

Curso sobre el CÁNCER COLORRECTAL en Atención Primaria (parte I)

COORDINACIÓN DEL CURSO:

Maestro Saavedra, Francisco Javier¹; Pazos Sierra, Alejandro²; Bouza Álvarez, David³; Iglesias Díaz, Cristina⁴; Veleiro Tenreiro, María José³; De Miguel Bartolomé, Bernardo⁵.

1 CENTRO DE SALUD DE ELVIÑA. EOXI A CORUÑA. SERVICIO GALEGO DE SAÚDE. ASOCIACIÓN IARIA.

2 INIBIC (CHUAC). RNASA-IMEDIR. UNIVERSIDAD DE A CORUÑA.

3 CENTRO DE SALUD DL VENTORRILLO. EOXI A CORUÑA. SERVICIO GALEGO DE SAÚDE. ASOCIACIÓN IARIA.

4 CENTRO DE SALUD DE MERA. EOXI A CORUÑA. SERVICIO GALEGO DE SAÚDE. ASOCIACIÓN IARIA.

5 CENTRO DE SALUD DE SAN JOSÉ. EOXI A CORUÑA. SERVICIO GALEGO DE SAÚDE. ASOCIACIÓN IARIA.

Cad Aten Primaria
Ano 2015
Volume 21
Páx. 12 - 42

INDICE

INTRODUCCIÓN

ANATOMÍA DEL COLON Y RECTO

EL CÁNCER COLORRECTAL

- TIPOS
- FRECUENCIA
- ETIOLOGÍA
- EVOLUCIÓN
- FACTORES DE RIESGO
 - EDAD
 - PRESENCIA DE ADENOMAS
 - PADECER UNA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL CRÓNICA (COLITIS ULCEROSA O LA ENFERMEDAD DE CROHN).
 - TENER ANTECEDENTES PERSONALES DE CÁNCER COLORRECTAL
 - TENER ANTECEDENTES FAMILIARES DE CÁNCER COLORRECTAL
 - TENER ANTECEDENTES FAMILIARES DE POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR O CÁNCER HEREDITARIO NO POLIPÓSICO
 - OTROS FACTORES ASOCIADOS AL ESTILO DE VIDA
- FACTORES PROTECTORES
 - EJERCICIO FÍSICO
 - DIETA
 - INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS

ANTECEDENTES FAMILIARES

- CÁNCER FAMILIAR Y HEREDITARIO.
- EL CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO POLIPÓSICO

- Poliposis adenomatosa familiar (PAF)
- Otros síndromes polipósicos adenomatosos hereditarios
 - Síndrome de Gardner
 - Síndrome de Turcot
 - Síndrome de poliposis hamartomatosas
 - Síndrome de Peutz-Jeghers
 - Síndrome de Poliposis juvenil
 - Síndrome de Cowden
 - Síndrome de Bannayan-Ruvalcaba-Riley

EL CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO NO POLIPÓSICO

- Síndrome de Lynch

IDENTIFICACIÓN Y PRUEBAS GENÉTICAS

SÍNDROME DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA EN RELACIÓN CON EL CÁNCER DE COLON.

- Entidades con herencia autosómica dominante en las que la determinación genética influye en el manejo clínico.
- Entidades con herencia autosómica dominante en las que la determinación genética tiene un valor clínico potencial.

EL PAPEL DEL MÉDICO DE FAMILIA EN EL ABORDAJE DEL CÁNCER HEREDITARIO.

- Criterios de derivación
- ¿Cómo se puede prevenir un cáncer hereditario?
- Derivación de un paciente o de una familia a una Unidad de Consejo Genético (UCG).
- El estudio genético

ANEXOS

- ANEXO I: PIRÁMIDE DE ALIMENTACIÓN SALUDABLE

LISTADO DE AUTORES

BIBLIOGRAFÍA

INTRODUCCIÓN

Cuando hace un año y medio la Red Gallega de Cáncer Colorrectal (REGICC) se planteó la posibilidad de escribir un libro sobre dicha patología aprovechando la experiencia de cada uno de sus más de 150 profesionales repartidos en sus grupos de trabajo que cubren, casi de manera completa, todos los aspectos clínicos, tanto a nivel de

Atención Especializada como de Atención Primaria, de investigación, básica y avanzada de todas la Estructura Organizativas de Gestión Integral (EOXI) del Servicio Gallego de Salud, Centros de Investigación, las Universidades gallegas (Santiago de Compostela y A Coruña) y de Centros tecnológicos especializados en las Tecnologías de la Información y las Comunicaciones (TIC), así como de asistencia y ayuda integral al paciente con cáncer, a través de la Asociación Española Contra el Cáncer, nuestro grupo de Atención Primaria del

Área de A Coruña, propuso realizar un curso sobre el cáncer colorrectal para médicos de Atención Primaria, donde de manera concisa se pusiese a disposición de los médicos de ese nivel asistencial todos los conocimientos existentes en el momento actual, y reflejados en el libro del "Abordaje Multidisciplinar de Cáncer Colorrectal, sobre esta enfermedad en colaboración con la Asociación Iaria (www.iaria.com) y la Asociación Gallega de Medicina Familiar y Comunitaria (AGAMFEC-SEMFYC).

El cáncer colorrectal es, tras el cáncer de pulmón y próstata el cáncer más frecuente en varones y el segundo en frecuencia en mujeres tras el cáncer de mama. Su incidencia es de cerca de 30.000 casos nuevos al año y puede llegar a producir alrededor de 10.000 muertes al año.

Suele manifestarse entre los 60 a los 80 años, salvo en las formas de predisposición hereditaria, que supone menos de 10% de estos y que suele ser hacerlo antes de los 50 años.

El cáncer colorrectal, como otros cánceres, es una enfermedad que tiene unas expectativas muy altas de curación si se detecta precozmente, ya suele estar silente y manifestarse cuando está en fase avanzada, y es ahí donde está la labor del Médico de Familia, el profesional sanitario más cercano y de más fácil contacto para cualquier paciente, y el que, normalmente, a través de su trabajo en los centros de salud repartidos por toda nuestra geografía, basa su trabajo en los pilares de la atención continua basada en de la prevención de enfermedades, la promoción de la salud y la educación para la salud, aparte de su labor más visible como es la curativa y el seguimiento de enfermedades crónicas. Además, debido a su interés, experiencia y formación, es capaz de resolver más de 95% de los problemas de salud de sus pacientes.

Este curso nace con la intención de proporcionar nuevos conocimientos o recordar los que ya tenía pero que, debido a la gran cantidad de patologías que debe afrontar en su consulta diaria y a la presión asistencial actual en nuestro sistema de salud, no tenía frescos. Por ello aparte del curso, que consideramos muy interesante, toda la documentación quedará disponible en las páginas web de las distintas instituciones que promueven el curso, como es la REGICC (www.regicc.imedir.udc.es) y la Asociación Iaria (www.iaria.com), de manera completa y en pequeñas píldoras informativas para que esta sea más accesible al profesional cuando las necesite revisar.

El curso completo se articula en 4 apartados o capítulos, cada uno de ellos con un contenido teórico específico, y que repasan cada uno de los apartados de interés en el cáncer colorrectal, y con una autoevaluación de 25 preguntas, con 5 posibles respuestas y una sola correcta, que servirán para repasar los temas.

Al terminar estos existe una evaluación final del alumno de 176 preguntas.

El curso ha sido acreditado por la Comisión Autonómica de Formación Continuada del Sistema Nacional de Salud con 9,4 créditos (80 horas)

ANATOMIA DEL COLON Y RECTO

El intestino grueso o colon se divide en 6 partes:

- Ciego,
- Colon ascendente,
- Colon transverso,
- Colon descendente,
- Sigma,
- Recto.

Los primeros 150-180 centímetros corresponde al colon, propiamente dicho, y los últimos 15 centímetros corresponden al recto.

La función específica del colon ascendente y transversal consiste en absorber agua y electrolitos (sodio, potasio, etc.) mientras que la función del colon descendente, sigma y recto consiste en almacenar las materias de desecho o fecales hasta su expulsión por el ano.

La histología de colon y del recto son muy similares.

Tanto el colon como el recto están constituidos por varias capas de tejido, la más interna es la mucosa, que se encuentra rodeada por la submucosa, más externamente se sitúa la capa muscular (su contracción logra el avance del contenido del tubo digestivo) que a su vez está recubierta por la serosa (capa más externa).

En la mucosa existen glándulas productoras de moco, en ellas es donde se producen con mayor frecuencia los tumores malignos.

El colon presenta un epitelio prismático.

El recto un epitelio de transición desde este epitelio a uno pluriestratificado no cornificado.

Luego el epitelio se queratiniza.

La lámina propia alberga glándulas anales a nivel de la unión rectoanal y glándulas a nivel del extremo distal del conducto anal.

La submucosa alberga el plexo venoso hemorroidal interno y externo.

La musculatura del ano presenta un esfínter interno de músculo liso y otro externo de músculo estriado

EL CÁNCER COLORRECTAL.

La homeostasis orgánica hace que células nuevas sustituyan a las células viejas mediante un mecanismo de control ordenado y estricto que indica cuando se debe de reemplazar la célula. Cuando este mecanismo de regulación se altera puede dar lugar a alteración de la

Tabla 1. MORTALIDAD POR CÁNCER EN ESPAÑA EN EL AÑO 2011, SEGÚN LOCALIZACIÓN TUMORAL.

Localización	Total		Hombres				Mujeres			
	Casos	%	Casos	%	TC	TA	Casos	%	TC	TA
Cavidad oral/faringe	2316	2,2	1769	2,7	7,8	6,6	547	1,4	2,3	1,5
Labio	63	0,1	43	0,1	0,2	0,1	20	0,0	0,1	0,0
Nasofaringe	205	0,2	144	0,2	0,6	0,5	61	0,2	0,3	0,2
Esófago	1871	1,8	1584	2,4	7,0	5,8	287	0,7	1,2	0,8
Estómago	5597	5,3	3394	5,2	15,0	11,1	2203	5,4	9,4	5,3
Intestino delgado	216	0,2	113	0,2	0,5	0,4	103	0,3	0,4	0,2
Colon	11571	11,0	6574	10,1	29,4	21,3	4997	12,3	21,3	11,7
Recto	3691	3,5	2305	3,6	10,2	7,5	1386	3,4	5,9	3,4
Hígado	4906	4,7	3307	5,1	14,6	11,3	1599	4,0	6,8	3,6
Vesícula	1201	1,1	454	0,7	2,0	1,4	747	1,8	3,2	1,6
Páncreas	5802	5,5	3005	4,6	13,3	10,4	2797	6,9	11,9	6,8
Peritoneo	239	0,2	96	0,1	0,4	0,3	143	0,4	0,6	0,4
Fosas nasales	93	0,1	65	0,1	0,3	0,2	28	0,1	0,1	0,1
Laringe	1521	1,4	1429	2,2	6,3	5,0	92	0,2	0,4	0,3
Pulmón	21062	20,0	17485	27,0	77,1	61,0	3577	8,8	15,3	10,8
Pleura	283	0,3	199	0,3	0,9	0,7	84	0,2	0,4	0,2
Huesos	306	0,3	166	0,3	0,7	0,7	140	0,3	0,6	0,5
Tejido conjuntivo	517	0,5	275	0,4	1,2	1,0	242	0,6	1,0	0,8
Melanoma	926	0,9	523	0,8	2,3	1,8	403	1,0	1,7	1,1
Piel	599	0,6	353	0,5	1,6	1,0	246	0,6	1,1	0,5
Mama	6378	6,1	85	0,1	0,4	0,3	6293	15,6	26,9	17,7
Otros órganos genitales femeninos	364	0,3	---	---	---	---	364	0,9	1,6	0,8
Utero	2288	2,2	---	---	---	---	2288	5,7	9,8	6,3
Ovario	2076	2,0	---	---	---	---	2076	5,1	8,9	6,0
Próstata	6024	5,7	6024	9,3	26,6	17,1	---	---	---	---
Testículo	54	0,1	54	0,1	0,2	0,2	---	---	---	---
Vejiga	5084	4,8	4153	6,4	18,3	12,8	931	2,3	4,0	2,0
Riñón	2463	2,3	1667	2,6	7,4	5,5	796	2,0	3,4	1,9
Encéfalo	2775	2,6	1566	2,4	6,9	5,8	1209	3,0	5,2	3,7
Otros sistema nervioso central	53	0,1	26	0,0	0,1	0,1	27	0,1	0,1	0,1
Tiroides	326	0,3	130	0,2	0,6	0,4	196	0,5	0,8	0,5
Tumores mal definidos	5022	4,8	2656	4,1	11,7	8,8	2366	5,8	10,1	5,4
Linfoma non-Hodgkin	2590	2,5	1389	2,1	6,1	4,7	1201	3,0	5,1	2,9
Linfoma Hodgkin	258	0,2	147	0,2	0,7	0,5	111	0,3	0,5	0,3
Mieloma	1809	1,7	912	1,4	4,0	2,9	897	2,2	3,8	2,1
Leucemias	3294	3,1	1803	2,8	8,0	5,9	1491	3,7	6,4	3,6
Total tumores malignos	105250	100	64781	100	285,6	215,8	40469	100	172,6	104,0

%: Porcentaje del total de fallecimientos por tumores malignos; TC: Tasa cruda de mortalidad; TA: Tasa ajustada por edad (población mundial) (por 100.000 habitantes)
 Fuente: Centro Nacional de Epidemiología-Instituto de Salud Carlos III.

Tabla 2. DISTRIBUCIÓN DE LAS DEFUNCIONES POR CÁNCER DE COLON Y RECTO EN EL AÑO 2010 EN GALICIA, POR SEXO Y GRUPOS DE EDAD.

Edad	Nº defunciones			Tasa bruta (x100.000)		
	Total	Hombres	Mujeres	Total	Hombres	Mujeres
0-4	0	0	0	0,00	0,00	0,00
5-9	0	0	0	0,00	0,00	0,00
10-14	0	0	0	0,00	0,00	0,00
15-19	0	0	0	0,00	0,00	0,00
20-24	0	0	0	0,00	0,00	0,00
25-29	1	1	0	0,53	1,05	0,00
30-34	4	2	2	1,74	1,74	1,75
35-39	4	3	1	1,80	2,69	0,91
40-44	4	0	4	1,87	0,00	3,72
45-49	17	9	8	8,36	8,92	7,81
50-54	33	22	11	17,27	23,31	11,37
55-59	46	31	15	26,64	36,52	17,09
60-64	84	59	25	48,37	70,38	27,83
65-69	121	82	39	79,30	114,09	48,32
70-74	158	104	54	116,56	171,28	72,15
75-79	228	143	85	160,97	240,10	103,56
80-84	201	102	99	201,88	266,37	161,58
≥85	307	118	189	339,77	425,19	301,91
TOTAL	1208	676	532	43,18	50,05	36,76
Tasa ajustada				21,53	29,77	15,01

FUENTE: DIRECCIÓN XERAL DE INNOVACIÓN E XESTIÓN DA SAÚDE PÚBLICA – CONSELLERÍA DE SANIDADE – XUNTA DE GALICIA.

división celular y a la formación de una célula cancerosa que puede invadir y destruir a nivel del intestino grueso denominándose cáncer colorrectal o cáncer de colon.

Estas células malignas tienen además la capacidad de invadir el torrente sanguíneo o el linfático y extenderse a otros órganos dando lugar a metástasis.

TIPOS

El 95 % de los cánceres de colorrectales son adenocarcinomas (Derivados de las células glandulares).

Con menor frecuencia son:

- Tumores carcinoides (desde células productoras de hormonas),

- Sarcomas (desde el tejido conectivo) y

- Linfomas (desde células del sistema inmunológico).

FRECUENCIA

El cáncer colorrectal es uno de los más frecuentes en los países occidentales.

En España se diagnostican anualmente 26000 casos nuevos y es la segunda causa de muerte por cáncer tanto en hombres como en mujeres después del de pulmón, en los hombres, y el de mama, en las mujeres.

El riesgo de cáncer de colon aumenta con la edad y el 90% de los casos se desarrolla en ambos sexos por encima de los 50 años.

Los tumores malignos del colon son más frecuentes en las mujeres menores de 60 años y en los varones que superan esa edad. En cambio, los tumores del recto aparecen más asiduamente hasta los 45 años en personas de ambos sexos. A partir de los 65 años, la frecuencia en los varones prácticamente duplica a la de las mujeres.

En las tabla 1 y 2 vemos la incidencia del cáncer en España según su localización tumoral y la distribución de las defunciones por cáncer colon y recto en Galicia en el año 2010.

ETIOLOGIA

Las causas de la mayoría de las neoplasias colorrectales, se deben a la existencia de factores de riesgo que incrementan la probabilidad de padecerlo.

Entre 5% y 10% de los cánceres colorrectales son causados por mutaciones genéticas heredadas.

Los cambios en el gen «APC», localizado en el brazo largo del cromosoma 5, generan la «poliposis adenomatosa familiar» o «poliposis colónica familiar» del «síndrome de Gardner». Si el gen «APC» está desactivado (No impide el crecimiento indefinido de las células).

Una causa de la formación del cáncer colorrectal hereditario sin poliposis (CCHSP) es debida a las deficiencias en el mecanismo de reparación de ADN. El CCHSP está asociado con mutaciones en la línea germinal de varios genes, especialmente el gen «hMSH2» en el cromosoma 2 y el «gen hMLH1» en el cromosoma 2.

EVOLUCIÓN

La mayoría de los cánceres de colon se inician de manera progresiva, a partir de un crecimiento de las células de la mucosa intestinal, hasta transformarse en un pólipo.

Sólo los pólipos adenomatosos (adenomas) intervienen en el proceso de formación del cáncer de colon. Estos son procesos benignos. Sin embargo, con el paso del tiempo, si no se extirpan y permanecen en el intestino, algunos de ellos se pueden malignizar y convertirse en un cáncer. Por esta razón, una manera de prevenir el cáncer de colon es detectar y extirpar dichos pólipos antes de su conversión.

FACTORES DE RIESGO

El Cáncer colorrectal (CCR) es una enfermedad de la civilización occidental pues la incidencia es más elevada en países desarrollados. El cáncer puede originarse por cambios genéticos o bien epigenéticos.

La epigenética estudia por qué determinados genes inductores o protectores de la aparición del CCR se expresan en función del entorno. El medio ambiente interacciona con el individuo básicamente a través de 3 mecanismos: hábitos de vida, dieta y microbiota intestinal que

serán los puntos clave sobre los que se actúa de cara a realizar una prevención primaria a la población general.

Existen unos hábitos de vida saludables que incluyen la realización de una actividad física diaria moderada, la limitación del consumo alcohol y el abandono del tabaco. Las recomendaciones dietéticas que parecen mostrar un efecto beneficioso en la protección frente al CCR son una dieta rica en lácteos, fibra y vegetales asociado a un consumo moderado de carnes rojas. Se ha descubierto que cambios en la microbiota intestinal pueden cambiar el balance del enterotipo individual y así disminuir la susceptibilidad a desarrollar un CCR. Además, se analizan los posibles tratamientos para individuos con alto riesgo de desarrollar CCR, esta estrategia se conoce como Quimioprevención; se describen las posibilidades terapéuticas de la aspirina y otros aines, la vitamina D, Calcio, ácido fólico, metformina y tratamiento hormonal estrogénico, que pueden emplearse bien como

Existen ciertos factores que aumentan el riesgo de desarrollar esta enfermedad:

- Edad
- Presencia de adenomas
- Padecer una enfermedad inflamatoria intestinal crónica (colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn).
- Tener antecedentes personales de cáncer colorrectal
- Tener antecedentes familiares de cáncer colorrectal
- Tener antecedentes familiares de poliposis adenomatosa familiar o cáncer hereditario no polipósico
- Otros factores asociados al estilo de vida

tratamiento único o bien en combinación en poblaciones de riesgo elevado de CCR. Otro tipo de estrategias basadas en la microbiota: vacunas, y probióticos, están todavía en estudio.

EDAD

Es el principal factor de riesgo.

La mayoría de los tumores se detectan en personas mayores de 50 años.

PRESENCIA DE ADENOMAS

Las personas a las que se les han extirpado pólipos adenomatosos son más propensas a que reaparezcan de nuevo y a desarrollar cáncer de colon, por lo que requieren controles de forma periódica.

PADECER UNA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL CRÓNICA (COLITIS ULCEROSA O LA ENFERMEDAD DE CROHN)

El riesgo de cáncer en pacientes con enfermedades inflamatorias intestinales adquiere importancia 8 años después de la generación de la «pancolitis» (inflamación de todo el colon), o entre 12 y 15 años más tarde de la de colitis del lado izquierdo

El síndrome de colon irritable, que no predispone en absoluto al cáncer colorrectal.

TENER ANTECEDENTES PERSONALES DE CÁNCER COLORRECTAL

Las personas que han sufrido un cáncer de colon presentan un riesgo mayor de desarrollar uno nuevo. Además, las mujeres que han padecido cáncer de ovario o de útero tienen más posibilidades de desarrollar cáncer de colon.

TENER ANTECEDENTES FAMILIARES DE CÁNCER COLORRECTAL

Las personas con familiares de primer grado (padres, hermanos o hijos) que han sido diagnosticados de cáncer de colon presentan un mayor riesgo.

Entre el 5 y el 10 % de los pacientes la causa de la enfermedad es debido a alguna anomalía genética hereditaria

TENER ANTECEDENTES FAMILIARES DE POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR O CÁNCER HEREDITARIO NO POLIPÓSICO

Las personas con miembros de su familia diagnosticados de enfermedades hereditarias poco frecuentes, como la poliposis adenomatosa familiar de herencia autosómica dominante, o cáncer hereditario no polipósico, tienen un riesgo elevado de desarrollar cáncer de colon.

La «poliposis adenomatosa familiar del colon» surge en uno o más de estos pólipos a los 20 años de edad; y si no se previene quirúrgicamente, afecta a casi todos los que padecen ese trastorno al cumplir los 40 años.

Puede relacionarse con el «síndrome de Gardner», un trastorno que se manifiesta con tumores benignos de la piel (quistes epidermoides), tejidos blandos (lipomas, fibromas), los huesos (ostemas).

Alrededor del 1% de todos los cánceres colorrectales se debe a este síndrome.

El «cáncer colorrectal hereditario sin poliposis» o «Síndrome de Lynch» es autosómico dominante y responsable del 3% al 4% de todos los cánceres colorrectales y también se presenta en edades tempranas. En las mujeres con este síndrome aumenta notoriamente el riesgo de padecer cáncer de endometrio y ovario.

OTROS FACTORES ASOCIADOS AL ESTILO DE VIDA

- Dieta
- Fibra dietética
- Obesidad
- Hábito de fumar
- Etnia
- Diabetes mellitus.
- Bacteriemia por «Streptococcus bovis».
- Microbiota
- Ureterosigmoidostomía.
- Consumo de alcohol.

DIETA

El cáncer de colon es más frecuente en personas de clase social alta que viven en zonas urbanas. La alimentación afecta a la propensión de la enfermedad.

Los porcentajes de CCR son más elevados en poblaciones con alta ingesta total de grasas (Carnes rojas y procesadas). Se debe a la presencia del grupo hemo y también en relación con la aparición de carcinógenos por la preparación a altas temperaturas o a la génesis de ácidos biliares tóxicos.

La ingestión de grasas animales aumenta la producción de anaerobios en la microflora intestinal, transformando los ácidos biliares normales en carcinógenos.

Existe un aumento sistemático del riesgo de desarrollar adenomas colorrectales y carcinomas asociados con niveles elevados de colesterolemia y dietas con gran contenido en grasa animal.

El consumo de vitamina D puede prevenir el daño genético provocado por el ácido litocólico uno de los metabolitos de los ácidos biliares.

FIBRA DIETÉTICA

Una de las causas por las que existe mayor riesgo de contraer cáncer colorrectal es el bajo consumo de las fibras en la dieta.

OBESIDAD

Se trata de un factor fundamental pues en algunas poblaciones occidentales, se le ha catalogado como el factor de riesgo modificable más prevalente.

El riesgo de padecer cáncer colorrectal aumenta en las personas con exceso de peso. El peligro es aún mayor si el exceso de grasa en la superficie de la cintura es mayor que en la de los muslos o caderas.

En una meta-análisis reciente que incluye 56 estudios casos-controles y de cohortes, englobando un total de 7.213.335

Tabla 3: RIESGO RELATIVO PARA CADA FACTOR

Factor de riesgo	Nivel	Riesgo Relativo (RR)
Índice de Masa Corporal (IMC) 30 versus 22 kg/m ²	Global	1.10 (1.08-1.12)
	Varón CRC	1.29 (1.26-1.34)
	Varón , Cáncer de colon	1.53 (1.32-1.77)
	Mujer , CCR	1.15 (0.98-1.34)
	Mujer , Cáncer de colon	1.27 (1.07-1.51)
Actividad física Incremento en 2 n la puntuación de Actividad Física Estandarizado	Global	0.88 (0.86-0.91)
	Estudio de cohortes	0.91 (0.88-0.96)
	Estudio de casos-contrroles CCR	0.94 (0.81-1.19)
	Estudio de casos-contrroles Cáncer de colon	0.73 (0.68-0.79)
Tabaco	5 versus 0 (número de paquetes/año)	1.06 (1.03-1.08)
	30 versus 0 (número de paquetes /año)	1.26 (1.17-1.36)
Alcohol	5 versus 0 bebidas/semana	1.06 (0.91-1.23)
	20 versus 0 bebidas/semana	1.26 (0.68-2.32)
Tratamiento hormonal (actual)	5 versus 0 años	0.65 (0.26-1.68)
	10 versus 0 años	0.61 (0.10-3.96)
Tratamiento hormonal (antiguo)	5 versus 0 años	0.96 (0.91-1.02)
	10 versus 0 años	0.84 (0.70-1.02)
Aspirina/Aines 5 versus 0 años	Global	0.76 (0.50-1.15)
	Estudios de Casos-controles	0.60 (0.45-0.80)
	Estudios de cohortes	0.83 (0.56-1.23)
Carne procesada	5 versus 0 porciones/semana	1.09(0.93-1.25)
Carne roja 5 versus 0 porciones/semana	Global	1.13 (1.09-1.16)
	Cáncer Colorrectal	1.12 (0.97-1.30)
	Colon	1.10 (1.03-1.17)
Fruta	3 porciones/día	0.84 (0.75-0.96)
Verduras	5 porciones/día	0.86 (0.78-0.94)
Productos lácteos (excepto queso)	400gr/día	0.91(0.85-0.94)

Adaptado de Johnson CM, Wei C, Ensor JE. Cancer Causes Control. 2013 Jun.

individuos se detectó un incremento de riesgo de sufrir cáncer de colon directamente proporcional al aumento del índice de masa corporal.

El mecanismo por el que desencadena cáncer no está bien establecido, no obstante las propiedades mitogénicas de la insulina son conocidas y la obesidad desencadena una resistencia a la insulina que provoca una hiperinsulinemia que podría promover

la patogénesis del cáncer colorrectal. Además se considera que la obesidad representa un estado proinflamatorio, y la inflamación ha venido ligándose de forma tradicional al desarrollo del cáncer.

Recientes estudios han determinado que el incremento de peso y el descenso de los niveles de actividad física sólo se asocian con un incremento de riesgo en aproximadamente la mitad de los pacientes con CCR, concretamente en los que se desarrollan a partir de la vía

de la Beta catenina (CTNNB1) y esto puede ser interesante en un futuro cuando se estandarice la realización de estudios genéticos.

HÁBITO DE FUMAR

Se demostró que el riesgo por fumar persiste incluso si se controlan otros factores de riesgo conocidos de cáncer colorrectal. Existe además una relación dosis-respuesta entre el consumo de tabaco y aparición de cáncer colorrectal. El hábito tabáquico libera una gran cantidad de componentes carcinógenos conocidos, que incluyen nitrosaminas y aminos aromáticas que pueden alcanzar la mucosa colorrectal bien a través del torrente circulatorio o por ingestión directa de los mismos.

Algunos estudios prospectivos de cohortes indican que la probabilidad de fallecer a causa del cáncer aumenta en los fumadores entre un 30% y un 40%. El hábito de fumar puede ser la causa de aproximadamente un 12% de los tumores colorrectales fatales.

ETNIA

Aunque no está definido científicamente, se descubrió que la mutación del gen «1307K APC» puede provocar en mayor proporción el cáncer colorrectal en los judíos Askenazi.

DIABETES MELLITUS.

La probabilidad de contraer cáncer colorrectal en las personas que padecen diabetes mellitus aumenta entre un 30% a 40%. La tasa de mortalidad también es mayor después del diagnóstico.

BACTERIEMIA POR «STREPTOCOCCUS BOVIS».

Los pacientes que padecen endocarditis o septicemia por esta bacteria fecal tienen una incidencia elevada de tumores gastrointestinales ocultos, como el cáncer colorrectal.

MICROBIOTA

Este concepto ha adquirido recientemente una importancia crucial. Nuestro intestino grueso es un nicho ecológico poblado por múltiples bacterias que están interactuando entre sí, en lo que se conoce como Microbiota.

Cada vez existen un mayor número de evidencias que sugieren que en pacientes con CCR existe una preponderancia de 2 determinados poblaciones de bacterianas conocidas como Fusobacterium capsulatum y Porphyroma.

URETEROSIGMOIDOSTOMÍA.

Los pacientes que fueron intervenidos para corregir una extrofia vesical congénita tienen una incidencia de cáncer colorrectal de un 5% a un 10% después de los 15 a 30 años de habérselas practicado.

CONSUMO DE ALCOHOL.

En un meta-análisis de ocho estudios de cohortes, el Riesgo Relativo (RR) de CCR para el consumo de >30 g etanol/día comparado con no bebedores fue 1.24 (Intervalo de confianza 95%, 1.07-1.42). Los adenocarcinomas relacionados con el consumo de alcohol tienen más localización rectal.

Se postula que las bacterias del intestino grueso o colon pueden convertir el alcohol en grandes cantidades de acetaldehído, que puede generar cáncer en animales de laboratorio.

Hemos tratado de resumir y cuantificar el papel de todos los factores de riesgo implicados en cáncer colorrectal e incluso cuantificar la relación dosis-respuesta entre cada factor implicado, recopilando los más relevantes en la Tabla 3, de esta manera podemos tener en mente de forma rápida tanto los factores de riesgo de CCR (RR >1) como los factores protectores de CCR (RR <1) y la intensidad de cada uno de ellos, con vistas a poder intervenir sobre cada uno de ellos. El Riesgo Relativo (RR) es una medida empleada en estudios de cohortes y en ensayos clínicos.

FACTORES PROTECTORES

- EJERCICIO FÍSICO
- DIETA
 - PRODUCTOS LÁCTEOS
 - FIBRA DIETÉTICA
 - PESCADO
 - CONSUMO DE CAFÉ
- INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS
 - ASPIRINA
 - ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES)
 - SUPLEMENTACIÓN DE CALCIO Y MAGNESIO
 - SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINA D
 - ÁCIDO FÓLICO (FOLATO)
 - TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO
 - ESTATINAS
 - BIFOSFONATOS
 - ANTIDIABÉTICOS ORALES: METFORMINA
 - PROBIÓTICOS
 - ERRADICACIÓN DE HELICOBACTER PYLORI

EJERCICIO FÍSICO

La evidencia de que un ejercicio físico regular previene la aparición del CCR proviene de estudios epidemiológicos observacionales, y esta asociación va más allá del grado de obesidad de cada individuo, sugiriendo que dicho efecto protector tiene un impacto por encima de la mera pérdida ponderal. Hay una significativa disminución del riesgo (25%), con una relación dosis-respuesta, pero no hay datos que apunten a que un determinado tipo de ejercicio ofrezca más beneficio que otro.

Se ha estimado incluso cuales serían las recomendaciones aconsejables de ejercicio diario para lograr esta prevención primaria, habiéndose considerado que:

30-60 minutos de ejercicio de actividad de entre moderada a vigorosa intensidad realizados al menos 5 días por semana, serían suficientes

Se estima que la actividad física origina una reducción de los niveles circulantes de insulina, una mejoría de la función inmune, una alteración en el metabolismo de los ácidos biliares y un incremento del tránsito intestinal.

DIETA

PRODUCTOS LÁCTEOS

La ingesta de leche y otros productos lácteos, pero no el queso, están asociados con una disminución de riesgo en el CCR. El efecto se debe a la ingesta de calcio y magnesio, aunque también el papel protector la presencia de ácidos grasos como el linoleico y el butírico.

FIBRA DIETÉTICA

Un alto contenido en fibra dietética, en particular fibra de cereal y granos enteros se ha asociado con un papel protector de la aparición del CCR, fundamentalmente a expensas del alto contenido en ácido fólico, vitamina B6 /Piridoxina.

PESCADO

Se considera que el consumo de pescado azul por su contenido en ácidos grasos Omega 3 podría tener un leve efecto protector contra el CCR.

CONSUMO DE CAFÉ

El efecto antioxidante (principalmente por su componente en polifenoles) de la toma de al menos 4 cafés al día se asocia a disminución de riesgo de CCR

INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS.

ASPIRINA

La evidencia de que este fármaco tiene un efecto protector frente al CCR proviene tanto de estudios observacionales a largo plazo,

como de ensayos aleatorizados. Los ensayos han mostrado que una aspirina diaria reduce el riesgo de recurrencia de adenomas colorrectales hasta un 17% y de adenomas avanzados hasta en un 28%, y que una aspirina diaria durante un periodo de 5 años reduce la mortalidad asociada a CCR en hasta un 30-40% después de 20 años de seguimiento. Por otra parte también se ha encontrado que el riesgo de sangrado grave secundario al empleo de la aspirina disminuye con el empleo prolongado sugiriendo un balance riesgo/beneficio favorable al empleo de la aspirina en la prevención primaria de CCR.

El impacto que podría tener esta intervención sanitaria mediante el empleo de la aspirina ha sido evaluado, llegando a la conclusión de que esta estrategia podría ser coste-efectiva, particularmente cuando se dirige a poblaciones de pacientes con riesgo intermedio-alto después de una polipectomía sobre adenomas colónicos.

ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS (AINES)

Su mecanismo de acción también parece estar mediado a través de la inhibición de la enzima ciclooxigenasa.

Un largo estudio de cohortes sobre una población de miles de habitantes en el que se evaluaba la intervención de un AINE diario o semanal a lo largo de 10 años confirmó que se reducía la incidencia de Cáncer de colon aunque no la de adenocarcinoma rectal.

Hay que tener en consideración los posibles efectos adversos que se pueden desencadenar con su empleo a largo plazo, ya que algunos aines se han puesto en relación con el desarrollo de eventos isquémicos cardiovasculares o neurológicos.

SUPLEMENTACIÓN DE CALCIO Y MAGNESIO

Existen numerosos estudios que muestran un papel protector del calcio frente al CCR. Una meta-análisis que engloba un total de 60 estudios epidemiológicos mostró que una alta ingesta de Calcio, tiene un significativo efecto protector en contra del desarrollo de tumores de colon distal y recto.

La eficiencia del Calcio en la reducción del riesgo de CCR depende en gran medida del estatus de un individuo en cuanto a la vitamina D, así la óptima prevención depende de unos niveles adecuados de ingesta de vitamina D.

Algunos autores, basándose en estudios previos realizados en animales de experimentación, consideran que el Magnesio tiene también un efecto protector frente a la aparición del CCR.

SUPLEMENTACIÓN DE VITAMINA D

Biológicamente puede ser factible que la vitamina D puede ayudar a prevenir el cáncer ya que inhibe la proliferación de células cancerígenas y muestra propiedades proapoptóticas.

También hay que tener en cuenta antes de pautar una suplementación excesiva de esta vitamina, como también sucede con el Calcio, que se pueden desencadenar efectos tóxicos en el organismo.

ÁCIDO FÓLICO (FOLATO)

Existen datos contradictorios de si la suplementación efectiva de ácido fólico a largo plazo de los alimentos pudiera prevenir la aparición bien de adenomas como de adenocarcinomas de colon. Con los datos actuales no es posible recomendar su suplementación como prevención de la aparición de CCR ni tan siquiera en individuos con riesgo incrementado confirmado de CCR (pacientes con poliposis).

TRATAMIENTO HORMONAL SUSTITUTIVO

La incidencia de CCR es más alta en hombres que en mujeres, ello sugiere un posible factor protector de las hormonas sexuales femeninas.

ESTATINAS

Muestran un efecto pleiotrópico, incluyendo la modulación del crecimiento celular, de la apoptosis y de la inflamación. Mediante este mecanismo tienen capacidad para influir en amplio rango de patologías incluido el cáncer.

En un meta-análisis sobre estudios casos-controles, se evidenció una asociación entre el empleo de estatinas y la reducción del riesgo de aparición de CCR. Sin embargo, si bien su empleo como único fármaco posiblemente sea inefectivo en la quimioprevención de CCR, su empleo en combinación con AINES o aspirinas puede ser una estrategia exitosa quimiopreventiva.

BIFOSFONATOS

El empleo de bifosfonatos orales durante 1 o más años de duración, se asocia a una disminución del riesgo de aparición de CCR aunque el mecanismo por el que este fenómeno puede ocurrir no está suficientemente aclarado, esto podría tener relevancia en poblaciones de riesgo incrementado de CCR.

ANTIDIABÉTICOS ORALES: METFORMINA

En los últimos años está ganando una importancia creciente en la prevención del CCR. La quimioprevención se extiende también a otros tipos de neoplasias, especialmente al hepatocarcinoma y al cáncer de mama.

PROBIÓTICOS

Se definen como tales según la OMS, aquellos organismos vivos que administrados en cantidades adecuadas aportan un beneficio

a la salud del huésped. En los últimos años, se ha ensayado con la adicción de cepas del *Bifidobacterium Lactis* y del *Bacillus polyfermenticus* con el objetivo de inducir cambios positivos la microflora del huésped, pero hasta el momento no se dispone de recomendaciones sólidas que permitan su empleo.

ERRADICACIÓN DE HELICOBACTER PYLORI

En un estudio retrospectivo de más de 150.000 pacientes se constató que la presencia de *Helicobacter pylori* se asociaba a un incremento de riesgo de desarrollar pólipos hiperplásicos, pólipos adenomatosos y adenocarcinomas de colon.

El mecanismo por el que activa esta función se basaría en que activaría la diferenciación celular, diferenciación y transformación del ciclo celular y en la expresión de genes asociados a tumores, lo que se conoce como vías oncogénicas.

Aunque todavía es pronto para recomendar la erradicación de *Helicobacter pylori* como medida preventiva eficaz de prevención primaria de cáncer colorrectal, es previsible que en los próximos años se desarrollarán nuevos estudios que pueden validar esta recomendación o descartarla definitivamente.

A la luz de los conocimientos actuales, estamos en condiciones de recomendar firmemente a la población general como prevención primaria del CCR unos hábitos de vida saludables que incluyen la realización de una actividad física diaria moderada no sólo por sí misma sino como para evitar el sobrepeso, la limitación del consumo alcohol y el abandono del tabaco.

Existen una serie de recomendaciones dietéticas que parecen mostrar un efecto beneficioso en la protección frente al CCR, una dieta rica en lácteos, fibra y vegetales con consumo moderado de carnes rojas.

Resumimos las recomendaciones para una alimentación saludable que establece la SENC (Sociedad Española de Nutrición Comunitaria) (Figura 1. ANEXO I).

En poblaciones seleccionadas con alto riesgo de CCR, pueden estar recomendada las estrategias terapéuticas basadas en aspirina, otros aines y en menor medida otra serie de fármacos que hemos mencionado, bien como uso individual o incluso en combinación, siempre teniendo en cuenta el balance riesgo/beneficio en cada paciente individual.

En un futuro próximo, es probable que se puedan desarrollar otro tipo de estrategias preventivas en pacientes con alto riesgo de CCR basadas en la microbiota (¿vacunas, probióticos?)

ANTECEDENTES FAMILIARES

El cáncer colorrectal, en más del 90% de los casos, NO es hereditario y más del 75% de las personas que lo desarrollan no tienen antecedentes en familiares cercanos.

Debemos sospechar un mayor riesgo de padecer cáncer de colon cuando en la familia haya dos o más familiares directos (padres, hermanos o hijos) afectos de cáncer colorrectal o algún caso diagnosticado antes de los 50 años de edad.

EL CÁNCER FAMILIAR Y HEREDITARIO

Aunque la mayoría de los cánceres son enfermedades multifactoriales debidas a la interrelación entre factores genéticos y ambientales, solo un 10% tienen carácter familiar o hereditario, consecuencia de mutaciones en genes que incrementan la susceptibilidad para padecer cáncer. Por otro lado, la aparición de varios cánceres en el seno de una familia no siempre se asocia a la presencia de una mutación de riesgo, sino que la agregación familiar puede ser debida a factores ambientales: exposición a agentes cancerígenos compartida por los miembros de la familia (tabaquismo, por ejemplo) o estilos de vida semejantes que incrementen el riesgo (obesidad, por ejemplo). Por tanto, no toda agregación familiar de casos de cáncer equivale a un síndrome de predisposición hereditaria.

CARACTERÍSTICAS DE SOSPECHA DEL CÁNCER HEREDITARIO

- Edad de aparición más temprana que en la población general.
- Alta incidencia de cáncer en la familia
- Presencia del mismo tipo de cáncer en los miembros de una familia.
- Bilateralidad de tumor, cuando este se presenta en órganos pares
- Multifocalidad: varios cánceres primarios en el mismo individuo
- Asociación con defectos del desarrollo: asociación de tumores con sobrecrecimiento corporal generalizado o asimétrico, dismorfias, malformaciones congénitas o retraso mental

PARA EVALUAR CORRECTAMENTE UN INDIVIDUO Y/O FAMILIA EN RIESGO, EL MÉDICO DEBE CONTAR CON UNA SERIE DE HABILIDADES:

- Saber realizar un genograma exhaustivo sobre los antecedentes de cáncer que debería incluir al menos 3 generaciones y en el que se especifiquen todos los familiares sanos y afectados, las edades de los diagnósticos de cáncer, la causa y edad aproximada de la muerte de los fallecidos de la familia.
- Conocer los síndromes de predisposición familiar más frecuentes para proponer una derivación a una Unidad de Consejo Genético en Cáncer (UCG) en el caso de cáncer de colon.

- Comunicar al paciente la posibilidad de realizar una valoración de riesgo y asesoramiento genético de cáncer.
- Conocer y respetar los límites éticos y legales de la información genética.

TIPOS

EL CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO POLIPÓSICO

Los síndromes polipósicos hereditarios son una serie de afecciones en las que se desarrollan numerosos pólipos en la luz gastrointestinal, presentando un incremento del riesgo de desarrollar cáncer colorrectal, siendo frecuente la presencia de manifestaciones extraintestinales asociadas.

Clásicamente, estos síndromes se clasificaban según el tipo histológico de los pólipos, pero el desarrollo de test genéticos ha modificado su clasificación, diagnóstico y las estrategias preventivas que nos permiten disminuir el riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal

POLIPOSIS ADEMATOSA FAMILIAR (PAF)

Genética

Es una enfermedad autosómica dominante causada por mutaciones en el gen APC (5q21), con una prevalencia de 1 cada 5000 a 7500 y es el responsable del 1-2% de todos los casos de CCR, por lo que representa el segundo síndrome de predisposición hereditaria de esta neoplasia. Hasta un 30% de los casos se asocia a nuevas mutaciones

Clínica

Se caracteriza por el desarrollo de cientos a miles de pólipos, de todas las variedades, adenomatosos en el intestino grueso, siendo la edad promedio de aparición de pólipos los 25 años,

Un 40% de los casos presentan manifestaciones extraeconómicas como la hipertrofia congénita del epitelio retiniano, hiperplasia de glándulas fúndicas, pólipos hiperplásicos, adenomas y cánceres gástricos, adenomas y carcinomas duodenales, alteraciones mandibulares y craneales, quistes epidermoides y fibromas, tumores desmoides y hepatobiliares, carcinoma papilar de tiroides, tumores del sistema nervioso central y anomalías dentales.

Diagnóstico

Pueden debutar con síntomas inespecíficos, como hematoquecia, diarrea y dolor abdominal. Sin embargo, la clave para el diagnóstico y el manejo de la enfermedad es identificar al individuo presintomático.

La PAF clásica se define por la presencia de más de 100 pólipos adenomatosos, distribuidos por todo el colon, y aparece a edades tempranas. La localización más frecuente del cáncer es el colon izquierdo.

Tabla 4. Recomendaciones de seguimiento endoscópico de posible afectación digestiva alta según estadios de Spigelman

Estadio 0	Endoscopias cada 5 años, con biopsias múltiples al azar de pliegues mucosos
Estadio I	Endoscopias cada 5 años
Estadio II	Endoscopias cada 3 años
Estadio III	Endoscopia cada 1/2-2 años
Estadio IV	Endoscopia cada 3 meses y valorar cirugía duodenal

Tabla 5: SCORE PARA CLASIFICACIÓN DE SPIGELMAN

Score	1	2	3
Número	1 - 4	5 - 20	> 20
Tamaño (cm)	1 - 4	5 - 10	> 10
Tipo histológico	Tubular	Túbulo-veloso	Veloso
Displasia	Leve	Moderada	Grave

Tabla 6: CLASIFICACIÓN DE ESTADIOS SPIGELMAN

ESTADIOS	0	I	II	III	IV
SCORE	0	1 - 4	5 - 6	7 - 8	9 - 12

Seguimiento de los individuos sanos con PAF clásica

Se recomienda:

- **Sigmoidoscopia flexible anual** desde los 10-12 años. Cuando se detecten pólipos se realizarán colonoscopias cada 6-12 meses hasta la cirugía (IIIB). Si no se evidencian pólipos en las endoscopias realizadas, la periodicidad aconsejada es:
 - Anual desde los 10-12 años hasta los 25 años.
 - Bienal desde los 26 hasta los 35.
 - Trienal desde los 36 hasta los 45 años.
 - Cada 5-10 años a partir de los 46 años.
- **Endoscopia digestiva alta basal** para valoración gástrica, duodenal y ampular cada 2-3 años. Si se detectan pólipos en duodeno o ampolla se resecarán y se harán seguimientos según clasificación de Spigelman, la cual se basa en el número, tamaño y características

de los pólipos detectados (ver tablas 4, 5 y 6) (IIIB)

- Estudio de **fondo de ojo** basal para descartar hipertrofia congénita del epitelio pigmentario de la retina;
- Evaluación clínica anual, que incluye **palpación tiroidea** (IVB)
- Determinación de **ecografía abdominal** en hijos de pacientes afectos de PAF desde el nacimiento hasta los 5 años por el riesgo de hepatoblastoma (1,6%) (IVC).

Se recomienda valoración clínica periódica y ante sospecha de tumor desmoide, cribado mediante TC y/o ecografía abdominal si existe antecedente de cirugía abdominal, dado que los tumores desmoides son causa frecuente de morbimortalidad. (IVC)

En los pacientes con PAF en los que se ha realizado la colectomía:

- Los tumores desmoides son la segunda causa de muerte tras el carcinoma periampular. Se recomienda valoración clínica periódica y, ante la sospecha, cribado mediante TC y/o ecografía abdominal (IVC)
- En los individuos con anastomosis íleo-rectal o reservorio se recomienda seguimiento endoscópico tras la cirugía (II-B) (de Catalunya, 2006; Pérez-Segura, 2009); realizándose rectoscopia cada 6 meses o reservoroscopy cada 1-3 años (IV-C).
- Seguimiento de las manifestaciones extracolónicas

Tratamiento de la PAF

La cirugía es la única opción, y el momento y la extensión de la misma son las consideraciones clínicas principales.

Las opciones quirúrgicas son:

- Colectomía total con mucosectomía endoanal y anastomosis ileoanal con reservorio ileoanal (de elección),
- Panproctocolectomía total con ileostomía terminal: en desuso por su alto índice de complicaciones y por ileostomía.
- Colectomía total con anastomosis ileorrectal:

Quimioprevención

Se ha mostrado que el sulindaco y el celecoxib reducen el número y producen regresión de adenomas ya establecidos, por lo que tanto la FDA como la EMEA han autorizado el uso de dichos fármacos con intención de retrasar la necesidad de cirugía.

OTROS SÍNDROMES POLIPÓSICOS ADENOMATOSOS HEREDITARIOS

SÍNDROME DE GARDNER

Esta es una enfermedad familiar compuesta por pólipos gastrointestinales y osteomas, asociados con una variedad de tumores benignos en tejidos blandos (lipomas, fibromas, tumores desmoides)

y otras manifestaciones extraintestinales (hipertrofia congénita epitelio pigmentario, tumores de tiroides, suprarrenales, impactaciones dentarias, dientes supernumerarios).

SINDROME DE TURCOT

Se trata de una enfermedad hereditaria autosómica dominante que fue descrita inicialmente como una asociación de PAF y tumores primarios del sistema nervioso central (glioma-poliposis).

SÍNDROME DE POLIPÓISIS HAMARTOMATOSAS

SINDROME DE PEUTZ-JEGHERS

Se trata de un síndrome con herencia autosómica dominante caracterizado por la asociación de pólipos gastrointestinales múltiples hamartomatosos con pigmentación melánica de la mucosa bucal, labios, manos, pies y región perineal.

El síntoma predominante es el dolor abdominal recidivante de tipo cólico debido a episodios de invaginación intestinal, siendo la edad promedio de diagnóstico de este síndrome 23-26 años.

El tratamiento es la polipectomía endoscópica.

SÍNDROME DE POLIPOSIS JUVENIL

Es una enfermedad con herencia autosómica dominante con presencia de pólipos hamartomatosos diferenciados que suelen ser solitarios y están ubicados en mayor medida en el recto de niños.

A pesar de que estos pólipos no poseen un potencial intrínseco de malignización, en un porcentaje elevado (10-60%) se asocia a neoplasias digestivas. El tratamiento consiste en la polipectomía endoscópica.

SINDROME DE COWDEN

Se trata de una enfermedad con herencia autosómica dominante, donde los paciente presentan unas lesiones cutáneas características, los triquelomas faciales, que consisten en pápulas del color de la piel, rosadas o de color marrón, con aspecto de verrugas planas localizadas en la parte central de la cara, las áreas peribucales, los labios, en las comisuras de la boca, y lo oídos, queratosis puntiforme translúcida en palmas y plantas y pápulas hiperqueratóticas de superficie plana en el dorso de las manos y en los antebrazos.

A nivel gastrointestinal presentan múltiples pólipos hamartomatosos, sin un aumento del riesgo de cáncer colorrectal, pero sí de cáncer de tiroides, endometrio y principalmente de mama.

SÍNDROME DE BANNAYAN-RUVALCABA-RILEY

Se trata de una entidad de herencia autosómica dominante. Se caracteriza por la presencia de pólipos hamartomatosos localizados en el tracto gastrointestinal, retraso mental, macrocefalia, lipomas y máculas pigmentadas en el pene

CÁNCER COLORRECTAL HEREDITARIO NO POLIPÓSICO

El cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP), también conocido como síndrome de Lynch, es el más común de los síndromes hereditarios en cáncer de colon, responsable de al menos 2-3% de todos los casos.

Se trata de una enfermedad hereditaria con herencia autosómica dominante. Un individuo portador de mutación un riesgo acumulado de desarrollar un cáncer colorrectal de aproximadamente el 80%, un 60% para cáncer de endometrio, entre el 10-15% para tumores de ovario o estómago y un riesgo superior a la población general para tumores de vías urinarias, intestino delgado, vía biliar y páncreas, y tumores sebáceos de la piel.

Controles clínicos y vigilancia

Una proporción mayor del CCR se produce en colon derecho, por lo que la sigmoidoscopia por sí sola no es una buena estrategia y se debe realizar una colonoscopia y con una mayor frecuencia temporal (cada 1-2 años).

Las diferentes guías recomiendan iniciar el cribado a la edad de 20-25 años (o de 2 a 5 años antes de la edad del diagnóstico más joven si ha sido por debajo de los 25 años). Se realizará colonoscopia completa bianual hasta los 40 años, a partir de esta edad la recomendación es realizar la colonoscopia cada año.

Seguimiento de individuos sanos en familias con CCHNP.

No se ha de vigilar a todos los miembros de una familia por igual. Se consideran individuos en riesgo:

- Individuos sanos asintomáticos portadores de mutación patógena en genes MMR
- Familiares de primer grado asintomáticos de un paciente afecto de CCHNP en el que no ha sido posible demostrar la mutación patógena responsable de la enfermedad.

El estudio de las familias en riesgo de cáncer colorrectal permite la identificación de individuos en riesgo de padecer cáncer de colon y la puesta en marcha de estrategias de diagnóstico precoz y tratamiento en estadios menos avanzados de la enfermedad.

Tratamiento

Se recomienda realizar colectomía total con una anastomosis ileorrectal.

Quimioprevención

El Programa de Prevención de Adenoma colorrectal / Carcinoma (CAPP2) fue un ensayo doble ciego, controlado con placebo, aleatorizado, planeado para determinar el papel de la aspirina en la prevención de CCR en pacientes con síndrome de Lynch que se encontraban en los programas de vigilancia en diversos centros

internacionales. Los autores concluyen que 600 mg de aspirina al día durante una media de 25 meses reduce sustancialmente la incidencia de cáncer de colon en pacientes con CCHNP.

IDENTIFICACIÓN Y PRUEBAS GENÉTICAS

La identificación de familias con posibles cánceres hereditarios es importante ya que sus miembros podrán beneficiarse de medidas eficaces no sólo en la detección precoz, sino también en la prevención de los tumores.

En familias con cáncer hereditario es común observar varios casos de cáncer, habitualmente del mismo tipo de cáncer, que van apareciendo en una generación y en la siguiente, que ocurren a edades tempranas (en los síndromes más comunes, mama/ovario y colorrectal, entre los 40 y 50 años), que cuando afecta a órganos pares pueden observarse formas bilaterales (mamas, riñones, etc.). Son familias en las que también aparecen individuos que han tenido más de un tumor primario, o que además del cáncer presentan defectos del desarrollo. Cuando un médico reconoce uno o varios de estos signos en una familia, debe derivarla a una Unidad de Cáncer Hereditario, o en su defecto, a un servicio de Genética Clínica o de Oncología Clínica para una evaluación individual del riesgo para cada miembro de la familia, y las determinaciones genéticas oportunas.

La realización de pruebas genéticas específicas no es posible en todos los casos, ya que hay entidades en las que aún no se conoce el gen responsable. El paciente debe ser informado de qué estudios genéticos

son los más adecuados en su caso y qué consecuencias cabe esperar tanto de los resultados positivos como de los negativos. Los estudios genéticos siempre deben realizarlos personal altamente entrenado en laboratorios de solvencia. Hay que tener en cuenta que no todas las técnicas tienen el mismo nivel de resolución y que la interpretación de los resultados suele ser compleja y, en consecuencia, debe hacerla personal responsable, con una dilatada experiencia en el terreno de la Genética y la Biología Molecular. Los criterios de indicación para la realización de estudio molecular son paciente afecto de cáncer colorrectal que cumpla criterios de Ámsterdam o Bethesda.

Las indicaciones para remitir a un individuo con sospecha de cáncer colorrectal hereditario no polipósico (CCHNP) a una Unidad de Consejo Genético son:

- Individuo afecto de cáncer colorrectal si cumple criterios de Bethesda (Tabla 7)

Tabla 7: CRITERIOS DE BETHESDA REVISADOS (TIENE QUE CUMPLIRSE AL MENOS UNO)
CCR diagnosticado en un paciente menor de 50 años
Presencia de tumores colorrectales sincrónicos, metacrónicos u otros tumores asociados a CCHNP (cáncer colorrectal hereditario no polipósico), independientemente de la edad
CCR con histología de MSI-H diagnosticado en paciente menor de 60 años
Paciente con CCR y un pariente de primer grado que presente tumor asociado con CCHNP, siendo uno de los tumores diagnosticado por debajo de 50 años
Paciente con CCR con 2 o más parientes de primer o segundo grado con un tumor asociado a CCHNP, independientemente de la edad.

Tumores asociados a CCHNP: tumores colorrectales, endometrio, estómago, ovario, vías urinarias, páncreas, intestino delgado, vías biliares y tumores cerebrales, adenomas de glándula sebácea y queratoacantomas.

Tabla 8: CRITERIOS DE ÁMSTERDAM I Y II (TIENEN QUE CUMPLIRSE TODOS LOS CRITERIOS)
Deberá haber al menos 3 familiares afectados con CCR: <ul style="list-style-type: none"> • Uno de los afectados deberá ser familiar de primer grado de los otros dos • Al menos dos generaciones sucesivas deberán verse afectadas • Al menos un tumor debe ser diagnosticado antes de los 50 años de edad
Deberá excluirse la Poliposis Adenomatosa Familiar
Los tumores deben ser confirmados mediante estudio anatomopatológico
Al menos 3 familiares con CCR o con un cáncer asociado al síndrome de Lynch (cáncer de endometrio, de intestino delgado, de uréter o de pelvis renal)
Uno de los afectados deberá ser familiar en primer grado de los otros dos
Al menos dos generaciones sucesivas deberán verse afectadas
Al menos un tumor debe ser diagnosticado antes de los 50 años de edad
Deberá excluirse la Poliposis Adenomatosa Familiar en caso de CCR
Los tumores deben ser confirmados mediante estudio anatomopatológico

- Individuo sano o afecto de CCR o tumor asociado si pertenece a una familia que cumpla criterios de Ámsterdam (Tabla 8)

Una vez que los análisis moleculares de rutina para determinación de MSI y el estudio de mutaciones de genes reparadores de ADN estuvieron disponibles, se evidenció que un porcentaje no desdeñable de familias que cumplían criterios de Ámsterdam para síndrome de Lynch no presentaban una mutación identificable en los genes reparadores (MLH1, MSH2, MSH6 o PMS2) ni tampoco MSI. En estas familias se observa, además, menor incidencia de cáncer colorrectal que en las familias con el síndrome de Lynch, la edad de diagnóstico es más tardía, y no presentan mayor incidencia de otros tipos de cánceres, por lo que el protocolo de vigilancia y seguimiento también es menos estricto. Estas familias no deben ser descritas o clasificadas como CCHNP, por lo que se aconseja denominarlas "cáncer colorrectal familiar tipo X"

Mediante el consejo genético los pacientes con predisposición hereditaria al cáncer reciben información sobre:

1. la probabilidad de presentar una neoplasia;
2. la probabilidad de transmitir a su descendencia la predisposición al cáncer y la probabilidad que tienen éstos de desarrollar neoplasias; y
3. el pronóstico, las estrategias de cara a la detección precoz y el abordaje terapéutico más apropiado.

Para la valoración de las implicaciones personales y familiares del cáncer hereditario y para la toma de decisiones es muy importante que los pacientes puedan recibir apoyo psicológico.

Otro aspecto del cáncer hereditario que tiene gran impacto en las familias, es el seguimiento de los individuos a riesgo. En la práctica clínica, hoy en día, existen tres herramientas principales para el manejo de estas situaciones:

- a. Vigilancia médica periódica;
- b. Quimioprevención, y
- c. Cirugía profiláctica.

La herramienta más utilizada es la vigilancia médica, principalmente en servicios de Oncología Médica. Existen recomendaciones consensuadas para la atención de individuos con los síndromes más frecuentes de predisposición al cáncer, como el síndrome de Cáncer de Mama y Ovario Hereditarios (CMOH), los síndromes de Lynch y de Cowden, la Poliposis Adenomatosa Familiar (PAF), la Neoplasia Endocrina Múltiple o la Neurofibromatosis.

Por su parte, la quimioprevención en la mayoría de las situaciones está aún en proceso de investigación.

La cirugía profiláctica permite la prevención primaria y tiene aplicación en PAF, CMOH y en menor medida en el síndrome de Lynch.

Cuando no se conoce la alteración genética responsable del cáncer en la familia, todas las personas a riesgo (habitualmente los parientes en primer grado de los afectados), estarán en vigilancia médica estrecha.

Conocer la mutación familiar tiene ventajas, pues el seguimiento quedará restringido a los miembros de la familia que resultaron ser portadores de la alteración.

SÍNDROMES DE PREDISPOSICIÓN HEREDITARIA EN RELACIÓN CON EL CÁNCER DE COLON

ENTIDADES CON HERENCIA AUTOSÓMICA

Patología	Incidencia	Gen	Locus
<p>Cáncer de colon hereditario no polipósico (HNPCC) o síndrome de Lynch.</p> <p><i>Trastorno heredado por el cual las personas afectada tienen una probabilidad más alta que la normal de padecer de cáncer colorrectal y ciertos otros tipos de cáncer; con frecuencia antes de los 50 años de edad</i></p>	1/200-1/1.000	MSH2 MLH1 MSH6 PMS1 PMS2 MLH3 TGFB2	2p21-p22 3p21.3 2p16 2q31-q33 7p22 14q24.3 3p22
<p>Poliposis adenomatosa de colon familiar.</p> <p><i>Afección hereditaria en la que se forman numerosos pólipos (crecimientos que sobresalen de las membranas mucosas) en las paredes interiores del colon y el recto, los cuales aumentan el riesgo de padecer de cáncer colorrectal.</i></p>	1/6.000-1/13.000	APC	5q21-q22

DOMINANTE EN LAS QUE LA DETERMINACIÓN GENÉTICA INFLUYE EN EL MANEJO CLÍNICO.

En estas familias la descendencia de un individuo portador de mutación tiene un 50% de probabilidades de heredar el gen alterado y desarrollar un cáncer a lo largo de su vida.

Tanto los varones como las mujeres son capaces de transmitir la enfermedad y tienen la misma probabilidad de estar afectados.

ENTIDADES CON HERENCIA AUTOSÓMICA DOMINANTE EN LAS QUE LA DETERMINACIÓN GENÉTICA TIENE UN VALOR CLÍNICO POTENCIAL.

En estas familias la descendencia de un individuo portador de

Patología	Incidencia	Gen	Locus
<p>Síndrome de Peutz-Jeghers.</p> <p><i>Trastorno genético en el que se forman pólipos en el intestino y aparecen manchas oscuras en la boca y los dedos. El padecer de SPI aumenta el riesgo de contraer cáncer del aparato digestivo y de muchos otros tipos de cáncer</i></p>	1/120.000	STK11	19p13.3

mutación tiene un 50% de probabilidades de heredar el gen alterado y desarrollar un cáncer a lo largo de su vida.

Tanto los varones como las mujeres son capaces de transmitir la enfermedad y tienen la misma probabilidad de estar afectados.

EL PAPEL DEL MÉDICO DE FAMILIA EN EL ABORDAJE DEL CÁNCER HEREDITARIO

Su papel se basa en:

- Identificación de personas de riesgo para cánceres en un contexto de agregación familiar o de cáncer hereditario.
- Seguimiento de las personas que tras su valoración se identifiquen como de bajo riesgo, y que seguirán las recomendaciones de la población general.
- Información a la población general sobre cuestiones generales sobre el cáncer hereditario.
- Detección de pacientes con riesgo superior al poblacional y su derivación al nivel asistencial correspondiente.
- Participación en protocolos de actuación para profesionales y en campañas de difusión dirigidas a pacientes.

CRITERIOS DE DERIVACIÓN:

Derivación de individuos o familias con riesgo incrementado de cáncer de colon, recto y endometrio con sospecha de síndrome de Lynch (un criterio es suficiente):

- Cáncer de colon o recto diagnosticado antes de los 50 años.
- Dos diagnósticos de cáncer de colon o recto en el mismo individuo.
- Dos o más diagnósticos de cáncer de colon, recto o endometrio entre familiares de primer o segundo grado.
- Un caso de cáncer de colon o cáncer de recto y al menos otro tumor del espectro correspondiente al síndrome de Lynch en un familiar de primer o segundo grado (cáncer de endometrio, de ovario, gástrico,

páncreas, uréter y/o pelvis renal, tracto biliar, intestino delgado, tumor cerebral, adenomas sebáceos o queratoacantomas).

Derivación de individuos con diagnóstico de poliposis de colon (un criterio es suficiente):

- Diagnóstico clínico de poliposis adenomatosa familiar con más de 100 pólipos adenomatosos diagnosticados en una colonoscopia y/o en una intervención quirúrgica (colectomía), tanto si el diagnóstico ha sido reciente como si fue pasado y no recibió consejo genético de forma apropiada.
- Más de 10 pólipos adenomatosos y menos de 100 identificados en una colonoscopia (poliposis adenomatosa atenuada).
- Diagnóstico de poliposis hamartomatosa en el colon.
- Diagnóstico de poliposis hiperplásica en el colon.

¿CÓMO SE PUEDE PREVENIR UN CÁNCER HEREDITARIO?

Las personas con una predisposición genética de alto riesgo a un determinado tipo de cáncer pueden someterse a medidas de detección pre-coz o llevar a cabo otras medidas de reducción de riesgo.

ENTRE LAS MEDIDAS DE DETECCIÓN PRECOZ Y REDUCCIÓN DE RIESGO DE CÁNCER DE COLON EN EL SÍNDROME DE LYNCH SE INCLUYEN:

- Colonoscopia anual a partir de los 20-25 años.
- Valorar la realización de una colectomía subtotal en caso de diagnóstico de neoplasia de colon o de adenoma avanzado; asesorar sobre la posibilidad de realizar histerectomía y salpingo-forectomía bilateral a partir de los 40 años cuando el deseo genésico esté cumplido.
- Valorar el papel del ácido acetilsalicílico como medida de reducción de riesgo de cáncer de colon.

ENTRE LAS MEDIDAS DE DETECCIÓN PRECOZ Y PREVENCIÓN DE CÁNCER DE COLON EN LA POLIPOSIS ADENOMATOSA FAMILIAR SE INCLUYEN:

- Colonoscopia anual a partir de los 12 años.
- Colectomía profiláctica a partir del momento de aparición de adenomas incontrolables de colon.
- Examen físico cervical y ecografía de tiroides.
- Endoscopia digestiva alta hasta la segunda porción duodenal a partir de la aparición de adenomas de colon.

Existen otras condiciones de predisposición hereditaria a cáncer en las que están establecidas medidas preventivas primarias o secundarias para reducir el riesgo de desarrollar distintas enfermedades según el caso.

DERIVACIÓN DE UN PACIENTE O DE UNA FAMILIA A UNA UNIDAD DE CONSEJO GENÉTICO (UCG).

Ante un individuo o una familia que presente características sugestivas de una predisposición familiar o hereditaria a cáncer, se debe considerar la derivación a una UCG, habitualmente situadas en centros hospitalarios de referencia.

A la hora de derivar a un individuo o familia a una UCG es muy importante orientarle acerca del objetivo de dicha derivación y proporcionarle nociones básicas de lo que suponen el asesoramiento genético y las pruebas genéticas, así como la utilidad de ciertas medidas preventivas que se pudieran sugerir acordes con el riesgo individual y familiar de cáncer (ver siguiente apartado).

Conviene recordar que, cuando se acude a cualquier consulta de consejo genético en cáncer, el individuo que consulte habrá de aportar la mayor cantidad posible de informes médicos donde figuren los diagnósticos oncológicos (mejor histopatológicos) acontecidos en la familia. También es importante recoger información sobre defectos congénitos y exposiciones potencialmente peligrosas (agente y duración de la exposición) del paciente y su familia.

EL CONSEJO GENÉTICO ONCOLÓGICO (CGO) es el proceso por el cual se informa a pacientes y/o familiares con una predisposición hereditaria a padecer cáncer de la probabilidad de desarrollar la enfermedad, de transmitir el riesgo a la descendencia, de la utilidad en ciertos casos de los análisis o cribados genéticos y de las posibles alternativas preventivas en función de los resultados de estas pruebas

Las funciones principales de una UCG de referencia especializada en cáncer hereditario son:

- Asesoramiento a individuos con sospecha de presentar una predisposición hereditaria al cáncer previa valoración de la historia familiar e individual.
- Realización de pruebas genéticas cuando estén indicadas.
- Asesoramiento sobre medidas de cribado, diagnóstico precoz y reducción del riesgo de cáncer.
- Coordinación de los profesionales sanitarios implicados en el abordaje de pacientes de riesgo.
- Conexión con el resto de profesionales del sistema sanitario para establecer y mejorar los sistemas de derivación y seguimiento.
- Archivo de la información clínica y genética según la normativa vigente.
- Promoción y participación en proyectos de investigación en cáncer hereditario.
- Formación continuada de profesionales sanitarios en el campo del cáncer hereditario.

EL PROCESO DE ASESORAMIENTO GENÉTICO EN CÁNCER O CGO SE DIVIDE EN VARIAS ETAPAS, QUE ENGLOBAN:

- Evaluación de la sospecha clínica de un síndrome hereditario de predisposición al cáncer: elaboración del árbol genealógico; motivos por los que el paciente acude a la visita y evaluación de las razones que tiene para solicitar las pruebas; valoración de la percepción del riesgo de cáncer; educación sanitaria sobre prevención primaria, adopción de hábitos de vida saludables y promoción de la salud.
- Valoración de la indicación de un estudio genético: determinar si es apropiada la sospecha clínica de un síndrome determinado cuyos genes asociados se conocen y cuyo resultado puede interpretarse clínicamente.
- Información sobre las implicaciones médicas personales y familiares de la identificación de una susceptibilidad genética.
- Asesoramiento sobre los beneficios y limitaciones de cada tipo de estudio genético: implicaciones sobre la toma de decisiones médicas de detección precoz, prevención y tratamiento, limitaciones relacionadas con la sensibilidad de algunas técnicas diagnósticas o la posibilidad de identificar variantes de significado incierto.
- Realización del estudio genético, previo consentimiento informado en los casos en que se considere indicado.
- Interpretación e información del resultado del estudio genético cuando se haya realizado.
- Plan de seguimiento médico en función del resultado del estudio genético o de la historia personal y familiar si no se consideró oportuno realizar la prueba.

La sospecha clínica de una predisposición hereditaria de cáncer se basa en el análisis de una historia personal o familiar de cáncer y las pruebas genéticas tratan de confirmar la sospecha a través de un estudio molecular.

Después del proceso de asesoramiento genético debe garantizarse el seguimiento de la persona y la familia de alto riesgo por parte de la UCG con el fin de poder conocer los nuevos casos de cáncer, revisar los resultados del seguimiento y otras intervenciones médicas propuestas, promover la adhesión a las medidas de prevención y de detección precoz, recordar la importancia de informar a otros familiares cuando se ha detectado una mutación patogénica en la familia y ofrecer ayuda psicológica en caso necesario.

EL ESTUDIO GENÉTICO

Es el análisis que nos informa de si un individuo ha heredado una alteración genética que aumente el riesgo de los síndromes de susceptibilidad para el cáncer conocidos y cuyo resultado se pueda interpretar adecuadamente

Un estudio genético sólo debería ofrecerse cuando:

- El individuo tenga altas probabilidades de ser portador de una mutación.
- Se pueda garantizar con fiabilidad la interpretación del resultado de la determinación genética.
- Los resultados puedan ayudar al diagnóstico y abordaje médico del paciente o sus familiares con riesgo hereditario para el cáncer.
- Las pruebas genéticas se realicen en un marco de asesoramiento previo y posterior al estudio.

Se recomienda iniciar el estudio genético en una familia a partir de la persona que tenga más posibilidades de ser portador de la mutación (caso índice o probando). Si se identifica la mutación en el caso índice, se ampliará el estudio a otros familiares con riesgo de ser portadores. Si no se identifica una mutación en el probando (estudio negativo o no informativo) no se habrá encontrado la explicación desde el punto de vista molecular a los casos observados en la familia, pero seguirá estando presente un determinado nivel de riesgo definido por los antecedentes familiares.

El estudio de mutaciones en línea germinal se realiza a partir de un análisis de sangre ordinario, en el que se realiza la extracción de ADN de linfocitos periféricos.

RESULTADOS:

- **Verdadero positivo:** si se identifica una mutación en alguno de los genes estudiados, el resultado es informativo y se interpreta como una pre-disposición a padecer un tipo determinado de cáncer hereditario.
- **Si no se detecta ninguna mutación en los genes** estudiados (y en la familia no hay una mutación identificada en algún otro miembro), el resultado se considera como **no concluyente o no informativo**. Las interpretaciones de este resultado pueden ser varias:
 - La alteración genética reside en un gen desconocido.
 - Las técnicas empleadas no han sido suficientemente sensibles y no han detectado una mutación en los genes estudiados.
 - En caso de mutación identificada en la familia y el estudio directo de la mutación no se detecta en el individuo investigado se trata de un verdadero negativo. Se interpreta como que existe una mutación identificada en la familia, pero el individuo investigado no es portador de dicha mutación; por tanto, no tiene riesgo de padecer cáncer hereditario y su riesgo es similar al de la población general.
- **Variante genética de significado incierto o de efecto biológico desconocido:** presenta una variante genética, pero se desconoce si afecta a la funcionalidad de la proteína y si está o no asociada a un aumento del riesgo de cáncer en la familia; a efectos prácticos estas familias se suelen considerar como si el resultado obtenido fuera no concluyente o no informativo.

ANEXOS

ANEXO I : PIRÁMIDE DE ALIMENTACIÓN SALUDABLE



Consumo ocasional: Reducir bollería, refrescos y grasas saturadas

Consumo diario: Aumentar consumo de frutas, verduras y productos integrales

AUTORES

- Alonso Aguirre, Pedro A. Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. EOXI A Coruña. Servicio Galego de Saúde.
- Álvarez Lorenzo, Carmen. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Santiago de Compostela.
- Álvarez-Chaver, Paula. Unidad de Proteómica, (CACTI). Universidad de Vigo.
- Amigo Lechuga, Jorge. Grupo de Medicina Xenómica. Fundación Pública Galega de Medicina Xénomica (FPGMX)-SERGAS. Centro de Investigación Biomédica en Red de enfermedades raras CIBERER. Universidade de Santiago de Compostela.
- Antón Aparicio, Luis. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. EOXI A Coruña. Servicio Galego de Saúde. Departamento de Medicina. Universidade da Coruña.
- Antúnez López, José Ramón. Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. EOXI Santiago de Compostela. Servicio Galego de Saúde.
- Aparicio Gallego, Guadalupe. INIBIC. Servicio de Oncología. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. EOXI A Coruña. Servicio Galego de Saúde.
- Baltar Boliève, Javier. Especialista en cirugía general y digestiva. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. EOXI A Coruña. Servicio Galego de Saúde.
- Banco Rodríguez, Marta María. Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. EOXI A Coruña. Servicio Galego de Saúde.
- Baños Rodríguez, Gerardo. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. EOXI Vigo. Servicio Galego de Saúde.
- Bernal Sánchez, Mónica. UGC de Laboratorios. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada.
- Blanco Rodríguez, Marta María. Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. EOXI A Coruña. Servicio Galego de Saúde.
- Blanco-Calvo, Moisés. Instituto de Investigación Biomédica Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. EOXI A Coruña. Servicio Galego de Saúde.
- Bouza Álvarez, David. Centro de Salud del Ventorrillo. EOXI A Coruña. Servicio Galego de Saúde. Asociación Iaria. AGAMFEC
- Brea-Fernández, Alejandro. Grupo de Medicina Xenómica. Centro de Investigación Biomédica en Red de enfermedades raras (CIBERER). Universidade de Santiago de Compostela
- Bustamante Montalvo, Manuel. Jefe del Servicio de Cirugía General y Digestiva. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Servicio Galego de Saúde. Profesor Asociado Departamento de Cirugía. Universidad de Santiago de Compostela.
- Cal Puriños, Natalia. Biobanco A Coruña. EOXI A Coruña. Servicio Galego de Saúde.
- Calviño Sampedro, Cristina. Departamento de Bioquímica e Bioloxía. Universidade de Santiago de Compostela.
- Calvo Arrojo, Gabriela. Servicio de Radiodiagnóstico. Hospital Universitario Lucus Augusti. EOXI Lugo. Servicio Galego de Saúde.
- Calvo Crespo, Patricia. Servicio de Oncología Radioterápica. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. EOXI Santiago de Compostela. Servicio Galego de Saúde.
- Campos Balea, Begoña. Servicio de Oncología Médica. Hospital Lucus Augusti. EOXI Lugo. Servicio Galego de Saúde.
- Candal Casado, Isabel. Servicio de Medicina Nuclear. Centro Oncológico de Galicia. A Coruña.
- Carpintero Briones, Pedro. Servicio de Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol
- Carracedo, Ángel. Grupo de Medicina Xenómica. Fundación Pública Galega de Medicina Xénomica (FPGMX)-SERGAS. Centro de Investigación Biomédica en Red de enfermedades raras CIBERER. Universidade de Santiago de Compostela.
- Castro Alvarinho, Javier. Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol (C.H.U.F). EOXI Ferrol. Servicio Galego de Saúde.
- Celeiro Muñoz, Catuxa. Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. EOXI Santiago de Compostela. Servicio Galego de Saúde.
- Concha López, Ángel. Departamento de Anatomía Patológica.). Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. EOXI A Coruña. Servicio Galego de Saúde.
- Concheiro Nine, Ángel. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Santiago de Compostela.
- Constenla Figueiras, Manuel. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. EOXI Pontevedra-Salnés. Servicio Galego de Saúde.
- Corbal Obelleiro, Ana Isabel. Supervisora de unidad de Cirugía general y del A.D. del Complejo Hospitalario de Pontevedra
- Cordero, Oscar J. Departamento de Bioquímica e Bioloxía. Universidade de Santiago de Compostela
- Corujeira Rivera, María del Carmen. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. EOXI Vigo. Servicio Galego de Saúde.
- Covela Rúa, Marta. Servicio de Oncología Médica. Hospital Lucus Augusti. EOXI Lugo. Servicio Galego de Saúde.
- Crespo Fontán, Beatriz. Enfermera estomaterapeuta. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. EOXI Pontevedra-Salnés. Servicio Galego de Saúde.
- De Chiara, Loretta. Departamento de Bioquímica Xenética e Inmunoloxía. Universidade de Vigo.
- De Miguel Bartolomé, Bernardo. Centro de Salud de San José. EOXI A Coruña. Servicio Galego de Saúde. Asociación Iaria.
- Díaz Parada, Pilar. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Complejo Hospitalario de Pontevedra. EOXI Pontevedra. Servicio Galego de Saúde.
- Doménech García, Nieves. Biobanco A Coruña. EOXI A Coruña. Servicio Galego de Saúde.
- Domínguez Comesaña, Elías. Servicio de Cirugía. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. EOXI Pontevedra-Salnés. Servicio Galego de Saúde.
- Fernández Lago, Orlando. Biobanco del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Servicio Galego de Saúde.
- Fernández López, Fernando. Cirujano del Servicio de Cirugía General y Digestiva. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Servicio Galego de Saúde. Profesor Asociado Departamento de Cirugía. Universidad de Santiago de Compostela.
- Fernández López, María Luisa. Residente de Medicina Familiar y comunitaria del Centro de Salud de Elviña. EOXI A Coruña. Servicio Galego de Saúde.
- Fernández Núñez, Natalia. Instituto de Investigación Biomédica Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. EOXI A Coruña. Servicio Galego de Saúde.
- Fernández-Rozadilla, Ceres. Grupo de Medicina Xenómica. Fundación Pública Galega de Medicina Xénomica (FPGMX)-SERGAS. Centro de Investigación Biomédica en Red de enfermedades raras CIBERER. Universidade de Santiago de Compostela.
- Ferreiroa Sánchez, José Luis. Estomaterapeuta Fundaciones Procavida y Ayúdate. Supervisor de Enfermería. EOXI Pontevedra-Salnés. Servicio Galego de Saúde.

- Figueroa Conde-Valvís, Angélica. Instituto de Investigación Biomédica A Coruña (INIBIC). Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. EOXI A Coruña. Servicio Galego de Saúde.
- Fraga Fontoira, Lydia. Biobanco del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Servicio Galego de Saúde.
- Fraga Rodríguez, Máximo. Biobanco del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Servicio Galego de Saúde.
- Fungueiriño Suárez, Rosa María. Servicio de Medicina Preventiva. Complejo Hospitalario de Pontevedra. EOXI Pontevedra-Salnés. Servicio Galego de Saúde.
- Gallardo Martín, Elena. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. EOXI Pontevedra-Salnés. Servicio Galego de Saúde.
- García Figueiras, Roberto. Servicio de Cirugía general. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. EOXI Santiago de Compostela. Servicio Galego de Saúde.
- Garrido Torres-Puchol, Federico. UGC de Laboratorios. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular III/Inmunología. Instituto de Investigación Biosanitario de Granada. Universidad de Granada.
- Gómez Caamaño, Antonio. Servicio de Oncología Radioterápica. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. EOXI Santiago de Compostela. Servicio Galego de Saúde.
- Gómez Castro, Álvaro. Jefe de Servicio de Anatomía Patológica. Complejo Hospitalario de Pontevedra. EOXI Pontevedra-Salnés. Servicio Galego de Saúde.
- González Conde, Benito. Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. EOXI A Coruña. Servicio Galego de Saúde.
- González Díaz, Humberto. IKERVASQUE Basque Foundation for Science. Universidad del País Vasco.
- González Rodríguez, Francisco Javier. Cirujano del Servicio de Cirugía General y Digestiva. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Servicio Galego de Saúde.
- González Santamaría, Paloma. Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.
- González-Carreró, Joaquín. Biobanco del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo.
- Groba González, Betania. Terapeuta Ocupacional. RNASA-IMEDIR. Universidad de A Coruña.
- Iglesias Díaz, Cristina. Centro de Salud de Mera. EOXI A Coruña. Servicio Galego de Saúde. Asociación Iaria. AGAMFEC.
- Lancha Hernández, Carmen. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Modelo. A Coruña. Servicio Galego de Saúde.
- Ledo Rodríguez, Alejandro. Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario de Pontevedra. EOXI Pontevedra-Salnés. Servicio Galego de Saúde.
- López Calviño, Beatriz. Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.
- López Piñeiro, Susana. Servicio de Anestesiología. Complejo Hospitalario de Pontevedra. EOXI Pontevedra-Salnés. Servicio Galego de Saúde.
- Lorenzo Lorenzo, Isabel. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. EOXI Pontevedra-Salnés. Servicio Galego de Saúde.
- Macenlle García, Ramiro Manuel. Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. EOXI Ourense. Servicio Galego de Saúde.
- Maestro Saavedra, Francisco Javier. Centro de Salud de Elviña. EOXI A Coruña. Servicio Galego de Saúde. Asociación Iaria. AGAMFEC.
- Martínez Romero, Marcos. INIBIC (CHUAC). RNASA-IMEDIR. Universidad de A Coruña.
- Martínez-Sapiña Llanas, M^a José. Servicio de Radiología. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. EOXI A Coruña. Servicio Galego de Saúde.
- Martínez-Zorzano, Vicenta. Área de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Vigo.
- Mato Abad, Virginia. LAIMBIO. Universidad Rey Juan Carlos I. Madrid.
- Medina Villamil, Vanessa. INIBIC. Servicio de Oncología. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. EOXI A Coruña. Servicio Galego de Saúde.
- Méndez Díaz, Cristina. Servicio de Radiología. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.
- Mera Calviño, José Manuel. Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. EOXI Pontevedra-Salnés. Servicio Galego de Saúde.
- Mosquera, Joaquín. INIBIC. Servicio de Oncología. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. EOXI A Coruña. Servicio Galego de Saúde.
- Munteanu, Cristian R. INIBIC (CHUAC). RNASA-IMEDIR. Universidad de A Coruña.
- Nieto Riveiro, Laura. Terapeuta Ocupacional. RNASA-IMEDIR. Universidad de A Coruña.
- Núñez Cambre, Iria. Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Modelo. A Coruña.
- Núñez Deben, Manuel. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. EOXI Vigo. Servicio Galego de Saúde.
- Otero-Estévez, Olalla. Área de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Vigo.
- Paéz de la Cadena, María. Área de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Vigo.
- Pais Silva, Paulino. Servicio de Medicina Nuclear. Centro Oncológico de Galicia. A Coruña.
- Paredes Cotoré, Jesus. Servicio de Cirugía general. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. EOXI Santiago de Compostela. Servicio Galego de Saúde.
- Pazos Sierra, Alejandro. INIBIC (CHUAC). RNASA-IMEDIR. Universidad de A Coruña.
- Pedreira Souto, Nieves. INIBIC (CHUAC). RNASA-IMEDIR. Universidad de A Coruña.
- Peleteiro Higuero, Paula. Oncología Radioterápica. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. EOXI Santiago de Compostela. Servicio Galego de Saúde.
- Pena Álvarez, Carolina. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. EOXI Pontevedra-Salnés. Servicio Galego de Saúde.
- Pereira Loureiro, Javier. INIBIC (CHUAC). RNASA-IMEDIR. Universidad de A Coruña.
- Pereira Loureiro, Miguel. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. EOXI Vigo. Servicio Galego de Saúde.
- Pértega Díaz, Sonia. Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.
- Pita Fernández, Salvador. Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.
- Poncet Souto, M^a Luisa. Servicio de Oncología Radioterápica. Centro Oncológico de Galicia.
- Pousada García, Thais. Terapeuta Ocupacional. RNASA-IMEDIR. Universidad de A Coruña.
- Reiriz Paz, Juan Manuel. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. EOXI Pontevedra-Salnés. Servicio Galego de Saúde.
- Rial Hermida, María Isabel. Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia. Universidad de Santiago de Compostela.
- Ric Benito, Palmira. Psicóloga Clínica. Asociación Española Contra el Cáncer (AECC).
- Ríos, Manuel. Psicólogo Clínico. Sevilla.
- Rodríguez Berrocal, Francisco Javier. Área de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Vigo.
- Rodríguez García, Esther. Servicio de Radiología. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.
- Rodríguez Martínez de Llano, Sofía. Servicio de Medicina Nuclear. Centro Oncológico

- de Galicia. A Coruña.
- Rodríguez Suárez, Candela. RNASA-IMEDIR. Universidad de A Coruña.
 - Romero Ventosa, Yaiza. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. Departamento de Bioquímica e Bioloxía. Universidade de Santiago de Compostela
 - Ruíz-Cabello Osuna, Francisco. UGC de Laboratorios. Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular III/Inmunología. Instituto de Investigación Biosanitario de Granada. Universidad de Granada.
 - Ruiz-Ponte, Clara. Grupo de Medicina Xenómica. Fundación Pública Galega de Medicina Xénómica (FPGMX)-SERGAS. Centro de Investigación Biomédica en Red de enfermedades raras CIBERER. Universidade de Santiago de Compostela.
 - Seoane Pillado, Teresa. Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña.
 - Soler Fernández, Rafaela. Servicio de Radiología. Complejo Hospitalario Universitario de la Coruña.
 - Taboada Valladares, Begoña. Servicio de Oncología Radioterápica. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. EOXI Santiago de Compostela
 - Ulla Rocha, José Luis. Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario de Pontevedra. EOXI Pontevedra. Servicio Galego de Saúde.
 - Ureña Gutierrez, Juan. Servicio de Radiología. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Servicio Galego de Saúde.
 - Val Varela, Vanesa. Biobanco del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo
 - Valladares Ayerbes, Manuel. Instituto de Investigación Biomédica. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de la Coruña. EOXI A Coruña. Servicio Galego de Saúde.
 - Varela Calviño, Rubén. Departamento de Bioquímica e Bioloxía. Universidade de Santiago de Compostela. Servicio Galego de Saúde.
 - Varela Ferreiro, Sílvia. Servicio de Oncología Médica. Hospital Lucus Augusti. EOXI Lugo. Servicio Galego de Saúde.
 - Vázquez Dourado, Ramón. Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol (C.H.U.F). EOXI Ferrol. Servicio Galego de Saúde.
 - Vázquez Lago, Juan Manuel. Unidad de Calidad Asistencial y Seguridad del paciente. EOXI de Santiago de Compostela. Servicio Galego de Saúde.
 - Vázquez Naya, José Manuel. INIBIC (CHUAC). RNASA-IMEDIR. Universidad de A Coruña.
 - Vázquez Rey, María Teresa. Servicio de Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. EOXI A Coruña. Servicio Galego de Saúde.
 - Vázquez Tuñas; M Lidía. Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Pontevedra. EOXI Pontevedra-Salnés. Servicio Galego de Saúde.
 - Veleiro Tenreiro, María Jose. Centro de Salud del Ventorrillo. EOXI A Coruña. Servicio Galego de Saúde. Asociación Iaria. AGAMFEC
 - Vieiro Balo, Paula. Biobanco del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Servicio Galego de Saúde.
 - Vilanova Vazquez; Vanesa. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Complejo Hospitalario Universitario de Vigo. EOXI Vigo. Servicio Galego de Saúde.
 - Vitorro, Elena. Presidenta AECC Coruña.
- incontinence in adults. *BMJ: British Medical Journal (Overseas & Retired Doctors Edition)*, 340(7760)
7. Ahn J, Sinha R, Pei Z, Dominianni C, Wu J, Shi J et al. Human Gut Microbiome and risk of colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2013 Dec 18 ;105(24):1907-1911.
 8. Aituv B, Duisemvekova A, Bulenova A et al. Pathogen-driven gastrointestinal cancers: Time for a change in treatment paradigm? *Infect Agent Cancer*. 2012 Aug 8; 7(1):18.
 9. Akasu, T., Sugihara, K., Moriya, Y., & Fujita, S. (1997). Limitations and pitfalls of transrectal ultrasonography for staging of rectal cancer. *Diseases of the colon & rectum*, 40(10), S10-S15.
 10. Albert, J. M. (2013). Radiation risk from CT: implications for cancer screening. *American Journal of Roentgenology*, 201(1), W81-W87
 11. Albrecht, T., Hohmann, J., & Oldenburg, A. (2004). Detection and characterisation of liver metastases *Eur Radiol* (Vol. 14 (suppl 8), pp. 25-33): Springer.
 12. André, T., Boni, C., Mounedji-Boudiaf, L., Navarro, M., Tabernero, J., Hickish, T., et al. (2004). Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *New England Journal of Medicine*, 350(23), 2343-2351
 13. André, T., Boni, C., Mounedji-Boudiaf, L., Navarro, M., Tabernero, J., Hickish, T., et al. (2004). Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *New England Journal of Medicine*, 350(23), 2343-2351
 14. André, T., Boni, C., Navarro, M., Tabernero, J., Hickish, T., Topham, C., et al. (2009). Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage II or III colon cancer in the MOSAIC trial. *Journal of Clinical Oncology*, 27(19), 3109-3116
 15. Anonymus. Tobacco smoking. *IARC Monographs on the evaluation of Carcinogenic Risks to humans* 1986, 38:397.
 16. Antoch, G., Saoudi, N., Kuehl, H., Dahmen, G., Mueller, S. P., Beyer, T., et al. (2004). Accuracy of whole-body dual-modality fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography and computed tomography (FDG-PET/CT) for tumor staging in solid tumors: comparison with CT and PET. *Journal of Clinical Oncology*, 22(21), 4357-4368.
 17. Arbea, L., Díaz-González, J. A., Subtil, J. C., Sola, J., Hernandez-Lizoain, J. L., Martínez-Monge, R., et al. (2011). Patterns of response after preoperative intensity-modulated radiation therapy and capecitabine/oxaliplatin in rectal cancer: is there still a place for ecoendoscopic ultrasound? *International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics*, 81(2), 439-444.
 18. Aretz S, Uhlhaas S, & Caspari R, e. a. (2004). Frequency and parenteral origin of novo APC mutations in familial adenomatous polyposis. *Eur J. Hum Genet*, 12, 52-58
 19. Arrieta M, Balagué L et al. Guía práctica de cuidados paliativos. Agencia de evaluación de tecnologías sanitarias del País Vasco, 2008. Guía Salud, Guías de práctica clínica en el Sistema Nacional de Salud. www.guiasalud.es
 20. Aryal, K., & Sverrisdottir, A. (2003). Treatment of colorectal cancer in a District General Hospital; where do we stand in terms of waiting times?. *Colorectal Disease*, 5, A39
 21. Ascunce, N., Salas, D., Zubizarreta, R., Almazan, R., Ibanez, J., & Ederra, M. (2010). Cancer screening in Spain. *Annals of Oncology*, 21, 43-51.
 22. Aspirin and colorectal cancer prevention in Lynch syndrome. *Lancet* 2011 October 28, 2011 DOI:10.1016/S0140- 6736(11)61216-6
 23. Atkin WS, E. R., Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR Northover JM et al. (2010). Once-only flexible sigmoidoscopic screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 375(9726), 1624-1633

BIBLIOGRAFIA

4. AECC. (2008). Guía para cuidadores de enfermos de cáncer
5. AEG-SEED, G. d. t. Guía de práctica clínica de calidad en la colonoscopia de cribado del cáncer colorrectal.
6. Ahmad, M., McCallum, I. J., & Mercer-Jones, M. (2010). Management of faecal

24. Aune D, Lau R, Chan DS, Vieira R, Greenwood DC, Kampman E et al. Dairy products and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Ann Oncol.* 2012 Jan;23(1):37-45.
25. Baig, M., & Marks, C. (2000). Referral guidelines for colorectal cancer: a threat or a challenge? *British Journal of Hospital Medicine*, 61(7), 452-453
26. Ballal, M., Hodder, R., Ameh, V., Selvachandran, S., & Cade, D. (2003). Guideline compliance – do we maintain the standards? *Colorectal Disease*, 5, A42
27. Barclay, R. I., Vicari, J. J., Johanson, J. F., & Greenlaw, R. I. (2005). Variation in adenoma detection rates and colonoscopic withdrawal times during screening colonoscopy. *Gastrointestinal endoscopy*, 61(5), AB107
28. Barón, M. G., Martínez, F. D., & Gallego, A. O. (2002). La relación médico-paciente en oncología: una visión sociológica: Medicina stm Editores.
29. Barreto, M., Capafons, A., & Ibañez, E. (1987). ¿Depresión y cáncer o adaptación y cáncer? *Boletín de psicooncología*
30. Barreto, M., Molero, M., & Pérez, M. (2000). Evaluación e intervención psicológica en familias de enfermos oncológicos. *Manual de Psico-Oncología*. Madrid: Nova Sidonia, 137-171
31. Barwick, T., Scott, S., & Ambrose, N. (2004). The two week referral for colorectal cancer: a retrospective analysis. *Colorectal Disease*, 6(2), 85-91
32. Barzi A, Lenz AM, Labonte MJ, Lenz HJ. Molecular pathways: Estrogen pathway in colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2013 Nov 1; 19(21):5842-5848.
33. Bayés, R. (1985). *Psicología oncológica:(prevención y terapéutica psicológicas del cáncer)*: Ediciones Martínez Roca.
34. Beggs, A. D., Bhat, R. D., Irukulla, S., Achiek, M., & Abulafi, A. M. (2011). Straight to colonoscopy: the ideal patient pathway for the 2-week suspected cancer referrals? *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 93(2), 114-119
35. Bevis, P., Donaldson, O., Card, M., Durdey, P., Thomas, M., Sylvester, P., et al. (2008). The association between referral source and stage of disease in patients with colorectal cancer. *Colorectal Disease*, 10(1), 58-62
36. Bhutani, M. S. (2008). Endoscopic ultrasound in the diagnosis, staging and management of colorectal tumors. *Gastroenterology Clinics of North America*, 37(1), 215-227.
37. Bipat, S., Glas, A. S., Slors, F. J., Zwinderman, A. H., Bossuyt, P. M., & Stoker, J. (2004). Rectal Cancer: Local Staging and Assessment of Lymph Node Involvement with Endoluminal US, CT, and MR Imaging—A Meta-Analysis 1. *Radiology*, 232(3), 773-783.
38. Bixquert, J. M. (2006). Early diagnosis of colorectal cancer. Diagnostic delay reduction or rather screening programs? *Revista española de enfermedades digestivas: organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva*, 98(5), 315-321
39. *Boletín Terapéutico Andaluz: Uso de Opioides en el tratamiento del dolor oncológico* 2007; 23 (3).
40. Bond, J. (2000). Clinical evidence for the adenoma-carcinoma sequence, and the management of patients with colorectal adenomas. Paper presented at the Seminars in gastrointestinal disease.
41. Börjeson, S., Starkhammar, H., Unosson, M., & Berterö, C. (2012). Common Symptoms and Distress Experienced Among Patients with Colorectal Cancer: A Qualitative part of Mixed Method Design. *The open nursing journal*, 6, 100.
42. Borràs, J. M., Espinàs, J. A., Fernàndez, E., Gispert, R., Peris, M., & Pla, R. (2002). [Cancer. Evaluation of the objectives of the Health Plan for Catalonia for the year 2000]. *Medicina clínica*, 121, 26-29.
43. Brennan, J. (2001). Adjustment to cancer—coping or personal transition? *Psycho Oncology*, 10(1), 1-18
44. Bressler B, Paszat LF, Chen Z, Rothwell DM, & RabeneckL, V. C. (2007). Rates of news or missed colorectal cancers after colonoscopy and their risk factors : A population-based analysis *Gastroenterology*. 132(1), 96-102
45. Bressler, B., Paszat, L. F., Vinden, C., Li, C., He, J., & Rabeneck, L. (2004). Colonoscopic miss rates for right-sided colon cancer: a population-based analysis. *Gastroenterology*, 127(2), 452-456
46. Brown, M. L., Lipscomb, J., & Snyder, C. (2001). The Burden of Illness of Cancer: Economic Cost and Quality of Life 1. *Annual review of public health*, 22(1), 91-113
47. Bünger, S., Haug, U., Kelly, M., Posorski, N., Klemp-Giessing, K., Cartwright, A., et al. (2012). A novel multiplex-protein array for serum diagnostics of colon cancer: a case-control study. *BMC cancer*, 12(1), 393.
48. Burn, J., Gerdes, A.-M., Macrae, F., Mecklin, J.-P., Moeslein, G., Olschwang, S., et al. (2012). Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *The Lancet*, 378(9809), 2081-2087.
49. Burton, S., Brown, G., Daniels, I., Norman, A., Mason, B., & Cunningham, D. (2006). MRI directed multidisciplinary team preoperative treatment strategy: the way to eliminate positive circumferential margins? *British journal of cancer*, 94(3), 351-357
50. Bussey, H. (1975). *Familial polyposis coli: family studies, histopathology, differential diagnosis, and results of treatment*: Johns Hopkins University Press Baltimore.
51. Bussey, H., Veale, A., & Morson, B. (1978). Genetics of gastrointestinal polyposis. *Gastroenterology*, 74(6), 1325-1330.
52. Cabrera Villegas A, Gámez Cenzano C , & JC, M. U. (2002). Positron emission tomography (PET) in clinical oncology.Part II. *Rev Esp Med Nucl.* 21, 131-147.
53. Cairns, S. R., Scholefield, J. H., Steele, R. J., Dunlop, M. G., Thomas, H. J., Evans, G. D., et al. (2010). Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut*, 59(5), 666-689
54. Cánovas Martínez, I., Rodríguez Rodríguez, A., Castro Bande, M., Pérez Arviza, I., López Soto, C., & Román Núñez, r. (2012). Tratamiento del dolor irruptivo. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 19(6), 318-324.
55. Capirci, C., Rubello, D., Chierichetti, F., Crepaldi, G., Fanti, S., Mandoliti, G., et al. (2006). Long-term prognostic value of 18F-FDG PET in patients with locally advanced rectal cancer previously treated with neoadjuvant radiochemotherapy. *American journal of roentgenology*, 187(2), W202-W208.
56. Carballo, F., & Muñoz-Navas, M. (2012). Prevention or cure in times of crisis: the case of screening for colorectal cancer. *Rev Esp Enferm Dig.* 104, 537-545.
57. Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas. <http://www.cnio.es>
58. Cervantes, A., Roselló, S., Rodríguez-Braun, E., Navarro, S., Campos, S., Hernández, A., et al. (2008). Progress in the multidisciplinary treatment of gastrointestinal cancer and the impact on clinical practice: perioperative management of rectal cancer. *Annals of oncology*, 19(suppl 7), vii266-vii272
59. Chan AT, Cook NR. Are we ready to recommend aspirin for cancer prevention? *Lancet* 2002 Apr 28; 379(9826):1569-1571.
60. Chen, V. K., & Eloubeidi, M. A. (2004). Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration is superior to lymph node echofeatures: a prospective evaluation of mediastinal and peri-intestinal lymphadenopathy. *The American journal of gastroenterology*, 99(4), 628-633.
61. Cheng, T.-I., Wong, J.-M., Hong, C.-F., Cheng, S. H., Cheng, T.-J., Shieh, M.-J., et al. (2002). Colorectal cancer screening in asymptomatic adults: comparison of colonoscopy, sigmoidoscopy and fecal occult blood tests. *Journal of the Formosan Medical Association*, 101(10), 685-690.
62. Chohan, D., Goodwin, K., Wilkinson, S., Miller, R., & Hall, N. (2003). How has the '2

- week wait rule' affected colorectal Cancer presentation?. *Colorectal Disease*, 5, A40
62. Chohan, D., Goodwin, K., Wilkinson, S., Miller, R., & Hall, N. (2005). How has the 'two week wait' rule affected the presentation of colorectal cancer? *Colorectal Disease*, 7(5), 450-453
 63. Chorost, M. I., Datta, R., Santiago, R. C., Lee, B., Bollman, J., Leitman, I. M., et al. (2004). Colon cancer screening: where have we come from and where do we go? *Journal of surgical oncology*, 85(1), 7-13.
 64. Choudhary, R., Debnath, D., & Gunning, K. (2005). A 3 year study of compliance to the guidelines for urgent referral of suspected colorectal cancer. *Colorectal Disease*, 7, A63
 65. Chowdhury, F. U., Shah, N., Scarsbrook, A. F., & Bradley, K. M. (2010). [18F] FDG PET/CT imaging of colorectal cancer: a pictorial review. *Postgraduate medical journal*, 86(1013), 174-182.
 66. Chung, D. C., & Rustgi, A. K. (2003). The Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer Syndrome: Genetics and Clinical Implications [dhelix]. *Annals of internal medicine*, 138(7), 560-570.
 67. Chung, S. J., Kim, D., Song, J. H., Park, M. J., Kim, Y. S., Kim, J. S., et al. (2010). Efficacy of computed virtual chromoendoscopy on colorectal cancer screening: a prospective, randomized, back-to-back trial of Fuji Intelligent Color Enhancement versus conventional colonoscopy to compare adenoma miss rates. *Gastrointestinal endoscopy*, 72(1), 136-142
 68. CIBERehd. (2013). e-ColonRisk: Plataforma de Evaluación de Riesgo y Prevención del Cáncer Colorrectal from www.ciberhd.org/plataformas-y-servicios/plataforma-de-colonrisk
 69. Ciccolallo, L., Capocaccia, R., Coleman, M., Berrino, F., Coebergh, J., Damhuis, R., et al. (2005). Survival differences between European and US patients with colorectal cancer: role of stage at diagnosis and surgery. *Gut*, 54(2), 268-273
 70. Clark, J., & Williams, A. (2002). Missing colorectal cancer – the 2 week wait. *Colorectal Disease*, 4, A49
 71. Classen M, Tytgat GNJ, & CJ, L. (2002). *Gastroenterological Endoscop*. Stuttgart, Germany: George Thieme Verlag
 72. Consellería de Sanidade-Xunta de Galicia. Sistema de Información sobre Mortalidade por Cancro en Galicia. [cited 2013 09/08]; Available from: http://www.sergas.es/MostrarContidos_N3_T02.aspx?IdPaxina=50138&uri=http://dxsp.sergas.es/ApliEdatos/SIMCA/index.htm&hifr=800&seccion=0
 74. Consenso en cáncer hereditario entre la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y las sociedades de atención primaria (SEMFYC, SEMERGEN y SEMG) *Med Gen y Fam (digital)* 2012; 1(7):333-342.
 75. Cordero, O. J., Imbernon, M., De Chiara, L., Martínez-Zorzano, V. S., Ayude, D., de la Cadena, M. P., et al. (2011). Potential of soluble CD26 as a serum marker for colorectal cancer detection. *World journal of clinical oncology*, 2(6), 245.
 76. Cortés Ugalde F, Artal Moneva F, Garcés Tapia A, Izcarra Domingo J, & al., L. S. E. e. (1992). Colorectal cancer: detection using the guaiac test at a primary care center. *Med Clin (Barc)*, 98, 325-328.
 77. Courtier, R., Casamitjana, M., Macia, F., Panades, A., Castells, X., Gil, M., et al. (2002). Participation in a colorectal cancer screening programme: influence of the method of contacting the target population. *European journal of cancer prevention*, 11(3), 209-213.
 78. Cruzado, J. A. (2013). Tratamientos psicológicos en pacientes con cáncer. *Manual de psicooncología*, ed piramideAbdel-Nabi, H., Doerr, R. J., Lamonica, D. M., Cronin, V. R., Galantowicz, P. J., Carbone, G. M., et al. (1998). Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 fluorodeoxyglucose whole-body PET: correlation with histopathologic and CT findings. *Radiology*, 206(3), 755-760.
 79. D. Ingram, "Diet and subsequent survival in women with breast cancer", *British Journal of Cancer* 69 (3), 1994, págs. 592-595.
 80. De Bree, E., Koops, W., Kröger, R., van Ruth, S., Witkamp, A. J., & Zoetmulder, F. A. (2004). Peritoneal carcinomatosis from colorectal or appendiceal origin: correlation of preoperative CT with intraoperative findings and evaluation of interobserver agreement. *Journal of surgical oncology*, 86(2), 64-73
 81. De Catalunya, G. (2006). *Onco Guia del consejo y asesoramiento genético en el cáncer hereditario. Versión breve para la aplicación en la práctica clínica*. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Barcelona: Departament de Salut. Generalitat de Catalunya
 82. De Courcy, j. (2011). Interventional techniques for cancer pain management. *Clinical Oncology*, 23(6), 407-417.
 83. Debnath, D., Choudhary, R., & Dielechner, N. (2003). Rapid access colorectal cancer referral: a significant association between cancer diagnosis and compliance with the guidelines. *Colorectal Disease*, 5, A41
 84. Delage B, Rullier A, Capdepon M, Rullier E, Cassand P. The effect of body weight on altered expression of nuclear receptors and cyclooxygenase-2 in human colorectal cancers. *Nutr J* 2007 Sep; 3;6:20.
 85. Desai, D. C., Zevos, E. E., Arnold, M. W., Burak Jr, W. E., Mantil, J., & Martin Jr, E. W. (2003). Positron emission tomography affects surgical management in recurrent colorectal cancer patients. *Annals of surgical oncology*, 10(1), 59-64.
 86. Die Goyanes, A. (1991). *Cirugía oncológica*: ed Doyma.
 87. Die Trill, M. (2003a). *Manual de psicooncología*.
 88. Díez Cagigal R (2014). *Guía de manejo del paciente oncológico en Atención Primaria y Atención Domiciliaria*. Biblioteca Pierre Fabre de Atención Primaria. You & Us SA. Madrid.
 89. Dodd, G. D., Soulen, M. C., Kane, R. A., Livraghi, T., Lees, W. R., Yamashita, Y., et al. (2000). Minimally Invasive Treatment of Malignant Hepatic Tumors: At the Threshold of a Major Breakthrough 1. *Radiographics*, 20(1), 9-27
 90. Domenech, A. C., Pérez-Gómez, B., Aragonés, N., Pollán, M., & López-Abente, G. (2009). La situación del cáncer en España, 1975-2006. <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/epicancerjunio2009.pdf>
 91. Duffy, M., van Dalen, A., Haglund, C., Hansson, L., Klapdor, R., Lamerz, R., et al. (2003). Clinical utility of biochemical markers in colorectal cancer: European Group on Tumour Markers (EGTM) guidelines. *European journal of cancer*, 39(6), 718-727.
 92. Dura Navarro R, & JA, d. A. (2004). Bibliografía de evidencias clínicas sobre la prevención de los síndromes de dolor crónico post-quirúrgicos. *Rev Esp Anestesiol Reanim*, 51, 205-212.
 93. Eccersley, A. J., Wilson, E. M., Makris, A., & Novell, J. R. (2003). Referral guidelines for colorectal cancer—do they work? *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 85(2), 107
 94. Echeburua, E., Corral, P., & Amor, P. (2000). *Tratamiento psicológico en: Bobes, Bousño M, Calcedo A, Gonzalez MP, Trastorno de estrés posttraumático*. Barcelona, Masson
 95. Edge, S. B., & Compton, C. C. (2010). The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Annals of surgical oncology*, 17(6), 143-164.
 96. Edwards, B. K., Ward, E., Kohler, B. A., Ehemann, C., Zaubler, A. G., Anderson, R. N., et al. (2010). Annual report to the nation on the status of cancer, 1975-2006, featuring colorectal cancer trends and impact of interventions (risk factors, screening, and

- treatment) to reduce future rates. *Cancer*, 116(3), 544-573.
97. Eisen GM, Chutkan R, Goldstein JL, Petersen BT, Ryan ME, & Sherman S, e. a. (2000). American Society for Gastrointestinal Endoscopy. Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance. *Gastrointest Endosc* 51, 777-782
 98. Eisenhauer, E., Therasse, P., Bogaerts, J., Schwartz, L., Sargent, D., Ford, R., et al. (2009). New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *European journal of cancer*, 45(2), 228-247.
 99. El cáncer colorrectal. Un cáncer que se puede prevenir. Institut Català d'Oncologia. Departament de Salut de la Generalitat de Catalunya. Barcelona 2009.
 100. Emmertsen, K. J., & Laurberg, S. (2012). Low anterior resection syndrome score: development and validation of a symptom-based scoring system for bowel dysfunction after low anterior resection for rectal cancer. *Annals of surgery*, 255(5), 922-928.
 101. Engel, C., Rahner, N., Schulmann, K., Holinski-Feder, E., Goecke, T. O., Schackert, H. K., et al. (2010). Efficacy of annual colonoscopic surveillance in individuals with hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 8(2), 174-182.
 102. Even-Sapir, E., Parag, Y., Lerman, H., Gutman, M., Levine, C., Rabau, M., et al. (2004). Detection of recurrence in patients with rectal cancer: PET/CT after abdominoperineal or anterior resection. *RADIOLOGY-OAK BROOK IL*, 232(3), 815-822.
 103. Executive, N., & Britain, G. (2000). Referral guidelines for suspected cancer: Department of Health.
 104. Ferlay J, Shin HR, Bray F et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-917
 105. Ferlay, J., Autier, P., Boniol, M., Heanue, M., Colombet, M., & Boyle, P. (2007). Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Annals of oncology*, 18(3), 581-592
 106. Fernández E, La Vecchia C, Balducci A, Chatenoud L, Francecchi S, Negri E. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a metanalysis. *Br J Cancer* 2001; 84: 722-7.
 107. Fernandez-Esparrach G, Ayuso-Colella JR, Sendino O, Pagés M, Cuatrecasas M, Pellisé M et al. EUS and magnetic resonance imaging in the staging of rectal cancer: a prospective and comparative study. *Gastrointest Endosc* 2011 Aug; 74(2):347-354.
 108. Fernández-Esparrach, G., Ayuso-Colella, J. R., Sendino, O., Pagés, M., Cuatrecasas, M., Pellisé, M., et al. (2011). EUS and magnetic resonance imaging in the staging of rectal cancer: a prospective and comparative study. *Gastrointestinal endoscopy*, 74(2), 347-354.
 109. Ferrari P, Jenab M, Norat T, Moskal A, Slimani N, Olsen A et al. Lifetime and baseline alcohol intake and risk of colon and rectal cancers in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2007;121(9):2065-2072.
 110. Fetita, C., Lucidarme, O., Prêteux, F., & Grenier, P. (2005). CT hepatic venography: 3D vascular segmentation for preoperative evaluation Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention—MICCAI 2005 (pp. 830-837): Springer.
 111. Figueras, J., Planellas, P., Albiol, M., López-Ben, S., Soriano, J., Codina-Barreras, A., et al. (2008). Papel de la ecografía intraoperatoria y la tomografía computarizada con multidetectores en la cirugía de las metástasis hepáticas: estudio prospectivo. *Cirugía Española*, 83(3), 134-138
 112. Flamen, P., Stroobants, S., Van Cutsem, E., Dupont, P., Bormans, G., De Vadder, N., et al. (1999). Additional value of whole-body positron emission tomography with fluorine-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose in recurrent colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 17(3), 894-894.
 113. Flanagan, F. L., Dehdashti, F., Ogunbiyi, O. A., Kodner, I. J., & Siegel, B. A. (1998). Utility of FDG-PET for investigating unexplained plasma CEA elevation in patients with colorectal cancer. *Annals of surgery*, 227(3), 319.
 114. Flashman, K., O'Leary, D., Senapati, A., & Thompson, M. (2004). The Department of Health's "two week standard" for bowel cancer: is it working? *Gut*, 53(3), 387-391
 115. Fletcher, R. H. (2000). The end of barium enemas? *The New England journal of medicine*, 342(24), 1823
 116. Fong, Y., Fortner, J., Sun, R. L., Brennan, M. F., & Blumgart, L. H. (1999). Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer: analysis of 1001 consecutive cases. *Annals of surgery*, 230(3), 309.
 117. Force., U. S. P. S. T. (2009). Guide to Clinical Preventive Services 2009, Recommendations of the U.S. Preventive Services Task Force 2009., from <http://www.ahrq.gov/clinic/pocketgd.htm>
 118. Foster, P., Scott, S., & Ambrose, N. (2003). Waiting times for colorectal cancer. *Colorectal Disease*, 5, A39
 119. Francis, D., Freeman, A., Visvikis, D., Costa, D., Luthra, S., Novelli, M., et al. (2003). In vivo imaging of cellular proliferation in colorectal cancer using positron emission tomography. *Gut*, 52(11), 1602-1606.
 120. Frasson, M., Garcia-Granero, E., Roda, D., Flor-Lorente, B., Roselló, S., Esclapez, P., et al. (2011). Preoperative chemoradiation may not always be needed for patients with T3 and T2N+ rectal cancer. *Cancer*, 117-3118.
 121. Freedman, A. N., Slattery, M. L., Ballard-Barbash, R., Willis, G., Cann, B. J., Pee, D., et al. (2009). Colorectal cancer risk prediction tool for white men and women without known susceptibility. *Journal of Clinical Oncology*, 27(5), 686-693.
 122. Freund, K. M., Battaglia, T. A., Calhoun, E., Dudley, D. J., Fiscella, K., Paskett, E., et al. (2008). National cancer institute patient navigation research program. *Cancer*, 113(12), 3391-3399
 123. Friedenreich CM, Neilson HK, Lynch BM. State of the epidemiological evidence on physical activity and cancer prevention. *Eur J Cancer* 2010 Sep; 46(14): 2593-2604.
 124. Froehlich, F., Wietlisbach, V., Gonvers, J.-J., Burnand, B., & Vader, J.-P. (2005). Impact of colonic cleansing on quality and diagnostic yield of colonoscopy: the European Panel of Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy European multicenter study. *Gastrointestinal endoscopy*, 61(3), 378-384
 125. Gámez Cenzano C, Cabrera Villegas A, Sopena Monforte R, & Velloso, G. (2002). MJPositron emission tomography (PET) in oncology (Part I). *Rev Esp Med Nucl*, 21(19), 41-60.
 126. Garcia-Aguilar J, Pollack J, Lee SH, Hernandez de Anda E, Mellgren A, Wong W et al. Accuracy of endorectal ultrasonography in preoperative staging of rectal tumors. *Dis Colon Rectum* 2002; 45:10-15.
 127. Garcia-Aguilar, J., Pollack, J., Lee, S.-H., de Anda, E. H., Anders Mellgren, M., Finne, C. O., et al. (2002). Accuracy of endorectal ultrasonography in preoperative staging of rectal tumors. *Diseases of the colon & rectum*, 45(1), 10-15.
 128. Ginsberg CG, Barkun AN, Bosco JJ, Burdick JS, Isenberg GA, & Nakao NL, e. a. G. E. (2002). Technology status evaluation report: endoscopic tattooing, 55, 811-814
 129. Gollub, M. J., Schwartz, L. H., & Akhurst, T. (2007). Update on colorectal cancer imaging. *Radiologic Clinics of North America*, 45(1), 85-118
 130. González Moneo MJ, Pérez Villarroya JC. Guía terapéutica Dolor. Atención al paciente terminal. *Epicondilitis*. *AMF* 2014; 10(6): 319-25.
 131. Gonzalez-Hermoso, F., Perez-Palma, J., Marchena-Gomez, J., Lorenzo-Rocha, N., & Medina-Arana, V. (2004). Can early diagnosis of symptomatic colorectal cancer improve the prognosis? *World journal of surgery*, 28(7), 716-720
 132. Graene, P., Levin, B., & Rozen, P. (1996). Prevention and early detection of colorectal

- cancer. Prevention of cancer in inflammatory bowel disease. London, 217-238
133. Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica de prevención del cáncer colorrectal. Actualización 2009. Guía de práctica clínica. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y centro Cochrane Iberoamericano; 2009. Programa de elaboración de Guías de práctica clínica en enfermedades Digestivas, desde la atención primaria a la especializada: 4.
 134. Guía de Práctica Clínica de Prevención del Cáncer Colorrectal. Actualización 2009. Guía de Práctica Clínica. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria, y Centro Cochrane Iberoamericano; 2009. Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada: 4: Elsevier España.
 135. Guía de práctica clínica. Uso seguro de opioides en pacientes en situación terminal. Consellería de Salud. Junta de Andalucía. http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_458_Opioides_terminal_compl.pdf
 136. Guía de prescripción terapéutica. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad y Consumo, 2006.
 137. Guzmán Laura, K., Ribas, I. B., Alepuz, M., Gonzalez, D., & Martín, M. (2011). Impacto en el tiempo asistencial y el estadio tumoral de un programa de diagnóstico y tratamiento rápido del cáncer colorrectal. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 2011(103/1), 13-19
 138. Hampel, H., Frankel, W. L., Martin, E., Arnold, M., Khanduja, K., Kuebler, P., et al. (2005). Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *New England Journal of Medicine*, 352(18), 1851-1860
 139. Hannan LM, Jacobs EJ, Thun MJ. The Association Between Cigarette Smoking and Risk of Colorectal Cancer in a Large Prospective Cohort from the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Dec ; 18(12):3362-3367.
 140. Hansen L, Skeie G, Landberg. Intake of dietary fiber, especially from cereal foods, is associated with lower incidence of colon cancer in the HELGA cohort. *Int J Cancer*. 2012 Jul 15; 131(2): 469-478.
 141. Harewood, G. C., & Wiersema, M. J. (2002). Cost-effectiveness of endoscopic ultrasonography in the evaluation of proximal rectal cancer. *The American journal of gastroenterology*, 97(4), 874-882.
 142. Harewood, G. C., Wiersema, M. J., Nelson, H., Maccarty, R. L., Olson, J. E., Clain, J. E., et al. (2002). A prospective, blinded assessment of the impact of preoperative staging on the management of rectal cancer. *Gastroenterology*, 123(1), 24-32.
 143. Harrison, J. D., Solomon, M. J., Young, J. M., Meagher, A., Butow, P., Salkeld, G., et al. (2008). Patient and physician preferences for surgical and adjuvant treatment options for rectal cancer. *Archives of Surgery*, 143(4), 389-394
 144. Health, D. o. (2000). The NHS cancer plan: a plan for investment, a plan for reform (pp 97). England.
 145. Heresbach D, Barrioz T, Lapalus MG, Coumaros D, Bauret P, & Potier P, e. a. (2008). Miss rate for colorectal neoplastic polyps: A prospective multicenter study of back-to-back video colonoscopies. *Endoscopy*, 40, 284-290
 146. Herrerías Gutiérrez JM, Caunedo Alvarez JM, & JM, H. E. (1999). Detection of fecal occult blood and colorectal cancer. *Rev Esp Enferm Dig*, 91, 331-334.
 147. Hewett DG, Kahi CJ, & 2010, R. D. *J Natl Compr Canc Netw*, 8 (1), 67-76
 148. Hildebrandt, U., & Feifel, G. (1985). Preoperative staging of rectal cancer by intrarectal ultrasound. *Diseases of the colon & rectum*, 28, 42-46.
 149. Hizawa, K., Suekane, H., Aoyagi, K., Matsumoto, T., Nakamura, S., & Fujishima, M. (1996). Use of endosonographic evaluation of colorectal tumor depth in determining the appropriateness of endoscopic mucosal resection. *The American journal of gastroenterology*, 91(4), 768-771
 150. Holland, J., & Sheldon, L. (2003). La cara humana del cáncer. *Vivir con esperanza, afrontar la incertidumbre*. Barcelona: Herder.[Links]Dekker, E., Van Den Broek, F., Reitsma, J. B., Hardwick, J. C., Offerhaus, G. J., van Deventer, S. J., et al. (2007). Narrow-band imaging compared with conventional colonoscopy for the detection of dysplasia in patients with longstanding ulcerative colitis. *Endoscopy*, 39(3), 216-221
 151. Hopkins H, & NS, K. (1954). A flexible fibroscope, using static scanning. *Nature*, 173, 39-41
 152. Horton, K. M., Abrams, R. A., & Fishman, E. K. (2000). Spiral CT of Colon Cancer: Imaging Features and Role in Management 1. *Radiographics*, 20(2), 419-430
 153. Hu FB, Willett WC, Li T, Stampfer MJ, Colditz GA, Manson JE. Adiposity as compared with physical activity in predicting mortality among women. *N Engl J Med* 2004; Dec 23;351(26):2694-2703.
 154. Huang, C. S., Lal, S. K., & Farraye, F. A. (2005). Colorectal cancer screening in average risk individuals. *Cancer Causes & Control*, 16(2), 171-188.
 155. Hünerbein, M., Totkas, S., Moesta, K. T., Ulmer, C., Handke, T., & Schlag, P. M. (2001). The role of transrectal ultrasound-guided biopsy in the postoperative follow-up of patients with rectal cancer. *Surgery*, 129(2), 164-169.
 156. Huncharek M, Muscat J, Kupelnick B. Colorectal cancer risk and dietary intake of calcium, vitamin D and dietary products: A meta-analysis of 26335 cases from 60 observational studies. *Nutr Cancer* 2009; 61(1), 47-69.
 157. Hundt S, Haug U, Brenner H. Blood markers for early detection of colorectal cancer: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007, 16: 1935-1953.
 158. Hundt, S., Haug, U., & Brenner, H. (2007). Blood markers for early detection of colorectal cancer: a systematic review. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 16(10), 1935-1953.
 159. Hurlstone, D., Sanders, D., Cross, S., Adam, I., Shorthouse, A., Brown, S., et al. (2004). Colonoscopic resection of lateral spreading tumours: a prospective analysis of endoscopic mucosal resection. *Gut*, 53(9), 1334-1339
 160. Ikematsu H, Singh R, Yoda Y, Matsuda T, & Y, S. (2013). Follow-up after endoscopic resection in submucosal invasive colorectal cancers. *Dig Endosc*, 25(2), 6-10.
 161. Imperiale, T. F., Glowinski, E. A., Lin-Cooper, C., Larkin, G. N., Rogge, J. D., & Ransohoff, D. F. (2008). Five-year risk of colorectal neoplasia after negative screening colonoscopy. *New England Journal of Medicine*, 359(12), 1218-1224
 162. Imperiale, T. F., Wagner, D. R., Lin, C. Y., Larkin, G. N., Rogge, J. D., & Ransohoff, D. F. (2000). Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *New England journal of medicine*, 343(3), 169-174.
 163. Inoue, H., Kashida, H., Kudo, S., Sasako, M., Shimoda, T., Watanabe, H., et al. (2003). The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc*, 58(6 Suppl), S3-43
 164. Inoue, M., Ohta, M., Iuchi, K., Matsumura, A., Ideguchi, K., Yasumitsu, T., et al. (2004). Benefits of surgery for patients with pulmonary metastases from colorectal carcinoma. *The Annals of thoracic surgery*, 78(1), 238-244.
 165. Instituto Nacional de Cáncer. <http://www.cancer.gov/espanol>
 166. International Agency for Research on Cancer-World Health Organization. GLOBOCAN 2008. Estimated cancer incidence, mortality, prevalence and disability-adjusted life years (DALYs) worldwide in 2008. [cited 2013 09/08]; Available from: <http://globocan.iarc.fr/>
 167. ISCIII, Á. d. E. A. y. C. N. d. E. (2011). Mortalidad por cáncer y otras causas en España año 2011. from <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-epidemiologia-ambiental-y-cancer/>

- Mortal2011.pdf
168. Iwashita T, Nakai Y, Lee JG, Park do H, Muthusamy VR, Chang KJ. Newly-developed, forward-viewing echoendoscope: a comparative pilot study to the standard echoendoscope in the imaging of abdominal organs and feasibility of endoscopic ultrasound-guided interventions. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27(2):362-367.
 169. Iwashita, T., Nakai, Y., Lee, J. G., Park, D. H., Muthusamy, V., & Chang, K. J. (2012). Newly developed, forward viewing echoendoscope: A comparative pilot study to the standard echoendoscope in the imaging of abdominal organs and feasibility of endoscopic ultrasound guided interventions. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 27(2), 362-367.
 170. Jang HJ, Kim TK, Wilson SR. Imaging of malignant liver masses: characterization and detection. *Ultrasound Q* 2006; 22:19–29.
 171. Jang, H.-J., Kim, T. K., & Wilson, S. R. (2006). Imaging of malignant liver masses: characterization and detection. *Ultrasound quarterly*, 22(1), 19-29
 172. Jass, J. R. (2001). Serrated route to colorectal cancer: back street or super highway? *The Journal of pathology*, 193(3), 283-285.
 173. Jeffery, M., Hickey, B., & Hider, P. (2007). Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 1
 174. Jemal, A., Siegel, R., Ward, E., Hao, Y., Xu, J., Murray, T., et al. (2008). *Cancer statistics, 2008*. CA: a cancer journal for clinicians, 58(2), 71-96.
 175. Johnson CM, Wei C, Ensor JE, Smolenski DJ, Amos CI, Levin B et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control* . 2013 Jun ;24(6):1207-1222.
 176. Jones, R., Rubin, G., & Hungin, P. (2001). Is the two week rule for cancer referrals working?: Not too well. *BMJ: British Medical Journal*, 322(7302), 1555-1556
 177. Jones, R., Vauthey, J. N., Adam, R., Rees, M., Berry, D., Jackson, R., et al. (2012). Effect of specialist decision-making on treatment strategies for colorectal liver metastases. *British journal of surgery*, 99(9), 1263-1269
 178. Joshi CE, Parmigiani G, Colditz GA, Platz EA. Opportunities for the primary prevention of colorectal cancer in the United States. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012 Jan, 5(1):138-145.
 179. Kim, J. C., Kim, H. C., Yu, C. S., Han, K. R., Kim, J. R., Lee, K. H., et al. (2006). Efficacy of 3-dimensional endorectal ultrasonography compared with conventional ultrasonography and computed tomography in preoperative rectal cancer staging. *The American journal of surgery*, 192(1), 89-97.
 180. Kinzler, K. W., & Vogelstein, B. (1996). Lessons from hereditary colorectal cancer. *Cell*, 87(2), 159-170.
 181. Klessen, C., Rogalla, P., & Taupitz, M. (2007). Local staging of rectal cancer: the current role of MRI. *European radiology*, 17(2), 379-389.
 182. Konishi, K., Kaneko, K., Kurahashi, T., Yamamoto, T., Kushima, M., Kanda, A., et al. (2003). A comparison of magnifying and nonmagnifying colonoscopy for diagnosis of colorectal polyps: a prospective study. *Gastrointestinal endoscopy*, 57(1), 48-53
 183. Kudo, S., Kashida, H., Tamura, T., Kogure, E., Imai, Y., & Yamano, H. e. a. (2000). Colonoscopic diagnosis and management of nonpolypoid early colorectal cancer. *World J Surg*, 24, 1081-1090
 184. Kudo, S.-e., Kashida, H., Nakajima, T., Tamura, S., & Nakajo, K. (1997). Endoscopic diagnosis and treatment of early colorectal cancer. *World journal of surgery*, 21(7), 694-701
 185. Kuebler, J. P., Wieand, H. S., O'Connell, M. J., Smith, R. E., Colangelo, L. H., Yothers, G., et al. (2007). Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *Journal of clinical oncology*, 25(16), 2198-2204
 186. Kuebler, J. P., Wieand, H. S., O'Connell, M. J., Smith, R. E., Colangelo, L. H., Yothers, G., et al. (2007). Oxaliplatin combined with weekly bolus fluorouracil and leucovorin as surgical adjuvant chemotherapy for stage II and III colon cancer: results from NSABP C-07. *Journal of clinical oncology*, 25(16), 2198-2204
 187. Kuehl, H., Antoch, G., Stergar, H., Veit-Haibach, P., Rosenbaum-Krumme, S., Vogt, F., et al. (2008). Comparison of FDG-PET, PET/CT and MRI for follow-up of colorectal liver metastases treated with radiofrequency ablation: initial results. *European journal of radiology*, 67(2), 362-371.
 188. Labayle D, Fischer D, Vielh P, Drouhin F, Pariente A, Bories C et al. Sulindac causes regression of rectal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 1991 Sep;101(3):635-639.
 189. Ladabaum, U. (2007). When even people at high risk do not take up colorectal cancer screening. *Gut*, 56(12), 1648-1650
 190. Lafuente S, Arguis P, Fuster D, Vilana R, Lomeña F, & F. P. (2011). Assessment of radiofrequency ablation of lung metastasis from colorectal cancer using dual time-point PET/CT. *Clin Nucl Med*, 36(7), 603-605.
 191. Lee JE, Li H, Chan AT, Hollis BW, Lee IM, Stampfer MJ et al. Circulating levels of vitamin D and colon and rectal cancer: the Physicians'Health Study and a meta-analysis of prospective studies. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011. May;4(5):735-743.
 192. Leung, E., Grainger, J., Bandla, N., & Wong, L. (2010). The effectiveness of the '2 week wait' referral service for colorectal cancer. *International journal of clinical practice*, 64(12), 1671-1674
 193. Ley 41/2002. (2002). Ley de autonomía del paciente de 14 de noviembre, BOE 274, de 15 de noviembre.
 194. Ley 14/1986. (1986). Ley general de sanidad de 25 de abril, BOE 102, de 29 de abril de 1986
 195. Li G, Ma D, Zhang Y, Zheng W, Wang P. Coffee consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of observational studies. *Public Health Nutr*. 2013 Feb;16(2) :346-357.
 196. Lieberman, D., Nadel, M., Smith, R. A., Atkin, W., Duggirala, S. B., Fletcher, R., et al. (2007). Standardized colonoscopy reporting and data system: report of the Quality Assurance Task Group of the National Colorectal Cancer Roundtable. *Gastrointestinal endoscopy*, 65(6), 757-766
 197. Llamas-Elvira, J. M., Rodríguez-Fernández, A., Gutiérrez-Sáinz, J., Gomez-Rio, M., Bellon-Guardia, M., Ramos-Font, C., et al. (2007). Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in the preoperative staging of colorectal cancer. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 34(6), 859-867.
 198. Lloyd, T., Sutton, C., Marshall, L., Marshall, D., Beach, M., & Kelly, M. (2002). Application of cancer collaborative initiatives. *Colorectal Dis*, 4(Suppl 1), 63
 199. Lochhead P, Chan AT. Statins and colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;1(2):109-118.
 200. Long-term effect of aspirin on cancer risk in carriers of hereditary colorectal cancer: an analysis from the CAPP2 randomised controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 2081–87
 201. Lordan, J., Karanjia, N., Quiney, N., Fawcett, W., & Worthington, T. (2009). A 10-year study of outcome following hepatic resection for colorectal liver metastases—the effect of evaluation in a multidisciplinary team setting. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*, 35(3), 302-30
 202. I-Tassan N, Chmiel NH, & Maynard J, e. a. (2002). Inherited variants of MYH associated with somatic G:C-T:A mutations in colorectal tumors. *Nat genet*, 3, 227-23.
 203. Macari, M., Bini, E., Jacobs, S., Naik, S., Lui, Y., Rajapaksa, R., et al. (2004). Colorectal polyps and cancers in asymptomatic average-risk patients: evaluation with CT

- colonography. *Radiology*, 230, 629-636.
204. Madka V, Rao CV. Anti-inflammatory phytochemicals for chemoprevention of colon cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 2013 Jun;13(5):542-547.
205. Madoff, R. D., Parker, S. C., Varma, M. G., & Lowry, A. C. (2004). Faecal incontinence in adults. *The Lancet*, 364(9434), 621-632.
206. Mainous III, A. G., Kern, D., Hainer, B., Kneuper-Hall, R., Stephens, J., & Geesey, M. E. (2004). The relationship between continuity of care and trust with stage of cancer at diagnosis. *cancer*, 13, 14
207. Maldonado Tiestos, J., Méndez, M., Ginoves Sosa, A., Andujar, P., & González, F. (1994). Resultados preliminares de una estrategia de búsqueda de casos mediante un test de sangre oculta en heces para detectar pólipos y cáncer colorectal. Libro de ponencias Comunicaciones de las VII Jornadas de la Sociedad Canaria de Medicina de Familia y Comunitaria.
208. María Chaparro, Javier P. Gisbert, Lourdes del Campo, José Cantero, José Maté. Accuracy of Computed Tomographic Colonography for the Detection of Polyps and Colorectal Tumors: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Digestion* 2009;80:1–17
209. Marshall JB, Diaz-Arias AA, Barthel JS, & King PD, B. J. (1993). Prospective evaluation of optimal number of biopsy specimens and brush cytology in the diagnosis of cancer of the colorectum. *Am J Gastroenterol*, 88; 1352-1354
210. Marusch, F., Ptok, H., Sahm, M., Schmidt, U., Ridwelski, K., Gastinger, I., et al. (2011). Endorectal ultrasound in rectal carcinoma-do the literature results really correspond to the realities of routine clinical care? *Endoscopy*, 43(05), 425-431.
211. Marzo Castillejo M, Bellas Becerro B, Ruin Villanueva M, Peguera Cierco P, Moreno Baquerano M. Estrategias de prevención del cáncer. *Aten Primaria*, 2007; 39 (supl3): 47-66.
212. Marzo Castillejo M, Bobé Armant F. Controversias en la prevención del cáncer de cérvix, colón y próstata. Libro resumen del XXIX Congreso de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Barcelona 2009: 58-60.
213. Mayor, S. (2001). More than 90% of urgent cancer referrals seen within two weeks. *BMJ*, 323(7313), 591
214. McCall, J. L., Black, R. B., Rich, C. A., Harvey, J. R., Baker, R. A., Watts, J. M., et al. (1994). The value of serum carcinoembryonic antigen in predicting recurrent disease following curative resection of colorectal cancer. *Diseases of the colon & rectum*, 37(9), 875-881.
215. McCullough ML, Gapstur SM, Shah R, Jacobs EJ, Campbell PT. Association between red and processed meat intake and mortality among colorectal cancer survivors. *J Clin Oncol* 2013 Aug 1;31(22):2773-2882.
216. McLean, V. (2004). Radiation risk in perspective: position statement of the Health Physics Society. Health Physics Society Website. [www. hps. org/documents/radiationsk. pdf](http://www.hps.org/documents/radiationsk.pdf). Revised July 2010
217. Mertens J, De Bruyne S, Van Damme N, Smeets P, Ceelen W, Troisi R, et al. (2013). Standardized added metabolic activity (SAM) IN 18F-FDG PET assessment of treatment response in colorectal liver metastases. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*.
218. Meyer F, White E. Alcohol and nutrients in relation to colon cancer in middle-aged adults. *Am J Epidemiol* 1993 Aug 15;138 (4): 225-236.
219. Meyerhardt, J. A., Mangu, P. B., Flynn, P. J., Korde, L., Loprinzi, C. L., Minsky, B. D., et al. (2013). Follow-up care, surveillance protocol, and secondary prevention measures for survivors of colorectal cancer: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement. *Journal of Clinical Oncology*, 31(35), 4465-4470
220. Miller, F. H., Keppke, A. L., Reddy, D., Huang, J., Jin, J., Mulcahy, M. F., et al. (2007). Response of liver metastases after treatment with yttrium-90 microspheres: role of size, necrosis, and PET. *American Journal of Roentgenology*, 188(3), 776-783.
221. Miyake, K. K., Nakamoto, Y., & Togashi, K. (2012). Dual-time-point 18F-FDG PET/CT in patients with colorectal cancer: clinical value of early delayed scanning. *Annals of nuclear medicine*, 26(6), 492-500.
222. Monográfico SEOM de Largos Supervivientes en Cáncer. http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/infopublico/publicaciones/MONOGRAFICO_SEOM_LARGOS_SUPERVIVIENTES_1.pdf
223. Moreira, L., Pellisé, M., Carballal, S., Bessa, X., Ocaña, T., Serradesanferm, A., et al. (2013). High prevalence of serrated polyposis syndrome in FIT-based colorectal cancer screening programmes. *Gut*, 62(3), 476-477.
224. Moro, L. (1993). El enfermo de cáncer y su entorno. Barcelona: Fundación "La Caixa
225. Moyer, V. A. (2012). Screening for prostate cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *Annals of internal medicine*, 157(2), 120-134.
226. Mukherjee, S., Fountain, G., Stalker, M., Williams, J., Porrett, T., & Lunniss, P. (2010). The 'straight to test' initiative reduces both diagnostic and treatment waiting times for colorectal cancer: outcomes after 2 years. *Colorectal Disease*, 12(10Online), e250-e254
227. Mulcahy, H., & O'Donoghue, D. (1997). Duration of colorectal cancer symptoms and survival: the effect of confounding clinical and pathological variables. *European Journal of Cancer*, 33(9), 1461-1467
228. Murad-Regadas, S. M., Regadas, F. S. P., Rodrigues, L. V., Barreto, R. G., Monteiro, F. C. C., Landim, B. B., et al. (2009). Role of three-dimensional anorectal ultrasonography in the assessment of rectal cancer after neoadjuvant radiochemotherapy: preliminary results. *Surgical endoscopy*, 23(6), 1286-1291.
229. Nakajo, M., Nakajo, M., Kajiya, Y., Jinguji, M., Nishimata, N., Shimaoka, S., et al. (2013). Diagnostic performance of 18F-fluorothymidine PET/CT for primary colorectal cancer and its lymph node metastasis: comparison with 18F-fluorodeoxyglucose PET/CT. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging*, 40(8), 1223-1232.
230. NCCN. (2014). Guías National Comprehensive Cancer Network. versión 3.
231. NCI. (2013). Colorectal Cancer Risk Prediction Models. Disponible en. [from epi.grants.cancer.gov/cancer_risk_prediction/colorectal.html](http://epi.grants.cancer.gov/cancer_risk_prediction/colorectal.html)
232. Ning Y. A quantitative analysis of BMI and CRC: findings from 56 observational studies. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 556-565.
233. Nolfo F, Rametta S, Marventano S, Grosso G, Mistretta A, Drago F. Pharmacological and dietary prevention for colorectal cancer. *BMC Surg* 2013 Oct 8; 13 Suppl 2:S16.
234. OJEU. (2003). Council of the European Union Recommendation of 2 December 2003 on cancer screening. L327, 34-38.
235. OncoGuía del consejo y asesoramiento genéticos en el cáncer hereditario. Versión completa para la aplicación en la práctica clínica. Barcelona: Agencia d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mediques. Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Junio 2006 (OG01/2006).
236. Onesti, J. K., Mascarenhas, C. R., Chung, M. H., & Davis, A. T. (2011). Isolated metastasis of colon cancer to the scapula: is surgical resection warranted? *World journal of surgical oncology*, 9(1), 1-4.
237. P.M. Kris-Etherton, W.W. Harris y L.J. Appel, "Fish consumption, fish oil, omega-3 fatty acids, and cardiovascular disease", *Circulation* 106 (21), 2002, págs. 2747-2757.
238. Padwick, R. T., Bajwa, A. A., Shaw, A., Leung, E., Francombe, J., & Stellakis, M. L. (2013). The Two-Week Referral System for colorectal cancer—not fit for purpose. *International journal of colorectal disease*, 28(11), 1531-1534. <http://rd.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs00384-013-1730-9.pdf>.
239. Park, I., Kim, H., Yu, C., Ryu, M., Chang, H., Kim, J., et al. (2006). Efficacy of PET/CT in the accurate evaluation of primary colorectal carcinoma. *European Journal of*

- Surgical Oncology (EJSO), 32(9), 941-947.
240. Patai, Á. V., Molnár, B., Tulassay, Z., & Sipos, F. (2013). Serrated pathway: Alternative route to colorectal cancer. *World journal of gastroenterology: WJG*, 19(5), 607
 241. Paterson, W., Depew, W., Paré, P., Petrunia, D., Switzer, C., Veldhuyzen van Zanten, S., et al. (2006). Canadian Association of Gastroenterology Wait Time Consensus Group Canadian consensus on medically acceptable wait times for digestive health care. *Can J Gastroenterol*, 20, 411-423
 242. Patrono C, Patrignani P, Garcia Rodriguez L. Cyclooxygenase-selective inhibition of prostanoid formation: transducing biochemical selectivity into clinical readouts. *J Clin Invest* 2001 Jul; 108(1): 7-13.
 243. Paz Valiñas, L., & Atienza-Merino, G. (2002). Evaluación de la eficacia y efectividad del cribado poblacional del cáncer colorrectal. Aplicabilidad en el Sistema Nacional de Salud. Santiago de Compostela: Servicio Galego de Saúde. Axencia de Avaliación de Tecnoloxías Sanitarias de Galicia, avalia-t.
 244. Peluso, F., & Goldner, F. (1991). Follow-up of hot biopsy forceps treatment of diminutive colonic polyps. *Gastrointestinal endoscopy*, 37(6), 604-606
 245. Pérez Segura P. Cáncer colorrectal hereditario. Unidades de Consejo Genético. En: *Cáncer colorrectal*, 2009. Edit: You & US, SA.
 246. Pijl, M., Chaoui, A., Wahl, R., & Van Oostayen, J. (2002). Radiology of colorectal cancer. *European journal of Cancer*, 38(7), 887-898
 247. Portenoy, R. K. (2011). Treatment of cancer pain. *The Lancet*, 377(9784), 2236-2247. AECC. (2002). Guía práctica cáncer colorrectal. 37-38,41-43,32-33,103-107,116-122
 248. Portillo I, Idígoras I, Ojembarrena E, Arana-Arri E, & al., Z. M. e. (2013). Main results of the colorectal cancer screening program in the Basque Country (Spain). *Gac Sanit*.
 249. Prades, J., & Borràs, J. M. (2011). Multidisciplinary cancer care in Spain, or when the function creates the organ: qualitative interview study. *BMC public health*, 11(1), 141
 250. Puli, S. R., Bechtold, M. L., Reddy, J. B., Choudhary, A., & Antillon, M. R. (2010). Can Endoscopic Ultrasound Predict Early Rectal Cancers That Can Be Resected Endoscopically? A Meta-Analysis and Systematic Review. *Digestive Diseases and Sciences*, 55, 1221-1229.
 251. Pullyblank, A., Silavant, M., & Cook, T. (2003). Failure to recognize high-risk symptoms of colorectal cancer in standard referral letters leads to a delay in initiation of treatment. Paper presented at the BRITISH JOURNAL OF SURGERY.
 252. Quintero, E. (2009). ¿ Test químico o test inmunológico para la detección de sangre oculta en heces en el cribado del cáncer colorrectal? *Gastroenterología y hepatología*, 32(8), 565-576.
 253. Quintero, E., Castells, A., Bujanda, L., Cubiella, J., Salas, D., Lanás, Á., et al. (2012). Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *New England Journal of Medicine*, 366(8), 697-706.
 254. Rai, S., & Kelly, M. (2007). Prioritization of colorectal referrals: a review of the 2 week wait referral system. *Colorectal Disease*, 9(3), 195-202
 255. Ramos, M., Esteve, M., Cabeza, E., Llobera, J., & Ruiz, A. (2008). Lack of association between diagnostic and therapeutic delay and stage of colorectal cancer. *European Journal of Cancer*, 44(4), 510-521
 256. Regensteiner JG, Mayer EJ, Shetterly SM, Eckel RH, Haskell WL, Marshall JA et al. Relationship between habitual physical activity and insulin levels among non diabetic men and women. San Luis Valley Diabetes Study. *Diabetes Care* 1991; 14:1066-1074.
 257. Rembacken, B., Fujii, T., Cairns, A., Dixon, M., Yoshida, S., Chalmers, D., et al. (2000). Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK. *The Lancet*, 355(9211), 1211-1214
 258. Rex, D. K., Bond, J. H., Winawer, S., Levin, T. R., Burt, R. W., Johnson, D. A., et al. (2002). Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: recommendations of the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *The American journal of gastroenterology*, 97(6), 1296-1308
 259. Rex, D. K., Cutler, C. S., Lemmel, G. T., Rahmani, E. Y., Clark, D. W., Helper, D. J., et al. (1997). Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology*, 112(1), 24-28.
 260. Rex, D. K., Johnson, D. A., Lieberman, D. A., Burt, R. W., & Sonnenberg, A. (2000). Colorectal cancer prevention 2000: screening recommendations of the American College of Gastroenterology. *The American journal of gastroenterology*, 95(4), 868-877
 261. Robertson DJ, Greenberg ER, & Beach M, e. a. (2005). Colorectal cancer in patients under close colonoscopic surveillance. *Gastroenterology*, 129, 34-41
 262. Rockey, D., Paulson, E., Niedzwiecki, D. e., Davis, W., Bosworth, H., Sanders, L., et al. (2005). Analysis of air contrast barium enema, computed tomographic colonography, and colonoscopy: prospective comparison. *The Lancet*, 365(9456), 305-311
 263. Rodríguez Pérez, M. (2006). Calidad asistencial: Conceptos, dimensiones y desarrollo operativo. *Gestión clínica: Desarrollo e instrumentos*. Ed. Luis Angel Oteo. Edición Díaz de Santos
 264. Rothwell PM. Aspirin in prevention of sporadic colorectal cancer: current clinical evidence and overall balance of risks and benefits. *Recent Results Cancer Res* 2013; 191:121-142.
 265. Ruder EH, Laivemo AO, Graubard BI, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Cross AJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and colorectal cancer risk in a large, prospective cohort. *Am J Gastroenterol* 2011 Jul; 106(7):1340-1350.
 266. Safi, F., Link, K. H., & Beger, H. G. (1993). Is follow-up of colorectal cancer patients worthwhile? *Diseases of the colon & rectum*, 36(7), 636-642
 267. Sahani, D., Mehta, A., Blake, M., Prasad, S., Harris, G., & Saini, S. (2004). Preoperative Hepatic Vascular Evaluation with CT and MR Angiography: Implications for Surgery. *1. Radiographics*, 24(5), 1367-1380
 268. Sanchez, W., Harewood, G. C., & Petersen, B. T. (2004). Evaluation of polyp detection in relation to procedure time of screening or surveillance colonoscopy. *The American journal of gastroenterology*, 99(10), 1941-1945
 269. Sarkaria, S., Lee, H.-S., Gaidhane, M., & Kahaleh, M. (2013). Advances in Endoscopic Ultrasound-Guided Biliary Drainage: A Comprehensive Review. *Gut and liver*, 7(2), 129-136.
 270. Sasaki Y, Niwa Y, Hirooka Y, Ohmiya N, Itoh A, Ando N et al. The use of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for investigation of submucosal and extrinsic masses of the colon and rectum. *Endoscopy* 2005; 37(2):154-160.
 271. Sasaki, Y., Niwa, Y., Hirooka, Y., Ohmiya, N., Itoh, A., Ando, N., et al. (2005). The use of endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for investigation of submucosal and extrinsic masses of the colon and rectum. *Endoscopy*, 37(02), 154-160.
 272. Scheele, J., Stangl, R., & Altendorf Hofmann, A. (1990). Hepatic metastases from colorectal carcinoma: impact of surgical resection on the natural history. *British Journal of Surgery*, 77(11), 1241-1246.
 273. Schlemper, R., Hirata, I., & Dixon, M. (2002). The macroscopic classification of early neoplasia of the digestive tract. *Endoscopy*, 34(02), 163-168

274. Schmoll, H., Van Cutsem, E., Stein, A., Valentini, V., Glimelius, B., Haustermans, K., et al. (2012). ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Annals of Oncology*, 23(10), 47-84
275. Schmoll, H., Van Cutsem, E., Stein, A., Valentini, V., Glimelius, B., Haustermans, K., et al. (2012). ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Annals of Oncology*, 23(10), 2479-2516.
276. Schneider, C., Bevis, P. M., Durdey, P., Thomas, M. G., Sylvester, P. A., & Longman, R. J. (2013). The association between referral source and outcome in patients with colorectal cancer. *The Surgeon*, 11(3), 141-146
277. Scholefield, J. H., & Steele, R. J. (2002). British Society For Gastroenterology. Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland Guidelines for follow up after resection of colorectal cancer. *Gut*, 51(Suppl 5), V3-V5
278. Scott, M., Knight, A., Brown, K., & Novell, J. (2005). Time up for the 2-week-wait? . *Colorectal Dis*, 7, A63-64
279. Selvachandran, S., Hodder, R., Ballal, M., Jones, P., & Cade, D. (2002). Prediction of colorectal cancer by a patient consultation questionnaire and scoring system: a prospective study. *The Lancet*, 360(9329), 278-283
280. Sener, S., Miller, H., & DeCosse, J. (1984). The spectrum of polyposis. *Surgery, gynecology & obstetrics*, 159(6), 525-532
281. Sergas, & Coruña, X. d. x. i. d. A. (2011). Vía clínica para manejo del cancer colorrectal., from http://intranet/DOCUMENTOSXerencia%20de%20atencin%20integrada%20A%20Corua/201110/Protocolo%20Vía%20clínica%20Cancro%20Colorrectal%201-06-2010_20111020_145718_5440.pdf
282. Sergas, & Pontevedra-Salnés, X. d. x. i. (2012). Circuito asistencia rápido para pacientes con sospecha de cáncer colorrectal. from http://intranetchopo/Varios/vrr/index_vrr.htm
283. Sergas, & sanitaria, D. d. a. (2011). Mellora de accesibilidade dos pacientes con sospeita de cancro ós dispositivos asistencias. from http://intranet/DOCUMENTOSXerencia%20de%20atencin%20integrada%20de%20Santiago/201112/Presentaci%c3%b3n%20Circuitos%20Cancro_20111216_102314_0154.pdf.
284. Sergas, & Santiago, X. d. a. i. d. (2011). Vía rápida cáncer colorrectal. from http://intranet/DOCUMENTOSXerencia%20de%20atencin%20integrada%20de%20Santiago/201112/V%c3%ada%20R%c3%a1pida%20C%c3%a1ncer%20Colorrectal_20111214_110901_6730.pdf
285. Sikora, K. (1999). Cancer survival in Britain: is poorer than that of her comparable European neighbours. *BMJ: British Medical Journal*, 319(7208), 461
286. Singh S, Singh H, Singh PP, Murad MH, Limburg PJ. Antidiabetic medications and the risk of colorectal cancer in patients with diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013 Dec;22(12):2258-2268.
287. Skandarajah, A. R., & Tjandra, J. J. (2006). Preoperative Loco-Regional Imagin In Rectal Cancer. *ANZ Journal of surgery*, 76(6), 497-504.
288. Smith, R. A., Cokkinides, V., & Eyre, H. J. (2006). American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer, 2006. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 56(1), 11-25.
289. Smith, T. J., & Hillner, B. E. (2001). Ensuring quality cancer care by the use of clinical practice guidelines and critical pathways. *Journal of Clinical Oncology*, 19(11), 2886-2897
290. SNS. (2010). Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Estrategia en Cáncer del Sistema Nacional de Salud. . Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo
291. Solomon, M. J., & McLeod, R. S. (1993). Endoluminal transrectal ultrasonography: accuracy, reliability, and validity. *Diseases of the colon & rectum*, 36(2), 200-205.
292. Sonnenberg A, Genta RM. Helicobacter pylori is a Risk factor for colonic neoplasms. *Am J Gastroenterol*. 2013 Feb; 108(2):208-215.
293. Soo FY, & al, W. R. e. (2001). Impact of the 2 week rule on the treatment of colorectal cancer. *Gut*, 48, A53
294. Sorbi D, Norton I, & Conio M, e. a. (2000). Postpolypectomy lowerGI bleeding: Descriptive analysis. *Gastrointest Endosc*, 51, 690-696
295. Sweetser S, TC, S., & FA, S. (2013). Serrated colon polyps as precursor to colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 11(7), 760-767
296. Tan, M. C., Linehan, D. C., Hawkins, W. G., Siegel, B. A., & Strasberg, S. M. (2007). Chemotherapy-induced normalization of FDG uptake by colorectal liver metastases does not usually indicate complete pathologic response. *Journal of Gastrointestinal Surgery*, 11(9), 1112-1119.
297. Tanaka, S., Haruma, K., Oka, S., Takahashi, R., Kunihiro, M., Kitadai, Y., et al. (2001). Clinicopathologic features and endoscopic treatment of superficially spreading colorectal neoplasms larger than 20 mm. *Gastrointestinal endoscopy*, 54(1), 62-66
298. Tarraga, P., Garcia-Olmo, D., Celada, A., García-Moliner, M., Divison, J., & Casado, C. (1999). Colorectal cancer screening through detection of fecal occult blood in a controlled health zone. *Revista espanola de enfermedades digestivas: organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*, 91(5), 335-344.
299. Taylor ML, Wells BJ, Smolak MJ. Statins and cancer: a meta-analysis of case-control studies. *Eur J Cancer Prev* 2008 Jun;17(3):259-268.
300. Thomas, S., & Burnet, N. (2001). Two week rule for cancer referrals: Reducing waiting times from diagnosis to treatment might be more effective. *BMJ: British Medical Journal*, 323(7317), 864
301. Thorlacius, H., & Toth, E. (2007). Role of chromoendoscopy in colon cancer surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases*, 13(7), 911-917
302. Thorne, K., Hutchings, H. A., & Elwyn, G. (2006). The effects of the Two-Week Rule on NHS colorectal cancer diagnostic services: a systematic literature review. *BMC health services research*, 6(1), 43
303. Thosani N, Thosani SN, Kumar S, Nugent Z, Jimenez C, Singh H et al. Reduced risk of colorectal cancer with use of oral bisphosphonates: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*.2013 Feb 10; 31(5):623-30.
304. Torrejón M, Fernández J, Sacristán A. Uso de fentanilo en pacientes oncológicos terminales. ¿Está justificado su amplio uso? *Inf Ter Sist Nac Salud* 2005; 29: 69-73.
305. Torres LM. Tapentadol retard en el dolor crónico intenso. *Rev Soc Esp Dolor* 18; 5: 2011
306. Tóth, K., Sipos, F., Kalmár, A., Patai, Á. V., Wichmann, B., Stoehr, R., et al. (2012). Detection of methylated SEPT9 in plasma is a reliable screening method for both left-and right-sided colon cancers. *PLoS one*, 7(9), e46000.
307. Towler, B., Irwig, L., Glasziou, P., Weller, D., & Kewenter, J. (2006). Screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemoccult. *The Cochrane Library*
308. Trecca A, Gai F, Di Lorenzo GP, Hreniuc H, Pasciuto A, Antonellis F, et al. (2004). Conventional colonoscopy versus chromoendoscopy and magnifying endoscopy for the diagnosis of colorectal lesions: a comparative prospective study in 995 patients. *Gut*, 53(1), 31-36
309. Truant, S., Huglo, D., Hebbar, M., Ernst, O., Steinling, M., & Pruvot, F. R. (2005). Prospective evaluation of the impact of [18F] fluoro 2 deoxy D glucose positron emission tomography of resectable colorectal liver metastases. *British journal of surgery*, 92(3), 362-369.

310. Ulla-Rocha, J. L., Vilar-Cao, Z., & Sardina-Ferreiro, R. (2012). EUS-guided drainage and stent placement for postoperative intra-abdominal and pelvic fluid collections in oncological surgery. *Therapeutic advances in gastroenterology*, 5(2), 95-102.
311. Umar, A., & Greenwald, P. (2009). Alarming colorectal cancer incidence trends: a case for early detection and prevention. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 18(6), 1672-1673.
312. Valentín-López, B., Ferrández-Santos, J., Blasco-Amaro, J.-A., Morillas-Sáinz, J.-D., & Ruiz-López, P. (2012). Assessment of a rapid referral pathway for suspected colorectal cancer in Madrid. *Family practice*, 29(2), 182-188
313. Valk, P. E., Abella-Columna, E., Haseman, M. K., Pounds, T. R., Tesar, R. D., Myers, R. W., et al. (1999). Whole-body PET imaging with [18F] fluorodeoxyglucose in management of recurrent colorectal cancer. *Archives of Surgery*, 134(5), 503-511.
314. Vallverdú Cartié, H., Comajuncosas Camp, J., Orbeal Sáenz, R. A., López Negre, J. L., Gris Garriga, P. J., Jimeno Fraile, J., et al. (2011). Resultados de la implementación del circuito de diagnóstico rápido de cáncer colorrectal. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*, 103(8), 402-407
315. Van Cutsem, E., & Oliveira, J. (2008). Colon cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, adjuvant treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 19(Suppl 2), ii29-ii30
316. Varadarajulu, S., & Drellichman, E. R. (2009). Effectiveness of EUS in drainage of pelvic abscesses in 25 consecutive patients (with video). *Gastrointestinal endoscopy*, 70(6), 1121-1127.
317. Vasen, H. (2000). Clinical diagnosis and management of hereditary colorectal cancer syndromes. *Journal of Clinical Oncology*, 18(suppl 1), 81-92.
318. Vaughan Shaw, P., Cutting, J., Borley, N., & Wheeler, J. (2013). Repeat 2 week wait referrals for colorectal cancer. *Colorectal Disease*, 15(3), 292-297
319. Veit-Haibach, P., Kuehle, C. A., Beyer, T., Stergar, H., Kuehl, H., Schmidt, J., et al. (2006). Diagnostic accuracy of colorectal cancer staging with whole-body PET/CT colonography. *Jama*, 296(21), 2590-2600.
320. Villanueva, M. J. (2012). La ética de la Medicina. En: Millán Núñez-Cortés J, del Llano Señaris JE (directores). *Ser médico. Los valores de una profesión*, Unión Editorial. Madrid
321. Vogelstein, B., Fearon, E. R., Hamilton, S. R., Kern, S. E., Preisinger, A. C., Leppert, M., et al. (1988). Genetic alterations during colorectal-tumor development. *New England Journal of Medicine*, 319(9), 525-532.
322. Von Karsa L, Segnan N, & J, P. *European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis First Edition 2010*.
323. Wald, C., Scheirey, C. D., Tran, T. M., & Erbay, N. (2006). An update on imaging of colorectal cancer. *Surgical Clinics of North America*, 86(4), 819-847
324. Walsh, S., Bruce, C., Bennington, S., & Ravi, S. (2002). The fourteen-day rule and colorectal cancer. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, 84(6), 386
325. Warshaw, A. L., & Welch, J. P. (1978). Extrahepatic biliary obstruction by metastatic colon carcinoma. *Annals of surgery*, 188(5), 593-597.
326. Wanwick, M., Zeidermann, M., & Watkinson, A. (2003). Referral of patients to a rapid access clinic for suspected colorectal cancer in the absence of high-risk symptoms. *Colorectal Disease*, 5, A42
327. Weisman, A. D., & Worden, J. W. (1976). The existential plight in cancer: significance of the first 100 days. *The international journal of psychiatry in medicine*, 7(1), 1-15
328. Wilson JMG, Jungner YG. *Principles and practices of screening for disease*. Geneva: World Health Organisation; 1968. Report No.: Public Health Paper 34.
329. Wilson, J., & Jungner, G. (2011). *Principles and practice of screening for disease*. Geneva: World Health Organization, 1968. Public health papers, 34.
330. Winawer SJ, Z, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, et al (1993). Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*, 329(19), 1977-1981
331. Winawer, S. J., Fletcher, R. H., Miller, L., Godlee, F., Stolar, M. H., Mulrow, C. D., et al. (1997). Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology*, 112(2), 594-642.
332. Winawer, S. J., Stewart, E. T., Zauber, A. G., Bond, J. H., Ansel, H., Wayne, J. D., et al. (2000). A comparison of colonoscopy and double-contrast barium enema for surveillance after polypectomy. *New England Journal of Medicine*, 342(24), 1766-1772
333. Wu S, Feng B, Li K, Zhu X, Liang S, Liu X et al. Fish consumption and colorectal cancer risk in humans: a systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2012;125:551-559.
334. www.laria.com/
335. Yang T, Owen JL, Lightfoot YL, Kladdé MP, Mohamadzadeh M. Microbiota impact on the epigenetic regulation of colorectal cancer. *Trends Mol Med* 2013 Dec; 19(12):714-725.
336. Yasuda, S., Fujii, H., Nakahara, T., Nishiumi, N., Takahashi, W., Ide, M., et al. (2001). 18F-FDG PET detection of colonic adenomas. *Journal of Nuclear Medicine*, 42(7), 989-992.
337. Yong TW, Yuan ZZ, Jun Z, Lin Z, He WZ, & Z, J. (2011). Sensitivity of PET/MR images in liver metastases from colorectal carcinoma. *Hell J Nucl Med*, 14(3), 264-268.
338. Zafar, A., Mak, T., Whinnie, S., & Chapman, M. (2012). The 2 week wait referral system does not improve 5 year colorectal cancer survival. *Colorectal Disease*, 14(4), e177-e180
339. Zubarik, R., Fleischer, D. E., Mastropietro, C., Lopez, J., Carroll, J., Benjamin, S., et al. (1999). Prospective analysis of complications 30 days after outpatient colonoscopy. *Gastrointestinal endoscopy*, 50(3), 322-328.