9
Recte	1013	40,0	702	32,4	1715	36,5
No especificat	435	17,2	405	18,7	840	17,9
TOTAL	2529		2168		4697	

Taula XXI. Sublocalitzacions dels CCR diagnosticats a l'àrea d'endoscòpia digestiva del HUSJ. Anys 1982-2001.

	Homes (%)	Dones (%)	Total (%)
Recte	119 (25.15)	77 (23.40)	196 (24.43)
Sigma	235 (49.68)	170 (51.67)	405 (50.49)
C. Descendent	43 (9.09)	29 (8.84)	72 (8.97)
A. Esplènic	6 (1.26)	4 (1.21)	10 (1.24)
Transvers	17 (3.59)	14 (4.25)	31 (3.86)
A. Hepàtic	9 (1.90)	7 (2.12)	16 (1.99)
C. Ascendent	23 (4.86)	12 (3.64)	35 (4.36)
Cec	21 (4.43)	16 (4.86)	37 (4.61)
TOTAL	473	329	802

Pel que fa a la supervivència, estratificada per quinquennis, queda reflectida a la Taula XXII.

Taula XXII. Supervivència del CCR a la demarcació de Tarragona. 1985-1998.

Supervivència		1985-1989		1990-1994		1995-1998	
1 any	Homes	66,4	66,1%	70,9	70,1%	73,9	72,2%
	Dones	65,8		69,1		70,1	
3 anys	Homes	47,4	48,0%	54,9	54,6%	53,4	52,5%
	Dones	48,7		54,1		51,6	
5 anys	Homes	40,6	42,1%	47,6	49,0%		
	Dones	43,9		50,7			
10 anys	Homes	35,0	38,2%				
	Dones	41,6					

Els resultats mostren una major supervivència progressiva durant el primer any i, destaquen sobretot, la observada als 5 anys pel que fa als períodes 1985-89 i 1990-94 i quines possibles causes s'analitzen en el capítol de la Discussió.

5.1.2. REGISTRES DE CÀNCER A L'ÀREA MEDITERRÀNIA.

ANÀLISI COMPARATIVA.

Tal com es mostra a la Taula XI, els tres països de l'àrea mediterrània que disposen de registres de càncer, tenen cobert aproximadament el 10% de la població total de cadascun d'ells, excepció feta de França on els registres només cobreixen un 3% de la població. Itàlia és el que presenta un percentatge més elevat de població envellida (17,9% pel damunt dels 65 anys), mentre que França i Espanya tenen proporcions similars (13,7 % i 14,4% per damunt dels 65 anys). Malgrat tot, la nostra demarcació juntament amb Navarra són les que presenten una població més envellida en el context dels registres de l'estat espanyol (15,8% sobre els 65 anys). Itàlia és el país que disposa de més registres de càncer distribuïts per regions geopolítiques, acumulant els índex de població més envellida en els grans nuclis de població (Florència, Gènova, Parma), amb percentatges del 20%. Pel que fa als índex de fiabilitat, Itàlia és el país amb menys casos de confirmació anatomopatològica, mentre

que Espanya se situa per damunt del 80% i França del 90%. En general, la utilitat de les dades generades pels certificats de defunció són molt baixos en pràcticament tots els registres analitzats.

A la Taula XXIII es mostren les dades dels registres disponibles per països, el període estudiat, el número total de neoplàsies reportades per cadascun d'ells i el nombre de casos perduts durant el seguiment; a les dos últimes columnes s'expressen el número de CCR observats durant els anys analitzats. La data final està fixada a 31 de desembre de 1992. La relació de CCR observats en relació al número total de neoplàsies en els diferents registres de càncer és molt similar, oscil·lant entre el 11,9% de la regió de Latina i el 14,4 de Florència, dades que es corresponen amb els índex d'incidència habitualment descrits a la literatura. Les xifres més elevades corresponen a Mòdena (15,1%) i Mallorca (21,5%), produïdes probablement pel biaix dels períodes analitzats. A la demarcació de Tarragona la relació del CCR se situa en el 13,2%.

Taula XXIII. Registres de càncer, període de diagnòstic, número de casos totals, percentatge de perduts i número total de CCR.

Registres	Període	N Total (*)	Perduts (%) (**)	Colon	Recte
FRANÇA					
Somme	1982-92	20.360	10,0	1.505	1.079
Calvados	1978-92	ND	ND	1.969	1.563
Côte d'Or	1978-92	ND	ND	2.392	1.646
ITÀLIA					
Florencia	1985-92	44.373	0,7	4.129	2.389
Gènova	1986-92	24.550	0,2	2.292	1.126
Latina	1983-92	10.878	0,5	765	491
Mòdena (1)	1988-92	14.566	1,1	1.468	852
Parma	1978-92	27.262	0,3	2.249	1.313
Ragusa	1981-92	8.338	0,2	593	409
Romagna	1986-92	15.626	0,1	1.375	642
Turin	1985-92	31.888	0,0	2.812	1.494
Varese	1976-92	45.803	0,9	3.757	2.062
ESPANYA					
País Basc	1986-92	40.807	0,0	2.833	2.097
Mallorca (2)	1982-92	10.426	1,5	1.321	950
Navarra	1985-92	12.522	0,0	939	636
Tarragona	1985-92	12.834	0,6	1.080	656

(*) N total de cancers reportats

(**) Perduts del total durant el període de seguiment

(1) Registre general de càncer: 1988-92. Especialització en càncer colorectal: 1983-87

(2) Registre general de càncer: 1988-92. Especialització en càncer colorectal: 1982-87

Per totes les edats i ambdós sexes, la prevalença més elevada correspon a Itàlia i la més baixa a Espanya (Taula XXIV). Percentualment i de forma combinada a ambdós sexes, a França els majors de 65 anys acumulen fins el 75,8% de la prevalença de la neoplàsia de colon i el 74,9% de recte, seguida d'Itàlia i d'Espanya, evidenciant-se que a l'estat espanyol la seva aparició cada cop té lloc a edats més joves (31,9% de mitjana per sota dels 65 anys per un 30,25% a Itàlia pel mateix grup d'edat i un 24,65% a França).

Taula XXIV. Prevalença estratificada per grups d'edat i sexe.

Càncer colorectal. Prevalença total per 100.000 habitants, país i sexe.												
	França				Itàlia				Espanya			
Edats	0-44	45-64	>65	Totes edats	0-44	45-64	>65	Totes edats	0-44	45-64	>65	Totes edats
Homes												
Colon	5,2	188,3	1128,0	166,7	7,7	225,4	956,1	206,5	8,4	146,8	720,3	126,0
Recte	6,1	144,1	788,1	120,6	3,6	141,3	572,7	124,8	5,1	130,6	497,9	93,3
Dones												
Colon	6,4	175,5	760,5	160,3	8,9	209,4	754,5	216,4	9,5	128,9	500,6	118,2
Recte	4,4	105,6	495,0	102,8	4,4	116,3	368,5	109,4	2,8	84,3	289,6	69,0
Conjunt (*)												
Colon	2,4	21,8	75,8		2,1	27,3	70,6		4,6	25,8	69,6	
Recte	3,2	21,9	74,9		1,9	29,2	68,9		3,1	30,2	66,7	

(*): proporcions en % de prevalença acumulada ambdós sexes combinats

Taula XXV. Incidència, supervivència i prevalença del CCR. Anàlisi comparativa.

Registres	Colon			Recte		
	Incidència	Supervivència	Prevalença	Incidència	Supervivència	Prevalença
França	16,4	52,9	92,9	13,0	48,4	64,4
Itàlia	20,3	47,0	96,5	10,9	43,5	54,3
Espanya	15,18	49,5	67,8	9,4	43,2	45,4
Regs.euopeus	17,1	46,7	78,1	11,1	42,7	52,4

Dades d'Incidència: taxa ajustada per edat mundial ajustada; ratios per 100.000 habitants

Dades de Supervivència: supervivència relativa als 5 anys per edat ajustada i referents a la incidència compresa entre 1988-1992.

Dades de Prevalença: taxa ajustada per edat mundial a data de 31 de desembre de 1992. Proporció per 100.000 habitants.

Una dada final que creiem d'interès, motivada per la generalització de la fibrocolonoscòpia en el diagnòstic del CCR, ve donada per la relació de neoplàsies diagnosticades en funció del nombre d'exploracions endoscòpiques del colon realitzades. S'ha fet una divisió en quinquennis per tal d'observar la relació de neoplàsies trobades en funció de l'increment en la demanda de la fibrocolonoscòpia (Taula XXVI). Aquesta relació es manté relativament estable, malgrat l'increment notable del nombre d'exploracions. Aquestes dades es correlacionen amb l'increment del CCR en països industrialitzats, degut al fet que en aquests països es desenvolupa una millor detecció, assolint en conseqüència, taxes de supervivència més elevades, però també un nombre més elevat de diagnòstics.

Taula XXVI. Diagnòstics de CCR en relació al número de fibrocolonoscòpies (FCS). Anàlisi per quinquennis.

Anys	N CCR	N FCS	CCR/FCS
1982-86	84	810	1/9.64
1987-91	147	1526	1/10.38
1992-96	214	3205	1/14.47
1997-01	357	4730	1/13.24
TOTAL	802	10271	1/12.05

Les dades endoscòpiques observades al 2002 segueixen una correlació similar. Durant aquest any es van realitzar 1169 FCS, diagnosticant-se 88 CCR (1/13,28)

5.2. ANÀLISI DE SUPERVIVÈNCIA PERÍODE 1989 - 1996

5.2.1. DESCRIPCIÓ DE LA MOSTRA (N 334)

5.2.1.1. Dades clínicopatològiques

Com s'ha esmentat prèviament (4.1.2 i 4.2.2), durant el període 1989-1996 hem seguit un total de 334 malalts afectes de CCR procedents de les comarques del sud de Catalunya, les característiques i procedència de les quals s'expressen a les Taules XXVII i XXVIII.

Sexe	Freqüència	%	Edat (mitjana)	Moda	Rang
Home	196	58,7	66,00±11,75	70	32-91
Dona	138	41,3	68,00±11,25	67	25-90
Total	334	100,0			

Taula XXVII. Distribució per sexe i edat

L'edat es correlaciona amb la sèrie de l'àrea d'endoscòpia (Taula XIX) i, molt similar a la trobada a la demarcació (68 anys/homes i 70 anys/dones). Pel que fa a la distribució per sexes, les diferències tampoc són significatives en comparació a les generals de la demarcació (53,8% homes i 46,2% dones). Aquesta distribució avala la homogeneïtat del grup en el tall efectuat en el context de les característiques de presentació del CCR a la demarcació de Tarragona.

La gran majoria de malalts provenien d'àrees urbanes (70%). Un total de 51 malalts tenien antecedents familiars de primer grau de neoplàsia de colon, dels quals 6 (11,76%) (4 homes i 2 dones) eren menors de 50 anys. Aquestes dades epidemiològiques es mostren a les Taules XXVIII i XXIX.

Taula XXVIII. Àmbit de procedència

Àmbit	Freqüència	%
Urbà	235	70,4
Rural	99	29,6
Total	334	100,0

Taula XXIX. Antecedents familiars de neoplàsia de colon.

N.D. No disponible

Ants.	Freqüència	%
No	281	84,1
Sí	51	15,3
N.D.	2	,6
Total	334	100,0

Un 80% dels malalts van ser diagnosticats a l'HUSJ de Reus (Taula XXX). La intervenció quirúrgica es va dur a terme en el centre on s'havia efectuat el diagnòstic, tret d'un reduït grup de malalts que van ser operats en altres indrets (Taula XXXI).

Taula XXX. Lloc diagnòstic

Diagnòstic	Freqüència	%
Reus	267	79,9
Tarragona	38	11,4
Tortosa	11	3,3
Barcelona	1	,3
Altres	17	5,1
Total	334	100,0

Taula XXXI. Lloc intervenció quirúrgica.

IQ	Freqüència	%
Reus	244	73,1
Tarragona	39	11,7
Tortosa	11	3,3
Barcelona	10	3,0
Altres	17	5,1
Total	321	96,1
No operats	13	3,9
Total	334	100,0

Pel que fa al diagnòstic inicial, un gran percentatge va ser endoscòpic i, en menys quantia, per enema opaca o directament per cirurgia, en el cas de les intervencions urgents (malalts ocluíts o perforats sense diagnòstic previ). La distribució final anatòmica de la neoplàsia s'expressa a la Taula XXXII, destacant notablement que el 71.8% de totes les neoplàsies es trobaven a la regió rectosigmoidea

Taula XXXII. Distribució anatòmica de la neoplàsia

Distribució	Freqüència	%
Recte	114	34,1
Sigma	126	37,7
Colon descendent	24	7,2
Angle esplènic	11	3,3
Colon transvers	12	3,6
Angle hepatic	11	3,3
Colon ascendent	11	3,3
Cec	25	7,5
Total	334	100,0

5.2.1.2. Anatomia Patològica

L'estudi histològic va oferir els següents resultats: 313 adenocarcinomes de tipus intestinal (93,7%) i 21 adenocarcinomes mucinosos (6,3%). No hi van haver diferències pel que fa a l'edat ($P=0,097$) o sexe (Fisher, $P=0,370$). Per les seves

característiques, quan es va analitzar solament el mucinós, tampoc es van trobar diferències pel que feia a l'edat o sexe (P=0,383).

Pel que fa a la diferenciació, 186 adenocarcinomes (55,7%) eren ben diferenciats, 115 (34,4%) moderadament diferenciats i 12 (3,6%), pobrament diferenciats. Tampoc es va evidenciar una relació significativa amb l'edat (P=0,104), sexe (P=0,960) o localització (P=0,286).

5.2.1.3. Classificació clínica TNM

Dels 334 malalts, n'hi ha 21 casos en que no es coneix aquesta dada. En 8 a causa de la realització d'una colostomia paliativa i 13 per no estar intervinguts per diversos motius. L'estadi més freqüent va ser T3N0M0 (28,1%), seguit per T3N1M0 (17,4%) i T2N0M0 (12,9%). Els resultats es mostren a la Taula XXXIII.

Taula XXXIII. Classificació TNM

TNM	Freqüència	%
T1N0M0	16	4,8
T2N0M0	43	12,9
T2N0M1	1	,3
T2N1M0	14	4,2
T2N2M0	2	,6
T3	1	,3
T3N0M0	94	28,1
T3N0M1	6	1,8
T3N1M0	58	17,4
T3N1M1	6	1,8
T3N2M0	27	8,1
T3N2M1	11	3,3
T4N0M0	8	2,4
T4N0M1	4	1,2
T4N1M0	7	2,1
T4N1M1	2	,6
T4N2M0	8	2,4
T4N2M1	5	1,5
N.D.	21	6,3
Total	334	100,0

N.D. No disponible

T3: Cas 221: Resecció transanal no radical en pacient de 89 a.

5.2.1.4. Extensió (Dukes, modificat per Astler i Coller)

En 9 casos no es va poder determinar l'estadi de Dukes. En un es va practicar una colostomia pal·liativa i en un altre es va realitzar una resecció transanal pal·liativa. Dels malalts no operats, en 7 d'ells no se'n disposa i els 6 restants eren D en l'estadiatge preoperatori. La situació més freqüent va ser l'estadi B2 (28,4%) que es correlaciona amb el T3N0M0 abans esmentat, seguit del C2 (21,0%). Cal destacar que un 14,1% van ser diagnosticats ja en un estadi D (Taula XXXIV).

Taula XXXIV. Estadi de Dukes (Astler i Coller)

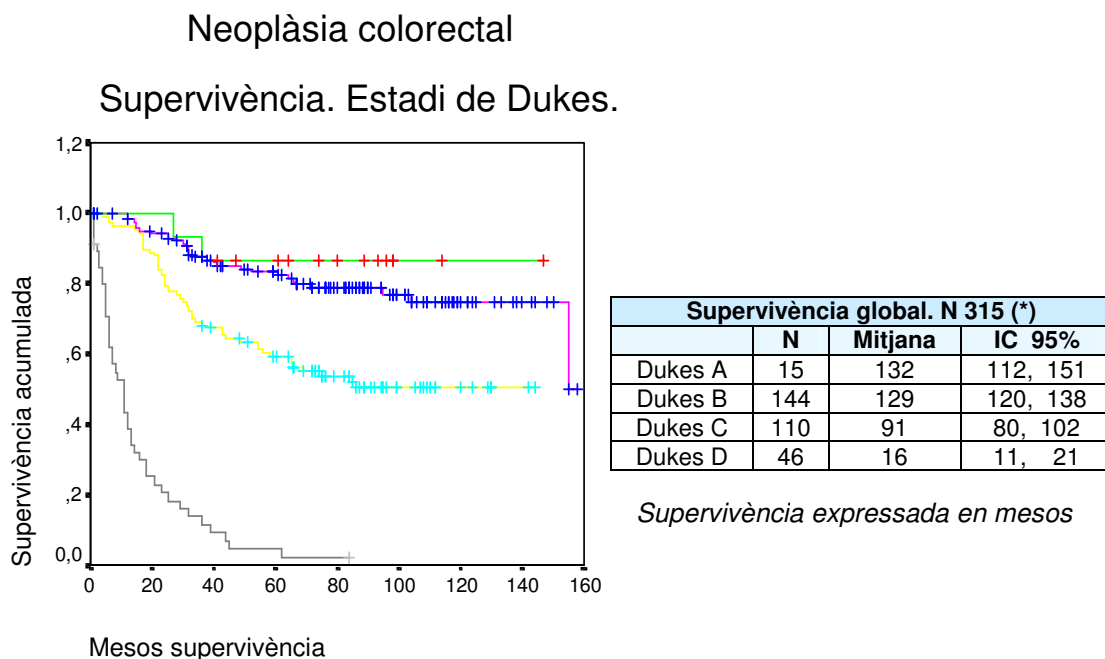
Dukes	Freqüència	%
A	15	4,5
B1	44	13,2
B2	95	28,4
B3	8	2,4
C1	31	9,3
C2	70	21,0
C3	15	4,5
D	47	14,1
N.D.	9	2,7
Total	334	100,0

No hi ha relació significativa entre el primer símptoma que presenta el malalt i l'estadi de Dukes ($P=0,256$).

5.2.1.5. Supervivència

La supervivència global de la sèrie s'expressa a la Fig. 3. És de destacar que en l'estadi A i en el B de Dukes s'observi una supervivència molt similar, tot i la diferència de número de pacients. De la mateixa manera, en el C la supervivència mitjana supera en alguns casos els 7,5 anys.

Figura 3. Supervivència actuarial (Kaplan-Meier) estratificada per l'estadi de Dukes de la sèrie inicial.



(*) Sèrie de 334 malalts, en 315 dels quals s'ha pogut fer la corba de supervivència.
Veure text.

De la sèrie de 334 malalts, en 19 no s'ha establert la corba de supervivència a causa de:

- 6 casos en estadi D en l'estudi d'extensió preoperatori. A tots ells se'ls va aplicar tractament paliatiu pel servei d'oncologia, esdevenint èxits en un període inferior a 6 mesos.
- 1 cas: visita i FCS de seguiment als 3 mesos de la intervenció. No va tornar. Es considera perdut
- 1 cas: canvi de domicili als 4 mesos. Es considera perdut.
- 1 cas: neoplàsia gàstrica als 10 mesos del CCR. Malalt de Tortosa, on es va anar a operar. Perdut.
- 1 cas: no seguiment postoperatori. Reingressa als 8 mesos (colitis isquèmica). Èxitus
- 1 cas: complicacions a la inducció anestèsica. Família: alta voluntària. Perdut.
- 1 cas: malalt de 76 anys, diagnosticat al gener/89, que va rebutjar el tractament quirúrgic. No va fer cap mena de seguiment ni tractament. Reingressa al

maig/92 amb síndrome tòxica i rectorràgies. La intervenció quirúrgica va trobar una neoplàsia irreseccable, amb una pelvis congelada (colostomia pal·liativa) (*cas 251*). Va viure 45 mesos sense establir cap tractament específic.

- 7 casos: èxits al postoperatori per complicacions de la cirurgia.

5.2.2. ANTÍGEN CARCINOEMBRIONARI

L'antígen carcinoembrionari (CEA) es trobava elevat basalment en proporcions similars, de manera que la determinació inicial era normal en 140 malalts (41,9%), mentre que en els 144 restants (43,1%) estava elevat. En 50 casos (15%) no era disponible. Es van observar diferències notables en quant a la distribució per sexes i la seva elevació basal ($P=0,056$), en que aquesta era significativament menor en el sexe femení (Taula XXXV).

Taula XXXV. CEA basal elevat. Distribució per sexes. $P=0,056$

P=0,056	CEA basal elevat						
	No	%	Sí	%	N.D.	%	Total
Home	73	37,24	95	48,46	28	14,28	196
Dona	67	48,55	49	35,50	22	15,94	138
Total	140		144		50		334

N.D. No disponible

Si es censuren els 50 casos de no disponibilitat del CEA, aquesta significació encara és molt més acusada ($P=0,018$) a favor del sexe femení, que mostra una més baixa incidència en l'elevació del CEA preoperatori, amb una estimació de risc expressada a la Taula XXXVI.

Taula XXXVI. CEA disponible (N 284). Distribució per sexes.

P=0,018	Valor	IC 95%	
		Inferior	Superior
Raó d'avantatges per CEA basal elevat (No/Si)	,562	,348	,907
Per a la cohort sexe=Home	,790	,648	,963
Per a la cohort sexe=Dona	1,406	1,057	1,871

Estimació de risc per $P=0,018$

Aquestes diferències es van traduir en la supervivència, de manera que en el grup de malalts amb CEA basal elevat, aquesta era significativament més alta en el sexe femení. Pel que fa a la situació de normalitat en la determinació basal del CEA, si bé la supervivència és més elevada en les dones, les diferències no són significatives. A les Figs. 4 i 5 es mostren les corbes de supervivència.

Figura 4. Supervivència global, distribuïda per sexes, en els pacients que basalment tenien els valors de CEA normals.

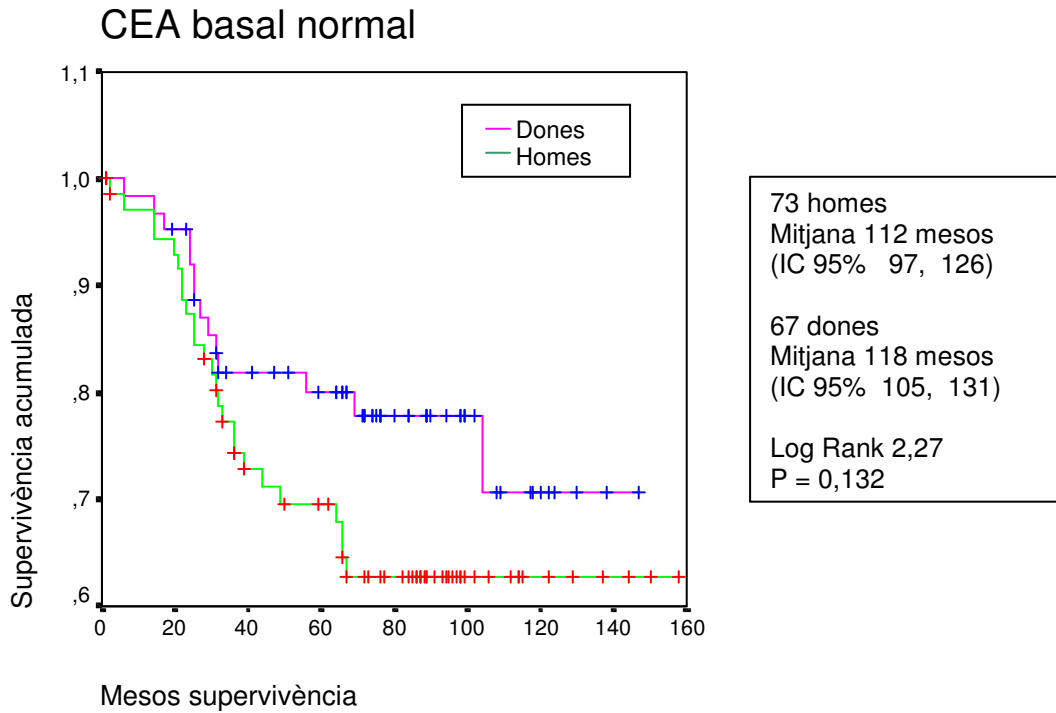
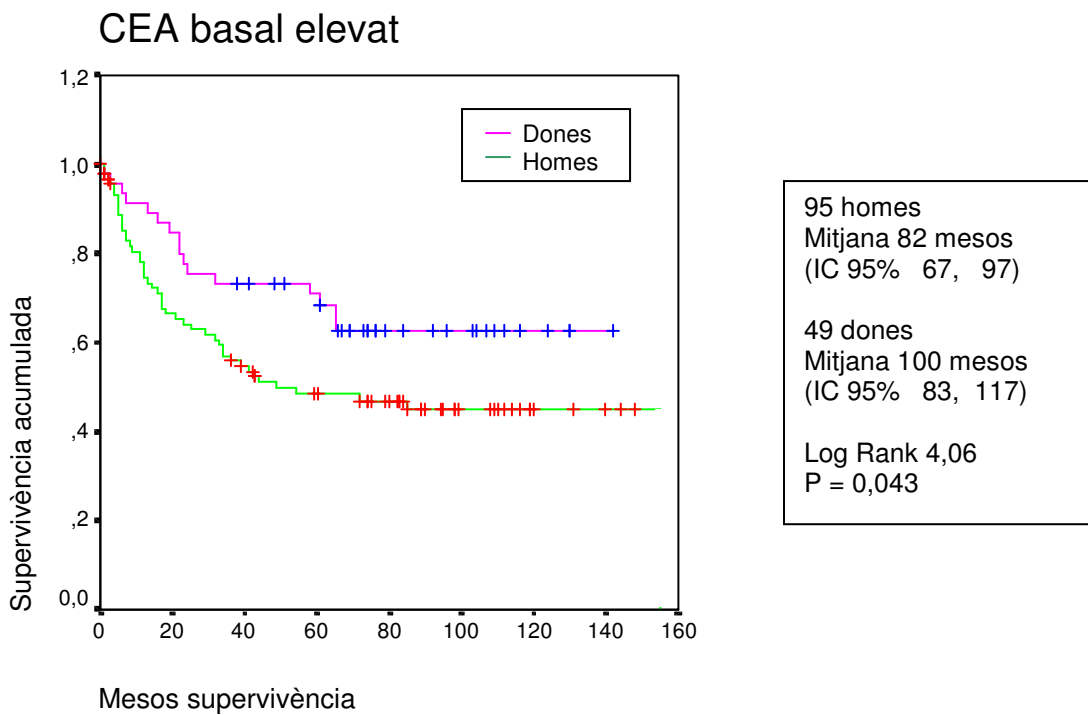


Figura 5. Supervivència global, distribuïda per sexes, en els pacients que basalment tenien els valors de CEA elevats.



No es va demostrar relació entre el CEA basal (qualsevol valor: elevat o normal) i l'edat del malalt (ANOVA, $P=0,994$). Tampoc entre el CEA basal elevat i l'àmbit de procedència ($P=0,500$), malgrat que s'accepta que la incidència de CCR és superior en àmbits urbans que no rurals. Així mateix, no hi havia relació entre l'elevació del CEA basal i el primer símptoma que presentava el malalt ($P=0,499$).

Pel que fa a la relació del CEA basal elevat amb la histologia, no es van trobar diferències en quant al tipus de tumor ($P=0,547$) ni amb el grau de diferenciació ($P=0,807$). No obstant això, sí que existien diferències significatives pel que fa al CEA elevat segons el estadi de Dukes ($P<0,0001$) i al TNM ($P<0,0001$), fet que es podria considerar lògic si es considera que els nivells de CEA es relacionen amb la "massa" tumoral.

La correlació entre el CEA basal de tot el grup de malalts de la sèrie (334) i l'estadi de Dukes es mostra a la Taula XXXVII.

Taula XXXVII. Comparació entre l'estadi de Dukes i el valor basal de CEA.

$P<0,0001$		CEA basal elevat			Total
		No	Sí	No disponible	
DUKES ABCD	No Disponible	1	3	5	9
	A	13	1	1	15
	B	73	49	25	147
	C	50	55	11	116
	D	3	36	8	47
Total		140	144	50	334

Excloent els 50 malalts que no tenien l'estadiatge de Dukes disponible ni els valors de CEA, en resten un total de 280, la contingència dels quals és igualment molt significativa (Taula XXXVIII), però possiblement l'aspecte més interessant és que la separació per sexes d'aquest grup mostra una significació estadística notable a favor del sexe femení, que expressen basalment molt menys el CEA que els homes (Taula XXXIX).

Taula XXXVIII. Comparació entre l'estadi de Dukes i el valor basal del CEA, exclosos els no disponibles.

P<0,0001		CEA basal elevat		Total
		No	Si	
Dukes	A	13	1	14
	B	73	49	122
	C	50	55	105
	D	3	36	39
Total		139	141	280

Taula XXXIX. CEA basal i Dukes disponible. Distribució per sexes.

P=0,022		CEA basal elevat		Total
		No	Si	
Sexe	Home	72	92	164
	Dona	67	49	116
Total		139	141	280

En canvi, desglossant l'estadi de Dukes per sexes, no hi ha diferències significatives per cap grup en relació al CEA basal i sexe. Sembla, per tant, que l'estadi no influeix en la menor expressió de CEA pel que fa al sexe femení (Taula XL).

Taula XL. Contingència valors basals de CEA i estadi de Dukes en funció del sexe.

N 280	CEA basal elevat							
	Dukes A		Dukes B		Dukes C		Dukes D	
	No	Si	No	Si	No	Si	No	Si
Homes	4	n.i.	40	35	26	30	2	27
Dones	9	1	33	14	24	25	1	9
Valor de P	0,512		0,064		0,794		0,751	

n.i.: número de malalts insuficient per tractament estadístic

La supervivència dels malalts que disposen de CEA basal (independentment de seu valor) i estratificada per l'estadi de Dukes (Taula XLI), no mostra diferències significatives en relació al sexe.

Taula XLI. Supervivència estratificada segons l'estadi de Dukes i en funció del sexe (per parelles en cada estrat).

N 280	Dukes A			Dukes B			Dukes C			Dukes D		
	N	SM	IC 95%	N	SM	IC 95%	N	SM	IC 95%	N	SM	IC 95%
H	4	83	56, 109	75	130	118, 142	56	86	70, 102	29	21	8, 17
D	10	135	113, 157	47	128	118, 137	49	98	82, 114	10	21	3, 38
S.E.	Log Rank 0,40 P=0,529			Log Rank 2,36 P=0,124			Log Rank 1,11 P=0,291			Log Rank 0,77 P=0,381		

H: homes D: dones

N: número

SM: supervivència mitjana en mesos

SE: significació estadística (Kaplan-Meier)

Tampoc es van evidenciar diferències quan es van analitzar per separat la neoplàsia de recte i colon, estratificant els malalts de la mateixa manera que en la Taula XLI. El resum de l'anàlisi estadístic de les 8 corbes de supervivència es mostra a la Taula XLII.

Taula XLI. Supervivència estratificada segons l'estadi de Dukes i en funció del sexe (per parelles en cada estrat)

N 280	S.E. (K-M)	Neoplàsia recte				Neoplàsia colon			
		A	B	C	D	A	B	C	D
CEA basal disponible	LR	n.i.	0,01	1,52	0,47	n.i.	2,0	0,39	1,65
	P	n.i.	0,937	0,217	0,494	n.i.	0,156	0,531	0,199
CEA basal elevat	LR	0,87	0,34	0,48	0,92	n.i.	1,38	0,19	1,57
	P	0,350	0,557	0,488	0,337	n.i.	0,240	0,661	0,209

n.i.: número de malalts insuficient per tractament estadístic

S.E.: significació estadística (Kaplan-Meier)

LR: Log Rank

P: valor de P

Quan es va analitzar la supervivència en funció del CEA basal normal/CEA basal elevat, s'evidencià una significativa relació favorable als primers (Log Rank 6,32, P=0,012).

Relacions del CEA amb la cirurgia

L'anàlisi de l'evolució del CEA, en funció del valor preoperatori relacionat amb el postoperatori, va evidenciar notables diferències. Un 30,6% (44/144) dels pacients que tenien el CEA elevat preoperatoriament el mantenien alt al postoperatori. La normalització del CEA després de cirurgia radical es va relacionar amb un índex més baix de patir una recidiva local o locorregional ($P=0,04$) o de desenvolupar metàstasi ($P=0,005$). El temps d'aparició d'una recidiva local o locorregional també es va relacionar amb una persistència de CEA elevat després de la intervenció (18,8 i 32,4 mesos respectivament per les recidives locals i locorregionals) així com per l'aparició de metàstasi: 14 mesos pels que no el normalitzaren i 29 mesos pels que el van normalitzar ($P=0,016$).

No es van relacionar els valors de CEA basal amb l'aparició posterior d'una recidiva local ($P=0,453$) ni locorregional ($P=0,287$). En canvi sí es va evidenciar relació altament significativa amb l'aparició de metàstasi ($P=0,0001$ per tot el grup, i, $P<0,032$ pel grup sotmès a cirurgia radical).

Aquestes dades es correlacionen d'alguna manera amb la supervivència dels malalts operats amb intenció radical. Dels 334 pacients, 275 van ser intervinguts amb aquesta pretensió. La supervivència dels que basalment tenien el CEA normal vers els que el tenien elevat és altament significativa (Figura 6).

Pel que fa a la evolució del grup de malalts amb CEA basal elevat, relacionant la seva normalització enfront la persistència després de la cirurgia, va ser significativament favorable als qui el van normalitzar amb una supervivència mitjana de 77 mesos contra de 54 pels qui el van mantenir elevat (Log Rank 100,59 $P<0,0001$).

En aquest mateix grup, la supervivència distribuïda segons el sexe, en malalts amb CEA basal elevat i sotmesos a tractament radical, va ser significativament més elevada en el al sexe femení (Log Rank 4,06 $P=0,0439$).

Relacionant solament els valors de CEA post-quirúrgics, amb independència del valor basal, la supervivència va ser també significativament més elevada en els pacients quins valors eren normals ($P=0,06$) (Figura7).

De tota manera, tot i els resultats obtinguts, per regressió de Cox el CEA es comporta com un factor independent.

Figura 6. Supervivència dels pacients operats amb intenció radical, en funció del valor del CEA basal i amb independència del seguiment.

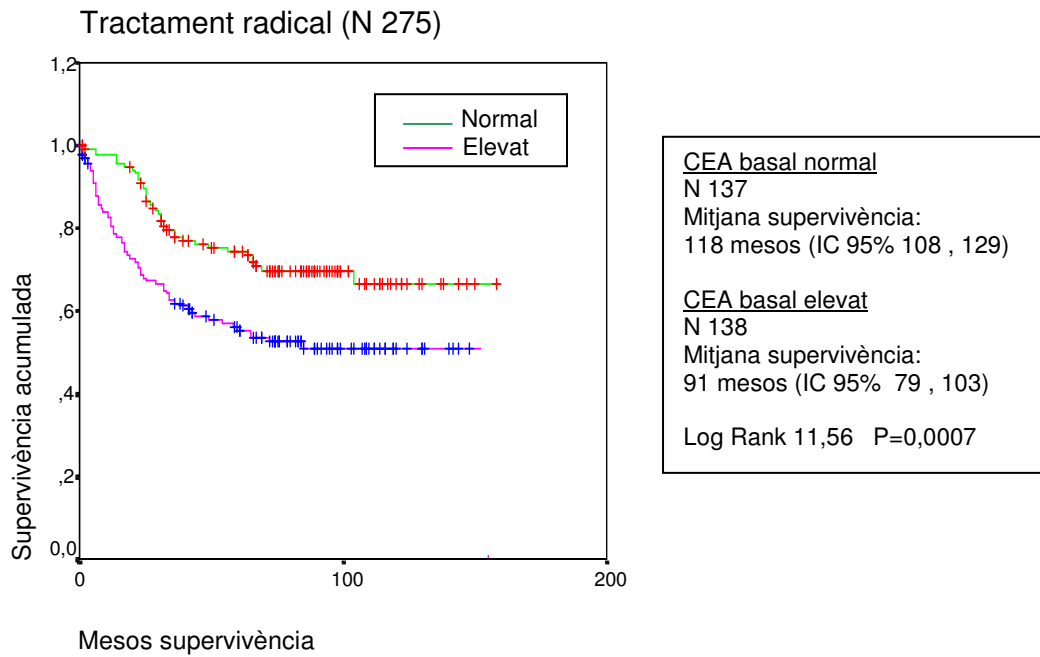
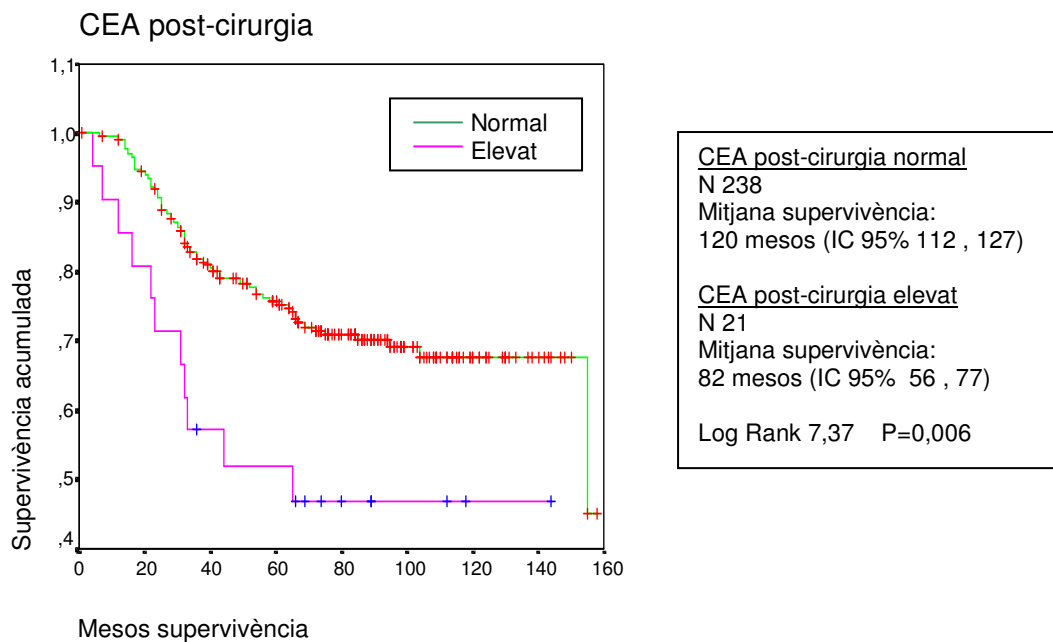


Figura 7. Supervivència dels pacients operats amb intenció radical, en funció del valor del CEA postoperatori i amb independència del seguiment.



5.2.3. RESULTATS DEL SEGUIMENT (N 275)

5.2.3.1. Dades clínicopatològiques.

De la mostra de 334 malalts (4.1.2 i 4.2.2), 275 van ser intervinguts amb intenció radical. La distribució per sublocalitzacions i estadi de la malaltia d'aquests pacients es mostra a la Taula XLIII.

Taula XLIII. Pacients sotmesos a tractament radical (N 275). Distribució inicial de la neoplàsia primària i estadiatge.

Situació neoplàsia	Estadi de ASTLER i COLLER)							Total
	A	B1	B2	B3	C1	C2	C3	
Recte	6	17	26	4	14	22	3	92
Sigma	9	22	27	2	12	23	6	101
Descendent		2	11	2	1	5		21
A. Esplènic			2		3	2	1	8
Transvers		1	4		1	4	2	12
A. Hepàtic			5			2		7
Ascendent			8			2		10
Cec		2	11			10	1	24
Total	15	44	94	8	31	70	13	275

D'aquests 275 pacients s'ha pogut efectuar el seguiment de 256. Dels 19 malalts restants, 11 d'ells han estat perduts en el decurs del mateix i en 8 no es va iniciar el seguiment per diversos motius.

Pel que fa al tipus de seguiment que han complimentat, i en funció de la definició de seguiment intensiu i l'aplicació estricta dels criteris d'inclusió i d'exclusió anteriorment esmentats (Material i Mètode, 4.2.2), la distribució clínicopatològica dels 256 pacients objecte de l'estudi queda establerta de la manera expressada a la Taula XLIV.

Per tal de detectar possibles situacions de biaix, s'ha determinat la homogeneïtat dels grups en funció de la situació de la neoplàsia, l'estadi de la malaltia i l'assignació dels pacients. Els resultats s'expressen a la Taula XLV.

Taula XLIV. Estudi de supervivència (1989-1996). Descripció del grup objecte del seguiment (N 256).

Distribució clinicopatològica	Seguiment intensiu N 176	Seguiment no intensiu (grup control) N 80
Edad mitjana (rang)	63.01 ±11.02 (25-90)	69.81 ±11.03 (32-89)
Sexe H / D	102 / 74	39 / 41
Localització tumor		
Recte	48 (27,3%)	36 (45,0%)
Colon	128 (72,7%)	44 (55,0%)
Estadi de Dukes		
A	11 (6,2%)	4 (5,0%)
B	100 (56,8%)	38 (47,5%)
C	65 (36,9%)	38 (47,5%)

Taula XLV. Comparació entre el tipus de seguiment acomplimentat, la situació de la neoplàsia i extensió. N 256.

Seguiment Intensiu	Dukes A				Dukes B				Dukes C			
	Recte	Colon	Total	P	Recte	Colon	Total	P	Recte	Colon	Total	P
No	3	1	4	0,095	16	22	38	0,104	17	21	38	0,047
Si	3	8	11		28	72	100		17	48	65	
Total	6	9	15		44	94	138		34	69	103	

5.2.3.2. Anatomia Patològica

La relació de la supervivència amb el tipus histològic de tumor ha estat analitzada. Com s'ha mencionat anteriorment (5.2.1.2.) un 93,7% dels CCR eren adenocarcinomes de tipus intestinal (313 pacients), mentre que només 21 (6,3%) ho van ser mucinosos. Es pot observar que respecte al tipus histològic, en malalts sotmesos a intervenció radical i dels que es disposa de seguiment posterior, la sobrevida es superior als qui eren portadors d'un adenocarcinoma diferenciat que no pas dels portadors d'un adenocarcinoma mucinós (mitjana de 118 mesos dels primers vers 87 mesos pels mucinosos), si bé les diferències no són significatives (P=0,570) (Figura 8), encara que pot ser que la diferència entre el nombre de pacients de cada sèrie provoquin un biaix.

Pel que fa a la diferenciació histològica dels adenocarcinomes intestinals (Figura 9), s'observa una tendència a major supervivència en els tumors ben diferenciats (120 mesos), inferior als moderadament diferenciats (107 mesos) i menor als pobrement diferenciats (91 mesos), encara que les diferències no són estadísticament significatives ($P=0,614$).

Figura 8. Supervivència relacionada amb el tipus histològic. Malalts operats amb intenció radical i que disposen de seguiment.

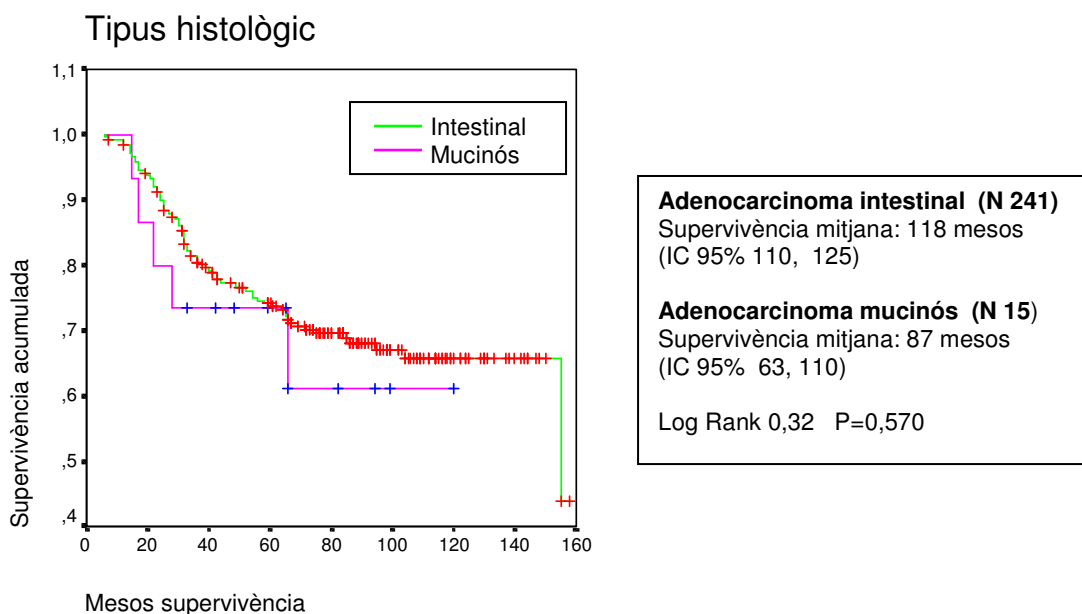
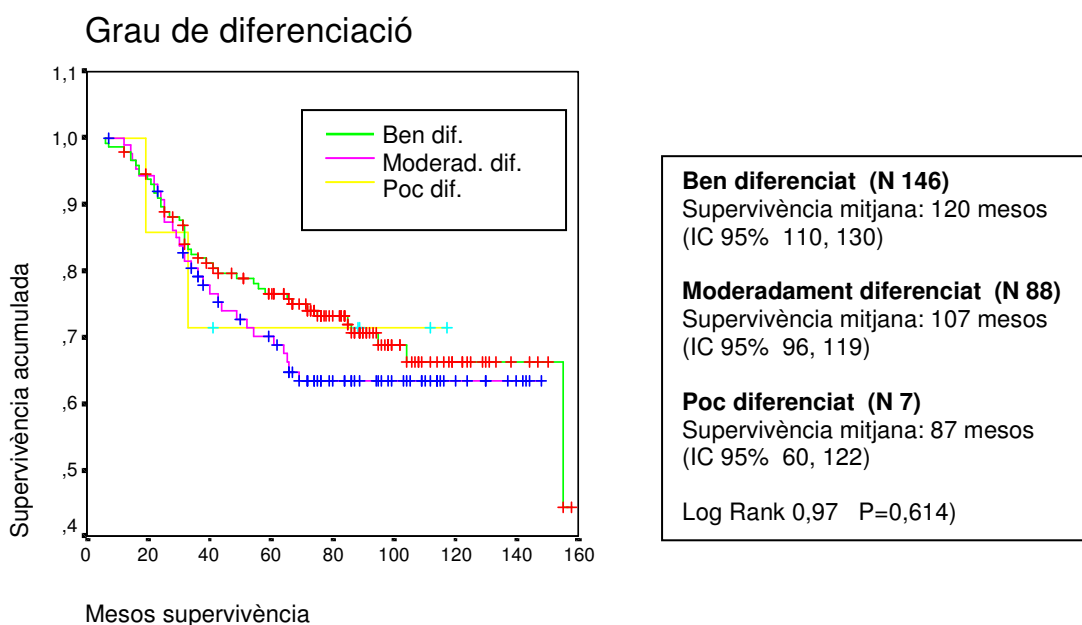


Figura 9. Adenocarcinoma intestinal. Supervivència relacionada amb el grau de diferenciació. Malalts operats amb intenció radical i que disposen de seguiment.



5.2.3.3. Resultats relacionats amb la cirurgia

Un total de 13 malalts no es van arribar a operar per diversos motius, com ja s'ha esmentat anteriorment. La resta de malalts van ser operats en un 94 % a centres sanitaris de les comarques del sud de Catalunya (Taula XLVI).

Taula XLVI. Lloc intervenció quirúrgica

IQ	Freqüència	%
Reus	244	73,1
Tarragona	39	11,7
Tortosa	11	3,3
Barcelona	10	3,0
Altres	17	5,1
Total operats	321	96,1
No operats	13	3,9
Total	334	100,0

En relació al temps transcorregut entre el moment del diagnòstic i el tractament quirúrgic, la mitjana va ser de 2 setmanes, amb una moda també de 2 setmanes. L'interval va oscil·lar entre les 0 setmanes (23 malalts operats d'urgència (6,9%) i dos casos extrems a les 24 i 27 setmanes, respectivament.

A les taules XLVII i XLVIII s'expliciten aquestes dades.

Taula XLVII. Mitjana de temps transcorregut entre el diagnòstic i la cirurgia.
Temps expressat en setmanes.

N 334	No operats	13
	Operats	321
Mitjana		2,00
Moda		2
Desv. típ.		2,933
Varianza		8,603
Mínim		0
Màxim		27

Taula XLVIII. Temps transcorregut entre el diagnòstic i la cirurgia (setmanes)

Setmanes	Freqüència	%
0	23	6,9
1	51	15,3
2	89	26,6
3	60	18,0
4	41	12,3
5	14	4,2
6	13	3,9
7	8	2,4
8	10	3,0
9	2	,6
10	3	,9
11	2	,6
12	2	,6
15	1	,3
24	1	,3
27	1	,3
Total	321	96,1
No operats	13	3,9

"0": operat d'urgència o abans de la primera setmana

En referència a la relació que pogués existir entre el **temps diagnòstic-cirurgia** en funció del tipus de seguiment de la malaltia efectuat posteriorment, no es van evidenciar diferències significatives (Taulas XLIX, L, LI, LII).

Taula XLIX. Relació entre el temps transcorregut i l'aplicació del tractament quirúrgic, segons el tipus de seguiment posterior efectuat. Temps expressat en setmanes.

Tipus de seguiment	N	Mitjana	Desviació típica	Error típic	IC al 95%		Mínim	Màxim
					Límit inferior	Límit superior		
No intensiu	80	2,75	1,78	,20	2,35	3,15	0	9
Intensiu	176	3,39	3,18	,24	2,92	3,87	0	27
Perdut	11	1,82	1,47	,44	,83	2,81	0	4
Total	267	3,13	2,80	,17	2,80	3,47	0	27

Taula L. ANOVA d'un factor relacionant el temps transcorregut entre el diagnòstic i la cirurgia. (P=0,066)

	Suma de quadrats	gl	Mitjana quadràtica	F	P
Inter-grups	42,561	2	21,280	2,753	,066
Intra-grups	2040,585	264	7,729		
Total	2083,146	266			

Taula LI. Relació entre el temps transcorregut i l'aplicació del tractament quirúrgic, segons el tipus de seguiment posterior efectuat. Exclosos els 11 pacients perduts.

Tipus de seguiment	N	Mitjana	Desviació típica	Error típic	IC al 95%		Mínim	Màxim
					Límit inferior	Límit superior		
No intensiu	80	2,75	1,78	,20	2,35	3,15	0	9
Intensiu	176	3,39	3,18	,24	2,92	3,87	0	27
Total	256	3,19	2,83	,18	2,84	3,54	0	27

Taula LII. ANOVA d'un factor relacionant el temps transcorregut entre el diagnòstic i la cirurgia (P=0,092) (exclosos els perduts)

	Suma de quadrats	gl	Mitjana quadràtica	F	P
Inter-grups	22,672	1	22,672	2,852	,092
Intra-grups	2018,949	254	7,949		
Total	2041,621	255			

(Nota: la prova d'Anova (Taulas L i LII) s'ha utilitzat per a la determinació de la possible existència de diferències entre les mitjanes del temps transcorregut, factor que es demostra no significatiu).

Dels 321 malalts intervinguts, 275 ho van ser amb intenció radical, 92 d'ells portadors d'una neoplàsia de recte i 183 de colon. Pel que fa a la neoplàsia de recte, en 45 d'ells (49%) va ser possible una resecció anterior de Dixon, amb anastomòsi término-terminal, mentre que la resta, 47 malalts (51%) van ser sotmesos a una resecció abdominoperineal de Miles. A la Taula LIII es detalla els **tipus d'intervencions quirúrgiques** efectuades, mentre que a la Taula LIV s'expressen les mateixes dades, estratificades segons el grau de Duker al qual pertanyia cada malalt.

Taula LIII. Tipus d'intervencions quirúrgiques efectuades.

Técnica quirúrgica	Freqüència	%
No operats	13	3,9
Sigmoidectomia / Resecció anterior de Dixon	132	39,5
Resecció abdominoperineal de Miles	47	14,1
Hartman	16	4,8
Hemicolectomia Esquerra	49	14,7
Transversectomia	7	2,1
Hemicolectomia dreta	49	14,7
Colectomia subtotal	3	,9
Resecció transanal	7	2,1
Colostomia descarga paliativa	11	3,3
Total	334	100,0

Taula LIV. Tipus d'intervencions quirúrgiques efectuades, en funció de l'estadiatge.

Tècnica quirúrgica	N	%	Estadi de Dukes				
			N.D.	A	B	C	D
No operats	13	3,9	7				6
Sigmoidectomia / Resecció anterior de Dixon	132	39,5		11	57	50	14
Resecció abdominoperineal de Miles	47	14,1		1	21	22	3
Hartman	16	4,8			5	8	3
Hemicolectomia esquerra	49	14,7			29	15	5
Transversectomia	7	2,1			3	4	
Hemicolectomia dreta	49	14,7			28	17	4
Colectomia subtotal	3	,9			1		2
Resecció transanal	7	2,1	1	3	3		
Colostomia descarga paliativa	11	3,3	1				10
Total	334	100,0	9	15	147	116	47

N.D.: Dukes no disponible.

5.2.3.4. Tractament adjuvant.

No es disposen de suficients dades per avaluar a quants malalts s'ha fet Quimioteràpia (QT) o Radioteràpia (RT) preoperatòria. El número és molt escàs i estan dispersos. Cal destacar que durant els primers anys de l'estudi (1989-1993) pràcticament no n'hi ha cap. Els resultats no permeten fer un tractament estadístic.

- **Malalts intervinguts amb intenció radical (N 275).**
- **Dades generals d'adjuvència**

Dels 275 pacients sotmesos a tractament radical i independentment del seguiment efectuat, un total de 29 van ser sotmesos a Radioteràpia i Quimioteràpia postoperatòria, dels quals 27 eren neoplàsies de recte i 2 neoplàsies de colon (sigma). D'aquest mateix grup de pacients, van rebre Quimioteràpia postoperatòria un total de 63 malalts, dels quals 6 eren neoplàsies de recte i 57 neoplàsies de colon (sigma). (Taula LV). No hi ha cap malalt que hagi rebut únicament Radioteràpia.

Taula LV. Tractament adjuvant postoperatori en malalts sotmesos a tractament radical. N 275.

Localització	QT	RT+ QT	Total
Recte	6	27	33
Colon	57	2	59
Total	63	29	92

QT: Quimioteràpia
RT: Radioteràpia

Radioteràpia i Quimioteràpia

L'estadiatge TNM dels 29 malalts que han rebut conjuntament RT + QT s'expressen a les Taules LVI i LVII, distribuïts en funció de la localització de la neoplàsia. És de destacar que 5 malalts afectes de neoplàsia rectal sense afectació ganglionar (un T2, dos T3 i dos T4) i un malalt amb neoplàsia de colon (T3) en iguals condicions van rebre RT + QT; tots ells s'especifiquen posteriorment.

Taula LVI. Neoplàsia de recte. Malalts sotmesos a tractament radical que han rebut QT i RT de forma conjunta postoperatoria.

Estadi	Freqüència	%
T2N0M0	1	3,7
T2N1M0	2	7,4
T2N2M0	1	3,7
T3N0M0	2	7,4
T3N1M0	13	48,1
T3N2M0	4	14,8
T4N0M0	2	7,4
T4N1M0	1	3,7
T4N2M0	1	3,7
Total	27	100,0

Taula LVII. Neoplàsia de colon. Malalts sotmesos a tractament radical que han rebut QT i RT postoperatoria.

Estadi	Freqüència	%
T3N0M0	1	50,0
T3N2M0	1	50,0
Total	2	100,0

Casos particulars (N0):

T2N0M0 (N. Recte): a la peça quirúrgica hi havia un Adenoma Tubulovellós transformat (Tis). Aquest fet i donat que es va operar d'urgència (malalt que ve per rectorràgia i dolor abdominal; la FCS urgent: demostra neoplàsia de recte estenosant), va fer que s'apliqués tractament adjuvant combinat. Supervivència 88 mesos. El malalt viu. (Cas 119).

T3N0M0 (N. Recte): sospita de malaltia residual. QT+RT. Al final no es va confirmar. Supervivència 131 mesos. El malalt viu. (Cas 7)

T3N0M0 (N. Recte): sospita de malaltia residual. QT+RT. Al final no es va confirmar. Supervivència 74 mesos. El malalt viu. (Cas 16).

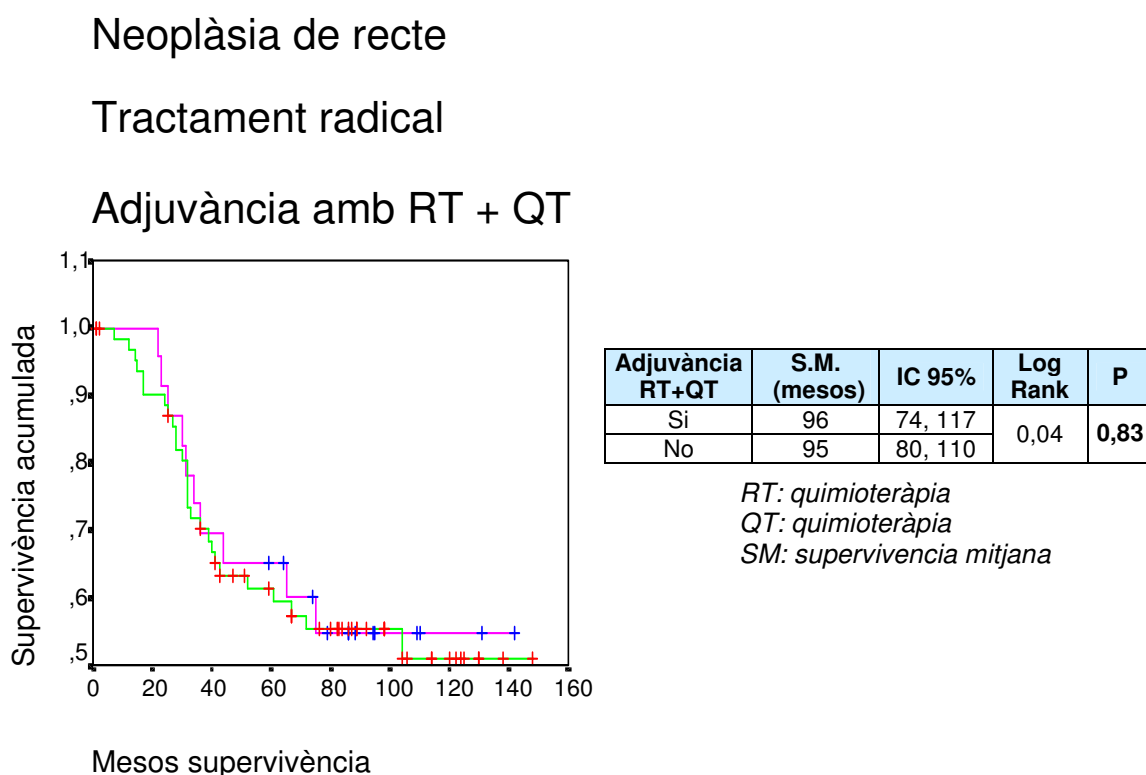
T3N0M0 (N. Sigma): sospita de malaltia residual. QT+RT. Als 28 mesos desenvolupa recidiva locorregional i metàstasi a distància. Èxitus per progressió neoplàsica als 49 mesos. (Cas 230).

T4N0M0 (N. Recte). Per estadiatge (cas 28)

T4N0M0 (N. Recte). Per estadiatge (cas 107)

En els pacients afectes de neoplàsia de recte, un dels aspectes més controvertits és la necessitat d'aplicar un tractament adjuvant combinat pre- o postoperatori. Dels 92 malalts portadors d'una neoplàsia en aquesta situació anatòmica i sotmesos a cirurgia amb intenció radical, un total de 27 van rebre radioteràpia i quimioteràpia postoperatòria conjunta, 6 pacients solament van rebre quimioteràpia, mentre que 59 no van rebre cap mena d'adjuvència. L'anàlisi de supervivència entre aquests dos grups de malalts (Figura 10) no evidencia diferències significatives.

Figura 10. Malalts amb neoplàsia de recte i sotmesos a intervenció radical. Supervivència en funció de l'aplicació de radioquimioteràpia postoperatòria



Quimioteràpia

Un total de 63 malalts van rebre QT adjuvant. D'aquests, 6 eren portadors d'una neoplàsia de recte i 57 de colon. L'estadistatge TNM distribuït per localitzacions s'expressa a les Taules LVIII i LIX.

Taula LVIII. Neoplàsia de recte.
Malalts sotmesos a tractament radical que han rebut QT.

Estadi	Freqüència	%
T2N1M0	1	16,7
T3N0M0	2	33,3
T3N1M0	1	16,7
T4N0M0	2	33,3
Total	6	100,0

Taula LIX. Neoplàsia de colon.
Malalts sotmesos a tractament radical que han rebut QT.

Estadi	Freqüència	%
T2N0M0	1	1,8
T2N1M0	6	10,5
T2N2M0	1	1,8
T3N0M0	2	3,5
T3N1M0	25	43,9
T3N2M0	14	24,6
T4N0M0	1	1,8
T4N1M0	4	7,0
T4N2M0	3	5,3
Total	57	100,0

- **Tractament adjuvant en malalts intervinguts amb intenció radical i sotmesos a seguiment**

Dels 256 malalts, 176 corresponen al grup de seguiment intensiu (48 neoplàsies de recte i 128 de colon) i 80 al grup que no han acomplimentat el seguiment (36 neoplàsies de recte i 44 de colon).

Taula LX. Distribució del tractament adjuvant en el grup objecte de l'estudi, en funció del tipus de seguiment efectuat. N 256.

Localització neoplàsia	Seguiment Intensiu (N 176)		Seguiment No Intensiu (N 80)	
	QT	QT + RT	QT	QT + RT
Recte	4	17	2	7
Colon	41	2	13	0
Total	45	19	15	7

La distribució d'aquest grup en funció de l'estaditge i que han rebut conjuntament QT + RT (*) com a tractament adjuvant o bé QT (*) es mostra a les Taules LXI i LXII.

Taula LXI. Neoplàsia de recte. Malalts sotmesos a tractament radical i seguiment posterior que han rebut QT.

Estadi	Frecuencia	%
T2N0M0	1	3,8
T2N1M0	1	3,8
T2N2M0	1	3,8
T3N0M0	3	11,5
T3N1M0	13	50,0
T3N2M0	3	11,5
T4N0M0	2	7,7
T4N1M0	1	3,8
T4N2M0	1	3,8
Total	26	100,0

Taula LXII. Neoplàsia de colon. Malalts sotmesos a tractament radical i seguiment posterior que han rebut QT (*)

Estadi	Freqüència	%
T2N0M0	1	1,7
T2N1M0	7	11,7
T2N2M0	1	1,7
T3N0M0	4	6,7
T3N1M0	25	41,7
T3N2M0	13	21,7
T4N0M0	3	5,0
T4N1M0	4	6,7
T4N2M0	2	3,3
Total	60	100,0

(*) no es presenta la divisió d'aquestes taules entre "seguiment intensiu" i "seguiment no intensiu" donat que en cada un dels subgrups hi hauria molt pocs malalts i els resultats serien els mateixos, comportant un excessiu número de taules.

En total, dels 256 malalts sotmesos a seguiment, van rebre tractament adjuvant 86 casos (60 QT i 26 RT+QT). La resta de malalts, 170, no el van rebre. D'aquests, n'hi ha 31 que tenien un TNM amb N1 o N2, onze dels quals van presentar recidives locals o locorregionals (35,48%). La taxa de recidives locals o locorregionals en el grup de malalts que van rebre tractament adjuvant va ser del 29% (25/86). No es van evidenciar diferències significatives en quant a l'aparició de recidives entre el grup de malalts amb ganglis positius i que van rebre tractament adjuvant i el grup de malalts amb ganglis positius i que no el van rebre (P=0,25).

D'altre banda, dels 139 malalts restants i que no tenien afectació ganglionar a la peça quirúrgica (N0), n'hi va haver 43 (30,93%) que van presentar alguna recidiva: 32 (23,02%) de locals i 11 de locorregionals (7,91%).

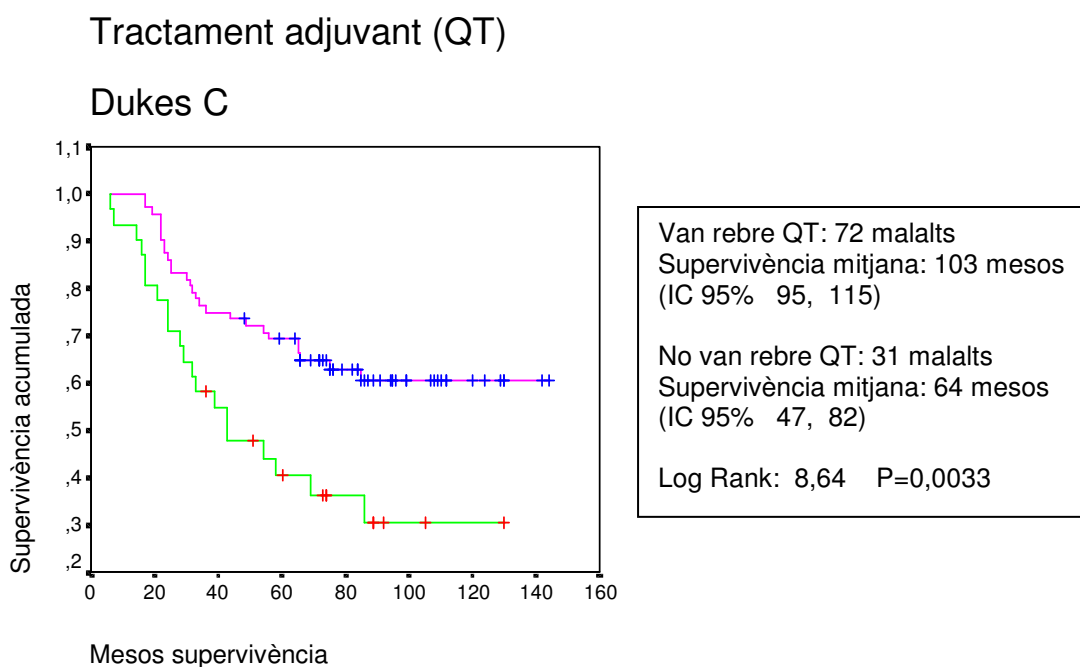
A la Taula LXIII es resumeix l'aparició de recidives en funció de d'haver rebut un tractament adjuvant en el grup de malalts sotmesos a seguiment (N 256).

Taula LXIII. Tractament adjuvant. Recidives aparegudes en el grup sotmès a seguiment.

Tractament adjuvant	N	Recidiva		
		Local (%)	Locorregional (%)	Total (%)
QT postoperatòria	60	8 (13,33)	9 (15,00)	17 (28,33)
QT+RT postoperatòria	26	3 (11,53)	5 (19,23)	8 (30,76)
No adjuvència N1/N2	31	5 (16,12)	6 (19,35)	11 (35,48)

La supervivència va ser significativament millor quan els pacients Dukes C sotmesos a intervenció radical i que van rebre quimioteràpia al comparar-los amb el grup similar que no la van rebre (exclosos els que van rebre QT per altres motius, p.e. en els que hi havia sospita de tumor residual després de la IQ) comparada amb els que no van rebre QT en el mateix estadi (31 malalts) (Figura 11).

Figura 11. Comparació de la supervivència dels malalts en estadi C de Dukes en funció d'haver rebut o no quimioteràpia. Malalts amb intervenció radical.



No s'han evidenciat diferències pel que fa a la modulació del 5-FU amb Levamisol o Leucovorin.

L'escàs número de pacients no permet establir la corba de supervivència dels malalts en estadi II (B2 i B3 de Dukes) que per diversos motius han rebut QT en comparació amb els que no l'han rebuda.

5.2.3.5. Recidives

Entre un 23,2 i un 70% dels 256 malalts sotmesos a intervenció radical van presentar una recidiva en diferents moments de l'evolució de la malaltia, observant-se una certa relació en funció de l'estadi en que aquesta es va diagnosticar. Tot i així, quan es va comparar l'aparició de recidives en funció de l'afectació ganglionar i/o el grau de penetració tumoral, la contingència B2/B3 enfront C2/C3 no va demostrar significació estadística (P=0,319). A la Taula LXIV es mostren les recidives esdevingudes, distribuïdes en estadis d'Astler i Coller.

Taula LXIV. Distribució de la recidiva en funció de l'estadiatge de la malaltia. (N 256 p)

Estadi	Total	Recidiva (%)
A	15	4/15 (26,6)
B1	43	10/43 (23,2)
B2	88	25/88 (28,4)
B3	7	3/7 (42,8)
C1	28	14/28 (50,0)
C2	65	29/65 (44,6)
C3	10	7/10 (70,0)

Pel que fa a la forma de presentació de la **primera recidiva**, la recaiguda a nivell local de l'anastomosi i l'aparició de metàstasi a distància van constituir les formes més freqüents. A les Taules LXV i LXVI s'expressen els tipus de recidiva i la forma de presentació, en funció del estadi de la malaltia i el tipus de seguiment efectuat.

Taula LXV. Forma de presentació de la primera recidiva en funció del seguiment efectuat.

Tipus de Recidiva	Seg. Intensiu	Seg. No Intensiu (%)	Total (%)	P
Recidiva local endoscòpica	21/176 (11,9%)	16/80 (20,0%)	37/256 (14,4%)	0,089
Recidiva locorregional	6/176 (3,4%)	11/80 (13,7%)	17/256 (6,6%)	0,001
Metàstasi	22/176 (12,5%)	16/80 (20,0%)	38/256 (14,8%)	0,014
TOTAL	49/176 (27,8%)	43/80 (53,7%)	92/256 (35,3%)	

Valors de P: per la recidiva locorregional, no s'ha considerat la recidiva local endoscòpica i, per les metàstasi, s'han censurat la recidiva local endoscòpica i la locorregional.

Per tal d'avaluar que les diferències observades en les recidives endoscòpica i locorregional, pel que fa al tipus de seguiment efectuat, no estiguessin influenciades per possibles diferències del temps en que es va trigar en diagnosticar, la comparació entre els mesos d'aparició de la recidiva i aquestes variables (Anova) no és significativa (P=0,811 per les endoscòpiques i, P=0,903 per les locorregionals).

Un aspecte que es va considerar fou la determinació de si existia alguna relació entre els grups B i C de Dukes pel que feia a l'aparició de recidives locals endoscòpiques, com a primera recidiva, en tots els malalts sotmesos a cirurgia radical. Els resultats (Taula LXVII) van demostrar l'absència de relació significativa (P=0,694).

Taula LXVI. Forma de presentació de la primera recidiva, segons estadiatge i tipus de seguiment.

Tipus de recidiva	Seg. Intensiu			Seg. No Intensiu		
	Dukes			Dukes		
	A	B	C	A	B	C
Local	2	11	8	1	7	8
Locorregional		3	3		2	7
Metàstasi		9	13	1 (*)	6	9
Total	2	23	24	2	15	24

(*) Cas 308. Dona de 65 a. És l'únic de la sèrie que un tumor de recte, Dukes A, T1N0M0, va desenvolupar metàstasi hepàtiques múltiples al cap de 25 mesos del diagnòstic.

En canvi, quan es va analitzar si existia alguna relació entre els grups B i C de Dukes pel que fa a l'aparició de recidives locorregionals en tots els malalts sotmesos a cirurgia radical i també com a primera recidiva, els resultats (Taula LXVII) van suggerir una relació estadísticament significativa a favor dels Dukes B, els quals sembla que tenen menys possibilitats (o menys risc) de patir una recidiva locorregional (P=0,009).

Taula LXVII. Forma de presentació de la primera recidiva. Comparació entre els graus de Dukes B i C.

Tipus de recidiva	Dukes B No/Si	Dukes C No/Si	Risc Relatiu IC 95%	Odds Ratio IC 95%	Valor de P
Local	121/18	93/16	0,560 – 2,389	0,472 – 1,648	0,694
Locorregional	115/5	78/13	1,314 – 11,184	0,108 – 0,789	0,009
Metàstasi	100/15	55/23	1,345 – 5,779	0,247 – 0,793	0,005

Per últim, l'anàlisi entre els grups B i C de Dukes pel que fa a l'aparició de metàstasi en tots els malalts sotmesos a cirurgia radical (com a primera recidiva), els resultats van demostrar que també hi havia una relació estadísticament significativa a favor dels Dukes B, que tenien un risc més baix de desenvolupar metàstasi a distància (P=0,005).

■ Anàlisi de les recidives segons el tipus de seguiment efectuat

1. Recidiva local endoscòpica (intraluminal)

1.A. Seguiment Intensiu (N 176)

La recidiva s'ha presentat en 21 (11,9%) pacients. És de destacar que 5 (23,8%) apareixen al recte i 6 (28,5%) a nivell de l'anastomosi. Pel que fa a la localització inicial, les neoplàsies localitzades a rectesigma (17/21) (80,9%) són les que originen un major nombre de recidives locals.

A la Taula LXVIII es mostra detalladament la localització de la recidiva i origen de la neoplàsia inicial, el temps d'aparició, el tractament efectuat i la supervivència obtinguda.

Taula LXVIII. Seguiment Intensiu: recidiva local endoscòpica.

Localització recidiva	Localització inicial	Mesos aparició	Tractament recidiva	Tipus tractament	Supervivència (mesos)	Sobrevida post-recidiva
Recte	Recte	41	Miles	Radical	41	0
Recte	Recte	109	Dixon (RT+ QT)	Radical	130	21
Recte	Sigma	28	Miles	Pal·liatiu	49	21
Recte	Sigma	10	Ampliació resecció	Pal·liatiu	23	13
Recte	Sigma	6	Resecció transanal	Radical	41	35
Sigma	Sigma	10	Ampliació resecció	Radical	38	28
Sigma	Sigma	6	Colostomia	Pal·liatiu	12	6
Descendent	Sigma	24	Ampliació resecció	Radical	66	42
Descendent	Cec	18	Colostomia	Pal·liatiu	22	4
A.Esplènic	Recte	46	Hemicolect.Esquerra	Radical	61	15
Transvers	Sigma	15	Transversectomia	Radical	98	83
Transvers	Descendent	33	Hemicolect. Dreta	Radical	112	79
Transvers	Descendent	25	Transversectomia	Radical	85	60
Cec	Sigma	152	Ileotransversostomia	Pal·liatiu	155	3
Cec	Sigma	74	Hemicolect. Dreta	Radical	112	38
Anastomòsi	Recte	7	Miles	Radical	98	91
Anastomòsi	Recte	19	Suport	Pal·liatiu	23	4
Anastomòsi	Sigma	5	Colostomia	Pal·liatiu	17	12
Anastomòsi	Sigma	9	Colostomia	Pal·liatiu	14	5
Anastomòsi	Sigma	19	Resecció segment.	Radical	31	12
Anastomòsi	Ascendent	3	Ampliació Hemicol.	Radical	112	109

RT: radioteràpia

QT: quimioteràpia

Miles: resecció abdominoperineal amb colostomia definitiva

Dixon: resecció anterior sense colostomia

La relació del tractament rebut (radical/pal·liatiu) per aquest grup de malalts és 13 reseccions amb pretensió radical i 8 intervencions de tipus pal·liatiu. La mitjana de sobrevida entre els que han pogut rebre un tractament radical és de $47,1 \pm 34,1$ mesos, mentre que els que només l'han pogut rebre pal·liatiu és de $8,5 \pm 5,3$ mesos.

Cal destacar que les recidives esdevingudes a l'anastomòsi es produeixen en un període màxim dels 18 primers mesos.

D'aquests 21 malalts, n'hi ha 3 que fan una segona recidiva, la descripció de la qual és la següent:

Cas 127: Neoplàsia original: sigma. 1^a recidiva als 10 mesos (sigma) i la 2^a recidiva als 14 mesos. Posteriorment, als 18 mesos desenvolupa metàstasis pèlviques i òssies (lumbars).

Cas 182: Neoplàsia original: sigma. 1^a recidiva als 24 mesos (colon descendent) i la 2^a recidiva als 55 mesos. Al mateix temps (55 mesos), metàstasi pèlviques (pelvis congelada)

Cas 273: Neoplàsia original: sigma. 1^a recidiva als 5 mesos (anastomòsi) i la 2^a als 13 mesos. És un malalt que previament als 7 mesos ja havia desenvolupat metàstasis hepàtiques. Als 13 mesos, va presentar metàstasis pèlviques.

1.B. Seguiment No Intensiu (N 80)

La recidiva local endoscòpica ha estat desenvolupada per 16 (20%) dels 80 malalts. A banda d'un únic cas, totes les recidives provenien de neoplàsies inicials situades al rectesigma (93,7%). A l'igual que en el grup anterior, a la Taula LXIX següent s'expressa la localització de la recidiva i origen de la neoplàsia inicial, el temps d'aparició, el tractament efectuat i la supervivència obtinguda.

Taula LXIX. Seguiment No Intensiu: recidiva local endoscòpica.

Localització recidiva	Localització inicial	Mesos aparició	Tractament recidiva	Tipus Tractament	Supervivència (mesos)	Sobrevida post-recidiva
Recte	Recte	9	Suport	Pal·liatiu	17	8
Recte	Recte	26	Miles	Radical	104	78
Recte	Sigma	8	QT + RT	Pal·liatiu	15	7
Recte	Sigma	81	Colostomia (RT+QT)	Pal·liatiu	95	14
Recte	Sigma	7	Miles	Pal·liatiu	36	29
Sigma	Sigma	59	Hemicolect. Esquerra	Radical	86	27
A. Esplènic	Recte	9	Resecció segment.	Radical	61	52
A. Hepàtic	Recte	118	Hemicolect. Dreta	Radical	124	6
Cec	Sigma	24	Suport	Pal·liatiu	29	5
Cec	Sigma	34	Suport	Pal·liatiu	43	9
Anastomòsi	Recte	5	Colostomia	Pal·liatiu	7	2
Anastomòsi	Sigma	11	Colostomia (RT+QT)	Pal·liatiu	25	14
Anastomòsi	Sigma	4	Colostomia	Pal·liatiu	6	2
Anastomòsi	Ascendent	14	Resecció segment.	Pal·liatiu	16	2
Colostomia	Recte	30	Suport	Pal·liatiu	36	6
Colostomia	Sigma	18	Resecc. i nova Colost	Pal·liatiu	24	6

La mitjana de sobrevida entre els que han pogut rebre un tractament radical és de $40,7 \pm 31,1$ mesos, mentre que els que només l'han rebut pal·liatiu és de $8,7 \pm 7,5$ mesos, xifres que són similars a les del grup de seguiment intensiu.

A l'igual que en el grup anterior, les recidives a nivell de l'anastomòsi es produeixen dins del primer any i mig posterior a la intervenció, encara que en aquest grup apareixen més precoçment, dins dels primers 14 mesos.

D'aquests 16 malalts, n'hi ha un que fa una segona recidiva:

Cas 42: Neoplàsia original: sigma. 1^a recidiva als 52 mesos (sigma). 2^a recidiva als 76 mesos. Als 80 mesos desenvolupa metàstasis hepàtiques.

La relació del tractament rebut (radical/pal·liatiu) per aquest grup de malalts és 4 reseccions amb pretensió radical i 12 intervencions de tipus pal·liatiu.

Com es pot observar, en el grup de tractament intensiu, els malalts s'han beneficiat d'un segon tractament radical molt més freqüentment que no pas el grup control ($P < 0,05$).

La mitjana de sobrevida en els malalts del seguiment intensiu en els que el tractament de la recidiva ha pogut ser amb pretensió radical és de 47,15 mesos, mentre que pel grup control és de 40,75 mesos.

El resum d'aquestes dades queda expressat a la Taula LXX.

Taula LXX. Supervivència post-recidiva en funció del tipus de seguiment i tractament aplicat.

Tipus tractament	Seg.Intensiu		Seg. No Intensiu	
	N	Mesos sobrevida	N	Mesos sobrevida
Radical	13	$47,1 \pm 34,1$	4	$40,7 \pm 31,1$
Pal·liatiu	8	$8,5 \pm 5,3$	12	$8,7 \pm 7,5$

Recidiva local endoscòpica. Simptomatologia.

La clínica que presentaven els pacients en el moment de diagnosticar-se la recidiva local intraluminal es mostra a la Taula LXXI.

Taula LXXI. Síntoma inicial que van presentar els pacients en el moment de diagnosticar-se la recidiva.

Síntoma inicial	Seg. Intensiu (N 21)	Seg. No Intensiu (n 16)
Assimptomàtic (*)	6 (28,6%)	3 (18,7%)
Expl.Física (TR)/Colostomia (**)	2 (9,5%)	1 (6,2%)
Rectorràgia	4 (19,0%)	4 (25,0%)
Dolor abdominal	5 (23,8%)	3 (18,7%)
Síndrome tòxica	1 (4,7%)	1 (6,2%)
Suboclusió intestinal	3 (14,3%)	4 (25,0)

(*) Malalts asimptomàtics: 7 diagnosticats per FCS de seguiment i 2 per elevació de CEA en anàlisi rutinari.

(**) Tanmateix asimptomàtics, però diagnosticats per exploració física (tacte rectal, observació de la colostomia)

TR: tacte rectal

És de notar, en el grup sotmès a seguiment intensiu, que 8 malalts (38,1%) estaven asimptomàtics, mentre que només 4 (25%) dels malalts no seguits intensivament es trobaven en aquesta situació, encara que les diferències no són significatives.

A la Taula LXXII es mostra el resum de la relació entre els malalts amb tractament radical i un seguiment intensiu (176) o no intensiu (80) per la possibilitat de desenvolupar una recidiva local endoscòpica. Com es pot veure, la diferència no és significativa.

Taula LXXII. Recidiva local endoscòpica intraluminal. Comparació entre seguiment intensiu i no intensiu.

Tipus seguiment	Recidiva		Total	Risc Relatiu IC 95%	Odds Ratio IC 95%	Valor de P
	No	Sí				
Intensiu	64	16	80	0,266-1,105	0,925-3,307	0,089
No intensiu	155	21	176			
Total	219	37	256			

2. Recidiva locorregional

Un total de 17 pacients la desenvolupen com a primera recidiva, 6 del grup de seguiment intensiu i 11 del grup control. El temps d'aparició d'aquest tipus de recidiva està agrupat fonamentalment en els tres primers anys ambdós grups, de manera que, per damunt dels 3 anys, pràcticament no apareixen aquest tipus de recaigudes (només una en cada grup), tal com es pot observar a la Taula LXXIII.

Taula LXXIII. Recidiva locorregional. Mesos aparició

Seg. Intensiu		Seg. No Intensiu	
Mesos	N	Mesos	N
4	1	5	2
14	1	8	1
18	1	11	1
20	1	13	1
25	1	17	1
39	1	19	1
Total	6	24	2
		36	1
		49	1
		Total	11

Els resultats de l'anàlisi de la relació entre l'aparició d'una recidiva locorregional com a primera recurrència entre els malalts sotmesos a tractament radical i que disposen d'un seguiment, són altament significatius en funció del tipus efectuat:

Taula LXXIV. Recidiva locorregional. Contingència entre seguiment intensiu i no intensiu.

		Seguiment intensiu		Total	Risc Relatiu IC 95%	Odds Ratio IC 95%	Valor de P
		No	Sí				
Recidiva locorregional	No	53	148	201	0,069-0,554	1,090-3,992	0,001
	Si	11	6	17			
Total		64	154	218	Valor RR 0,19	Valor OR 2,0	

És à dir, els malalts amb seguiment intensiu tenen fins a 1,95 vegades menys de possibilitats de patir una recaiguda locorregional (Risc Relatiu), coincidint amb la Odds Ratio que té un valor de 2,0.

3. Metàstasi

Desenvolupades com a primera recidiva per 38 pacients, 22 sotmesos a seguiment intensiu i 16 pertanyent al grup control. No hi ha relació pel que fa al moment de l'aparició, tal com es mostra a la Taula LXXV. A la Taula LXXVI es mostra la localització de les mateixes.

Taula LXXV. Mesos aparició metàstasi a distància.

Seg. Intensiu		Seg. No Intensiu	
Mesos	N	Mesos	N
6	1	5	1
9	1	6	1
12	1	9	1
16	1	10	2
18	1	11	1
20	1	12	2
23	2	13	1
24	1	18	1
26	2	21	1
28	1	25	1
31	2	28	1
32	1	31	1
39	1	37	1
46	1	66	1
49	1	Total	16
53	1		
55	1		
57	1		
59	1		
Total	22		

Taula LXXVI. Desenvolupament de metàstasi a distància i situació.

Localització metàstasi	Seg.Intensiu N	Seg.No Intensiu N
Hepàtiques	13	6
Pulmonars	2	4
Testiculars	1	
SNC		2
Peritoneals		2
Metàstasi sincròniques:		
Hepàtiques i peritoneals	1	1
Hepàtiques i retroperitoneals	1	
Hepàtiques i pulmonars	2	1
Hepàtiques i Sistema Nerviós Central	1	
Pulmonars i retroperitoneals	1	
Total	22	16

Pel que fa a la aparició de metàstasi, hi ha una diferència significativa a favor dels sotmesos a seguiment intensiu. Aquest grup tingué un Risc Relatiu de tenir fins 4 vegades inferior de metàstasi com a primera recidiva. Com Odds Ratio, els de seguiment intensiu van tenir 1,33 vegades menys metàstasi com a primera recidiva (Taula LXXVII).

Taula LXXVII. Aparició de metàstasi. Comparació entre seguiment intensiu i no intensiu.

		Seguiment intensiu		Total	Risc Relatiu IC 95%	Odds Ratio IC 95%	Valor de P
		No	Sí				
Metàstasi	No	37	126	163	0,192-0,847	1,005-1,773	0,014
	Sí	16	22	38			
Total		53	148	201	Valor RR 0,40	Valor OR 1,33	

5.2.3.6. Seguiment endoscòpic

En el moment del diagnòstic, dels 334 malalts de la sèrie, un total de 42 (12,57%) presentava patologia tumoral associada (Taula LXXVIII).

Taula LXXVIII. Patologia tumoral endoscòpica associada, observada durant la fibrocolonoscòpia diagnòstica de la neoplàsia inicial, en el total dels 334 malalts de la sèrie (12,57%)

Patologia associada en el moment del diagnòstic	N malalts	%
3 Neoplàsies sincròniques a Sigma	1	2,38
1 Neoplàsia Sigma i 1 neoplàsia Angle Hepàtic sincròniques	1	2,38
1 Neoplàsia Angle Esplènic i una neoplàsia a Cec sincròniques	1	2,38
1 Neoplàsia Sigma i una neoplàsia a Angle Esplènic sincròniques	1	2,38
1 Adenoma Tubular Tis	1	2,38
1 Adenoma Tubular Tis + 2 Adenomes Tubulars amb Displàsia Moderada	1	2,38
1 Adenoma Tubular amb Displàsia Severa	2	4,76
2 Adenomes Tubulars amb Displàsia Moderada	2	4,76
1 Adenoma Tubular amb Displàsia Moderada	3	7,14
3 Adenomes Tubulars amb Displàsia Lleu-Moderada i 1 Pòlip Hiperplàsic	1	2,38
3 Adenomes Tubulars amb Displàsia Lleu-Moderada	1	2,38
2 Adenomes Tubulars amb Displàsia Lleu	3	7,14
1 Adenoma Tubular amb Displàsia Lleu	4	9,52
1 Adenoma Túbulovellós Tis	5	11,90
3 Adenomes Túbulovellosos amb Displàsia Moderada	1	2,38
3 Adenomes Túbulovellosos amb Displàsia Lleu-Moderada	1	2,38
2 Adenomes Túbulovellosos amb Displàsia Severa	1	2,38
2 Adenomes Túbulovellosos amb Displàsia Moderada	3	7,14
2 Adenomes Túbulovellosos amb Displàsia Lleu	1	2,38
1 Adenoma Túbulovellós amb Displàsia Moderada	1	2,38
1 Adenoma Túbulovellós amb Displàsia Lleu	2	4,76
1 Pòlip Hiperplàsic	5	11,90
Total	42	100

Tis: adenoma amb carcinoma "in situ"

Com es pot observar, hi ha 4 malalts amb neoplàsies sincròniques, destacant que un d'ells presentava 3 neoplàsies sincròniques al sigma. Tanmateix, hi ha 7 malalts que eren portadors de pòlips transformats a carcinoma. Tres malaltes eren portadores d'una *melanosi coli*. Els diverticles colònics es van observar en 21 malalts, habitualment situats al sigma.

Durant el seguiment, en tota la sèrie de 334 malalts, s'han realitzat un total de 1.119 fibrocolonoscòpies, amb una mitjana de 3 per malalt. No es contemplen les FCS efectuades amb motiu del diagnòstic. És de destacar que a 82 malalts no se'ls hi ha fet cap FCS de seguiment, mentre que hi ha 15 malalts a qui s'ha sotmès a 10 o més

colonoscòpies. D'aquestes exploracions, 1060 s'han realitzat en malalts sotmesos a seguiment: 938 al grup sotmès a seguiment intensiu i 122 al grup no seguit intensivament. La mitjana pels primers és de 5 exploracions, mentre que pels segons és només d'1 exploració (P=0,001).

La distribució de les FCS efectuades ambdós grups s'especifiquen a les Taules LXXIX i LXXX.

Taula LXXIX. N de FCS efectuades al grup de Seguiment Intensiu.

N FCS	N malalts	%
0	2	1,1
1	9	5,1
2	13	7,4
3	24	13,6
4	30	17,0
5	27	15,3
6	25	14,2
7	12	6,8
8	9	5,1
9	10	5,7
10	3	1,7
11	5	2,8
12	1	,6
13	3	1,7
14	2	1,1
16	1	,6
938	176	100,0

Taula LXXX. N de FCS efectuades al grup de Seguiment No Intensiu.

N FCS	N malalts	%
0	24	30,0
1	24	30,0
2	15	18,8
3	9	11,3
4	3	3,8
5	3	3,8
7	2	2,5
122	80	100,0

■ Fibrocolonoscòpia de seguiment i recidiva neoplàsica

Els resultats han quedat expressats en el capítol anterior.

■ Polipectomia durant el seguiment endoscòpic

Durant el període de seguiment, s'han efectuat un total de 73 polipectomies en 44 malalts, sense que s'objectivin diferències significatives entre el grup de seguiment intensiu i el que no va seguir controls sistemàtics ($P=0,591$). La distribució s'expressa a la Taula LXXXI.

Taula LXXXI. Distribució dels actes de polipectomia endoscòpica en funció del tipus de seguiment efectuat.

N polipectomies (sesions)	N malalts	%	Intensiu	No intensiu	No seguiment
1	31	70,5	25	5	1
2	9	20,5	7	2	
3	2	4,5	2		
4	2	4,5	1	1	
Total	44	100,0	35	8	1

En total es van retirar 73 pòlips, en un temps després de la cirurgia que va oscil·lar entre els 3 mesos i els 97 mesos. Un malalt va ser sotmès a 9 polipectomies en quatre moments diferents del seguiment, aproximadament un cop cada any durant 4 anys (*Cas 182*).

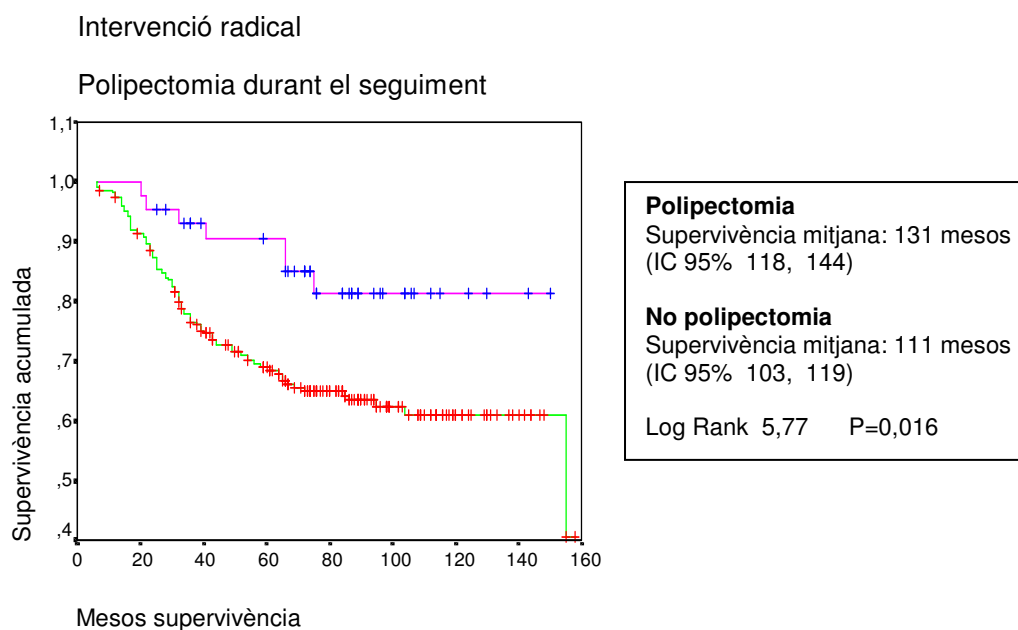
La gran majoria (56,1%) van ser adenomes amb displàsia lleu. Es van trobar nou lesions polipoides amb carcinoma superficial i tres amb displàsia severa. Cap d'ells tenia invasió del pedicle de secció i tampoc en cap malalt es va efectuar una resecció quirúrgica del segment on assentava el pòlip. La histologia dels pòlips s'especifica a la Taula LXXXII.

Taula LXXXII. Anatomia patològica dels pòlips retirats per polipectomia durant el període de seguiment.

Histologia	N
Adenoma Tubular Tis	3
Adenoma Tubular Displàsia Severa	1
Adenoma Tubular Displàsia Moderada	2
Adenoma Tubular Displàsia Lleu	22
Adenoma Túbulovelloso Tis	6
Adenoma Túbulovelloso Displàsia Severa	2
Adenoma Túbulovelloso Displàsia Moderada	8
Adenoma Túbulovelloso Displàsia Lleu	19
Pòlip Hiperplàsic	10
Total	73

Per últim, la corba de supervivència entre els malalts sotmesos a intervenció radical i dels quals es disposa de seguiment, mostra diferències significatives pel que fa als qui, en algun moment del seguiment han estat sotmesos a polipectomia endoscòpica, tal com es mostra a la Figura 12. No hi ha diferències en el moment de separar els malalts en grups de seguiment intensiu i no intensiu.

Figura 12. Polipectomia endoscòpica. Supervivència dels malalts portadors de CCR i sotmesos a intervenció radical, en funció de la realització d'actes de polipectomia durant el període de seguiment.



5.2.3.7. Aparició de noves neoplàsies no colòniques.

Dels 334 malalts, un total de 39 (11,67%) van desenvolupar una segona neoplàsia diferent a la colònica. A destacar dos malalts que desenvolupen dos neoplàsies d'estirp diferents (una dona amb un limfoma i una neoplàsia de mama, i, un home amb una neoplàsia renal i una vesical). La situació s'expressa a la Taula LXXXIII.

Taula LXXXIII. Aparició de segones neoplàsies d'origen no colònic. Localització.

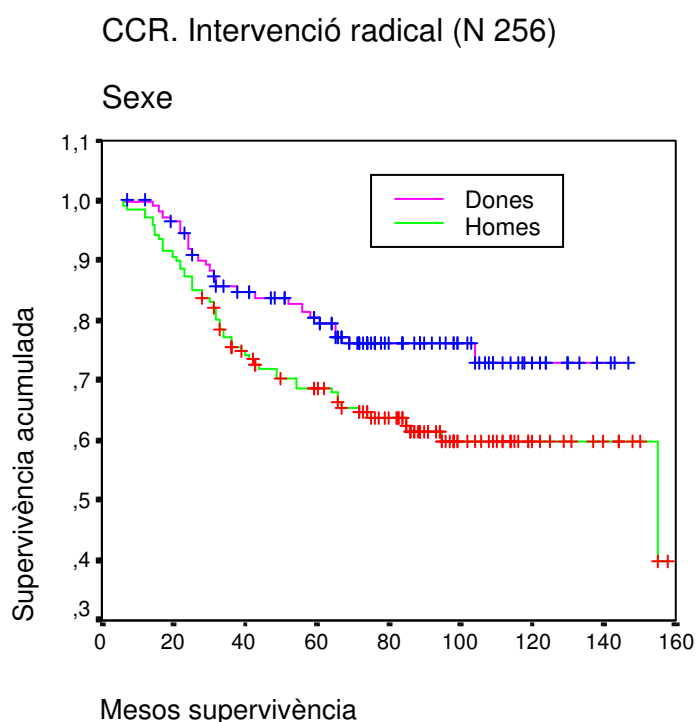
Localització 2 ^a neoplàsia	N malalts
Base llengua	1
Bufeta orina	5
Cara (ca. basocelular)	1
Colangiocarcinoma	1
Esòfag	1
Estómac	3
Fosa Nasal (ca. escamós)	1
Front (cella) (ca. escamós)	1
Llavi inferior	1
Laringe	1
Leucosis	1
Limfoma, Mama	1
Mama	5
Melanoma escapular	1
Pavelló auricular (ca. intraepidèrmic)	1
Pàncreas	1
Pròstata	7
Pulmó	3
Ronyó	1
Ronyó, Bufeta orina	1
SNC (astrocitoma anaplàsic)	1
Total	39

Només existeixen dos malalts que han desenvolupat una segona neoplàsia sòlida sincrònicament amb el CCR: un adenocarcinoma de pròstata (*cas 286*) i un carcinoma papil·lar de cèl·lules transicionals vesicals (*cas 131*). Un tercer malalt (*cas 248*), ingressat ja a l'Hospital i previ a la intervenció de la neoplàsia de colon, va desenvolupar un brot leucòsic, no arribant-se a operar.

5.2.3.8. Supervivència

De forma general, la supervivència de la neoplàsia de colon en malalts amb tractament radical i en funció del sexe (Figura 13), és significativament més elevada en les dones

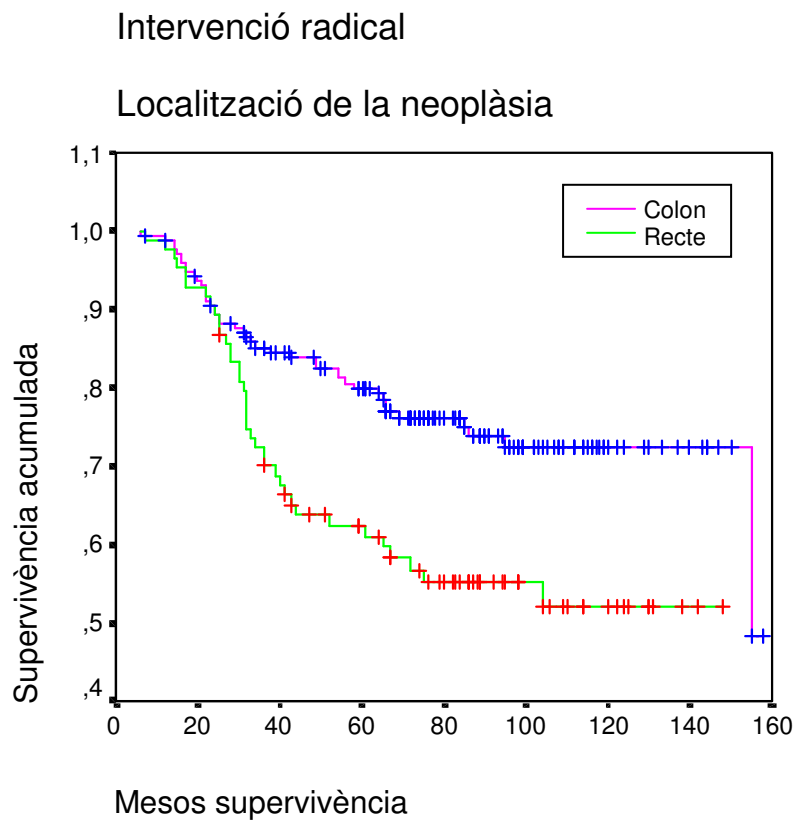
Figura 13. Supervivència segons sexe en pacients sotmesos a intervenció radical y seguiment (intensiu o no intensiu). Supervivència dividida entre sexes.



Homes (N 141). Mitjana supervivència 110 mesos (IC 95% 100,120)
Dones (N115). Mitjana supervivència 119 mesos (IC 95% 110, 129)
Log Rank 4,91. P=0,0268

En funció de la situació de la neoplàsia (recte/colon), la supervivència és significativament més elevada pels malalts on la localització és al colon. Els malalts amb neoplàsia de localització rectal tenen una sobrevida significativament més curta (Figura 14). L'anàlisi es refereix a malalts operats amb intenció radical i que disposen de seguiment (intensiu/no intensiu).

Figura 14. Supervivència segons situació de la neoplàsia (recte/colon) en pacients sotmesos a intervenció radical i seguiment (intensiu o no intensiu).



Neoplàsia de recte (N 84)

Mitjana supervivència 96 mesos (IC 95% 84, 109)

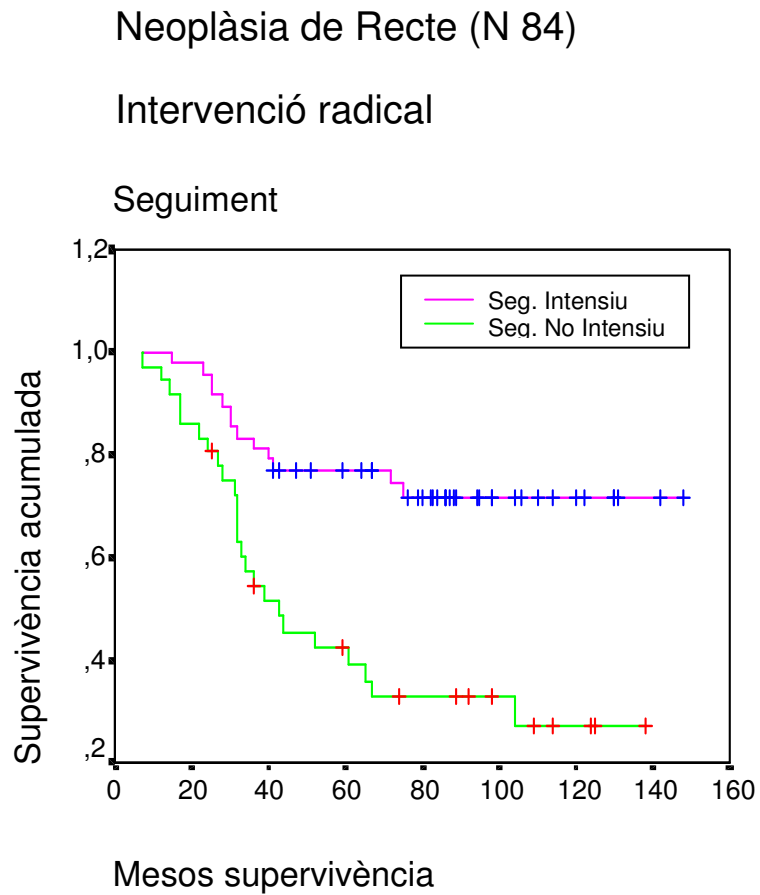
Neoplàsia de colon (N 172)

Mitjana supervivència 125 mesos (IC 95% 117, 134)

Log Rank 9,72 P=0,0018

La separació d'ambdues localitzacions, rectal i colònica, en funció del tipus de seguiment que han complimentat els malalts, evidencia diferències significatives de supervivència a favor d'aquells seguits de forma intensiva (Figures 15 i 16).

Figura 15. Neoplàsia de recte. Supervivència segons tipus de seguiment.



Seguiment Intensiu (N 48)

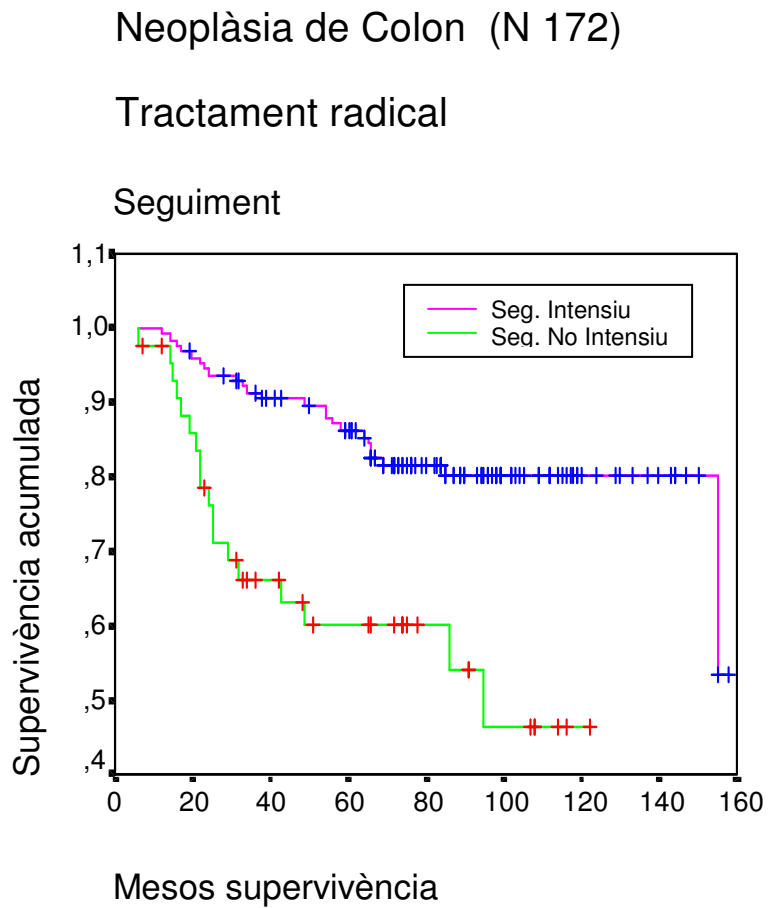
Mitjana supervivència: 117 mesos (IC 95% 102, 131)

Seguiment No Intensiu (N 36)

Mitjana supervivència: 66 mesos (IC 95% 50, 83)

Log Rank 14,07 P=0,0002

Figura 16. Neoplàsia de colon. Supervivència segons tipus de seguiment.



Seguiment Intensiu (N 128)

Mitjana supervivència: 135 mesos (IC 95% 126, 143)

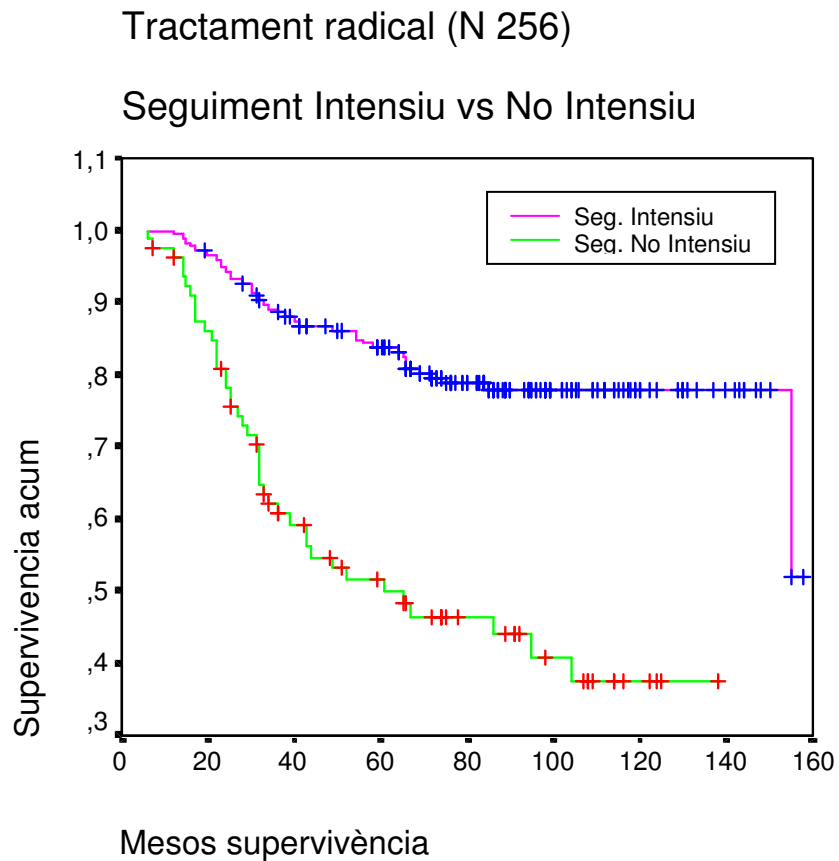
Seguiment No Intensiu (N 44)

Mitjana supervivència: 79 mesos (IC 95% 64, 94)

Log Rank 15,73 P=0,0001

Finalment i de manera conjunta, la supervivència dels malalts operats de CCR amb intenció radical i estratificada en funció del seguiment efectuat és molt significativa a favor dels malalts que han complert un seguiment intensiu ($P=0,0001$), com es pot observar a la Figura 17.

Figura 17. Supervivència final segons el tipus de seguiment acomplimentat.



Seguiment Intensiu (N 176)

Mitjana supervivència: 131 mesos (IC 95% 124, 139)

Seguiment No Intensiu (N 80)

Mitjana supervivència: 77 mesos (IC 95% 64, 89)

Log Rank 36,99 $P=0,0001$

A causa de l'elevada significació estadística i per valorar si les notables diferències en la supervivència no estiguessin influenciades per un seguiment diferent en relació a l'estadiatge, es va valorar el seguiment en els diferents grups de malalts estudiats. El càlcul demostra que no hi ha diferències significatives entre el seguiment dels grups (Taula LXXXIV).

Taula LXXXIV. Comparació entre el tipus de seguiment i l'estadi de Dukes.

P=0,278		Dukes			Total
		A	B	C	
Seguiment No Intensiu	N	4	38	38	80
	%	5,0%	47,5%	47,5%	100,0%
Seguiment Intensiu	N	11	100	65	176
	%	6,3%	56,8%	36,9%	100,0%
Total	N	15	138	103	256
	%	5,9%	53,9%	40,2%	100,0%

Com a corol·lari dels resultats de la supervivència obtinguda en funció del seguiment efectuat, la separació entre els diferents estadis també mostra una concordància significativa segons l'acompliment del mateix (Taula LXXXV).

Taula LXXXV. Significació estadística del seguiment intensiu enfront el no intensiu, estratificada segons els estadis de Dukes.

	Dukes A	Dukes B	Dukes C
Log Rank	6,34	8,10	21,62
Valor de P	0,0118	0,0044	<0,0001

Log Rank: rang logarítmic per comparar supervivència entre corbes

Per tal d'identificar i avaluar els factors pronòstics que d'alguna manera puguin influir en aquests resultats de supervivència a llarg termini, l'anàlisi de regressió logística (Cox) (Taula LXXXVI) posa de manifest que el factor pronòstic més important per a la supervivència (descartades les metàstasi) és la detecció de recidiva localregional. No

són significatives la situació de la neoplàsia ni tampoc l'elevació postoperatòria del CEA (veure Discussió).

Taula LXXXVI. Variables finals de regressió per passos enrera (raó de verosimilitut)

Variables	Exp (B)	Valor de P	Eliminació
Situació recte/colon	1,069	0,790	Pas 6
CEA postoperatori elevat	6,264	0,086	Pas 7
Estadi de Dukes	0,552	0,020	
Recidiva locorregional	0,436	0,002	
Metàstasi	0,041	0,000	

Per últim i, donat que la supervivència està en relació directe en l'estadi en que es diagnostica la malaltia, hem analitzat la importància que per la supervivència final podria tenir el primer símptoma que presenta el malalt. L'anàlisi per regressió posa en evidència que el debut de la malaltia amb un canvi de ritme deposicional és el que s'associa a una major supervivència (P=0,039) (Taula LXXXVII).

Taula LXXXVII. Simptomatologia inicial del pacient en relació a la supervivència final (raó de verosimilitut) (Cox)

Variables	Valor de P	Exp(B)	95,0% IC per Exp(B)	
			Inferior	Superior
Rectorràgia	,983	,000	,000	,
Anèmia	,532	1,225	,649	2,314
Canvi ritme deposicional)	,039	,299	,095	,941
Dolor abdominal	,502	1,306	,600	2,844
Massa palpable)	,267	1,525	,724	3,210
Oclusió intestinal	,208	1,896	,700	5,134
Altres simptomatologia	,966	,000	,000	4,4221+230

NOTA GENERAL PER TOTES LES CORBES DE SUPERVIVÈNCIA: els "no considerats" o "no incluits" que apareixen corresponen a malalts que en el moment d'acabar la corba o període de l'estudi estan vius o han mort d'altre malaltia (o mort natural per edat) sempre diferent a la neoplàsia colorrectal.

6 **DISCUSSIÓ**

6.1. INCIDÈNCIA, PREVALENCIA I SUPERVIVÈNCIA COMPARATIVES. FACTORS AMBIENTALS

De l'observació de la Taula I es desprèn que, en general, hi han diferències notables d'incidència entre els períodes comparats. Els països africans i els de l'Amèrica central segueixen sent els que presenten les taxes més baixes, fet que es correlaciona amb l'escàs desenvolupament industrial i possiblement amb una esperança de vida més curta. Als EUA i Canadà les xifres es mantenen i, a l'Amèrica del sud, el càncer de colon evidencia un increment de 4 punts. Dels països asiàtics i, a banda de l'increment de la Xina, que es pot relacionar amb el creixement industrial, crida l'atenció la gran diferència entre ambdós quinquennis que s'observa al Japó, amb increments de fins a 6 punts pel que fa al càncer de colon, tot i tenint en compte que hem exclòs el registre d'Hiroshima, que arriba a taxes de 59,2 per 100.000 habitants. No existeixen referències que analitzin aquest fet i si pot tenir alguna relació amb els episodis bèl·lics del 1945, sobretot si tenim en compte que l'edat de presentació correspondria a persones nascudes entre el 1935 i el 1940. Per últim, destacar l'increment de 4 a 6 punts que presenta Nova Zelanda.

Els registres dels països europeus també mostren diferències notables entre ells mateixos i els períodes analitzats, generalment en tendència cap a l'alça. Destaquen les xifres oferides pels països del centre d'Europa, en especial les que fan referència a Eslovàquia i la República Txeca, sobretot pel que fa al càncer de colon, mentre que el de recte es manté relativament estable.

És possible que aquesta disparitat de xifres, quasi totes elles amb notables increments i, moltes vegades sense cap mena de correlació, puguin tenir part del seu origen en les diferents fonts de recollida de dades, tal com es menciona posteriorment. Un altre explicació pot ser el fet que cada vegada hi ha més registres de càncer, de manera que els registres que han aportat dades del segon quinquenni quasi bé dupliquen el número dels col·laboradors respecte el primer període, cobrint percentatges de població cada vegada més elevats. Aquestes consideracions ens fan pensar que és possible que la incidència del CCR sigui probablement més elevada de la que fins ara estava acceptada, fet que s'haurà de confirmar quan es disposin de les dades del proper quinquenni. Això podria agreujar el problema, en cas que es confirmessin els increments.

En general, els estudis epidemiològics del càncer són de tipus observacional, afecten a grans grups de població i habitualment, acostumen a durar anys. Aquests estudis es divideixen en dos: descriptius i analítics. En els primers, només és disponible la informació de tipus demogràfic, mentre que els segons s'adrecen a obtenir informació sobre els factors de risc específic per un determinat grup d'individus. Els estudis descriptius són altament dependents de la "qualitat" o fiabilitat de les dades recollides; aquesta "qualitat" de les dades és molt variable i està en funció de les fonts d'informació d'on s'han obtingut, tot i que, en última instància, sempre acaben depenent dels serveis de salut pública de cada país.

En aquest cas, nosaltres hem efectuat un estudi observacional i descriptiu del CCR a la demarcació de Tarragona, utilitzant les fonts d'informació més fiables disponibles en el moment actual: les bases de dades d'Europeval i Eurocare, així com les publicades pels diversos registres de càncer, la majoria compendiades per l'IARC. Malgrat tot, quasi totes les dades obtingudes pateixen mancances que obliguen finalment a recórrer a dades estimatives. Els factors més importants de la manca de qualitat venen donats, en primer lloc, per l'escàs nombre de població coberta pels registres de càncer (un 9,6% a l'estat espanyol al 1993) i, en segon lloc, per la fiabilitat o exactitud de les dades dels malalts inclosos a les bases de dades de les sèries presentades. El primer factor és, probablement, una qüestió de temps, donat que cada vegada s'estan implantant amb més força els registres de càncer. A l'estat espanyol, en l'últim quinquenni han publicat les seves dades tres nous registres (Canàries, Cuenca i Girona). El segon factor presenta més dificultats, donada la variabilitat de les dades obtingudes de les diverses fonts d'informació que nodreixen els registres de càncer. En el nostre estudi destaca l'acceptable percentatge de confirmació histològica amb la baixa representació dels certificats de defunció.

El problema dels certificats de defunció és doble: un, que afecta directament a la prevalença, ve donat pels casos de malalts diagnosticats de CCR durant la seva vida i que moren per causes diferents i l'altre, els malalts que, morint per la pròpia neoplàsia, al certificat hi figura un altre causa. Com exemple, els malalts que moren durant els 30 dies següents a la intervenció quirúrgica, al certificat de defunció moltes vegades hi consten les causes immediates (p.e., complicacions de la cirurgia) ^(2,51,66). Un altre problema pel que fa a la verificació de la causa de mort quan aquesta es presenta per una neoplàsia colorectal, és que s'acostuma a sobredimensionar la neoplàsia de colon en detriment de la rectal. Per aquests motius hi ha autors ^(2,50,67) que aconsellen fer anàlisis de mortalitat per CCR conjunts per tal d'obtenir més rigorositat en els resultats.

L'aparició de múltiples càncers també és un problema, encara que usualment es considera com a índex el de primera aparició ⁽⁶⁸⁾.

Els moviments migratoris dins de la comunitat europea és un factor que també s'ha valorat com a causa de biaix. De tota manera, aquesta font d'error es troba minimitzada, atès que els índex d'immigració intereuropea oscil·len entre el -1/+1% anual ⁽²⁾ i no afecten substancialment les dades de prevalença, encara que l'ampliació de la comunitat econòmica europea i l'apertura de fronteres de països tradicionalment tancats, probablement modificarà aquestes xifres. Diferent és el cas de la immigració provinent d'altres continents que tinguin una prevalença diferent, encara que s'ha d'esperar almenys una dècada per tal que les corrents migratòries estiguin estabilitzades i aquest grup de població estigui assentada, fet que probablement implicarà reavaluar les xifres i comparar els ratios de CCR entre les cohorts d'immigrants i les del seu país d'origen (nou clima, nova alimentació, nous factors ambientals).

La incidència i la mortalitat són habitualment els indicadors més utilitzats per descriure i monitoritzar el CCR, però la supervivència és el més valuós dels tots els indicadors, donat que mesura tant l'efectivitat del diagnòstic establert en fases precoces com la del tractament aplicat.

La interpretació de les diferències entre les dades de supervivència del CCR entre diversos grups poblacionals, basant-nos en les dades dels diversos registres, no és fàcil, donat que hi ha elements que artefacten els resultats ⁽⁶⁶⁾, com poden ser les diferències en el seguiment dels malalts, els perduts durant aquest període, la proporció de casos coneguts només pels certificats de defunció, l'accessibilitat als tractaments i protocols terapèutics i d'adjuvència.

En relació a la supervivència global, a Europa és del 43% els homes i 41% a les dones ⁽⁶⁹⁾, encara que la situació rectal comporta una menor supervivència (36% als homes i 40% en dones). La millor supervivència és a Suïssa (57% per la neoplàsia de colon i 49% per la de recte). De tota manera, en l'estudi d'Eurocare ⁽⁷⁰⁾ s'apunta una millora del pronòstic de fins al 4% del risc de morir per any i CCR diagnosticat, i que l'edat del diagnòstic té una relació inversa al pronòstic.

Malgrat que a la nostra demarcació la incidència de la supervivència és menor, s'observa una millora progressiva. Als 5 anys, la supervivència del sexe masculí ha passat del 40,6 % al 47,6 % en els malalts diagnosticats entre els períodes 1985-89 i

1990-94, mentre que per les dones i en els mateixos dos quinquennis ha estat del 43,9% i 49,0% respectivament, aspectes que coincideixen amb els nostres resultats de la sèrie estudiada entre 1989 i 1996, sobretot pel que fa al sexe femení, que sembla que té una esperança de supervivència superior a la dels homes. D'altra banda, la neoplàsia de recte mostra una certa tendència a la baixa en relació al sexe femení (-1,4%), fet observat també en altres sèries ⁽⁷¹⁾.

El CCR constitueix la segona neoplàsia en els països industrialitzats, així com la segona causa de mort per tumors malignes, després de la neoplàsia de pulmó als homes i la de mama a les dones ^(2,5,11). A l'estat espanyol, la incidència és comparativament més alta a Mallorca, País Basc, Navarra i Tarragona, mentre que les més baixes apareixen a Albacete i Granada ^(5,11,72). A la demarcació de Tarragona també s'acompleixen aquestes expectatives però, computada conjuntament a ambdós sexes, ocupa el primer lloc. És de destacar que a la demarcació de Tarragona, la neoplàsia de recte és la segona en incidència en el marc de l'estat espanyol, mentre que la de colon és la primera, amb un increment de la incidència de més de 3 punts en l'últim quinquenni.

A les nostres comarques, l'edat mitjana del diagnòstic del càncer de colon és de 68 anys els homes, i 70 les dones. En els homes augmenta moderadament a partir dels 45 anys i fins als 55, edat en la qual s'inicia un clar ascens, per assolir la taxa d'incidència màxima als 70 anys, en que s'estabilitza a continuació. A les dones augmenta lleugerament entre els 25 i 50 anys; a partir d'aquesta edat va augmentant de forma persistent fins als 80, en que comença a decreixer. Aquestes dades es corresponen amb la mitjana europea. Una anàlisi d'Eurocare ⁽⁷⁰⁾ sobre 68.283 CCR evidencia una edat mitjana de diagnòstic situada entre els 65 i 71,5 anys. La taxa de confirmació histològica se situa entre el 84-86%. Pel que fa al càncer de recte, l'edat mitjana del diagnòstic és de 69 anys als homes i 70 a les dones. En general, l'augment és moderat fins als 65 anys, augmentant de forma considerable en els homes entre els 65 i 75, mentre que per les dones no es dona aquest pic d'edat. El percentatge de verificació histològica del CCR és del 91% ⁽⁷³⁾.

Pel que fa a la supervivència (Taula XXII), a la nostra demarcació es demostra un increment progressiu durant el primer any després de la intervenció, fet que probablement està en relació a la mortalitat quirúrgica: tècniques quirúrgiques, cures al postoperatori, unitats de vigilància intensiva, tractaments adjuvants més estandarditzats, uns diagnòstics preoperatoris més acurats i probablement, diagnòstics en estadis menys avançats de malaltia i, finalment una detecció més precoç de les

recidives. Caldrà veure la propera revisió (al 2003 i 2004), on hi hauran dades pràcticament complertes d'aquest grup de malalts.

En l'anàlisi comparativa amb els països de l'àrea mediterrània, malgrat la teòrica homogeneïtat en quant a clima, tipus d'alimentació i sistemes sanitaris, existeixen diferències, sobre tot pel que fa a la incidència i prevalença, més baixa en els registres de l'estat espanyol, però amb una supervivència moderadament inferior. Verdecchia et al ⁽⁵⁰⁾ consideren tot i que la saludable "dieta mediterrània" (rica en fruites i vegetals) està generalitzada a Espanya, Itàlia i a moltes regions del sud de França, l'elevada prevalença del CCR sobretot a aquests dos últims països fa que s'hagi de reconsiderar els efectes beneficiosos de la mateixa i possiblement considerar altres factors de tipus ambiental. El dia que es disposin dels registres de la resta de països de l'àrea mediterrània per complementar el mapa dietari, és possible que per alguns d'aquests aspectes s'hi pugui trobar una explicació. No obstant, Croàcia ha publicat uns resultats inicials ⁽⁵⁾ que no s'allunyen gens de la mitjana de la resta de països mediterranis.

De tota manera, són molts els estudis que avalen els efectes beneficiosos de les dietes riques en fibra, incrementant el pes de la femta, reduint els temps de trànsit, diluint determinades substàncies potencialment tòxiques a la llum colònica i estimulant la fermentació bacteriana anaeròbica ⁽⁷⁴⁾. Un recent estudi prospectiu ⁽⁷⁵⁾ valora l'associació de la ingesta de fibra i la incidència de CCR en 519.978 persones entre 25 i 70 anys de diversos països europeus. El seguiment ha estat de 1.939.011 controls i s'han recollit 1.065 casos de CCR. Els autors conclouen que el consum de fibra es va associar de forma inversa a la incidència de càncer (RR 0,75; IC 95% 0,59-0,95), sent l'efecte protector més elevat pel colon descendent i menys pel recte. A on no es troben diferències significatives és en les fonts alimentàries d'on s'obté la fibra, atès que als països nòrdics la font fonamental són els cereals, els vegetals en el centre-sud, i la fruita al sud d'Europa, malgrat que alguns estudis suggereixen que la fibra vegetal pot tenir un efecte protector superior a la fibra de les fruites i cereals ^(76,77).

Tot i així, molts dels resultats dels estudis epidemiològics relacionen l'aparició del CCR esporàdic amb factors dietètics, indicant que a les poblacions amb elevat consum de greixos s'incrementa el risc, a l'inrevés del que esdevé amb les poblacions que tenen un elevat consum de fibra. El CCR és un dels càncers en el que les modificacions dels hàbits dietètics i la nutrició tenen més importància en el seu desenvolupament. Això fa que avui dia adquireixi cada cop més importància la prevenció primària, que inclou la modificació de l'estil de vida i la dieta inicialment, i posteriorment el protagonisme que

va adquirint la quimioprevenió, que consisteix en la utilització de substàncies que podrien prevenir el desenvolupament d'un càncer.

S'ha suggerit que els greixos poliinsaturats d'origen animal comporten més risc que els poliinsaturats derivats del peix. En l'última dècada, l'oli de peix ⁽⁷⁸⁾ se'l considera com un element protector contra el desenvolupament d'una neoplàsia de colon. Els olis de peix són valuoses fonts d'àcids grassos insaturats, amb una estructura química comparable a la dels lípids poliinsaturats de les plantes. Una publicació relativament recent ⁽⁷⁹⁾ estudia els índex de proliferació cel·lular rectal en pacients a qui se'ls hi havia extirpat adenomes. Aquests malalts van rebre suplementes d'oli de peix durant 12 setmanes, observant-se una disminució molt notable de la proliferació cel·lular a la part més alta de les criptes, la qual cosa és considerada pels autors com un element beneficiós. No se sap com actúa l'oli de peix, però es creu que inhibeix la síntesi d'àcid araquidònic (augmentat en el CCR), cosa que el faria actuar de manera similar al dels AINES, eliminant l'estímul d'una anormal proliferació. El mateix es podria dir de l'oli d'oliva monosaturat, que sembla podria tenir també un efecte protector ⁽⁸⁰⁾.

I a l'inrevés, un dels mecanismes pels quals els greixos podrien constituir un factor de risc és que podrien augmentar la síntesi hepàtica d'àcids biliars i colesterol, que al colon es convertirien, per acció bacteriana, en àcids biliars secundaris i altres substàncies potencialment tòxiques; els àcids biliars i els àcids grassos lliures activarien enzims inductors de la proliferació de l'epiteli colònic. De tota manera, els resultats que avalen el fet que el consum de dietes riques en greix poden afavorir al CCR són inconsistents ⁽⁸¹⁾.

Estudis posteriors avalen el fet que és possible que el valor nutricional dels aliments hi tingui una influència. Segons sembla, els risc de patir adenomes augmenta un 2,3% per cada 100 calories consumides de més cada dia ⁽⁸²⁾, i l'augment de la massa corporal faria augmentar aquest risc en un 25% a les dones i en un 50% als homes ⁽⁸³⁾. Inclòs s'ha arribat a afirmar que el 10% del CCR a Europa es pot atribuir al sobrepes ⁽⁸⁴⁾.

La potencial influència de las diferents maneres de preparar els àpats requereixen noves avaluacions, donada la varietat de micronutrients (que inclouen el calci, les vitamines A, C, D, E i el seleni) que poden tenir un efecte anti-carcinogènic pel seu poder antioxidant ⁽⁸⁵⁾. Pel que fa al calci, afegit com a suplement de dietes riques en fibra, sembla que s'associa a una modesta reducció (encara que no significativa) del risc de patir adenomes ⁽⁸⁶⁾. Es clar que són necessaris més estudis prospectius per tal

de definir el potencial paper que té la manipulació de la dieta respecte a les estratègies de disminució de risc de CCR.

La quimioprevenió, referida a la utilització d'agents sintètics o naturals que previnguin del procés de la carcinogènesi, de la progressió o recurrència de neoplàsies mitjançant l'activació de determinats mecanismes biològics, és un aspecte que cada cop se l'hi dona més importància. La base sobre la qual es sustenta és que el CCR apareix com a conseqüència d'una sèrie d'interaccions complexes entre factors ambientals i predisposicions genètiques, que aconterien durant les diverses etapes de la carcinogènesi al llarg dels anys. Acceptant que la carcinogènesi s'inicia amb la transició de la mucosa colònica normal fins l'adenoma, seguit de mutacions oncogèniques i pèrdua dels factors dels gens supressors de tumor i, posteriorment, l'aparició d'un càncer, fa pensar que es pot intervenir terapèuticament en alguna d'aquestes fases per tal de prevenir l'aparició del tumor. Probablement, la situació més clara correspon a la polipectomia endoscòpica, tot i que avui dia, a banda d'aquesta tècnica, es coneixen nutrients (com la fibra) o substàncies químiques que poden suprimir o revertir algun punt del procés de la carcinogènesi.

Els agents quimiopreventius millor estudiats són els AINES i l'àcid acetil-salicílic, amb una eficàcia demostrada tant en estudis epidemiològics com experimentals. Està demostrat ⁽⁸⁷⁻⁸⁹⁾ que l'ús regular d'aspirina i AINES redueixen el risc d'adenoma i carcinoma. Sembla ser que l'àcid acetilsalicílic a dosis baixes (80 mgrs/dia) inhibeix la proliferació cel·lular i augmenta la resposta de la immunitat, retardant el creixement tumoral; dosi més elevades a les descrites no augmenten la seva eficàcia. De tota manera, sembla que l'efecte protector de l'aspirina pot requerir la seva utilització durant un llarg període de temps (fis a 20 anys). Tanmateix, actualment alguns antiinflamatoris no esteroïdals constitueixen la base del tractament d'alguns síndromes de poliposi ⁽⁹⁰⁻⁹²⁾. Per últim, i sobre tot en models experimentals, sembla ser que existeix una sobreexpressió de la Cox-2, el paper de la qual seria inhibir l'apoptòsi (*"mort programada"*), encara que no es disposen de prou evidències. Els autors d'un estudi recent ⁽⁹³⁾ han comprovat que un inhibidor de la ciclooxigenasa-2 (celecoxib ®) es capaç de reduir el nombre de pòlips colònics en pacients afectes de poliposi adenomatosa familiar. El tractament amb 400 mgrs diaris de celecoxib va aconseguir reduir fins a un 28% el número de pòlips, mentre que 100 mgrs ho van aconseguir en un 11,9%.

El possible efecte d'altres substàncies (difluorometilornitina i estatines) està encara en la fase inicial de la seva avaluació.

L'abús de determinats laxants de tipus antraquinònic, causants de *Melanosis Coli*, també s'ha implicat com a factor de risc de patir un CCR ⁽⁹⁴⁻⁹⁵⁾. Al nostre estudi figuren 3 pacients del sexe femení que eren portadores d'una severa *Melanosis Coli*. De tota manera, fins al moment no existeix cap evidència.

Pel que fa al tabac, si bé no s'ha demostrat que sigui un factor predisposant de CCR, sembla que els fumadors de més de 20 cigarretes al dia tenen més possibilitat de produir una inestabilitat de microsatèl·lits. De fet, d'entre el 15-20% de CCR amb aquesta inestabilitat, sembla que un 21% podrien estar produïdes pel tabac ⁽⁹⁶⁾. Pel que fa al alcohol, es possible que actués de la mateixa manera, augmentant fins a un 60% les possibilitats de desenvolupar inestabilitat de microsatèl·lits ⁽⁹⁷⁾. Referint-nos al cafè, sembla que redueix el risc de neoplàsia de colon, de manera que les persones que prenen tres o quatre tasses al dia presenten un risc un 24% més baix que aquelles que no en prenen. No se sap el mecanisme pel qual el cafè disminueix el risc de patir un CCR, però es relaciona amb una acceleració de l'expulsió de la femta produïda pel cafè, encara que hi ha qui creu que aquesta beguda podria aportar compostos que ajudarien a prevenir de les mutacions ⁽⁹⁸⁾. Tot i així, un estudi posterior ⁽⁹⁹⁾ efectuat a Suècia sobre 61.000 dones i seguides durant una mitjana de 9,6 anys, no va demostrar diferències entre les que prenen més de 4 cafès al dia i les que no.

Algunes activitats i ocupacions es troben íntimament relacionades amb el risc de patir un CCR, com són els treballs en forns i amb asbest augmenten el risc ⁽¹⁰⁰⁾. Activitats esportives dels 20 als 44 anys s'associen a una disminució del risc ⁽¹⁰¹⁾ i, en un estudi publicat al 1977 ⁽¹⁰²⁾ s'arriba a dir que la proporció de CCR en països desenvolupats atribuïble al sedentarisme s'estima al voltant del 15%.

Independentment dels factors de risc ambientals, és important tenir en compte que fins a un 75% dels CCR esdevenen en persones de les que no es coneixen factors de risc predisponents i, que entre un 15 i un 20% tenen susceptibilitat genètica ⁽¹⁰³⁾. Aquest fet també succeeix en el nostre estudi, on la relació entre l'aparició d'una neoplàsia i els antecedents familiars esdevé en un 15,3% dels casos (Taula XXVIII), corresponent la gran majoria a la categoria dels CCR esporàdics.

A les dades generals d'Europreval i Eurocare, s'observa una lleugera disminució de la incidència i prevalença del CCR respecte la resta de localitzacions neoplàsiques, el es relaciona amb l'extracció endoscòpica de lesions preneoplàsiques, aspecte sobre el qual ja va cridar l'atenció Winawer ⁽¹⁰⁴⁾ al 1993. Aquesta impressió ve avalada per la

generalització de la endoscòpia per detectar el CCR, fet que propicia el diagnòstic de lesions preneoplàsiques i que permet, en conseqüència, actuar-hi terapèuticament. Un fenomen similar s'observa en el càncer de cèrvix, donada la generalització de les conitzacions des de fa anys.

La prevalença és tant un indicador positiu com negatiu pel que fa als aspectes de desenvolupament econòmic: incrementa l'esperança de vida i supervivència per una banda, però augmenta la incidència del càncer per altre. En els països desenvolupats (més rics), es fuma més, es menja més malament, es practica menys activitat física, etc, la qual cosa comporta un increment de determinades neoplàsies, com són la de pulmó i la colorectal. Això fa que s'hagin de destinar més recursos per a la prevenció primària, que és la que probablement tindrà un paper molt important o protagonista en la lluita contra el càncer.

6.2. ANATOMIA PATOLÒGICA

El CCR es pot localitzar en qualsevol regió del colon, si bé la distribució més freqüent és un 23% al recte, un 10% a la unió del recte amb el sigma i un 25% al sigma, encara que globalment, la major part (un 75%) es localitza en la zona rectosigmoidea. La resta es distribueix al llarg del colon, amb percentatges variables segons les múltiples sèries publicades i que no cal referenciar, però que es poden resumir en un 10% al colon ascendent/cec, i un 15% distribuït per la resta del colon. La nostra sèrie no és cap excepció, acomplint-se la distribució àmpliament establerta.

Histològicament, el 95-97 % són adenocarcinomes, corresponent la resta a altres variants histològiques, com els carcinomes epidermoides, limfomes, sarcomes i tumors carcinoides. A la nostra sèrie, tots els tumors han estat adenocarcinomes: 313 adenocarcinomes de tipus intestinal (93,7%) i 21 adenocarcinomes mucinosos (6,3%).

El grau de penetració tumoral a la paret intestinal té un interès capital pel que fa al pronòstic, tal com ha quedat demostrat en aquest estudi. Acostuma a acceptar-se que la diferenciació cel·lular (entenent com a tal la similitud morfològica que les cèl·lules tumorals poden tenir amb les d'origen) pot associar-se a diferents índex de proliferació cel·lular, amb la consegüent implicació en el pronòstic de la malaltia. De tota manera i malgrat aquesta suposició, existeix un número relativament limitat de referències ⁽¹⁰⁵⁻¹⁰⁸⁾ a la literatura que analitzin aquest aspecte de la neoplàsia de colon. En el nostre treball no hem trobat cap diferència significativa en relació a la diferenciació tumoral (sexe, edat, localització). Pel que fa a la supervivència, si bé té una relació notable amb el grau de diferenciació que probablement es relaciona amb una diferent agressivitat del tumor (Figura 9), els resultats no són estadísticament significatius.

Altres connotacions tenen els adenocarcinomes mucinosos, donat que hi ha autors que creuen que s'associen a factors que els diferencien dels intestinals i que acostumen a tenir un pitjor pronòstic. Per considerar a un adenocarcinoma com "mucinos" es precisa que el seu contingut en mucina extracel·lular superi el 50% ⁽¹⁰⁹⁻¹¹⁰⁾. Acostumen a presentar-se més al colon dret, a ser més freqüents al càncer hereditari no polipòsic i en colitis ulceroses ⁽¹¹¹⁾, així com en pacients en edats relativament joves, sent rar trobar-ho en gent gran ⁽¹¹²⁻¹¹³⁾, encara que a la nostra sèrie no es troben diferències significatives pel que fa a l'edat de presentació. La incidència del adenocarcinoma mucinos oscil·la entre l'11 i 19% del total de CCR esporàdics, mentre que a la nostra representa solament un 6,3%, tot i que és un percentatge que coincideix amb moltes de les sèries analitzades. Pel que fa als resultats de la cirurgia,

no hem trobat tampoc diferències en quant a la ressecabilitat dels tumors (Fisher, $P=0,206$), aspecte que alguns autors sí han evidenciat. Umpleby ⁽¹¹⁰⁾ pot realitzar un 90% d'intervencions radicals en el CCR intestinals, per un 73% dels mucinosos. Una sèrie espanyola ⁽¹¹⁴⁾ analitza una sèrie de 36 casos i tampoc troba diferències en quant a taxes de ressecabilitat amb intenció radical. Per últim i pel que fa a la supervivència (Figura 8), en el nostre estudi existeix una diferència notable, més baixa en el cas dels mucinosos (mitjana de 87 mesos), però que no arriba a ser significativa ($P=0,570$), aspecte també observat en altres estudis ^(109,114-116). Una recent publicació ⁽¹¹⁷⁾ analitza una sèrie de 2.678 CCR, dels quals 97 (3,6%) són mucinosos, observant diferències significatives pel que fa a l'edat de presentació, ganglis invadits, disseminació peritoneal, taxes baixes de resecció radical i de supervivència als 5 anys. Si bé la majoria d'autors adjudiquen un pitjor pronòstic al carcinoma mucinós, no s'ha pogut demostrar que sigui un factor que influeixi de forma independent en el pronòstic ⁽¹¹⁸⁾.

Un últim aspecte el constitueixen el número de ganglis inclosos en la peça quirúrgica que són examinats anatomopatològicament, donat que la seva positivitat o negativitat pot modificar de forma substancial el tractament a aplicar posteriorment i, en conseqüència, el pronòstic i la supervivència. No existeix a la literatura excessiva informació al respecte però, un recent estudi prospectiu ⁽¹¹⁹⁾ indica que la taxa de supervivència als 5 anys varia del 64% si només s'examinen 1-2 ganglis fins al 86% en cas de que s'examinin més de 25, aconsellant els autors que pels CCR T3N0 s'haurien d'examinar un mínim de 13 ganglis per peça amb resultat de negativitat.

6.3. ANTÍGEN CARCINOEMBRIONARI

Descobert en el 1965 per Gold i Freedman ⁽¹²⁰⁾ en extractes tisulars de càncer colònic humà, es creu que l'antígen carcinoembrionari (CEA) és un antígen oncofetal que s'expressa durant la vida intrauterina en el intestí fetal, absent en l'adult sa i que es re-expressa en determinades neoplàsies ⁽¹²¹⁾. Un fet notable va ser en el 1970, quan Tatarinov i Masyukevich ⁽¹²²⁾ van descriure en dones embarassades l'existència d'una beta-1 glicoproteïna específica produïda pels sincitiotrofblastos placentaris i secretada a la circulació fetal (sobretot durant el primer trimestre, fonamentalment durant la 9a. a la 12a. setmana), íntimament relacionada amb l'estructura del CEA.

Avui dia, la caracterització de la família del CEA és totalment coneguda. Està composta per 29 gens, dels quals 18 estan expressats: 7 pertanyen al subgrup del CEA com a tal i 11 al subgrup de glicoproteïnes específiques del embaràs. La seva situació genòmica és a la regió *q13.2* i està perfectament descrita al cromosoma 19 ⁽¹²¹⁾. El seu pes molecular és de 180 kilodaltons i té funcions immunitàries i d'adhesió cel·lular.

És una proteïna intracel·lular que es troba en baixes concentracions al tracte gastrointestinal fetal, pàncreas i cèl·lules hepàtiques i que, ocasionalment s'eleva de forma moderada en fumadors i algunes malalties del tracte gastrointestinal (cirrosi hepàtica, pancreatitis, colitis ulcerosa i inclòs a la malaltia pèptica). S'ha identificat en tumors de mama, pulmó, pàncreas i, sobretot, amb elevacions notables al càncer colorectal ⁽¹²³⁾.

En el colon sa, la producció del CEA té lloc únicament a la superfície apical de l'epiteli columnar, produint-se el seu alliberament a la llum colònica a través d'aquesta mateixa superfície ⁽¹²⁴⁾. La producció de CEA en un adult sa és de 50-70 mgrs/dia, que són evacuats amb la femta i ràpidament destruïts, de manera que les seves restes són pràcticament indosificables ⁽¹²⁵⁾.

Per aquesta forma d'excreció a la llum intestinal, el CEA no té accés als capil·lars sanguinis. En canvi, a la neoplàsia de colon, la llum de les glàndules tumorals són cegues a la llum intestinal; les cèl·lules tumorals localitzades en el fons d'aquestes glàndules i que expressen el CEA sobre tota la seva superfície, l'alliberen a l'interior de les glàndules. Així, el resultat del CEA exfoliat té un lliure accés als capil·lars sanguinis i vasos limfàtics a través dels espais intercel·lulars ^(121,126-128)

Per tant, l'elevació dels nivells sèrics del CEA s'ha relacionat amb l'aparició d'una neoplàsia colònica o amb recidives de la malaltia, motiu pel qual és utilitzat habitualment pel seguiment del CCR, i s'implica la seva elevació un nombre important d'exploracions complementàries encaminades a trobar una possible recidiva. Si bé s'estableix la seva utilitat com a marcador relativament fidel en l'aparició de recidives, no té utilitat demostrada la inclusió en programes de cribatge ni tampoc es pot considerar efectiu per detectar neoplàsies en fases inicials i la negativitat inicial té poca importància, donada la baixa sensibilitat i especificitat ⁽¹²⁹⁻¹³⁰⁾. En referència al diagnòstic dels adenomes, la seva sensibilitat és també baixa ⁽¹³¹⁻¹³²⁾.

D'altra banda, és motiu de controvèrsia el possible valor com a marcador pronòstic preoperatori ⁽¹³³⁻¹³⁴⁾. Existeixen resultats contradictoris referents a la influència del CEA basal en l'evolució i la supervivència. S'ha relacionat amb el volum de la "massa" tumoral, histologia, grau de diferenciació i TNM ^(133, 135-137).

En aquest estudi hem investigat les possibles correlacions entre el CEA preoperatori i el postoperatori, analitzant les diverses variables relacionades amb el seguiment dels malalts. El CEA es troba elevat basalment en proporcions similars a ambdós grups, i s'observa una supervivència major en el grup de pacients que basalment el tenen normal (118 per 91 mesos) ($P < 0,05$), fet observat en altres estudis ^(133, 137-138) i que en general els autors atribueixen a l'estadi en que es diagnostica la malaltia, de la mateixa manera que succeeix en el nostre estudi.

L'aspecte que destaca notablement és la diferència que existeix en quant a la distribució per sexes i l'elevació basal, expressant el sexe femení una significativa menor elevació preoperatoria dels nivells sèrics del CEA ($P < 0,05$) que es tradueix al final en una supervivència més elevada pel que fa a les dones (112 per 95 mesos) ($P < 0,05$), dades que no hem trobat descrites a la literatura.

No s'evidencia relació entre el CEA basal elevat i l'edat de presentació de la neoplàsia ($P = 0,994$), l'àmbit de procedència ($P = 0,500$), el primer símptoma ($P = 0,499$), el tipus de tumor ($P = 0,547$) ni el grau de diferenciació ($P = 0,807$). Però sí que hi ha diferències significatives pel que fa al CEA elevat basalment segons l'estadi de Dukes ($P = 0,001$) i el TNM ($P = 0,001$), relació evidenciada habitualment en altres estudis.

Aquesta relació diferencial entre els nivells del CEA basal i l'estadi de Dukes, en el sexe femení s'expressa en una menor elevació del CEA ($P = 0,02$) que es correlaciona amb les dades observades anteriorment. En canvi, no hi ha significació per cap grup

(A,B,C) de l'estadi de Dukes quan es relaciona el sexe amb el CEA preoperatori, de la mateixa manera que tampoc hi ha relació si es relaciona el sexe dels malalts intervinguts amb pretensió radical i el CEA preoperatori. Un recent estudi espanyol ⁽¹³⁹⁾ mostra resultats similars, encara que els autors conclouen amb la utilitat pronòstica del CEA en l'estadi C, relacionant-ho amb l'afectació ganglionar, fet que no està demostrat. Altres autors troben resultats similars ^(133, 137,140-141), però no ho relacionen amb un valor pronòstic i sí amb un estat més avançat de la malaltia. Un estudi de 1997 ⁽¹⁴²⁾ revisa una sèrie de 572 malalts operats amb pretensió radical i amb neoplàsies sense invasió ganglionar, considerant els autors que el valor preoperatori del CEA i l'estadi de la malaltia van ser factors predictors de supervivència, com a conseqüència dels anàlisis uni- o multivariants efectuats.

Determinar els nivells de CEA de forma seriada cada dos mesos, associat a la realització d'una TAC cada mig any, ha estat avaluat per intentar detectar metàstasi precoçment. Això sembla que només té valor en el cas que el CEA fos elevat abans de la intervenció quirúrgica amb intenció radical, atesa l'elevada incidència de metàstasi en aquest grup de malalts, tal com es mostra en el nostre treball. Un estudi realitzat en aquesta situació ⁽¹⁴³⁾ va permetre detectar el 93% de les recidives en el moment en que l'elevació es produí. En un 5% no es va detectar el tumor en el "second-look", però sí en l'evolució dels malalts. Només un 1,6% dels seixanta malalts inclosos en l'estudi van presentar una elevació del CEA no relacionada amb el tumor, sinó amb una insuficiència hepatocel·lular. Solament la meitat de malalts en els que es va fer un "second-look" en aquesta situació clínica van ser tributaris d'una cirurgia radical. Un estudi similar ⁽²⁹⁾ segueix 400 malalts intervinguts amb intenció radical, dels quals 75 van ser sotmesos a un "second-look", 43 per elevació del CEA i 32 per la clínica. La recidiva es va confirmar en un 96% dels malalts i la resecció completa va ser possible en un 59% dels intervinguts per elevació del CEA i en un 50% de l'altre grup. La supervivència als 5 anys, si bé es lleugerament superior en el grup de malalts reoperats per elevació del CEA, no és significativa. Malgrat que en aquest estudi, 22 dels malalts reoperats per elevació del CEA estan lliures de malaltia als 5 anys, hi ha d'altres estudis ⁽¹⁴⁴⁻¹⁴⁵⁾ afirmant que només un 3% dels intervinguts quirúrgicament en relació a elevacions del CEA han tingut una supervivència llarga lliure de malaltia, recolzant més un seguiment per TAC que solament el CEA.

En el nostre estudi, la normalització del CEA després de la cirurgia radical en malalts que el tenen elevat preoperatoriament es relaciona amb un índex més baix de patir una recidiva local, locorregional o de desenvolupar metàstasi, així com d'un interval

lliure de malaltia més llarg. Aquest fet té una traducció significativa en la supervivència ($P=0,006$). Un estudi efectuat per Chapman al 1998 ⁽¹³⁸⁾ que analitza la supervivència a 5 anys arriba a conclusions similars i s'evidencia que al cap d'aquest temps, els malalts amb CEA basal elevat tenien una supervivència del 39%, mentre que els que el tenien normal, la supervivència era del 57% ($P=0,001$), atribuint els autors a que aquesta diferència era deguda al estat més avançat de la malaltia. En relació al valor predictiu d'aparició de metàstasi, les elevacions postoperatories del CEA són molt significatives, tal com es demostra en el nostre estudi i refrendat en altres de la literatura ^(133,137,141,146-147).

Atesos als resultats obtinguts de l'anàlisi dels nivells del CEA es desprèn que:

- els malalts amb CEA basal elevat i sotmesos a tractament radical tenen una incidència més alta de patir metàstasi ($P=0,0329$, Risc Relatiu: 1,9).
- la normalització del CEA post-cirurgia pot ser un criteri de resecció completa
- els pacients amb CEA basal elevat i que es manté alt postoperatoriament, presenten amb freqüència recidives amb precocitat
- tot i que la supervivència és estadísticament significativa segons el CEA basal, i sobretot pel que fa al sexe femení, creiem que no s'ha de considerar com un factor pronòstic, sinó valorar-lo com un indicador d'estadi més avançat de la malaltia
- el CEA és un marcador útil per monitoritzar la recurrència post-cirurgia

Creiem que el CEA ha de ser considerat un marcador de referència en l'estudi i seguiment de la neoplàsia de colon, efectuant determinacions cada 1-2 mesos durant els dos primers anys. Les elevacions postoperatories del CEA que suggereixin la realització d'un "second-look" no estan establertes, encara que hi ha autors que suggereixen la xifra d'11 ng/ml (o un valor doble de la normalitat acceptat en el laboratori de referència) ⁽²⁹⁾. Si bé els valors del CEA postoperatori són un bon marcador per l'aparició de recidives, valors basals elevats poden constituir, segons els nostres resultats per regressió de Cox, un factor independent de supervivència, aspecte avalat per altres autors ^(141,146,148-150). Constitueix, d'altre banda, un paràmetre biològic molt sensible per a la determinació de la possible aparició de metàstasis hepàtiques. Respecte a les metàstasis hepàtiques, darrerament s'han efectuat comparacions entre els valors sèrics del CEA i els valors de CEA trobats intraoperatoriament a la bilis dels malalts. Un estudi de 1997 ⁽¹⁵¹⁾ analitza els valors biliars de CEA en malalts portadors de colelitiasi, comparant-ho amb els valors de 182 malalts afectes de CCR sense metàstasi i 40 malalts amb CCR i portadors de

metàstasi hepàtiques. Els valors de CEA en bilis van ser normals en els portadors de colelitiasi, mentre que en els diagnosticats de CCR sense metàstasi el rang va oscil·lar entre 3 i 226 ng/ml; en canvi, en els portadors de metàstasi va ser de 1.225 ng/ml, suggerint els autors que aquesta determinació pot ser útil per a la detecció de metàstasi ocultes. Un estudi posterior ⁽¹⁵²⁾, de característiques similars, no va trobar significació en els seus resultats. De tota manera, obren una porta a monitoritzar la bilis d'aquest grup de malalts durant el seu seguiment postoperatori.

6.4. TRACTAMENT

El coneixement cada vegada més acurat que tenim dels aspectes genètics que envolten el desenvolupament del CCR no ha fet que s'oblidi el l'assajar nous mètodes de tractament, tot i que els progressos en el camp de la genètica molecular obren unes expectatives fascinants i, possiblement, el coneixement definitiu del genoma humà ens ajudarà a comprendre molts d'aquests aspectes. Però, de moment, de l'únic que disposem és del tractament quirúrgic, l'adjuvant, el preventiu endoscòpic i el seguiment per detectar el més precoçment possible les recidives.

Als avenços que hem fet respecte al càncer de tipus familiar i hereditari (Poliposi Adenomatosa Familiar, càncer hereditari no polipòsic), les mutacions genètiques (DCC, p53, K-ras, inestabilitat de microsatèl·lits, el complex hMSH i les seves variants), la cirurgia i la teràpia adjuvant no s'han quedat enrere, de manera que avui dia les noves tècniques quirúrgiques i els nous tractaments químic i radioteràpics estan aconseguint cotes notables de supervivència als 5 anys.

CIRURGIA

Inicialment, la majoria de les neoplàsies colorectals són candidates a la cirurgia, de manera que la resecció quirúrgica és habitualment la primera mesura terapèutica, ressecant el tumor primari i els ganglis limfàtics regionals, a ser possible sempre amb criteris de radicalitat. Les tècniques quirúrgiques emprades depenen habitualment de la localització de la neoplàsia i de la situació clínica sota la que s'opera al pacient, encara que en els últims anys s'estan modificant els estàndards clàssicament emprats, com per exemple el pràctic abandonament de la transversectomia en el càncer de colon transvers en favor d'una hemicolectomia dreta o esquerra ampliades, ja que proporciona una sutura més segura i preserva millor la vascularització. Les intervencions amb caràcter urgent fan variar substancialment les tècniques quirúrgiques, degut a complicacions de la neoplàsia (oclusió, perforació, hemorràgia).

Una de les situacions que inicialment es plantegen és el temps que transcorre des del moment en que es diagnostica el malalt i s'estadifica fins que és intervingut quirúrgicament. L'atenció que es dona al malalt afecte de CCR en els primers moments acostuma a ser heterogènia, donat que és visitat pel digestòleg o internista, l'endoscopista realitza la colonoscòpia i, a continuació, s'estadifica pels serveis d'oncologia o cirurgia, la qual cosa pot comportar un temps considerable, que es pot

allargar si a més hi afegim les llistes d'espera. A l'HUSJ, des de fa un anys, es troba en funcionament un Comitè de Càncer de Colon que avalua individualment a cada malalt, però que ho fa quan el malalt està diagnosticat i estadificat. En el nostre estudi, un 26,6% és intervingut a les dos setmanes del diagnòstic i, un 30,3% entre la tercera i quarta setmana (Taula XLVIII). Si s'eliminen els 74 casos operats a la primera setmana (22,2%) i que fonamentalment corresponen a urgències, resulta que de la resta de malalts operats (247), un 76,9% ho són dins de les següents 4 setmanes al diagnòstic, relació que considerem acceptable i que s'equipara a algunes de les xifres publicades per les unitats multidisciplinàries d'atenció al CCR. Una recent publicació espanyola ⁽¹⁵³⁾, que avalua les avantatges d'una atenció coordinada i multidisciplinària, aconsegueix disminuir l'interval inicial de $28,9 \pm 20,4$ fins a $20,3 \pm 12,0$ dies. El que no es va aconseguir va ser la disminució dels temps en llistes d'espera, aspecte negatiu que es pateix en tots els nivells assistencials i que té difícil solució.

Aspectes particulars de la cirurgia del CCR

Neoplàsia de recte

El tractament quirúrgic de la neoplàsia de recte, ateses les característiques anatòmiques de la zona, sobre tot per la limitació que la pelvis òssia representa per la radicalitat quirúrgica, és la que presenta possiblement més canvis en els darrers anys. Des de que al 1982 Heald ⁽¹⁵⁴⁾ va descriure l'escissió del mesorecte seguit de la fascia mesorectal per al tractament quirúrgic de la neoplàsia de recte, la literatura descriu uns resultats molt més bons i supervivències més considerables.

L'extirpació del mesorecte amb preservació de la inervació ha estat considerada per alguns autors com el "gold standard" de la cirurgia rectal ⁽¹⁵⁵⁾, tant per la seva efectivitat com per la baixa incidència de complicacions. Es considera que en grups amb experiència la mortalitat és inferior al 2% i la morbiditat entre el 15 i 25%, incloent la disfunció genitourinària, la incontinença fecal i la necessitat d'una colostomia permanent ⁽¹⁵⁶⁻¹⁵⁸⁾. L'afectació de les vores es dona encara entre un 12 i un 60% i les recidives acostumen a ser inferiors al 27% dels malalts ⁽¹⁵⁹⁻¹⁶⁰⁾. Malgrat tot, aquesta es considera una tècnica amb un grau elevat de dificultat, exigint amplia experiència per part dels grups quirúrgics, però que ofereix uns bons resultats fins al moment.

Cirurgia laparoscòpica en el CCR

La via d'abordatge que ha progressat notablement des de la seva implantació i generalització, sobre tot en la colecistectomia, és la laparoscòpica. L'aplicació de la cirurgia laparoscòpica per al tractament de lesions benignes i malignes del colon va ser descrita per primera vegada al 1991 per Jacobs et al ⁽¹⁶¹⁾, que va publicar una miscel·lània de 20 casos de reseccions colòniques diverses. Al entusiasme inicial que la tècnica va despertar, aviat es van despertar veus crítiques: excessiva durada de la intervenció, possible limitació dels beneficis terapèutics, elevats percentatges de reconversió, complicacions, aparició de metàstasi a la porta d'entrada del laparoscopi, aparició de metàstasi subcutànies i a la paret abdominal ⁽¹⁶²⁻¹⁶⁵⁾, encara que aquestes suposades "violacions dels principis oncològics" descrites per Gerritsen ⁽¹⁶⁶⁾ han estat contestades pels defensors de la tècnica. No deixen de ser curiosos els resultats d'una enquesta realitzada als EUA i publicada per Wexner et al ⁽¹⁶⁷⁾ feta a 1.520 cirurgians membres de la ASCRS (Societat Americana de Cirurgians Colorectals), on es posa de manifest que aquest grup de cirurgians indicarien una tècnica laparoscòpica pel tractament de la patologia colorectal a un 75% dels seus pacients, però només un 6% se la indicaria per a ells mateixos.

En el moment actual, sembla que la posició es que la cirurgia laparoscòpica oncològica utilitzada pel tractament del CCR ha de ser utilitzada solament en estudis randomitzats ⁽¹⁶⁸⁾, atesa la discrepància existent i la sensació que existeix en els àmbits quirúrgics de que els resultats poden ser similars als de la cirurgia oberta, per tal d'intentar demostrar la seva factibilitat ⁽¹⁶⁹⁻¹⁷¹⁾. En la nostra sèrie no es disposa de cap cas intervingut amb aquesta tècnica, atès el període analitzat.

En un estudi prospectiu i randomitzat efectuat per Lacy et al ⁽¹⁷²⁾ entre els anys 1993 i 1996, 91 malalts van ser operats de CCR, no observant-se durant el període de seguiment (21,4 mesos) cap recidiva a la porta d'entrada del laparoscopi ni cap recidiva a la ferida operatòria en els casos operats amb cirurgia oberta, amb una taxa de recidives molt similar a ambdós grups: 16,1% als operats per laparoscòpia i 15,0 als intervinguts a cel obert. Recentment, els mateixos autors ⁽¹⁷³⁾ han publicat un estudi sobre 219 pacients, dels quals 111 han estat sotmesos a cirurgia laparoscòpica i 108 a cirurgia oberta, observant diferències significatives (a banda d'un millor "confort" postoperatori) en la morbiditat ($P=0,001$), recidives tumorals (RR 0,39, IC 95% 0,19-0,82) i supervivència (RR 0,38, IC 95% 0,16-0,91) a favor de la cirurgia laparoscòpica.

De les dades disponibles a la literatura es desprèn que la cirurgia laparoscòpica per al tractament de la neoplàsia colorectal, de moment no aconsegueix plenament les expectatives dipositades, encara que els estudis prospectius que hi ha en curs i dels que no es disposen encara dels resultats, probablement modificaran aquests aspectes. Els més beneficiosos, referits als criteris de confort, s'enfronten als negatius, fonamentalment pel que fa a la elevada incidència d'implantacions neoplàsiques als orificis d'entrada dels tròcars i al potencial risc descrit de disseminació a causa del pneumoperitoni, sense oblidar les complicacions quirúrgiques que, en cirurgia oberta, són menys freqüents (secció d'urèters, perforació de grans vasos). En un estudi publicat al 2000 per un grup de Barcelona ⁽¹⁷⁴⁾ sobre 269 pacients, van tenir un índex de conversió del 13%. Els autors conclouen que la indicació de cirurgia laparoscòpica es possible en un 60% de pacients aproximadament i que les principals contraindicacions venen donades per la necessitat de cirurgia amb caràcter urgent, neoplàsies localment avançades, cirurgia abdominal prèvia i tumors de més de 10 cm. Dos anys més tard, el mateix grup publica un estudi prospectiu ⁽¹⁷⁵⁾ en que analitza les avantatges d'una alternativa a la colectomia per via laparoscòpica (colectomia laparoscòpica assistida), trobant que només tenen un 7% de conversions utilitzant aquesta variant, en contra dels 23% utilitzant la tècnica convencional. Aquesta possibilitat, que solament requereix una minilaparotomia afegida, pot simplificar de forma notable les dificultats i situacions intraoperatòries, reduint l'índex de conversions. Actualment sembla que la decisió més correcte és l'avaluació individual de cada malalt en el moment de decidir la tècnica quirúrgica a aplicar i que l'abordatge laparoscòpic pot tenir un paper definit en malalts seleccionats i en equips quirúrgics que disposin de suficient experiència ^(174, 176).

És possible que els problemes que presenten les diverses tècniques quirúrgiques utilitzades actualment, amb els avenços tècnics i tecnològics i els resultats dels assajos que hi ha en curs actualment, facin veure les coses amb un més optimisme i que la cirurgia laparoscòpica passi a convertir-se en una tècnica completament implantada.

TRACTAMENT ADJUVANT

Encara que al voltant d'un 80% de CCR operats ho hagin estat amb pretensió radical microscòpicament, un 50% d'ells recidivaran local, locorregionalment o en forma de metàstasi a distància a causa de l'existència i progressió de micrometàstasi existents en el moment de la cirurgia ^(36,177). L'objectiu del tractament adjuvant és eliminar les restes cel·lulars tumorals, augmentant d'aquesta manera els intervals lliures de malaltia i, en conseqüència, incrementar la supervivència.

Probablement, l'afectació ganglionar és un dels més importants factors predictors del resultat final de la malaltia. És considera que als 5 anys, els malalts sense afectació ganglionar poden arribar a viure fins al 80%, mentre que els que tenen invasió ganglionar només ho fan entre un 45 i 50% ⁽¹⁷⁸⁾. Sembla que la quimioteràpia adjuvant augmenta significativament la supervivència d'aquest últim grup de malalts.

Els inicials estudis randomitzats, efectuats a partir del 1965 i principis dels 70 per Higgins ⁽¹⁷⁹⁾ amb fluoropirimidines (5-fluorouracil), van representar la primera evidència de l'efectivitat d'aquesta substància, amb una disminució de la mortalitat als 5 anys xifrada entre un 5 i un 10%. Aquesta demostració va constituir l'inici de la cerca de combinacions que fessin augmentar els intervals lliures de malaltia i de supervivència.

La combinació de 5-fluorouracil modulada pel levamisol (agent sintètic amb propietats antihelmíntiques i immunomoduladores) es va començar a investigar des del 1974, però els resultats més conclouents van ser els publicats per Moertel i cols ⁽¹⁸⁰⁾ al 1990, evidenciant una capacitat de disminuir el risc de recidiva en un 41%. Cinc anys després, els mateixos autors ⁽¹⁸¹⁾ van publicar els seus resultats definitius. De 929 malalts afectes de CCR en estadi C, seguits una mitjana de 6,5 anys, la combinació descrita va reduir la taxa de recidiva en un 40% ($P < 0.001$) i les taxes de defunció en un 33% ($P = 0,0007$) durant aquest mateix període. La utilització del levamisol aïlladament, només va reduir la recidiva en un 2% i la taxa de mortalitat en un 6%. L'altre modulació avaluada quasi paral·lelament, amb leucovorin (sinònim d'àcid folínic), va demostrar també la seva efectivitat ⁽¹⁸²⁻¹⁸³⁾.

La decisió de l'aplicació d'un tractament adjuvant postoperatori depèn de l'estadiatge. Està acceptat que en situacions de N1/N2 (estadi C de Dukes) els pacients es beneficien de la quimioteràpia, amb un benefici absolut de supervivència d'un 5% ⁽¹⁸⁴⁾. En el nostre estudi (Figura 11) es demostra una significativa millora de la supervivència en el grup de malalts en estadi C als qui s'ha aplicat un tractament quimioteràpic, amb una mitjana de supervivència de 103 mesos vers 64 en els que no

($P=0,0033$). Pel que fa a les recidives (Taula LXIII) les diferències també són notables (29% pels qui van rebre adjuvència i 35,48% pels qui no). En canvi, no està demostrat el benefici d'aquest tractament en malalts amb un risc potencial més baix de patir metàstasi, com són els Dukes B. Donat el limitat número de malalts en aquesta situació, al nostre estudi no s'ha pogut analitzar.

Els assajos aleatoritzats disponibles fins al moment consideren que si bé les dos opcions de modulació disponibles són correctes, la feta amb leucovorin (àcid folínic) està considerada possiblement més eficaç, sent en el moment actual la més estandarditzada. Els resultats del nostre estudi no mostren diferències.

Així doncs, està establert que la quimioteràpia amb 5-fluorouracil modulada per l'àcid folínic és la millor opció adjuvant pels malalts amb CCR i estadi C de Dukes, amb un avantatge del 5-6% d'increment de la supervivència als 5 anys. Recentment s'està demostrant una notable quimiosensibilitat de determinats tipus de CCR als compostos de platí, sobre tot pel que fa al oxaliplatí. Cada vegada hi ha més evidències que els tumors amb inestabilitat de microsatèl·lits es poden beneficiar d'aquest tipus de tractament ⁽¹⁸⁵⁾. Dades de l'estudi MOSAIC (Multicenter International Study of Oxaliplatin/5FU-LV in the Adjuvant Treatment of Colon Cancer), presentats a la Va. Conferència Internacional de Càncer Colorectal a Barcelona en 2003, en que hi van participar 2.246 pacients i 148 centres i en fase III, ha demostrat que afegir oxaliplatí a l'actual quimioteràpia postoperatòria estandarditzada, redueix fins un 23% el risc de recidiva ⁽¹⁸⁶⁾. En casos més avançats, sembla que l'addició de fluoropirimidina, irinotecan i oxaliplatí és útil per pal·liar la simptomatologia i incrementar la mitjana de supervivència ⁽¹⁷⁷⁾; els resultats inicials semblen superiors al oxaliplatí, que aconsegueix una supervivència mitjana de 5 mesos més que no pas els tractats amb irinotecan. De tota manera, els resultats del tractament quimioteràpic en el càncer de colon disseminat, ofereix uns resultats bastant decebedors. Pel tractament de les metàstasi hepàtiques s'ha valorat la possible efectivitat de la infusió d'agents quimioteràpics selectivament, mitjançant la implantació d'un catèter a l'artèria hepàtica comú, sense que fins al moment els resultats hagin aportat canvis en la supervivència. Actualment, hi ha en curs assajos clínics controlats per determinar si els pacients en estadi B2 de Dukes es beneficiarien del tractament adjuvant després de la cirurgia.

El tractament adjuvant del càncer de recte segueix sent motiu de controvèrsia, donat que no s'ha aconseguit encara una postura consensuada. La discussió sobre la possible superioritat de la radioteràpia preoperatòria o postoperatòria, la resecció mesorectal amb o sense radio o radioquimioteràpia, segueix en permanent actualitat,

Per a l'aplicació del tractament adient, la correcta estadificació dels malalts és el més important per a obtenir els millors resultats, tant de la cirurgia com del tractament adjuvant. Probablement amb els avenços haguts en el camp de la genètica, es donarà un important pas endavant.

Atesa l'efectivitat demostrada dels tractaments quimioteràpics, ja sigui en neoplàsies avançades o com adjuvant a la cirurgia radical, el dilema actual possiblement sigui el decidir quin és el millor tractament quimioteràpic dels disponibles, en base a les característiques de la neoplàsia o a la situació del propi malalt. Els resultats dels estudis prospectius i aleatoritzats són els qui, en definitiva, ens han de proveir de l'evidència científica sobre l'eficàcia o ineficàcia de qualsevol tractament proposat o aplicat.

6.5. RECIDIVES

Existeixen a la literatura nombrosos estudis prospectius i meta-anàlisi de seguiment de pacients operats de CCR que demostren que les recidives es donen en aproximadament en una tercera part dels malalts, en percentatges que oscil·len entre el 24 i 39%, mentre que l'aparició de neoplàsies metacròniques succeeix entre un 1 i un 5% ^(25-27, 30, 32, 47, 56, 193-196) .

Les recidives intraluminals són relativament poc freqüents (6-14%) ^(195,197-199) . Les locorregionals poden arribar a aparèixer fins en un 47% ⁽⁴⁷⁾ i, les metàstasi les poden arribar a patir un 53-54% dels pacients ^(47,195) . Moltes de les recidives apareixen durant els dos anys següents a la cirurgia ^(40, 200-201) i només un petit percentatge (entre un 1 i un 12% ho fan després dels 5 anys) ^(28,40,47,198) .

Recidiva Local (endoscòpica)

Els elements més importants relacionats amb el seguiment endoscòpic del CCR i en conseqüència amb la supervivència són per un costat, el detectar recidives intraluminals i noves neoplàsies metacròniques en estadis curables i, per l'altre, extirpar pòlips ^(21,202-203) .

En el nostre estudi, la recidiva local endoscòpica o intraluminal s'ha detectat en un 11,9% dels malalts seguits intensivament, mentre que el grup que no l'ha complimentat ha estat en d'un 20%, diferències que no han resultat significatives. Destaca el fet que les aparegudes a nivell anastomòtic ho han estat habitualment dins dels primers 18 mesos en els dos grups però, en els malalts seguits intensivament, de 6 recidives anastomòtiques, en 5 s'ha pogut fer un tractament radical, amb una mitjana de sobrevida de 38,8 mesos mentre que, en el grup de seguiment no intensiu, de les 4 recidives anastomòtiques i les 2 de la colostomia, cap d'ells s'ha pogut beneficiar d'una reintervenció amb pretensió radical i la supervivència ha estat de només 5,3 mesos.

De la mateixa manera, els pacients sotmesos a seguiment intensiu que els van diagnosticar la resta de recidives, es van beneficiar molt més d'un tractament radical (10/15, 66,6%) que no pas els que no el van complimentar (4/10, 40%). Tot i així, la sobrevida mitjana dels malalts sotmesos a resecció curativa de la recidiva, va ser igual independentment del seguiment efectuat (40,1 i 40,7 mesos respectivament) i malgrat el biaix d'un malalt del primer grup que no va superar la reintervenció. Però, tot i que la

sobrevida és la mateixa, el percentatge de malalts que es va beneficiar d'un tractament radical va ser superior en el grup seguit intensivament.

La influència que el estadi inicial de la malaltia pugui tenir en el desenvolupament d'aquest tipus de recidives ha estat analitzat a la bibliografia ^(199,204-206), encara que de manera un tant irregular, sobre tot pel que fa a la distribució de les recidives, ja que moltes vegades no s'especifica si són solament locals intraluminals o, a més, són locorregionals. L'estudi de Lautenbach ⁽⁴⁰⁾ en una sèrie de 290 pacients troba 31 recidives intraluminals (10,7%), de les quals 17 (54,8%) eren intraluminals i regionals i, 14 (45,2%) només intraluminals; dels 31 malalts, la major incidència va ser en els estadis B2 i C2, però no les estadifica individualment. En el nostre estudi (Taula LXVII), la comparació entre els estadis B i C pel que fa a les recidives locals endoscòpiques no va oferir diferències significatives (P=0,69).

Un aspecte que considerem que té importància ve donat per la forma en que es diagnostiquen les recidives. Si acceptem que la gran majoria de recidives intraluminals anastomòtiques es produeixen durant els dos anys següents a la intervenció quirúrgica, és important "l'agressivitat" del seguiment endoscòpic durant aquest període, amb la finalitat de detectar les possibles recidives quan el malalt està encara assintomàtic, donat que les possibilitats d'una resecció curativa són molt més elevades ^(28-29,40,204-205), en percentatges que van des del 58 al 67%, per un 8-15% quan es diagnostiquen en fase simptomàtica. Els nostres resultats si bé troben un 38,1% de les recidives locals en fase assintomàtica en el grup seguit intensivament per un 25% en els que no ho han estat, les diferències no han sigut significatives. De la mateixa manera, tampoc és significativa la comparació entre els dos grups de malalts sobre la possibilitat de desenvolupar una recidiva local en funció del tipus de seguiment efectuat (Taula LXXII).

La resta de recidives neoplàsiques accessibles al diagnòstic endoscòpic situades lluny de l'anastomòsi o de la colostomia, probablement s'haurien de considerar metacròniques, encara que no disposem de suficients evidències per confirmar-ho en tots els casos. És possible que les aparegudes en llocs distants de la neoplàsia inicial i trobades durant l'any següent a la Intervenció (Taules LXVIII i LXIX), ja hi fossin en aquell moment i s'hagin de considerar neoplàsies sincròniques.

Les aparegudes en períodes posteriors probablement siguin metacròniques, encara que no hi ha un acord unànimement en el moment de definir si una neoplàsia és sincrònica o metacrònica. Els intervals més curts oscil·len entre els 2 i 3 anys segons la

bibliografia. Luchtefeld ⁽²⁰⁷⁾ considera que l'interval lliure de malaltia per considerar un càncer com metacrònic ha de ser d'un mínim de 3 anys, mentre que d'altres ho allarguen molt més, fins a 9 i 11 anys ⁽²⁰⁸⁻²¹⁰⁾. Cal tenir en compte que en les dates d'aquestes tres darreres publicacions potser no es feien els seguiments del colon operat com ara; d'altra banda, en aquella època els autors estaven més preocupats per fer moltes polipectomies, basats en la seqüència adenoma-carcinoma, i en estudiar el temps que un pòlip es transforma a carcinoma. Des d'un punt de vista pràctic, es consideren com a mínim tres anys, a causa que els malalts seguits per neoplàsia de colon els dos primers anys se'ls hi han fet almenys 3 colonoscòpies i segur que ja s'ha demostrat en alguna d'elles l'existència d'un colon "net". Lautenbach ⁽⁴⁰⁾ és molt més rígid, considerant metacrònica l'apareguda als sis mesos de la intervenció, sempre i quan previament es disposi d'una FCS total que garanteixi un colon sense lesions.

El percentatge d'aparició de CCR metacrònic és variable, oscil·lant de forma general entre l'1 i el 5%. Kiefer ⁽²¹¹⁾ amb un 1,6% i Luchtefeld ⁽²⁰⁷⁾ amb un 3,4%, mostren xifres representatives per pertànyer a sèries llargues (ambdós sumen prop de 3000 CCR). En canvi, Cunliffe ⁽²¹²⁾ amb una sèrie de 223 malalts troba una incidència del 8%. A la nostra sèrie de 256 pacients, excloent els pòlips trobats i les neoplàsies observades durant el primer any, hem trobat un total de 17 CCR (6,6%) que es poden considerar metacrònics i que, a més, semblen ajustar-se a les xifres acceptades.

Pel que fa a la polipectomia endoscòpica, en el cas dels pòlips que presenten transformació carcinomatosa, es descriu ⁽²¹³⁾ que pot existir afectació ganglionar entre un 0% i un 15,4%, fet que és més freqüent amb els sèsils i amb els de localització rectal, encara que l'autor d'aquesta referència no descriu cap mort relacionada amb recidiva neoplàsica després de polipectomia de pòlips transformats als 5 anys. Nosaltres, durant el període de seguiment, hem realitzat un total de 73 polipectomies, de les quals 9 eren pòlips transformats i 3 amb displàsia severa, sense que en les exploracions de seguiment s'hagin evidenciat recidives. Aquests fets fan que el debat sobre quina és la postura correcta a seguir davant d'una peça de polipectomia transformada a carcinoma segueixi obert. De tota manera, sembla que la postura més acceptada, és que si el càncer assentat sobre un pòlip retirat per endoscòpia està ben o moderadament diferenciat i no hi ha infiltració dels ganglis limfàtics submucosos, existeix almenys un marge d'1 mm lliure de lesió a la base de resecció del pòlip, no és necessària la cirurgia ⁽²¹⁴⁾. A pesar de tot, el problema radica en poder determinar l'existència o no de l'afectació ganglionar submucosa.

Els nostres resultats avalen l'utilitat de la FCS en els programes de seguiment del CCR operat no metastàtic, àmpliament refrendats per la literatura ^(37-38,40,103,195,197,215-217). Malgrat tot, n'hi ha d'altres que són més escèptics en quant als beneficis de la colonoscòpia, atès que no s'ha demostrat que comporti un augment de la supervivència i que un seguiment clínic estricte i altres exploracions donin resultats similars ^(39,41,218-219). Un recent estudi ⁽²²⁰⁾ aventura que les recidives diagnosticades durant el seguiment endoscòpic son rarament detectades en estadis que siguin resecables.

De tota manera, comencen a aparèixer estudis que demostren que el seguiment del CCR operat amb pretensió radical i seguit endoscòpicament, pot tenir efectes positius sobre la supervivència. Un d'ells ⁽²²¹⁾, efectuat sobre una cohort de 3546 pacients operats de CCR no metastàtic, avalua fins un 43% la disminució del risc de mort als 5 anys (Risc ratio 0,57, IC 95% 0,51 – 0,64); la diferència absoluta de morts als 5 anys és aproximadament d'un 12% menys en els pacients seguits mitjançant FCS, amb una reducció relativa de la mortalitat del 29%. De tota manera, els autors no especifiquen l'estadi de Dukes dels malalts inclosos en aquest estudi, el que podria constituir un motiu de biaix.

L'èxit de la cirurgia en pacients amb recidiva de CCR, està directament relacionat amb la detecció precoç del tumor ^(30,205,222). De la mateixa manera, hi ha recidives que són operables quan són diagnosticades en fase assintomàtica, no quan el pacient presenta els símptomes, sobretot la rectorràgia o el canvi de ritme deposicional. Aquestes observacions fan que molts autors insisteixin en la realització d'endoscòpies de manera regular en tots els programes de seguiment. De tota manera, hi ha autors que pensen que la majoria de recidives es donen en també extraluminalment ^(195,223) i que, rarament, es presenten només de forma localitzada. En les conclusions de l'excel·lent meta-anàlisi de Reneham ⁽⁴⁵⁾ proposa que el moment que esdevé una elevació del CEA o una imatge de la TAC suggereixi una possible recidiva, no s'ha de demorar la reintervenció, donat que esperar uns mesos al següent control comporta una disminució notable de la supervivència. Sigui com sigui, les taxes de supervivència sempre són elevades si les recurrències es detecten en fase assintomàtica, fet que sembla ser l'únic que pot allargar la supervivència en aquest grup de pacients. Per això, s'ha d'insistir a que els malalts s'adhereixin a estrictes programes de seguiment.

Recidiva locorregional

Detectades en 6/176 (3,4%) dels malalts seguits intensivament i en 11/80 de l'altre grup (P=0,001) (Taula LXXIV). Totes elles apareixen aproximadament en els 3 primers anys, amb un risc relatiu de 0,19 (IC 95% 0,069 – 0,554). Per regressió de Cox constitueixen el factor pronòstic més important relacionat amb la supervivència. Un dels aspectes a tenir en compte el constitueix l'estadi de la malaltia en el moment del diagnòstic, per la possibilitat de desenvolupar recidives en el postoperatori. En el nostre estudi, la comparació entre els estadis B i C no va oferir diferències significatives (P=0,69) pel que fa a les recidives locals, tot i que, en el cas de les locorregionals, ho van ser de forma significativa (P=0,009) (Taula LXVII).

Finalment, segons els nostres resultats, el percentatge global d'aparició de recidives està estretament correlacionat amb l'estadi en que es diagnostica la malaltia, de manera que en els estadis que cursen sense afectació ganglionar s'han detectat entre un 23 i un 28%, mentre que en l'estadi C3 ha estat d'un 70%.

Recidives metastàsiques

No hem evidenciat relació temporal pel que fa al moment de la seva aparició. Hi ha una diferència significativa pel que fa al tipus de seguiment efectuat (intensiu-no intensiu), amb un risc relatiu de 0,40 (IC 95% 0,192 – 0,847) en favor del seguiment intensiu.

Mètodes de seguiment

L'exploració física (abdomen, tacte rectal o colostomia en el seu cas) té una sensibilitat que oscil·la entre el 58% i 73%, i una especificitat que pot arribar, en alguns casos, fins al 100% ⁽²⁴⁾. Pel que fa al CEA, sembla que en les recidives pot ser elevat (entre el 58% i 89%), amb una especificitat del 75 al 98% ⁽²²⁴⁾. Encara que, malgrat aquestes xifres, els estudis ^(224,225) que analitzen el valor del CEA per detectar recidives no hagin demostrat res, els resultats del nostre estudi ens indiquen que els pacients amb CEA basal elevat i que el mantenen alt postoperatoriament, presenten amb freqüència recidives, sobre tot del tipus de les metàstasis.

L'ecografia és utilitzada habitualment per detectar metàstasi hepàtiques, amb sensibilitat i especificitat estimada en 92-94% i 99-100% respectivament ⁽²⁴⁾. La radiografia de tòrax es recomanada anualment per detectar metàstasi pulmonars ⁽²²⁵⁾.

Pel que fa a la FCS, l'especificitat per detectar recurrències intraluminals és del 100% (IC 95% 97 – 100) en mans expertes i amb una sensibilitat del 57% (IC 95% 34 – 78) ⁽²⁴⁾ donada la limitació que suposa el fet que moltes recidives anastomòtiques quedin a nivell extraluminal. Tot i així, la FCS constitueix el millor mètode de diagnòstic quan es sospita una malaltia del colon, per damunt de l'enema opaca amb doble contrast, i amb un valor especial pel que fa al diagnòstic del CCR sobre tot en estadis precoços (sensibilitat del 97,3%) ⁽²²⁶⁾. En el moment actual no hi ha resposta sobre quins han de ser els intervals de la colonoscòpia, però el que sí sembla és cert, que no es necessita anualment ⁽⁵⁷⁾.

Un estudi de De Salvo ⁽²⁷⁾ evidencia les avantatges de la utilització de manera intensiva d'aquestes tècniques de seguiment (exploració física, analítica, ecografia i endoscòpia) en un grup de 239 malalts, efectuades de forma intensiva entre els 15 i els 36 mesos següents a la Intervenció.

Possiblement, una de les actituds més coherents ve donada per les recomanacions que la Societat Americana d'Oncologia Clínica ⁽⁵⁸⁾ va realitzar al 1999 sobre la utilització de les eines emprades en el seguiment del CCR operat, basades en l'evidència i que han demostrat la seva utilitat en la detecció de recidives del càncer de colon i de recte. Les dades es van actualitzar l'any 2000 ⁽⁵⁹⁾, encara que sense modificacions. A continuació en mostrem el resum (Taules LXXXVIII i LXXXIX)

Taula LXXXVIII. Directrius de la Societat Americana d'Oncologia Clínica pel seguiment i detecció de recidives del CCR operat radicalment ⁽⁵⁸⁻⁵⁹⁾

Tipus d'examen	Nivell d'evidència	Grau de recomanació	Actualització 2000
CEA	II	C	Sense canvis
Història Clínica i Exploració Física	V	Consens: c/3 mesos	Sense canvis
Bioquímica Hepàtica	IV	D	Sense canvis
Test d'Hemorràgia Oculta en femta	II	C	Sense canvis
TAC abdominal	II	A	Sense canvis
Radiografia de Tòrax	II	B	Sense canvis
Colonoscòpia	I	B	Sense canvis
Proctosigmoidoscòpia (Ca. de recte)	IV	C	Sense canvis
TAC pèlvic (Ca. de recte)	IV	D	Sense canvis

Taula LXXXIX. Descripció dels nivells d'evidència i grau de recomanació.
(Societat Americana d'Oncologia Clínica) ⁽⁵⁸⁻⁵⁹⁾

Nivell	Tipus d'evidència
I	Evidència obtinguda de meta-anàlisi, estudis controlats i randomitzacions amb número baix de falsos positius i falsos negatius.
II	Evidència obtinguda d'estudis experimentals ben dissenyats i randomitzacions amb número alt de falsos positius i negatius.
III	Evidència obtinguda d'estudis ben dissenyats "quasiexperimentals", estudis controlats no randomitzats, sèries de casos-control, estudis de cohorts.
IV	Evidència obtinguda d'estudis ben dissenyats, no experimentals, que aportin correlacions i comparacions amb nivells superiors.
V	Evidència de casos i exemples clínics.
Grau	Grau de recomanació
A	Evidència de tipus I o que aporta dades consistents avalades per múltiples estudis de tipus II, III, o IV.
B	Evidència de tipus II, III, o IV i amb dades generalment consistents.
C	Evidència de tipus II, III, o IV però amb dades generalment inconsistents.
D	Petita o no sistemàtica evidència empírica.

És de notar que aquestes recomanacions no consideren l'ecografia con una tècnica útil en el seguiment, ni tampoc la ecoendoscòpia pel que fa a la neoplàsia de recte.

Caldrà veure que succeeix amb les noves tecnologies basades amb l'emissió de positrons (tomografia per emissió de positrons), que probablement constituirà una tècnica d'ús necessària per la detecció de recidives.

Un altre estudi publicat al 2000 ⁽²²⁷⁾ pel College of American Pathologists (i quina lectura és molt recomanable) categoritza el valor dels factors fonamentalment anatomopatològics i immunohistoquímics que tenen un valor pronòstic en el CCR. A la Categoria I, els autors inclouen els factors definitivament acceptats de provat valor en el pronòstic mitjançant l'evidència científica: classificació TNM, tumor residual i elevació preoperatòria del CEA (emfasitzant la seva independència com a valor pronòstic d'aquest últim). A la Categoria II-A s'inclouen factors exhaustivament investigats, que tenen valor predictiu en el pronòstic i tractament a aplicar: grau de diferenciació histològic, marges de resecció. La Categoria II-B inclou el factors coneguts que sembla que son prometedors però que encara els hi falten dades suficients o recursos necessaris per ser inclosos a categories superiors: tipus histològic (intestinal o mucinós), resposta immunitària. A la Categoria III s'inclouen els factors no suficientment estudiats encara per poder determinar el seu valor pronòstic: contingut de DNA i marcadors moleculars. La Categoria IV hi ha els factors que han

estat ben estudiats, però que s'ha demostrat que no tenen influència ni valor en el pronòstic: dimensions i gruix del tumor.

6.6. SEGONES NEOPLÀSIES D'ORIGEN NO COLÒNIC

Malgrada l'opinió que la incidència de dobles neoplàsies primàries s'ha incrementat en els darrers anys, existeixen poques dades a la literatura sobre l'aparició de neoplàsies sincròniques en malalts portadors de CCR. Un treball publicat recentment ⁽²²⁸⁾ analitza retrospectivament una sèrie de 103 malalts intervinguts de CCR entre 1996 i 1998, trobant 5 casos (4,85%) de neoplàsia renal sincrònica, aconsellant que en l'estudi preoperatori dels malalts que presenten un CCR s'incloguin exploracions per descartar altres neoplàsies sincròniques. La majoria de les escasses referències descriuen segones neoplàsies metacrònicament en el temps, però pocs casos de sincròniques. Una publicació taiwanesa que revisa les neoplàsies aparegudes en altres òrgans en malalts afectes inicialment de CCR ⁽²²⁹⁾ descriu com els òrgans més freqüentment afectats el cèrvix, estómac, pròstata, pulmó, bufeta urinària i mama.

En el nostre estudi hem trobat dos neoplàsies renals, però amb aparició molt diferida en quant al temps del CCR. El que sí cal destacar es el fet que les segones neoplàsies en homes siguin majoritàriament de pròstata (7 casos, 2,1%) i a la bufeta de la orina (6 casos, 1,8%). En el sexe femení, la segona neoplàsia més freqüent és la de mama (6 casos, 1,8%). Per sexes (Homes 196: N. pròstata 3,6% i N. bufeta 3,0%) (Dones 138: N. mama 4,3%). Ambdós fets es correlacionen amb la incidència general d'aquest tipus de neoplàsies.

6.7. SUPERVIVÈNCIA

Com ha quedat demostrat al llarg d'aquest estudi, un dels aspectes bàsics en relació a la supervivència és determinar l'estadi en que es troba la malaltia en el moment del diagnòstic, de manera que la sobrevida posterior és més elevada quan més precoç és el diagnòstic (Figura 3) ^(20,26,33-34). D'aquí la importància dels programes de cribatge, que intenten diagnosticar la malaltia en període o fase assintomàtica.

Existeixen nombrosos estudis retrospectius que analitzen la clínica que presenta el malalt en el moment del diagnòstic, la qual pot ser molt variada i per tant, poc específica. Existeix un estudi ⁽²³⁰⁾ que analitza prospectivament 1.223 colonoscòpies consecutives i arriba a la conclusió que ni el dolor abdominal, ni el canvi de ritme deposicional, la diarrea o l'estrenyiment, estan associats a l'existència d'un possible CCR. Altres vegades, els símptomes són més orientatius, sobre tot la presència de dolor abdominal, canvis del ritme deposicional, i en concret, l'aparició de rectorràgia. En pacients vells i portadors de CCR, un 18% tenen dolor abdominal i un 38% deposicions amb sang ⁽²³¹⁻²³²⁾. En general, la rectorràgia és més freqüent a les neoplàsies situades al rectesigma, mentre que l'anèmia i les masses abdominals ho són en les del colon proximal.

No hi ha cap evidència que relacioni la simptomatologia amb l'aparició d'una neoplàsia determinada ni tampoc amb la supervivència, inclòs les que debuten amb oclusió o perforació, encara que s'associïn a un pitjor pronòstic. Al nostre estudi, l'anàlisi de la simptomatologia inicial tampoc permet establir cap relació amb alguns dels paràmetres estudiats, ni tant sols amb el CEA, tot i que se'l relaciona amb el volum de la "massa" tumoral. Tampoc hem trobat relació entre el primer símptoma i l'estadi de la malaltia ($P=0,256$). En contraposició, analitzant per regressió de Cox la possible existència d'algun símptoma inicial de debut de la malaltia que pugui estar relacionat amb la supervivència, resulta que el canvi de ritme deposicional (Taula LXXXVII) és el que s'associa a una supervivència més elevada ($P=0,039$) i, probablement, el debut amb els altres símptomes representen una malaltia més avançada, associant-se en conseqüència a una pitjor supervivència.

En aquest estudi hem observat una diferència molt notable pel que fa al tipus de seguiment efectuat i la supervivència final (Figura 17). Aquestes diferències no estan descrites a la literatura, encara que en els darrers estudis publicats i que hem anomenat repetidament, fan menció de les possibles avantatges dels seguiments efectuats de manera intensiva. Hem analitzat detingudament les causes que poden

haver influït en els nostres resultats: diferències en l'assignació de pacients, homogeneïtat dels grups en funció de la situació de la neoplàsia, estadiatge, paràmetres anatomopatològics, valors de CEA, tractament rebut, diferències segons la situació de la neoplàsia i diferències de seguiment en funció de l'estadi de la malaltia, sense que en cap cas s'hagin detectat situacions de possible biaix o estadísticament significatives. Creiem que la causa més probable de la diferència entre supervivències en funció del tipus de seguiment efectuat sigui a causa del número de malalts inclosos en cada grup i de la relació de neoplàsies de recte i de colon que hi ha en cadascun d'ells, ja que, en el grup de seguiment intensiu hi han 48 neoplàsies de recte i 128 de colon, mentre que a l'altre són 36 i 44 respectivament (Taula XLIV). Tot i així, els resultats avalen la importància que té el seguiment postoperatori dels malalts intervinguts de CCR amb pretensió radical.

Tanmateix, la diferència entre la supervivència segons la situació de la neoplàsia (recte o colon) mostra una clara avantatge per las ubicades al colon (Figura 14), amb independència de tipus de seguiment efectuat, i on sí es tornen a trobar diferències significatives es pel que fa al seguiment efectuat en funció de la situació de la neoplàsia, de manera que les neoplàsies de recte i de colon seguides intensivament ofereixen una major i significativa supervivència (Figures 15 i 16).

Els nostres resultats evidencien que les dones sotmeses a una resecció de CCR tenen una supervivència més elevada que els homes, amb una mitjana de 119 per 110 mesos respectivament (Figura 13). Pràcticament no hi han dades a la literatura al respecte, però recentment un estudi alemany ⁽²³³⁾ sobre 500 homes i 394 dones arriba a les mateixes conclusions, tant pel que fa a la supervivència ($P < 0,05$), com per l'interval lliure de malaltia ($P < 0,05$). Els autors suggereixen la realització d'estudis prospectius de tipus immunològic per tal de determinar si els esteroides sexuals o altres factors relacionats amb el gènere poden tenir alguna mena de relació amb el pronòstic de la malaltia una vegada efectuada la exèresi radical.

Un altre aspecte el constitueix és el relacionat amb la supervivència dels malalts operats de CCR als quals s'ha efectuat alguna polipectomia durant el període de seguiment. Segons els nostres resultats (Figura 12) existeix una major supervivència significativa ($P = 0,016$) en aquests malalts (131 per 111 mesos), encara que la diferència numèrica de malalts per grup és notable. En canvi, no hi han diferències pel que fa a la separació dels pacients en funció del tipus de seguiment efectuat. Els estudis disponibles a la literatura ⁽²³⁴⁻²³⁵⁾ arriben a conclusions similars, ja que semblen

demostrar una disminució de la mortalitat relacionada amb el càncer, però fallen en el moment de demostrar una reducció en el total de la mortalitat.

Aquestes dades, obtingudes en el nostre estudi i refrendades per les de la literatura, fa que es replantegin els intervals de seguiment d'aquest grup de malalts. Els resultats d'una recent publicació ⁽²³⁶⁾ que analitza un programa de seguiment empíric observa que els malalts són seguits durant un període mitjà de 45 mesos després de l'extirpació d'un adenoma, sense que en cap cas s'hagi observat una recidiva, suggerint que el seguiment hauria de ser cada tres anys, donat que períodes inferiors no tenen objecte. Els mateixos autors emfasitzen la baixa incidència de pòlips de gran tamany o de recidives polipoides en malalts sotmesos a seguiment de CCR i que prèviament no tenien cap pòlip (o un màxim d'un). Això els fa suggerir que aquests malalts també tenen un risc baix de desenvolupar noves tumoracions malignes al colon, aspecte també avalat per altres autors ⁽²³⁷⁻²³⁸⁾. Els programes empírics de seguiment sembla que demostren l'efectivitat de la colonoscòpia de forma intensiva durant els primers dos anys per a la detecció d'adenomes o carcionomes metacrònics després de la resecció quirúrgica inicial. Posteriorment, sembla que a partir d'un colon sense lesions la insistència en la FCS no té excessiva importància i que es poden allargar els intervals entre exploració i exploració, donat que no sembla tingui influència en la supervivència. Els pacients que hagin presentat múltiples adenomes o carcinomes sincrònics són el grup que s'hauria de seguir més intensament, però a intervals no inferiors als dos anys un cop hi hagués un colon net.

No existeix cap protocol de seguiment que sigui considerat òptim, a causa que la seva possible influència sobre la supervivència no està establerta. Per aquest motiu, a banda dels defensors acèrrims, existeixen autors que en són escèptics, tal com hem comentat en el capítol anterior. Pel que fa als programes de seguiment endoscòpic del colon operat, existeixen tres estudis amb resultats que no deixen de ser interessants. En el primer ⁽⁴¹⁾ es van diagnosticar 5 CCR metacrònics d'un total de 325 malalts, però només un d'ells estava assintomàtic. Els autors conclouen que solament 1 de cada 165 pacients es beneficien d'un seguiment endoscòpic intensiu i que la endoscòpia practicada anualment no modifica la supervivència final. El segon treball ⁽²³⁾ inclou 106 malalts seguits durant 5 anys. Un tumor metacrònic i 3 recidives a la línia de sutura van ser diagnosticades per l'endoscòpia de seguiment (dos de les quals es van poder operar). No es van trobar diferències significatives entre els pacients seguits intensivament i els que no. En l'altre publicació ⁽⁴⁶⁾ s'aleatoritzen 107 pacients mitjançant un seguiment intensiu que inclou una FCS cada 15 mesos, a banda d'altres

investigacions clíniques, analítiques i d'imatge. Només es va detectar un carcinoma metacrònic a recte, simptomàtic i en el grup control.

Malgrat tot, l'última revisió Cochrane ⁽²⁶⁾ en que avalua els diferents resultats dels estudis de distribució aleatoria publicats, suggereix que els esquemes de seguiment "intensius" comporten un increment de la supervivència als 5 anys (OR = 0,67; IC 95%, 0,53 – 0,84), que es relaciona amb la realització d'un major nombre d'exploracions (OR = 0,66; IC 95%, 0,46 – 0,95) i de tècniques d'imatge, sobre tot per explorar el fetge (OR = 0,66; IC 95%, 0,46 – 0,95). La qüestió final d'aquest estudi és que la gran quantitat d'articles revisats i la notable heterogeneïtat dels diversos programes de seguiment, no fan possible determinar quina és la millor combinació ni quina ha de ser la freqüència de les exploracions.

Davant de la diversitat d'opinions, darrerament s'estan efectuant estudis empírics, que es basen en els resultats dels estudis aleatoritzats i meta-anàlisi publicats amb l'objectiu de proposar, en base als resultats globals obtinguts, un protocol de seguiment que acompleixi tots els paràmetres de fiabilitat ⁽²³⁹⁾. Les conclusions inicials són decebedores: es necessitaria un estudi prospectiu amb un mínim de 13.000 casos per cada un dels dos grups de l'aleatorització per obtenir uns resultats que demostrassin una avantatge de supervivència del 2% sobre el grup de seguiment intensiu.

En el moment d'establir un programa de seguiment, una opció que podria tenir-se en compte és la possibilitat de dissenyar programes individualitzats i adaptats als factors de risc que presenti cadascun dels malalts (estadi de Dukes, valors de CEA, dades anatomopatològiques del tumor: tipus de tumor, fixació o invasió de teixits adjacents) la qual cosa podria contribuir a disminuir els costos per una banda i, per l'altra, possiblement millorar la detecció de recidives.

L'optimització del seguiment d'aquests malalts no està establerta, tal com queda palès després de l'anàlisi que hem efectuat. Nosaltres hem assajat un programa de seguiment avalat per l'evidència de les publicacions més rellevants; els resultats obtinguts ens semblen esperançadors. Una publicació apareguda aquest mateix any ⁽²³⁶⁾, analitza de forma empírica els resultats dels malalts operats radicalment de CCR entre 1990 i 1996 en un hospital anglès, amb una metodologia molt similar a l'empleada en el nostre treball, amb la intenció de poder donar finalment una sèrie de directrius i consells que haurien d'acomplir els programes de seguiment en funció de

l'anàlisi de les dades observades. Això ens fa pensar que aquest pot ser un camí per l'establiment de protocols de seguiment consensuats per la literatura.

La nostra hipòtesi de treball, basada en la suposició de que el seguiment intensiu del CCR operat amb pretensió curativa pot contribuir a millorar la supervivència, i en funció dels resultats obtinguts, creiem que ha acomplert els seus objectius, malgrat les opinions controvertides expressades en la literatura, però que en conjunt avalen l'establiment de programes de seguiment intensius.

De moment i, avui per avui, el que realment ens marca el pronòstic del CCR és l'estadi clínic en que es diagnostica la malaltia i l'estadiatge histològic del tumor. Per tant, els nostres esforços i els dels sistemes públics de salut s'han d'encaminar a establir programes que permetin diagnosticar el més precoçment possible la malaltia. Posteriorment, l'establiment d'acurats programes de seguiment han de ser els encarregats de diagnosticar de la mateixa manera les recidives, amb la finalitat que puguin ser tributàries d'un tractament radical. L'augment de la càrrega assistencial i els elevats costos que comporten, que hem d'assumir tant els professionals de la salut com l'administració, quedaran àmpliament compensats amb les morts evitades i els anys de vida guanyats.

7

CONCLUSIONS

Primera:

A la demarcació de Tarragona, la supervivència per CCR va ser menor que en altres indrets, encara que s'observa una millora progressiva. Durant els quinquennis 1985-89 i 1990-94, la supervivència en el sexe masculí va passar del 40,6% al 47,6%, mentre que al femení va millorar del 43,9% al 49,0.

Segona:

En la sèrie estudiada, la situació anatòmica de la neoplàsia més freqüent va ser al sigma amb un 37,7% i al recte amb un 34,1%.

Tercera:

El símptoma de debut de la malaltia que es relaciona amb un millor resultat pel que fa a la supervivència és el canvi de ritme deposicional.

Quarta:

El CEA va tenir valor estadístic en relació a la supervivència, de tal manera que la normalitat del valor del CEA pre- i/o postquirúrgic es va relacionar amb una millor supervivència, i aquest fet va ser més important al sexe femení.

Cinquena:

Un 76,9% dels malalts van ser operats dins de les 4 setmanes següents al diagnòstic.

Sisena:

En la sèrie analitzada hi ha un elevat índex de pacients (82,3%) intervinguts amb pretensió radical.

Setena:

L'estadi més freqüent va ser el B2 (30,8%) seguit del C2 (25,5%), el que implica que els malalts es diagnostiquen en estadis menys avançats.

Vuitena:

La fibrocolonoscòpia ha estat una eina bàsica en el seguiment. El seguiment endoscòpic intensiu va permetre detectar recidives que es van poder beneficiar d'una resecció amb pretensió curativa en un 61,9%, mentre que dels no seguits intensivament només ho van ser un 25% ($P < 0,05$).

Novena:

És molt probable que el tractament adjuvant hagi estat altament eficaç tant pel que fa a evitar l'aparició de recidives com en relació a la supervivència i als intervals lliures de malaltia.

Desena:

L'aparició d'una recidiva locorregional va constituir el factor pronòstic més important relacionat amb una menor supervivència.

Onzena:

El seguiment intensiu es relaciona significativament amb una millor supervivència.

8 **BIBLIOGRAFIA**

1. Pisani P, Bray F, Parkin M. Estimates of the world-wide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *Int J Cancer* 2002; 97:72-81.
2. Capocaccia R, Colonna M, Corazziari I, De Angelis R, Francisci S, Micheli A et al. Measuring cancer prevalence in Europe: The EUROPREVAL Project. *Ann Oncol* 2002; 13:831-838).
3. Pisani P, Parkin DM, Bray F., Ferlay J. Estimates for the worldwide mortality from twenty-five major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 83:870-873
4. Muir C, Waterhouse J, Mack T, Powell J, Whelan S, eds.: *Cancer incidence in five continents. Vol. V.* Lyon, International Agency for Research on Cancer. (IARC Scientific Publications), 1987.
5. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB (eds). *Cancer Incidence In Five Continents. Vol VIII.* (IARC Scientific Publications N° 155). Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2002, p. 555-562)
6. Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA. Cancer statistics. *CA Can J Clin* 1997; 47:5-28 [Published erratum in *CA Cancer J Clin* 1997;47:68].
7. Levin B.: Nutrition and colorectal cancer. *Cancer* 1992; 70:1723-1726.
8. Steele GD, Wichester DP, Menck HR, Murphy GP. Clinical highlights from the National Cancer Database: 1993. *CA Cancer J Clin* 1993; 43:7-26.
9. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of twenty-five major cancers in 1990. *Int J Cancer* 1999; 80:827-841.
10. Meagher JP, Stewart M. Colonoscopy in patients with a family history of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1992; 35:315-325.
11. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J (eds). *Cancer Incidence In Five Continents. Vol VII.* (IARC Scientific Publications N° 143). Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1997, p. 826-829).
12. Sankaranarayanan R, Black RJ, Parkin DM. Cancer survival in developing countries. *IARC Scientific Publication n° 145.* Lyon: IARC, 1998.
13. Schothenfeld D, Winawer SJ. Cancers of the large intestine. En: Schothenfeld D, Fraumeni JF, eds. *Cancer epidemiology and prevention.* New York: Oxford University Press, 1996;813-840.
14. Borràs J, Galceràn J, Bosch FX. Registry of Tarragona, Catalonia, Spain. En: Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J (eds.). *Cancer Incidence in Five Continents. Vol VII.* IARC Scientific Publications N° 143. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1997.
15. Borràs J, Borràs JM, Galceràn J, Sánchez V, Moreno V, González JR. Trends in smoking-related cancer incidence in Tarragona (Spain), 1980-1996. *Cancer Causes Control* 2001; 12:903-908.
16. Viladiu P, Izquierdo A, Marcos R. *Epidemiologia del càncer a Girona: Unitat de Registre del Càncer de Girona.* Institut d'Assistència Sanitària, 2000.

17. Borràs JM, Borràs J, Bosch FX, Fernández E, Galceran J, Gispert R, González JR, Izquierdo A, Marcos R, Moreno V, Peris M, Puig X, Sánchez V, Viladiu P. Càncer Catalunya 2001. L'Hospitalet: Institut Català d'Oncologia, Departament de Sanitat i Seguretat Social, 2001.
18. Borràs JM, Borràs J, Viladiu P, Bosch FX. Epidemiologia y prevención del cáncer en Catalunya, 1975-1992. 1ª ed. Barcelona, Institut Català d'Oncologia (ICO), 1997, 71-78.
19. Rosen M, Chan L, Beart RW Jr, Vukasin P, Anthone F. Follow-up of colorectal cancer. A meta-analysis. *Dis Colon Rectum* 1998; 41:1116-1126.
20. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993; 328:1365-1371.
21. Ovaska JT, Jarvinen HJ, Mecklin JP. The value of a follow-up programme after radical surgery for colorectal carcinoma. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24:416-422.
22. Adloff M, Arnaud P, Ollier JC, Schloegel M. Can the prognosis of patients treated surgically in cancer of the rectum or colon be improved by follow-up?. Prospective study of 909 patients. *Chirurgie* 1989; 115:228-236.
23. Makela JT, Laitinen SO, Kairaluoma MI. Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a prospective randomized trial. *Arch Surg* 1995; 130:1062-1067.
24. Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C, Jorgensen OD. The pattern of recurrent colorectal cancer in a prospective randomised study and the characteristics of diagnostic tests. *Int J Colorectal Dis* 1997; 12:329-334.
25. Bohm B, Schwenk W, Hucke HP, Stock W. Does methodic long-term follow-up affect survival after curative resection of colorectal carcinoma? *Dis Colon Rectum* 1993; 36(3):280-286.
26. Jeffery GM, Hickey BE, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer (Cochrane Review). A: The Cochrane Library, Issue 4, 2002. Oxford: Update Software.
27. De Salvo K, Razetta F, Arezzo A, Tassone U, Bogliolo G, Bruzzone D, Mattioli F. Surveillance after colorectal cancer surgery. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23:522-525.
28. Törnqvist A, Ekelund L, Leandoer L. The value of intensive follow-up after curative resection for colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1982; 69:725-728.
29. Minton JP, Hoehn JL, Gerber DM. Results of a 400-patient carcinoembryonic antigen second-look colorectal cancer study. *Cancer* 1985; 55: 1284-1290.
30. Ovaska J, Jarvinen H, Kujari H, Perttala I, Mecklin JP. Follow-up of patients operated on for colorectal carcinoma. *A J Surg* 1990; 159:593-596.
31. Camunas J, Enriquez JM, Devesa JM, Morales V, Millan I. Value of follow-up in the management of recurrent colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol* 1991; 17:530-535.

32. Safi F, Beyer HG. The value of follow-up after curative surgery of colorectal carcinoma. *Cancer Detect Prev* 1993; 17:417-424.
33. Levin B. Screening sigmoidoscopy for colorectal cancer (editorial). *N Engl J Med* 1992; 326:700-702.
34. Shapiro S. Goals of screening. *Cancer* 1992; 70:1252-1258.
35. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer Statistics 1993. *CA Cancer J Clin* 1993; 43:7-26.
36. Midgley R, Kerr D. Colorectal cancer. *Lancet* 1999; 353:391-399.
37. Brady PG, Straker RJ, Goldschmid S. Surveillance colonoscopy after resection for colon carcinoma. *South Med J* 1990; 83:765-768.
38. Granqvist S, Karlsson T. Postoperative follow-up of patients with colorectal carcinoma by colonoscopy. *Eur J Surg* 1992; 158:307-312.
39. Barlow AP, Thompson MH. Colonoscopic follow-up after resection for colorectal cancer: a selective policy. *Br J Surg* 1993; 80:781-784.
40. Lautenbach E, Forde KA, Neugut AI. Benefits of colonoscopic surveillance after curative resection of colorectal cancer. *Ann Surg* 1994; 220:206-211.
41. Schoemaker D, Black R, Giles L, Tooli J. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 1998; 114: 7-14.
42. Smith TJ, Bear HD. Standard follow-up of colorectal cancer patients: finally, we can make practice guidelines based on evidence. *Gastroenterology* 1998; 114:211-213.
43. Bochud M, Burnand F, Froehlich F, Dubois RW, Vader JP, Gonvers JJ. Appropriateness of colonoscopy: surveillance after curative resection of colorectal cancer. *Endoscopy* 1999; 31:664-672.
44. Kraemer M, Wiratkapun S, Seow-Choen F, Ho YH, Eu KW, Nyam D. Stratifying risk factors for follow-up. A comparison of recurrent and nonrecurrent colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2001; 44:815-821.
45. Reneham AG, Egger M, Saunders MP, O'Dwyer ST. Impact on survival intensive follow-up after curative resection for colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002; 324: 813-820.
46. Ohlsson B, Breland U, Ekberg H, Graffner H, Tranberg KG. Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma. Randomized comparison with no follow-up. *Dis Colon Rectum* 1995; 38:619-626.
47. Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C, Jorgensen OD. A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 1997; 666-669.

48. Pietra N, Sarli L, Costi R, Ouchemi C, Grattarola M, Peracchia A. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer; a prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998; 41(9):1127-1133.
49. Eu KW, Seow-Choen F, Ho JM, Ho YH, Leong AF. Local recurrence following rectal resection for cancer. *JR Coll Surg Edind* 1998; 43:393-396.
50. Verdecchia A, Micheli A, Colonna M, Moreno V, Izarzugaza MI, Paci E. A comparative analysis of cancer prevalence in cancer registry areas of France, Italy and Spain. *Ann Oncol* 2002; 13:1128-1139.
51. Micheli A, Mugno E, Krogh V, Quinn MJ, Coleman M, Hakulinen T et al. Cancer prevalence in European registry areas..*Ann Oncol* 2002; 13:840-865.
52. Sant M, Gatta G. The EURO CARE Database. En: Berrino F, Sant M, Verdecchia A, Capocaccia R, Estève J, Hakulinen T, eds.: *Survival of Cancer patients in European countries. The EURO CARE study.* IARC Scientific Publications. N° 132. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 1995.
53. Capocaccia R, Gatta G, Chessa E, Valente F. The EURO CARE Working Group. The EURO CARE-2 study. In: Berrino F, Capocaccia R, Estève J et al (eds): *Survival of Cancer Patients in Europe. The EURO CARE-2 Study.* IARC Scientific Publications N° 151. Lyon. France: International Agency for Research on Cancer 1999; 1-40.
54. Berrino F, Gatta G, Chessa E, Valente F, Capocaccia R and the EURO CARE Working Group. Introduction: The EURO CARE II Study. *Eur J Cancer* 1998; 34: 2130-2153.
55. Berrino F, Gatta G, Sant M, Capocaccia R. The EURO CARE Study of survival of cancer patients in Europe: aims, current status, strengths and weaknesses. *Eur J Cancer* 2001; 37:673-677.
56. Eckardt VF, Stamm H, Kanzler G, Bernhard G. Improved survival after colorectal cancer in patients complying with a postoperative endoscopic surveillance program. *Endoscopy* 1994; 26:523-527.
57. Smith TJ, Bear HD. Editorial: Standard follow-up of colorectal cancer patients: finally, we can make practice guidelines based on evidence. *Gastroenterology* 1998; 114:211-213.
58. Desch CE, Benson III AB, Smith TJ, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL et al. Recommended colorectal cancer surveillance guidelines by the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 1999; 17:1312-1321.
59. Benson III AB, Desch CE, Flynn PJ, Krause C, Loprinzi CL, Minsky BD et al. 2000 Update of American Society of Clinical Oncology. Colorectal cancer surveillance guidelines. *J Clin Oncol* 2000; 18:3586-3588.
60. Dukes CE. The relation of histology to spread in intestinal cancer. *Br J Cancer* 1950; 4:59.
61. Astler VB, Coller FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg* 1954; 846-851.

62. Spiessel B, Beahrs OH, Harmanek P, Hutter RVP, Scheibe O, Sobin LH, Wagner G. En: Atlas TNM. Guia ilustrada de la clasificaci3n TNM/pTNM de los tumores malignos. Tercera edici3n, 2^a revisi3n 1992. Ed.: Springler-Verlag Ib3rica. Barcelona. Pp. 87-96.
63. Est3ve J, Benhamou E, Raymond L. Statistical methods in cancer research. Vol. IV. Descriptive epidemiology. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1994. Scientific publication n^o 128.
64. Kaplan E, Meier P. Non parametric estimation for incomplete observation. J Am Stat Assoc 1958; 53:457-481.
65. Cox DR. Regression models and life tables. J R Stat Soc 1972; 34:187-220.
66. Verdecchia A, De Angelis R, Capocaccia R, Sant M, Gatta G, Berrino F. The cure for colon cancer: results from the Eurocare study. Int J Cancer 1998; 77:322-329.
67. Borr3s JM, Borr3s J, Viladiu P, Bosch FX. Epidemiologia y prevenci3n del c3ncer en Catalu^{na} 1975-1992. Institut Catal3 d'Oncologia. P3gs 73-78 i 413-417.
68. Filali K, H3delin G, Schaffer P et al. Multiple primary cancers and estimation of the incidence rates and trends. Eur J cancer 1996; 32 A: 683-690.
69. Borr3s JM, Borr3s J, Viladiu P, Bosch FX. Epidemiologia y prevenci3n del c3ncer en Catalu^{na} 1975-1992. Institut Catal3 d'Oncologia. P3gs 73-78, p3gs 149-150.
70. Sant M, Capocaccia R, Verdecchia A, Gatta G, Micheli A, Mariotto A et al. Comparisons of colon-cancer survival among European countries: The Eurocare study. Int J Cancer 1995; 63:43-48.
71. Devesa SS, Blot WJ, Stone BJ. Recent cancer trends in the United States. J Natl Cancer Inst 1995;87:175-182.
72. Mi^{na}arro R, Black RJ, Martinez C, Navarro C, Garau I, Igarzugaza I et al. Cancer Incidence and Mortality in Spain. Pattern and Trends. IARC Scientific Publications: N^o 36. Lyon: International Agency for Research on cancer (IARC); 2000. p 24-27.
73. Borr3s JM, Borr3s J, Viladiu P, Bosch FX. Epidemiologia y prevenci3n del c3ncer en Catalu^{na} 1975-1992. Institut Catal3 d'Oncologia. P3gs 73-78.
74. Boland CR, Kolars JC. Fiber and colon cancer: the weight of the evidence. Gastroenterology 1992; 103:1964-1967.
75. Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T et al. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. Lancet 2003; 361:1496-1501.
76. MacQuart-Moulin G, Riboli E, Cornee J, Charnay B, Berthezene P. Day N. Case-control study on colorectal cancer and diet in Marseilles. Int J Cancer 1986; 38:183-191.
77. Slattery M, Sorenson A, Mahoney A, French T, Kritchevsky D, Street J. Diet and colon cancer: assessment of risk fiber type and food source. JNCI 1988; 80:1474-1480.

78. Wargovich MJ.: Fish oil and colon cancer (Editorial). *Gastroenterology* 1992; 103:1096-1098.
79. Anti M, Marra G, Armelao F, Bartoli GM, Ficarelli R, Percesepe A et al. Effect of omega-3 fatty acids on rectal mucosal cell proliferation in subjects at risk for colon cancer. *Gastroenterology* 1992; 103:883-891.
80. Karnes WE. Epidemiology and etiology of sporadic colorectal adenocarcinoma. *Cur Opin Gastroenterol* 1994; 10:19-26.
81. Kolonel LN.: Fat and colon cancer: How firm is the epidemiologic evidence? *Am J Clin Nutr* 1987; 45:336-341.
82. Kreger BE, Anderson KM, Schatzkin A, Splansky GL. Serum cholesterol level, body mass index and the risk colon cancer. The Framingham study. *Cancer* 1992; 70:1038-1043.
83. La Vecchia C, Braga C, Franceschi S, Del Maso L, Negri E. Population-attributable risk for colon cancer in Italy. *Nutr Cancer* 1999; 33:196-200.
84. Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 2001; 91:421-430.
85. Burstein MJ. Dietary factors related to colorectal neoplasms. *Surg Clin N Am* 1993; 73:13-29.
86. Bonithon-Kopp C, Kronborg O, Giacosa A., Rath U, Faivre J. Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomised intervention trial. European Cancer Prevention Organisation Study Group. *Lancet* 2000; 356:1300-1306.
87. Logan RFA, Little J, Hawtin P et al.: Aspirin and non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) use and risk of colorectal adenomas: A case-control study of subjects participating in the Nottingham faecal occult blood (FOB) screening trial. *Gastroenterology* 1993; 104:A422.
88. Sandler RS, Halabi S, Baron JA, Budinger S, Paskett E, Keresztes R. A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas in patients with previous colorectal cancer. *N Engl J Med* 2003; 348:883-890.
89. Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Haile RW, Ahnen D, Bresalier R. A randomized trial to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003; 348:891-899.
90. Gwyn K, Snicropo FA. Chemoprevention of colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:13-21.
91. Esaki M, Matsumoto T, Mizuno M, Kobori Y, Yoshimura R, Yao T Iida M. Effect of sulindac treatment for attenuated familial adenomatous polyposis with a new germline APC mutation at codon 161: report of a case. *Dis Colon Rectum* 2002; 45:1397-1402.
92. Yank K, Fan K, Kurihara N, Shinozaki H, Rigas B, Augenlicht L. Regional response leading to tumorigenesis after sulindac in small and large intestine of mice with APC mutations. *Carcinogenesis* 2003; 24:605-611.

93. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RKS, Wallace MH, Hawk E, Gordon GB et al. The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 2000; 342:1946-1952.
94. Neoptolemos JP, Husband D, Imray C, Rowley S, Lawson N. Arachidonic acid and docosahexaenoic acid are increased in human colorectal cancer. *Gut* 1991; 32:278-281.
95. Siegers CP, von Hertzberg-Lottin E, Otten M, Schneider B. Anthranoid laxative abuse: a risk for cancer. *Gut* 1993; 34:1099-1101.
96. Slattery ML, Curtin K, Anderson K, Ma KN, Ballard L, Edwards S et al. Associations between cigarette smoking, lifestyle factors, and microsatellite instability in colon tumors. *JNCI* 2000; 92:1831-1836.
97. Slattery ML, Anderson K, Curtin K, Ma KN, Schaffer D, Samowitz W. Dietary intake and microsatellite instability in colon tumors. *Int J Cancer* 2001; 93:601-607.
98. Giovannucci E. Meta-analysis of coffee consumption and risk of colorectal cancer. *Am J Epidemiol* 1998; 147:1043-1042.
99. Terry P, Bergkvist L, Holmberg L, Wolk A. Coffee consumption and risk of colorectal cancer in a population based prospective cohort of Swedish women. *Gut* 2001; 49:87-90.
100. Gerhardsson de Verdier M, Plato N, Steineck G. Occupational exposures and cancer on the colon and rectum. *Am J Indust med* 1992; 22:291-303).
101. Markovitz S, Moarabia A, Garibaldi K. Effect of occupational and recreational activity on the risk of colorectal cancer among males: a case-control study. *Int J Epidemiol* 1992; 21:1057-1062.
102. Slattery ML, Edwards SL, Ma KN, Friedman GD, Potter JD. Physical activity and colon cancer: a public health perspective. *Ann Epidemiol* 1997; 7:137-145.
103. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD et al. Colorectal cancer screening – Clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112:1060-1063)
104. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The national polyp study workgroup. *N Engl J Med* 1993; 329:1977-1981).
105. Nathanson SD, Schultz L, Tilley B, Kambouris A. Carcinomas of the colon and rectum: a comparison of staging classifications. *Am Surg* 1986; 52:428-433.
106. Lagautriere F, Valvano L, Chazzi M, Benchimol D, Bernard JL, Bourgeon A et al. Prognostic factors in colorectal adenocarcinoma. *Ann Ital Chir* 1998; 69:491-496.
107. Minardi AJ, Sitting KM, Zibari GB, McDonald JC. Colorectal cancer in the young patient. *Am Surg* 1998; 64:849-853.
108. Linares Santiago E, Sánchez Calzado JA, Capitán Morales L, Gómez Parra M, González Mariscal MJ, Mendoza Olivares FJ et al. Relación entre el grado de

diferenciación celular del cáncer colorrectal y su distribución tográfica. *Rev Esp Enf Dig* 2002; 94:78-82.

109. Symonds DA, Vickery AL. Mucinous carcinoma of the colon and rectum. *Cancer* 1976; 37:1891-1900.
110. Umpleby HC, Ranson DL, Williamson RCN. Peculiarities of mucinous colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1985; 72:715-718.
111. Levin B. Risk of cancer in ulcerative colitis. *Gastrointest Endoscop* 1999; 49:S60-S62.
112. Lynch HT, Smyrk TC, Watson P, Lanspa SJ, Lynch JF, Lynch PM et al. Genetics, natural history, tumor spectrum and pathology of hereditary nonpolyposis colorectal cancer: an updated review. *Gastroenterology* 1993; 104:1535-1549.
113. Griffin PM, Liff JM, Greenberg RS, Clark WS. Adenocarcinomas of the colon and rectum in persons under 40 years old. A population-based study. *Gastroenterology* 1991; 100:1033-1040.
114. Adell R, Marcote E, Segarra MA, Pellicer V, Gamón R, Bayón AM et al. ¿Es el adenocarcinoma colorrectal mucinoso una entidad diferente? *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25:534-540.
115. Connelly JH, Robey-Cafferty SS, Cleary KR. Mucinous carcinomas of the colon and rectum. An analysis of 62 stage B and C lesions. *Arch Pathol Lab Med* 1991; 115:1022-1025.
116. Consorti F, Lorenzotti A, Midiri G, Di Paola M. Prognostic significance of mucinous carcinoma of colon and rectum: a prospective case-control study. *J Surg Oncol* 2000; 73:70-74.
117. Kanemitsu Y, Kato T, Hirai T, Yasui K, Morimoto T, Shimizu Y. Survival after curative resection for mucinous adenocarcinoma of the colorectum. *Dis Colon Rectum* 2003; 46:160-167.
118. Halvorsen TB, Seim E. Influence of mucinous components on survival in colorectal adenocarcinomas: a multivariate analysis. *J Clin Pathol* 1988; 41:1068-1072.
119. Swanson RS, Compton CC, Steward AK, Bland KI. The prognosis of T3N0 colon cancer is dependent on the number of lymph nodes examined. *Ann Surg Oncol* 2003; 10:65-71.
120. Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 1965; 121:439-462.
121. Hammarström S. The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *Cancer Biology* 1999; 9:67-81.
122. Tatarinov YS, Masyukevich VN. Immunological identification of a new beta 1-globulin in the blood of pregnant women. *Bull Exp Biol Med* 1970; 69:66-68.

123. Gordon PH. Malignant neoplasm of the colon. In: Gordon PH, Nivatvong S, eds. Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus. St. Louis: Quality Medical Publishing. 1992:501-577.
124. Matsuoka Y, Matsuo Y, Okamoto N, Kuroki Mo, Kuroki Ma, Ikehara Y. Highly effective extraction of carcinoembryonic antigen with phosphatidylinositol-specific phospholipase C. *Tumor Biol* 1991; 12:91-98.
125. Kinugasa T, Kuroki M, Yamanaka T, Matsuo Y, Oikawa S, Nazakato H, Matsuoka Y. Non-proteolytic release of carcinoembryonic antigen from normal colonic epithelial cells cultured in collagen gel. *Int J Cancer* 1994; 58:102-107.
126. Huitric E, Laumonier R, Burtin P, Von Kleist S, Chavanel G. An optical and ultrastructural study of the localization of carcinoembryonic antigen (CEA) in normal and cancerous human rectocolonic mucosa. *Lab Invest* 1976; 97-107.
127. Fritsche R, Mach JP. Isolation and characterization of carcinoembryonic antigen (CEA) extracted from normal human colon mucosa. *Immunochemistry* 1977; 14:119-128.
128. Ahnen DJ, Nakane PK, Brown WR. Ultrastructural localization of carcinoembryonic antigen in normal intestine and colon cancer: abnormal distribution of CEA on the surfaces of colon cancer cells. *Cancer* 1982; 49:2077-2090.
129. Loewenstein MS, Zamcheck N. Carcinoembryonic antigen (CEA) levels in benign gastrointestinal disease states. *Cancer* 1978; 42:1412-1418.
130. Milburn J. Tumor markers: prognostic and therapeutic implications. In: Wanebo HJ, ed. *Colorectal Cancer*. St Louis; Mosby-Year Book, 1993:106-129.
131. Fletcher RH. Carcinoembryonic antigen. *Ann Intern Med* 1986; 104:66-73.
132. Fischbach W, Mossner J. Do size, histology, or cytology of colorectal adenomas and their removal influence serum CEA?. *Dis Colon Rectum* 1987; 30:595-599.
133. Wiratkapun S, Kraemer M, Seow-Choen F, Ho Y-H, Eu KW. High preoperative serum carcinoembryonic antigen predicts metastatic recurrence in potentially curative colonic cancer: results a five-year study. *Dis Colon Rectum* 2001; 44:231-235.
134. Skibber JM, Minsky BD, Hoff PM. Cancer of the colon. In: De Vita VT jr, Hellman S, Rosenberg SA eds. *Cancer. Principles & Practice of Oncology* (6th edition). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2001:1236.
135. Albanopoulos K, Armakolas A, Konstadoulakis MM, Leandros E, Tsiobanou E, Katsaragal S, Alexiou D, Androulakis G. Prognostic significance of circulating antibodies against carcinoembryonic antigen (anti-CEA) in patients with colon cancer. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:1056-1061.
136. Zheng CH, Zhan WH, Zhao JZ, Zheng D, Wang DP, He YL, Zheng ZQ. The prognostic value of preoperative serum levels of CEA, CA 19-9 and CA72-4 in patients with colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2001; 7:431-434.

137. Watine J, Miedouge M, Friedberg B. Carcinoembryonic antigen as an independent prognostic factor of recurrence and survival in patients resected for colorectal liver metastases: a systematic review. *Dis Colon Rectum* 2001; 44:1791-1799.
138. Chapman MA, Buckley D, Henson DB, Armitage NC. Preoperative carcinoembryonic antigen is related to tumor stage and long-term survival in colorectal cancer. *Br J Cancer* 1998; 78:1346-1349.
139. Allende T, Garcia Muñiz JL, Vizoso F, Del Casar JM, Raigoso P, Llana B et al. Preoperative serum levels of the carcinoembryonic antigen (CEA) and prognosis in colorectal cancer. *Rev Esp Med Nucl* 2001; 20:358-364.
140. Nakagoe T, Sawai T, Ayabe H, Nakazaki T, Ishikawa H, Hatano K et al. Prognostic value of carcinoembryonic antigen (CEA) in tumor tissue of patients with colorectal cancer. *Anticancer Res* 2001; 21:3031-3036.
141. Forslund A, Engaras B, Lonroth C, Lundholm K. Prediction of postoperative survival by preoperative serum concentrations of anti p53 compared to CEA, CA 50, CA 242 and conventional blood tests in patients with colorectal carcinoma. *Int J Oncol* 2002; 20:1013-1018.
142. Harrison LE, Guillem JG, Paty P, Cohen AM. Preoperative carcinoembryonic antigen predicts outcomes in node-negative colon cancer patients: a multivariate analysis of 572 patients. *J Am Coll Surg* 1997; 185:55-59.
143. Martin EW jr, Cooperman M, Carey LC et al. Sixty second-look procedures indicated primarily by rise in serial carcinoembryonic antigen. *J Surg Res* 1980; 28:389-394.
144. Steele G jr, Zamcheck N, Wilson R, Mayer R, Lokich J, Rau P, Maltz J. Results of CEA-initiated second-look surgery of recurrent colorectal cancer. *Am J Surg* 1980; 139:544-548.
145. Deveney KE, Way LW. Follow-up of patients with colorectal cancer. *Am J Surg* 1984; 148:717-722.
146. Slenz K, Sanagore A, Hibbert J, Mazier WP, Talbot TM. Can preoperative and postoperative CEA predict survival after colon cancer resection ?. *Am Surg* 1994; 60:528-532.
147. Holubec L Jr, Topolcan O, Pikner R, Pecen L, Vaclavickova J, Wirthova M et al. The significance of CEA, CA 19-9 and CA 72-4 in the detection of colorectal carcinoma recurrence. *Anticancer Res* 2000; 20:5237-5244.
148. Wolkmar N, Fisher B, Wieand HS, et al. The significance of preoperative carcinoembryonic antigen levels in colorectal cancer. *Ann Surg* 1984; 199:375-382.
149. Onetto M, Paganuzzi M, Secco GB. Preoperative carcinoembryonic antigen and prognosis in patients with colorectal cancer. *Biomed Pharmacother* 1985; 39:392-395.
150. Wiggers T, Arends J, Volovics A. Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resections. *Dis Colon Rectum* 1988; 31:33-41.

151. Novell F, Trias M, Molina R, Filella X. Detection of occult liver metastases in colorectal cancer by measurement of biliary carcinoembryonic antigen. *Anticancer Res* 1997; 17:2743-2746.
152. Dorrance HR, McGregor JR, McAllister EJ, O'Dwyer PJ. Bile carcinoembryonic antigen levels and occult hepatic metastases from colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:1292-1296.
153. Soriano A, Castells A, Lacy AM, Ayuso C, Ayuso JR, Conill C et al. Evaluación de la eficacia y eficiencia de una unidad multidisciplinaria para la atención de pacientes con cáncer colorrectal. *Gastroenterol Hepatol* 2002; 25:579-584.
154. Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH. The mesorectum in rectal cancer surgery – the clue to pelvic recurrence. *Br J Surg* 1982; 69:613-616.
155. De Graaf EJR, Doornebosch PG, Stassen LPS, Debets JMH, Tetteroo GWM, Hop WCJ. Transanal endoscopic microsurgery for rectal cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38:904-910.
156. Enker WE, Merchant N, Cohen AM et al. Safety and efficacy of low anterior resection for rectal cancer: 681 consecutive cases from a specialty service. *Ann Surg* 1999; 230:544-552.
157. Havenga K, Enker WE, McDermott K, Cohen AM, Minsky BD, Guillem J. Male and female sexual and urinary function after total mesorectal excision with autonomic nerve preservation for carcinoma of the rectum. *J Am Coll Surg* 1996; 182:495-502.
158. Nesbakken A, Nygaard K, Bull-Njaa T, Carlsen E, Eri LM. Bladder and sexual dysfunction after mesorectal excision for rectal cancer. *Br J Surg* 2000; 87:206-210.
159. Read DR, Sokil S, Ruiz-Salas G. Transanal local excision of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis* 1995; 10:73-76).
160. Chakravarti A, Compton CC, Shellito PC, Wood WC, Landry J, Machuta SR et al. Long-term follow-up of patients with rectal cancer by local excision with and without adjuvant irradiation. *Ann Surg* 1999; 230:49-54.
161. Jacobs M, Verdeja JC, Goldstein HS. Minimally invasive colon resection (laparoscopic colectomy). *Surg Laparosc Endosc* 1991; 1:144-150.
162. Alexander RJ, Jacques BC, Mitchell KG. Laparoscopically assisted colectomy and wound recurrence. *Lancet* 1993; 341:249-250.
163. Fusco MA, Paluzzi MW. Abdominal wall recurrence after laparoscopic-assisted colectomy for adenocarcinoma of the colon. Report of a case. *Dis Colon Rectum* 1993; 36:858-861.
164. Falk PM, Beart RW jr, Wexner SD, Thorson AG, Jagelman DG, Lavery IC et al. Laparoscopic colectomy: a critical appraisal. *Dis Colon Rectum* 1993; 36:28-34.
165. Stoker ME. Laparoscopic colon surgery for cancer: controversy, caution and common sense. *Int Surg* 1994; 79:240-241.

166. Gerritsen A. Laparoscopic surgery for colorectal carcinoma: an overnight victory?. *Eur J Cancer* 2002; 38:899-203.
167. Wexner SD, Cohen SM, Ulrich A, Reissman P. Laparoscopic colorectal surgery – Are we being honest with our patients?. *Dis Colon Rectum* 1995; 38:723-727.
168. Wexner SD, Cohen SM. Port site metastases after laparoscopic colorectal surgery for cure of malignancy. *Br J Surg* 1995; 82:295-298.
169. Franklin ME Jr, Rosenthal D, Abrego-Medina D, Dorman JP, Glass JL, Norem R, Diaz A. Prospective comparison of open vs. laparoscopic colon surgery for carcinoma. Five-year results. *Dis Colon Rectum* 1996; 39:S35-S46.
170. O'Connell Mj. Phase III randomized study of laparoscopic-assisted colectomy versus open colectomy for colon cancer. *Cancernet* (<http://www.cancernet.nci.nih.gov/>)
171. Guillou PJ. Phase III randomized study of conventional versus laparoscopic assisted surgery for colon cancer. *Cancernet* (<http://www.cancernet.nci.nih.gov/>).
172. Lacy AM, Delgado S, Garcia-Valdecasas JC, Castells A, Pique JM, Grande L et al. Port site metastases and recurrence after laparoscopic colectomy. A randomized trial. *Surg Endosc* 1998; 12:1039-1042.
173. Lacy AM, Garcia-Valdecasas JC, Delgado S, Castells A, Taura P, Pique JM, Visa J. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-metastatic colon cancer: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359:2224-2229.
174. Knook MM, Targarona EM, Garriga J, Cerdan G, Trias M. Applicability of laparoscopic surgery for colorectal disease. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2000; 10:263-268.
175. Targarona EM, Gracia E, Garriga J, Martinez-Brú C, Cortés M, Boluda R, Lerma L, Trias M. Prospective randomized trial comparing conventional laparoscopic colectomy with hand-assisted laparoscopic colectomy: applicability, immediate clinical outcome, inflammatory response, and cost. *Surg Endosc* 2002; 16:234-239.
176. Roig JV, Solana A, Alós R. Tratamiento quirúrgico y resultados del cáncer de colon. *Cir Esp* 2003; 73:20-24.
177. Tebbutt NC, Cattell E, Midgley R, Cunningham D, Kerr D. Systemic treatment of colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38:1000-1015.
178. O'Connell MJ, Mailliard JA, Kahn MJ, MacDonald JS, Haller DG, Mayer RJ, Wieand HS. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:246-259.
179. Higgins GA, Lee LE, Dwight RW. The case for adjuvant 5-fluorouracil in colorectal cancer. *CCT* 1978; 1:35-38.
180. Moertel CG, Fleming TR, MacDonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon carcinoma. *N Engl J Med* 1990; 322:352-358.

181. Moertel CG, Fleming TR, MacDonald JS, Haller DG, Laurie JA, Tangen CM et al. Fluorouracil plus levamisole as effective adjuvant therapy after resection of stage III colon carcinoma: a final report. *Ann Med* 1995; 122: 321-326.
182. Poon MA, O'Connell MJ, Moertel CG, Wiehand HS, Cullinan SA, Everson LK et al. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*; 1989; 7:1407-1418.
183. Poon MA, O'Connell MJ, Wiehand HS, Krook JE, Gerstner JB, Tschetter LK et al. Biochemical modulation of fluorouracil with leucovorin: confirmatory evidence of improved therapeutic efficacy in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 1991; 9:1967-1972.
184. Midgley R, Kerr D. Colorectal cancer-review. *Lancet* 1999; 353:391-399.
185. Giachetti S, Perpoint B, Zidani R, Le Bail N, Faggiuo R, Focan C et al. Phase III multicentric randomized trial of oxaliplatin added to chromomodulated fluoracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:136-147.
186. de Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18:2938-2947.
187. Marijnen CA, Glimelius BL. The role of radiotherapy in rectal cancer. *Eur J Cancer* 2002; 38:943-952.
188. Van Krieken JH, Van de Velde C. Past, present and future perspectives of colorectal cancer – on the brink of a new era? (Editorial). *Eur J Cancer* 2002; 38:855-857.
189. Glimelius BL. The role of preoperative and postoperative radiotherapy in rectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2002; 2:82-92.
190. Gryfe R, Kim HK, Hsieh ETK, Aronson MD, Eric MS, Holowaty EJ et al. Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000; 342:69-77.
191. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, Williams NS. Local recurrence of rectal adenocarcinoma is due to inadequate surgical excision. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 1986; 2:996-999.
192. Adam IJ, Mohamdee MO, Martin IG., Scott N, Finan PJ, Johnston D et al. Role of circumferential margin involvement in the local recurrence of rectal cancer. *Lancet* 1994; 344:707-711.
193. Rao AR, Kagan AR, Chan PM, Gilbert HA, Nussbaum H, Hintz BL. Patterns of recurrence following curative resection alone for adenocarcinoma of the rectum and sigmoid colon. *Cancer* 1981; 48:1492-1495.
194. Bohm B, Osswald J, Hucke HP, Stock W. Individual risk-related after-care in colorectal cancer?. *Langenbecks Arch Chir* 1991; 376:314-322.

195. Barkin JS, Cohen ME, Flaxman M, Lindblad AS, Mayer RJ, Kalser MH, Steinberg SM. Value of routine follow-up endoscopy program for the detection of recurrent colorectal carcinoma. *Am J Gastroenterol* 1988; 83:1355-1360.
196. Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J, van Houwelingen HC, Habbema JD, van de Velde CJ. Follow-up of patients with colorectal cancer. A meta-analysis. *Ann Surg* 1994; 219:174-182.
197. Unger SW, Wanebo HJ. Colonoscopic: an essential monitoring technique after resection of colorectal cancer. *Am J Surg* 1983; 145:71-76.
198. Galandiuk S, Wieand HS, Moertel CG, Cha SS, Fitzgibbons RJJ, Pemberton JH, Wolff BG. Patterns of recurrence after curative resection of carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 174:27-32.
199. Philips RK, Hittinger R, Blesovsky L, Fry JS, Fielding LP. Local recurrence following "curative" surgery for large bowel cancer: I. The overall picture. *Br J Surg* 1984; 71:12-16.
200. Ekman CA, Gustavson J, Henning A. Value of a follow-up study of recurrent carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet* 1977; 145:895-897.
201. Barillari P, Ramacciato G, Manetti G, Bovino A, Sanmartino P, Stipa V. Surveillance of colorectal cancer: effectiveness of early detection of intraluminal recurrences on prognosis and survival of patients treated for cure. *Dis Colon Rectum* 1996; 39:388-393.
202. Mella J, Datta SN, Biffin A, Radcliffe AG, Steele RJC, Stamatakis JD. Surgeons follow-up practice after resection of colorectal cancer. *Ann Royal Coll Surg Engl* 1997; 79:206-209.
203. Vernava AM, Longo WE, Virgo KS, Coplin MA, Wade TP, Johnson FE. Current follow-up strategies after resection of colon cancer. Results of a survey of members of the American society of colon and rectal surgeons. *Dis Colon Rectum* 1994; 37:573-583.
204. Schiessel R, Wunderlich M, Herbst F. Local recurrence of colorectal cancer: effect of early detection and aggressive surgery. *Br J Surg* 1986; 73:342-344.
205. Buhler H, Seefeld U, Deyhle P, Buchmann P, Metzger U, Ammann R. Endoscopic follow-up after colorectal cancer surgery. Early detection of local recurrence? *Cancer* 1984; 54:791-793.
206. Nava HR, Pagana TJ. Post-operative surveillance of colorectal carcinoma. *Cancer* 1982; 49:1043-1047.
207. Luchtefeld MA, Ross DS, Zander JD, Folse J. Late development of metachronous colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1987; 30:180-184.
208. Heald RJ, Lockhard-Mummery HE. The lesion of the second cancer of large bowel. *Br J Surg* 1972; 59:16-19.
209. Evers BM, Mullins RJ, Matthews TH et al. Multiple adenocarcinomas of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum* 1983; 53:329-332.

210. Olson HW, Lawrence WA, Snook CW, Mutch WM. Review of recurrent polyps and cancer in 500 patients with initial colonoscopy for polyps. *Dis Colon Rectum* 1988; 31:222-227.
211. Kiefer P, Thorson AG, Christensen MA. Metachronous colorectal cancer. Time interval to presentation of a metachronous cancer. *Dis Colon Rectum* 1986; 29:378-382.
212. Cunliffe WJ, Hasleton PS, Tweedle DE, Schofield PF. Incidence of synchronous and metachronous colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1984; 71:941-943.
213. Kikuchi R, Takano M, Takagi K, Fujimoto N, Nozaki R, Fujiyoshi T, Uchida Y. Management of early invasive colorectal cancer. Risk of recurrence and clinical guidelines. *Dis Colon Rectum* 1995; 38:1286-1295.
214. Morson BC. Local excision for colorectal cancer. Histological criteria for local excision. *Br J Surg* 1995; 72 (suppl):53-54.
215. Evers BM, Mullins RJ, Matthews TH, Broghamer WL, Polk HC. Multiple adenocarcinomas of the colon and rectum. An analysis of incidence and current trends. *Dis Colon Rectum* 1988; 31:518-522.
216. Stigliano V, Fracasso P, Grassi A, Lapenta R, Citarda F, Tomaselli G et al. Utility of endoscopic follow-up after resection of colorectal cancer. *Clin Ter* 2002; 153:323-326.
217. Longo WE, Johnson FE. The preoperative assessment and postoperative surveillance of patients with colon and rectal cancer. *Surg Clin North Am* 2002; 82:1091-1108.
218. Ballantyne GH, Modlin IM. Postoperative follow-up for colorectal cancer: who are we kidding? *J Clin Gastroenterol* 1988; 10:359-364.
219. Beart RW, O'Connell MJ. Postoperative follow-up of patients with carcinoma of the colon. *Mayo Clin Proc* 1983; 58:361-363.
220. Yusoff IF, Hoffman NE, Ee HC. Colonoscopic surveillance after surgery for colorectal cancer. *ANZ J Surg* 2003; 73:3-7.
221. Fisher DA, Jeffreys A, Grambow SC, Provenzale D. Mortality and follow-up colonoscopy after colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:901-906.
222. Welch JP, Donaldson GA. Detection and treatment of recurrent cancer of the colon and rectum. *Am J Surg* 1978; 135:505-511.
223. Grabbe E, Winckler R. Local recurrence after sphincter-saving resection for rectal and rectosigmoid carcinoma: value of various diagnostic methods. *Radiology* 1985; 135:305-310.
224. Richard CS, McLeod RS. Follow-up of patients after resection for colorectal cancer: a position paper of the Canadian Society of Surgical Oncology and the Canadian Society of Colon and Rectal Surgeons. *Can J Surg* 1997; 40:90-100.
225. Kronborg O. Optimal follow-up in colorectal cancer patients: what tests and how often? *Semin Surg Oncol* 1994; 10:217-224.

226. Rex DK, Rahmani EY, Haseman JH, Lemmel GT, Kaster S, Buckley JS. Relative sensitivity of colonoscopy and barium enema for detection of colorectal cancer in clinical practice. *Gastroenterology* 1997; 112:17-23.
227. Compton CC, Fielding P, Burgart LJ, Conley B, Cooper HS, Hamilton SR et al. Prognostic Factors i Colorectal Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2000; 124:979-994.
228. Halak M, Hazzan D, Kovacs Z, Shiloni E. Synchronous colorectal and renal carcinomas: a noteworthy clinical entity. Report of five cases. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:1314-1315.
229. Chen YR, Wang HM, Chen SS, Liou TY, Hwang YF, Chen JB. A clinical study of colorectal cancer accompanied by cancer of other organs. *Zhonghua Yi Chue Za Zhi (Taipei)*1995; 55:381-385.
230. Chak A, Post AB, Cooper GS. Clinical variables associated with colorectal cancer on colonoscopy: a prediction model. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:2483-2488.
231. Kempainen M, Raiha I, Rajala T, Sourander L. Characteristics of colorectal cancer in elderly patients. *Gerontology* 1993; 39:222-227.
232. Raftery TL, Samson N. Carcinoma of the colon: a clinical correlation between presenting symptoms and survival. *American Surgeon* 1980; 46:600-606.
233. Wichmann MW, Muller C, Hornung HM, Lau-Werner U, Schildberg FW; Colorectal Cancer Study Group. Gender differences in long term survival of patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 2001; 88:1092-1098.
234. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomized study of screening for colorectal cancer with faecal occult blood test. *Lancet* 1996; 348:1467-1471.
235. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MHE, Moss SM, Amar SS, Balfour TW. Randomized controlled trial of faecal occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348: 1472-1477.
236. McFall MR, Woods WGA, Miles FA. Colonoscopic surveillance after curative colorectal resection: Results of an empirical surveillance programme. *Col Dis* 2003; 5:233-240.
237. Winawer SJ, Zauber AG and The National Polyp Study Workshop. Randomised comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. *New Engl J Med* 1993; 328:901-906.
238. Blumberg D, Opelka FG, Hicks TC, Timmcke AE, Beck DE. Significance of a normal surveillance colonoscopy in patients with a history of adenomatous polyps. *Dis Colon Rectum* 2000; 43:1084-1091.
239. Kievit J. Colorectal cancer follow-up. A reassessment of empirical evidence of effectiveness. *Eur J Surg Oncol* 2000; 26:322-328.