

Factores pronósticos en carcinoma colorrectal. Importancia de la demora diagnóstica

E. Gómez-Domínguez, M. Trapero-Marugán, A. J. del Pozo, J. Cantero, J. P. Gisbert y J. Maté

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

RESUMEN

Introducción: el diagnóstico precoz del cáncer colorrectal (estadios A y B de Dukes) consigue mejorar las tasas de supervivencia de estos pacientes. Con este objetivo se ha propuesto como estrategia acelerar el diagnóstico de enfermos sintomáticos o realizar cribados en enfermos asintomáticos. El objetivo de este trabajo es identificar los factores que influyen en la extensión tumoral del carcinoma colorrectal, especialmente la demora en el diagnóstico.

Material y métodos: estudio prospectivo de una serie de 99 pacientes diagnosticados de carcinoma colorrectal en los que se analizaron las variables: edad, sexo, hábito intestinal, ingesta de laxantes, signo o síntoma de presentación, localización tumoral, grados de Dukes, diferenciación histológica y demora diagnóstica definida como el tiempo transcurrido desde el comienzo de los síntomas hasta el diagnóstico endoscópico del tumor.

Resultados: el 40% de los enfermos presentaban al momento del diagnóstico un estadio A o B de Dukes. Un 15% de los tumores eran de grado histológico "bien diferenciado" y un 13% "mal diferenciado". La demora diagnóstica global fue de 185 ± 190 días de los que 119 ± 158 días se debieron al retraso del enfermo en acudir al médico. La única variable que influyó significativamente sobre la extensión tumoral fue el grado de diferenciación ($p < 0,05$). La localización distal se asoció a menor extensión sin alcanzar significación estadística ($p = 0,1$).

Conclusión: de acuerdo a los datos presentados, parece razonable dirigir fundamentalmente nuestros esfuerzos hacia programas de cribado poblacional que han demostrado reducir significativamente la mortalidad, en lugar de tratar reducir una demora diagnóstica que depende fundamentalmente del enfermo.

Key words: Cáncer colorectal. Demora diagnóstica. Diferenciación tumoral.

INTRODUCCIÓN

Los enfermos con carcinoma colorrectal (CCR) en estadios A o B de Dukes tienen una supervivencia superior al 85% a los 5 años (1). Con el fin de lograr un diagnóstico precoz en estos tumores, se han propuesto fundamentalmente 2 vías: detección de la enfermedad en periodo asintomático y reducción de la demora diagnóstica. Países como Gran Bretaña han establecido planes para lograr que todos los pacientes con síntomas sospechosos sean valorados por un especialista en menos de dos semanas (2). Esta opción es más barata, pero existen dudas sobre su verdadera eficacia (3-5). Además tampoco hay un

firme consenso que indique si otros factores diferentes a la demora diagnóstica puedan influir en la extensión tumoral (6-10).

El primer objetivo de este trabajo es analizar si la demora diagnóstica es un factor determinante en la extensión tumoral y, por lo tanto, los enfermos con CCR podrían beneficiarse acortándola. El segundo objetivo es establecer si otros factores demográficos y de localización pueden influir en la extensión tumoral en el momento del diagnóstico.

MATERIAL Y MÉTODOS

—*Diseño del estudio.* Se trata de un estudio prospectivo en el que se siguen una serie de enfermos diagnosticados de CCR en el servicio de endoscopias de un hospital universitario y en el que se recopilan los datos demográficos mediante una entrevista personal en el momento del diagnóstico endoscópico.

—*Pacientes.* Se incluyen 110 enfermos de forma consecutiva que se diagnosticaron de CCR mediante colonoscopia y biopsia, y de los que se pudo obtener la pieza de resección para su estudio histopatológico.

—*Tamaño muestral.* Para conseguir 100 sujetos a estudio se recogieron los datos de 110 pacientes consecutivos. Se estudió que en un 10% de los pacientes no sería posible estudiar la pieza quirúrgica por no ser reseccable o no extirparse el tumor en el hospital.

—*Variables recogidas.* Además de la localización tumoral que se hizo en el curso de la endoscopia diagnóstica se recogieron las siguientes:

1. Mediante encuesta personal en el momento del diagnóstico: edad, sexo, hábito intestinal, ingesta de purgantes y demora diagnóstica.

2. Mediante el estudio de la pieza reseccada extensión tumoral y grado de diferenciación tumoral.

—*Definiciones.* Primer signo o síntoma atribuible a la enfermedad: sangrado digestivo bajo visible o en forma de hemorragias ocultas en heces, anemia ferropénica en ausencia de otras lesiones hemorrágicas, tumoración en la palpación abdominal, cambio del ritmo intestinal.

• Demora diagnóstica: tiempo transcurrido desde el primer síntoma atribuible al CCR y el diagnóstico endoscópico con tres componentes:

1. *Demora atribuible al enfermo*: tiempo que transcurrió desde el primer síntoma y la primera visita al médico.

2. *Demora atribuible al médico*: tiempo que tarda el médico en solicitar la endoscopia.

3. *Demora atribuible a la Administración*: tiempo transcurrido desde la petición de endoscopia del médico y su realización.

- Localización tumoral: se dividió el colon en: ampolla rectal que abarca desde la línea pectínea hasta el comienzo del sigma; colon izquierdo desde la ampolla rectal hasta ángulo esplénico incluido; colon transversal desde ángulo esplénico hasta el hepático incluido y colon derecho que abarca el ciego y colon ascendente.

- Extensión tumoral expresada en grados de Dukes: a) crecimiento tumoral que no sobrepasa la mucosa pero que rompe la basal; b) extensión tumoral que afecta a todas las capas intestinales sin sobrepasar la serosa; c) crecimiento tumoral que sobrepasa la pared intestinal y afecta a los ganglios linfáticos; y d) crecimiento tumoral que se extiende más allá de los ganglios linfáticos.

- Diferenciación tumoral expresada como: tumor bien diferenciado, moderadamente diferenciado e indiferenciado atendiendo al número de glándulas y a la presencia de aberraciones morfológicas en las mismas. Se etiquetó de tumor coloide aquel que presentaba lagos de material mucinoso o células en anillo de sello en más del 70% del mismo.

—*Estudio estadístico*. Para la comparación de porcentajes se utilizó el test de Chi cuadrado estableciéndose el nivel de significación en $p < 0,05$. Así mismo se llevó a cabo análisis multivariante de los datos obtenidos.

RESULTADOS

Se recogieron los datos de 109 pacientes de los que únicamente se pudo estudiar la pieza quirúrgica en 96 y la extensión tumoral en 99. Las causas de la pérdida de 12 pacientes fueron la irreseccabilidad de 8 y que la intervención se realizó fuera del hospital en 4. Se excluyó otro paciente porque su tumoración cólica era un melanoma.

El 54% de nuestros pacientes eran varones con una edad media de 64 ± 18 años. El síntoma de presentación más frecuente fue la rectorragia (40%), seguido del cambio en el ritmo intestinal (23%) y tenesmo (20%). El 40% de los enfermos se clasificaron como estadio de Dukes A o B y el 13% sufrían un tumor mal diferenciado. La demora diagnóstica global fue de 185 ± 190 días de la que 119 ± 158 días fueron atribuibles al retraso del enfermo en acudir al médico. La demora del médico fue de 38 ± 78 días y la correspondiente a la administración de 28 ± 27 días. Más de la mitad de los pacientes sufrieron una demora entre 155 ± 151 y 265 ± 338 días, y un tercio de 265 ± 338 días de los que más de la mitad fue achacable al enfermo 177 ± 245 días. En la tabla I se resumen los datos demográficos y descriptivos de los pacientes en los que se completó el estudio.

Tabla I. Datos descriptivos y demográficos de los pacientes

Edad (media \pm DE)	64 \pm 18
Sexo (% varones)	54
Estreñimiento (%)	29
Uso laxantes (%)	15
<i>Primer síntoma (%)</i>	
Rectorragia	40
Anemia	21
Cambio ritmo intestinal	23
Tenesmo	20
<i>Localización (%)</i>	
Recto	16
Colon izquierdo	41
Colon transversal	34
Colon derecho	4
<i>Demora en días (media \pm DE)</i>	
Global	185 \pm 191
Demora enfermo	119 \pm 158
Demora médico	38 \pm 78
Demora administración	28 \pm 27
<i>Diferenciación (%)</i>	
Bien diferenciado	15
Moderadamente diferenciado	68
Mal diferenciado	13
<i>Grado de Dukes (%)</i>	
A	7
B	39
C	32
D	22

DE: desviación estándar.

La diferenciación histológica fue la única variable de entre las estudiadas que se asoció de forma estadísticamente significativa a la extensión tumoral ($p < 0,05$). La localización distal del tumor se asoció a estadios más bajos de Dukes, sin llegar a la significación ($p = 0,01$). No se encontró asociación significativa entre la localización tumoral y el tipo histológico. En las tablas II-IV se muestra el análisis estadístico de la asociación entre las variables estudiadas y la extensión tumoral.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio el grado de diferenciación tumoral es la única variable que influye de forma significativa en la extensión tumoral. El resto de factores relacionados con el paciente (edad, sexo...), o con las características de la enfermedad (síntoma de presentación, por ejemplo) no parecen influir en la diseminación tumoral. Únicamente existe cierta tendencia a la asociación de tumores de localización distal con estadios menos avanzados, si bien esta relación no se ha confirmado de forma estadísticamente significativa en probable relación con un error estadístico de tipo β . Por otro lado, la demora en el diagnóstico del

Tabla II. Tabla de contingencia que muestra la relación existente entre la extensión tumoral y el primer síntoma que refiere el paciente ($p = 0,668$)

Extensión tumoral	Cambio ritmo	Anemia	Tenesmo	Rectorragia	Otros	Total
Dukes A		1 (5,3%)	1 (5%)	5 (12,5%)		7 (7%)
Dukes B	4 (20%)	8 (42%)	9 (45%)	17 (42,5%)	1 (25%)	39 (38%)
Dukes C	9 (45%)	7 (37%)	5 (25%)	10 (25%)	2 (50%)	32 (33%)
Dukes D	7 (35%)	3 (16%)	5 (25%)	8 (20%)	1 (25%)	22 (24%)
Total	20 (100%)	19 (100%)	20 (100%)	40 (100%)	4 (100%)	100 (100%)

Tabla III. Tabla de contingencia que muestra la relación existente entre la extensión tumoral y la localización del tumor ($p = 0,15$)

Extensión tumoral	Recto	Colon izquierdo	Transverso	Ciego y ascendente	Total
Dukes a	0	3 (7,3%)	1 (3%)		4
Dukes b	5 (31,3%)	11 (27%)	19 (56%)	1 (25%)	36 (40%)
Dukes c	9 (56,3%)	15 (36,5%)	8 (23,5%)	1 (25%)	33 (35%)
Dukes d	2 (12,5%)	12 (29,3%)	6 (8%)	2 (50%)	22 (23%)
Total	16 (100%)	41 (100%)	34 (100%)	4 (100%)	95 (100%)

Tabla IV. Tabla que muestra la relación existente entre la extensión tumoral, la demora diagnóstica, diferenciación histológica, edad y sexo

		Grado de Dukes				p
		A	B	C	D	
Edad		64 ± 18	66 ± 11	68 ± 11	66 ± 12	n.s.
Sexo (varones)		4	21	17	12	n.s.
Demora global (días)		78 ± 66	155 ± 151	265 ± 338	135 ± 152	n.s.
Demora paciente (días)		74 ± 61	83 ± 98	177 ± 245	101 ± 146	n.s.
Demora médica (días)		18 ± 20	44 ± 67	52 ± 137	14 ± 19	n.s.
Demora Administración (días)		15 ± 15	28 ± 26	36 ± 55	20 ± 20	n.s.
Tipo	Bien dif.	3 (75%)	4 (11%)	4 (12%)	4 (17%)	
histológico	Mod. dif.		30 (83%)	23 (70%)	15 (65%)	0,012
Nº pacientes (%)	Poco dif.	1 (25%)	2 (6%)	6 (18%)	4 (17%)	

n.s.: no significativo.

CCR tampoco se ha asociado a mayor extensión de la enfermedad.

Todos estos datos no implican que los enfermos individualmente no se hubieran beneficiado de un diagnóstico más temprano. Probablemente existe alguna variable, como la agresividad de enfermedad o la tolerancia inmunológica que enmascara la importancia de la demora diagnóstica cuando se estudia al grupo y no al individuo.

Llama la atención y no parece aceptable en nuestro sistema sanitario actual que más de la mitad de los enfermos tardarán más de 5 meses –y un tercio casi 9– en ser diagnosticados. En comparación con otros autores estas cifras son sensiblemente peores (3), si bien han mejorado claramente con respecto a las registradas por nuestro grupo de trabajo entre los años 1978-82 (5). Es reseñable que

más de dos tercios de la demora diagnóstica registrada es imputable al enfermo, dato que coincide con otras series publicadas (2,3). La causa por la que los pacientes tardan tanto en acudir al médico puede encontrarse en la falta de información que les impida reconocer la verdadera importancia de sus síntomas. En otras ocasiones, los signos de la enfermedad son demasiado sutiles (presencia de sangrado oculto en heces, por ejemplo) y son descubiertos de forma casual en pacientes que se someten a revisiones médicas rutinarias.

Lo cierto es que casi todos los autores coinciden en que la demora diagnóstica no es una variable significativa en la extensión tumoral y el pronóstico de los enfermos (2-5,11), por lo que su importancia en este sentido sería muy relativa.

Sí se ha encontrado en cambio, asociación entre el tipo histológico y la extensión tumoral (5,6,11,12). El problema es que la clasificación de los tumores según su grado de diferenciación es poco objetiva y más del 50% son clasificados como moderadamente diferenciados. En nuestra serie los pobremente diferenciados representaron un 13% del total, cifra similar a otras series (13), pero que en cambio se distancia bastante de las registradas en estudios japoneses que cifra estos tumores en alrededor del 25% (11).

Algunos autores refieren un pronóstico más favorable en enfermos de edad avanzada por una mejor diferenciación tumoral (13) y otros encuentran un mejor pronóstico entre las mujeres (3). Estos hallazgos no han podido ser corroborados en otros estudios (3,6,14) y tampoco por nosotros.

Extensas series de enfermos con CCR en estadios A o B de Dukes cifran el porcentaje de curación quirúrgica en torno al 85% (1). El 40% de nuestros enfermos se clasificaron como estadio A o B – sin considerarse grado A a los carcinomas “*in situ*” por no tener carácter invasivo– y el 22% como D cifras similares a las referidas por otros autores (8,13,15). Los porcentajes de tu-

more diagnosticados en estos estadios mediante técnicas de cribado poblacional varían entre el 47 y el 90%, en función de que se considere a los adenomas con displasia grave (carcinomas *in situ*) como carcinomas en estadio A o no, así como de la técnica de cribado utilizada. En todo caso, estos porcentajes siempre son superiores a los encontrados por nosotros y los referidos por otros autores en series de enfermos sintomáticos (13,16-20).

En conclusión, el único factor determinante en la extensión tumoral es la diferenciación histológica. Si la demora diagnóstica no influye en la extensión tumoral en el momento del diagnóstico, y la mayoría del tiempo perdido es atribuible a la tardanza del paciente en consultar al médico, parece una política sanitaria poco eficaz tratar de mejorar el futuro de los enfermos agilizando el diagnóstico en lugar de utilizar técnicas de cribado de población sana que han demostrado que reducir significativamente la mortalidad (21). El diagnóstico del paciente en periodo asintomático no sólo no representa un aumento del gasto sanitario, sino que además reduce el coste de diagnóstico y tratamiento respecto al paciente diagnosticado en periodo sintomático (15).