



---

**Universidad de Valladolid**

**Facultad de Medicina**

**Departamento de Anatomía y Radiología**

**TESIS DOCTORAL:**

**Evaluación de dos estrategias de seguimiento del  
Cáncer de Colon desde el punto de vista del coste-  
efectividad**

**Presentada por Esther Uña Cidón para optar al grado de  
doctora por la Universidad de Valladolid**

**Dirigida por:  
Dr: F. López-Lara Martín**

## **AGRADECIMIENTOS**

Al Director de mi Trabajo de Tesis, el Dr López-Lara porque sin su contribución nunca hubiera visto la luz este trabajo.

A Javier Aguado, Jefe de Servicio de Gestión Económica, por el tiempo y dedicación empleados en resolver todas mis dudas y por poner a mi disposición sus amplios conocimientos de gestión.

A los Dres M<sup>a</sup> Paz de la Torre, Subdirectora Médica y Manolo Jiménez, de Codificación, por su ayuda y guía en la realización de este Trabajo.

A la Dra Ana Almaraz por su contribución en el desarrollo de esta memoria, resolviendo mis dudas de estadística.

Al personal administrativo de archivos por su diligencia e inestimable colaboración en la realización de esta Tesis.

Al Dr Fidel Asensio Fierro, por su elegante dedicación al trabajo, su calidad humana y gran vocación profesional; por el afán diario de enseñanza y perfección constantes, por su cordialidad y por el estímulo, perseverancia e inquietud en alcanzar nuevas metas que supo transmitirme.

Al Dr Enrique Battaner Arias, por su gran capacidad de trabajo, su estímulo constante y sus ansias de superación diaria, por saber transmitírmelo y por la confianza que depositó en mi cuando yo era aún estudiante.

A D Enrique Escudero y D Miguel Ángel Aguado, por sus enseñanzas, sus desafíos, su sentido del humor y sobretodo por haber apostado por mi desde que era una niña.

A mis amigos, por estar siempre ahí en cualquier momento y circunstancia.

A mi familia, por compartir mis alegrías y preocupaciones y por estar siempre a mi lado.

A Marcos, por su incondicional apoyo y lealtad.

A mi antiguo Servicio de Oncología Médica de Oviedo por sus enseñanzas.

A mis pacientes...

## **-ÍNDICE-**

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 Epidemiología del Cáncer de colon	1
1.2 Fundamentos	5
1.3 Análisis de coste-efectividad	7
1.3.1 Componentes del análisis de coste-efectividad	9
1.3.1.1 Efectividad	9
1.3.1.2 Costes	10
1.4 Factores de riesgo del Cáncer de colon	12
1.4.1 Edad	13
1.4.2 Dieta y estilo de vida	13
1.4.3 Factores genéticos y antecedentes familiares	15
1.4.1.1 CC hereditario no polipósico	16
1.4.1.2 Síndrome de poliposis familiar	17
1.4.4 Patología colónica previa	18
1.4.5 Fármacos y Cáncer de colon	19
1.5 Historia natural del Cáncer de colon	19
1.5.1 Patogénesis	20
1.6 Anatomía y biología del Cáncer de colon	25
1.7 Histopatología del Cáncer de colon	28
1.8 Formas de presentación clínica	30
1.9 Proceso diagnóstico y estadificación	31
1.10 Prevención	33

1.10.1 Prevención primaria	34
1.10.2 Prevención secundaria	35
1.11 Tratamiento del Cáncer de colon	37
1.11.1 Tratamiento de los pólipos colónicos	37
1.11.2 Estrategias de tratamiento del Cáncer de colon	38
1.11.2.1 Tratamiento quirúrgico inicial	38
1.11.2.2 Tratamiento adyuvante a la cirugía	40
1.11.2.3 Tratamiento de la enfermedad avanzada	45
1.12 Seguimiento	46
2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	52
3. MATERIAL Y MÉTODOS	
3.1 Criterios de inclusión	56
3.2 Criterios de exclusión	56
3.3 Variables estudiadas	57
3.4 Periodo del estudio	59
3.5 Diseño, perspectiva del estudio y horizonte temporal	59
3.6 Clasificación de los pacientes y definición de los brazos de seguimiento	60
3.7 Supervivencia global y libre de enfermedad	64
3.8 Cálculo de los costes	64
3.9 Indicador de efectividad	65
3.10 Ratio coste-efectividad medio	66
3.11 Ratio coste-efectividad incremental	66
3.12 Análisis de sensibilidad	67

3.13 Métodos estadísticos	67
4. RESULTADOS	
4.1 Características de los pacientes	69
4.2 Recidiva	78
4.3 Supervivencia global y libre de enfermedad	83
4.4 Efectividad de los test de seguimiento	84
4.5 Costes	86
4.6 Ratios de coste-efectividad medias	89
4.7 Ratios de coste-efectividad incremental	91
4.8 Análisis de sensibilidad	92
5. DISCUSIÓN	
5.1 Característica de los pacientes	97
5.2 Detección de recidiva	99
5.3 Tratamiento de la recidiva	106
5.4 Supervivencia	112
5.5 Coste-efectividad	118
5.6 Limitaciones del estudio	129
6. CONCLUSIONES	134
7. BIBLIOGRAFÍA	137
8. ANEXO 1	

## **-INTRODUCCIÓN-**

## **1.1 EPIDEMIOLOGÍA DEL CÁNCER DE COLON**

En los países occidentales la localización colorrectal es el asiento más frecuente de los tumores malignos por detrás de la localización pulmonar<sup>1</sup>. Éstos representan el 15% del total de los diagnósticos de cáncer. La gran mayoría son adenocarcinomas y en la última década su incidencia se ha visto incrementada en España, al igual que en otros países industrializados, probablemente debido, entre otros, a factores ambientales<sup>2</sup>.

El cáncer colorrectal constituye la primera causa de muerte por cáncer en la población general y la tercera causa de muerte global en ambos sexos en España<sup>2</sup>, superado solamente por el cáncer de pulmón y gástrico.

El riesgo de presentar un cáncer colorrectal a lo largo de la vida en un país desarrollado se ha estimado en 3,2% para las mujeres y 4,6% para los hombres<sup>3</sup>.

Según las sociedades oncológicas, la incidencia de cáncer de colon (CC) en España en el año 2007 fue de 26.000 casos nuevos, frente a los 17.000 de pulmón y 15.000 de mama, lo que claramente indica que se trata de un problema sanitario de gran envergadura.

La tendencia temporal de la incidencia y la mortalidad globales por CC han variado en los últimos años. En España se ha producido un marcado incremento de la incidencia del CC para ambos sexos. En el estudio de López-Abente et al, que ha analizado la tendencia temporal de la incidencia y mortalidad por CC en España se han identificado tres factores o componentes relacionados con este hecho, edad-período-cohorte. De esta forma se objetivó un incremento anual medio de la incidencia de entre un 3,33%-7,06% en hombres y 2,63%-3,72% en mujeres. Estos datos se apoyan además

en la tendencia de la mortalidad que muestra un incremento anual medio de 1,62% para hombres y 0,85% para mujeres<sup>4</sup>.

En Castilla y León los tumores en general representan la segunda causa de mortalidad global (27,82%) de la población, suponiendo en los varones la primera causa de muerte y en las mujeres la segunda. El más importante de todos ellos fue el carcinoma de pulmón con una tasa de mortalidad de 49,4/100.000 habitantes seguido del cáncer de colon (CC) con 31,3/100.000 habitantes<sup>5-8</sup>.

Actualmente persiste la controversia respecto a la consideración del cáncer colorrectal como dos entidades diferentes o como una sola, aunque ambas localizaciones presentan historias naturales diferentes, con más tendencia a la recidiva local en el carcinoma de recto y consecuentemente los tratamientos también son distintos.

Aproximadamente el 70% de los tumores del intestino grueso se originan en el colon, mientras que el 30% restante proceden del recto.

El patrón de presentación varía según los sexos, de forma que las mujeres presentan con más frecuencia tumores malignos de colon, mientras que los de recto presentan una frecuencia similar en ambos sexos hasta los 45 años y posteriormente (fundamentalmente por encima de los 65 años) predominan en los varones<sup>1</sup>.

La edad es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo del CC. La mediana de edad de presentación es de 67 años, y la población española está incrementando su esperanza de vida, logrando actualmente altas tasas de longevidad. A comienzos del siglo XX el número de personas que alcanzaban en España la edad de 65 años superaba muy discretamente la cifra de 10.000 al mes, mientras que al inicio del siglo XXI esa cifra se ha multiplicado por tres.

Se estima que en la década de 2040 alcanzarán los 65 años un máximo de 67.000 personas mensuales, lo que supondrá más del 30% de la población<sup>9</sup>. De esta forma es esperable que exista un incremento llamativo de la incidencia de CC en España en los próximos años<sup>3</sup>, con lo que esta patología se convertirá progresivamente en un problema sanitario de magnitud creciente y severa.

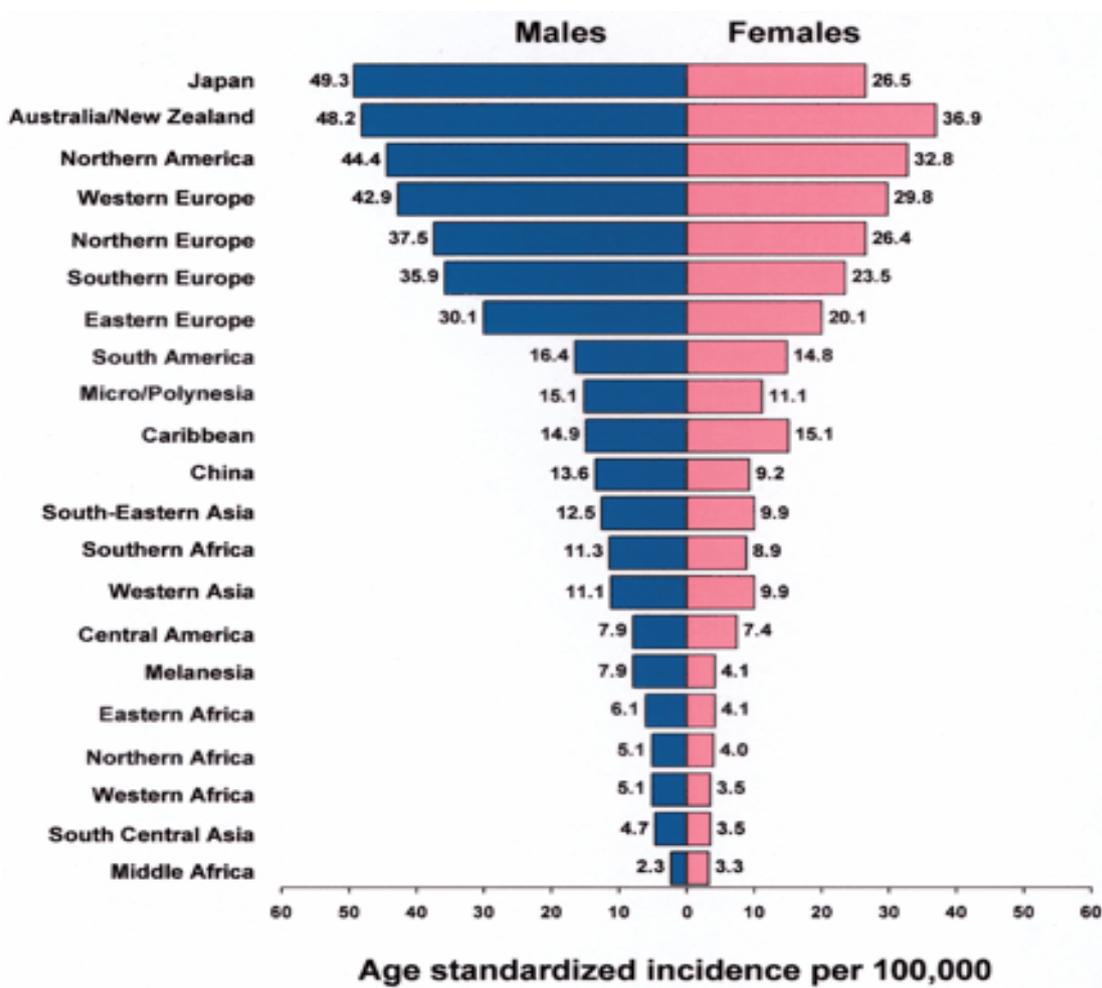


FIGURE 1. Tasas de incidencia estandarizadas por edades para el cáncer de colon. Se muestran los datos por cada 100.000 habitantes por sexos. Reproducido con autorización de Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisan P: *Global Cancer Statistics, 2002. CA Cancer J Clin* 2005;55: 74-108<sup>10</sup>.

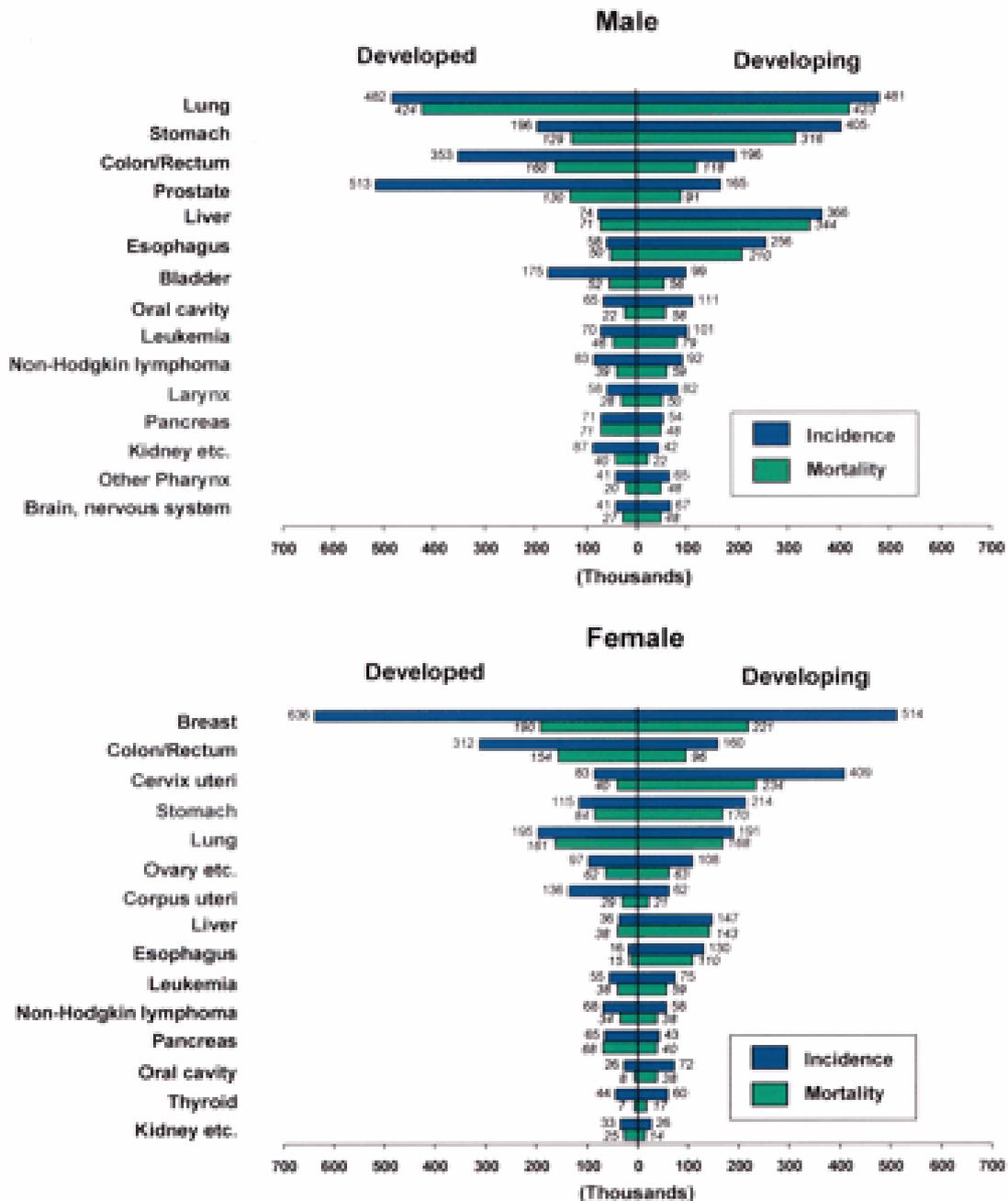


FIGURE 2: Número estimado de casos de nuevos cánceres y mortalidad en 2002. Los datos se muestran en miles para países en desarrollo y desarrollados por localización del cáncer y sexo. Reproducido con autorización de Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisan P: *Global Cancer Statistics, 2002*. *CA Cancer J Clin* 2005;55: 74-108<sup>10</sup>.

## **1.2 FUNDAMENTOS**

El CC es una enfermedad en la que la cirugía de resección radical continúa siendo el pilar principal de los tratamientos. Aun así solamente el 70-80% de los pacientes son subsidiarios de este tipo de cirugía al diagnóstico, pero a pesar de ella, el 40% desarrollarán recidiva de la enfermedad. En estos casos los datos de diferentes estudios publicados en la literatura indican que algunos de estos pacientes pueden ser sometidos de nuevo a un tratamiento con finalidad radical o curativa, aunque la mayoría de ellos por desgracia continúa siendo incurable<sup>11,12</sup>.

Esta desfavorable estadística ha hecho que se considere de forma intuitiva que la vigilancia tras el tratamiento radical del CC podría ser una estrategia importante para identificar recidivas o tumores metacrónicos en un estadio precoz asintomático<sup>13,14</sup>.

Los potenciales beneficios de este seguimiento incluirían la prolongación de la supervivencia libre de enfermedad y de la supervivencia global. Sin embargo estos potenciales beneficios han de ser cuidadosamente balanceados con las potenciales consecuencias físicas y psicológicas para el enfermo, y con las repercusiones y cargas económicas que puede implicar<sup>15,16</sup>.

Es cierto que la mayoría de los pacientes consideran el seguimiento como parte importante del proceso terapéutico global del CC, incluso aunque la recidiva no sea detectada precozmente<sup>17</sup>. Ahora bien, los test y pruebas pobremente justificados pueden conllevar stress psicológico y costes innecesarios que deberían ser tenidos en cuenta a la hora de planificar las estrategias de vigilancia<sup>18</sup>.

Dado que no existe un esquema estándar de seguimiento, los patrones de práctica habitual muestran una amplia variabilidad, lo que supone una diferencia en costes de hasta 30 veces según los resultados de algunos estudios<sup>19</sup>. En este sentido se han llevado a cabo múltiples trabajos para examinar la utilidad de diferentes estrategias de seguimiento<sup>20</sup>, pero a pesar de todos estos esfuerzos siguen existiendo controversias con respecto al mejor esquema o estrategia a considerar, con qué intervalos, qué tipo de pruebas o test y durante cuánto tiempo.

La evaluación económica sanitaria desarrollada para considerar los costes y beneficios de diferentes intervenciones, proporciona datos útiles para la toma de decisiones sanitarias<sup>21</sup> y puede contribuir al mejor aprovechamiento y distribución de los recursos para lograr el principio sanitario de equidad<sup>22</sup>. Por consiguiente la evaluación de los resultados clínicos en relación a los costes que implican constituye un parámetro importante en la toma de decisiones clínicas. Aunque diversos autores han publicado estudios de coste-efectividad de las estrategias de seguimiento aplicadas al CC<sup>23,24</sup>, en nuestro país no existen publicaciones con esta orientación. De esta forma nuestro trabajo pretende evaluar desde el punto de vista de la relación de coste y efectividad dos estrategias de seguimiento aplicadas a los pacientes intervenidos de CC con finalidad radical en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

### **1.3 ANÁLISIS DE COSTE-EFECTIVIDAD**

El análisis de coste-efectividad (ACE) es una forma completa de evaluación económica para identificar, cuantificar y valorar los costes de dos o más alternativas de intervención sanitaria disponibles para alcanzar un mismo objetivo. Sus resultados se expresan en unidades monetarias por unidad de efecto conseguida, según la relación de Costes/efectos<sup>24</sup>. Compara los costes de una intervención expresada en términos monetarios con su efectividad, medida en términos clínicos (por ej., número de muertes evitadas, nuevos casos prevenidos, casos tratados con éxito...).

El ACE es el tipo de estudio de evaluación económica más utilizado en el ámbito sanitario, y en general, suele ser el más apropiado para medir el impacto de las intervenciones en este contexto<sup>25</sup>. No obstante, debido probablemente a la novedad de la disciplina, los estudios de farmacoeconomía no están exentos de algunos problemas metodológicos y éticos y en ciertas ocasiones pueden ser difíciles de interpretar. Esta heterogeneidad de sus métodos ha motivado que se hayan propuesto una serie de recomendaciones para su realización.

Las fases de las que consta un ACE son las siguientes<sup>18</sup>:

1. Objetivos:
  - Hipótesis a investigar
  - Marco temporal y contexto
  - Cuantificación de variables

- Perspectiva (a quien beneficia/perjudica el análisis)

2. Alternativas:

- Considerar todas la opciones relevantes incluyendo si procede la abstención terapéutica.

3. Diseño:

- Prospectivo, retrospectivo
- Adecuación al tipo de problema

4. Resultados: razón entre costes y efectos clínicos.

5. Consecuencias:

- Identificar todas ellas y ver la más relevante
- Calidad de vida y su identificación
- Grado de fiabilidad de la evidencia
- Aplicación a la práctica diaria
- Cambio de decisiones
- ¿Pueden afectar a la equidad?

La aplicación del ACE es muy concreta. Comparan tecnologías o estrategias que comparten los mismos objetivos terapéuticos pero con niveles de efectividad que pueden ser diferentes. Su principal limitación es que solamente permite comparar tecnologías cuyos resultados en salud puedan ser expresados en las mismas unidades<sup>18</sup>.

### **1.3.1 COMPONENTES DEL ANÁLISIS DE COSTE-EFECTIVIDAD**

#### **1.3.1.1 EFECTIVIDAD**

La efectividad de un tratamiento constituye uno de los elementos indispensables de la práctica clínica. Es el grado en el que un tratamiento o una intervención sanitaria logra alcanzar los objetivos para los que fue diseñada en un escenario real<sup>25</sup>. Esto la diferencia de la eficacia que es una medida que hace referencia al grado de realización de los objetivos en condiciones ideales.

Una de las fases claves de todo ACE es la selección de cuál es la medida de salud relevante para comparar las intervenciones<sup>26,27</sup>. Un error en la elección de la medida de efectividad adecuada puede dar lugar a conclusiones erróneas en el análisis.

Existe una amplia variedad de posibles medidas de efectividad que incluyen medidas basadas en datos clínicos como por ejemplo la probabilidad de sufrir un infarto en pacientes con enfermedad cardíaca, hasta medidas de mejora de calidad de vida evaluada a través de cuestionarios estandarizados.

Muchos estudios han utilizado el incremento en la esperanza de vida o los años de vida ganados como resultado principal del análisis, aunque éstos son considerados como una medida de efectividad insuficiente en el ACE<sup>28</sup>. Sería necesario incorporar la mejora en calidad de vida asociada a cada intervención como resultado relevante en salud (HRQL). De esta forma y a modo de conclusión, dado que aún no existe consenso sobre qué medida de efectividad debe ser utilizada en cada ACE, corresponde a los investigadores la selección de la que consideren más adecuada para cada tipo de análisis<sup>25,29</sup>.

### **1.3.1.2 COSTES**

El análisis de los costes de una intervención incluye la identificación, la medida y la valoración de todos los recursos que son utilizados en una determinada intervención.

Los costes se pueden calcular desde diferentes perspectivas, desde el punto de vista del paciente, del proveedor de servicios, del pagador o de la sociedad<sup>25</sup> (éstos equivalen al coste total de una intervención). Además una evaluación económica puede medir los costes desde una perspectiva única o múltiple, pero siempre debe quedar explícita.

En farmacoeconomía existen cuatro tipos principales de análisis: coste-beneficio, coste-efectividad, coste-utilidad e identificación de costes. Los cuatro miden los costes de los cuidados de salud, pero difieren entre sí en la medida y la expresión de los beneficios obtenidos con estos cuidados<sup>28,30</sup>.

Con cada uno de estos diseños, se pueden producir cuatro tipos de resultados:

1. una mejoría del resultado a coste menor (lo que indicaría que la estrategia debe ser adoptada)
2. un empeoramiento de resultados con incremento del coste (que implicaría que la nueva estrategia debe ser rechazada)
3. una mejoría de resultados a mayor coste
4. resultados peores a menor coste

Globalmente pueden distinguirse los siguientes tipos de costes<sup>29</sup>:

A) Costes directos: incluyen el valor de todos los bienes y servicios que son consumidos en el desarrollo de una determinada intervención.

Engloban todo tipo de uso de recursos, incluyendo el consumo de tiempo por parte de profesionales, familiares o el propio paciente.

Pueden estar asociados directamente con los servicios sanitarios (los costes del medicamento, las pruebas diagnósticas, consultas, coste del tratamiento de los efectos adversos, hospitalización, etc). O tratarse de costes no sanitarios (traslado al hospital, servicios sociales, fisioterapia, cuidados en casa, etc).

B) Costes indirectos: También conocidos como costes de productividad. Son aquellos relacionados con variaciones en la capacidad productiva del paciente, como pueden ser los días de trabajo perdidos.

Pueden estar asociados a la morbilidad, por pérdida de productividad debido a una enfermedad, o a la mortalidad, por pérdida de productividad debido a la muerte.

Existe una amplia literatura que discute la incorporación o no de estos costes en la evaluación económica.

C) Costes intangibles: Son los costes relacionados con el dolor o el sufrimiento de los pacientes. No se suelen incluir en los costes globales de las tecnologías debido a su difícil cuantificación. Globalmente la valoración de los costes supone uno de los mayores problemas en la evaluación económica. En relación a los costes directos, para aquellos bienes y servicios para los que exista mercado se acepta el precio como coste de oportunidad. Sin embargo, una gran variedad de bienes y servicios sanitarios no se encuentran en un mercado (servicios públicos). La opción más habitual entonces es medir los costes en términos medios, dividiendo el presupuesto del hospital

por el número de estancias anuales eliminando los costes de los recursos no relacionados con la tecnología a estudiar.

En conclusión lo más adecuado sería contabilizar todos los recursos utilizados por el paciente durante el tratamiento: medicamentos, pruebas realizadas, días de hospitalización, personal, etc. Para ello es importante una correcta contabilidad analítica en los centros sanitarios públicos porque esto facilitaría el cálculo de los costes directos.

#### **1.4 FACTORES DE RIESGO DEL CÁNCER DE COLON**

La incidencia del CC es máxima en zonas industrializadas, como Estados Unidos y Europa. Los estudios epidemiológicos se han centrado en identificar los factores prevalentes en estas poblaciones que pueden contribuir al desarrollo de la patología.

Se ha demostrado que además de los antecedentes familiares y de algunas enfermedades médicas, se ha mostrado que factores dietéticos y relacionados con el estilo de vida modifican este riesgo.

La mayoría de los CC son esporádicos<sup>2</sup>. Ahora bien un porcentaje no desdeñable de casos (el 20% de todos los pacientes con CC) tienen un componente de riesgo familiar sin cumplir de forma estricta los criterios de CC hereditario, lo que revela la importancia de realizar una evaluación familiar a todos los pacientes con CC<sup>3</sup>.

Los estudios epidemiológicos llevados a cabo en esta patología sugieren como factores etiológicos los siguientes:

#### **1.4.1 EDAD:**

Es un importante factor de riesgo para el adenocarcinoma de colon. La incidencia más elevada se sitúa entre los 65-80 años con una media de edad de 67 años<sup>1</sup>. La tasa de incidencia del CC aumenta con la edad desde 1,59 por cada 1.000 habitantes a los 65 años, hasta 3,87 por cada 1.000 habitantes a los 85.

Dado que la población está envejeciendo se está asistiendo a un incremento claro de la incidencia de esta patología<sup>31,32</sup>.

#### **1.4.2 DIETA Y ESTILO DE VIDA**

Los estudios epidemiológicos han identificado factores dietéticos que contribuyen al riesgo de presentar un CC. De hecho se consideran como uno de los mayores factores etiológicos en el desarrollo de CC. Sin embargo, determinar la relación entre la dieta<sup>7,8</sup> y el cáncer es difícil debido al largo intervalo requerido para el proceso de la carcinogénesis y a los múltiples factores de confusión creados por las interacciones entre los diferentes constituyentes de la dieta. Por ello los estudios que han intentado demostrar esta asociación llegan muchas veces a resultados contradictorios<sup>2</sup>.

.-Los componentes de la dieta<sup>8</sup> que han sido más investigados en relación al CC son: las fibras<sup>33</sup>, las frutas y verduras<sup>34,35</sup>, el folato, las grasas y proteínas de origen animal y el calcio<sup>8</sup>.

Diversos estudios de cohortes prospectivos asocian una elevada ingesta de carne roja, una ingesta baja de ácido fólico y una reducción del calcio y la vitamina D al

aumento del riesgo de presentar un CC. En este sentido se ha comprobado que el suplemento de calcio con una ingesta diaria de 1,25 a 2 g<sup>8</sup> ha sido asociado con una modesta reducción en el riesgo de adenoma colorrectal en un ensayo randomizado controlado con placebo.

Por otro lado se ha estudiado de forma extensa la ingesta de fibras, frutas y verduras como factores de riesgo, aunque la mayoría de los estudios muestra una asociación escasa o nula excepto en el caso de una ingesta muy baja de estos factores en la dieta. Ahora bien algunos estudios han sugerido justamente lo contrario y es que la dieta rica en frutas, vegetales y fibra puede ser protectora<sup>33,34</sup>.

Parecen existir menos dudas en cuanto a que la obesidad, ingesta calórica excesiva, dieta rica en grasas animales<sup>35</sup> y la actividad física baja influyen en el riesgo de CC. De esta forma el aumento del índice de masa corporal y los menores niveles de actividad física aumentan el riesgo de presentar un CC hasta dos veces. Algunas hipótesis recientes han asociado la actividad física, la obesidad y la distribución del tejido adiposo a la insulina circulante y el IGF-1 libre.

La disminución de la ingesta de vitaminas A, C y E también ha sido relacionada con la aparición de cáncer de colon, aunque su ingesta a través de suplementos no ha demostrado beneficio<sup>2</sup>.

En estudios de experimentación animal con CC inducido, se ha demostrado un efecto inhibitor para el ácido docosahexaenoico y omega-3 encontrado en el aceite de pescado. Los ácidos grasos del aceite de pescado son incorporados en la membrana fosfolípida celular donde pueden actuar como sustratos competitivos con el sistema enzimático sintetizador de eicosanoides. El efecto del aceite del pescado es similar al de la aspirina y al de las drogas antiinflamatorias no esteroideas, pero más extenso ya que estos ácidos grasos pueden inhibir tanto la vía ciclooxigenasa como la lipooxigenasa de

la producción de eicosanoides. En pacientes con historia de pólipos en colon el suplemento con aceite de pescado puede reducir la tasa de proliferación en las células de las criptas celulares del colon, donde se origina esta enfermedad<sup>7</sup>. El efecto protector aparece en ambos sexos, pero este beneficio solamente se obtiene con un consumo muy elevado de estos aceites<sup>7</sup>.

Hay algunos trabajos que han observado una asociación entre el consumo de alcohol y el aumento del riesgo de CC. Un análisis combinado de ocho estudios de cohortes comprobó que el riesgo se incrementó un 40% al superar la ingesta de 45 gramos al día de alcohol, fundamentalmente de localización distal<sup>36</sup>. Aunque su efecto en la carcinogénesis no es bien conocido parece que se asocia con el déficit de folatos y metionina. También el tabaquismo<sup>37</sup> se ha asociado con incremento de la incidencia y mortalidad.

Existe por otro lado una débil asociación entre la alta exposición al hierro y los pólipos colorrectales<sup>2,36</sup>.

### **1.4.3 FACTORES GENÉTICOS Y ANTECEDENTES FAMILIARES**

El 10% de los CC aparecen en el contexto de ciertos síndromes familiares hereditarios<sup>1</sup>. Actualmente el mejor conocimiento de la biología molecular de esta enfermedad nos permite comprender el papel que juegan tanto los factores ambientales como las susceptibilidades del huésped en el desarrollo de un CC.

Los síndromes familiares hereditarios son los siguientes<sup>38-40</sup>:

- HPNCC (CC hereditario no polipósico)
- POLIPOSIS FAMILIAR

**1.4.3.1 Cáncer colorrectal hereditario no polipósico (HNPCC)<sup>39,40</sup>:** Supone el 5-10% de todos los casos de CC. Es un desorden de predisposición al cáncer transmitido con herencia autosómica dominante. Dentro de este síndrome se distinguen dos tipos: Síndrome de Lynch tipo I y tipo II<sup>38</sup> (asociado a otros adenocarcinomas).

Se caracteriza por la aparición temprana de CC que con frecuencia afecta a la parte derecha del colon y que típicamente aparece sin que haya numerosos pólipos colónicos. El riesgo comienza a aumentar a los 20 años y es muy alto tras los 45 años. A los 60 años se estima que el riesgo se encuentra entre un 57-80% de padecer la enfermedad.

Las lesiones son múltiples, sincrónicas o metacrónicas, en el 35% de los pacientes<sup>39</sup> y el adenoma habitualmente precede al desarrollo de carcinoma aunque también pueden surgir lesiones neoplásicas esporádicas sin adenoma preexistente.

En este cuadro la expresión de la enfermedad puede estar limitada al colorrecto o coexistir con tumores extracolónicos como cáncer de endometrio. Otras neoplasias asociadas son cáncer de estómago, páncreas, intestino delgado, hepatobiliar, mama, ovario, cerebro, pelvis renal, uréter y tumores cutáneos<sup>38</sup>.

Se han identificado varios defectos en la línea germinal responsables del cuadro. Los más frecuentes son las mutaciones de los genes MLH1 y MSH2. Estos genes son componentes esenciales de un sistema de reparación de errores de emparejamiento de nucleótidos de DNA.

De una forma práctica, se recomienda en estos casos la vigilancia endoscópica periódica del colon y la exéresis de adenomas, dado que ha demostrado reducir la incidencia de CC y la mortalidad asociada al mismo<sup>41</sup>. La colectomía subtotal es la

mejor opción quirúrgica en estos pacientes diagnosticados de CC proximal y si se trata de mujeres se recomienda colectomía subtotal e histerectomía profiláctica (50-60% mayor riesgo de tumores ginecológicos)<sup>42</sup>.

#### **1.4.3.2 Síndrome de poliposis familiar<sup>43</sup>:**

Supone el 0,5% de todos los diagnósticos de carcinoma colorrectal. Se origina por una mutación en la línea germinal del gen supresor APC situado en el cromosoma 5q. La mayoría de las mutaciones son de inserción de una o dos bases o delección de 1 a 5 bases. Dentro de este síndrome pueden considerarse estas entidades clínicas:

**A) Poliposis familiar:** se caracteriza por múltiples pólipos adenomatosos, más de 100, que aparecen durante la adolescencia. El 100% de estos pacientes presentarán carcinoma hacia los 55 años. Este cuadro se transmite con herencia autosómica dominante. En estos casos se recomienda la colectomía profiláctica.

**B) Síndrome de Gardner:** Caracterizado por poliposis colónica, dientes supernumerarios, displasia fibrosa, osteomas, fibromas y quistes sebáceos. Se transmite también con herencia autosómica dominante.

**C) Síndrome de Oldfield:** Se acompaña de múltiples quistes sebáceos. La herencia en este caso es autosómica recesiva.

**D) Síndrome de Turcot:** Asocia gliomas. Se transmite con herencia autosómica dominante.

Con respecto a los antecedentes familiares de CC se observan en el 25% de los pacientes. También éstos o los antecedentes personales de CC o de pólipos adenomatosos aumentan el riesgo de presentar esta patología. Este riesgo se modifica en función del número de familiares afectados y la edad en el momento del diagnóstico de los familiares, particularmente si son de primer grado.

#### **1.4.4 PATOLOGÍA COLÓNICA PREVIA**

Más del 60% de los CC ocurren en pacientes con lesiones preexistentes tales como adenomas benignos. Es conocido que el adenoma pasa por varias etapas de evolución hasta transformarse en un carcinoma invasivo<sup>1</sup>.

a) **La enfermedad inflamatoria intestinal** puede predisponer a carcinoma colorrectal invasivo.

1. La colitis ulcerosa aumenta el riesgo con el tiempo de evolución y severidad de la enfermedad. Tras 10 años de evolución de la misma el riesgo es del 10-20%.

2. La enfermedad de Crohn origina un mínimo aumento del riesgo, pero en pacientes con enfermedad de comienzo precoz (por debajo de 21 años) puede alcanzar hasta 20 veces el normal.

b) **La ureterosigmoidostomía** predispone a carcinoma de colon tras 15-30 años, sobre todo si es distal.

c) **Pólipos:** El riesgo que condicionan dependerá del tamaño y del tipo de pólipo.

Los hiperplásicos (90%) no tienen potencial de malignización. El adenoma vellosos y vellosos-tubular son los que más potencial maligno presentan (20 y 10% respectivamente). Por otro lado los pólipos > 2 cm se asocian también con un alto potencial de malignización.

Cuando se trata de pólipos múltiples también tienen un riesgo dos veces mayor que los pólipos aislados.

### **1.4.5 FÁRMACOS Y CÁNCER DE COLON**

Estudios preclínicos, epidemiológicos e intervencionistas indican el efecto protector de ácido acetilsalicílico, los antiinflamatorios no esteroideos y los inhibidores selectivos de la ciclooxigenasa 2 (COX-2) sobre el riesgo de CC y de adenomas. Recientemente se ha estudiado la utilización de inhibidores de la 3-hidroxi 3-metilglutaril coenzima A, conocidos como estatinas, para valorar si proporcionan efecto protector o preventivo de la aparición de CC<sup>44</sup>. Hasta hoy aún no hay resultados definitivos y sigue sin estar claro su efecto beneficioso.

## **1.5 HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE COLON**

### **1.5.1 PATOGÉNESIS**

El pólipo adenomatoso o adenoma es considerado generalmente como la lesión precursora del cáncer de colon<sup>3</sup>. La secuencia adenoma-carcinoma (*Fig 3*) (definido

como el proceso de cambio genético en las células epiteliales de la mucosa del colon) propuesta por Jackman y Mayo en 1951 es la base para el desarrollo del CC.

Existen diversos estudios longitudinales que han demostrado que la no extirpación de los pólipos aumenta el riesgo de desarrollar CC<sup>1</sup>. Por otro lado se han encontrado focos de carcinoma en pólipos adenomatosos. Y finalmente se ha observado que individuos afectados de síndromes que predisponen al desarrollo de adenomas, como la poliposis familiar adenomatosa (PAF), indefectiblemente desarrollan CC en la tercera o cuarta décadas de la vida si no se les realiza colectomía preventiva.

El potencial maligno de los adenomas puede predecirse en función de su tamaño (se estima que adenomas mayores de 1 cm tienen un 15% de posibilidades de progresar a carcinoma en un período de 10 años), la presencia de displasia de alto grado y la predominancia de vellosidades.

El concepto actual de carcinogénesis colorrectal implica una cascada de fallos genéticos que afectan a genes reparadores del DNA, a oncogenes y a genes supresores de tumores<sup>45,46</sup>.

La acumulación de estas alteraciones genéticas en el epitelio colónico requiere décadas. Esto coincide con la edad media de los pacientes diagnosticados de CC (65-70 años según las series). Las distintas fases del proceso de carcinogénesis colorrectal agrupan al epitelio normal, displasia, adenoma temprano, adenoma tardío, carcinoma y metástasis.

#### *GENES IMPLICADOS EN LA CASCADA:*

##### 1. Genes reparadores del DNA:

Son genes que codifican factores esenciales para mantener la fidelidad de la replicación. Se han identificado mutaciones asociadas al cáncer de colon hereditario no polipósico (HPNCC) en 5 de estos genes: hMSH2, hMLH1, hMSH6, hMSH3 y hPMS2. Los genes hMSH2 y hMLH1 son los que están implicados con mas frecuencia<sup>46</sup>.

## 2. Oncogenes:

Los oncogenes fueron los primeros genes que se encontraron alterados en el CC. Codifican proteínas implicadas en el crecimiento y la diferenciación celular.

Entre los mecanismos que activan los proto-oncogenes están las mutaciones puntuales (K-ras, N-ras, H-ras)<sup>45</sup>, la amplificación génica (C-myc) o la traslocación cromosómica (bcr/abl). Todas ellas alteran la expresión génica y producen una proteína con su función alterada. Aparte del oncogen Kras, que está implicado en el 40% de los CC y recto, pocos oncogenes se han visto implicados en la carcinogénesis colorrectal.

## 3. Genes supresores:

Su función es la de inhibir la proliferación celular. Mientras los oncogenes actúan de manera dominante, ya que la alteración de un único alelo es suficiente para producir la transformación celular, los genes supresores son de carácter recesivo. Por tanto, la pérdida de función de estos genes necesita de la inactivación de ambos alelos, la cual suele producirse por una mutación o por una delección (o por ambas)<sup>46</sup>. La comparación de los alelos presentes en el tejido tumoral con respecto a los del tejido normal permite la identificación de delecciones, siendo una de las más frecuentes la pérdida de heterocigosidad (LOH).

Las mutaciones que ocurren en los genes tumorales pueden venir inducidas por factores externos o por errores espontáneos que se produce durante la replicación del ADN. El cáncer de colon puede inducirse a través de 2 vías moleculares, la vía supresora y la vía mutadora que fenotípicamente dan soporte a dos tipos diferentes, el polipoideo y no polipoideo:

*1- Vía supresora:* asociada a inestabilidad cromosómica. La inestabilidad cromosómica se manifiesta en el desarrollo de tumores con aneuploidía y pérdidas frecuentes de heterocigosidad (LOH) en múltiples locus, así como mutaciones que activan oncogenes e inactivan o bloquean genes supresores.

En el CC, el oncogén Ras<sup>47-50</sup> y los genes supresores APC y P53 son los prototipos. Pertenecen a este grupo el 80-85% de los cánceres de colon de tipo esporádico (sin antecedentes familiares) polipoideos y los hereditarios de la poliposis adenomatosa familiar (PAF), que tienden a afectar más al colon distal.

*2- Vía mutadora:* asociada a inestabilidad de microsatélites (MSI+). Se presenta en el 15% de los tumores esporádicos así como en el 85% de los HPNCC que, en general, se caracterizan por estar localizados fundamentalmente en colon proximal y tener un mejor pronóstico con respecto a los cánceres de la vía supresora<sup>2</sup>. En ellos se observa una ausencia de mutaciones de los genes alterado habitualmente en los tumores de la vía supresora (Ras, APC y P53), siendo las mutaciones en microsatélites consecuencia de otras mutaciones en los genes reparadores del DNA. A estas mutaciones se las ha dado el nombre de mutaciones mutadoras<sup>1</sup>.

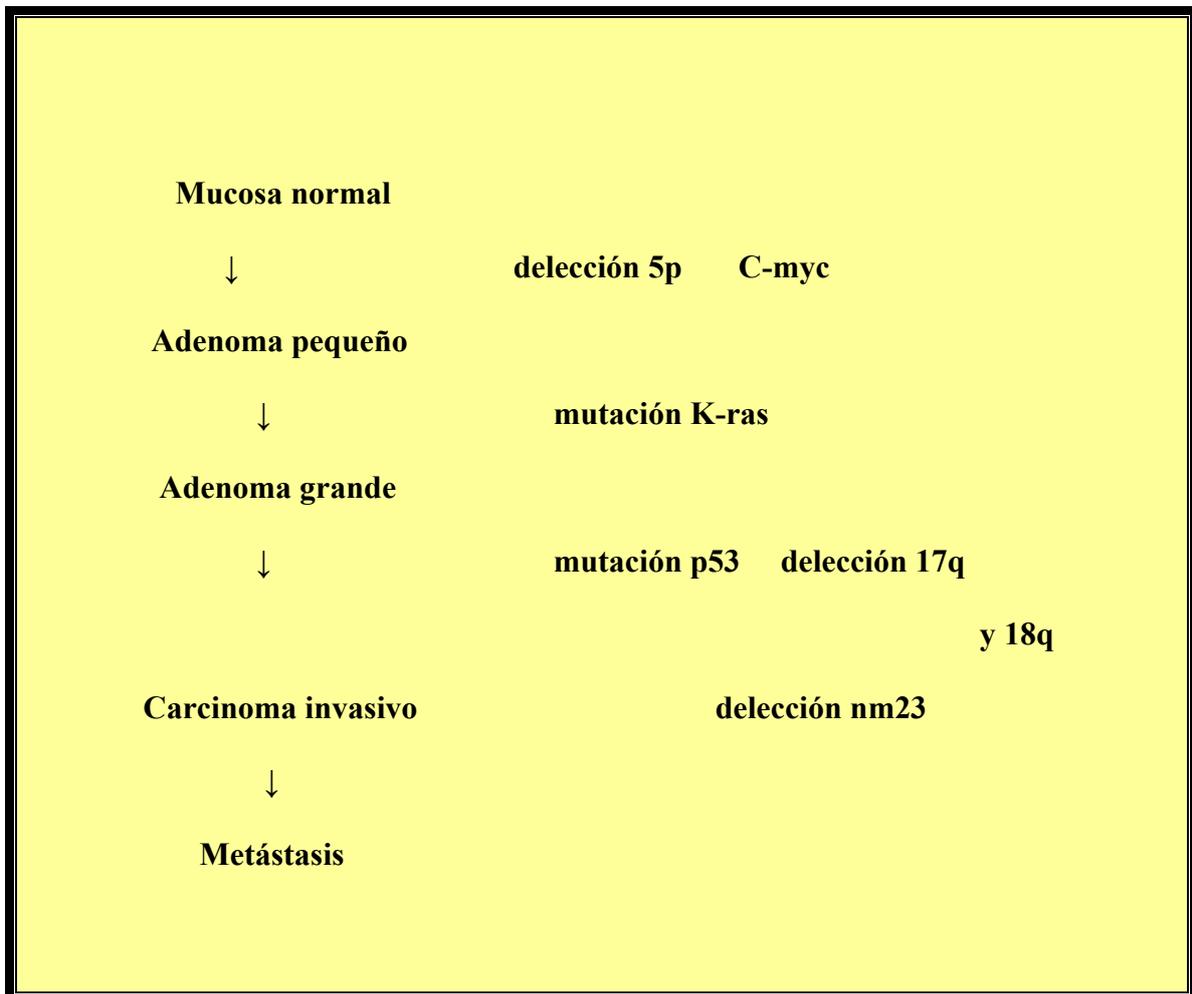
El elemento esencial de la etiología del cáncer de colon es el pólipo adenomatoso o adenoma que, por definición, es una lesión exofítica de la mucosa del intestino grueso.

Sin embargo, estudios meticulosos de la mucosa colorrectal con técnicas más sofisticadas, como los de Muto y cols en 1985, han detectado carcinomas de colon que nacen en focos planos de células displásicas.

Estas lesiones han sido denominadas “adenomas planos” o “adenomas no polipoideos” y son las que se desarrollarían por la vía mutadora. Presentan características distintivas.

Los adenomas no polipoideos carecen de angiogénesis y colagenosis. Estos son factores indispensables para el crecimiento de los adenomas polipoideos, que requieren una sustancial red vascular y demandan mucho oxígeno para proliferar. Por otra parte, los adenomas polipoideos no están asociados a agregados linfoides, hecho muy común en los adenomas no polipoideos.

De acuerdo al modelo de Vogelstein<sup>46</sup>, el CC se debería a una pérdida de genes supresores de tumores junto a la activación de oncogenes (*Fig 3*).



*Figura 3. Modelo de Vogelstein en cáncer de colon<sup>2</sup>*

Aunque como ya se ha descrito la mayoría de los CC se desarrollan a partir de un adenoma, algunos puedan aparecer de novo. Una vez realizada la transición a carcinoma, éste desarrolla un crecimiento lento en sentido circular con tendencia a estenotar la luz intestinal y también en profundidad hacia la pared intestinal y estructuras vecinas. La diseminación locorregional suele ser ordenada. Primero invade los linfáticos, aunque esta invasión es rara en tumores que no sobrepasan la submucosa. Inicialmente se afectan los ganglios paracólicos y pararrectales para luego extenderse a

los mesentéricos superiores<sup>2</sup>. La diseminación hematógena se realiza desde las estaciones ganglionares afectadas.

Desde los ganglios mesentéricos superiores la diseminación se hace a través de la vena mesentérica superior, a la vena porta y de ésta al hígado.

En el momento del diagnóstico el 25% de los pacientes presentan metástasis y solamente el 15% se diagnostica en un estadio precoz<sup>1</sup>.

## **1.6 ANATOMÍA Y BIOLOGÍA DEL CÁNCER DE COLON**

El CC comprende todos aquellos cánceres situados en el intestino grueso comprendido anatómicamente entre la válvula ileocecal y el recto. Se trata de un órgano intraperitoneal que tiene una longitud aproximada de 1,5 metros y un calibre de 4-6 cm. Al dejar la cavidad abdominal, aproximadamente a nivel de la tercera vértebra sacra, el colon se convierte en el recto que, en el adulto, supone los últimos 12-15 cm del tracto intestinal. Los últimos 2 cm del recto aproximadamente constituyen el canal anal, donde existe un epitelio transicional al principio y posteriormente un epitelio escamoso<sup>51</sup>.

El propósito de la división del intestino grueso en sublocalizaciones anatómicas se puede considerar más una consecuencia quirúrgica que una elección clínica. El tradicional punto de división entre colon y recto fue usado por Miles, a principios de siglo, tanto para la práctica de resecciones abdominoperineales con colostomía permanente de todos los tumores del recto (incluso aquellos situados en la parte más superior de la pelvis) como para las colectomías abdominales con anastomosis ileorrectal para todas las lesiones colónicas (incluso para las situadas en el ciego). A medida que las resecciones colónicas se fueron haciendo más limitadas, se dibujó otra nueva frontera dentro del colon, en un lugar del colon transversal cerca del ángulo

esplénico, que marcaría el extremo tanto de las hemicolectomías derechas como de las izquierdas<sup>1</sup>.

Por distintas razones embriológicas y genéticas habitualmente se categorizan el colon derecho e izquierdo según su localización proximal o distal relativa a la flexura esplénica. Existen varias diferencias entre el colon derecho normal y el izquierdo que podrían predisponer al desarrollo de un modelo diferente de carcinogénesis para los tumores de cada uno de ellos.

El colon proximal se origina del intestino primitivo medio y está irrigado por la arteria mesentérica superior, mientras que el colon distal deriva del intestino primitivo posterior y se vasculariza por la arteria mesentérica inferior.

Se ha observado además que existen al menos dos grandes grupos de cáncer de colon basados en las características moleculares de inestabilidad de microsatélites (MSI+) y de inestabilidad cromosómica con pérdida de heterocigosidad (LOH). Un grupo (MSI+) ocurre predominantemente en el colon derecho y el otro (LOH) ocurre más frecuentemente en el izquierdo. Un resumen de las características clínicas y moleculares de los tumores proximales y distales del intestino grueso se muestran en la *tabla 1*:

<b>Característica</b>	<b>Proximal</b>	<b>Distal</b>
<b>Edad al diagnóstico</b>	Jóvenes	Adultos mayores
<b>Sexo</b>	Mujeres	Hombres
<b>Tumor mucinoso</b>	Frecuente	Infrecuente
<b>Síndrome familiar</b>	HNPCC	PAF
<b>Beneficio del 5 FU</b>	Bueno	Marginal
<b>Ploidía</b>	Diploides	Aneuploides
<b>Pérdida de heterocigosidad</b>	Infrecuente	Frecuente
<b>Mutación de p 53</b>	20-30%	50-60%
<b>MSI +</b>	30%	2-3%
<b>LOH</b>	20%	55%

*Tabla 1: Características clínicas y moleculares de los tumores proximales y distales del intestino grueso<sup>51</sup>.*

Así pues, se han de diferenciar los tumores proximales de los distales. De hecho, la mayoría de los trabajos actuales sobre CC incluyen un estudio por sublocalizaciones dentro del colon, distinguiendo claramente los cánceres proximales o de colon derecho de los cánceres distales o de colon izquierdo.

En conclusión, en ausencia de marcadores moleculares definitivos que identifiquen los diferentes subgrupos fenotípicamente distintos de cáncer de colon, el sitio de origen del tumor es una forma útil aunque algo grosera de distinguir estos grupos.

## **1.7 HISTOPATOLOGÍA DEL CÁNCER DE COLON**

Las variedades anatomopatológicas del CC son relativamente limitadas. Más del 90% son adenocarcinomas sin otra especificación. Aunque debemos distinguir<sup>1</sup>:

1. *Adenocarcinoma mucinoso*: cuando más de un 50% de la lesión está compuesta de mucina. Esta variante se caracteriza por bolsas de mucina extracelular que contienen epitelio maligno como estructuras acinares, restos celulares o células aisladas. Muchos carcinomas con inestabilidad de microsatélites (MSI+) son de este tipo.

2. *Adenocarcinoma de células en anillo de sello*: Más de un 50% de células con mucina intracitoplasmática. La típica célula en anillo de sello tiene una gran vacuola de mucina que ocupa la mayoría del citoplasma y desplaza al núcleo. Estas células se pueden encontrar en el contexto de un adenocarcinoma mucinoso o en procesos infiltrativos difusos con mínima cantidad de mucina extracelular.

3. *Carcinoma medular*: Rara variante caracterizada por capas de células malignas con un núcleo vesicular, un nucleolo prominente y abundante citoplasma rosa que exhibe una prominente infiltración por linfocitos. Está asociada invariablemente al patrón MSI+.

4. *Adenocarcinoma indiferenciado*: en esta variedad no se encuentran estructuras glandulares ni moco.

5. *Carcinoma adenoescamoso*: poco frecuentes. Muestran características tanto de carcinomas escamosos como de adenocarcinomas, bien en áreas separadas o mixtas. Para que una lesión sea clasificada como tal tiene que tener más de un foco escamoso.

6. *Carcinoma epidermoide*: tumor maligno derivado de un epitelio escamoso o con diferenciación escamosa. Se origina fundamentalmente en la unión anorrectal.

7. *Tumores carcinoideos*: carcinomas constituídos por células que poseen gránulos de secreción. Los del intestino grueso no son muy frecuentes y se encuentran fundamentalmente en el apéndice y en el recto.

8. *Linfomas, sarcomas y melanomas*: constituyen grupos histológicos minoritarios en el intestino grueso. Cada uno de ellos presenta las características biológicas y moleculares propias de su estirpe celular.

Macroscópicamente los adenocarcinomas pueden adoptar diversas formas, entre las que destacan: las vegetantes, con crecimiento hacia el interior de la luz; las formas infiltrantes, que al infiltrar la pared dan lugar a estenosis y retracciones; y las formas ulcerantes.

La interpretación morfológica del tipo histológico más frecuente, el adenocarcinoma<sup>3</sup>, ofrece pocos datos en relación con su posible evolución. Sólo en los pacientes con tumores mal diferenciados o que producen grandes cantidades de mucina puede establecerse una correlación segura con la agresividad biológica. En los pacientes con adenocarcinomas bien o moderadamente diferenciados (90-95% de los casos) el patrón de comportamiento biológico es muy imprevisible.

## 1.8 FORMAS DE PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los síntomas iniciales de los pacientes con cáncer de intestino grueso dependen de la localización del tumor y el estadio<sup>3</sup>.

En una etapa precoz el único signo clínico evidente es la pérdida oculta de sangre en las heces. Posteriormente se pueden evidenciar:

1. **Hemorragias:** se deben a la ulceración prácticamente constante de la neoplasia. Las grandes hemorragias son raras. Lo habitual son pequeñas pérdidas diarias que pueden manifestarse en forma de anemia crónica.
2. **Alteraciones del ritmo intestinal:** pueden existir tanto estreñimiento como diarrea. Se considera que las diarreas son características de los casos de cáncer de ciego y colon ascendente. Las razones de las diarreas en este caso estriban en el proceso inflamatorio satélite, con infección secundaria, lo que determina un hiperperistaltismo asociado a la irritación local del propio tumor.

En cambio el estreñimiento es característico de los CC descendente y sigma, que son más estenosantes.

También pueden aparecer diarreas intermitentes motivadas por dilución de las heces llegadas a la zona preestenótica y por exudados procedentes de los procesos inflamatorios coexistentes. Por ello a estas se las catalogaría como pseudodiarreas.

3. **Masa tumoral:** el tumor puede ser palpable cuando adquiere un cierto volumen, sobre todo en el caso de las neoplasias de ciego que suelen ser de tipo vegetante.

4. **Dolor:** en general se trata de sensación de plenitud o molestia indefinida, unas veces difusa y otras localizada en una zona determinada. Este dolor es inconstante y poco intenso en el cáncer de ciego y puede revestir una intensidad mayor cuando el tumor se localiza en colon distal, adoptando un carácter cólico, especialmente si hay estenosis asociada a la tumoración.
5. **Sintomatología general:** la presencia de síntomas sistémicos implica la existencia de un tumor muy evolucionado, generalmente con metástasis a distancia. Puede haber astenia, anorexia, náuseas, vómitos, pérdida de peso y fiebre como síntomas más habituales del CC.
6. **Complicaciones:** entre ellas figuran la obstrucción intestinal que sería la complicación más frecuente en un CC, la perforación del colon, la formación de abscesos, la aparición de fistulas y la peritonitis, además de la infiltración local en la vecindad.

## **1.9 PROCESO DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN**

El estudio de un paciente con síntomas clínicos sospechosos de CC tiene varios objetivos: en primer lugar busca confirmar la sospecha clínica y detectar la localización precisa del cáncer primario, mediante la obtención de una confirmación histológica y la evaluación completa del intestino para detectar tumores primarios sincrónicos o adenomas y por último el estudio de enfermedad a distancia para establecer la extensión de la enfermedad o estadificación<sup>1-3</sup>.

Entre las pruebas diagnósticas hemos de destacar:

**1. Radiología:** la radiografía abdominal simple es sólo útil en el caso de los pacientes que se presentan como una emergencia con sospecha de obstrucción intestinal o perforación. El enema opaco es una prueba inicial que fue ampliamente utilizada en los pacientes en que se sospechaba un CC. La técnica más sensible es el enema de doble contraste baritado aunque actualmente se está abandonando para dejar paso a otras pruebas. La tomografía computarizada del hígado se utiliza para detectar enfermedad metastásica.

**2. Endoscopia:** la endoscopia de fibra óptica proporciona un método simple para visualizar directamente y biopsiar lesiones sospechosas de malignidad. Este método es más sensible que el enema de doble contraste baritado en la detección de adenomas pequeños y permite la biopsia o excisión total de lesiones accesibles.

**3. Ultrasonografía:** la ecografía puede ser utilizada para detectar metástasis hepáticas (siendo un método tan sensible y más barato que la TC).

**4. Marcadores tumorales:** el antígeno carcinoembrionario (CEA) no es lo suficientemente sensible ni específico para ser considerado un marcador diagnóstico primario aunque su utilización preoperatorio sí ha demostrado utilidad como un indicador pronóstico y ayuda de base para el seguimiento de la enfermedad.

**5. PET:** Tiene valor en la detección del cáncer recurrente, pero poco valor en la estadificación del tumor primario. Su utilidad es clara en aquellos casos en los que se pretende realizar metastasectomía para descartar la presencia de otras lesiones a distancia que pudieran modificar el planteamiento terapéutico.

### ***CLASIFICACIÓN SEGÚN LA EXTENSIÓN:***

En cuanto a la estadificación o clasificación de la enfermedad según su extensión, existen diversas clasificaciones. Una de ellas ampliamente utilizada por su sencillez, claridad y correspondencia con el pronóstico, es la clasificación original de Dukes (Dukes, 1932) modificada por Astler y Coller. En fechas recientes el American Joint Committee on Cancer<sup>52</sup> recomienda el esquema de clasificación TNM definido por ellos (Tumor, Node, Metastasis Stage Grouping) (AJCC/UICC 2002) que es sin duda más correcta pero más compleja.

En ella se tiene en cuenta, además de las capas del intestino afectas, el número de ganglios afectos que es un factor de gran importancia pronóstica y la presencia o ausencia de metástasis a distancia.

(ver *ANEXO I*)

### **1.10 PREVENCIÓN**

La prevención del CC es un objetivo fundamental dada la elevada mortalidad y morbilidad asociada con esta enfermedad, así como las limitaciones en la eficacia de los tratamientos disponibles y su elevado coste.

La detección precoz del CC puede reducir las tasas de mortalidad. Múltiples estudios han puesto de manifiesto la enorme cantidad de evidencias en cuanto a la influencia del componente ambiental en el riesgo de desarrollar CC.

Dado que los factores dietéticos parecen ser los determinantes ambientales más relevantes en el riesgo de CC, podría plantearse la prevención mediante su modificación<sup>53</sup>.

### **1.10.1 PREVENCIÓN PRIMARIA**

Se define como una prevención etiológica o lo que es lo mismo, actuaciones encaminadas a la reducción de la incidencia de casos de cáncer. Hay varios puntos importantes a conocer:

\* No existen datos concluyentes en cuanto al efecto protector de determinados hábitos dietéticos, pero están en estudio distintas sustancias con probable efecto protector en relación al CC como una dieta rica en folatos y calcio, pobre en grasa y carnes rojas. No existen datos en el momento actual que apoyen la dieta rica en fibra y en antioxidantes como protectora<sup>54</sup>.

\* Se recomienda abandono del hábito tabáquico y evitar el consumo excesivo de alcohol<sup>3</sup>.

\* Realizar ejercicio físico regular parece tener un efecto protector<sup>1</sup>.

\* Fármacos: la aspirina y los antiinflamatorios no esteroideos pueden disminuir la formación de pólipos y promover la regresión de los mismos aunque todavía no existen resultados definitivos al respecto<sup>44</sup>.

### 1.10.2 PREVENCIÓN SECUNDARIA

Desde un punto de vista de salud pública las medidas de prevención primaria deben considerarse con carácter prioritario, pero dado que el período de latencia de la mayoría de los cánceres es muy prolongado, aunque aquéllas tengan gran efectividad sólo a largo plazo se obtendrán resultados significativos<sup>2</sup>.

La prevención secundaria va dirigida sobre todo a la población de alto riesgo. Los objetivos de la prevención secundaria son disminuir la prevalencia, evitar las secuelas e invalideces, mejorar el pronóstico y disminuir las tasas de mortalidad. En este sentido las técnicas de prevención secundaria son:

a) educación sanitaria de la población

b) estudios de detección selectiva

\*) detección selectiva clínica: búsqueda de casos

\*) detección selectiva de la población: cribado poblacional o screening. La efectividad del cribado se ha demostrado entre otros en el CC.

En primer lugar debemos determinar si un paciente es o no de alto riesgo.

- **Pacientes de riesgo en la media:** Son aquellos mayores de 50 años asintomáticos y que no tienen factores que los incluyan en el grupo de riesgo alto<sup>55</sup>.

- Sangre oculta en heces: 1 vez al año, si el resultado es positivo se debe realizar colonoscopia<sup>56</sup>.
- Sigmoidoscopia flexible cada 5 años<sup>57</sup>.
- Colonoscopia cada 10 años<sup>58-61</sup>.
- Enema con bario de doble contraste cada 5-10 años.

**\* Pacientes con alto riesgo de CC<sup>62,63</sup>:**

- Pacientes con familiar de primer grado con CC o pólipos adenomatosos diagnosticados antes de los 60 años o dos familiares de primer grado diagnosticados a cualquier edad: comenzar colonoscopia a los 40 años ó 10 años antes de la afectación del familiar afecto y después cada 5 años.
- Pacientes con familiares de primer grado con CC o adenoma diagnosticado a una edad mayor de 60 años o familiares afectados en segundo y tercer grado: se recomienda realizar sangre oculta en heces anual o bianual y sigmoidoscopia cada 5 años o colonoscopia cada 10 años.
- Pacientes con poliposis adenomatosa familiar: En este grupo de pacientes se recomienda sigmoidoscopia flexible cada año comenzando a los 10-12 años y test genético. Si se encuentran múltiples pólipos adenomatosos se debe realizar colectomía. Si no se encuentran se realizan con la siguiente periodicidad: Anual desde los 10-12 años hasta los 25; bienal (26- 35); trienal (36-45); cada 5-10 años en mayores de 46.
- CC hereditario no polipósico o Síndrome de Lynch: El riesgo de desarrollar cáncer colorrectal comienza a los 45. En este grupo de

pacientes se recomienda colonoscopia cada 1-2 años comenzando a partir de los 20-25 años o 10 años antes del caso más joven de la familia.

- Pólipos adenomatosos: Si existe más de un pólipo maligno o es grande o sésil, o bien la endoscopia ha sido incompleta, se repetirá la colonoscopia cada 3-6 meses el primer año y cada 3-5 años después. Si existen tres o más pólipos: seguimiento con colonoscopia en tres años. Finalmente si existen uno o dos pólipos: seguimiento con colonoscopia en 5 años.

Globalmente el problema de todos estos programas es su elevado coste y las tasas muy variables de aceptación por parte de la población (entre un 47-70%). La incorporación de la genética molecular puede ayudar a identificar a la población de alto riesgo, mejorando la relación coste-beneficio de los programas de detección precoz<sup>64,65</sup>.

## **1.11 TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE COLON**

### **1.11.1 TRATAMIENTO DE LOS PÓLIPOS COLÓNICOS**

Desde el establecimiento de la secuencia adenoma-carcinoma la actitud terapéutica ha sido extirpar todos los pólipos adenomatosos una vez que eran detectados para determinar el tipo histológico<sup>58</sup>. Si el pólipo es un pseudopólipo metaplásico o un pólipo juvenil no es necesario realizar ninguna otra operación. Si, por el contrario, nos encontramos con un pólipo adenomatoso se debe examinar el resto del colon cuidadosamente mediante colonoscopia y todos los pólipos han de ser extirpados<sup>67</sup>.

Además, la mayoría de los pacientes con pólipos adenomatosos requerirán seguimiento regular con colonoscopias, cuyo intervalo entre 3 y 5 años dependerá del riesgo del paciente<sup>66</sup>.

Este riesgo se calcula en función de tres parámetros: el patrón histológico, el tamaño del pólipo (mayor o menor de 1 cm) y la morfología (los adenomas vellosos tienen un potencial de malignización mucho mayor que los tubulares).

Por último, cuando el estudio patológico demuestra la presencia de carcinoma invasivo (afectación de la submucosa), es necesario efectuar una resección quirúrgica, ya que hasta un 20% de estos pacientes presentan extensión de la enfermedad más allá de los márgenes de resección.

El efecto protector de la polipectomía ha quedado patente en los estudios con seguimientos superiores a 10 años.

### **1.11.2 ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE COLON**

La cirugía es la base del tratamiento del CC. La mejora de las técnicas quirúrgicas y anestésicas han aumentado las tasas de operabilidad y consecuentemente la supervivencia de los pacientes con CC en las dos últimas décadas.

#### **1.11.2.1 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO INICIAL**

El tratamiento inicial del CC se basa en la cirugía siempre que el estado general del paciente lo permita. Incluso en presencia de enfermedad metastásica la cirugía del

tumor primario está contemplada como opción válida para mejorar síntomas y evitar complicaciones locales.

Los principios fundamentales del tratamiento quirúrgico del CC no han sufrido grandes variaciones. El tratamiento quirúrgico del CC puede efectuarse mediante cirugía abierta o bien utilizando una nueva vía de abordaje de la cavidad abdominal, de acceso reducido mediante cirugía por laparoscopia. Aunque existen controversias sobre esta última técnica, existe una publicación reciente que concluye que los resultados oncológicos a largo plazo no son diferentes de los obtenidos por la colectomía abierta<sup>69</sup>.

El tratamiento quirúrgico curativo del CC requiere una operación radical oncológica mediante la extirpación total del tumor primario con suficientes márgenes de seguridad (hemicolecotomías derechas o izquierdas), los órganos contiguos potencialmente afectados, la vascularización del tumor y los ganglios linfáticos tributarios del territorio donde asienta<sup>1</sup>.

Existe un acuerdo sobre la extensión de la resección en los CC proximal. Así los tumores de ciego, colon derecho y ángulo hepático serán subsidiarios de hemicolecotomía derecha, mientras que aquellos que se localizan en colon transversal proximal, serán sometidos a hemicolecotomía derecha ampliada. Para los que asientan en ángulo esplénico o colon descendente se realizará hemicolecotomía izquierda.

Cuando el tumor debuta con un cuadro clínico de oclusión intestinal, el restablecimiento del tránsito intestinal inmediato es problemático debido a que la realización de anastomosis sobre vísceras dilatadas y mal irrigadas puede hacer fracasar su viabilidad. Este es el motivo por lo que los cirujanos optan por técnicas quirúrgicas que tras la resección oncológica en bloque realizan una colostomía del muñón cólico proximal y cierre del muñón distal (*intervención de Hartmann*) para reevaluar la situación en un segundo tiempo.

Actualmente se ha incrementado el uso de prótesis autoexpandibles para resolver el cuadro agudo de obstrucción lo que permite mejorar la situación del enfermo y completar su evaluación preoperatorio, obviando el tratamiento quirúrgico en un momento en el que las complicaciones podrían ser muy graves. La colocación de estas prótesis se puede efectuar mediante control endoscópico o fluoroscópico.

### **1.11.2.2 TRATAMIENTO ADYUVANTE A LA CIRUGÍA**

En el CC se contempla la quimioterapia adyuvante para los pacientes operados con finalidad curativa. Tras la cirugía curativa la tasa de supervivencia global a 5 años varía entre un 75% y un 80% para el estadio II y raramente excede el 60% para el estadio III. Por este motivo existe una obvia necesidad de tratamiento adyuvante en estos casos, en los que un gran número de ensayos clínicos llevados a cabo en los últimos 30 años han demostrado mejorar el resultado de estos pacientes operables<sup>66,67</sup>.

En los pacientes sometidos a cirugía potencialmente curativa, se considera que la recidiva de la enfermedad puede deberse a micrometástasis ocultas que ya están presentes en el momento de la cirugía. De esta forma se postula que el tratamiento adyuvante erradicaría las micrometástasis con el objetivo de incrementar la tasa de curación.

El beneficio de la quimioterapia adyuvante está bien establecido en el estadio III tras la resección curativa, reduciendo el riesgo de recidiva en un 19-40% y el de muerte en un 16-33%. En cambio en el estadio II es menos claro dado que el número de recidivas es menor y por tanto el beneficio absoluto del tratamiento también. A pesar de que se conocen un determinado número de características clinicopatológicas asociadas con pobre pronóstico, como son pT4, tumores pobremente diferenciados, invasión

vascular, diferenciación mucinosa, obstrucción o perforación aún no ha quedado definitivamente establecida la utilidad del tratamiento adyuvante en estos casos<sup>70</sup>.

En el ensayo clínico llevado a cabo por el Intergroup Americano con 5-fluorouracilo (5FU) y levamisol, se concluyó que no hubo beneficio para los pacientes en estadio II ni en intervalo libre de enfermedad ni en supervivencia global. Sin embargo el estudio del NSABP C-03 con 5FU y leucovorín sí demostró un aumento significativo en el intervalo libre de enfermedad y supervivencia global tanto para estadios II como III. Dadas las evidencias existentes de múltiples estudios aunque con un pequeño número total de pacientes en estadio II, la decisión de tratar debe individualizarse basándose en los factores pronósticos.

Para los pacientes con CC resecado que van a recibir quimioterapia basada en 5FU, el mejor regimen de tratamiento adyuvante no está bien definido. Aunque la mayoría de los ensayos han demostrado el beneficio del regimen con 5 FU y leucovorín<sup>71</sup> (según el esquema de la Clínica Mayo con administración de 5FU a la dosis de 425 mg/m<sup>2</sup> y leucovorín a 20 mg/m<sup>2</sup> 5 días consecutivos cada 28 días durante 6 meses) independientemente de la forma de administración, el mejor perfil de toxicidad del regimen semanal (esquema de Roswell Park Memorial Institute o RPMI<sup>72,73</sup> consistente en leucovorín 500 mg/m<sup>2</sup> en infusión continua de 2 horas, más 5FU 500 mg/m<sup>2</sup> iv a la hora de iniciado el leucovorín, semanal por 6 semanas consecutivas cada 9 semanas, durante 12 meses) ha llevado a considerar éste como preferido. También se ha evaluado la infusión continua de 5 FU solo o infusiones cortas de 5 FU y leucovorín, ambos logrando resultados oncológicos que son al menos tan buenos como el bolo y menos tóxicos. Además las fluoropirimidinas orales (capecitabina y UFT) han demostrado ser al menos tan efectivas como el bolo de 5FU.

El primer ensayo clínico a gran escala que demostró un beneficio en supervivencia para la quimioterapia adyuvante en el CC fue el NSABP C-01<sup>72</sup>. Observó un beneficio significativo en la supervivencia global a 5 años para MOF (metil-CCNU más vincristina y 5FU administrado durante 1 año) comparado con cirugía sola o BCG. El NCCTG demostró un beneficio para 5 fluorouracilo y levamisol.

Posteriores ensayos demostraron la inferioridad de 5 fluorouracilo y levamisol comparado con 5 fluorouracilo modulado con leucovorín lo que unido a la toxicidad del levamisol hizo que éste no volviera a utilizarse.

La combinación de 5FU y leucovorin (LV5FU) con oxaliplatino ha demostrado mejorar la tasa de respuesta y la supervivencia de los pacientes con CC metastásico. De esta forma se ha intentado evaluar su eficacia en ensayos clínicos de adyuvancia. El objetivo del estudio MOSAIC<sup>74</sup> fue evaluar la eficacia de esta asociación en el tratamiento adyuvante de la estadios II y III de CC. Este estudio internacional incluyó 2.246 pacientes y comparó la eficacia del tratamiento considerado estándar con LV5FU2 solo frente a la combinación de LV5FU y oxaliplatino (regimen FOLFOX) tras la resección del tumor primario. Ambos tratamientos fueron administrados cada dos semanas durante seis meses. A los 3 años de seguimiento, el riesgo de recaída se había reducido en un 23% en el grupo de FOLFOX 4 ( $p = 0,002$ ) con buena tolerancia del esquema en cuanto a toxicidades. La mortalidad global fue idéntica durante el tratamiento (0,5%) en ambos grupos. La principal complicación específica, neuropatía sensorial periférica es reversible en la gran mayoría de los casos. Al llevarse a cabo un nuevo análisis a los 4 años de seguimiento (mediana de 48,6 meses) se confirmó la eficacia superior de FOLFOX 4 en comparación con el tratamiento estándar, logrando reducción en el riesgo de recaída del 24% ( $p = 0,0008$ ). Estos resultados lograron la indicación del oxaliplatino como parte del tratamiento adyuvante del cáncer de colon

estadio III<sup>74</sup>. Dado que también se objetivó cierto beneficio en pacientes con estadios II se debería considerar la posibilidad de tratamiento adyuvante para estos pacientes, individualizando cada decisión.

Otro ensayo clínico de fase III evaluó también el impacto sobre la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de la adición de oxaliplatino al bolo semanal de 5FU combinado con leucovorín como tratamiento adyuvante para los estadios II y III de CC. Un total de 2.407 pacientes sometidos a cirugía curativa fueron asignados al azar a cualquiera de los siguientes brazos: 5FU 500 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa (IV) en bolo por semana durante 6 semanas y 500 mg/m<sup>2</sup> de leucovorín IV semanal durante 6 semanas seguido de 2 semanas de descanso terapéutico durante tres ciclos (FULV), o el mismo régimen FULV con oxaliplatino 85 mg/m<sup>2</sup> IV administrados en semanas 1, 3 y 5 de cada 8 semanas durante tres ciclos (FLOX)<sup>75</sup>. Tras una mediana de seguimiento de 42,5 meses se ha observado un 20% de reducción del riesgo en favor de FLOX ( $p < .004$ ). La SLE a 3 y 4 años fueron 71,8% y 67,0% para FULV y el 76,1% y 73,2% para FLOX, respectivamente. La toxicidad por neuropatía de grado 3 se observó en el 8,2% de los pacientes que recibieron FLOX y en el 0,7% de los que reciben FULV ( $p < .001$ ). La hospitalización por diarrea asociada se produjo en el 5,5% de los pacientes que recibieron FLOX y en el 3,0% de los pacientes que recibieron FULV ( $p < .01$ ). Un total de 1,2% de los pacientes murieron como consecuencia de cualquier causa dentro de los 60 días de recibir la quimioterapia, sin diferencias significativas entre los dos regímenes<sup>75</sup>. Con estos resultados concluyen que la adición de oxaliplatino semanal a FULV mejora significativamente la SLE en los pacientes con estadio II y III de CC. De esta forma también FLOX puede ser recomendada como una opción efectiva en la práctica clínica.

La capecitabina es una fluoropirimidina que se convierte en la forma activa de 5FU por la enzima timidina fosforilasa, una enzima que se expresa en niveles considerablemente más elevados en los tejidos tumorales que en los tejidos sanos. Como tratamiento de primera línea del CC metastático, la capecitabina tiene una tasa de respuesta superior (26%) en comparación con el regimen de la Clínica Mayo (17%,  $p < 0,0002$ ) con un tiempo equivalente a la progresión tumoral y la supervivencia global. Además la capecitabina tiene un mejor perfil de toxicidad con menor incidencia de diarrea, náuseas, estomatitis, y alopecia, aunque hay mayor tasa de síndrome mano-pie. De esta forma el tratamiento oral con fluoropirimidinas resulta en una significativa reducción del número de hospitalizaciones. Para comparar la eficacia de la capecitabina con el regimen 5-FU/LV en bolo como tratamiento adyuvante para los estadios III de CC se llevó a cabo un ensayo clínico denominado X-ACT<sup>76</sup>. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir capecitabina (1250 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día en los días 1-14 cada 3 semanas) o bien el esquema de la Clínica Mayo. Ambos esquemas se administraron durante 24 semanas. Con una mediana de seguimiento de 3,8 años, la capecitabina demostró ser al menos tan eficaz como el regimen iv de 5-FU/LV en bolo, con una tendencia hacia la mejora de la actividad del brazo de capecitabina. El análisis por intención de tratamiento demostró que la capecitabina es superior en supervivencia libre de recaída con una odds ratio o riesgo relativo de 0,86; IC del 95%, 0.74-0.99;  $p = 0,0407$ . Además también demostró tendencia a la superioridad en SLE y supervivencia global (SG) con una odds ratio de 0,87; IC del 95%, 0.75-1.00,  $p = 0,0528$  y de 0,84; 95% IC, 0.69-1.01,  $p = 0,0706$  respectivamente. A los 3 años el 64,2% y 60,6 % de los pacientes tratados con capecitabina y tratados con bolo 5-FU/LV respectivamente se encontraban libres de enfermedad. La supervivencia libre de recaída fue de 65,5% para los tratados con capecitabina oral y 61,9% para los que recibieron el esquema con 5FU.

La tasa de SG fue del 81,3% en el brazo de capecitabina frente al 77,6% en el otro brazo. La conclusión fue que capecitabina es tan eficaz como el esquema de 5-FU/LV en bolo adyuvante para el tratamiento del CC, resultando en una mejoría significativa en supervivencia libre de recaída, libre de enfermedad y global, con un mejor perfil de toxicidad (menor incidencia de estomatitis, diarrea, náuseas / vómitos, alopecia y mielosupresión).

### **1.11.2.3 TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA**

Los pacientes que han recaído tras la cirugía o que presentan enfermedad metastásica de inicio tienen generalmente mal pronóstico. Es frecuente el desarrollo de metástasis hepáticas (aproximadamente el 30-40% de los casos presentan metástasis sincrónicas en el momento del diagnóstico), pulmonares o ambas en pacientes con este tipo de tumores. En la mayoría de los casos el tratamiento sistémico es posible, aunque su efecto es fundamentalmente paliativo. Desde finales de los años 50 y hasta recientemente el 5FU ha sido el único fármaco aprobado para el tratamiento del CC a nivel mundial. Las tasas de respuesta se acercan al 10-15% y la mediana de supervivencia a los 10 meses. Esto supone una mínima mejora de la supervivencia con respecto al mejor cuidado de soporte<sup>77-86</sup>. Ahora bien esta tasa de respuesta se incrementa al 25% cuando el 5FU se modula con leucovorín, aunque este modesto beneficio se consigue a costa de una mayor toxicidad que globalmente resulta aceptable y manejable. Este fue el motivo por el que este esquema pasó a ser considerado estándar como primera línea para el CC metastático desde finales de los años 80 hasta el 2002.

Recientemente se han incorporado cuatro agentes nuevos al armamento terapéutico contra el CC. Cuando el oxaliplatino o el irinotecán fueron introducidos en

la combinación de regímenes basados en 5FU y leucovorín, la tasa de respuestas y la supervivencia se incrementaron con respecto al 5FU y leucovorín solo. Estas combinaciones han colocado la supervivencia de los pacientes con CC metastático en cerca de 20 meses.<sup>83-86</sup>

Los otros dos fármacos añadidos recientemente al arsenal terapéutico son anticuerpos monoclonales. De esta forma el anticuerpo monoclonal bevacizumab mejora la tasa de respuesta y la supervivencia cuando se utiliza con los regímenes de quimioterapia como tratamiento inicial en el CC metastático<sup>86</sup>. También el cetuximab que es otro anticuerpo monoclonal dobla la tasa de respuesta y disminuye el riesgo de progresión del cáncer en pacientes refractarios a irinotecán. Otros anticuerpos monoclonales como el panitumumab se están incorporando progresivamente a la clínica diaria, lo que hace que cada vez sea mayor el número de armas terapéuticas contra esta enfermedad y es esperable que progresivamente<sup>87-91</sup> también se logren cifras más elevadas de supervivencia y mejor calidad de vida de los pacientes.

## **1.12 SEGUIMIENTO**

Los pacientes diagnosticados de CC tratados con finalidad curativa presentan un riesgo de cáncer recurrente y segundos tumores metacrónicos en el colon que ocurren estos últimos en aproximadamente el 1-9% de los casos<sup>91,99</sup>.

Hay dos objetivos fundamentales para la vigilancia colónica en los pacientes intervenidos quirúrgicamente de cáncer de colon. Por un lado la detección de recidiva temprana del tumor inicial en una fase que permita un tratamiento curativo. Por otro lado la detección de neoplasias de colon metacrónicas<sup>100</sup>.

Ningún ensayo clínico randomizado de vigilancia intensiva con colonoscopia ni metaanálisis de estos ensayos clínicos han demostrado un beneficio en supervivencia para la realización de colonoscopia a intervalos anuales o más cortos<sup>89</sup>.

El fracaso demostrado del examen endoscópico para mejorar la supervivencia en las recidivas se debe a la baja tasa de recaída intraluminal o anastomótica y a la observación de que la mayoría de recidivas están asociadas con enfermedad pélvica o intraabdominal irresecable.

Ahora bien, sí se ha encontrado beneficio de la colonoscopia de vigilancia en la detección de los tumores metacrónicos en un estadio potencialmente curable y también en la identificación y resección de los pólipos adenomatosos.

La incidencia de cánceres metacrónicos, el tiempo en el que ocurren y el estadio de los mismos en el momento de la detección debería determinar el intervalo óptimo de la colonoscopia. La evidencia de ensayos publicados de colonoscopia de vigilancia tras la resección de cáncer de colon mostró que del 2 al 7% de los pacientes tienen uno ó más cánceres sincrónicos en el momento del diagnóstico inicial<sup>98</sup>.

Desde una perspectiva práctica es imposible diferenciar si el tumor metacrónico aparece en un intervalo corto tras la resección del cáncer de colon, si se trata de una verdadera lesión metacrónica o de una lesión sincrónica que ha pasado desapercibida. De todos modos, de una forma práctica y considerando que el colon ha quedado suficientemente estudiado perioperatoriamente, todos los tumores detectados a posteriori se consideran metacrónicos<sup>99,100</sup>.

Múltiples estudios han demostrado que para la detección de un tumor metacrónico se necesita la realización de 157 colonoscopias y que para detectar un tumor invasivo en el screening la necesidad es de 156.

Entre los estudios de vigilancia colonoscópica post-resección se detectaron tumores metacrónicos con una tasa de incidencia del 0,7% en los primeros dos años tras la cirugía. Esta estimación es consistente con la revisión del registro de tumores de Nebraska que calcula que la tasa de incidencia anual de tumores metacrónicos fue de 0,35% por año. De todos los detectados, el 87% fueron operados con finalidad curativa<sup>101</sup>. Estos hallazgos fueron considerados suficientes para recomendar la colonoscopia 1 año después de la cirugía o tras la misma si la colonoscopia previa no fue completa<sup>102</sup>.

Las recomendaciones para el uso de la colonoscopia de vigilancia tras la resección del CC fueron editadas por la US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer y la American Cancer Society (ACS)<sup>102</sup>:

1. Los pacientes con CC deberían ser sometidos a evaluación perioperatoria completa. En el caso de tumores no obstructivos ésto se realiza con la colonoscopia preoperatoria. Si son obstructivos se debería realizar a los 3-6 meses de la resección.
2. Tras la cirugía deberían realizar una colonoscopia al año de la resección.
3. Si el examen realizado al año es normal, el intervalo antes del examen siguiente debería ser de 3 años. Si ésta es normal, la siguiente debería realizarse a los 5 años.
4. Tras el examen realizado al año los intervalos pueden ser acortados si hay evidencia de CC hereditario no polipósico (HPNCC) o si el hallazgo de un adenoma requiere colonoscopia temprana.

También es importante el seguimiento desde el punto de vista de la detección de la recidiva de forma temprana. El objetivo es identificar la recidiva en un estadio precoz en el que el tratamiento pueda cambiar el pronóstico de los pacientes<sup>103</sup>. Aunque no existe ninguna estrategia considerada estándar, es cierto que la cinética de la recidiva debería marcar el intervalo de seguimiento; de este modo y considerando que un 80-90% de las recidivas de CC se producen en los primeros 2-3 años el intervalo de vigilancia durante ese periodo debería ser más corto<sup>104-106</sup>. El resto de las recidivas suelen aparecer alrededor de los 5 años tras la cirugía, lo que constituye la base para considerar que la supervivencia libre de enfermedad a 5 años tras el tratamiento quirúrgico es equivalente a la curación<sup>107</sup>. No solo no existe ningún intervalo de seguimiento estipulado, sino tampoco qué tipo de pruebas o test deben realizarse y en qué momentos son más convenientes.

Aproximadamente el 35 al 50% de los pacientes desarrollarán metástasis hepáticas a lo largo de la evolución del CC. En un subgrupo de esos pacientes, las lesiones son accesibles al tratamiento con finalidad radical y en este sentido varios estudios han demostrado tasas de supervivencia de 20-30% a los 5 años, con una mediana de supervivencia para aquellos pacientes no candidatos a tratamientos radicales mucho más baja y una mortalidad del 100% a los 48 meses de su detección (4 años)<sup>108-114</sup>.

La incidencia de metástasis pulmonares entre los pacientes intervenidos de CC es mucho menor, con una tasa del 3,5% de los casos. La mitad de estas metástasis pulmonares se hacen clínicamente evidentes con una mediana de tiempo de 34 meses, lo que indica una menor tasa de recidiva y mayor supervivencia que cuando presentan metástasis hepáticas.

Cuando la recidiva del tumor es local, también la cirugía puede ofrecer oportunidad de curación. Estas tasas de cirugía con finalidad curativa varían desde el 2 al 14% en la mayoría de los estudios. En algún estudio que incluyó el examen endoscópico regular del colon, las tasas de resección curativa han sido del 40%<sup>112</sup>.

Al considerar todos los datos expuestos en conjunto queda claro que algunos pacientes con CC pueden ser curados tras la resección de la enfermedad metastásica<sup>113-142</sup>. De todos modos la controversia persiste. La situación del seguimiento en el CC intervenido quirúrgicamente con finalidad curativa ha pasado por varias fases, pasando desde el escepticismo total a la recomendación de un control sistemático e intensivo.

En este sentido no debemos quedarnos en la ambigüedad ni acudir a la improvisación. Los pacientes llegarán a la consulta y habrá que ofrecerles cuidados y controles basados en protocolos previamente diseñados y meditados con el objetivo de detectar la recidiva de forma lo más precoz posible. Lo ideal debería ser la individualización del seguimiento en función de una serie de factores de riesgo de recidiva aunque todavía esto no es posible fundamentalmente por la falta de validación de factores moleculares que subdividan a los pacientes en grupos pronósticos más precisos que los factores clínico-patológicos.

De este modo muchos pacientes que son curados tras la cirugía del CC van a ser sometidos igualmente a seguimientos periódicos con los costes provocados en este proceso y la carga psicológica de los resultados falsos positivos y el miedo asociado a la detección temprana de posibles recidivas incurables o a la mortalidad y morbilidad derivadas de las intervenciones quirúrgicas o de los tratamientos sistémicos, lo que lógicamente ha hecho que durante muchos años se hayan cuestionado si todas estas

cargas pueden ser compensadas por las posibles ventajas de un incremento de la esperanza de vida o una mejora de la calidad de vida de los pacientes.

A lo largo de los años ha habido varias reuniones de consenso de expertos para plantear guías clínicas con el objetivo de definir las mejores prácticas de seguimiento a la luz de los diferentes estudios<sup>103-111</sup>.

En el año 2000 se actualizaron las guías de la Sociedad Americana de Oncología (ASCO) que indicaban la realización de CEA cada 2-3 meses durante un mínimo de dos años en aquellos pacientes que eran subsidiarios de cirugía de posibles metástasis hepáticas. Se recomendó la historia clínica y exploración física cada 3-6 meses durante los tres primeros años y luego anual. Se opinó en contra de la realización de TAC de rutina en el seguimiento del CC y también en contra de la radiografía de tórax de rutina. Ambas pruebas de imagen solamente se recomendaban en caso de síntomas sospechosos o elevación del marcador CEA. La colonoscopia se recomendó cada 3-5 años y en el momento perioperatorio. Tampoco consideraban necesaria la realización de hemograma o bioquímica sanguínea completa.

Aunque posteriormente estas guías han cambiado, fueron las vigentes en el periodo de tiempo en el que nuestro estudio se llevó a cabo.

## **-JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS-**

Aunque el tratamiento actual del CC es multidisciplinar, la resección quirúrgica radical continúa siendo el pilar fundamental del tratamiento con finalidad curativa. Pero a pesar de una óptima cirugía oncológica y de los avances en los tratamientos citotóxicos adyuvantes, aproximadamente la mitad de los pacientes presentarán recidiva tumoral. De estos pacientes la mayoría serán incurables, aunque existe un porcentaje no desdeñable de casos en los que una segunda cirugía de rescate asociada a quimioterapias u otros tratamientos pueden mejorar las expectativas de supervivencia o incluso curar al enfermo.

Este es el motivo por el que de forma empírica se consideró que la realización de un seguimiento periódico de los pacientes intervenidos de CC con finalidad radical, podría mejorar la supervivencia global al permitir la detección precoz de la recidiva en una fase asintomática y plantear así un potencial tratamiento curativo.

Sin embargo, aún no ha sido definitivamente comprobado el impacto del seguimiento en la supervivencia de los pacientes con CC intervenidos con finalidad radical, y por otro lado la estrategia óptima no está definida.

A pesar de que en la práctica clínica habitual todos los pacientes intervenidos de CC serán sometidos a seguimiento periódico, la estrategia a seguir, aunque fundamentada en las diferentes guías clínicas a tal efecto, continúa siendo muy variable entre los diferentes profesionales y servicios implicados, con la repercusión que este hecho tiene en los costes asociados.

Muchos pacientes perciben el seguimiento como relevante incluso aunque la recidiva no sea detectada precozmente. Esta falsa sensación de seguridad del paciente proporcionada por los test/pruebas y visitas médicas periódicas, unido a la ausencia de un esquema estándar de seguimiento, llevan a una tendencia generalizada a considerar como válidas las pautas de seguimiento muy intensivas, y dado que los factores que predicen recidiva se desconocen, todos los pacientes operados de CC, independientemente de los parámetros con importancia pronóstica que presenten, van a ser sometidos a seguimiento exhaustivo, con los consiguientes costes económicos y psicosociales (stress y ansiedad) que éso supone.

Aunque existen en la literatura varios estudios<sup>97,148,151</sup> que evalúan diferentes modalidades de seguimiento desde el punto de vista del coste-efectividad, ninguno de ellos se ha llevado a cabo en nuestra población. De esta forma, se desconocen las repercusiones tanto económicas como clínicas de las diferentes modalidades de seguimiento utilizadas en nuestro medio habitual.

En este contexto se ha diseñado este trabajo con los siguientes objetivos:

1. Objetivo principal:

**\* Comparar dos estrategias de seguimiento utilizadas en pacientes intervenidos de cáncer de colon con finalidad curativa desde el punto de vista coste-efectivo mediante el análisis de las ratios de coste-efectividad media para cada estrategia y el cálculo del coste diferencial entre ambas ramas de vigilancia por cada paciente vivo cinco años tras la detección de la recidiva con la intención de conocer cuál resulta más coste-efectiva en el seguimiento.**

2. Objetivos secundarios:

**\* Evaluar las ratios de coste-efectividad para cada test o prueba del seguimiento en cada rama de pacientes.**

**\* Realizar un análisis descriptivo de la población de pacientes sometidos a cirugía potencialmente curativa de cáncer de colon en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid.**

**\* Realizar un análisis descriptivo y comparativo de las características basales de los pacientes de cada rama de seguimiento.**

**\* Obtener los datos de supervivencia global y libre de enfermedad para los pacientes de cada brazo de seguimiento.**

## **-MATERIAL Y MÉTODOS-**

Diseñamos un estudio retrospectivo con los objetivos descritos. Evaluamos las Historias Clínicas que constaban en el Registro de primeras visitas de nuestro Servicio de Oncología Médica, correspondientes a casos de carcinoma colorrectal diagnosticados a lo largo de los años 2000-2001. De ellas se identificaron como válidas únicamente las pertenecientes a pacientes que cumplían los criterios fijados de inclusión en el estudio.

### **3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Para ser incluidos en el estudio, los pacientes debían cumplir los siguientes criterios de inclusión:

1. Pacientes con 18 años o mayores.
2. Diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma infiltrante de colon.
3. Haber sido sometidos a cirugía con finalidad radical R0 en el año 2000-2001.
4. Presentar un estadio patológico I, II ó III según la AJCC.
5. Haber continuado seguimiento periódico en nuestro centro.
6. Ajustarse a alguno de los dos protocolos de seguimiento que se consideraron para el estudio: seguimiento estándar o seguimiento minimalista que se definen en otro apartado.

### **3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

1. Diagnóstico de carcinoma de recto.
2. Realización del seguimiento fuera de este centro.

3. Imposibilidad de cirugía radical R0.
4. Pertener a una modalidad de seguimiento diferente a las descritas en el estudio.

### **3.3 VARIABLES ESTUDIADAS**

Para cada paciente incluido en este estudio se midieron de forma retrospectiva las siguientes variables:

1) Relacionadas con el paciente:

- a) sexo
- b) edad

2) Relacionadas con el tumor:

- a) aspecto macroscópico en la endoscopia
- b) localización del tumor primario
- c) características histopatológicas:
  - \* grado de diferenciación
  - \* pT (grado de afectación mural en la pared del colon)
  - \* nº de ganglios analizados y afectos
  - \* estadio patológico
  - \* invasión linfática y vascular

3) Relacionadas con el tratamiento:

- a) Cirugía de emergencia o programada
- b) Quimioterapia adyuvante
- c) Esquema de quimioterapia adyuvante

4) Relacionadas con el seguimiento:

- a) nº total de visitas médicas/ año de seguimiento
- b) nº total de análisis generales y marcadores tumorales/ año de seguimiento
- c) nº total de radiografías de tórax/año de seguimiento
- d) nº total de TAC/ año de seguimiento
- e) nº total de ecografías abdominales/ año de seguimiento
- f) nº total de colonoscopias/ año de seguimiento
- g) nº total de recidivas y localización de las mismas globales y por brazo de seguimiento
- h) tipo de recidivas según su sintomatología asociada (asintomáticas o sintomáticas)
- i) nº de recidivas por test o visita de seguimiento
- j) tratamiento de la recidiva
- k) nº de tumores metacrónicos colónicos detectados

### 3.4 PERIODO DE ESTUDIO

Los datos concernientes a las pruebas de seguimiento y visitas médicas de revisión fueron recogidos para todos los pacientes en estudio hasta el diagnóstico de recidiva, muerte de cualquier causa no relacionada con el cáncer o hasta el final del 5º año de seguimiento en los pacientes libres de recidiva.

El periodo de seguimiento se inicia con la primera visita de revisión tras finalizar el tratamiento complementario con quimioterapia o tras la cirugía si no recibió tratamiento adyuvante.

### 3.5 DISEÑO, PERSPECTIVA DEL ESTUDIO Y HORIZONTE TEMPORAL

Se diseñó un estudio retrospectivo por lo que no se requirió el consentimiento informado ni la evaluación por el Comité Ético del Hospital. Únicamente se recabó la aprobación por la Comisión de Investigación del centro.

Para el análisis se adoptó la *perspectiva hospitalaria*. Fijamos como *horizonte temporal* del análisis *para los costes*, el periodo de tiempo comprendido entre la fecha de inicio del seguimiento hasta la documentación de recidiva o hasta la muerte por cualquier causa no relacionada con el cáncer o hasta el final del 5º año de seguimiento en ausencia de recidiva.

El *horizonte temporal* para obtener los datos de *efectividad* se ha considerado hasta el 5º año tras la detección de la misma.

Se han incluido los datos de los pacientes hasta la documentación de recidiva, muerte de causa no relacionada con el cáncer o final del 5º año de seguimiento en los que se mantuvieron libres de recidiva.

### **3.6 CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES Y DEFINICIÓN DE LOS BRAZOS DE SEGUIMIENTO**

La población de pacientes en estudio fue dividida en dos grupos de acuerdo al protocolo de seguimiento utilizado:

El *GRUPO 1 o SEGUIMIENTO ESTÁNDAR* se adjudicó a los pacientes sometidos a un seguimiento considerado rutinario en nuestro centro.

El *GRUPO 2 o SEGUIMIENTO MINIMALISTA* a los casos que habían sido sometidos a un protocolo de seguimiento menos intensivo.

Los test e intervalos de seguimiento y visitas médicas de revisión varían de acuerdo al grupo de seguimiento al que pertenezca el paciente.

En el grupo de seguimiento 1 o estándar se realizaron un total de 3-4 visitas médicas, análisis completos y marcadores tumorales durante los años 1º y 2º del seguimiento. Posteriormente durante los dos siguientes años el número fue de 2/año finalizando con 1 sola el 5º año del seguimiento. Se efectuaron ecografías abdominales en número de 1-2 los dos primeros años del seguimiento y posteriormente 1 al año. La radiografía de tórax fue opcional a lo largo del seguimiento, realizándose TAC solamente si existían datos clínicos o exploratorios sospechosos. Por último la colonoscopia se realizó en número de 1 ó 2 a lo largo de todo el período de seguimiento.

Por otro lado el seguimiento en el grupo 2 fue mucho más laxo, realizando exclusivamente 1 ó 2 visitas médicas, análisis y marcadores tumorales durante los 3 primeros años del seguimiento y posteriormente sólo 1. La ecografía era opcional durante los dos primeros años y la colonoscopia mantenía el mismo intervalo que en el otro grupo.

Los datos de ambos grupos aparecen recogidos de forma detallada en las tablas 1 y 2.

*Tabla 1: Grupo de seguimiento 1 o estándar*

<b>GRUPO DE SEGUIMIENTO 1 O SEGUIMIENTO ESTÁNDAR</b>					
<b>AÑO DE SEGUIMIENTO</b>	<b>1°</b>	<b>2°</b>	<b>3°</b>	<b>4°</b>	<b>5°</b>
<b>VISITAS MÉDICAS</b>	3-4	3-4	2	2	1
<b>HEMOGRAMA Y BIOQUÍMICA GENERAL</b>	3-4	3-4	2	2	1
<b>CEA y CA 19.9</b>	3-4	3-4	2	2	1
<b>ECOGRAFÍA ABDOMINAL</b>	1-2	1-2	1	1	1
<b>RADIOGRAFÍA DE TORAX</b>	0-1	0-1	0-1	0-1	0-1
<b>TAC *</b>	Sólo si existen datos sospechosos				
<b>COLONOSCOPIA</b>	0-1	0	0	1	0

\* TAC toracoabdominal y pélvico

Tabla 2: Grupo de seguimiento 2 o minimalista

<b>GRUPO DE SEGUIMIENTO 2 O MINIMALISTA</b>					
<b>AÑO DE SEGUIMIENTO</b>	<b>1°</b>	<b>2°</b>	<b>3°</b>	<b>4°</b>	<b>5°</b>
<b>VISITAS MÉDICAS</b>	1-2	1-2	1-2	1	1
<b>HEMOGRAMA Y BIOQUÍMICA GENERAL</b>	1-2	1-2	1-2	1	1
<b>CEA y CA 19.9</b>	1-2	1-2	1-2	1	1
<b>ECOGRAFÍA ABDOMINAL</b>	0-1	0-1	0	0	0
<b>RADIOGRAFÍA DE TORAX</b>	0-1	0	0	0	0
<b>TAC *</b>	Sólo si existen datos sospechosos				
<b>COLONOSCOPIA</b>	0-1	0	0	1	0

- TAC toracoabdominal y pélvico

### **3.7 SUPERVIVENCIA GLOBAL Y LIBRE DE ENFERMEDAD**

Se calculó la supervivencia global desde el diagnóstico hasta la fecha de muerte de cualquier causa. La supervivencia global para la recidiva se calculó desde la recaída o detección de tumor metacrónico hasta la fecha de muerte de cualquier causa.

La supervivencia libre de enfermedad se calculó desde la fecha del diagnóstico hasta la fecha de detección de tumor metacrónico/recidiva o muerte sin evidencia de enfermedad.

### **3.8 CÁLCULO DE LOS COSTES**

Para cumplir con el objetivo de evaluar las estrategias de seguimiento en su aspecto de detección de recidiva sin tener en cuenta los tratamientos posteriores a ésta, únicamente se consideraron los costes directos sanitarios de los test y visitas médicas de revisión. No se tuvieron en cuenta los costes indirectos dado que el estudio se realizó desde la perspectiva hospitalaria. Tampoco se consideraron los costes intangibles por la dificultad en su medición y por la temporalidad del estudio (retrospectivo) ni los costes adicionales derivados del tratamiento u hospitalizaciones a consecuencia de una recidiva.

Se contabilizaron todas las visitas médicas de revisión y los test diagnósticos realizados durante el periodo de seguimiento.

Los cálculos de valoración de costes correspondientes fueron calculados en euros aplicando los coeficientes de costes unitarios de los recursos sanitarios directos tomando como referencia los del año 2005. Se aplicó una tasa de descuento del 3% anual<sup>163,164</sup>, basados en las recomendaciones de varios estudios que indican que ésta es la tasa más cercana a la realidad.

El coste fue expresado como la media de todos los costes de los test y visitas médicas llevados a cabo hasta el diagnóstico de recidiva o muerte de causa no relacionada con el cáncer de colon o final del 5º año de seguimiento en los pacientes libres de recidiva en ambas modalidades de seguimiento, estimados sobre la misma muestra de pacientes del estudio.

El coste del seguimiento para detectar una recidiva y para los que se mantienen durante 5 años libres de enfermedad fue calculado para ambas estrategias de seguimiento.

### **3.9 INDICADOR DE EFECTIVIDAD:**

Dado que la mayor parte de las recidivas tras una cirugía con finalidad radical de rescate, aparecen en los dos o tres primeros años de seguimiento (24-36 meses) y que la mediana de supervivencia que se alcanza actualmente con tratamientos sistémicos para los casos irresecables es de 20-24 meses<sup>106</sup>, se decidió considerar la efectividad como el número de pacientes vivos 5 años<sup>148</sup> tras la detección de recidiva por modalidad de

seguimiento dividido entre el total de recidivas detectadas por cada modalidad de seguimiento estándar o mínimo.

### **3.10 RATIO COSTE-EFECTIVIDAD MEDIO**

Las ratios de coste-efectividad medio fueron calculadas para cada grupo de seguimiento 1 ó 2 de acuerdo a la fórmula siguiente: coste medio por paciente grupo 1 / efectividad grupo 1 y coste medio por paciente grupo 2 / efectividad grupo 2 obteniéndose de este modo las ratios en euros por unidad de efectividad.

### **3.11 RATIO COSTE-EFECTIVIDAD INCREMENTAL**

Se compararon las ratios entre los dos esquemas de seguimiento para conseguir la razón de coste/efectividad incremental que se obtuvo mediante la fórmula siguiente: coste medio por paciente grupo 1 – coste medio por paciente grupo 2 / efectividad grupo 1 – efectividad grupo 2.

El resultado se expresó en euros por unidad de efectividad añadida.

### **3.12 ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD:**

La consistencia de las conclusiones obtenidas se evaluó mediante la realización de este análisis.

Se consideró una variación en los costes al aplicar una tasa de descuento del 3% y sin aplicar descuento. También se modificaron los datos de coste al reducir el número de test realizados innecesariamente.

Se modificaron los datos de efectividad al considerar el número de pacientes vivos 3 años después de la detección de la recidiva por modalidad de seguimiento.

Con estas variaciones se calcularon nuevamente las ratios de coste-efectividad y coste-efectividad incremental.

Se calculó también la variación necesaria en costes y en efectividad para que ambas estrategias pudieran ser consideradas iguales desde el punto de vista del coste-efectividad.

### **3.13 MÉTODOS ESTADÍSTICOS:**

Se realizó un análisis descriptivo de los pacientes incluidos en el estudio. Las variables cuantitativas se expresaron como media +/- desviación estándar. Las variables

cualitativas se expresaron en números absolutos y porcentajes. Y la duración del seguimiento fue expresada como mediana y rango.

Se llevó a cabo una comparación entre las variables cualitativas (sexo, localización del tumor primario, grado de diferenciación, invasión vascular, invasión linfática, cirugía de emergencia, tratamiento adyuvante, pT y estadio) a través de la realización de un test de Chi cuadrado o el test exacto de Fisher cuando fue necesario.

La única variable cuantitativa continua basal analizada fue la edad. Se evaluó para normalidad mediante los métodos del coeficiente de asimetría y de apuntamiento. Se encontró una distribución no considerada normal por lo que las diferencias en esta variable se analizaron mediante el test de la U de Mann-Whitney. Se consideró como estadísticamente significativa un valor de  $p < 0,05$ .

Las curvas de supervivencia global y libre de enfermedad se confeccionaron según el método de Kaplan-Meier. Se aplicó el test log rank para definir significación estadística.

Se han empleado el programa SPSS versión 8.0 y Microsoft Excel para el archivo de datos y el análisis estadístico.

## **-RESULTADOS-**

#### **4.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES**

El reclutamiento de historias clínicas fue de 108 casos que venían catalogados como CC y que habían continuado seguimiento en nuestro Hospital.

La población sometida a evaluación incluyó 73 pacientes (67,6%) que cumplían los requisitos de inclusión. Se desestimaron 35 historias, de las que 27 fueron carcinomas de recto mal etiquetados en el registro, 7 eran CC que tras cirugía aparentemente radical, la anatomía patológica demostró resto microscópico y 1 correspondió a un caso combinado de CC y carcinoma gástrico.

De los pacientes elegibles para nuestro estudio, 42 pacientes se habían sometido a la modalidad de seguimiento estándar y 31 a la modalidad de seguimiento minimalista. La mediana y rango de seguimiento total fue de 44 meses (25-96).

La mediana de edad era de 69 años (rango 35-84): 68 años para los 48 varones y 66 años para las 25 mujeres. No se detectaron diferencias significativas entre ambos grupos.

La localización más frecuente del tumor primario fue el sigma (36%) seguido del ciego (23%). El tumor que predominó presentaba un aspecto endoscópico ulcerado en el 76% de los pacientes, seguido del estenosante con un 21%.

Toda la población en estudio fue sometida a resección completa R0 que era uno de los requisitos indispensables. El 48,5% de los pacientes presentaba un estadio II seguido del 35,5% con estadio III. Muy pocos pacientes presentaron un estadio I. Con respecto al grupo de seguimiento, predominaron los tumores en estado III en el grupo de seguimiento considerado estándar, con un 34,5% frente a un 7,7% en el otro grupo, mientras que el 65% de los estadios I pertenecían al grupo minimalista, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ).

La mayoría de los tumores eran de grado histológico 1 (60%) y sólo el 6% presentaban grado 3 o indiferenciado en la población global en estudio. De acuerdo al grupo de seguimiento se objetivó que el 70,9% de los pacientes en el grupo 2 o minimalista tenían tumores de grado histológico 1 frente al 50% de los pertenecientes al grupo de seguimiento estándar y que predominaron los tumores indiferenciados en el grupo de seguimiento 2 o minimalista, demostrándose además que estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,02$ ). Se identificaron 9 casos con tumores pT4 (invaden directamente otros órganos o estructuras y/o perforan el peritoneo visceral) demostrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de seguimiento, predominando esta característica en el grupo sometido al seguimiento estándar, mientras que la mayoría de los pacientes pertenecientes al grupo de seguimiento minimalista presentaban tumores menos infiltrantes a nivel de la pared del colon, que infiltraban la muscular propia o pT2 ( $p < 0,005$ ).

La mediana del número de ganglios analizados fue de 5 (rango 0-34), no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de seguimiento.

El 56% de los pacientes de la población global en estudio habían recibido tratamiento complementario con quimioterapia, siendo el esquema más habitualmente empleado el 5-fluorouracilo y ácido folínico a dosis bajas según protocolo de la Clínica Mayo (45,2%). El 90,4% de todos los pacientes que fueron sometidos a quimioterapia pertenecían al grupo de seguimiento estándar frente a tan sólo el 9,6% de los que pertenecían al grupo 2 o minimalista, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ).

La quimioterapia fue administrada al 100% de los pacientes con metástasis ganglionares y al 40% de los que presentaban estadios II.

La mayoría de los pacientes no presentaban datos anatomopatológicos de invasión vascular o linfática, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de seguimiento.

Los datos de las características basales de los pacientes de la población global y por modalidad de seguimiento se presentan en las tablas 3 y 4.

**Tabla 3:** Características basales de los pacientes sometidos a estudio

Característica	N	%
<b>Sexo</b>		
Varón	48	66%
Mujer	25	34%
<b>Aspecto endoscópico</b>		
Estenosante	15	21%
Ulcerado	55	76%
Vegetante	3	3%
<b>Grado histológico</b>		
Bien diferenciado	43	60%
Moderadamente diferenciado	24	34%
Indiferenciado	6	6%
<b>pT</b>		
pT1	1	2%
pT2	11	16%
pT3	52	71%
pT4	9	11%
<b>Estadio patológico</b>		
I	12	16%
II	35	48,5%
III	26	35,5%
<b>Invasión vascular</b>		
Sí	8	11%
No	65	89%

<b>Invasión linfática</b>		
Sí	5	6,5%
No	68	93,5%
<b>Quimioterapia complementaria</b>		
Sí	40	56%
FL*	33	44%
Combinación con oxaliplatino	7	12%
No	33	44%
<b>Cirugía de emergencia</b>		
Sí	19	26%
No	54	74%
<b>Grupo de seguimiento</b>		
Estándar	42	57,5%
Mínimo	31	42,5%

\*Combinación de 5 fluorouracilo y leucovorín a dosis bajas según esquema de la Clínica Mayo (ver pág 42-43).

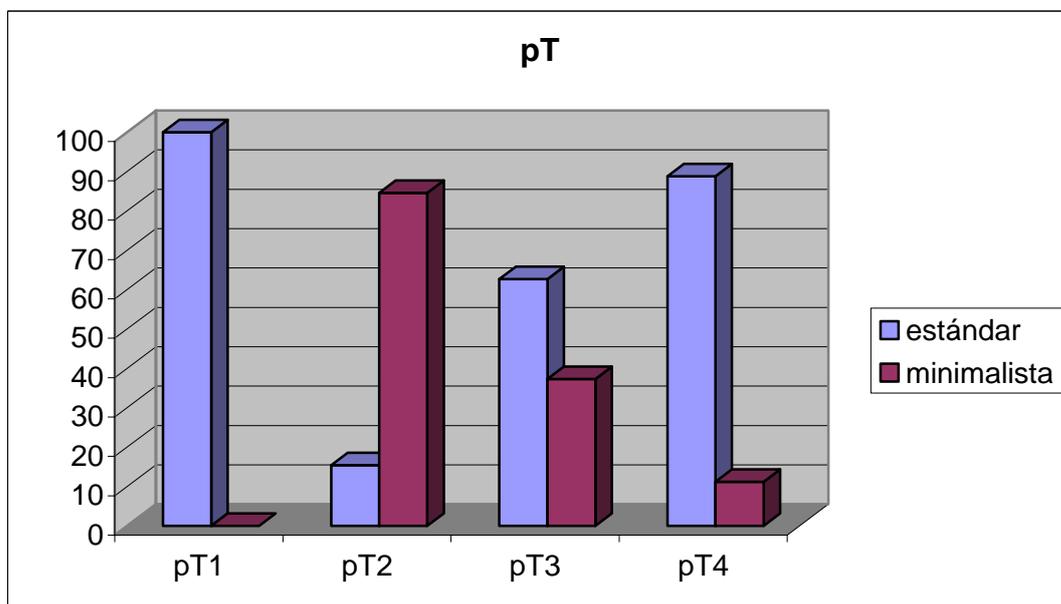
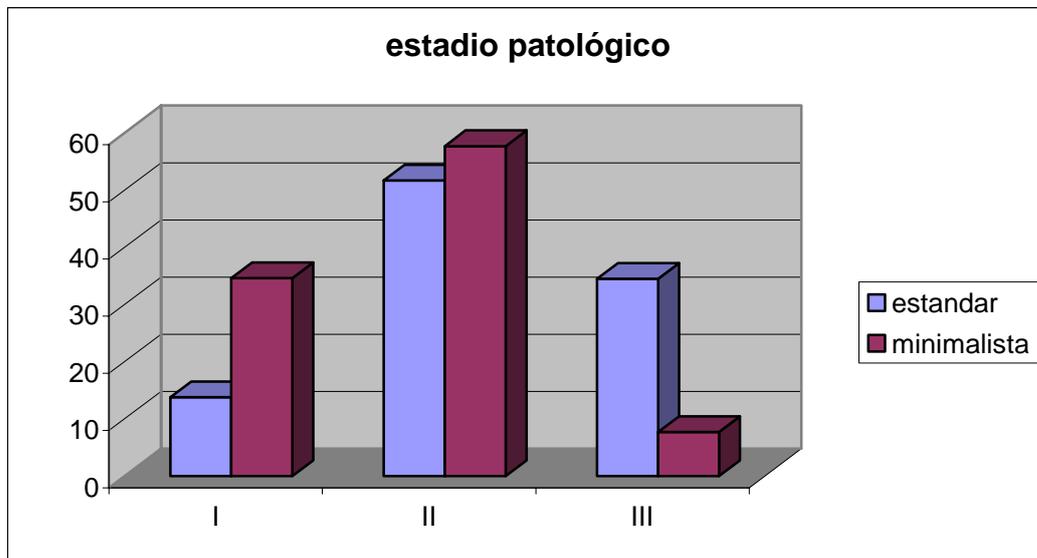
**Tabla 4:** Características de los pacientes diferenciados por grupo de seguimiento

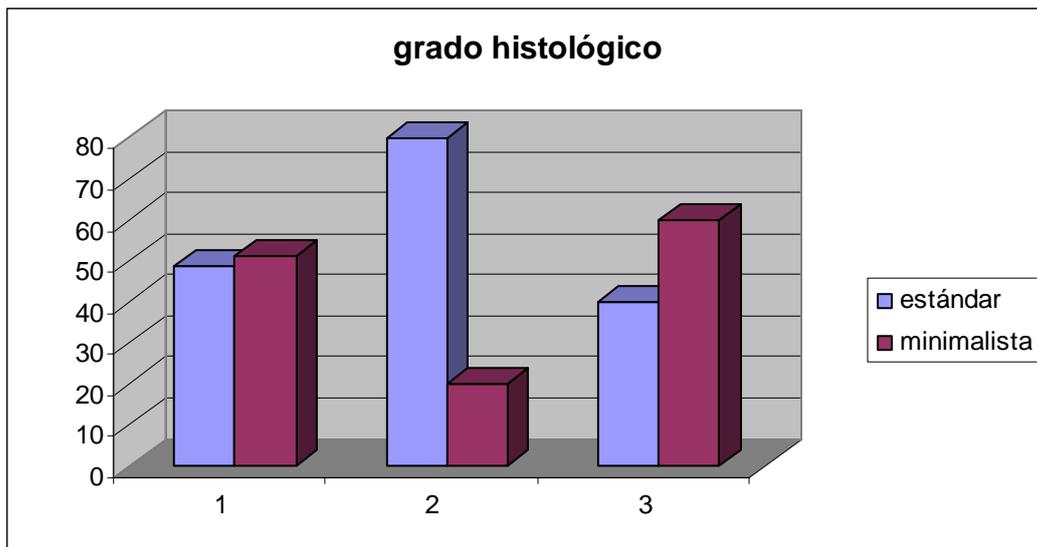
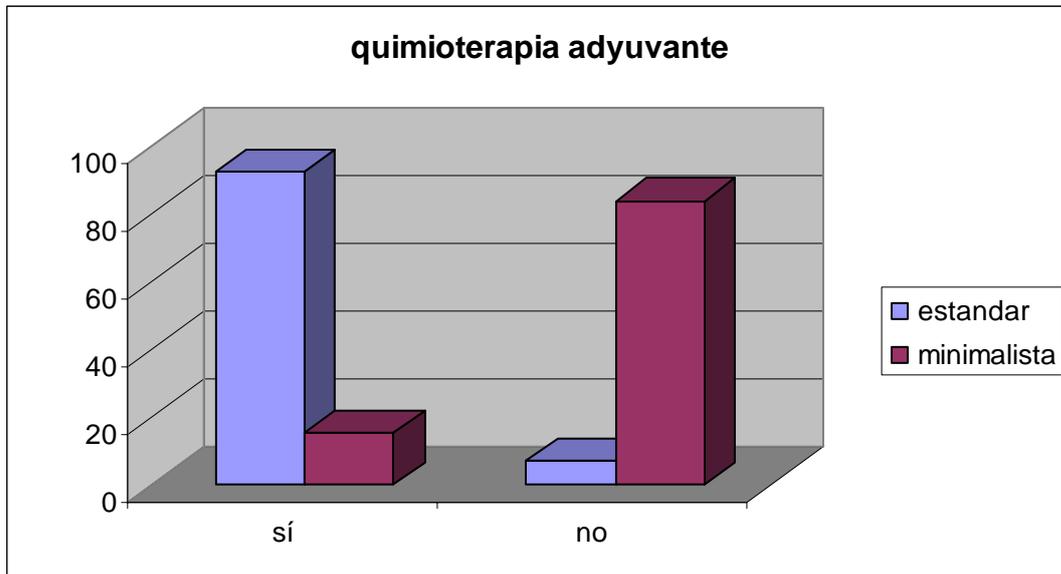
SEGUIMIENTO	ESTÁNDAR (Grupo 1)		MINIMALISTA (Grupo 2)		P*
	N	%	N	%	
Sexo					
Varón	28	66,7%	20	64,5%	0,5
Mujer	14	33,3%	11	35,5%	
Mediana de edad		66,5		69,6	0,08
Localización					
Sigma	17	40,4%	8	25,8%	0,1
Resto colon	24	59,6%	24	74,2%	
Aspecto endoscópico					
Ulcerado	30	71,5%	22	70,9%	0,8
Estenosante	11	26,1%	7	22,5%	
Vegetante	2	2,4	1	6,6%	
Grado histológico					
1	21	50%	22	70,9%	<b>0,02</b>
2	20	47,6%	5	16,1%	
3	2	2,4%	3	13%	
p T					<b>0,005</b>
1	1	2,3%	0	0%	
2	1	2,3%	11	35,4%	
3	32	76,1%	19	61,2%	
4	8	19,3%	1	3,4%	
Estadio patológico					
I	6	13,8%	11	34,6%	<b>0,001</b>
II	22	51,7%	18	57,7%	
III	14	34,5%	2	7,7%	

Invasión vascular					
Sí	7	16,6%	2	6,5%	
No	35	83,4%	29	93,5%	
Invasión linfática					
Sí	5	11,9%	0	0%	0,07
No	38	88,1%	30	100%	
Quimioterapia complementaria					
Sí	38	90,4%	3	9,6%	<b>0,001</b>
No	5	9,6%	27	90,4%	
Cirugía de emergencia					
Sí	13	30,9%	29	93,5%	0,14
No	29	69,1%	25	6,5%	

\*  $p$  significativa < 0.05

Representación gráfica de las diferencias estadísticamente significativas:





## 4.2 RECIDIVA:

*Según el grupo de seguimiento:*

**a) Población global en estudio:** En la evaluación a los 60 meses (5 años) de seguimiento (grupo de seguimiento mínimo y grupo de seguimiento estándar):

- \* 45 (62%) pacientes estaban libres de recidiva
- \* 28 (38%) habían presentado recidiva, 1 local y las restantes 27 a distancia:

14 hepáticas (10 en grupo estándar)

7 pulmonares (3 en grupo estándar)

4 peritoneales (2 en grupo estándar)

2 ganglionares y subcutáneas (0 en grupo estándar)

**b) En el grupo de seguimiento estándar:** 15 de 42 pacientes (35,7%) recidivaron. El abordaje mediante *cirugía radical de la recidiva* se llevó a cabo en 3/15 (20%) de los pacientes.

**c) En el grupo de seguimiento mínimo:** 13 de 31 pacientes (46,5%) presentaron recidiva. De ellos se llevaron a cabo *cirugías radicales* en 1/13 (7,7%) pacientes.

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de recidivas entre ambos grupos (p 0,9).

En ambos grupos de seguimiento los únicos casos de recidiva que fueron sometidos a cirugía radical presentaban metástasis hepáticas reseccables asintomáticas. Ninguna resección radical se llevó a cabo en pacientes con recidivas sintomáticas o localizadas a nivel extrahepático.

*Según el tipo de recidiva:*

**a) Asintomática:** 27 de las 28 recidivas detectadas fueron asintomáticas.

**b) Sintomática:** Solamente en un caso en el grupo de seguimiento 2 o minimalista, la sospecha de recidiva se debió a dolor abdominal refractario al tratamiento habitual referido por el paciente en una de las visitas programadas, lo que obligó a la realización de más pruebas complementarias que pusieron de manifiesto la presencia de la enfermedad.

*Tiempo hasta la detección de la recidiva*

La mediana/rango del tiempo desde el diagnóstico del carcinoma de colon hasta la recidiva fue de 25/(13-55 meses). En el grupo de seguimiento estándar y mínimo respectivamente la mediana fue de 24 y 26 meses no detectándose diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos tras evaluar las curvas de Kaplan-Meier.

*Detección de la recidiva*

La exploración física o anamnesis realizada en la visita de seguimiento, la monitorización de CEA y la ecografía abdominal fueron las modalidades de seguimiento que detectaron el primer signo de recidiva.

La anamnesis realizada en una de las visitas de seguimiento programadas fue el primer signo de recidiva en 1 paciente aunque posteriormente hubo de confirmarse mediante TAC. La exploración física fue capaz de detectar 8/28 recidivas (total de recidivas detectadas en la visita ante síntomas/signos fue del 32,1%).

La monitorización de CEA detectó 17 (60,7%). 2 fueron puestas de manifiesto por ecografía (7,2%).

*Tabla 5: Primeros indicadores de recidiva tumoral según grupo de seguimiento.*

Método diagnóstico	Grupo 1 o estándar	Grupo 2 o minimalista	Total
CEA	10	7	17
Visita	3	6	9
Ecografía abdominal	2	0	2

Ninguno de los pacientes que presentó recidiva detectada por ecografía abdominal o visita médica (exploración física) estaba vivo a los 5 años de la misma. En cambio 3 pacientes con diagnóstico de recidiva realizado por elevación del CEA se mantuvieron vivos a los 5 años de la misma.

Por otro lado la determinación de los niveles séricos de CEA mostró una relación de sensibilidad / especificidad de 66%/85% y 53%/83% en la detección de recidiva, respectivamente en los grupos de seguimiento 1 y 2, no demostrándose diferencias estadísticamente significativas entre ambas modalidades (ver tablas 6 y 7).

La colonoscopia no diagnosticó recidiva local o segundos tumores primarios metacrónicos en la población estudiada a lo largo de los 5 primeros años del seguimiento.

Tablas 6 y 7: Sensibilidad y especificidad de la determinación de los niveles séricos de CEA en la detección de recidiva por grupos.

ESTÁNDAR	RECIDIVA		ELEVACIÓN DE CEA
	SÍ	NO	
SÍ	10	4	
NO	5	23	
	15	27	

SENSIBILIDAD: 66%

ESPECIFICIDAD: 85%

TASA DE FALSOS POSITIVOS: 28%

TASA DE FALSOS NEGATIVOS: 17,8%

MINIMO	RECIDIVA		ELEVACIÓN DE CEA
	SÍ	NO	
SÍ	7	3	
NO	6	15	
	13	18	

SENSIBILIDAD: 53%

ESPECIFICIDAD: 83%

TASA DE FALSOS POSITIVOS: 30%

TASA DE FALSOS NEGATIVOS: 28,5%

#### 4.3 SUPERVIVENCIA GLOBAL Y LIBRE DE ENFERMEDAD:

La tasa de supervivencia global específica a 5 años (mortalidad relacionada con la enfermedad) para la población global en el estudio fue del 46,6%. Las tasas de supervivencia a 5 años en los grupos de seguimiento estándar y en el mínimo fueron de 45% y 48% respectivamente, no demostrándose diferencias estadísticamente significativas entre ellos (p 0,64 log rank test).

La mediana/rango de supervivencia global para todos los pacientes fue de 54/ (47-71) meses, siendo la mediana para los pacientes en el grupo de seguimiento estándar de 55 meses y de 59 en el grupo de seguimiento minimalista.

La tasa de supervivencia global específica a 5 años (mortalidad relacionada con la enfermedad) tras el diagnóstico de la recidiva para los pacientes fue del 10,7% (3/28). La mediana/rango de tiempo desde la detección de la recidiva hasta la muerte fue de 15 meses (2-71 meses).

La tasa de supervivencia libre de enfermedad a 5 años para la población global en estudio fue de 28,7%. La mediana de tiempo hasta la detección de recidiva fue de 25 meses (rango 13-55 meses).

En los grupos de seguimiento estándar y minimalista respectivamente, la tasa de supervivencia libre de enfermedad a 5 años fue del 28% y 29%, sin detectarse entre ambos significación estadística ( $p > 0,7$  log rank test).

#### **4.4 EFECTIVIDAD DE LOS TEST DE SEGUIMIENTO:**

Las tablas 8 y 9 ilustran las modalidades diagnósticas que detectaron los primeros signos de recidiva en cada grupo de seguimiento, el coste total por cada test o

visita que detectó la recidiva y el % de resecciones radicales y de supervivientes a 5 años tras la recidiva.

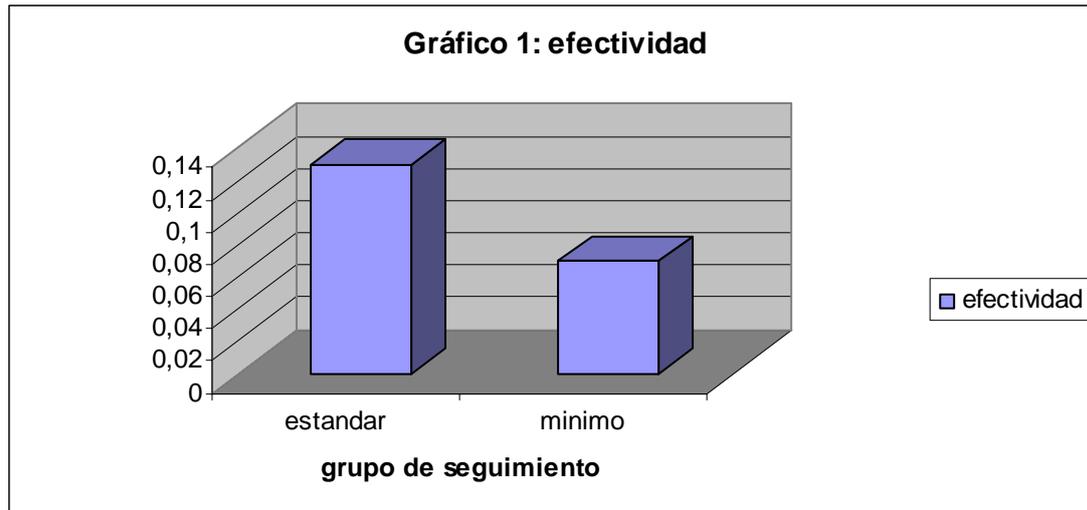
*Tabla 8: SEGUIMIENTO MINIMALISTA: recidivas*

<b>Prueba de seguimiento</b>	<b>N</b>	<b>Coste total</b>	<b>Recidiv (N)</b>	<b>%</b>	<b>Resección radical</b>	<b>Nº de vivos 5 años tras recidiva</b>
<b>Visita</b>	72	3.527,25	6	46%	0	0
<b>Cea</b>	57	9.945,93	7	54%	1	1

*Tabla 9: SEGUIMIENTO ESTÁNDAR: recidivas*

<b>Prueba de seguimiento</b>	<b>N</b>	<b>Coste total</b>	<b>Recidiv (N)</b>	<b>%</b>	<b>Resección radical</b>	<b>Nº de vivos 5 años tras recidiva</b>
<b>Visita</b>	125	6.099,87	3	20%	0	0
<b>CEA</b>	125	21.811,2	1 0	66,6%	3	2
<b>Ecografía abdominal</b>	56	4.874,8	2	13,4%	0	0

La efectividad detectada de acuerdo a los dos esquemas de seguimiento fue la que sigue (gráfico 1):



#### 4.5 COSTES:

El coste total del seguimiento para toda la población en estudio fue de 191.131,36 euros. La media del coste del seguimiento por paciente en la población global del estudio fue de 2.618,23 euros.

Tabla 10: Representación de los costes medios en cada grupo de seguimiento:

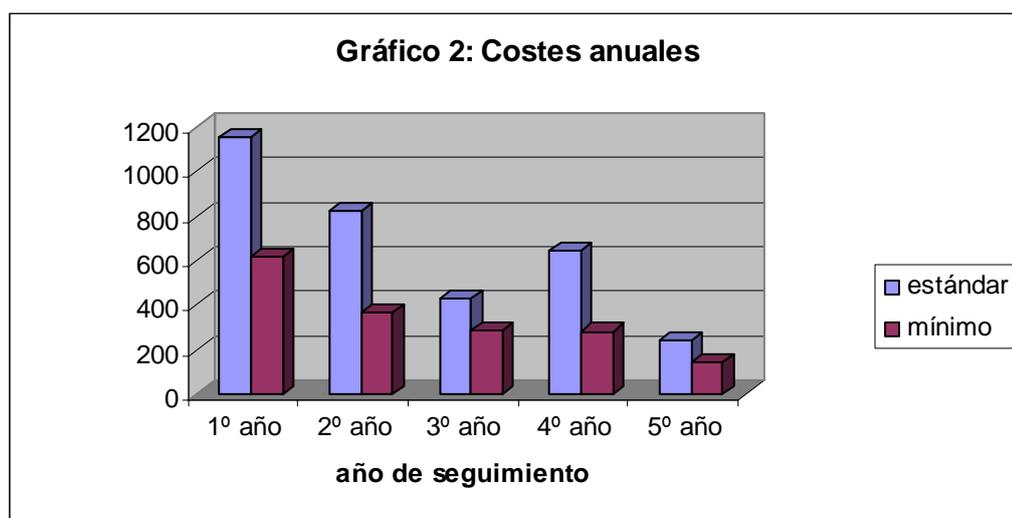
	<b>SEGUIMIENTO ESTÁNDAR</b>		<b>SEGUIMIENTO MÍNIMO</b>	
	<b>RECIDIVA</b>	<b>NO RECIDIVA</b>	<b>RECIDIVA</b>	<b>NO RECIDIVA</b>
<b>Coste medio/pac</b>	3.076,16	3.414,16	1.503,28	1.848
<b>N</b>	15	27	13	18
<b>Coste medio poblac total</b>	46.142,4	92.182,32	19.542,64	33.264
<b>Coste medio/pte</b>	3.293,44		1.703,44	
<b>Coste medio pobl tot</b>	138.324,72		52.806,64	
<b>Coste detecc recidiva</b>	9.221,64	-----	4.062,04	-----

Los costes anuales por modalidad de seguimiento se representan en la siguiente tabla:

Tabla 11: Representación de los costes anuales por cada grupo de seguimiento:

	COSTES ANUALES*	
	SEGUIMIENTO ESTANDAR	SEGUIMIENTO MÍNIMO
1º año	1.153	620
2º año	828	370
3º año	428	290
4º año	645	282
5º año	239	141

- euros/paciente



#### 4.6 RATIOS DE COSTE-EFECTIVIDAD MEDIAS:

La ratio de coste/efectividad media sin aplicación de tasas de actualización para cada modalidad de seguimiento se ha representado en la siguiente Tabla:

*Tabla 12: RCE media por cada modalidad de seguimiento*

<b>Seguimiento</b>	<b>N</b>	<b>Coste / paciente</b>	<b>Recidiv</b>	<b>Efect</b>	<b>Ratio coste- efectividad (RCE)</b>
<b>Estándar</b>	42	3.293,44	15	0,13	25.334*
<b>Minimalista</b>	31	1.703,44	13	0,07	24.334*

- euros por unidad de efectividad (paciente vivo 5 años tras la recidiva)

#### MONITORIZACIÓN DE CEA:

La monitorización de los niveles séricos de CEA siempre se acompañó de recuento hematológico, bioquímica completa y CA 19.9, los cuales también han sido incluidos en los costes. Estos datos se pueden observar en la tabla 13:

Tabla 13: Efectividad y coste medio por paciente de la monitorización de CEA y analítica global.

Seguimiento	Coste en euros por paciente	Nº pacientes vivos 5 años tras recidiva / nº recidivas
<b>Estándar</b>	1.798,28	0,13 (13 %)
<b>Minimalista</b>	817,76	0,07 (7 %)

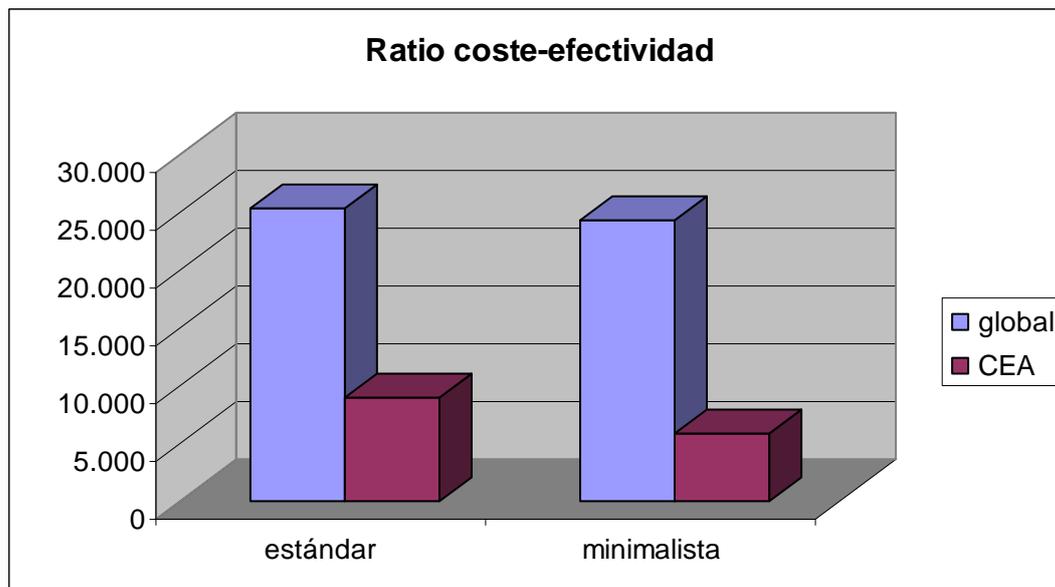
La ratio de coste-efectividad media para la monitorización de CEA sin aplicación de tasas de actualización está representada en la tabla 14.

Tabla 14: RCE media de la monitorización de CEA

Seguimiento	N	Coste/paciente	recidiva	efectividad	RCE*
<b>Estándar</b>	42	1.798,28	10	0,66	2.724,6
<b>Minimalista</b>	31	817,76	7	0,53	1.542,9

\*euros por unidad de efectividad

Al variar el número de recidivas detectadas por esta modalidad, también ha variado la efectividad, incrementando en ambas modalidades, aunque la RCE media sigue favoreciendo al grupo minimalista.



#### **MONITORIZACIÓN CON EL RESTO DE TESTS Y PRUEBAS:**

No hubo supervivientes a los 5 años de la detección de recidiva cuando ésta fue detectada por exploración física en la visita médica o por otras modalidades distintas de CEA.

#### **4.7 RATIOS DE COSTE-EFECTIVIDAD INCREMENTAL (RCEI):**

Se calculó mediante la siguiente fórmula:

$$\text{Coste estándar} - \text{Coste minimalista} / \text{Efect estándar} - \text{Efect minimalista}$$

Sus resultados vienen expresados en euros por unidad extra de efectividad.

	SIN DTO	ACTUALIZADO*
A 5 años	26.500	11.066
A 3 años	22.714	9.485

\* tasa de actualización 3%

La RCEI para la monitorización de CEA fue de 16.342 euros por unidad de efectividad añadida.

#### **4.8 ANÁLISIS DE SENSIBILIDAD:**

##### 1. Variación de los costes:

1.a) Aplicamos una variación en los costes al realizar los cálculos exclusivamente considerando la monitorización de CEA y realización de las visitas médicas y pruebas de imagen, sin llevar a cabo el resto de analíticas. De esta forma los resultados son los siguientes (ver tabla 15):

Tabla 15: Análisis de sensibilidad al variar los costes

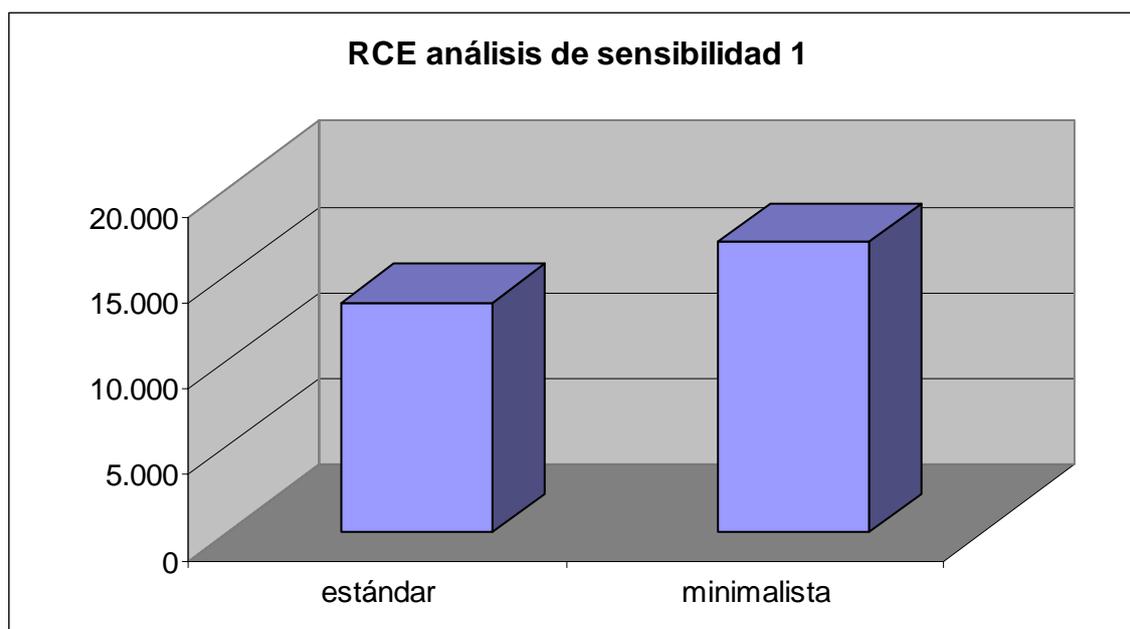
	NO RECIDIVA	RECIDIVA	COSTE MEDIO/PTE
ESTANDAR	1.907	1.569	1.738
MINIMO	1.355	1.010	1.182

**Si calculamos la RCE y RCEI:**

RCE (estándar): 13.369

RCE (minimalista): 16.885

RCEI: 9.266

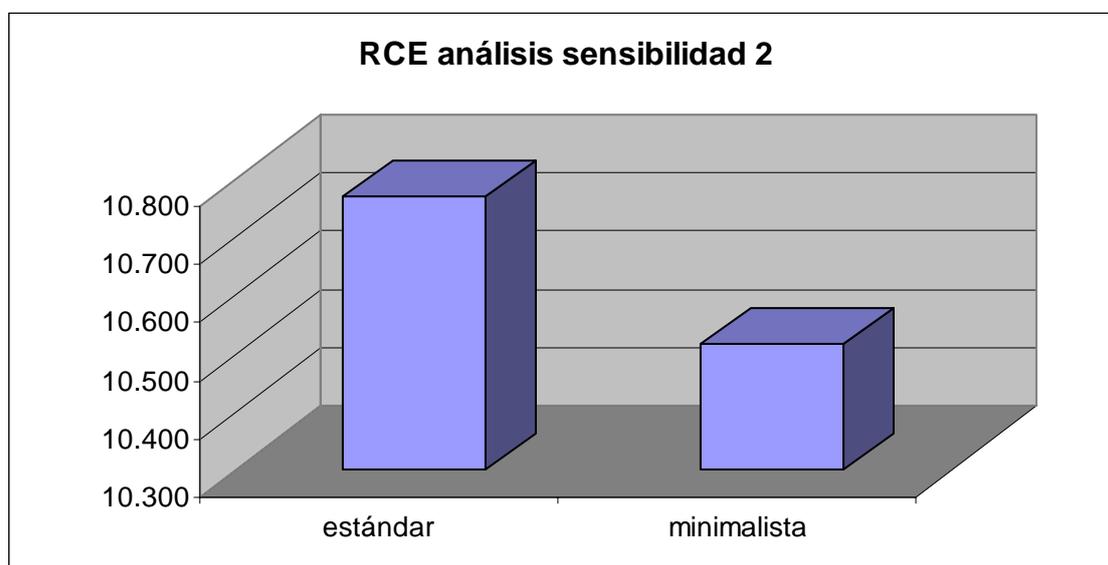


1.b) Considerando el horizonte temporal de los costes (5 años) el resultado es el siguiente (representado en la Tabla 16):

Tabla 16: Análisis de sensibilidad considerando el horizonte temporal de los costes.

Seguimiento	N	VA coste**	Recidiv	Efect	Ratio coste- efectividad (RCE)
<b>Estándar</b>	42	1.400	15	0,13	10.769
<b>Minimalista</b>	31	736	13	0,07	10.515

\*\*Valor actualizado del coste descontando costes futuros



## 2. Variación de la efectividad:

Al modificar el criterio de efectividad definiéndolo como el número de pacientes vivos a 3 años tras la recidiva por modalidad de seguimiento, los resultados han sido: (ver Tabla 17)

ESTÁNDAR:  $8/15 = 0,53$

MINIMALISTA:  $6/13 = 0,46$

Considerando esta variación en la efectividad:

*Tabla 17: Análisis de sensibilidad al considerar variación de la efectividad*

<b>Seguimiento</b>	<b>N</b>	<b>Coste/pte // VA**</b>	<b>Recid</b>	<b>Efect</b>	<b>RCE//RCE A*</b>
<b>Estándar</b>	42	3.293,44 // 1.400	15	0,53	6.214//2.641
<b>Minimalista</b>	31	1.703,44 // 736	13	0,46	3.705//1.600

\* actualizado aplicando tasa del 3%.

\*\* Valor actualizado

RCEI: 22.714 / 14.871 euros por unidad de efectividad extra (sin actualización/VA)

También se calcularon las variaciones necesarias en coste y en efectividad para igualar ambas estrategias desde el punto de vista coste-efectivo o lo que es lo mismo en RCE. Los resultados que obtuvimos fueron:

1. Sólo sería necesario incrementar la efectividad de la estrategia estándar o intensiva en el 4,1% para igualar ambas estrategias en RCE.
2. Por otro lado sólo sería necesario reducir los costes de la estrategia estándar en un 3,9% por paciente para igualar ambas estrategias en RCE.

## **-DISCUSIÓN-**

## **5.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES**

Diseñamos nuestro trabajo como un estudio retrospectivo de todos los pacientes que habían sido sometidos a seguimiento tras la cirugía potencialmente curativa de CC en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid. En este trabajo exploratorio no se llevaron a cabo análisis estadísticos preliminares para averiguar si el tamaño de la muestra era el apropiado para detectar diferencias significativas en las medidas de efectividad entre ambos grupos de seguimiento.

Para la elección de la muestra simplemente fijamos el periodo de tiempo de reclutamiento teniendo en cuenta la historia natural del CC, enfermedad en la que la mayoría de las recidivas acontecen en los tres primeros años de seguimiento y considerando el periodo definido de 5 años libre de enfermedad tras el último tratamiento realizado como equivalente a la curación. Recogimos los datos de todos los pacientes diagnosticados de CC y sometidos a tratamiento quirúrgico radical en ese periodo de tiempo y los asignamos retrospectivamente a uno de los dos brazos de vigilancia.

Una vez asignados los pacientes a cada grupo de seguimiento se comprobó que ambos grupos estaban bien balanceados en la mayoría de características basales, aunque mostraron diferencias estadísticamente significativas en el grado histológico, la infiltración local en la pared evaluada patológicamente, el estadio patológico según la categoría TNM de la AJCC/UICC y la proporción de pacientes que recibieron quimioterapia complementaria, aunque esta última viene condicionada por el mayor

número de pacientes con estadios más avanzados en el grupo de seguimiento intensivo o estándar.

De acuerdo al consenso<sup>142</sup> de Patólogos Americanos, tanto la infiltración patológica de la pared, el grado histológico y el estadio patológico son tres características que confieren valor pronóstico en el CC intervenido quirúrgicamente con finalidad radical.

De esta forma se comprueba la existencia de un sesgo de selección en nuestro trabajo, condicionado por la naturaleza retrospectiva del estudio, lo que supone que ambos grupos de pacientes presentan un cierto desequilibrio con respecto a algunas de las características pronósticas, predominando parámetros que implican peor pronóstico en la modalidad de seguimiento estándar o intensiva.

Este sesgo es comprensible teniendo en cuenta las incertidumbres que existían en el periodo de tiempo considerado para el estudio, con respecto a los beneficios proporcionados por las estrategias de seguimiento. De tal forma que cabe esperar que los profesionales ante la falta de un protocolo estricto, individualizasen la vigilancia en algunos pacientes valorando los factores de riesgo de recidiva y sometiesen a seguimientos más estrechos a estos pacientes que generalmente eran los que presentaban mayor grado de diferenciación o mayor estadio.

A pesar de este hecho que habrá que considerar a la hora de la interpretación de los resultados, dado que se puede estar infravalorando la modalidad de seguimiento intensivo o estándar en nuestro estudio y por tanto incrementando la RCE artificialmente, nuestro objetivo es exclusivamente exploratorio y no pretende

extrapolar los resultados a la población general de pacientes con CC, por lo que en ningún momento se invalidan nuestros datos. Además no hemos detectado diferencias en la tasa de recidivas detectadas entre ambos brazos ni en las supervivencias libre de enfermedad o global ( $p = 0,9$ ), lo que podemos interpretar como que las diferencias pronósticas iniciales han tenido poco peso en nuestra población de estudio.

## **5.2 DETECCIÓN DE RECIDIVA**

En nuestro estudio se detectaron un total de 28 recidivas, lo que supone una tasa del 38%. Quince de ellas se diagnosticaron en el grupo de seguimiento más intensivo (estándar) y 13 en el brazo minimalista.

Aunque el número total de eventos presentados ha sido pequeño, se mantiene proporcionalmente en la línea de otros estudios similares publicados en la literatura. Así, en la serie publicada por Graham et al<sup>118</sup>, con 1356 pacientes en estadios Dukes B2 y C de CC, 421 pacientes presentaron recidiva, lo que supone el 31% de la población incluida en el estudio. En el estudio de Rodríguez Moranta et al<sup>119</sup>, de 259 pacientes elegibles para el trabajo presentaron recidivas 69 de ellos, lo que resulta en una tasa de 27%.

En nuestra serie, del total de recidivas detectadas, el 60,7% de ellas se han puesto de manifiesto por la elevación de los niveles séricos de CEA, frente al 28,5% de las mismas que fueron detectadas por exploración física fundamentalmente y/o anamnesis. Esto supone que la medición seriada de los niveles séricos de CEA ha sido

el test más efectivo en la detección primaria de la recidiva. El resto de recaídas fueron puestas de manifiesto por ecografía abdominal, mientras que ninguna fue detectada por Radiografía de torax, colonoscopia o TAC.

Con respecto a los datos publicados en la literatura de diferentes series, se mantiene la relevancia de la detección por el marcador CEA, siendo éste también el primer indicador en la serie de Graham<sup>118</sup> comentada, en la que detectó el 38,2% de las recidivas, seguido muy de cerca por la anamnesis realizada en las visitas que detectó el 30,9% de las mismas. El predominio de detección por CEA en nuestro estudio frente a la serie de Graham puede explicarse por la realización de una determinación con intervalos definidos en nuestro trabajo frente a la determinación opcional en el otro, lo que conlleva un número mayor de monitorizaciones en nuestro estudio con un lapso de tiempo inferior.

Diversas publicaciones científicas consideran diferentes criterios a la hora de definir el nivel patológico de CEA, lo que hace que los estudios no puedan ser comparables entre sí. Los niveles séricos considerados patológicos que en nuestro trabajo fueron  $> 5.0$  ng/ml no coinciden con la serie de Wanebo et al<sup>120</sup>. Ellos realizaron el seguimiento de 226 pacientes tras resección del CC y midieron los niveles de CEA mensualmente, utilizando un nivel de corte de 3.0 ng/ml, encontrando que fue el primer indicador de enfermedad en el 89% de los casos. Minton et al<sup>121</sup> usaron un intervalo de 2 meses y unos niveles de 2.5 ng/ml en dos test consecutivos, encontrando que CEA fue el primer indicador de recaída en el 81% de los casos.

De esta forma podría sugerirse que las determinaciones de CEA séricas más frecuentes y con menores niveles de corte podrían incrementar la tasa de detección de recidivas, pero también añadirían costes globales a los programas de seguimiento sin tener claro impacto en la supervivencia global.

De todas las recidivas detectadas por la elevación de CEA, el 58,8% de ellas lo fueron en el brazo del seguimiento intensivo frente a un predominio claro de la detección por exploración física y/o anamnesis que pertenecían al grupo 2 o minimalista (67%). Este hecho puede explicarse por una distribución desigual entre los lugares de la recidiva entre ambos brazos de tratamiento y el número de localizaciones afectas en cada brazo de seguimiento. De esta forma el mayor número de localizaciones que no suelen elevar el marcador CEA (localización pulmonar) o de lesiones fácilmente accesibles a la detección por exploración física en el brazo de seguimiento minimalista pueden estar contribuyendo a estos resultados, aunque dado el pequeño número de eventos no se ha valorado este hecho en nuestro trabajo.

También es posible que teniendo en cuenta la definición del seguimiento minimalista el número de visitas en varios pacientes ha podido ser el doble que el de las determinaciones del marcador CEA y este hecho puede contribuir a explicar el por qué del predominio claro de la detección por exploración física.

Es llamativo en nuestra serie el bajo número de recidivas detectadas por imagen, todas ellas en el grupo de seguimiento estándar y solo por ecografía abdominal. Este hecho puede ser justificable por la baja utilización de la TAC fundamentalmente, pero también de la ecografía abdominal, lo que además puede contribuir a que no se hayan

observado diferencias estadísticamente significativas en el momento de la detección de la recidiva entre ambos brazos de seguimiento. Esto contrasta con los resultados publicados por un estudio holandés<sup>127</sup> en el que se realizó ecografía hepática o TAC en cada visita de seguimiento. De esta forma la proporción de recaídas detectadas por imagen como primera evidencia de la enfermedad fue considerablemente más alta<sup>125-126</sup>.

Por otro lado Chau et al<sup>124</sup> han presentado los datos de 530 pacientes que participaron en un estudio de tratamiento adyuvante, aleatorizado para estadios II y III de CC, que realizaron CEA y TAC de torax, abdomen y pelvis como componentes de un protocolo de seguimiento específico.

Un número casi idéntico de recaídas fue detectado por CEA (45 recidivas) y TAC (49 recidivas) y 14 fueron detectadas por ambos test. Estos resultados contribuyen a explicar en parte los datos que hemos obtenido en nuestro trabajo.

Hay un metaanálisis<sup>128</sup> que estudia las diferencias en la precisión de la detección de metástasis hepáticas entre la ecografía y la TAC. Concluye que no existen diferencias en la detección entre ambas técnicas, pero el estudio no evaluó la TAC helicoidal que es más resolutive y permite mejorar la detección. Aunque existe menos evidencia disponible para evaluar la utilidad de la TAC de tórax, en el estudio de Chau et al<sup>124</sup> la detección de recidivas abdominales fue alta, pero la tasa de cirugía para las recaídas torácicas fue más elevada y dado que las recidivas pulmonares elevan el CEA raramente y la baja utilidad demostrada de la Radiografía de tórax, finalmente resultó recomendado por el panel de expertos de la ASCO 2005<sup>129</sup>.

Al recopilar todos los datos en conjunto parece que a mayor número de pruebas de imagen realizadas y/o mayor número de determinaciones de CEA, acortando el intervalo entre ellas, el número de recidivas que se detectan en una fase más temprana también aumenta y por tanto sería esperable que las posibilidades de un tratamiento radical y de mayor supervivencia también incrementarían.

El problema sigue siendo quiénes son los pacientes que más se benefician de un seguimiento tan exhaustivo con un consumo tan elevado de recursos y en cuáles otros se puede prescindir de él.

Aunque nuestro trabajo se ha realizado en un periodo de tiempo en el que las recomendaciones de la ASCO del año 1999 y del 2000 abogaban en contra de la realización de Radiografía de tórax anual en el seguimiento del CC operado con finalidad radical, en la práctica rutinaria de nuestro centro se solicitaba. Su baja efectividad en la detección de la recidiva ha quedado patente en nuestra serie, en la que no se detectaron recaídas por Radiografía de tórax a pesar de que 7 de los pacientes presentaron metástasis pulmonares.

Este bajo número de detecciones concuerda con otros datos publicados en la literatura. En la serie de Beart and O'Connell<sup>126</sup> de 168 pacientes con carcinoma de colon, identificaron solamente 5 (3%) pacientes con una placa de tórax anómala. Todos los tratamientos fueron sintomáticos y ninguno se benefició de cirugía radical. En series más largas, como la de Pommier and Woltering<sup>127</sup> se concluyó que la Radiografía de tórax tiene una sensibilidad muy baja. Safi et al identificaron solamente 7 pacientes de 1045 (0,7%) que pudieron ser candidatos a cirugía radical para metástasis pulmonares

aisladas. También la serie de Graham<sup>118</sup> detectó una tasa muy baja de pacientes con enfermedad curable metastásica pulmonar (0,9%). La recomendación final del panel de expertos de la ASCO<sup>122</sup> de aquel año es muy clara: la única utilidad sería detección de lesiones pulmonares si existe una sospecha fundada de recidiva por otros métodos. La guía de la ASCO del año 2005 la considera no relevante<sup>121</sup>.

A pesar de todos los esfuerzos, la proporción de pacientes en los que la primera manifestación de la recidiva continúa siendo detectada por presentar síntomas o signos secundarios a su enfermedad es muy llamativa y en ambos brazos de seguimiento, lo que coincide con los datos de diversos estudios publicados en la literatura.<sup>128,132,133</sup> En todos estos casos añadir vigilancia adicional no detectaría la enfermedad tempranamente y sí incrementaría los costes de forma innecesaria sin variar la efectividad. Por otro lado la detección de recidivas sintomáticas condiciona menores posibilidades de ser sometido a cirugía radical. En el trabajo de Chau et al<sup>124</sup>, cuando compara los casos en los que las recaídas fueron detectadas por síntomas (65), frente a aquellos puestos de manifiesto por TAC (49), este mejoró la supervivencia de forma estadísticamente significativa (p 0,0046). Los pacientes que fueron subsidiarios de cirugía de la recidiva fueron mejor detectados por TAC seguidos de CEA (26,5 frente a 17,8%) comparados con aquellos que tenían síntomas (3,1%). Hasta el momento actual no existe ningún método para establecer seguimientos individualizados por subgrupos pronósticos en los pacientes intervenidos de CC, ni modelos de riesgo de recidiva para adaptar el tipo e intervalo de pruebas o modificar el plan de seguimiento rutinario para intentar detectar precozmente por otros métodos a estos pacientes.

Con respecto a la localización de la recidiva, la mayoría se presentan a distancia al igual que ha sucedido en nuestra serie. La mayor parte de las recidivas objetivadas lo ha sido a nivel hepático (50%), seguido de cerca por la localización pulmonar (25%), hecho que también se muestra en consonancia con los datos publicados en la literatura<sup>1</sup>. La mediana del número de localizaciones por paciente ha sido de 3 (rango de 1 a 5). Solamente hemos obtenido 1/28 recidivas locales, lo que supone una tasa del 3,5%, inferior a la habitualmente descrita en la literatura, probablemente debido a la exclusión del estudio de los pacientes con carcinoma de recto, más susceptibles de recidiva local. Habitualmente las tasas de recidivas locales recogidas en la literatura varía entre el 3 y más del 30%<sup>134-138</sup>. En el estudio de Pietra et al<sup>135</sup> que incluyó 207 pacientes consecutivos tratados de carcinoma de colon y recto, se detectaron un total de 46 recidivas, lo que supone un porcentaje de 22%. Ellos consideran que existen múltiples factores que pueden explicar las diferencias observadas entre los distintos estudios: la experiencia del cirujano, la técnica quirúrgica, el tamaño del tumor, el estadio patológico, la diferenciación del tumor y las modalidades de seguimiento elegidas<sup>139-142</sup>. La baja tasa detectada en nuestro trabajo también puede explicarse por la escasez de pruebas de imagen abdominales (ecografías) realizadas en nuestro estudio y el uso tan restrictivo de la TAC, siendo únicamente utilizado en caso de sospecha de recidiva por otra técnica. De este modo es muy posible que este hecho justifique un retraso en el diagnóstico de la recaída local que consecuentemente favorezca el diagnóstico previo de recidivas a distancia y que la presencia de éstas enmascaren a la local de tal forma que sea infravalorada su existencia real.

Aunque los datos publicados en la literatura reflejan que el 80%<sup>129</sup> de las recidivas aparecen durante los dos primeros años de seguimiento, en este trabajo la tasa

fue inferior, de tal forma que el 50% de nuestros pacientes presentaron recaídas en los dos primeros años sin que se detectaran diferencias significativas entre ambos grupos. Esto puede explicarse porque la mayoría de los estudios publicados recogen datos mixtos de pacientes intervenidos de carcinoma de colon y de recto teniendo en cuenta la mayor tendencia a la recidiva local y más temprana de este último.

### **5.3 TRATAMIENTO DE LA RECIDIVA**

La tasa de resecciones curativas en nuestro estudio fue del 20% en el grupo de seguimiento estándar y del 7,7% en el brazo de seguimiento minimalista lo que supone una probabilidad 3 veces mayor (odds ratio de 3, con un intervalo de confianza al 95% de 0,27 a 33,08) de ser sometido a la cirugía curativa en el brazo de vigilancia intensiva o estándar.

A pesar de la magnitud de la diferencia observada en la proporción de resecciones curativas entre ambos brazos, que indica la superioridad del brazo de seguimiento intensivo o estándar en la tasa de resección radical de la recaída, no hemos podido descartar que pudiera ser debida al azar dado que no se han detectado diferencias estadísticamente significativas ( $p$  0,35). Es posible que con un tamaño muestral mayor se hubiese podido demostrar significación.

El estudio de Rodríguez-Moranta et al que analizó prospectivamente 259 pacientes en estadios II y III de cáncer colorrectal, asignándolos de forma aleatorizada a un brazo de seguimiento intensivo o simple, detectaron 69 recidivas (35 en el brazo

intensivo y 34 en el simple)<sup>119</sup>. Al igual que en nuestro trabajo la tasa de resección radical fue más elevada en el primero de los grupos (51% frente al 29% respectivamente) con una odds ratio de 2,85; intervalo de confianza al 95% de 1,04-7,87 pero con significación estadística (p de 0,04).

También el metanálisis de Rosen<sup>139</sup> et al que analizó 295 recidivas en los grupos de seguimiento intensivo, de las que 76 se sometieron a cirugía radical, lo que supone una tasa del 25,8%, que resultó significativamente diferente de la tasa de resección curativa a la que fueron sometidos los pacientes que pertenecían a la modalidad de seguimiento más laxa (25 resecciones de los 284 casos de recaída, 8,8%), con una odds ratio de 2,36 (intervalo de confianza 95%, 1,06-3,49) con una p de 0,0001.

En ambos trabajos publicados las diferencias en la tasa de resección radical de la recidiva han sido estadísticamente significativas con un nivel de confianza del 95%, favoreciendo al brazo más intensivo. En nuestro trabajo no hemos encontrado diferencias significativas entre ambos brazos aunque sí una diferencia con relevancia clínica. Es posible que con un número mayor de eventos las diferencias observadas hubieran alcanzado la significación.

Otro resultado relevante de nuestro estudio es que únicamente fueron sometidos a cirugía radical pacientes cuya recidiva había sido puesta de manifiesto por elevación de CEA. Así el 23,5% de estas recaídas fueron subsidiarias de tratamiento quirúrgico radical (3 en el grupo de seguimiento más intensivo y 1 en el minimalista). Por el contrario ningún caso de recidiva detectada por imagen o síntomas/exploración física pudo ser sometido a cirugía de rescate.

La mayoría de las series publicadas obtienen resultados similares en cuanto al método de detección de la recidiva de los pacientes que fueron sometidos a resección radical. En el estudio de Goldberg<sup>136</sup> et al, que analizó 1247 pacientes intervenidos de CC con finalidad radical, la mayoría de los tratamientos quirúrgicos realizados para la recaída se debieron a apreciación temprana por elevación de CEA. Chau et al<sup>124</sup>, de 530 pacientes con estadios II y III de CC, objetivaron recidiva en un porcentaje similar de pacientes por determinación de CEA o realización de TAC. Obtuvieron también un número no desdeñable de recidivas encontradas por síntomas. Pero las tasas de resección de rescate en los grupos de CEA (26.5%) y TAC (17,8%) fueron diferentes, predominando el subgrupo de pacientes en los que se elevó el CEA. Tan solo el 3,1% de las recidivas detectadas por síntomas fueron candidatas a cirugía.

Tomados todos los resultados en conjunto se pone de manifiesto que aún continúa existiendo un importante porcentaje de recidivas detectadas por síntomas/exploración física únicamente, independientemente del brazo de seguimiento que se considere y que la tasa de cirugía de rescate para ellas es muy inferior a lo deseable. En nuestro trabajo ninguna de ellas se ha beneficiado de planteamientos terapéuticos radicales, al igual que en la serie de Graham<sup>118</sup> et al que identificaron 5 pacientes de 421 por exploración física y ninguno de ellos fue candidato a resección con finalidad curativa. Por el contrario Goldberg<sup>143</sup> et al identificaron también recidivas por exploración física o anamnesis y un número considerable de ellas fueron sometidas a cirugía curativa sin que se conozca en la actualidad la existencia de factores predictivos de la resección en estos pacientes. La dificultad reside en que se precisaría de un número de pacientes muy elevado para obtener un adecuado número de eventos. Esto

obliga a acudir a estudios ya realizados y plantear una revisión sistemática o metaanálisis de datos no individuales, con lo que las estimaciones podrían perder fiabilidad dada la diferente metodología de los estudios.

La baja tasa global de cirugía radical de la recidiva observada en nuestro estudio puede estar relacionada con la escasa utilización de pruebas de imagen en ambos brazos de seguimiento y fundamentalmente de la tomografía axial computarizada (TAC), lo que nos hace pensar que haya podido existir un retraso en el diagnóstico de la recaída de acuerdo a los datos aportados por un estudio holandés<sup>114</sup> en el que se incluía de forma habitual la realización de ecografía hepática o TAC en cada visita de seguimiento, logrando así una tasa más elevada de detección de recidivas por imagen que en dos estudios del grupo cooperativo norteamericano Intergroup, en los que la TAC no fue utilizada de forma rutinaria en las políticas de seguimiento del CC operado<sup>144,145</sup>.

La explicación al bajo número de pruebas de imagen practicadas en nuestro trabajo se relaciona con el periodo de reclutamiento escogido. Las guías clínicas de la Sociedad Americana de Oncología Médica del año 2000<sup>128</sup> hacían una recomendación en contra de la realización de TAC rutinaria en este campo al igual que sucedía con la ecografía. Esto se fundamentó en que ningún estudio había demostrado que la TAC incrementara la proporción de pacientes elegibles para resección quirúrgica radical de la recaída y que la realización rutinaria de TAC era el primer signo de enfermedad en tan solo el 11% de los pacientes, mientras que la determinación del marcador tumoral CEA lo era en el 64% de los mismos. Aunque es muy posible que estos datos pudieran estar influenciados por los diferentes intervalos en la realización de ambas pruebas, la

realidad es que la detección por TAC no había demostrado incrementar la supervivencia global.

Por otro lado había un metanálisis que no encontró diferencias en la precisión en detección de metástasis hepáticas entre la ecografía y la TAC, aunque dos tercios de los estudios incluidos en el metanálisis no utilizaron TAC helicoidal<sup>147</sup>. Con la utilización de éste que es más resolutivo, la precisión en su detección ha mejorado considerablemente.

El papel de la radiografía de tórax no ha sido bien establecido en el seguimiento de los pacientes intervenidos de CC con finalidad radical. El grupo cooperativo Eastern Cooperative Oncology Group en su estudio INT 0089<sup>148</sup> concluyó que la radiografía de tórax solo fue capaz de identificar al 0,9% de los pacientes con recidivas potencialmente curables (12/1.356 pacientes). En la serie de Beart y O'Connell<sup>126</sup>, con 168 pacientes, identificaron 5 (3%) con la radiografía de tórax, pero todos ellos se encontraron sintomáticos y ninguno tenía enfermedad curable.

En series más largas, como la de Safi et al<sup>145</sup>, con 1.045 pacientes, identificaron 7 de ellos (0,7%) que fueron candidatos a resección de metástasis pulmonares aisladas. Por el contrario nosotros no obtuvimos ningún caso de detección de metástasis pulmonares en radiografía de tórax que se beneficiara de un tratamiento potencialmente curativo. De hecho la radiografía de tórax en ningún caso constituyó la primera prueba de detección de recidiva. Esto puede ser explicado teniendo en cuenta el largo intervalo entre las distintas radiografía de tórax practicadas y el bajo número de las mismas en

ambos seguimientos, siendo además opcional su realización a criterio del médico que asistió al paciente, pero es consistente con los datos publicados en la literatura de estudios más amplios que el nuestro<sup>126</sup>.

Un dato llamativo en nuestro trabajo es la ausencia de detección de segundos tumores primarios metacrónicos o recidivas endoluminales en los 5 primeros años de seguimiento. En otra serie de 290 pacientes seguidos de acuerdo al estudio ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) en Intergroup Protocol<sup>148</sup> 0089, que realizaba colonoscopia cada 6 meses el primer año y después cada 1 ó 2 años, detectó un 4,1% de recidivas en la anastomosis asintomáticas de las que el 75% fueron subsidiarias de rescate quirúrgico radical. En la serie de Graham<sup>118</sup> (1.356 pacientes), por el contrario la tasa de detección fue muy baja (1%) y consecuentemente la tasa de rescate quirúrgico, probablemente debido al bajo grado de cumplimiento (solamente el 41,9%), mientras que en la serie previa el cumplimiento fue cercano al 100%.

En nuestro estudio el largo intervalo entre colonoscopias de seguimiento ha podido condicionar que la detección de enfermedad a distancia fuera más temprana que la detección de enfermedad local asintomática. Este hecho podría explicar que finalmente la recidiva local pudiera pasar desapercibida dado que las metástasis a distancia condicionarían el tratamiento fundamental y el pronóstico finalizando el proceso diagnóstico.

#### **5.4 SUPERVIVENCIA**

Las tasas de supervivencia global obtenidas en nuestro trabajo, aunque favorecen discretamente al grupo de seguimiento minimalista, 48% versus el 45% en el grupo de seguimiento estándar, no han mostrado diferencias estadísticamente significativas. El desequilibrio existente en algunas de las características basales con repercusión pronóstica, con predominio de parámetros de peor pronóstico en el grupo de vigilancia intensiva puede explicar este resultado al infravalorar los datos de efectividad y supervivencia en un grupo de seguimiento que contaba con pacientes en estadios más avanzados.

Por otro lado la monitorización periódica del CEA postoperatorio que ha sido evaluada en numerosos estudios no aleatorizados tampoco ha demostrado aumentar la supervivencia global. De esta forma aunque en nuestro trabajo ha demostrado ser útil en la detección de metástasis fundamentalmente hepáticas, asintomáticas que son subsidiarias de cirugía, tampoco ha demostrado ser capaz de mejorar los datos de efectividad o de supervivencia de una manera estadísticamente significativa en el grupo de vigilancia intensiva o estándar frente al otro<sup>131,146</sup>.

Son numerosos los trabajos publicados en la literatura que han comparado diversas estrategias de seguimiento diferenciándolas de acuerdo a modalidades intensivas frente a estrategias más laxas tras la cirugía radical de CC y los resultados en supervivencia son muy variables.

Hay al menos 6 ensayos clínicos publicados<sup>148-153</sup> que agrupan cáncer de recto y de colon en diferentes estadios (I a III) con el objetivo descrito. Algunos de sus resultados se muestran en consonancia con los obtenidos por nosotros: la tasa de detección de recidivas fue similar entre los diferentes brazos de seguimiento independientemente de la intensidad del mismo, y la tasa de detección de recaída en fase asintomática y de cirugía de rescate fue más elevada en los brazos de seguimiento más intensivo.

Ahora bien, estos datos alentadores no se correlacionaron con un incremento significativo<sup>148-152</sup> en la supervivencia global en las modalidades intensivas frente al resto salvo en dos de los seis estudios, uno de los cuales evaluó exclusivamente recidivas locales, no a distancia, e incluyó pacientes con carcinoma de recto. En este trabajo se observó una diferencia significativa en la tasa de detección dentro de las visitas programadas y por tanto en la tasa de recidivas asintomáticas, lo que determinó que el número de cirugías de rescate fuera significativamente más elevado en el grupo de seguimiento intensivo, existiendo fundamentalmente un predominio de cirugías radicales en cáncer de recto. Estos datos sí influyeron en la supervivencia global a 5 años, pero el estudio no es comparable a nuestro trabajo, ni aplicable a la población de la que hemos obtenido los datos por los motivos explicados.

Otro de los aspectos que incrementa la controversia con respecto a la repercusión que tienen las modalidades de vigilancia intensiva en la supervivencia global es que dos de los ensayos referidos habían planificado de antemano el tamaño muestral y el diseño había sido realizado para detectar una reducción del 15 - 20 % en la

mortalidad con las estrategias de seguimiento intensivas frente a las minimalistas y ninguno cumplió el objetivo para el que habían sido diseñados, a pesar de alcanzar el reclutamiento previsto.

Ahora bien, es cierto que todos estos estudios se llevaron a cabo entre los años 1980 y 1990, cuando la TAC no era utilizada rutinariamente, además dos de los estudios realizaban solamente TAC hepático y un estudio sólo TAC de pelvis. Se utilizó en todos los estudios la radiografía de tórax para detectar las recurrencias pulmonares<sup>148-152</sup>.

Aunque los resultados mostrados cuestionan las ventajas globales del seguimiento intensivo, al realizar tres metanálisis de dichos estudios, de alta calidad evaluada según el Oxman-Guyatt Overview Quality Assessment Questionnaire, se ha obtenido una reducción del 20-33% del riesgo de mortalidad de todas las causas para aquellos pacientes sometidos a un seguimiento intensivo, con una diferencia del riesgo absoluto del 7%<sup>147,149</sup>.

Los tres metanálisis mostraron un beneficio en supervivencia en la realización de TAC hepática, logrando un 25% de reducción de la mortalidad frente a los que no la realizaban. Así la ventaja de supervivencia en los pacientes sometidos al seguimiento intensivo fue clara con una odds ratio de 0,67; 95% CI 0,53 a 0,84<sup>149</sup>. El efecto fue más pronunciado en los ensayos que utilizaron TAC y monitorización frecuente de CEA (RR 0,73; 95% CI 0,60 a 0,89; p= 0,002)<sup>152</sup>.

Además el seguimiento intensivo fue asociado con detección temprana de las recidivas, con una diferencia en la media de 8,5 meses ( $p < 0,001$ )<sup>146</sup>.

Al considerar globalmente todos los estudios parece que los resultados avalan a aquellas modalidades de seguimiento intensivo tanto con monitorización frecuente de CEA como realización de TAC rutinaria para la detección en fase asintomática.

En nuestro trabajo hay que tener en cuenta que el escaso número de pruebas de imagen practicadas, y fundamentalmente de TAC ha podido influenciar los resultados tanto de efectividad como de supervivencia global obtenidos. Más aún al conocer que los pacientes que pertenecen al grupo de seguimiento intensivo o estándar son una población con características basales de mal pronóstico, que ha podido condicionar una tendencia a priori de presentar recidivas múltiples e irsecables y consecuentemente una menor posibilidad también a priori de cirugía radical de la misma y de supervivencia a 5 años tras la recidiva o efectividad.

A pesar de no haberse obtenido diferencias significativas en la supervivencia global, sí ha habido un mayor número absoluto y porcentual de pacientes vivos 5 años tras la recidiva (2/15 ó 13,3% en el intensivo frente a 1/13 ó 7,9% en el minimalista) de entre aquellos que fueron sometidos a cirugía radical de la misma.

De esta manera la probabilidad de sobrevivir 5 años tras el diagnóstico de la recaída ha sido 1,57 veces superior en el grupo de seguimiento estándar o intensivo frente al minimalista, con un intervalo de confianza al 95% de (0,14-18,2), sin

detectarse que estas diferencias fueran estadísticamente significativas y no debidas al azar ( $p < 0,05$ ).

En nuestro trabajo tampoco hemos detectado diferencias en la supervivencia libre de enfermedad a 5 años para ambos grupos (28 y 29% respectivamente para los grupos estándar y minimalista).

Estos resultados son consistentes con los procedentes de los 6 estudios<sup>148-153</sup> explicados anteriormente. Ahora bien, en éstos también las muestras fueron relativamente pequeñas, la población no fue bien seleccionada y la metodología difirió de forma significativa entre ellos, lo que impide igualmente obtener conclusiones definitivas extrapolables.

Cuatro de los estudios mencionados llegaron a una conclusión similar: la resección potencialmente curativa no se correlaciona con un incremento de la supervivencia global, hecho que coincide con los hallazgos de nuestro estudio.

Por el contrario el metanálisis de Rosen<sup>139</sup> et al enfatiza nuevamente las ventajas de supervivencia que ofrece una estrategia de vigilancia que identifique más pacientes candidatos a cirugía radical, proponiendo que aunque una modalidad de seguimiento intensivo implica más incomodidades para los pacientes, la necesidad de personal especializado y altos costes, permite supervivientes a largo plazo aunque en un pequeño porcentaje de pacientes (1-6%).

Con toda esta heterogeneidad de resultados entre los diferentes estudios publicados en la literatura<sup>120,135</sup> con respecto al impacto de la modalidad de seguimiento en la supervivencia global, podría ser recomendable plantearse criterios alternativos de efectividad como supervivencia libre de síntomas secundarios a la enfermedad a 3 ó 5 años o años de vida ganados con calidad de vida para comparar diferentes estrategias de vigilancia, considerando también los costes del tratamiento de la recidiva.

Un punto relevante a tener en cuenta a la hora de interpretar los resultados de nuestro trabajo es el diseño retrospectivo que ha impedido una asignación de pacientes aleatorizada a cada estrategia de seguimiento con el fin de minimizar el sesgo de selección.

Ya se ha comentado en otro punto de este trabajo el predominio de características que implican peor pronóstico en el grupo de pacientes sometidos a seguimiento intensivo o estándar, lo que ha podido contribuir a infravalorar tanto la efectividad asociada al seguimiento más intensivo y la supervivencia global, y contribuir así a la ausencia de significación estadística.

## **5.5 COSTE-EFECTIVIDAD**

En nuestro trabajo el resultado obtenido estimó que el coste por cada unidad de efectividad (paciente vivo 5 años después de la recidiva) lograda fue de 25.334 euros y 24.334 euros en los brazos de seguimiento intensivo o estándar y minimalista respectivamente.

La RCEI que hemos obtenido es de 26.500 euros, cifra que supone el coste adicional a que asciende conseguir una unidad de efectividad añadida al emplear la alternativa de seguimiento intensiva o estándar frente a la minimalista.

A la hora de interpretar estos resultados hay que conocer cuál es el límite bajo el cual resulta razonable implementar una intervención porque se considera costo-efectiva.

Los manuales de evaluación económica señalan que una práctica clínica es coste-efectiva cuando su RCEI es menor que el umbral de eficiencia. En este sentido, el artículo publicado por Sacristán et al ayudó a definir un posible umbral de eficiencia en el sistema sanitario español. En este trabajo se estudiaron los resultados de las evaluaciones económicas publicadas por autores españoles en los últimos años. De acuerdo al estudio publicado por Sacristán JA et al<sup>154</sup>, nuestros resultados se encuentran dentro de los rangos que se han considerado coste-eficiente, es decir, por debajo de los 30.000 euros por año de vida ganado. Su estudio tenía como objetivo describir cuáles han sido los límites y criterios utilizados en España para recomendar la adopción o el rechazo de intervenciones sanitarias en función de su coste-efectividad. Para ello realizó

una revisión de las evaluaciones económicas de intervenciones sanitarias publicadas en España desde 1990 hasta 2001. Se seleccionaron las evaluaciones económicas completas en las que el cociente coste-efectividad se había expresado como coste por año de vida ganado (AVG), como coste por año de vida ajustado por calidad (AVAC) o como coste por vida salvada. Se analizaron las intervenciones sobre las que los autores establecieron algún tipo de recomendación (de adopción o rechazo), así como los criterios utilizados. Los autores recomendaron la adopción de todas las intervenciones sanitarias con un coste-efectividad inferior a 30.000 euros como una cifra frontera entre las prácticas clínicas eficientes e ineficientes. Por encima de esa cifra no se apreció ninguna tendencia. Si bien los resultados deben ser interpretados con mucha precaución, dadas las limitaciones del estudio, los límites de coste-efectividad presentados en este trabajo se han considerado como una primera referencia a lo que podría considerarse como una intervención sanitaria eficiente en España.

Otros autores han realizado estudios similares en el contexto americano y canadiense, que plantean cifras actualizadas al año 2000 en torno a los 50.000 dólares/AVAC<sup>158</sup>. En el ámbito británico se utiliza la cifra de 50.000 libras/AVAC<sup>159</sup>.

En los estudios publicados en la literatura que evalúan las estrategias de vigilancia de CC intervenido con finalidad curativa, desde el punto de vista económico, hasta la fecha ninguno ha establecido cuál es el punto de corte para decidir si la efectividad medida como el número de pacientes vivos a 5 años tras la recaída se considera clínicamente significativa o irrelevante. En este sentido nuestros resultados en efectividad están en la línea del estudio de Borie et al<sup>157</sup> que evaluó el coste efectividad

de los exámenes de seguimiento en la población francesa intervenida de cáncer colorrectal. La efectividad que obtuvo en el brazo de seguimiento intensivo fue el doble que la del brazo de seguimiento mínimo, al igual que en nuestro trabajo, teniendo en cuenta que los resultados globales no son comparables por la inclusión de pacientes con cáncer de recto en el estudio, lo que probablemente incremente la efectividad al permitir más cirugías radicales en pacientes con mayor frecuencia de recidivas locales.

A pesar de que en nuestro estudio, al igual que en el expuesto previamente de Borie et al, no se estimaron los años de vida ganados como criterio de efectividad, los límites establecidos para considerar que una intervención es costo-efectiva pueden ser aplicados como referencia para comparar nuestros resultados.

De acuerdo a estos datos, hemos observado que ambas modalidades de seguimiento han resultado ser coste-efectivas por encontrarse una RCE por debajo del umbral fijado de 30.000 euros. De esta forma a la hora de implementar las alternativas, el orden debería ser de menor a mayor RCE, que en nuestro caso favorece a la modalidad de seguimiento minimalista frente a la estrategia de seguimiento intensiva, aunque las diferencias entre ambas son mínimas.

Para comprobar la robustez de los resultados aplicamos un análisis de sensibilidad simple. Tras su aplicación se ha objetivado que los resultados han permanecido relativamente estables tras considerar todas las variables evaluadas en dicho análisis, favoreciendo a la estrategia minimalista al modificar el criterio de efectividad a 3 años o al considerar el horizonte temporal de los costes.

Así al variar el criterio para definir la efectividad como número de pacientes vivos 3 años tras la recidiva, ésta se incrementa, con la consiguiente reducción de la ratio de coste-efectividad un 76% en el grupo intensivo y 85% en el mínimo, aunque continúa favorable a la estrategia minimalista. De esta forma resulta que la RCEI pasa a ser de 22.700 euros o lo que es lo mismo se reduce el coste para conseguir una unidad de efectividad añadida a las ya obtenidas.

Y por otro lado al tener presente el horizonte temporal de los costes (costes generados no íntegramente el primer año, sino a lo largo de 5 años) y aplicar una tasa de descuento del 3%, las RCE para ambas modalidades de seguimiento se han reducido en más del 50%, aunque el resultado continúa favoreciendo a la estrategia de seguimiento mínimo. También la RCEI se ha visto reducida en casi un 60% al aplicar el descuento, lo que da solidez a los resultados (11.066 euros por unidad de efectividad añadida a las que ya se conseguían con la estrategia minimalista).

Si consideramos la variación en ambas variables a la vez, entonces el coste por unidad extra de efectividad añadida se reduciría considerablemente a 9.485 euros.

Ahora bien, la aplicación de una reducción de los costes al eliminar la realización de pruebas o test que varios estudios de la literatura han considerado innecesarios, sí ha impactado en la RCE. De esta forma se ha comprobado que cambia la RCE favoreciendo de forma clara a la modalidad de seguimiento intensiva o estándar.

En definitiva, aunque ambas alternativas son válidas, se ha observado una mayor efectividad con el seguimiento intensivo, siendo coste-efectivo cuando se ciñe

estrictamente a las recomendaciones basadas en la evidencia, retirando aquellas pruebas que no han demostrado utilidad y por tanto reduciendo costes infundados. Por otro lado cuando variamos el criterio de efectividad o consideramos el horizonte temporal de los costes la RCEI se vuelve mucho más favorable, probablemente porque los costes se reducen considerablemente.

Para igualar las RCE entre ambas alternativas, bastaría con incrementar la efectividad de la estrategia estándar o intensiva en una cifra tan baja como el 4,1% o reducir sus costes en un 3,9% de media por paciente.

Globalmente la variación de costes es la variable que produce mayor impacto en la RCE y en la RCEI. Así el análisis de sensibilidad demostró que la reducción de los costes puede invertir el resultado a favor de la estrategia intensiva. De esta forma al aplicar una estrategia sencilla de adaptación del tipo de pruebas a realizar a la evidencia científica, eliminando la realización de aquellas pruebas que no han demostrado utilidad en el seguimiento del CC intervenido con finalidad curativa (análisis sistemático de sangre y marcador tumoral CA 19.9), se conseguiría rentabilizar la estrategia que ha demostrado ser claramente más efectiva.

Así la elección de una u otra alternativa debe verse ponderada por otros factores además de la RCE, teniendo en cuenta que las diferencias entre ambas alternativas son muy pequeñas y que con una simple variación en los costes del seguimiento se invierte de forma rotunda el sentido de la ratio a favor de la estrategia estándar o intensiva.

En nuestro estudio además el único test que ha demostrado ser coste-efectivo ha sido la monitorización de CEA, mostrando una RCE más favorable nuevamente en el

grupo de seguimiento minimalista, aunque dado el tipo de estudio (retrospectivo), el pequeño número muestral y bajo número de eventos, no nos permite obtener conclusiones definitivas como para recomendar con un grado de evidencia aceptable el abandono de otras pruebas o test en el seguimiento del CC.

En el estudio de Borie et al<sup>157</sup>, comentado ya previamente en esta memoria, solamente han demostrado ser efectivos la monitorización de CEA y la ecografía abdominal, si bien es cierto que la realización de ecografía fue más frecuente y rutinaria que la observada en nuestro trabajo.

Hay múltiples estudios publicados en la literatura que evalúan desde el punto de vista económico diversas actuaciones o intervenciones clínicas. Pocos de ellos se han realizado en el campo del seguimiento de enfermedades tumorales y fundamentalmente de CC.

Smith y colaboradores<sup>158</sup> realizaron un trabajo en 1993 concluyendo que el tratamiento del CC en estadio C de Dukes supone un coste de 11.725 US\$ por AVAC ganado (2614,40 euros). Hay otro estudio también en tratamiento adyuvante de CC publicado por Hisashige A et al en 2008, en el que evalúa desde el punto de vista del coste-efectividad el tratamiento con UFT. Se llevó a cabo desde la perspectiva del proveedor y los resultados mostraron que el tratamiento ganaba 0.50, 0.96 años de vida ajustados por calidad cuando se llevaba a cabo una observación a los 5.6 años y 10 años de seguimiento, lo que suponía reducía los costes en 2.457 y 1.771 dólares cuando se comparó con la cirugía sola aplicando una tasa de descuento del 3%. El análisis de

sensibilidad mostró robustez en los resultados. Por tanto concluyeron que el tratamiento con UFT es considerado coste-efectivo.

Es muy importante comentar el estudio de Renehan<sup>110</sup> et al que evaluó desde el punto de vista del coste-efectividad el seguimiento intensivo frente al convencional tras la resección curativa del cáncer colorrectal, para lo que realizó la evaluación de un metanálisis de cinco ensayos clínicos randomizados con 1.342 pacientes. El estudio fue realizado desde la perspectiva del Sistema de Salud. Los resultados que obtuvo vienen expresados en años de vida ganados. Así en el grupo de seguimiento intensivo el resultado fue de 0,73 años de vida ganados. El coste por paciente fue de 2.479 Libras y para cada año de vida ganado fue de 3.402 Libras, substancialmente menor que el umbral que fija el Sistema Nacional de Salud para aceptabilidad de los costes (30.000 Libras). Concluyeron que el seguimiento intensivo estaba económicamente justificado y que debería ser la práctica clínica habitual.

A pesar de tratarse de un estudio amplio, también se han detectado limitaciones que pueden sesgar los resultados. De esta forma la heterogeneidad de los regímenes de seguimiento entre los cinco ensayos utilizados, o que ningún estudio evaluó la ratio de coste-efectividad de cada test específico usado durante el seguimiento, por lo que no fue posible evaluar el coste-efectividad de cada uno de ellos. Por otro lado la ausencia de datos de calidad de vida. Otra limitación es la ausencia de datos de pacientes individuales lo que hace que debamos asumir las estimaciones acerca de la supervivencia y de los patrones de recidiva. La cuarta limitación del estudio fue que los ensayos incluidos se habían llevado a cabo una década previa y no incluían aspectos de la práctica actual, lo que hubiera podido impactar en los resultados del coste-efectividad.

La última limitación del trabajo fue es que fueron incapaces de comparar una modalidad de seguimiento intensivo con una sin seguimiento, aunque en la actualidad este aspecto sería muy cuestionable.

La ventaja que tiene nuestro trabajo frente al de Renehan es que la fuente de datos que hemos utilizado es nuestra serie de pacientes, lo que nos permite extraer conclusiones para nuestra población, sin la necesidad de hacer estimaciones en cuanto a supervivencia o efectividad o costes, sino que utilizamos datos reales.

Una limitación en nuestro trabajo es que se ha llevado a cabo con una serie de pacientes de hace una década y por tanto no incluía aspectos relevantes en el seguimiento que actualmente se consideran, lo que probablemente hubiera impactado en la RCE. Tampoco hemos incluido datos de calidad de vida en el análisis aunque este punto se discute en el apartado Limitaciones. Por otro lado otra de las limitaciones de nuestro trabajo, al igual que en el resto de estudios de coste-efectividad es que no se tiene en cuenta las preferencias de los pacientes en cuanto al seguimiento, a pesar de ser éste un terreno de gran incertidumbre respecto al tipo de pruebas a realizar, los intervalos y la duración total de la vigilancia.

El estudio de coste-efectividad de Borie et al<sup>157</sup> evaluó los datos de coste-efectividad de las estrategias de seguimiento de 324 pacientes recogidos de los registros de tumores de Hérault. El estudio fue realizado desde la perspectiva del Sistema de Salud comparando dos estrategias de vigilancia diferentes en cuanto a intensidad. El estudio no detectó diferencias estadísticamente significativas entre las dos modalidades (85 y 79% respectivamente para la intensiva frente a la minimalista). Éste es el único

estudio detectado en la revisión bibliográfica que utiliza el mismo criterio de efectividad que hemos escogido. Las RCE fueron 2.123 euros para el estadio de Dukes A, 4.306 para el B y 9.600 para el C. La RCE para la monitorización de CEA y para la ecografía abdominal considerando la efectividad como el número de pacientes vivos 5 años tras la recidiva, fueron de 1.238 y 2.261,5 en el grupo de seguimiento intensivo y 1.478 y 573 euros respectivamente en el grupo de seguimiento mínimo. Ningún paciente sobrevivió 5 años tras la recidiva cuando ésta fue detectada por exploración física, radiografía de tórax o colonoscopia en ninguno de los grupos de seguimiento.

Los autores concluyeron que únicamente la monitorización de CEA y la ecografía abdominal deberían ser los test para el seguimiento del CC intervenido con finalidad curativa.

El estudio noruego publicado por Norum and Olsen<sup>160</sup> evaluó desde el punto de vista del coste-efectividad el programa de seguimiento del Norwegian Gastrointestinal Cancer Group (NGICG) que recomendó una vigilancia estándar en esta patología. El programa estableció que durante 2 años el paciente acudía a realizar monitorización de CEA regular cada 3 meses y después cada 6 meses durante dos años más. La ecografía abdominal se realizó cada 6 meses durante los 4 años de seguimiento y la colonoscopia se efectuó a los 12 y 48 meses. Se realizó rectoscopia cada 3 meses durante todo el seguimiento y radiografía de tórax cada 6 meses.

El coste fue de 1.232 £ por paciente. Al incluir la investigación que se realizaba debido a la sospecha de recidiva en el 45% de los casos, la cifra llegaba a 1.943 por paciente. El coste obtenido por año de vida salvado era de 9.525-16.192 £. El coste

correspondiente por año de vida ganado por calidad de vida fue de 11.476 - 19.508 £. Los autores concluyeron que el programa de seguimiento del NGICG fue coste-efectivo al emplear un punto de corte de 30.000 \$ (20.000 £) por año de vida ajustado por calidad y que al excluir la monitorización de CEA podía mejorar la RCE.

Dado que en nuestro trabajo ambas estrategias de seguimiento son coste-efectivas y económicamente justificadas la decisión en nuestro estudio debería tener en cuenta otros factores.

Siguiendo la tabla de ayuda a la toma de decisiones de Stevens y Raftery<sup>162</sup> y el esquema de Laupacis<sup>163</sup> podríamos clasificar las actuaciones sanitarias en niveles A (máxima prioridad desde los punto de vista ético, sanitario y económico), B (alta prioridad), C (prioridad intermedia) y D (baja prioridad).

Dando por sentada la existencia de evidencia científica de efectividad de una determinada actuación sanitaria, podríamos clasificarla en:

1. **Nivel A, máxima prioridad:** la medida produce beneficio sanitario y ahorro de costes. Por ejemplo las vacunaciones durante la infancia incluidas en el calendario de la mayoría de los países desarrollados.
2. **Nivel B, alta prioridad:** la medida produce beneficio sanitario a un coste por AVAC ganado inferior a 4.500 euros.

3. **Nivel C, prioridad intermedia:** la medida produce beneficio

Sanitario a un coste por AVAC ganado entre los 4.500 €y los 30.000 € En estas medidas estarían la determinación del colesterol y el tratamiento con estatinas en pacientes mayores de 25 años, el tratamiento con betabloqueantes de la hipertensión arterial, la cirugía reparadora de los aneurismas de aorta abdominal, los trasplantes renal y cardíaco, o la diálisis en pacientes con insuficiencia renal crónica y otras medidas.

4. **Nivel D, baja prioridad:** la medida produce beneficio sanitario a un coste por AVAC ganado superior a los 30.000 euros. Entre ellas el tratamiento con eritropoyetina de la anemia en pacientes renales crónicos, la cirugía de los tumores malignos intracraneales.

En este sentido e intentando aplicar esta clasificación a nuestro trabajo, ambas modalidades pertenecerían al nivel de prioridad C o prioridad intermedia, en comparación por ejemplo con el tratamiento profiláctico con heparina en pacientes con riesgo de trombosis venosa profunda o el tratamiento con Beta bloqueantes en la prevención secundaria del infarto agudo de miocardio que pertenecerían a la categoría A o de máxima prioridad.

## **5.6 LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Nuestro trabajo no está exento de limitaciones. Algunas de ellas son compartidas con todos los estudios de coste-efectividad, pero otras son propias.

La primera limitación de nuestro estudio es el tamaño muestral bajo, lo que condiciona que el estudio tenga baja potencia estadística y en consecuencia, las estimaciones probablemente serán menos precisas y la probabilidad de encontrar diferencias significativas entre grupos es menor.

Ahora bien, la explicación para este punto viene dada por el tipo de reclutamiento que se llevó a cabo, es decir pacientes que cumplían los criterios de inclusión se eligieron para el estudio de forma consecutiva durante un periodo acotado de reclutamiento.

Por otro lado, la segunda limitación es que solamente incluye los costes de los test, pruebas y visitas de seguimiento hasta la detección de la recidiva o hasta el final del periodo de seguimiento en aquellos pacientes libres de recaída. No hemos considerado los costes de los tratamientos de la cirugía o ingresos hospitalarios por síntomas, o los tratamientos citotóxicos o de sus complicaciones, todos ellos parámetros que podrían afectar de forma considerable a la RCE de ambas modalidades. Tampoco se han tenido en cuenta los costes generados por otras posibles patologías que pudieran afectar a los pacientes como consecuencia del incremento de su esperanza de vida.

En nuestro análisis no se han incluido los costes indirectos ni los intangibles. En el primer caso por tratarse de un estudio realizado desde la perspectiva hospitalaria y en el segundo por ser un trabajo retrospectivo. En este aspecto, como en otros, hemos seguido la recomendación del “U.S Panel on Cost - Effectiveness in Health and Medicine”. Se trata de una recomendación dirigida a conseguir una mayor homogeneidad y comparabilidad de los análisis coste -efectividad, sustentada además en la imposibilidad material de medir con cierta aproximación dichos costes. Sin embargo no deja de ser arbitraria la exclusión de costes que sin duda podrían ser relevantes.

Una tercera limitación es la carencia de datos de calidad de vida asociada a la modalidad de seguimiento, explicable por la naturaleza retrospectiva del estudio.

Por otro lado al tratarse de un estudio de carácter retrospectivo se ha cometido un sesgo de selección a la hora de dividir a los pacientes según la modalidad de seguimiento a la que pertenecían. Esta distribución no ha sido aleatorizada a priori, sino que se ha llevado a cabo tras haber definido los dos tipos de seguimiento diferenciados y comprobar qué tipo había cumplido cada paciente. De esta forma se han observado diferencias estadísticamente significativas en algunas de las características basales con relevancia pronóstica entre ambas estrategias de seguimiento, con predominio de características de peor pronóstico en el grupo de seguimiento intensivo o estándar, lo que ha podido condicionar gran parte de los resultados obtenidos.

Una ventaja de nuestro estudio es que refleja la práctica clínica habitual en el periodo de tiempo descrito y en nuestro centro. Las ramas de seguimiento a las que pertenecen los pacientes son reales y ciertas, no supuestas. Este hecho permite que los resultados, aunque no extrapolables a otras poblaciones similares, sí sean una estimación más o menos precisa y aplicable a la población de la que procede la muestra,

sin que hayamos tenido la necesidad de asumir valores que se consideran difíciles de medir cuando la fuente de datos proviene de la literatura médica.

Hay que señalar también las limitaciones de la metodología empleada para los ajustes de los valores monetarios. Nuestro trabajo recluta historias clínicas de pacientes diagnosticados durante los años 2000 y 2001, periodo en el que se utilizaba como unidad monetaria la peseta. Por el contrario nosotros hemos escogido el año 2005 como base para el cálculo de los costes por ser éste el último año del seguimiento para los que se mantuvieron libres de enfermedad y por tanto hemos ajustado el valor del seguimiento total en euros, dado que el objetivo perseguido por dichos ajustes es medir el esfuerzo que para una determinada institución supone una determinada estrategia sanitaria, más que los costes expresados en su valor monetario.

No obstante hay que reconocer que los ajustes realizados pueden implicar distorsiones a la hora de efectuar comparaciones.

Dado que los recursos económicos disponibles son limitados y el coste sanitario continúa aumentando existe una necesidad de optimizar la eficiencia (análisis de la relación entre los recursos consumidos o costes y los resultados obtenidos) de la utilización de los recursos<sup>156,157</sup>. Se está intentando encontrar un criterio de eficiencia generalizable que permita a los decisores sanitarios optimizar los recursos<sup>159-162</sup>. Para ello es necesario decidir si el valor del coste extra necesario para conseguir una unidad adicional de resultado clínico (correspondiente al cociente coste efectividad incremental o RCEI) resulta socialmente aceptable. Ese es, precisamente, el umbral que los agentes decisores y la sociedad tendrán que fijar para cada país. Las estrategias terapéuticas con un RCEI por debajo del fijado automáticamente se financiarían y las que se encuentren

por encima de ese valor tendrán que ser sometidas a criterios adicionales de evaluación antes de decidir su financiación.

No obstante, las limitaciones expuestas no invalidan los resultados presentados en nuestro trabajo, que deben considerarse como una herramienta de apoyo a las decisiones para la gestión de los recursos de los servicios públicos de salud, en nuestro caso el Hospital.

De acuerdo a la matriz de nueve resultados para la interpretación de un estudio de coste-efectividad<sup>163</sup>:

***Dominancia fuerte para la Decisión***

1. Aceptar el tratamiento
2. Rechazar el tratamiento

***Dominancia débil para la decisión***

3. Aceptar el tratamiento
4. Rechazar el tratamiento
5. Rechazar el tratamiento
6. Aceptar el tratamiento

***No Dominancia: Sin decisión obvia***

7. El efecto agregado vale la pena en relación a los costos
8. La reducción del efecto es aceptable dado el menor costo para aceptar el tratamiento
9. Neutral en Costos y Efectos: Que otras razones hay para aceptar o rechazar el tratamiento.

Nuestro estudio probablemente pertenecería a la categoría número 7, dada la mínima diferencia detectada entre ambas modalidades.

**-CONCLUSIONES-**

**1. Los pacientes incluidos en nuestro trabajo reúnen las características generales de los pacientes tratados y seguidos por cáncer de colon en nuestro medio y por tanto son representativos de la población general.**

**2. Las alternativas de seguimiento empleadas en pacientes intervenidos de cáncer de colon en nuestro Servicio resultan globalmente coste-efectivas. Las razones de coste-efectividad media para cada estrategia (25.334 €y 24.334 €en brazo estándar y minimalista respectivamente) y de coste-efectividad incremental (26.500 €) tienen valores elevados pero similares a los de otras estrategias o intervenciones sanitarias socialmente aceptadas. En nuestro medio y desde una perspectiva hospitalaria, el seguimiento del cáncer de colon presenta un nivel de prioridad intermedio.**

**3. El incremento de la efectividad y la aplicación de la tasa de descuento al considerar el horizonte temporal de los costes se han revelado importantes, logrando una significativa reducción de la ratio de coste-efectividad incremental a 9.485 € por unidad de efectividad extra, pero sin modificar el sentido de la evaluación inicial. No obstante sería necesario realizar un análisis de coste-efectividad prospectivo con un mayor número de pacientes para dotar de mayor exactitud a los resultados.**

**4. Nuestros resultados globales de coste-efectividad no han resultado consistentes ante la modificación de los valores del coste, demostrando que esta variable es crítica en el estudio analizado. Su reducción ha provocado la inversión de la ratio de coste-efectividad para favorecer a la alternativa de seguimiento intensiva o estándar.**

**5. La única prueba que ha demostrado ser coste-efectiva en el seguimiento del cáncer de colon operado en nuestro trabajo ha sido la monitorización del marcador CEA.**

**6. Aunque la modalidad de seguimiento más efectiva es la estrategia intensiva o estándar y ha logrado un mayor número de pacientes vivos a 5 años tras la recidiva, no se han detectado diferencias estadísticamente significativas en la mediana de supervivencia o en la supervivencia global entre ambos grupos. Tampoco se han detectado diferencias en la supervivencia libre de enfermedad. Es posible que la realización de un estudio prospectivo con un tamaño muestral mayor pudiera arrojar más luz sobre todos estos parámetros.**

**7. Nuestros resultados constituyen aun con sus limitaciones, un acercamiento parcial al problema de la incertidumbre sobre la relación entre la efectividad de los programas de seguimiento en cáncer de colon en nuestro Hospital y los recursos sanitarios consumidos. Aunque el análisis de coste-efectividad es una herramienta insuficiente para fundar un criterio que permita la toma de decisiones a la hora de asignar los recursos, dado que alguna de las definiciones de del concepto salud supone lograr el máximo bienestar del individuo, este tipo de análisis tienen la virtud de recordarnos que los Sistemas sanitarios poseen recursos limitados para cuya asignación se precisa el establecimiento de prioridades.**

**8. Nuestro estudio presenta algunas limitaciones, pero sus resultados y sus conclusiones son válidos y relevantes.**

**-BIBLIOGRAFIA-**

- BIBLIOGRAFÍA -

1. De Vita VT, Hellman S, Rosemberg SA (Eds): Cancer: Principles and Practice of Oncology, 6<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams and Wilkins 2001.
2. Cruz Hernández JJ et al: Lecciones de Oncología Clínica, 3<sup>a</sup> ed. Nova Sidonia 2004.
3. Pollock RE, Doroshov JH, Khayat D, Nakao A, O'Sullivan B: UICC Manual of Clinical Oncology, 8<sup>th</sup> ed. Wiley-Liss 2004.
4. López-Abente G, Pollán M, Vergara A et al. Age-period-cohort modeling of colorectal cancer incidente and mortality in Spain. Cancer Epidemiol Biomarkers and Prevent 1997;3: 23-26.
5. Ferlay J et al. Cancer incidence, mortality and prevalence in the European Union 1997, version 4.0, IARC Cancer Base N° 4. Lyon: IARC Press, 1999. Limited version available from: URL: <http://www-dep.iarc.fr/eucan/eucan.htm>.
6. Alley PG et al. Age and sex differences in right colon cancer. Dis Colon Rectum 1986;29(4): 227-229.
7. Bingham SA et al. Dietary fiber 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.
8. Baron JA et al. Calcium supplements for the prevention of colorectal adenoma. Calcium Polyp Prevention Study Group. N Engl J Med 1999;340(2): 101-107.
9. Gutiérrez Fisac JL, Regidor Poyatos E. Esperanza de vida saludable: pasado y presente de un indicador con futuro. Revisiones en Salud Pública. 1997;5: 7-32.

10. Parkin DM, Bray F, Ferlay J et al: Global Cancer Statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55: 74-108.
11. Pfister David G, Benson III Al B, Somerfield Mark R. Surveillance Strategies after Curative Treatment of Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2004;350: 2375-2382.
12. Ohlsson B, Breland U, Ekberg H, Graffner H, Tramberg KG. Follow-up after curative surgery for Colorectal Carcinoma. Randomized Comparison with no Follow-up. *Dis Colon Rectum* 1995;38:619-626.
13. Anthony T et al. Practice Parameters for the Surveillance and Follow-up of patients with Colon and Rectal Cancer. *Dis Colon Rectum* 2004;47: 807-817.
14. Meyerhardt J and Mayer RJ. Follow-up strategies after curative resection of Colorectal Cancer. *Semin Oncol* 2003;30: 349-360.
15. Guyatt F. et al. Time trends in the treatment and survival of recurrences from colorectal cancer. *Ann Oncol* 2005;16: 8512-8519.
16. Figueredo A, Rumble RB, Maroun J, et al: Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: A practice guideline. *BMC Cancer* 2003;3: 26.
17. Renehan AG, Egger M, Saunders MP, et al: Impact on survival of intensive follow-up after curative resection for colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002;324: 813.
18. Maynard A. Economic evaluation techniques in healthcare: reinventing the wheel? *Pharmacoeconomics* 1997;11:115-8.
19. Pietra N et al: Role of follow-up in mangement fo local recurrences of colorectal cancer: A prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998, 41: 1127-1133.

20. Jeffery GM, Hickey BE, Hider P: Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer (Cochrane Database System Review). Oxford, United Kingdom, Cochrane Library, CD002200, 2002.
21. Kjeldsen BJ et al: A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 1997, 84: 666-669.
22. Makela JT et al. Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer: Results of a prospective randomized trial. *Arch Surg* 1995, 130: 1062-1067.
23. Secco GB et al: Efficacy and cost of risk-adapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: A prospective, randomized and controlled trial. *Eur J Surg Oncol* 2002, 28: 418-423.
24. Hill SR et al. Problems with the interpretation of pharmacoeconomic analyses. A review of submissions to the Australian Pharmaceuticals Benefits Scheme. *JAMA* 2000, 283: 2116-2121.
25. Siegel JE, Torrance GW, Russell LB, Luce BR, Weinstein MC. Guidelines for pharmacoeconomic studies: recommendations from the Panel on Cost-Effectiveness in Health and Medicine. *Pharmacoeconomics* 1997;11:159-68.
26. Petitti DB. Meta-analysis, decision analysis, and cost-effectiveness analysis. *Methods for quantitative synthesis in medicine*. New York: Oxford University Press, 1994.
27. Eddy D and Rovira J. Análisis coste efectividad. *JAMA* 1994.
28. Gisbert R. Economía y Salud: Economía, Gestión Económica y evaluación económica en el ámbito sanitario. Editorial Masson 2002.
29. Ceballos R. Avances en la Gestión de Sistemas Sanitarios. Editorial Formación Alcalá. Septiembre 2002.

30. Donaldson, Cam (1990). "The State of the Art for Economic Evaluation"  
Community Health Studies XIV (4): 341-356.
31. Parkin DM et al. Cancer incidence in five continents. Vols I-VIII. Lyon: IARC  
CancerBase N° 7;2005. Disponible en: <http://www-dep.iarc.fr/>
32. Observatorio Social de Castilla y León. Nota de Actualidad 2006.
33. Agudo A, et al. Consumption of vegetables, fruit and other plant foods in the  
European. Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort from  
10 European countries. Public Health Nutr 2002; 5 (6B): 1179-96.
34. Agudo A, et al. Dietary intake of vegetables and fruits among adults in five  
regions of Spain. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition.  
EPIC Group of Spain. Eur J Clin Nutr 1999;53(3): 174-180.
35. Alberts DS et al. Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the  
recurrence of colorectal adenomas. Phoenix Colon Cancer Prevention Physician's  
Network. N Engl J Med 2000;342(16): 1156-1162.
36. Meyerhardt J, Saunders M. Cáncer Colorrectal. 1ª ed. Madrid: Elsevier; 2008.
37. Sturmer T, Glynn RJ, Lee IM et al. Lifetime cigarette smoking and colorectal  
cancer incidence in the Physicians' Health Study II. J Natl Cancer Inst 2000;92:  
1178-1181.
38. Alonso A et al. Cáncer Hereditario. Sociedad Española de Oncología Médica  
2006.
39. Peltomäki P, Vasen H. Mutations associated with HNPCC predisposition. Update  
of ICG-HNPCC/INSIGHT mutation database. Dis Markers 2004;20: 269-276.
40. Vasen HFS et al. The International Collaborative Group on hereditary  
nonpolyposis colorectal cancer (ICG-HNPCC). Dis Colon Rectum 1991;34: 424-  
425.

41. Mecklin J-P, Järvinen HJ. Surveillance in Lynch Syndrome. *Fam Cancer* 2005;4:267-271.
42. Syngal S et al. Benefits of colonoscopic surveillance and prophylactic colectomy in patients with hereditary nonpolyposis colorectal cancer mutations. *Ann Intern Med* 1998;129: 787-796.
43. Galiatsatos P, Foulkes WD. Familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 2006;101: 358-398.
44. Moorghen M, Ince P, Finney KJ et al. A protective effect of sulindac against chemically-induced primary colonic tumours in mice. *J Pathol* 1988;156: 341-347.
45. Muñoz Terol A (1997) *Cancer: genes y nuevas terapias*. Ed. Hélice.
46. Vogelstein B & Kinzler KW (2004) *Cancer genes and the pathways they control*. *Nature Med* 10: 789.
47. L. F. Parada, et al. Human EJ bladder carcinoma oncogene is homologue of Harvey sarcoma virus *ras* gene. *Nature* 1982; 297: 474-478.
48. E. P. Reddy, et al. A point mutation is responsible for the acquisition of transforming properties by the T24 human bladder carcinoma oncogene. *Nature* 1982; 300: 149-152.
49. Nelson RL. Division of the colorectum into anatomic subsites: why and where? (editorial). *J Surg Oncol* 1998;69(1): 1-3.
50. Martin L et al. Are there several types of colorectal carcinomas?. Correlations with genetic data (review). *Eur J Cancer Prev* 1999;8(S1): S13-20.
51. Abraham J et al. *Bethesda Handbook of Clinical Oncology*. Second Edition. Lippincott Williams and Wilkins. 2005.
52. TNM. American Joint Committee on Cancer. UICC 2002.

53. Martínez García C, Peris Bonet R. Epidemiología y prevención primaria del Cáncer. Libro Blanco de la Oncología en España. 2ª ed. Madrid: Grupo Aula Médica; 1998.
54. Kune S, Kune GA, Watson LF. Case-control study of dietary etiological factors. The Melbourne Colorectal Cancer Study. *Ntr Cancer* 1987;9: 21.
55. Winawer SJ et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003;124(2): 544-560.
56. Mandel JS et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. *N Engl J Med* 1993;328: 1365-1371.
57. Selby JV et al. A case control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1992;326: 653-657.
58. Kahi Ch et al. Screening, surveillance and primary prevention for colorectal cancer: a review of the recent literature. *Gastroenterology* 2008;135: 380-399.
59. Lin OS et al. Screening colonoscopy in very elderly patients: prevalence of neoplasia and estimated impact on life expectancy. *J Am Med Assoc* 2006;295: 2357-2365.
60. Regula J et al. Colonoscopy in colorectal-cancer screening for detection of advanced neoplasia. *N Engl J Med* 2006;355: 1863-1872.
61. Schoenfeld P et al. Colonoscopic screening of average-risk women for colorectal neoplasia. *N Engl J Med* 2005;352: 2061-2068.
62. Cottet V et al. Colonoscopic screening of first-degree relatives of patients with large adenomas: increased risk of colorectal tumors. *Gastroenterology* 2007;133: 1086-1092.

63. Imperiale TF et al. Toward risk stratification for screening and surveillance of colorectal neoplasia: one small step for the colonoscopist. *Gastroenterology* 2007;133: 1364-1367.
64. Winawer SJ et al. Risk of colorectal cancer in the families of patients with adenomatous polyps. National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1996;334: 82-87.
65. Winawer SJ et al. Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. *N Engl J Med* 1993;329: 1977-1981.
66. De Gramont A et al. Adjuvant therapy for stage II and III from colorectal carcinoma. *Semin Oncol* 2007;34(2 Suppl 1): S37-40.
67. Mano MS et al. Comprehensive review. Colon Cancer: Update on Adjuvant therapy. *Clin colorectal cancer* 2008;7(3): 178-183.
68. Poon MA 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.
69. Kuhry E, Schwenk WF, Gaupset R et al. Resultados a largo plazo de la resección laparoscópica del cáncer colorrectal (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, número 3, 2008. Oxford, Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, Issue . Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
70. Díaz Rubio E. coordinador. Documentos Consenso Oncología: Cáncer Colorrectal. 1ª ed. Madrid: Grupo Aula Médica; 1998.
71. O'Connell M, Maillard JA, Kahn MJ et al. Controlled trial of fluorouracil and low dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(1): 246.

72. Woolmark N, Fisher B, Rockette H et al. Postoperative adjuvant chemotherapy or BCG for colon cancer: results from the NSABP C-01. *J Natl Cancer Inst* 1988;80: 30.
73. Woolmark N, Rockette H, Fisher B et al. The benefit of leucovorin-modulated fluorouracil as postoperative adjuvant therapy for primary colon cancer: results from NSABP C-03 protocol. *J Clin Oncol* 1993;11: 1879.
74. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L et al. Oxaliplatin, fluorouracil and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med.* 2004 3;350(23): 2343-51.
75. Sharif S, O'Connell MJ, Yothers G et al. FOLFOX and FLOX regimens for the adjuvant treatment of resected stage II and III colon cancer. *Cancer Invest.* 2008;26(9): 956-63.
76. Lopa S, Wolmark N, et al. Efficacy of Adjuvant Capecitabine Compared with Bolus 5-Fluorouracil/Leucovorin Regimen in Dukes C Colon Cancer: Results from the X-ACT Trial. *Clinic Colorectal Cancer* 2008;4(2): 87-88.
77. Petrelli et al: The modulation of fluorouracil with leucovorin in metastatic colorectal carcinoma: A prospective randomized phase III trial. *Gastrointestinal Tumor Study Group. J Clin Oncol* 7:1419-1426, 1989.
78. Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: Evidence in terms of response rate: Advanced Colorectal Cancer Meta-Analysis Project. *J Clin Oncol* 10:896-903, 1992.
79. Simmonds PC: Palliative chemotherapy for advanced colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis. *Colorectal cancer collaborative group. BMJ* 321:531-535, 2000.

80. Piedbois P et al. For the Meta-analysis Group in Cancer: Survival benefit of 5 fluorouracil and leucovorin over 5 fluorouracil bolus in patients with advanced colorectal cancer: An updated meta-analysis based on 2751 patients. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:294, 2003 (abstr 1180).
81. Saltz LB et al: Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 343:905-914, 2000.
82. Douillard JY et al: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: A multicentre randomized trial. *Lancet* 355:1041-1047, 2000.
83. Goldberg RM et al. A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 22:23-30, 2004.
84. De Gramont A et al: Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 18:2938-2947, 2000.
85. Grothey A et al: Phase III study of bolus 5 fluorouracil (5FU/folinic acid (FA) (Mayo) vs weekly high dose 24 h 5-FU infusion/FA + oxaliplatin in advanced colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 21:129a, 2002 (abstr 512).
86. Hurwitz H et al. Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (5FU/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 21:60-65, 2003.
87. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, et al : Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. A Mayo Clinic/North Central Cancer Treatment Group Study. *Cancer* 1989;63:S1026-S1030 (suppl 6).

88. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, et al: Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: A multicentre randomized trial. *Lancet* 2000;355: 1041-1047.
89. Goldberg RM, Sargent DJ, Morton RF, et al: A randomized controlled trial of fluorouracil plus leucovorin, irinotecan and oxaliplatin combinations in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22: 23-30.
90. De Gramont A, Figuer A, Seymour M, et al: Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18: 2938-2947.
91. Grothey A, Deschler B, Kroening H, et al: Phase III study of bolus 5-fluorouracil (5-FU/folinic acid (FA) (Mayo) vs weekly high-dose 24 h 5-FU infusion/FA + oxaliplatin in advanced colorectal cancer. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2002;21: 129a.
92. Cali RL et al. Cumulative incidence of metachronous colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1993;36: 388-393.
93. Schoemaker et al. Yearly colonoscopy, liver CT and Chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 1998;114(1): 7-14.
94. Tornqvist A et al. The value of intensive follow up after curative resection for colorectal carcinoma. *Br J Surg* 1982;69: 725-728.
95. Ovsaka J et al. Follow-up of patients operated on for colorectal carcinoma. *Am J Surg* 1990;159: 593-596.
96. Bruinvels DJ et al. Follow-up of patients with colorectal cancer: a meta-analysis. *Ann Surg* 1994;37: 875-881.

97. Cumunas J et al. Value of follow up in the management of recurrent colorectal cancer. *Eur J Surg Onc* 1991;17: 530-535.
98. Secco GB et al. Factors influencing local recurrence after curative surgery for rectal cancer. *Oncology* 1989;46: 10-13.
99. Beart RW et al. Postoperative screening of patients with carcinoma of the colon. *Dis Colon Rectum* 1981;24: 585-588.
100. Safi F et al. Is follow up of colorectal cancer patients worthwhile? *Dis Colon Rectum* 1993;36: 280-286.
101. Tziris N et al. Synchronous and metachronous adenocarcinomas of the large intestine. *Hippokratia* 2008;12(3): 150-152.
102. Cuquerella J et al. Colonoscopic follow-up of patients undergoing curative resection of colorectal cancer. *Gastroenterol Hepatol* 2001;24(9): 415-420.
103. Cubiella J et al. Endoscopic follow-up of patients after curative surgery for colorectal cancer: results of a medical assistance protocol. *Rev Esp Enferm Dig* 2003;95(4): 278-281.
104. McFall MR et al. Colonoscopic surveillance after curative colorectal resection: results of an empirical surveillance programme. *Colorectal Dis* 2003;5(3): 233-240.
105. Rex DK et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and US Multi-Society Task Force on colorectal cancer. *CA Cancer J Clin* 2006;56(3):160-167.
106. Rex DK et al. Guidelines for colonoscopy surveillance after cancer resection: a consensus update by the American Cancer Society and the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Gastroenterology* 2006;130(6): 1865-1871.

107. Brooks DD et al. Colonoscopy surveillance after polypectomy and colorectal cancer resection. *Am Fam Physician* 2008;77(7): 995-1002.
108. McCall JL et al. The value of serum CEA in predicting recurrent disease following curative resection for colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994;37:875-881.
109. Figueredo A et al. Follow-up of patients with curatively resected colorectal cancer: A practice guideline. *BMC Cancer* 2003;3: 26.
110. Renehan AG et al. Impact on survival of intensive follow up after curative resection for colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2002;324: 813.
111. Jeffery GM et al. Follow-up strategies for patients treated for non metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database System Review*. Oxford, United Kingdom, Cochrane Library, CD 002200, 2002.
112. Pietra N et al. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: A prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum* 1998;41: 1127-1133.
113. Kjeldsen BJ et al. A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 1997;84: 666-669.
114. Ohlsson B et al. Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma: Randomized comparison with no follow-up. *Dis Colon Rectum* 1995;38: 619-626.
115. Makela JT et al. Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer: Results of a prospective randomized trial. *Arch Surg* 1995;130: 1062-1067.
116. Secco GB et al. Efficacy and cost of risk-adapted follow-up in patients after colorectal cancer surgery: A prospective, randomized and controlled trial. *Eur J Surg Oncol* 2002;28: 418-423.
117. Compton CC, Fielding P, Burgart LJ et al: Prognostic factors in Colorectal Cancer. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124: 979-993.

118. Graham RA, Wang S, Catalano PJ et al: Postsurgical surveillance of Colon Cancer. Preliminary Cost Analysis of Physician Examination, Carcinoembryonic Antigen Testing, Chest X-Ray, and Colonoscopy. *Ann of Surgery*, 1998;228: 59-63.
119. Rodríguez Moranta F, Saló J, Arcusa A et al. Postoperative surveillance in patients with colorectal cancer who have undergone curative resection: a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *J Clin Oncol* 2006;24: 386-393.
120. Wanebo HJ, Llaneras M, Martin T et al. Prospective monitoring trial for carcinoma of colon and rectum after surgical resection. *Surg Gynecol Obstet* 1989;169(6): 479-487.
121. Minton J and Chevinsky AH. CEA directed second-look surgery for colon and rectal cancer. *Ann Chir Gynaecol* 1989;78(1): 32-37.
122. Zink S et al. Survival, disease free interval and associated tumor features in patients with colon/rectal carcinomas and their resected intra-pulmonary metastases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19: 908-913.
123. Sakamoto T et al. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer. *Chest* 2001;119: 1069-1072.
124. Chau I, Allen MJ, Cunningham D et al. The value of routine serum carcinoembryonic antigen measurement and computed tomography in the surveillance of patients after adjuvant chemotherapy for colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2004;22: 1420-1429.
125. Desch CE, Benson AB, Somerfield MR et al. Colorectal Cancer Surveillance: 2005 Update of an American Society of Clinical Oncology Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2005;23: 8512-8519.

126. Beart RW, O'Connell MJ. Postoperative follow-up of patients with carcinoma of the colon. *Mayo Clin Proc* 1983;58: 361-363.
127. Pommier R, Woltering ES. Follow-up of patients after primary colorectal cancer resection. *Sem Surg Oncol* 1991;7(3); 129-132.
128. Benson AB, Desch CE, Flynn PJ et al. 2000 Update of American Society of Clinical Oncology Colorectal Cancer Surveillance Guidelines. *J Clin Oncol* 2000;18: 3586-3588.
129. Minton J and Chevinsky AH. CEA directed second-look surgery for colon and rectal cancer. *Ann Chir Gynaecol* 1989;78(1): 32-37.
130. Zink S et al. Survival, disease free interval and associated tumor features in patients with colon/rectal carcinomas and their resected intra-pulmonary metastases. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;19: 908-913.
131. Kinkel K et al. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a metaanalysis. *Radiology* 2002;224: 748-756.
132. Michelassi F, Vannucci L, Ayala JJ, et al. Local recurrence after curative resection of colorectal adenocarcinoma. *Surgery* 1990;108: 787-793.
133. Akyol AM, McGregor JR, Galloway DJ et al. Recurrence of colorectal cancer after sutured and stapled large bowel anastomosis. *Br J Surg* 1991;78: 1297-1300.
134. Steele G Jr. Standard postoperative monitoring of patients after primary resection of colon and rectum cancer. *Cancer* 1993;71: 4225-4235.
135. Pietra N et al. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: A prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum* 41:1127-1133, 1998.
136. Ovaska J, Jarvinen H, Kujari H et al. Follow-up of patients operated on for colorectal carcinoma. *Am J Surg* 1990;159: 593-596.

137. Turk PS, Wanebo HJ. Results of surgical treatment of nonhepatic recurrence of colorectal carcinoma. *Cancer* 1993;71: 4267-4277.
138. Abulafi AM, Williams HS. Local recurrence of colorectal cancer: the problem, mechanisms, management and adjuvant therapy. *Br J Surg* 1994;81: 7-19.
139. Rosen M, Chan L, Beart RW, et al. Follow-up of Colorectal cancer. A Meta-Analysis. *Dis Colon Rectum* 1998;41: 1116-1126.
140. Bleeker WA et al. Value and cost of follow-up after adjuvant treatment of patients with Dukes' C colonic cancer. *Br J Surg* 88:101-106, 2001.
141. Tepper JE et al. Análisis of surgical salvage after failure of primary therapy in rectal cancer: Results from Intergroup Study 0114. *J Clin Oncol* 21:3623-3628, 2003.
142. Kinkel K et al. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a metaanalysis. *Radiology* 2002;224: 748-756.
143. Goldberg RM et al. Surgery for recurrent colon cancer: strategies for identifying resectable recurrente and success rates alter resection. *Ann Intern Med* 1998;129:27-35.
144. Le Voyer TE, Sigurdson ER, Nalón AL et al. Colon cancer survival is associated with increasing number of lymph nodes analyzed: A secondary survey of intergroup trial INT-0089. *J Clin Oncol* 2003;21; 2912-2919.
145. Safi F, Link KH, Beget HG. Is follow-up of colorectal cancer patients worthwhile? *Dis Colon Rectum* 1993;36(7): 636-643.
146. Kjeldsen BJ et al. The pattern of recurrent colorectal cancer in a prospective randomised study and the characteristics of diagnostic tests. *Int J Colorectal Dis* 1997;12:329-34. asco 2000

147. Kjeldsen BJ et al. The pattern of recurrent colorectal cancer in a prospective randomised study and the characteristics of diagnostic tests. *Int J Colorectal Dis* 1997;12:329-34.
148. Ohlsson B et al. Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma. Randomized comparison with no follow-up. *Dis Colon Rectum* 38:619-626, 1995.
149. Pietra N et al. Role of follow-up in management of local recurrences of colorectal cancer: A prospective, randomized study. *Dis Colon Rectum* 41:1127-1133, 1998.
150. Makela JT et al. Five year follow up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a prospective randomized trial. *Arch Surg* 1995;130: 1062-1067.
151. Schoemaker D et al. Yearly colonoscopy, liver CT and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 1998;114: 7-14.
152. Secco GB, Fardelli R, Gianquinto D et al. Efficacy and cost of risk-adaped follow-up in patients after colorectal cancer surgery: A prospective, randomized and controlled trial. *Eur J Surg Oncol* 2002;28: 418-423.
153. Kinkel K et al. Detection of hepatic metastases from cancers of the gastrointestinal tract by using noninvasive imaging methods (US, CT, MR imaging, PET): a metaanalysis. *Radiology* 2002;224: 748-756.
154. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit.* 2002;4:334-43.
155. National Institute for Clinical Excellence. Guide to the methods of technology appraisal. Londres: NICE; 2004.
156. Gold MR, Siegel JE, Russell LB, Weinstein MC. Cost-effectiveness in health and medicine. Nueva York: Oxford University Press; 1996.

157. Borie F, Daure`s JP, Millat B et al. Cost and Effectiveness of Follow-up Examinations in Patients With Colorectal Cancer Resected for Cure in a French Population-Based Study. *J of Gastroint Surg* 2004;8; 552-558.
158. Smith RD, Hall J, Gumey H y cols. A cost – utility approach to the use of fluorouracil and levamisole as adjuvant chemotherapy for Dukes C colonic carcinoma. *Med J Aust* 1993;158:319-321.
159. Hayman JA, Hillner BE, Harris JR, Weeks JC. Cost-effectiveness of routine radiation therapy following conservative surgery for early stage breast cancer. *J Clin Oncology* 1998;16:1022-1029.
160. Norum J et Olsen JA. A cost-effectiveness to the Norwegian follow-up programme in colorectal cancer. *Ann of Oncol* 1997;8: 1081-1087.
161. Orr RK, Col NF, Kuntz KM. A cost – effectiveness analysis of axillary node dissection in postmenopausal women with estrogen receptor – positive breast cancer and clinically negative axillary nodes. *Surgery* 1999;126: 568-76.
162. Stevens A, Raftery J. Health care needs assessment: the epidemiologically based needs assessment reviews. Oxford: Radcliffe; 1994.
163. Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, Tugwell PX. Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations revisited. *Can Med Assoc J* 1993;148:927-79.

**-ANEXO 1-**

## CLASIFICACIÓN TNM DEL CÁNCER DE COLON

### TUMOR PRIMARIO (T)

**Tx:** No puede evaluarse el tumor primario

**T0:** No hay indicación de tumor primario

**Tis:** Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de la lámina propia

**T1:** El tumor invade la submucosa

**T2:** El tumor invade la muscular propia

**T3:** El tumor invade la subserosa o los tejidos pericólicos o perirectales no peritonealizados a través de la muscular propia

**T4:** El tumor invade directamente otros órganos o estructuras o perfora el peritoneo visceral o ambos

### GANGLIOS LINFÁTICOS REGIONALES (N)

**NX:** No pueden evaluarse los ganglios regionales

**N0:** No hay metástasis de los ganglios linfáticos regionales

**N1:** Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales

**N2:** Metástasis en 4 o más ganglios linfáticos regionales

### METÁSTASIS DISTANTES (M)

**Mx:** No puede evaluarse la metástasis a distancia

**M0:** No hay metástasis a distancia

**M1:** Metástasis a distancia

### AGRUPACIÓN POR ESTADIOS DEL AJCC

**Estadio 0:** Tis, N0, M0

**Estadio I:** T1, N0, M0 o T2, N0, M0

**Estadio IIA:** T3, N0, M0

**Estadio IIB:** T4, N0, M0

**Estadio IIIA:** T1, N1, M0 o T2, N1, M0

**Estadio IIIB:** T3, N1, M0 o T4, N1, M0

**Estadio IIIC:** Cualquier T, N2, M0

**Estadio IV:** Cualquier T, cualquier N, M1