

**Influència de la demora
diagnòstica o terapèutica en la
supervivència del càncer colorectal
i perspectiva del pacient
sobre la demora**

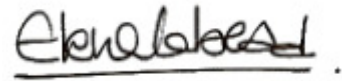
**Tesi doctoral
Universitat de les Illes Balears**

Maria José Ramos Monserrat

Maria José Ramos Monserrat presenta l'estudi:

“Influència de la demora diagnòstica o terapèutica en la supervivència del càncer colorectal i perspectiva del pacient sobre la demora”

Com a tesi doctoral, amb la conformitat dels directors de tesi:



Antonio Aguiló Pons

Elena Cabeza Irigoyen

Perquè així consti:



Maria José Ramos Monserrat

Palma, 2 de gener de 2008

Agraïments

L'estudi en què es basa aquesta tesi va néixer i es va desenvolupar des de la Unitat d'Investigació del Gabinet Tècnic de la Gerència d'Atenció Primària de Mallorca. Per això, el meu primer agraïment és per Joan Llobera Cànaves, responsable de l'esmentada unitat, i un exemple investigador per tots nosaltres.

El punt de partida d'aquest treball és un capítol d'un llibre, fruit d'un estudi que desenvoluparem amb una beca de la Conselleria de Salut i Consum. L'autora d'aquest capítol és na Magdalena Esteva Cantó, a qui agraeixo profundament la seva feina prèvia de revisió i totes les hores que dedicarem juntes després a analitzar en profunditat els estudis identificats.

He tingut la sort de tenir una directora i un director de tesi propers, exigents i alhora humils, que m'han dirigit, però sobre tot m'han acompanyat i facilitat aquest treball. A Elena Cabeza Irigoyen i a Antoni Aguiló Pons, vull donar-les el meu sincer agraïment.

He d'agrair també a M^a Luisa Clark, que ha traduït els articles, la qualitat del treball realitzat i especialment la promptitud, que va ésser un bàlsam per calmar-me l'ansietat.

I finalment, a tots els amics i amigues que han contribuït a l'estudi i han estat a prop. El meu agraïment especial a: Sebastià March, Joana Ripoll, Clara Vidal, Maria Taltavull, Carlos Campillo, Amador Ruiz, Maria Arnanz, David Medina, Alfonso Leiva, Paula Franch i Catalina Vicens.

Índex

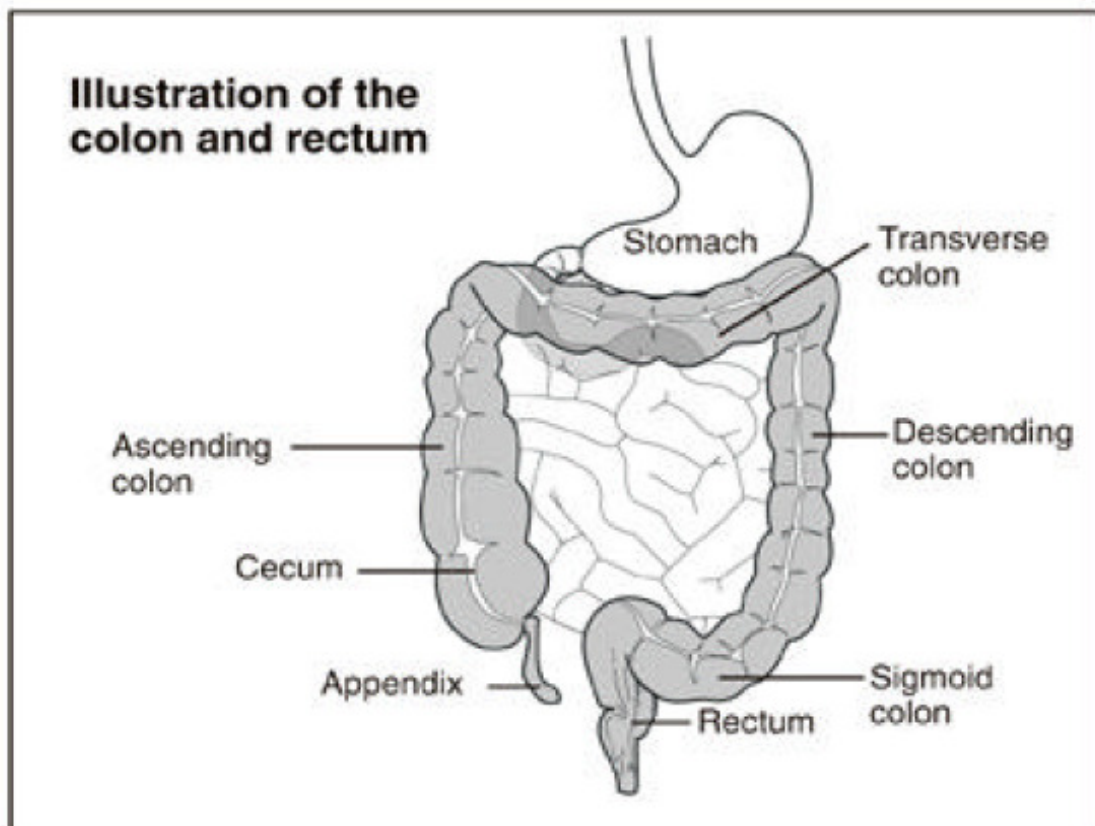
1.1. Epidemiologia del càncer colorectal	5
1.1.1. Incidència.....	6
1.1.2. Mortalitat	10
1.1.3. Supervivència	13
1.2. Factors etiològics.....	16
1.3. Patogènesi del CCR	20
1.4. Clínica del CCR.....	24
1.5. Factors pronòstics del CCR	27
1.6. Demora diagnòstica o terapèutica.....	29
2. Objectius.....	33
3. Hipòtesis	33
4. Plantejament metodològic.....	34
4.1. Revisió sistemàtica	34
4.2. Investigació qualitativa.....	41
5. Resultats	45
5.1. Articles	45
5.2. Comunicacions a congressos.....	45
6. Recapitulació	46
8. Bibliografia.....	58
9. Gràfics i taules.....	76
9.1. Gràfics	76
9.2. Taules	76
10. Annex	77

1. Introducció

1.1. Epidemiologia del càncer colorectal

El càncer colorectal (CCR) és aquell càncer que es produeix en el colon o en el recte. El colon (figura 1) comprèn des de la vàlvula ileocecal fins al recte, i és un òrgan intraperitoneal. Es sol dividir en cec, colon ascendent, angle hepàtic, colon transvers, angle esplènic i sigma, o també en colon proximal i colon distal. El recte comprèn des de la unió rectosigmoidea fins l'anus. La porció superior del recte també és intraperitoneal. La part distal del recte constitueix el canal anal i l'anus, on existeix un epitelí transicional al principi i posteriorment un epitelí escamós (Pazos, 2004).

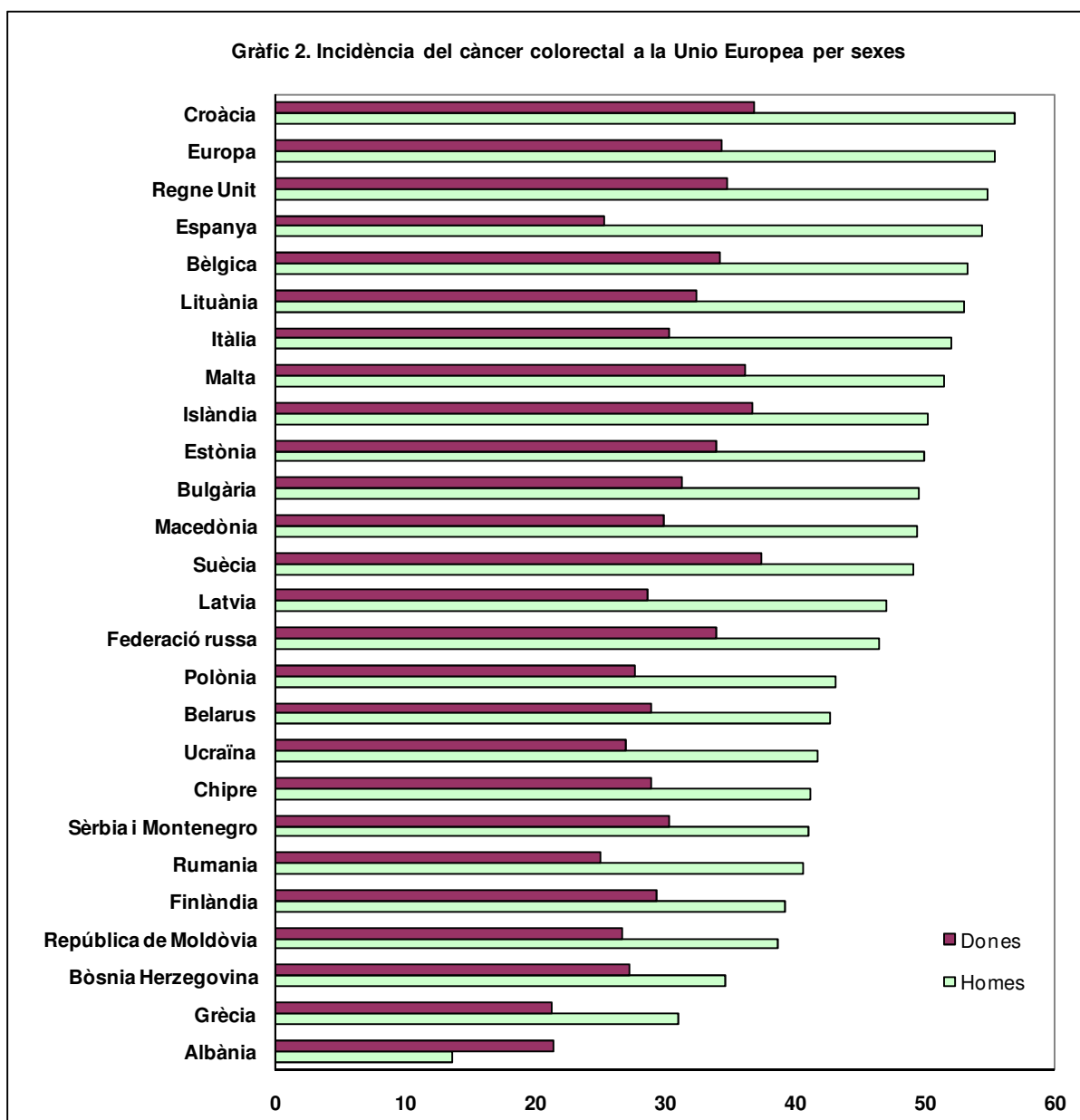
Gràfic 1. Anatomia del colon i recte



1.1.1. Incidència

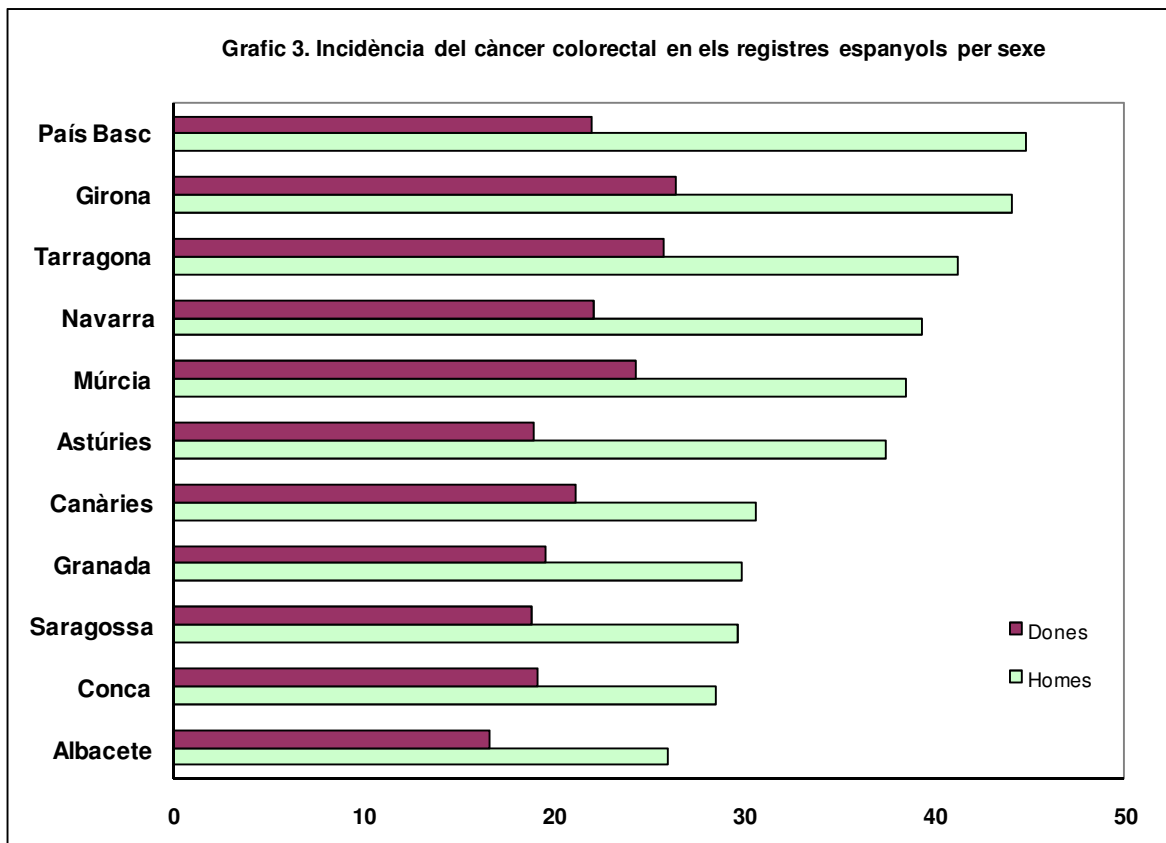
El càncer colorectal (CCR) és el segon tumor maligne més freqüent a Europa i en el nostre país en ambdós sexes (Ferlay i cols., 2007). És molt freqüent en els món desenvolupat i poc freqüent en les regions pobres. S'ha observat que en els països on la incidència del CCR és alta, predominen els càncers de colon sobre els de recte, especialment els de colon distal, mentre que en aquells on la incidència és baixa, predominen els de recte sobre els de colon o ambdós estan molt igualats i, entre els càncers de colon, predominen els de colon proximal (Berg i Howell, 1974; Ponz de Leon i cols., 1990; Curado i cols., 2007).

En el any 2006 s'estima que es diagnosticaren a Europa 412.000 nous casos de CCR, amb una taxa d'incidència més alta en els homes que en les dones: 55,4 i 34,6 per 100.000 habitants, respectivament (Ries i cols., 2007). La ratio home/dona en el CCR és més elevada en els càncers del colon distal i recte, i creix a mesura que augmenta l'edat (Ponz de Leon i cols., 1990). Espanya presenta una taxa ajustada d'incidència de CCR semblant a la mitjana del global de països europeus en homes, però més baixa en les dones. En relació a la mitjana de la Unió Europea dels 25 (gràfic 2), les taxes ajustades d'incidència també són inferiors en els homes (54,4 per 100.000 habitants respecte a 59 per 100.000), i especialment en les dones (25,4 per 100.000 habitants respecte a 35,6 per 100.000) (Ferlay i cols., 2007).



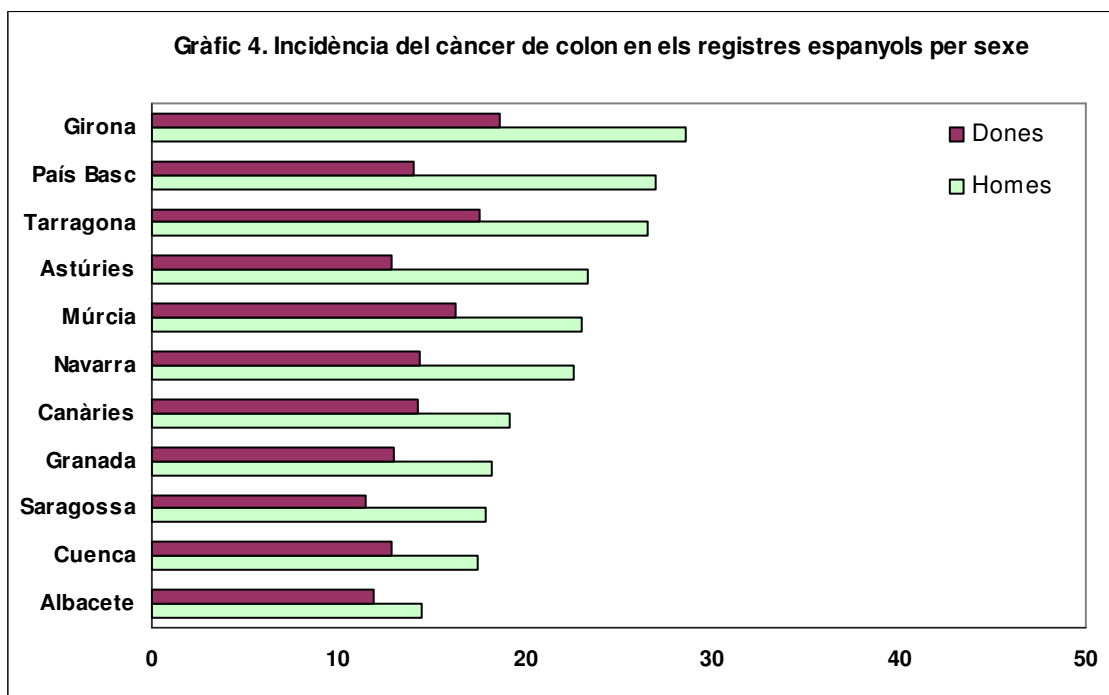
Font: Ferlay i cols., 2007

Al nostre país, les taxes d'incidència de CCR presenten variacions importants entre els registres de càncer existents en els homes, mentre que entre les dones la variabilitat és menor (Curado i cols., 2007; Parkins i cols., 2002). En el període 1998-2002, El País Basc presenta les taxes més elevades en homes, mentre que en les dones Girona ocupa el primer lloc (gràfic 3). En el període anterior (1993-1997), Mallorca ocupava el segon lloc en homes i el tercer en dones.

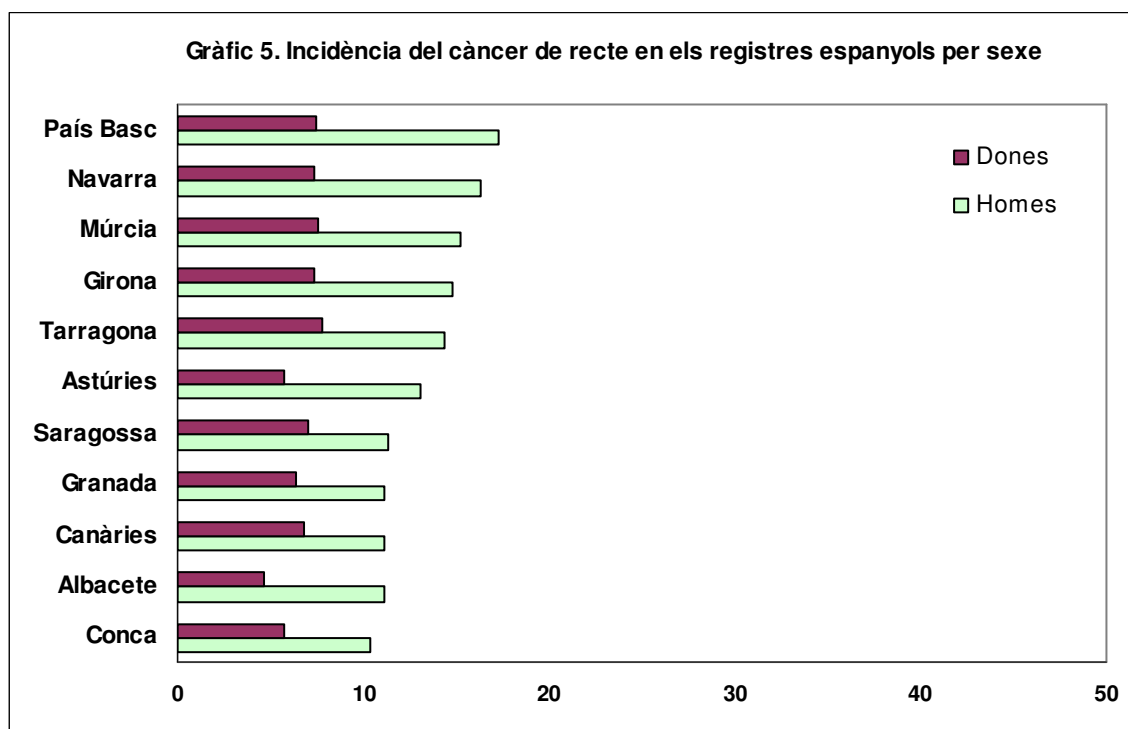


Font: Curado i cols., 2007

Quan s'examinen colon i recte per separat (gràfics 4 i 5), s'observa que la variació entre registres espanyols es major en el càncer de colon que en el de recte. Pel període 1998-2002 (Curado i cols., 2007), Girona presenta les taxes més elevades de càncer de colon tant en homes com en dones, i el País Basc les més altes de recte en homes, mentre que les taxes en dones estan molt igualades. En el període anterior (1993-1997), Mallorca va presentar les segones taxes d'incidència més elevades en homes, tant a colon com a recte. En les dones, Mallorca va ocupar la tercera posició en colon, però la primera en recte, juntament amb Múrcia (Parkins i cols., 2002).



Font: Curado i cols., 2007



Font: Curado i cols., 2007

A partir dels registres de Navarra i Zaragoza, que són els més antics del país, entre els períodes 1983-1986 i 1993-1997 s'observa un increment en la

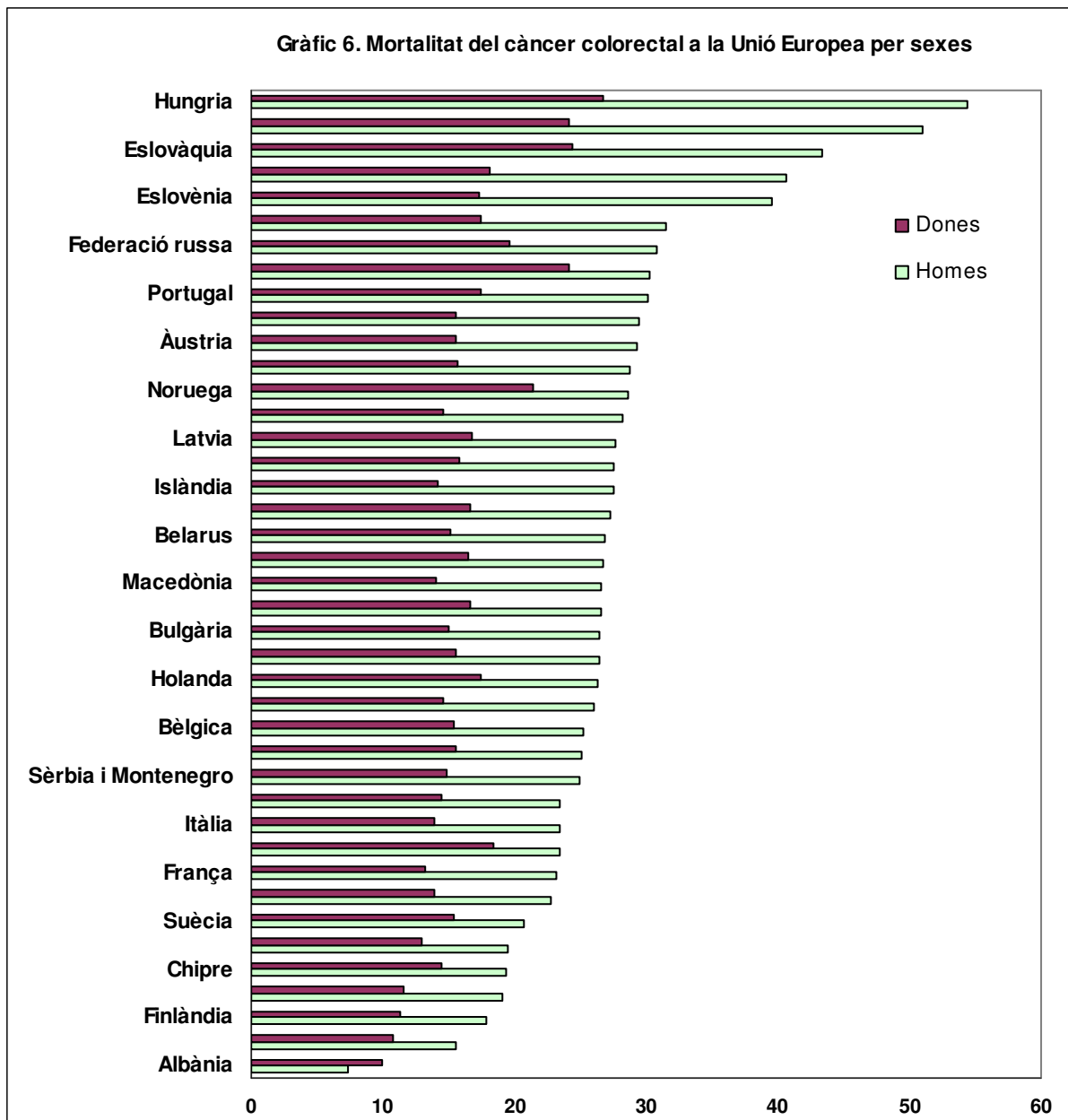
incidència del CCR, que és del 46 i 43% en homes i del 18 i 29% en dones (López-Abente i cols., 2005).

Aquest increment de la incidència del CCR també s'observa a altres països del nostre entorn, com Itàlia, especialment pels tumors localitzats al colon (Ponz de Leon i cols., 2004). Als Estats Units, en canvi, des de 1985 s'observa una disminució de la incidència del CCR, principalment dels tumors ubicats al colon distal i recte, que s'atribueix a l'increment de la extirpació de pòlips mitjançant colonoscòpia (Nelson i cols., 1998).

1.1.2. Mortalitat

L'any 2006 s'estima que varen morir a Europa 207.400 persones per CCR (taxa estandarditzada de mortalitat de 27,3 per 100.000 habitants en homes i de 16,6 en dones) (Ferlay i cols., 2007). A Europa, en els Estats Units i també en el nostre país, el CCR és la segona causa de mort per càncer en els dos sexes.

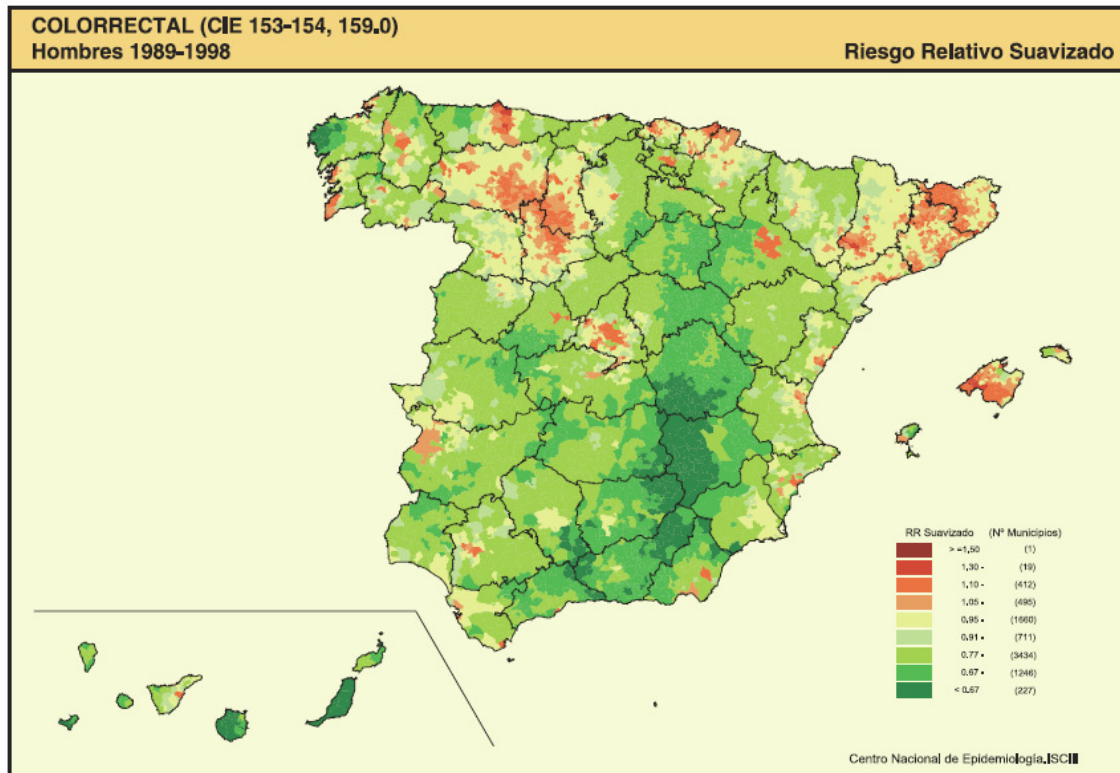
En relació a la mitjana de la Unió Europea i del global de països europeus, Espanya presenta una mortalitat superior en homes i inferior en les dones (gràfic 6) (Ferlay i cols., 2007). L'any 2005 varen morir 12.934 persones a Espanya per aquesta causa: 5.462 dones i 7.472 homes, el que va representar l'11,9% de les defuncions per càncer en homes i el 14,5% en dones (INEbase). La mortalitat per CCR és, per tant, molt elevada, amb una tendència temporal ascendent (2,2% anual en homes i 0,8% en dones) (López-Abente i cols., 2007).



Font: Ferlay i cols., 2007

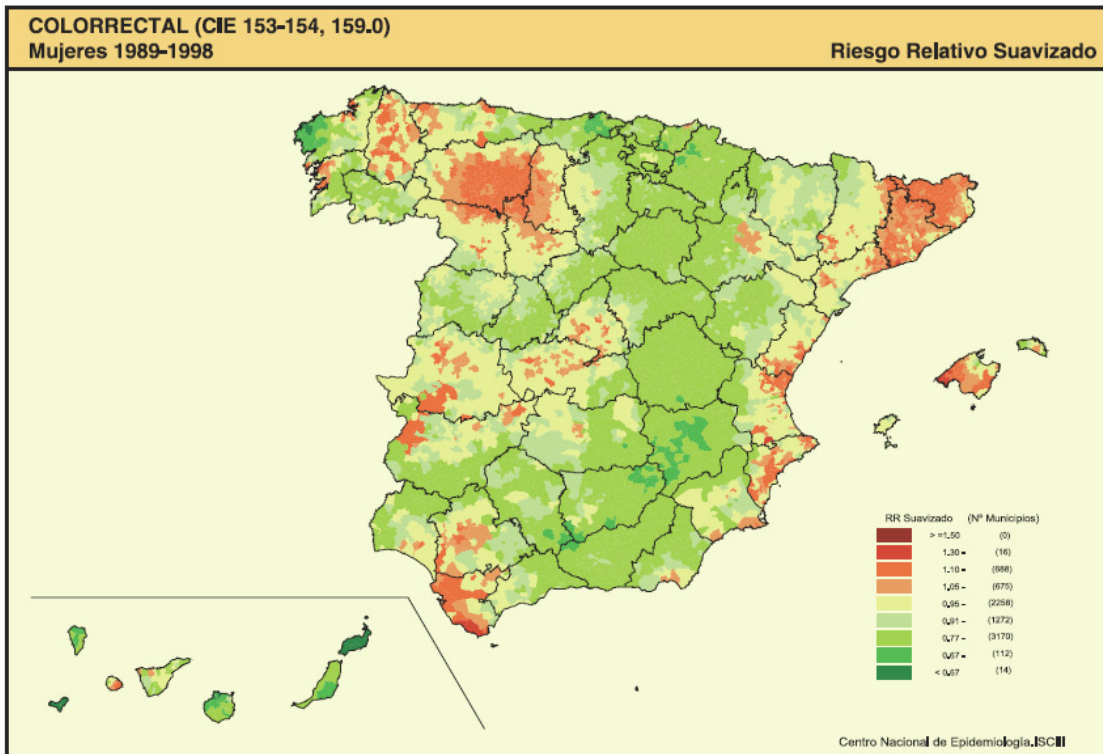
En el nostre país, el patró de distribució municipal de la mortalitat per CCR és semblant en els dos sexes. S'observa un grup de municipis de major risc, entre els quals es troben alguns de Balears (gràfics 7 i 8) (López-Abente i cols., 2007).

Gràfic 7. Patró de distribució municipal de la mortalitat per càncer colorectal (CIE 153-154, 159.0) en dones, 1989-1998. Risc relatiu suavitzat



Font: Atlas municipal de mortalidad por cáncer en España 1989-1998. Ministerio de Sanidad y Consumo.

Gràfic 8. Patró de distribució municipal de la mortalitat per càncer colorectal (CIE 153-154, 159.0) en homes, 1989-1998. Risc relatiu suavitzat



Font: Atlas municipal de mortalidad por cáncer en España 1989-1998. Ministerio de Sanidad y Consumo.

1.1.3. Supervivència

Pel que fa a la supervivència, s'observen grans variacions geogràfiques. Europa presenta una supervivència mitjana inferior a la dels Estats Units (Ciccolallo i cols., 2005). No obstant això, la supervivència del CCR a Europa segueix una tendència ascendent (Berrino i cols., 2007; Verdechia i cols., 2007).

Com es pot veure a la taula 1, a Espanya la supervivència mitjana relativa als 5 anys ajustada per edat és semblant a la mitjana dels països europeus pels períodes 1990-1994 i 1995-1999. En el període 2000-2002, en canvi, la supervivència a Espanya és superior a la de la mitjana europea.

Taula 1. Supervivència mitjana relativa als 5 anys del càncer colorectal (EUROCORE 3 i 4)

	1990-1994	1995-1999	2000-2002
Espanya	50,5 (0,9)*	52,5 (1,2)*	61,5 (57,7-65,5)**
Europa	49,3 (0,2)*	53,2 (0,2)*	56,2 (55,3-57,2)**

* En parèntesi, desviació estàndard; ** En parèntesi, interval de confiança al 95%

L'estudi EUROCORE 3 va analitzar la supervivència relativa als 5 anys ajustada per edat de manera separada pel càncer de colon i de recte i per sexes, i va mostrar variacions importants en relació a les dues variables. La supervivència del càncer de colon és un poc més alta que la de recte. Les dones presenten una supervivència més alta a la dels homes tant a colon com a recte (Sant i cols., 2003).

La supervivència del càncer de colon a homes va oscil·lar entre el 26,3% de Polònia fins al 55,9% de França i a les dones entre el 28,7% de Polònia i el 58,7% de França. Espanya va presentar una supervivència de 55% en els homes i del 55,8% a les dones, clarament per sobre de la mitjana europea, que varen ésser respectivament de 49,2 i de 55,8% (Sant i cols., 2003).

Pel que fa al càncer de recte, la supervivència en els homes va oscil·lar entre el 26,1% d'Eslovàquia i el 55,8% de Suïssa i en les dones entre el 28,2% d'Estònia i el 62,3% de França. La supervivència a Espanya va ésser del 50% en els homes i del 52,5% en les dones, per sobre de la mitjana europea en els dos casos, que varen ésser del 45,1 i del 49,6%, respectivament (Sant i cols., 2003).

També existeixen variacions de supervivència entre les àrees participants del nostre país, com es va posar de manifest a l'estudi EURO CARE 2 (taula 2), que va mostrar que Mallorca presenta taxes de supervivència més baixes que Navarra o País Basc, tant a colon com a recte, i tant a homes com a dones (Berrino i cols., 1999).

Taula 2. Supervivència relativa als 5 anys en càncers de colon i recte en homes i dones (EURO CARE 2)

	Colon homes	Colon dones	Recte homes	Recte dones
Navarra	53,7	52,7	44,0	57,3
País Basc	52,2	53,4	45,0	46,1
Mallorca	49,2	44,3	36,0	31,9
Tarragona	42,9	48,6	44,0	40,8

S'ha suggerit que les diferències geogràfiques observades entre països i entre regions podrien estar relacionades amb: 1) un diagnòstic més precoç ja que el percentatge de casos diagnosticats en estadis precoços, el percentatge d'adenocarcinomes detectats quan s'extirpen adenomes (pòlips) i el percentatge de tumors ressecats són més alts en els Estats Units que en Europa, i 2) la variabilitat d'accés a tècniques diagnòstiques i terapèutiques (Sant i cols., 2003).

La major supervivència del càncer de colon respecte al càncer de recte tant en homes com en dones s'ha atribuït a una major freqüència de càncers hereditaris en el colon que són de millor pronòstic (Roncucci i cols., 1996).

1.2. Factors etiològics

Els factors etiològics reconeguts en el desenvolupament del CCR són: els factors hereditaris i els relacionats amb l'estil de vida. El paper dels factors hereditaris està ben establert.

El 90-95% dels casos de CCR apareixen de forma esporàdica. Un 20% d'aquests tenen algun antecedent familiar, però no compleixen tots els criteris de CCR hereditari. El 5-10% restant de casos de CCR es desenvolupen en el context de síndromes hereditaris de càncer, principalment el "càncer colorectal hereditari no polipós" i la "poliposis adenomatosa familiar" (Weitz i cols., 2005).

D'aquests síndromes hereditaris de càncer, el més greu és el síndrome de la poliposis adenomatosa familiar (FAP), que s'hereta com un tret autòmic dominant, amb una penetració del 90%. La forma clàssica es caracteritza per la presència de més de 100 pòlips adenomatosos en colon i recte, que poden identificar-se a una edat mitjana de 16 anys. Sense tractament quirúrgic, la majoria de les persones afectades desenvolupen CCR a la quarta o cinquena dècades de la vida. També s'ha descrit una forma atenuada, on el nombre de pòlips és menor, estan localitzats principalment en el colon dret, i la seva aparició, així com la de CCR, es retarda uns 15 anys (Alonso A i cols., 2006).

Un altre síndrome és el CCR hereditari no polipòsic (HNPCC), subdividit en síndromes de Lynch I i Lynch II. Ambdós s'hereten també com a trets dominants. El síndrome de Lynch I es caracteritza pel desenvolupament de càncers múltiples de colon a una edat precoç, mentre que el Lynch II, més

comú, es caracteritza per l'aparició precoç d'adenocarcinomes múltiples en el colon, ovari, pàncreas, mama, conducte biliar, pelvis renal i urèter, endometri i estómac (Cohen i cols., 1999).

En el CCR esporàdic, els factors etiològics determinants són la dieta, la ingesta d'alcohol, la obesitat i el sedentarisme, tots ells vinculats al mode de vida dels països desenvolupats occidentals, el que podria explicar la major incidència del CCR en aquests països, així com l'increment del risc de patir un CCR per part de les segones generacions d'immigrants procedents d'altres medis, com Japó, cap a països com Estats Units (Boyle i Langman, 2000).

En el coneixement de la influència dels diferents components de la dieta en el CCR hi ha encara dubtes; no obstant això, les evidències acumulades són cada cop majors (Scheppach i cols., 1999). Així, l'estudi europeu EPIC sobre càncer i nutrició ha corroborat que les dietes riques en fibres protegeixen del CCR, sense que s'identifiqui cap aliment amb fibra especialment protector (Bingham i cols., 2003). Paral·lelament, a l'estudi multicèntric PLCO (pròstata, pulmó, colorectal i ovari) Cancer Screening Trial s'ha observat que la fibra també protegeix de l'aparició d'adenomes, però només els de colon, no els de recte (Peters i cols., 2003).

Les hipòtesis de que la carn vermella i processada és un factor de risc pel CCR mentre que el peix és un factor protector també s'han vist reforçades a l'estudi EPIC (Norat i cols., 2004). El consum prolongat de carn vermella s'ha associat al càncer rectal, principalment de la unió rectosigmoidea, mentre que el consum

prolongat de carn processada s'ha associat al càncer de colon. Al mateix temps, el consum prolongat de pollastre i peix podria ésser un factor protector del càncer de colon, però no de recte (Chao i cols., 2005).

La ingesta elevada d'alcohol sembla ésser un factor de risc pels càncers de colon distal i recte, però no de colon proximal (Akhter i cols., 2007), però no hi ha acord en tots els estudis, ja que alguns troben associació tant a colon i com a recte, però més consistent a colon (Mizoue i cols., 2006), i una revisió sistemàtica no va trobar diferències per localització, però sí per sexe: l'alcohol seria un factor de risc pel CCR especialment en els homes (Moskal i cols., 2006). Aquest efecte sembla que és independent del tipus d'alcohol (Cho i cols., 2004).

L'activitat física i la obesitat estan associades al càncer de colon, però no al de recte. L'activitat física sembla ésser un factor protector del càncer de colon tant en homes com en dones. En canvi, l'efecte sobre el càncer de recte no és tan clar (Samad i cols., 2005) o no s'observa (Lee i cols., 2007). També s'ha demostrat l'existència d'un efecte dosis - resposta entre la pràctica d'activitat física d'oci i la disminució del risc de càncer de colon, però no de recte (Chao i cols., 2004). En tot cas, en el càncer de recte, es va observar un efecte protector de l'activitat física en les dones i en els homes grans. L'obesitat augmenta el risc de càncer de colon en homes, mentre que el perímetre de cintura o l'índex cintura - maluc elevats, ambdós indicadors d'obesitat abdominal, incrementen el risc de càncer de colon en els dos sexes, però no el

de recte (Pischon i cols., 2006). La ingesta i la despesa d'energia i l'excés de massa corporal semblen interrelacionar-se de manera complexa en el CCR.

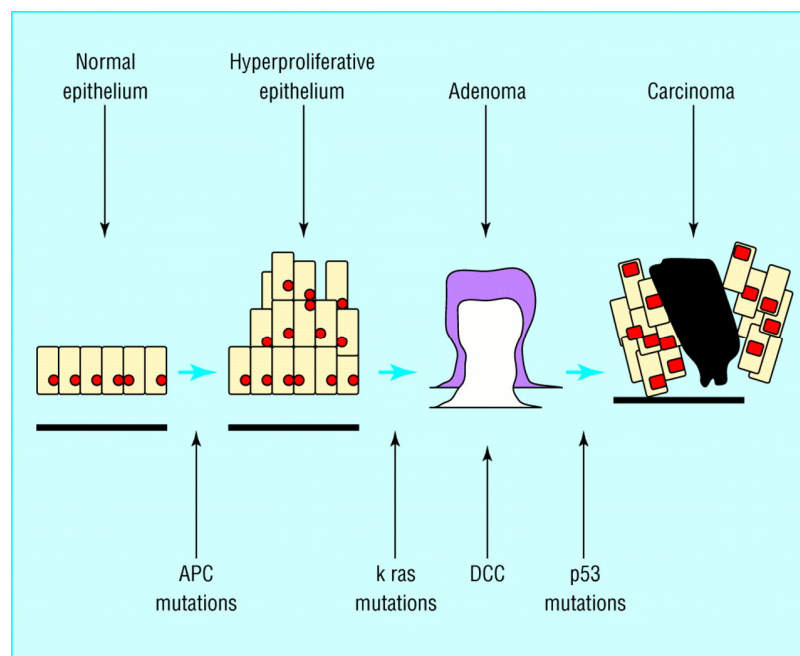
Per altra banda, existeix un major risc de CRC (fins a 30 vegades més alt) en pacients amb malaltia inflamatòria intestinal, especialment la colitis ulcerosa. La incidència de càncer en aquesta població està relacionada amb l'extensió de l'afectació del budell i amb l'edat d'aparició i severitat del procés. La malaltia de Crohn també comporta un increment de risc de CCR, però no tan elevat (Cohen i cols., 1999).

Els càncers d'anús i canal anal són probablement una entitat diferent al càncer de recte, més propera des d'un punt de vista etiològic amb els càncers genitals. Així, s'associen a la infecció pel virus del papilomà humà, al nombre de companys sexuals al llarg de la vida, a les úlceres genitals, al tabaquisme, a la pràctica de relacions sexuals anals com a receptor i a la infecció per l'VIH (Daling i cols., 2004; Johnson i cols., 2004).

1.3. Patogènesi del CCR

La història natural del CCR és més coneguda que a la resta de càncers (Boyle i cols., 2005). L'adenoma o pòlip adenomatós és una lesió premaligna que precedeix en la majoria dels casos l'aparició del càncer, de manera que la seva extirpació redueix el risc de desenvolupar un CCR (Fearon i Vogelstein, 1990). Independentment de si és hereditari o esporàdic, el CCR es degut a un procés de carcinogènesi seqüencial que s'inicia amb la hiperproliferació de l'epiteli (gràfic 9). En el transcurs de la seqüència adenoma-carcinoma, es produeixen de manera acumulativa diverses alteracions genètiques que afecten de manera directa o indirecta al cicle cel·lular (Blanco i cols., 2005), i que impliquen la inactivació de diversos gens supresors de tumor i reparadors de DNA i l'activació simultània de determinats oncogens (Arnold i cols., 2005).

Gràfic 9. Model de carcinogènesi seqüencial del càncer colorectal



Hardy, R. G et al. *BMJ* 2000;321:886-889

Copyright ©2000 BMJ Publishing Group Ltd.



Els factors ambientals, com la dieta, promouen o protegeixen vers aquests canvis (Scheppach i cols., 1999).

Els adenomes es poden trobar en més del 40% de persones de més de 60 anys d'edat. No obstant això, no tots els pòlips són adenomes, i per altra banda, més del 90% d'adenomes no progressen a càncer. Els pòlips de més d'1 centímetre, de tipus histològic tubulo-vellós o vellós o amb displàsia d'alt grau tenen més risc de progressar (Levine i Ahnen, 2006). S'estima que la transformació dels adenomes en càncer requereix entre 5 i 15 anys (Kelloff i cols., 2004).

També s'ha observat que els adenomes podrien tenir un comportament diferent en funció de la seva localització anatòmica. Un estudi va posar de manifest que a pesar de que la majoria d'adenomes d'alt risc s'ubicaven en el sigma, els localitzats en el recte eren més agressius (Smith i cols., 2006). En relació amb això, el percentatge d'adenocarcinomes amb adenomes concomitants és més elevat en els tumors localitzats en el colon distal i recte que en el colon proximal. I en canvi, s'observa un percentatge més alt de persones amb càncer de colon proximal amb antecedents familiars de càncer que de persones amb càncer de colon distal o recte (Ponz de Leon i cols., 1999).

En els síndromes hereditaris de CCR s'hereten determinades alteracions genètiques. En el cas de la FAP, per exemple, s'hereten les mutacions en el gen APC (Adenomatous Polyposis Coli gene). Aquesta és una alteració que es considera precoç, ja que és necessària per a la formació d'adenomes. Una de

les funcions del gen APC és impedir l'acumulació de molècules associades amb càncer, com les catenines. La beta-catenina, quan s'activa, estimula la proliferació cel·lular (Hardy i cols. 2000). En la HNPCC, s'hereta l'anomenada inestabilitat en microsatèlits o MSI, que consisteix en una elevada pèrdua o inserció de mutacions en seqüències curtes repetitives en el genoma (Arnold i cols., 2005).

En els CCR esporàdics, es troben també altres alteracions com l'anomenada pèrdua d'heterozigotitat o LOH, deguda a pèrdues de fragments en els cromosomes, especialment en els 17p, 18q i 5q, i per tant dels corresponents gens ubicats en aquests fragments. Per exemple, la pèrdua de fragments del gen supressor p53 del cromosoma 17p, o del gen SMAD4 del cromosoma 18q que, quan s'associa a la mutació del APC afavoreix el desenvolupament d'adenomes que esdevenen malignes fàcilment. Una altra alteració són les mutacions en el gen k-ras, que ocasionen senyals de creixement cel·lular ininterromput (Arnold i cols., 2005).

S'ha observat que algunes de les alteracions genètiques presents en el CCR varien en funció de la localització. Així, per exemple, la freqüència de mutacions k-ras és més alta en els càncers de recte que en els de colon (Smith i cols., 2002), mentre que la inestabilitat de microsatèlits, s'associa als tumors de colon proximal, tant esporàdics com hereditaris (Smith i cols., 2006). Algunes aberracions cromosòmiques, com el guany 12p, s'associen de manera significativa al càncer rectal (Leslie i cols., 2006) i altres, com les supressions

al·lèliques del 17p, són significativament més freqüents en el colon distal que en el colon proximal (Kern i cols., 1989).

S'han descrit dues vies patogèniques pel CCR. La primera, coneguda com a via supressora o d'inestabilitat cromosòmica, implicada en la majoria de tumors esporàdics, comporta l'activació d'oncogens (k-ras) i la inhibició de gens supressors (APC, p53, SMAD4). La segona, que consisteix en un cúmul d'errors durant la replicació de l'ADN, és la via mutadora o d'inestabilitat de microsatèl·lits, implicada en el HNPCC, però també en el 15-20% dels CCR esporàdics. No obstant això, cada cop hi ha més proves de que en el CCR els circuits moleculars de cancerogènesi són múltiples (Arnold i cols., 2005).

Les mutacions genètiques que apareixen en el CCR són generalment adquirides. No obstant això, és possible que l'individu neixi amb una primera mutació en algun dels gens (Blanco i cols., 2005). En aquest cas, l'individu neix amb una predisposició a patir CCR, que podrà transmetre a la seva descendència. Així, el CCR es pot definir com una malaltia genètica rarament hereditària.

1.4. Clínica del CCR

La presentació clínica del CCR varia en funció de la localització anatòmica del tumor. Mentre que el càncer de recte té un inici de símptomes més homogeni, que consisteix en l'anomenat "cluster distal": rectorràgies i canvis del ritme de les deposicions, acompanyats de dolor rectal o tenesme (Majumdar i cols., 1999), el càncer de colon sol començar de forma insidiosa amb símptomes inespecífics com anèmia, nàusees, vòmits, dolor abdominal, cansament, etc. (Korsgaard i cols, 2006), tot i que una minoria de casos debuten de manera explosiva amb quadres d'obstrucció intestinal, que són de pitjor pronòstic (Porta i cols., 1998).

Com es mostra a la taula 3, s'han descrit més de 15 símptomes associats al CCR, amb molta variabilitat entre els diferents estudis. Entre els símptomes més freqüents, destaquen la rectorràgia, que en el càncer de recte està present fins en el 78% dels casos (Pahlman i cols., 1985), el canvi de ritme deposicional, present fins en el 71-72% en els càncers tant de colon (Fegiz i cols., 1989) com de recte (Pahlman i cols., 1985) i el dolor abdominal, present fins en el 75% dels casos de càncer de colon (Basset i cols., 1979). La anèmia també és un signe freqüent, que en algunes sèries està present en més de la meitat dels casos (Majumdar i cols., 1999).

L'edat és un factor que modifica de manera significativa el valor predictiu de tots els símptomes i signes esmentats (Winawer y cols., 2003). El 99% dels casos de CCR apareixen en persones de més de 40 anys, i el 85% en persones de més de 60 (Ballinger i Anggiansah, 2007). Per aquest motiu,

davant una persona de més de 50 anys amb rectorràgia (tingui o no morenes) o anèmia ferropènica es recomana descartar un CCR (du Toit i cols., 2006; Acher i cols., 2003). Alguns autors recomanen derivar de manera urgent qualsevol anèmia ferropènica en homes de qualsevol edat o en dones que no tinguin la menstruació (Ballinger i Anggiansah, 2007).

Taula 3. Signes i símptomes del càncer colorectal*

	Codina 1988	Korsgaard 2006		Mansson 1998	Fegiz 1989	Kiran 2002	Rowe-Jones 1965		Khubchandani 1985	Devlin 1973	Kyle 1991	Basset 1979		MacArthur 1984	Majumdar 1999	Ristvedt 2005	Olsson 2004	Wheeler 1999	Gómez 2006	Stapley 2006	Pahlman 1985
	CR**	C	R	CR	C	CR	C	R	CR	R	CR	C	R	CR	CR	R	CR	R	CR	CR	R
Rectorràgies	69	26	54	19	18	37	3	52	67	53	44	33	76	32	58	74	32	53	40	28	78
Canvi ritme depos.	46	9	20	29	72	48			22	66	56			5	25	16	13		23		71
Restrenyiment							13	10						21	27	11	13	40	29	11	
Diarrea							18	25				43	43	38	22	12	15			22	
Dificultat evacuació																11					
Tenesme									28	24	7				8			11	20		
Pressió rectal																16					
Dificultat buidar-se																	7				
Moc a caca														12	6	8	11				
Caca fosca																8					
Massa abdominal	11				43	2															
Dolor abdominal		34	5	12	70	34	35	10	10	26	41	75	34	48	52		29			24	8
Dolor rectal														14	5	8					
Obstrucció															4						19
Flatulència				7													12				
Distensió abdom.														2							
Nàusees i vòmits														16	22	3					
Anèmia		12	2		36	16					11				57				21	23	
Astènia				26	35									14	25		19				
Anorèxia														16	27	6					
Pèrdua pes					45	24			14	2	17	39	39	23	39	7	11			7	18
Mal estat general																					
Símp. Urinaris										4											
Símp.ginecològics										3											
Dolor esquena										2											
Altres		19	19	5			2	3	2	8				13							

* Percentatge observat a cada sèrie; ** CR: Colorectal; C: Colon; R: Recte

1.5. Factors pronòstics del CCR

El principal factor pronòstic del CCR és, com a la resta de càncers, l'estadi en el moment del diagnòstic. La primera classificació en estadis de un càncer la va fer Dukes, en els anys 30 (Dukes, 1932), a partir d'una sèrie de pacients amb càncer de recte. Posteriorment, aquesta classificació basada en el grau d'extensió del tumor va ésser modificada per altres autors (Astler i Coller, 1954) i pel mateix Dukes (Dukes i Bussey, 1958), i es va adoptar també per al càncer de colon. La classificació ampliada de Dukes a 4 estadis (taula 4), continua essent la més utilitzada en els estudis epidemiològics de CCR. Per prendre decisions terapèutiques, en canvi, s'utilitza el TNM (Weitz i cols., 2005).

Taula 4. Classificació ampliada de Dukes per l'estadi del CCR

Estadi	Descripció
A	Limitat a paret intestinal
B	Travessa la paret però sense infiltrar ganglis
C	Infiltra ganglis
D	Metàstasis

La supervivència del CCR a Europa en funció de l'estadi és del 93% als 3 anys per a l'estadi A, d'entre el 91 i el 74% per l'estadi B, d'entre el 66 i el 48% per l'estadi C i del 16% per l'estadi D (Ciccolallo i cols., 2005).

A més de l'estadi, l'edat, el sexe, la localització i la morfologia tumoral també s'ha suggerit que són factors pronòstics (Cohen i cols, 1999). Respecte a l'edat, s'havia observat des de fa dècades que les persones molt joves amb CCR tenien pitjor pronòstic. Quan aquesta variable s'ha controlat per l'estadi en el moment del diagnòstic s'ha vist que no hi havia diferències. No obstant això,

alguns estudis suggereixen que en les persones de més edat, especialment a partir dels 70 anys, el pronòstic és pitjor (Rifà, 1989). Respecte al sexe, les dones tenen un pronòstic més favorable que els homes, el que no s'ha corroborat a tots els estudis. Pel que fa a la localització tumoral, els càncers de colon tenen millor pronòstic que els de recte. Finalment, els adenocarcinomes mucinosos tenen pitjor pronòstic.

El pronòstic dels pacients amb CCR depèn també del tractament que reben. L'anomenada relació volum/resultat postula que els centres més especialitzats que atenen més casos obtenen millors resultats, el que s'ha corroborat en diversos estudis pel CCR (Weitz i cols., 2005). Per altra banda, la resecció incompleta dels marges quirúrgics, el grau de diferenciació histològic i el nombre de ganglis afectats també són factors pronòstics independents segons una revisió sobre el tema (Hardy i cols., 2000).

Finalment, s'han descrit diferents marcadors moleculars potencialment pronòstics, però fins ara cap d'ells ha demostrat la seva utilitat a la pràctica clínica, probablement degut a que el procés de carcinogènesi colorectal és complex, el que fa difícil que un marcador genètic aïllat pugui servir per predir el pronòstic a nivell individual (Weitz i cols., 2005).

1.6. Demora diagnòstica o terapèutica

La demora diagnòstica o terapèutica en càncer es pot definir com l'interval de temps que transcorre entre l'inici de símptomes i el diagnòstic o el inici de tractament, respectivament. En la literatura anglosaxona, s'utilitza de manera més genèrica el terme "duració dels símptomes".

Tradicionalment, la demora es divideix en dues etapes, la primera de les quals s'atribueix al pacient (des del inici dels símptomes fins que es consulta al metge) i la segona al metge o, en general, al sistema sanitari.

Els factors del pacient, del metge i del sistema sanitari associats a la demora, així com les repercussions d'aquesta principalment en termes de supervivència són objectes d'estudi d'interès per a la comunitat científica des de fa més de mig segle (Kutner i cols, 1957; Antonovsky i cols., 1974).

La demora és un concepte de gran complexitat, en el que intervenen diferents factors: la biologia del tumor; el comportament del pacient i la influència sobre aquest de l'entorn familiar i social; la conducta del metge que l'atén en primer lloc i el funcionament del sistema sanitari (Porta i cols., 2003).

De manera intuïtiva, sembla que quan més llarga sigui la demora, més avançat serà l'estadi en el que es diagnostica el càncer i per tant, pitjor serà la supervivència. Aquest axioma sembla que es compleix en alguns casos, com el càncer de mama (Richards i cols., 1999), però en altres, com el càncer de pulmó no es troba associació en la major part d'estudis (Ramos i Cabeza,

2007), o fins i tot en alguns càncers, com el CCR, hi ha estudis que suggereixen el contrari, és a dir, que una major demora s'associa a un estadi menys avançat i a una millor supervivència (McDermott i cols., 1981; Pescatori i cols., 1982; Porta i cols., 1991).

Aquest fet s'atribueix a l'heterogeneïtat en el comportament biològic dels tumors (García i cols., 1989; Mate i cols., 1986; Irvin i Greaney, 1977; Robinson i cols., 1986; Holliday i Hardcastle, 1979; Barillari i cols., 1989; Khubchandani, 1985; McDermott i cols., 1981; Nilsson i cols., 1982; Bassett i cols., 1979; Bharucha i cols., 2005). Així, sembla que el grup de pacients amb intervals de demora llargs inclouria tant aquells amb tumors agressius que han tardat en consultar perquè tenien por o perquè tenien altres problemes, com aquells amb tumors molt poc agressius que simplement no han consultat perquè no tenien símptomes. Així mateix, el grup de pacients amb intervals de demora curts, inclouria tant pacients amb tumors poc agressius que estan molt preocupats per la seva salut i consulten al metge davant qualsevol anomalia, com altres amb tumors molts agressius que consulten prest per la gravetat dels símptomes (Porta i cols., 2001). No obstant això, els càncers de mama també són heterogenis respecte a la seva agressivitat, i malgrat això en aquest cas una menor demora implica una major supervivència.

Lligada al comportament biològic del tumor hi ha la resistència de l'hoste (Mate i cols., 1986; Pescatori i cols., 1982; Kiran i Glass, 2002; Copeland i cols., 1968; MacLeod i cols., 1970; Bharucha i cols., 2005). Els símptomes que presenta el pacient, el seu estat funcional i la comorbilitat que presenta podrien reflectir la

resistència de l'hoste (Piccirillo i Feinstein, 1996). Per alguns autors, l'estadi representaria el balanç entre el tumor i l'hoste (Wiggers i cols., 1985).

Per altra banda, és possible que la fase simptomàtica del càncer, és a dir, la que començaria quan la persona percep algun símptoma, representi una petita part de l'història natural del tumor (Majumdar i cols., 1999). I és la única que tenen en compte els estudis de demora. A més, el seu inici és difícil de precisar (Arbman i cols., 1996). La majoria d'estudis sobre demora estableixen la data d'inici de símptomes a partir de la informació que consta a la història clínica, i s'ha observat que això pot produir una subestimació del temps de demora de fins i tot dos mesos (Malats i cols., 1995). Quan en canvi s'opta per entrevistar directament el malalt, ens trobem que es tracta en molts casos de persones d'edat avançada, que no recorden bé la data d'inici de símptomes.

Els factors que fan que davant la presència de símptomes, una persona consulti al metge són de diversa índole. En primer lloc, influeix la importància del símptoma i com afecta aquest la vida quotidiana (Andersen i cols., 1995). És important la interpretació que fa la persona dels símptomes (King i Leach, 1950), que està relacionada amb el grau de coneixements que té sobre el càncer i amb la por, que pot actuar com un desencadenant de la consulta al metge, però també com un factor que pot retardar la consulta (de Nooijer i cols., 2001). Inicialment, els símptomes de CCR s'atribueixen a processos banals (Roncoroni i cols., 1999). A vegades, les persones expressen sentiments de vergonya, de no voler molestar al metge, de tenir altres problemes, etc. que contribueixen a la demora (Smith i cols., 2005), mentre que

tenir confiança amb el metge (Mainous i cols., 2004) i especialment contar el símptoma a altres persones, són factors que desencadenen la consulta (MacArthur i Smith, 1984).

Per un altra banda, la demora també està influïda per altres factors relacionats amb el sistema sanitari. Segons alguns autors, la contribució del metge en el retràs diagnòstic estaria ocasionada principalment per un diagnòstic erroni i per una exploració no exhaustiva (Rubin i cols., 1980). El metge de família és en la majoria dels casos qui atén en primer lloc al pacient amb CCR (Ruiz i cols., 2006). Davant molts dels símptomes inespecífics que pot presentar, no sempre sospita un càncer (Graffner i Olsson, 1986), i l'exploració física sovint no inclou un tacte rectal (Holliday y Hardgreaves, 1979). Finalment, s'han de tenir en compte les llistes d'espera per a les derivacions a l'especialista o per a la realització de proves diagnòstiques com la colonoscòpia. Per tant, la demora diagnòstica o terapèutica en càncer també pot considerar-se un indicador de la qualitat del sistema sanitari.

2. Objectius

1. Determinar si la demora diagnòstica o terapèutica influeix en la supervivència del CCR.
2. Determinar si la demora diagnòstica o terapèutica influeix en l'estadi en el CCR.
3. Conèixer quina és la interpretació que fan les persones amb CCR dels primers símptomes.
4. Identificar i comprendre els factors que fan que una persona amb símptomes de CCR consulti al metge.
5. Descriure el procés diagnòstic d'un CCR des del punt de vista de les persones que ho viuen.

3. Hipòtesis

1. La demora diagnòstica o terapèutica no influeixen en la supervivència del CCR.
2. La demora diagnòstica o terapèutica no influeixen en l'estadi en el CCR.
3. Els símptomes d'inici del CCR s'atribueixen a processos banals.
4. La persistència dels símptomes i el consell dels familiars més propers són els factors que decideixen al pacient a consultar al metge.

4. Plantejament metodològic

S'ha optat per un abordatge metodològic doble. Per als objectius 1 i 2, s'ha fet una revisió sistemàtica de la literatura i per als objectius 3, 4 i 5, s'ha desenvolupat una investigació qualitativa utilitzant les perspectives del interaccionisme simbòlic i el gènere. La revisió sistemàtica ha permès una immersió en el càncer colorectal i en els factors associats a la demora, mentre que la investigació qualitativa ens ha ajudat a comprendre com actuen aquests factors. És a dir, que cada un dels abordatges metodològics ha enriquit l'altre.

4.1. Revisió sistemàtica

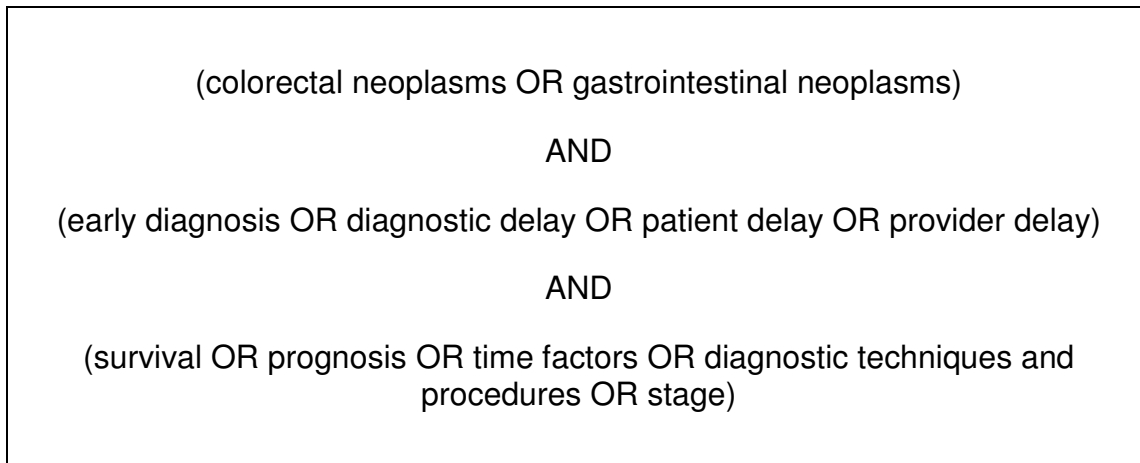
La revisió sistemàtica és una de les aportacions de la medicina basada en la evidència a la comunitat científica. Una revisió sistemàtica és un mètode de recopilació i síntesi d'informació científica que és: exhaustiu, estructurat i explícit (Chalmers i Altman, 1995). La síntesi dels resultats es pot fer de manera narrativa o bé mitjançant tècniques estadístiques. En aquest darrer cas, una de les opcions és fer una metaanàlisi. La metaanàlisi consisteix en l'anàlisi estadístic d'una col·lecció de resultats analítics amb el propòsit de sintetitzar les troballes. La metaanàlisi es fa per augmentar el poder d'una prova estadística (Delgado i cols., 1991; Delgado i Sillero, 1995; Delgado i Sillero, 1999).

En aquesta revisió sistemàtica s'han intentat respondre les preguntes següents:

- 1) Influeix la demora diagnòstica o terapèutica en la supervivència del CCR?
- 2) Influeix la demora diagnòstica o terapèutica en el estadi en el moment del diagnòstic del CCR?

S'han utilitzat les següents bases de dades bibliogràfiques: Medline, Cancerlit, Embase i la Cochrane Database of Systematic Reviews. L'estratègia de recerca es mostra a continuació (gràfic 10). El període d'estudi ha estat entre 1962 i 2006 per a la primera pregunta i entre 1965 i 2006 per a la segona.

Gràfic 10. Estratègia de recerca



S'han inclòs articles originals i revisions sistemàtiques. Les revisions tradicionals, editorials i cartes d'opinió s'han exclòs. En una segona fase s'ha fet una revisió secundària a partir de l'apartat de bibliografia dels articles seleccionats. També s'ha consultat l'opció 'related links' de Pubmed. Per últim, s'han intentat identificar tesis doctorals no publicades a partir de cercadors específics espanyols (TESEO, TDX) i cercadors generals (Google).

S'han considerat per a la seva inclusió totes les investigacions publicades o no, en anglès o espanyol, que estudiaven l'associació entre demora i supervivència o estadi en CCR, tant si la demora era la variable principal d'estudi com si era només una de les variables independents. La primera selecció es va fer a partir del títol i del resum. En una segona fase es va revisar el text complet de tots els

estudis sobre factors pronòstic en CCR. El treball de camp va començar en novembre del 2004 i fa finalitzar en febrer del 2007.

Per a la lectura crítica dels articles seleccionats es van elaborar uns criteris de qualitat (taules 5 i 6), basats en les recomanacions dels experts (Oxman, 1994; Stroup i cols., 2000; Altman, 2001; Downs i Black, 1998). Els articles varen ésser llegits per dos investigadors de manera independent. Aquells casos en els que havia discordàncies varen ésser revisats conjuntament fins que es va arribar a un consens. Es va elaborar un full de càlcul per cada una de les preguntes.

Es varen decidir excloure els estudis següents: a) aquells amb mostres excessivament restringides, definides aquestes com: les que exclouïen els pacients amb obstrucció intestinal, pacients amb tumors en estadi C o D en el moment del diagnòstic o aquells que moriren després de la cirurgia; b) aquells que només estudiaren una part de la demora, per exemple, només la demora deguda al pacient; c) aquells en els que el tipus d'anàlisi utilitzat per estudiar la relació entre demora i supervivència o estadi no constava o no es podia deduir.

Taula 5. Criteris utilitzats en la revisió sobre demora i supervivència

Núm.	Criteri	Categories
1	Any de publicació	1. 1968-1990; 2. 1991-2000; 3. 2001-2006
2	Àmbit de estudio	1. Hospitalari; 2. Poblacional
3	Localització	1.Colorectal; 2.Colon i recte per separat; 3.Colon; 4.Recte
4	Què s' investiga	1.Estadi; 2.Supervivència; 3. Estadi i supervivència
5	Mostra	1.Operables; 2.No restringida; 3.Exclouen obstruccions; 4.Exclouen els que moren 1-3 mesos després cirurgia
6	Grandària de la mostra	1. <300; 2. 300 a 499; 3. 500 a 999; 4. 1000 o més
7	Fonts d'informació	0. No consta; 1. Historia clínica (HC) hospitalària; 2. Entrevista; 3. També han utilitzat les HC d'Atenció Primària
8	Definició interval	1. Des del inici de símptomes fins el diagnòstic; 2. Des del inici de símptomes fins el tractament 9. No consta
9	Mesures del interval	1. Global; 2. Només un fragment (demora deguda al pacient o demora deguda al sistema sanitari)
10	Mesura de resultats del interval	1. Mitjanes; 2. Medianeas; 3. <1 mes; 4. <2 mesos; 5. <3 mesos; 6. <4 mesos; 7. <5 mesos; 8. <6 mesos; 9. Quartils
11	Mesura de resultats de la supervivència	1. Només números absoluts; 2. Només comparació de mitjanes o medianes; 3.Només correlacions; 4. Taxes de supervivència; 5. Comparació de corbes a més de les taxes; 6.Hazard Ratio amb regressió de Cox a més de les taxes i les corbes
12	Anàlisi multivariant	0. No; 1. Si
13	Influència de l' estadi en la relació demora i supervivència	0. No se estudia; 1. Si
14	Influència del grau de diferenciació tumoral en la relació demora i supervivència	0. No se estudia; 1. Si
15	Influència de les obstruccions intestinals en la relació demora i supervivència	0. No se estudia; 1. Si
16	Influència grup sense símptomes específics en la relació demora i supervivència	0. No se estudia; 1. Si
17	Punt de inici del seguiment	0.No consta; 1.Diagnòstic; 2.Cirurgia; 3.Inicio de símptomes
18	Intervals de confiança (IC)	0. No; 1. Si
19	Temps de seguiment	1. 4-5 anys; 2. 10-20 anys; 9. No consta
20	Pèrdues de seguiment	0. No n'hi ha; 1.Fins el 5%; 2. 6-20%; 9.No consta
21	Característiques subjectes perduts	0.No n'hi ha o no consta; 1.Similars als casos no perduts; 2.Diferents

Taula 6. Criteris utilitzats en la revisió sobre demora i estadi

Núm.	Criteri	Categories
1	Any de publicació	1. 1968-1990; 2. 1991-2000; 3. 2001-2006
2	Àmbit d'estudi	1. Hospitalari; 2. Poblacional
3	Localització	1.Colorectal; 2.Colon i recte per separat 3.Colon; 4.Recte
4	Què s' investiga	1. Estadi; 2.Supervivència; 3. Estadi i supervivència
5	Mostra	1.Operables; 2.No restringida; 3.Exclouen obstruccions; 4.Exclouen els que moren 1-3 mesos després cirurgia
6	Grandària de la mostra	1. <300; 2. 300 a 499; 3. 500 a 999; 4. 1000 o més
7	Fonts d' informació	0. No consta; 1. Història clínica hospitalària; 2. Entrevista; 3. També han utilitzat les històries d'atenció primària
8	Definició demora	1. Des de l'inici de símptomes fins el diagnòstic; 2. Des de l'inici de símptomes fins el tractament 9. No està clar
9	Mesures del interval	1. Global; 2. Només un fragment (demora deguda al pacient, demora deguda al sistema sanitari)
10	Classificacions de l'estadi	1. Dukes original (ABC); 2. Dukes modificat(ABCD i altres); 3. Dukes simplificat (A+B/C+D); 4. TNM; 5. ACPS (Australia); 6. UICC (Union Internationale Contre le Cancer); 7. Local/Regional/Disseminat
11	Mesures demora	1. Mitjanes; 2. Medianes; 3. <1 mes; 4. <2 mesos; 5. <3 mesos; 6. <4 mesos; 7. <5 mesos; 8. <6 mesos; 9. Quartils
12	Mesures demora segons l'estadi	1. Comparació de mitjanes o medianes; 2. Freqüències; 3. Números absoluts; 4. Correlacions; 5. Gràfics; 9. No consta
13	Anàlisi multivariant	0. No; 1. Per estudiar demora i supervivència; 2. Per estudiar demora i estadi
14	Intervals de confiança (IC)	0. No; 1. Si

Anàlisi. S'ha fet un anàlisi descriptiu dels estudis finalment inclosos seguint el model d'altres autors (Huang i cols., 2003). A continuació s'ha fet una metaanàlisi amb aquells estudis dels que disposàvem de números absoluts. S'ha optat pel model d'efectes aleatoris perquè es va observar que els estudis eren heterogenis. Per a l'estudi de la relació entre demora i supervivència s'ha calculat el Risc Relatiu (RR), ja que els estudis identificats eren de cohorts, mentre que per a l'estadi s'ha calculat la Odds Ratio (OR). S'ha considerat la demora com a exposició i la supervivència als 5 anys o l'estadi precoç com a resultats. La demora es va definir com els intervals de temps entre el primer símptoma i el diagnòstic o tractament que superaven el primer punt de tall utilitzat en cada cas i la no demora els intervals inferiors. L'estadi s'ha definit com a precoç si era estadi A o B de Dukes (o els seus equivalents a altres classificacions).

S'han utilitzat el test de Dersimonian i Laird's i el gràfic de Galbraith per examinar la heterogeneïtat entre els estudis. S'ha examinat la presència del biaix de publicació mitjançant els tests de Begg i Egger i de manera gràfica mitjançant el 'funnel plot' i el gràfic d'Egger. S'ha utilitzat el programa Epidat 3.1. (Hervada i cols., 2004).

S'han fet diferents anàlisis de sensibilitat per tal d'explorar la influència de determinades variables en els resultats:

Per a la supervivència:

- 1) càncers de colon i recte per separat;
- 2) homogeneïtzant el punt de tall per definir la demora de manera que la demora es definís com a més de 5 o 6 mesos;

3) incloent els estudis exclosos a l'inici.

Per a l'estadi:

1) càncers de colon i recte per separat;

2) canviant la definició d'estadi precoç, de manera que aquest es definiria com l'estadi A de Dukes o els seus equivalents;

3) incloent els estudis exclosos a l'inici.

4.2. Investigació qualitativa

S'ha fet una investigació qualitativa des de la perspectiva teòrica de l'interaccionisme simbòlic i tenint en compte la perspectiva de gènere.

Per l'interaccionisme simbòlic, un dels elements centrals per comprendre la conducta humana són els significats que les persones atribueixen a les seves vivències en un context determinat (Jeon, 2004). D'acord a Blumer, aquests significats sorgeixen durant el procés d'interacció entre els individus, i són dinàmics, ja que canvien constantment a través de la interacció de la persona amb el seu entorn (citada a Benzies i Allen, 2001) i amb ella mateixa. La capacitat de les persones d'interactuar amb elles mateixes els hi permet examinar les possibles alternatives d'acció, valorar els avantatges i desavantatges de cada una d'elles per després escollir una (Ritzer, 2006).

El gènere, és a dir, la construcció social al voltant de cada sexe, dona lloc a desigualtats que perjudiquen a les dones (Ritzer, 2006). Alguns autors, com Goffman o Cahill, utilitzen conjuntament les perspectives de gènere i el interaccionisme simbòlic, ja que consideren que la identitat de gènere, com altres identitats socials, emergeix de la interacció social, i ha de confirmar-se contínuament a través d'altres interaccions (citada a Ritzer, 2006). Pel que fa a les conductes de salut, i concretament a l'acció de consultar al metge davant la presència de símptomes, les diferències de gènere s'han abordat principalment des de la masculinitat, i les seves repercussions (Nicholas, 2000; Galdas i cols., 2005).

Pel disseny de l'estudi s'han utilitzat alguns dels elements de la teoria fonamentada (grounded theory) de Glaser i Strauss, concretament el mostreig teòric, el mètode de comparació constant i la saturació teòrica (citats a Jeon, 2004; Trinidad i cols., 2006; Valles, 2003). El mostreig teòric és aquell mostreig conduït per les categories i hipòtesis que emergeixen durant l'anàlisi, pel que és una part del mètode de comparació constant. El mètode de comparació constant consisteix en la recerca continua de similituds i diferències en les dades, per tal de generar conceptes i les seves característiques, basats en patrons de comportament que es repeteixen. L'investigador ha de continuar el treball de camp fins que no emergeixi nova informació de les dades. En aquest punt, es pot afirmar que s'ha arribat a la saturació teòrica de la informació i es pot donar per finalitzat el treball de camp.

Per assolir els objectius plantejats, s'han realitzat entrevistes semiestructurades a persones diagnosticades de CCR durant els dotze mesos posteriors al diagnòstic. Els participants varen ésser identificats a partir dels serveis d'anatomia patològica de l'Hospital universitari Son Dureta, hospital de referència de la comunitat autònoma, i de l'Hospital comarcal de Manacor. La invitació a participar a l'estudi es va fer a partir del metge de família, qui va decidir si la persona estava en condicions físiques i mentals per participar. Les entrevistes, fetes per un metge i una infermera, varen tenir lloc en el domicili dels participants, entre els mesos de març i novembre del 2006, i tingueren una durada d'entre 40 i 60 minuts. En alguns casos es feren en presència i amb la participació activa d'algun familiar, a demanda seva o de la persona entrevistada. Per a la selecció dels participants es varen tenir en compte les

variables següents: sexe (home / dona); àmbit (urbà / rural); nivell educatiu (baix: sense estudis o amb estudis primaris / mitjà: amb estudis secundaris / alt: amb estudis universitaris) i localització (colon / recte). S'han considerat aquestes variables perquè alguns estudis suggereixen que poden influir en la decisió de consultar al metge davant la presència des símptomes (Esteva i Ruiz cols., 2007). Pel que fa a la localització, també s'ha inclòs perquè condiciona el tipus de símptomes d'inici, la qual cosa també pot influir en la demora deguda al pacient.

Amb la intenció de respectar el grau d'informació que tenien els participants sobre la seva malaltia, es va desenvolupar la següent estratègia: Durant les entrevistes, no es va esmentar la paraula càncer, excepte si la persona entrevistada la utilitzava. Per referir-nos al càncer colorectal, es va emprar inicialment l'expressió: "la malaltia que vostè ha tingut". Quan la persona entrevistada emprava un altre terme (per exemple, pòlip, tumor, etc.), immediatament l'entrevistadora també l'adoptava.

A més de les entrevistes, s'ha elaborat un quadern de camp que hem utilitzat com a mètode de triangulació de tècniques, és a dir, per contrastar la informació obtinguda de dues maneres diferents.

Les entrevistes varen ésser transcrites i posteriorment analitzades per dues investigadores mitjançant un anàlisi de contingut d'acord al mètode de la teoria fonamentada i amb l'ajut del software Atlas-ti. Els resultats varen ésser contrastats per les dues investigadores.

Aquest estudi va ésser valorat i aprovat per la Comissió d'Investigació de la Gerència d'Atenció Primària de Mallorca.

5. Resultats

5.1. Articles

- Ramos M, Esteva M, Cabeza E, Campillo C, Llobera J, Aguiló A. Relationship of diagnostic and therapeutic delay with survival in colorectal cancer: A review. *Eur J Cancer*. 2007; 43: 2467-2478.
- Ramos M, Esteva M, Cabeza E, Llobera J, Ruiz A. Diagnostic and therapeutic delay and stage of colorectal cancer: A review. *Eur J Cancer* (acceptat amb condicions, pendent acceptació definitiva).
- Ramos M, Arnanz M, Taltavull M, March S, Cabeza E, Esteva M. Factors triggering medical consultation for symptoms of colorectal cancer and perceptions surrounding diagnosis (Enviat a *Eur J Cancer Care*).

5.2. Comunicacions a congressos

- Ramos M, Esteva M, Cabeza E, Llobera J, Ruiz A. Revisión sistemática sobre la influencia de la demora diagnóstica o terapéutica en la supervivencia del cáncer colorectal. Comunicación presentada en: XII Congreso SESPAS. Barcelona, 20-22 de junio de 2007.

6. Recapitulació

La revisió sistemàtica realitzada ha presentat una sèrie de limitacions, la descripció de les quals pot ésser d'utilitat per a futurs estudis sobre demora diagnòstica i càncer. En primer lloc, el fet de que el terme "demora" no sigui un descriptor, és a dir, que no estigui inclòs a l'índex o tesaurus de les principals bases de dades bibliogràfiques (Medline i Embase), ni tampoc estigui present en el títol ni en el resum d'alguns dels articles, ja que no era l'objectiu principal d'estudi. Això ha dificultat la identificació d'alguns estudis.

També s'ha observat una gran variabilitat en relació a alguns aspectes clau, com són les unitats de mesura per a la demora, la classificació de l'estadi i la mesura de la supervivència. Respecte a les unitats de mesura per a la demora, alguns autors utilitzen diferents punts de tall que oscil·len entre 1 i 6 mesos, seleccionats de manera arbitrària, i altres estudis, les mitjanes, a pesar de que sembla que la mediana seria una mesura més apropiada per estudiar la demora (Ristvedt i cols., 2005). Pel que fa a la classificació de l'estadi, s'ha observat que els estudis utilitzen majoritàriament diverses variacions de la classificació de Dukes, quan probablement el més adequat seria utilitzar el TNM. Finalment, la supervivència es mesura des de la data del diagnòstic o des de la cirurgia en lloc de fer-ho des del començament dels símptomes, el que evitaria el biaix del lead-time, segons el qual la millora aparent de la supervivència podria deure's únicament a un diagnòstic més precoç (Richards i cols., 1999; Coates, 1999). Per últim, seria convenient incloure en els articles la major informació possible, especialment els nombres absoluts, per tal de facilitar la inclusió en posteriors síntesis.

La investigació qualitativa també ha presentat limitacions, relacionades amb la selecció de la mostra, ja que la major part de les persones entrevistades procedien de l'àmbit rural i tenien un grau d'estudis baix. Aquestes persones són, en tot cas, representatives dels usuaris del sistema sanitari públic de les Illes Balears. Prova d'això és que l'Enquesta de Salut de les Illes Balears va mostrar que el 33% de la població era usuària del sistema sanitari privat, percentatge que s'incrementava al 50% en les persones de classe social alta (Thomàs i Pujol, 2001). Per altra banda, pel fet de que hagués passat fins a un any des del diagnòstic, s'ha pogut produir un biaix de memòria. En aquest sentit, s'ha observat que les persones entrevistades recordaven vivament la data de la intervenció quirúrgica, però menys l'inici de la malaltia.

Els resultats obtinguts apunten a que quan s'estudia demora i supervivència en el CCR sense tenir en compte altres variables, una major demora sembla implicar una major supervivència. No obstant això, si es consideren de manera separada el colon i el recte, aquest efecte s'observa especialment en el colon (Mc Dermott i cols., 1981; Hillon i cols., 1985; Rifà, 1990; Porta i cols., 1991), mentre que en el recte és excepcional i només per determinats estadis (McDermott i cols., 1981), ja que la majoria d'estudis no troben associació entre demora i supervivència (Porta i cols., 1991; Devlin i cols., 1973; Hillon i cols., 1985; Bako i cols., 1988). En canvi, si es té en compte l'efecte d'altres variables amb possible capacitat pronòstica, no es troba associació entre demora i supervivència en el CCR.

Per una altra banda, quan s'estudia l'efecte de la demora a l'estadi en el CCR no es troba associació, però si es consideren colon i recte per separat s'observa una tendència en sentit oposat, de manera que una major demora suposaria el diagnòstic del càncer de colon en un estadi més precoç, mentre que en el cas del recte, seria una menor demora el que suposaria un estadi més precoç. Son especialment nombrosos els estudis que suporten aquesta darrera hipòtesi (Arbman i cols., 1996; Wheeler i cols., 1999; Olsson i cols., 2004; Ristvedt i cols., 2005; Korsgaard i cols., 2006).

Sembla doncs necessari revisar el paper que poden jugar: 1) la localització tumoral, 2) l'estadi, 3) el grau de diferenciació i 4) la presentació clínica en la relació entre demora i supervivència, així com els factors 1), 3) i 4) en la relació entre demora i estadi.

1) Com ja s'ha descrit a la introducció, hi ha evidències de tipus epidemiològic, etiològic i genètic que suggereixen que el CCR no és una sola entitat (Wynder i Shigematsu, 1967), que juntament amb els resultats obtinguts en aquest estudi posen de manifest la conveniència d'estudiar de manera separada no tan sols el colon i el recte, sinó també les sublocalitzacions (Ponz de Leon i cols., 1999). En aquest sentit, s'ha de subratllar un aspecte important. La CIE-O, Classificació Internacional de Malalties per Oncologia, utilitzada en els registres poblacionals de càncer, classificava en la 1^a edició els càncers de unió rectosigmoidea dins els càncers de recte, mentre que en la 3^a edició ha passat a classificar-los de manera independent, com també els càncers d'anús i canal anal. Ja fa temps que alguns experts recomanen classificar els càncers de la

unió rectosigmoidea com a càncer de colon distal, juntament amb els càncers de colon descendent i de sigma (Wynder i Shigematsu, 1967). Aquest aspecte s'ha de tenir en compte per futurs estudis de demora.

2) Pel que fa a l'estadi, alguns experts han postulat que l'estadi en el moment del diagnòstic o de la cirurgia podria ésser un factor intermedi en la cadena causal entre la demora i la supervivència del CCR (Porta i cols., 2003). En el càncer de mama, l'efecte de la demora sobre la supervivència es creu que està mediat per l'estadi (Richards i cols., 1999). Però també podria succeir que l'estadi fos un factor de confusió, ja que s'associa clarament a la supervivència i podria estar associat a la demora. També s'ha suggerit que en el càncer de recte podria haver una interacció entre la demora i l'estadi (Maguire i cols., 1994).

Per aclarir la relació entre demora i estadi, es va fer la segona revisió, on es va arribar a les següents conclusions: a) la majoria d'estudis no trobaven associació, b) s'observava una tendència oposada en els tumors de colon i de recte i c) el tipus de classificació utilitzada per mesurar l'estadi podria tenir alguna influència en els resultats. En relació a aquest aspecte, un estudi va posar de manifest com l'associació entre demora i estadi desapareixia al canviar el punt de tall utilitzat per classificar l'estadi com precoç o avançat (Pahlman i cols., 1985). En el mateix sentit, alguns autors han atribuït el fet de que la relació entre demora i estadi sigui més clara en el càncer de mama a la utilització d'una classificació més precisa (Bosch i cols., 1983). Per això, seria interessant explorar l'efecte de la utilització de la classificació TNM .

3) El grau de diferenciació tumoral és, segons alguns estudis, un factor pronòstic en el CCR (Stahle i cols., 1988; Fernández, 1995; Wiggers i cols., 1988; Deans i cols., 1994; Chapuis i cols., 1985). Altres no troben associació entre ambdues variables (Ponz de Leon i cols., 1992; Huguier i cols., 1989; Elorza i cols., 1989), o bé hi ha associació en el anàlisi univariant, però desapareix en el multivariant quan s'inclou l'estadi (Goh i cols., 1987). Això podria indicar la relació estreta que hi ha entre el grau de diferenciació i l'estadi, ja senyalada per Dukes (Dukes, 1932). Per una altra banda, l'associació entre grau de diferenciació i demora és suggerida per alguns estudis (Kiran i cols., 2002; McDermott i cols., 1981; Mate i cols., 1986; Devlin i cols., 1973; Park i cols., 1999), però no per altres (Roncoroni i cols., 1999; Fegiz i cols., 1989; Barillari i cols., 1989; Holliday i cols., 1979). És interessant observar que quan el colon i el recte s'examinen de manera separada, l'associació entre demora i grau de diferenciació és contrària, ja que en el colon una menor demora s'associa a tumors més indiferenciats (McDermott i cols., 1981; Mate i cols., 1986), mentre que en el recte s'associa a tumors millor diferenciats (Devlin i cols., 1973; Park i cols., 1999). En conclusió, no es pot descartar que el grau de diferenciació sigui un factor de confusió en la relació entre demora i supervivència en el CCR, o que hi hagi algun tipus d'interacció entre ell i l'estadi. Això indica la conveniència de tenir en compte aquesta variable en els estudis de demora, que en opinió d'alguns autors podria ésser una variable proxy de l'agressivitat (Jass i cols., 1986).

4) Respecte a la presentació clínica, la majoria d'estudis troben una associació entre la presència d'obstrucció intestinals i la supervivència del CCR, en el

sentit d'empitjorar-la (Stahle i cols., 1988; Fernández, 1992; Deans i cols., 1994; Crucitti i cols., 1991; Chapuis i cols., 1985). No obstant això, alguns estudis no troben associació entre ambdues variables (Wiggers i cols., 1988; Elorza i cols., 1989). Per altra banda, les obstruccions també s'associen a la demora (Irvin i cols., 1977; Mulcahy i cols., 1997; Nilsson i cols., 1982). De fet, alguns autors suggereixen que hi ha una relació estreta entre la localització, l'estadi i les obstruccions (Mulcahy i cols., 1997). En tot cas, la informació disponible indica que el percentatge d'obstruccions intestinals podria ésser un factor de confusió en la relació entre demora i supervivència, per la qual cosa aquesta variable s'hauria d'incloure en els estudis, en lloc d'excloure els casos amb obstrucció com s'ha vist que succeïa en alguns estudis.

Per últim, sobre l'absència de símptomes específics abdominals, alguns estudis suggereixen que és un factor de millor pronòstic (Fegiz i cols., 1989) o d'estadi més precoç (Goodman i cols., 1993; Barillari i cols. 1989), com passa amb els casos asimptomàtics, que també tenen millor pronòstic (Barillari i cols., 1989; Khubchandani, 1985). En canvi, no hem trobat estudis sobre si l'absència de símptomes específics abdominals està o no associada a la demora.

En definitiva, veiem que és necessari seguir estudiant l'associació entre demora i supervivència i entre demora i estadi en el CCR considerant els aspectes esmentats. Això ens ha dut a dissenyar un projecte coordinat (Esteva i cols., 2007), que s'adjunta en el annex. El projecte DECCIRE, en aquests moments, s'està desenvolupant amb finançament del Ministeri de Sanitat i Consum.

La reducció de la demora diagnòstica i terapèutica en el CCR també podria tenir altres beneficis, que també s'han de tenir en compte. Així, per exemple, l'avaluació del programa anglès de diagnòstic ràpid de CCR "Two weeks" va mostrar una reducció en el percentatge d'obstruccions intestinals, (Thorne i cols., 2006), el que ja havia estat suggerit per altres autors (Arbman i cols., 1996; Kiran i cols., 2002; Majumdar i cols., 1999; Stapley i cols., 2006). La reducció de les obstruccions intestinals podria, de manera indirecta, tenir una repercussió sobre la supervivència, ja que empitjora el pronòstic del CCR.

Un altre aspecte que es podria millorar amb la reducció de la demora és la qualitat de vida dels pacients (Majumdar i cols., 1999; Graffner i Olsson, 1986). Alguns estudis han posat de manifest que pels pacients, el temps d'espera des de que són diagnosticats d'un càncer fins que s'inicia el tractament és molt important (Hackett i cols., 1973; de Nooijer i cols., 2001). En el nostre cas, les persones entrevistades han percebut com a llarg el temps per a la realització d'una colonoscòpia, que ha arribat a ser de dos o tres mesos, degut a la incertesa que els hi genera. En alguns casos, això ha produït que el pacient es desviï a la sanitat privada o que intenti trobar una porta d'entrada al sistema a través dels serveis d'urgències, com ja s'havia descrit a un altre estudi també realitzat a Balears (Suess i cols., 2006). I en canvi, la promptitud que perceben en el sistema sanitari des del moment en què són diagnosticats és valorada molt positivament. Per tant, la reducció de la demora relacionada amb el sistema sanitari hauria d'ésser una prioritat pel sistema sanitari públic, i de fet és un dels objectius de la Estratègia en Càncer del Sistema Nacional de Salut

(Ministerio de Sanidad, 2006), que de moment es centra en el càncer de mama i només considera la realització d'estudis pilot pel CCR i de pulmó.

Per una altra banda, l'estudi qualitatiu realitzat ens dona pistes de com es podria reduir la demora relacionada amb el pacient. S'ha observat que aquelles persones que tenien coneixements sobre el càncer i sobre els símptomes d'inici sembla que consultaren abans al metge. I al mateix temps que la sospita de tenir un càncer actuava tant com un factor desencadenant de la consulta com un factor inhibidor, aspecte sobre el que seria interessant aprofundir. En el nostre país, a diferència d'altres països europeus (Sheikh i Ogden, 1998), els coneixements de la població general sobre els diferents tipus de càncer (Cabeza i cols., 1999), i en concret sobre el CCR (Europacolon, 2007), són baixos, especialment entre les persones de baix nivell d'estudis. Els programes d'educació per a la salut sobre el càncer haurien d'ésser també una prioritat pel sistema sanitari públic. De fet, a Balears, el seu desenvolupament és un dels objectius estratègics del Pla de Salut de les Illes Balears 2003-2007 (Cabeza i Pujol, 2003).

Davant la presència de símptomes de CCR, hem vist que els homes i les dones es comporten de manera diferent. Mentre que els homes adopten una conducta passiva, especialment si els símptomes no afecten la capacitat de fer feina, i esperen a que les seves dones els hi identifiquin el problema i els empenyin a anar al metge, les dones estan més pendents de l'aparició de símptomes i, quan aquests apareixen, els vigilen fins que consideren que és necessari anar al metge. Aquestes diferències estan clarament relacionades amb el gènere

(Nicholas, 2000; Smith i cols., 2005; Madjar i cols., 2007), i s'han observat en altres estudis amb pacients amb diferents tipus de càncer (Smith i cols., 2001; de Nooijer i cols., 2003; van Osch i cols., 2007). Seria interessant que els professionals d'atenció primària i els tècnics d'educació per a la salut les coneguessin, i que per una banda es potenciés el paper d'agent de salut familiar de les dones, i simultàniament es fomentés l'autocuidado entre els homes.

Es dedueix de les entrevistes que tenir coneixements sobre el càncer podria ajudar als pacients no només a consultar abans al metge, sinó també a adaptar-se millor al procés de la malaltia. En la mateixa línia, un altre estudi va mostrar que tenir informació rellevant des del punt de vista del pacient (la que permet respondre a les preguntes: què està passant, quina és la situació, quins tractaments hi ha disponibles, quins efectes secundaris tindran) és un dels elements clau per a l'afrontament del càncer (Jakobsson i cols., 2005). La informació de què disposen els pacients és la que tenien abans de patir la malaltia i la que reben dels professionals durant el procés diagnòstic i terapèutic. La primera sabem que és baixa, i que ha de millorar-se. La segona, sabem que ha d'ésser individualitzada, ja que no totes les persones amb càncer volen saber el mateix sobre la seva malaltia (Bain i cols., 2002; Anvik i cols., 2006).

Per últim, s'ha d'emfatitzar que, tot i que la reducció de la demora diagnòstica i terapèutica té beneficis, la màxima prioritat en el CCR hauria d'ésser la implantació progressiva d'un programa de cribatge poblacional, ja que hi ha

evidències suficients per afirmar que aquests programes redueixen tant la mortalitat com la incidència d'aquesta malaltia quan s'acompleixen uns determinats percentatges de participació (Winawer i cols., 2005). Aquesta mesura és al manco tant cost-efectiva com el cribatge poblacional del càncer de mama o el tractament farmacològic de la hipertensió arterial (Ballinger i Anggiansah, 2007).

7. Conclusions

1. L'evidència disponible apunta a que la demora diagnòstica o terapèutica no s'associa a la supervivència ni a l'estadi en el moment del diagnòstic en el CCR, però és necessari estudiar més aquest tema, tenint en compte les recomanacions següents:
 - S'hauria d'estudiar colon i recte per separat, fins i tot millor colon proximal, colon distal, recte i canal anal per separat.
 - S'haurien d'utilitzar mostres no restringides, és a dir, aquelles que incloguin pacients en tots els estadis i sense excloure els que moren després de la cirurgia o els que han debutat amb obstruccions intestinals.
 - S'hauria de tenir en compte l'efecte de l'estadi, el grau de diferenciació i les obstruccions intestinals.
 - La supervivència s'hauria d'estudiar des de l'inici dels símptomes, no des del diagnòstic o des de la cirurgia.
 - S'hauria d'explorar si el tipus de classificació utilitzada per l'estadi o els punts de tall emprats per diferenciar l'estadi precoç del avançat tenen algun efecte sobre els resultats.
 - En les publicacions s'hauria de fer un esforç per incloure la major informació possible, especialment els números absoluts.

2. Els factors que fan que una persona consulti al metge davant la presència de símptomes de CCR estan relacionats amb el gènere. El coneixement d'aquests factors i de les diferències de gènere observades per part dels

professionals sanitaris podria ajudar a reduir la demora deguda al pacient en el CCR.

3. Els coneixements que les persones tenen sobre el CCR i sobre els símptomes d'inici pot ajudar també a que les persones consultin abans al metge, i també podria ajudar en el procés d'adaptació a la malaltia. Per tant, és important desenvolupar programes d'educació per a la salut destinats a millorar aquests coneixements, posant especial atenció en les persones de més baix nivell educatiu.
4. El temps d'espera per a la realització d'una colonoscòpia davant la presència de símptomes de CCR es viscut per les persones amb aquest càncer com a llarg. Les autoritats sanitàries haurien de prendre nota d'aquest fet i posar en marxa programes pilot de detecció ràpida del CCR, tal com recomana la Estratègia en Càncer del Sistema Nacional de Salut del Ministeri de Sanitat i Consum.

8. Bibliografia

- Acher PL, Al-Mishlab T, Rahman M, Bates T. Iron-deficiency anaemia and delay in the diagnosis of colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2003; 5: 145-48.
- Akhter M, Kuriyama S, Nakaya N, Shimazu T, Ohmori K, Nishino Y, et al. Alcohol consumption is associated with an increased risk of distal colon and rectal cancer in Japanese men: The Miyagi Cohort Study. *Eur J Cancer.* 2007; 43: 383-90.
- Alonso A, Moreno S, Valiente A, Artigas M, Pérez-Juana A, Ramos-Arroy MA. Mecanismos genéticos en la predisposición hereditaria al cáncer colorrectal. *An Sist Sanit Navar.* 2006; 29 (1): 59-76.
- Altman DG. Systematic reviews of evaluation of prognostic variables. *BMJ.* 2001; 323: 224-28.
- Andersen BL, Cacioppo JT. Delay in seeking a cancer diagnosis: Delay stages and psychophysiological comparison processes. *Br J Social Psychol.* 1995; 34: 33-52.
- Antonovsky A, Hartman H. Delay in the detection of cancer: a review of the literature. *Health Educ Monographs.* 2007; 2 (2): 98-128.
- Anvik T, Holtedahl KA, Mikalsen H. When patients have cancer, they stop seeing me – the role of the general practitioner in early follow-up of patients with cancer – a qualitative study. *BMC Fam Pract.* 2006; 7: 19.
- Arbman G, Nilson E, Storgren-Fordell V, Sjobahl R. A short diagnostic delay is more important for rectal cancer than for colonic cancer. *Eur J Surg.* 1996; 162 (11): 899-904.
- Arnold CN, Goel A, Blum HE, Boland CR. Molecular pathogenesis of colorectal cancer. *Cancer.* 2005; 104: 2035-47.

- Astler VB, Coller FA. The prognostic significance of direct extension of carcinoma of the colon and rectum. *Ann Surg.* 1954; 139 (6): 846-52.
- Bako G, Hill GB, Ferenczi L, Hanson J. Factors influencing the survival of patients with cancer of the colon or rectum. *Chron Dis Can.* 1988; 9 (6): 101-04.
- Bain N, Campbell NC, Ritchie D, Cassidy J. Striking the right balance in colorectal cancer care –a qualitative study of rural and urban patients. *Fam Pract.* 2007; 19: 369-74.
- Ballinger AB, Anggiansah C. Colorectal cancer. *BMJ.* 2007; 335: 715-18.
- Barillari P, De Angelis R, Valabrega S, Indinnimeo M, Gozzo R, Ramacciato G, et al. Relationship of symptom duration and survival in patients with colorectal carcinoma. *Eur J of Surg Oncol.* 1989; 15: 441-45.
- Bassett ML, Bennett SA, Tech B, Goulston KJ. Colorectal cancer. A study of 230 patients. *Med J Aust.* 1979; 1(13): 589-92.
- Benzies KM, Allen MN. Symbolic interactionism as a theoretical perspective for multiple method research. *J Adv Nurs.* 2001; 33 (4): 541-47.
- Berg JW, Howell MA. The geographic pathology of bowel cancer. *Cancer.* 1974; 34: 807-14.
- Berrino F, Capocaccia R, Esteve J, Gatta G, Hakulinen T, Micheli A, et al. Survival of cancer patients in Europe: the EUROCare-2 study. IARC Scientific Publication n° 151. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 1999.
- Berrino F, De Angelis R, Sant M, Rosso S, Lasota MB, Coebergh JWW, et al. Survival for eight major cancers and all cancers combined for European

adults diagnosed in 1995-1999: results of the EURO CARE-4 study. *Lancet Oncol.* 2007; 8 (9): 773-83.

- Bingham S, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T, et al. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet.* 2003; 361: 1496-501.
- Blanco I, Cabrera E, Llorca G. Cáncer colorrectal hereditario. *Psicooncología.* 2005; 2 (2-3): 213-28.
- Bosch FX, Español J, Campillo M, Rifa R, Cornella J, Viladiu P. Análisis general del Registro de Tumores del Hospital de Sta. Caterina de Girona. Descripción de la serie y estudio del retardo diagnóstico y terapéutico. *Rev Esp Oncol.* 1983; 30: 209-23.
- Boyle P, Langman JS. ABC of colorectal cancer. *BMJ* 321, 805-808. 2000.
- Boyle P, Vainio H, Smith R, Benamouzig R, Lee WC, Segnan N, et al. Workgroup I: criteria for screening. UICC international workshop on facilitating screening for colorectal cancer, Oslo, Norway (29 and 30 June 2002). *Ann Oncol.* 2005; 16: 25-30.
- Cabeza E, Pujol A. Pla de salut de les Illes Balears 2003/2007. Palma: Govern de les Illes Balears. Conselleria de Salut i Consum. Direcció General de Salut Pública i Participació; 2003.
- Cabeza E, Catalán G, Avellà A, Llobera J, Pons O. Conocimientos, creencias y actitudes de la población femenina de Mallorca respecto al cáncer. *Rev Esp Salud Pública.* 1999; 73: 489-99.
- Chalmers I, Altman DG. *Systematic Reviews.* London: BMC publishing Group; 1995.

- Chao A, Connell CJ, Jacobs EJ, McCullough ML, Patel AV, Calle EE, et al. Amount, type, and timing of recreational physical activity in relation to colon and rectal cancer in older adults: the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2004; 3 (12): 2187-95.
- Chao A, Thun MJ, Connell CJ, McCullough ML, Jacobs EJ, Flanders D, et al. Meat consumption and risk of colorectal cancer. *JAMA.* 2005; 293 (2): 172-82.
- Chapuis PH, Dent OF, Fisher R, Newland RC, Pheils MT, Smyth E, et al. A multivariate analysis of clinical and pathological variables in prognosis after resection of large bowel cancer. *Br J Surg.* 1985; 72 (9): 698-702.
- Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, van den Brandt PA, Colditz GA, Folsom AR, et al. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Int Med.* 2004; 140: 603-13.
- Ciccolallo L, Capocaccia R, Coleman MP, Berrino F, Coebergh JWW, Damhuis RAM, et al. Survival differences between european and US patients with colorectal cancer: role of stage at diagnosis and surgery. *Gut.* 2005; 54: 268-73.
- Coates AS. Breast cancer: delays, dilemmas and delusions. *Lancet.* 1999; 353: 1112-13.
- Cohen AM, Minsky BD, Schilsky RL. Cáncer de colon. A: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA, editors. *Cáncer. Principios y práctica de Oncología.* 5ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana SA y Arán Ediciones SA; 2000. p. 1144-97.

- Copeland E, Miller L, Jones RS. Prognostic factors in carcinoma of the colon and rectum. *Am J Surg.* 1968; 116: 875-81.
- Curado MP, Edwards B, Shin HR, Storm H, Ferlay J, Heanue M, Boyle P, eds (2007). *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IX.* IARC Scientific Publications No. 160, Lyon, IARC.
- Crucitti F, Sofo L, Doglietto GB, Bellantone R, Bossola M, Crucitti A. Prognostic factors in colorectal cancer: current status and new trends. *J Surg Oncol.* 1991; Suppl. 2: 76-82.
- Daling JR, Madeleine MM, Johnson LG, Schwartz SM, Shera KA, Wurscher MA, et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer.* 2004; 101: 270-80.
- De Nooijer J, Lechner L, De Vries H. Help-seeking behaviour for cancer symptoms: perceptions of patients and general practitioners. *Psychooncology.* 2001; 10: 469-78.
- De Nooijer J, Lechner L, De Vries H. Social psychological correlates of paying attention to cancer symptoms and seeking medical help. *Soc Sci Med.* 2003; 56: 915-20.
- Deans GT, Patterson CC, Parks G, Spence R, Heatley M, Moorehead RJ, et al. Colorectal carcinoma: importance of clinical and pathological factors in survival. *Ann R Coll Surg Engl.* 1994; 76: 59-64.
- Delgado M, Sillero M, Gálvez R. Metaanálisis en Epidemiología (primera parte): características generales. *Gac Sanit.* 1991; 27 (5): 265-72.
- Delgado M, Sillero M. Inclusión de la calidad de una investigación en el metaanálisis. *Gac Sanit.* 1995; 49 (9): 265-72.

- Delgado M, Sillero-Arenas M. Sesgos en el metaanálisis. *Med Clin (Barc)*. 1999; 112 (Suppl. 1): 43-50.
- Devlin HB, Plant JA, Morris D. The significance of the symptoms of carcinoma of the rectum. *Surg Gynecol Obstet*. 1973; 137: 399-402.
- Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health*. 1998; 52: 377-84.
- Du Toit J, Hamilton W, Barraclough K. Risk in primary care of colorectal cancer from new onset rectal bleeding: 10 years prospective study. *BMJ*. 2006; 333: 69-71.
- Dukes CE. The classification of cancer of the rectum. *J Pathol Bacteriol*. 1932; 35: 323-32.
- Dukes CE, Bussey HJ. The spread of rectal cancer and its effect on prognosis. *Br J Cancer*. 1958; 12 (3): 309-20.
- Elorza JL, Palomar M, Tubia J. Factores pronósticos en el cáncer colorrectal. *Rev Esp Enferm Dig*. 1989; 76: 654-59.
- Esteva M, Ruiz A. Cáncer de colon y recto. A: Ramos M, Esteva M, Cabeza E (editores). *Demora diagnóstica o terapéutica en cáncer*. Palma: Red de Investigación en Actividades Preventivas y Promoción de la Salud (rediAPP) i Institut Universitari de Ciències de la Salut (IUNICS); 2007. p. 33-51.
- Esteva M, Ramos M, Cabeza E, Llobera J, Ruiz A, Pita S, Segura JM, Cortés JM, González-Luján L i DECCIRE grup. Factors influencing delay

in the diagnosis of colorectal cancer: a study protocol. BMC Cancer. 2007; 7: 86.

- Europacolon España. Encuesta sobre el grado de conocimiento del cáncer colorectal entre la población española. Disponible a: <http://www.europacolonespana.org/informe-encuesta.pdf.2007> [consultat el 30/10/07].
- Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. Cell. 1990; 61: 759-67.
- Fegiz G, Barillari P, Ramacciato G, De Angelis R, Gozzo R, Indinnimeo M, et al. Right colon cancer: Long-term results after curative surgery and prognostic significance of duration of symptoms. J Surg Oncol. 1989; 41: 250-55.
- Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. Ann Oncol. 2007; 18: 581-92.
- Fernández E. Durada dels símptomes i supervivència en el càncer simptomàtic del tub digestiu (tesi doctoral). Universitat Autònoma de Barcelona; 1995.
- Galdas PM, Cheater F, Marshall P. Men and health help-seeking behaviour: literature review. J Adv Nurs. 2007; 49 (6): 616-23.
- Garcia D, Pellicer E, Cifuentes J, Morales G, Estevan E, Ortiz M, et al. Colorectal cancer: are diagnostic delay degree of spread and survival related? clinical analysis of 307 cases followed up for more than 4 years. Rev Esp Enferm Dig. 1989; 76 (3): 239-42.

- Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Coleman MP, Hakulinen T, Moller H, et al. Differences in colorectal cancer survival between European and US populations: the importance of sub-site and morphology. *Eur J Cancer*. 2003; 39: 2214-22.
- Goh HS, Goh CR, Rauff A, Foong WC. Clinico-pathological prognostic factors of large bowel cancer in Singapore: A multivariate analysis. *Ann Acad Med Singapore*. 1987; 16 (3): 437-40.
- Goodman D, Irvin TT. Delay in the diagnosis and prognosis of carcinoma of the right colon. *Br J Surg*. 1993; 80: 1327-29.
- Graffner H, Olsson SA. Patient's and doctor's delay in carcinoma of the colon and rectum. *J Surg Oncol*. 1986; 31: 188-90.
- Hackett TP, Cassem NH, Raker JW. Patient delay in cancer. *New Engl J Med*. 1973; 289: 14-20.
- Hardy RG, Meltzer SJ, Jankowski JA. ABC of colorectal cancer: Molecular basis for risk factors. *BMJ*. 2000; 321: 886-89.
- Hervada X, Santiago MI, Vázquez E, Castillo C, Loyola E, Silva LC. Epidat 3.0. Programa para análisis epidemiológico de datos tabulados. *Rev Esp Salud Pública*. 2004 ; 78 (2): 277-80.
- Hillon P, Faivre J, Milan C, Bedenne L, Piard F, Klepping C. Les cancers du rectum et du côlon dans le département de la Côte-d'Or: traitement, pronostic. *Gastroenterol Clin Biol*. 1985; 9: 704-11.
- Holliday HW, Hardcastle JD. Delay in diagnosis and treatment of symptomatic colorectal cancer. *Lancet*. 1979; 8126: 309-11.
- Huguier M, Rey C, Chastang C, Houry S, Lacaine F. Le pronostic des cancers colorectaux opérés. *Gastroenterol Clin Biol*. 1989; 13: 463-68.

- INEbase. Estadística de defunciones según la causa de muerte. Disponible a: <http://www.ine.es/inebmenu/indice.htm.2007> [consultat el 31/10/07].
- Irvin TT, Greaney M. Duration of symptoms and prognosis of carcinoma of the colon and rectum. *Surg Gynecol Obstet.* 1977; 144: 883-86.
- Jakobsson S, Horvath G, Ahlberg K. A grounded theory exploration of the first visit to a cancer clinic - strategies for achieving acceptance. *Eur J Oncol Nurs.* 2005; 9: 248-57.
- Jass JR, Atkin WS, Cuzick J, Bussey HJ, Morson BC, Northover JM, et al. The grading of rectal cancer: historical perspectives and a multivariate analysis of 447 cases. *Histopathology.* 1986; 10 (5): 437-59.
- Jeon YH. The application of grounded theory and symbolic interactionism. *Scand J Caring Sci.* 2004;18: 249-56.
- Johnson LG, Madeleine MM, Newcomer LM, Schwartz SM, Daling JR. Anal cancer incidence and survival: the surveillance, epidemiology, and end results experience, 1973-2000. *Cancer.* 2004; 101: 281-88.
- Kelloff GJ, Schilsky RL, Alberts DS, Day RW, Guyton KZ, Pearce HL, et al. Colorectal adenomas: A prototype for the use of surrogate end points in the development of cancer prevention drugs. *Clin Cancer Res.* 2004; 10: 3908-18.
- Kern KA. Medicolegal analysis of the delayed diagnosis of cancer in 338 cases in the United States. *Arch Surg.* 1994; 129 (4): 397-403.
- Khubchandani M. Relationship of symptom duration and survival in patients with carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum.* 1985; 28: 585-87.

- King RA, Leach JE. Factors contributing to delay by patients in seeking medical care. *Cancer*. 1950; 3 (4): 571-79.
- Korsgaard M, Pedersen L, Sorensen HT, Laurberg S. Reported symptoms, diagnostic delay and stage of colorectal cancer: a population-based study in Denmark. *Colorectal Dis*. 2006; 8: 688-95.
- Kutner B, Makover HB, Oppenheim A. Delay in the diagnosis and treatment of cancer: a critical analysis of the literature. *J Chron Dis*. 1958; 7 (2): 95-120.
- Lee KJ, Inoue M, Otani T, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S, et al. Physical activity and risk of colorectal cancer in Japanese men and women: the Japan Public Health Center-based prospective Study. *Cancer Causes Control*. 2007; 18: 199-209.
- Leslie A, Stewart A, Baty DU, Mechan D, McGreavey L, Smith G, et al. Chromosomal changes in colorectal adenomas: relationship to gene mutations and potential for clinical utility. *Genes Chromosomes Cancer*. 2006; 45: 126-35.
- Levine J, Ahnen DJ. Adenomatous polyps of the colon. *New Engl J Med*. 2006; 355: 2551-57.
- López-Abente G, Pollan M, Aragonés N, Pérez B, Hernández V, Lope V, et al. La situación del cáncer en España. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2005.
- López-Abente G, Ramis R, Pollán M, Aragonés N, Pérez-Gómez B, Gómez-Barroso D, Carrasco JM, Lope-Carvajal V, García-Pérez J, Boldo E, García-Mendizábal MJ. Atlas municipal de mortalidad por cáncer en España 1989-1998. Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2007.

- MacArthur C, Smith A. Factors associated with speed of diagnosis, referral, and treatment in colorectal cancer. *J Epidemiol Community Health*. 1984; 38: 122-26.
- MacLeod JH, Chipman ML, Gordon PC, Graham CH. Survivorship following treatment for cancer of the colon and rectum. *Cancer*. 1970; 26: 1225-31.
- Madjar I, Denham J, Rashid P. Do women have a role in early detection of prostate cancer? *Aust Fam Phys*. 2007; 36 (5): 375-77.
- Maguire A, Porta M, Malats N, Gallen M, Pinol JL, Fernandez E. Cancer survival and the duration of symptoms. An analysis of possible forms of the risk function. ISDS II Project investigators. *Eur J Cancer*. 1994; 30A (6): 785-92.
- Mainous AG, Kern D, Hainer B, Kneuper-Hall R, Stephens J, Geesey ME. The relationship between continuity of care and trust with stage of cancer at diagnosis. *Fam Pract*. 2004; 36 (1): 35-39.
- Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *Am J Gastroenterol*. 1999; 94 (10): 3039-45.
- Malats N, Belloc J, Gallen M, Porta M. Disagreement between hospital medical records and a structured patient interview on the type and date of the first symptom in cancers of the digestive tract. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 1995; 43 (6): 533-40.
- Mate J, Carbo J, Rodriguez S, Pajares JM. Influence of diagnostic delay, age and tumor differentiation in adenocarcinoma of the colon on prognosis. *Rev Esp Enferm Dig*. 1986; 69 (5): 417-19.

- McDermott F, Hughes E, Pihl E, Milne B, Price A. Symptom duration and survival prospects in carcinoma of the rectum. *Surg Gynecol Obstet.* 1981; 153 (3): 321-26.
- McDermott F, Hughes E, Pihl E, Milne B, Price A. Prognosis in relation to symptom duration in colon cancer. *Br J Surg.* 1981; 68: 846-49.
- Mizoue T, Tanaka K, Tsuji I, Wakai K, Nagata C, Otani T, et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiologic evidence among the japanese population. *Jpn J Clin Oncol.* 2006; 36 (9): 582-97.
- Moskal A, Norat T, Ferrari P, Riboli E. Alcohol intake and colorectal cancer risk: A dose-response meta-analysis of published cohort studies. *Int J Cancer.* 2006; 120: 664-71.
- Mulcahy HE, O'Donoghue DP. Duration of colorectal cancer symptoms and survival: the effect of confounding clinical and pathological variables. *Eur J Cancer.* 1997; 33 (9): 1461-67.
- Nelson RL, Persky V, Turyk M. Determination of factors responsible for the declining incidence of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1999; 42: 741-52.
- Nicholas DR. Men, masculinity, and cancer: risk-factor behaviors, early detection, and psychosocial adaptation. *J Am Coll Health.* 2007; 49: 27-32.
- Nilsson E, Bolin S, Sjödaahl R. Carcinoma of the colon and rectum. *Acta Chir Scand.* 1982; 148: 617-22.

- Norat T, Bingham S, Ferrari P, Slimani N, Jenab M, Mazuir M, et al. Meat, fish, and colorectal cancer risk: The european prospective investigation into cancer and nutrition. *J Natl Cancer Inst.* 2005; 97 (12): 906-16.
- Olsson L, Bergkvist L, Ekblom A. Symptom duration versus survival in non-emergency colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol.* 2004; 39 (3): 252-58.
- Oxman AD. Systematic reviews: checklists for review articles. *BMJ.* 1994; 309: 648-51.
- Pahlman L, Glimelius B, Enblad P. Clinical characteristics and their relation to surgical curability in adenocarcinoma of the rectum and rectosigmoid. *Acta Chir Scand.* 1985; 151: 685-93.
- Park YJ, Park KJ, Park JG, Lee KU, Choe KJ, Kim JP. Prognostic factors in 2230 korean colorectal cancer patients: Analysis of consecutively operated cases. *World J Surg.* 1999; 23: 721-26.
- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. Cancer incidence in five continents. IARC Scientific Publications N^o 155. Lyon; France: International Agency for Research on Cancer; 2002.
- Pazos M. Incidencia y supervivencia del cáncer de colon y recto en la provincia de Tarragona (1980-1998) (tesis doctoral). Universitat Rovira i Virgili; 2004.
- Pescatori M, Maria G, Beltrani B, Mattana C. Site, emergency, and duration of symptoms in the prognosis of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum.* 1982; 25: 33-40.

- Peters U, Sinha R, Chatterjee N, Subar AF, Ziegler RG, Kulldorff M, et al. Dietary fibre and colorectal adenoma in a colorectal cancer early detection programme. *Lancet*. 2003; 361: 1491-95.
- Piccirillo JF, Feinstein AR. Clinical symptoms and comorbidity: significance for the prognostic classification of cancer. *Cancer*. 1996; 77 (5): 834-42.
- Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Friedenreich C, Norat T, Tjonneland A, et al. Body size and risk of colon and rectal cancer in the european prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst*. 2006. 98 (13): 920-31.
- Ponz de Leon M, Sacchetti C, Sassatelli R, Zanghieri G, Roncucci L, Scalmati A. Evidence for the existence of different types of large bowel tumor: suggestions from the clinical data of a population-based registry. *J Surg Oncol*. 1990; 44 (1): 35-43.
- Ponz de Leon M, Sant M, Micheli A, Sacchetti C, Di Gregorio C, Fante C, et al. Clinical and pathologic prognostic indicators in colorectal cancer. *Cancer*. 1992; 69 (3): 626-34.
- Ponz de Leon M, Marino M, Benatti P, Rossi G, Menigatti M, Pedroni M, et al. Trend of incidence, subsite distribution and staging of colorectal neoplasms in the 15-year experience of a specialised cancer registry. *Ann Oncol*. 2004; 15: 940-46.
- Porta M, Gallen M, Malats N, Planas J. Influence of "diagnostic delay" upon cancer survival: an analysis of five tumours sites. *J Epidemiol Community Health*. 1991; 45 (3): 225-30.
- Porta M, Malats N, Morell E, Gomez G, Gallen M, Macia F, et al. Decreased survival of patients with lung cancer admitted to a teaching

hospital through the emergency department in Barcelona, Spain. J Epidemiol Community Health. 1998; 52 (2): 137-38.

- Porta M, Fernández E, Alguacil J. Semiology, proteomics, and the early detection of symptomatic cancer. J Clin Epidemiol. 2003; 56: 815-19.
- Ramos M, Cabeza E. Cáncer de pulmón. A: Ramos M, Esteva M, Cabeza E (editores). Demora diagnóstica o terapéutica en cáncer. Palma: Red de Investigación en Actividades Preventivas y Promoción de la Salud (redIAPP) i Institut Universitari de Ciències de la Salut (IUNICS). 2007. p. 53-65.
- Richards MA, Westcombe AM, Love SB, Littlejohns P, Ramirez AJ. Influence of delay on survival in patient with breast cancer: a systematic review. Lancet. 1999; 353:1119-26.
- Ries LAG, Malbert D, Krapcho M, Mariotto A, Miller BA, Feuer EJ, et al. SEER Cancer Statistics Review 1975-2004. National Cancer Institute 2007. A: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2004/ [consultat el 30/9/7].
- Rifà J. Supervivència i factors pronòstics del càncer colo-rectal. Anàlisi del Registre Poblacional de Mallorca (tesi doctoral). Universitat Autònoma de Barcelona; 1990.
- Ristvedt SL, Birnbaum EH, Dietz DW, Fleshman JW, Kodner IJ, Read TE. Delayed treatment for rectal cancer. Dis Colon Rectum. 2005; 48: 1736-41.
- Ritzer G. Teoría sociológica moderna. 5ª ed. Madrid: McGraw Hill; 2002.
- Robinson E, Mohilever J, Zidan J, Sapir D. Colorectal cancer: Incidence, delay in diagnosis and stage of disease. Eur J Cancer Clin Oncol. 1986; 22 (2): 157-61.

- Roncoroni L, Pietra N, Violi V, Sarli L, Choua O, Peraccia A. Delay in diagnosis and outcome of colorectal cancer: a prospective study. *Eur J of Surg Oncol.* 1999; 25 (2): 173-78.
- Rubin M, Zer M, Dintsman M. Factors influencing delay in treatment of cancer of rectum and colon in Israel. *Isr J Med Sci.* 1980; 16: 641-45.
- Ruiz A, Ramos M, Llobera J. El médico de atención primaria y el diagnóstico de los pacientes con cáncer. *Aten Primaria.* 2006; 37 (1): 16-21.
- Samad AKA, Taylor RS, Marshall T, Chapman MAS. A meta-analysis of the association of physical activity with reduced risk of colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 2005; 7: 204-13.
- Sant M, Aareleid T, Berrino F, Bielska M, Carli PM, Faivre J, et al. EURO-CARE-3: survival of cancer patients diagnosed 1990-4. Results and commentary. *Ann Oncol.* 2003; 14 (Suppl. 5): v61-v118.
- Scheppach W, Bingham S, Boutron-Ruault MC, Gerhardsson M, Moreno V, Nagengast FM, et al. WHO Consensus statement on the role of nutrition in colorectal cancer. *Eur J Cancer Prev.* 1999; 8: 57-62.
- Sheikh I, Ogden J. The role of knowledge and beliefs in help seeking behaviour for cancer: a quantitative and qualitative approach. *Patient Educ Couns.* 1998; 35: 35-42.
- Smith D, Ballal M, Hodder R, Selvachandran SN, Cade D. The adenoma carcinoma sequence: an indoctrinated model for tumorigenesis, but is it always a clinical reality? *Colorectal Dis.* 2006; 8: 296-301.

- Smith G, Carey FA, Beattie J, Wilkie MJ, Lightfoot TJ, Coxhead J, et al. Mutations in APC, Kirsten-ras, and p53. Alternative genetic pathways to colorectal cancer. *Proc Nat Acad Sci USA*. 2002; 99 (14): 9433-38.
- Smith LK, Pope C, BothaJI. Patients' help-seeking experiences and delay in cancer presentation: a qualitative synthesis. *Lancet*. 2005; 366: 825-31.
- Stahle E, Glimelius B, Bergström R, Pahlman L. Preoperative clinical and pathological variables in prognostic evaluation of patients with rectal cancer. *Acta Chir Scand*. 1988; 154: 231-39.
- Stapley S, Peters TJ, Sharp D, Hamilton W. The mortality of colorectal cancer in relation to the initial symptom at presentation to primary care and to the duration of symptoms: a cohort study using medical records. *Br J Cancer*. 2006; 95: 1321-25.
- Stroup D, Berlin J, Morton S, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. *JAMA*. 2000; 283 (15): 2008-12.
- Suess A, March JC, Prieto MA, Escudero MJ, Cabeza E, Pallicer A. El proceso asistencial de cáncer: necesidades y expectativas de los usuarios. *Oncologia*. 2006; 29 (9): 357-67.
- Thomàs V, Pujol A. Enquesta de Salut de les Illes Balears. Palma : Govern de les Illes Balears. Conselleria de Sanitat i Consum. Direcció General de Sanitat; 2001.
- Thorne K, Hutchings H, Elwyn G. The effects of the Two-Week Rule on NHS colorectal cancer diagnostic services: A systematic literature review. *BMC Health Services Research*. 2006; 6: 43.

- Trinidad A, Carrero V, Soriano RM. Teoría fundamentada "Grounded Theory". Cuadernos metodológicos 37. 1ª ed. Madrid: Centro de Investigaciones Sociológicas; 2006.
- Valles MS. Técnicas cualitativas de investigación social. Madrid: Editorial Síntesis; 2003.
- Verdecchia A, Francisci S, Brenner H, Gatta G, Micheli A, Mangone L, et al. Recent cancer survival in Europe: a 2000-02 period analysis of EURO-CARE-4 data. *Lancet Oncol.* 2007; 8 (9): 784-96.
- Weitz J, Koch M, Debus J, Hohler T, Galle PR, Buchler MW. Colorectal cancer. *Lancet.* 2005; 365: 153-65.
- Wheeler DW, Wakefield SE, Mortensen NJ, Kettlewell MG. Delays experienced by patients with symptomatic colorectal cancer. *Colorectal Dis.* 1999; 1: 174-76.
- Wiggers T, Arends JW, Volovics A. Regression analysis of prognostic factors in colorectal cancer after curative resections. *Dis Colon Rectum.* 1988; 31: 33-41.
- Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J, et al. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale update based on new evidence. *Gastroenterology.* 2003; 124 (2): 544-60.
- Wynder EI, Shigematsu T. Environmental factors of cancer of the colon and rectum. *Cancer.* 1967; 20 (9): 1520-61.

9. Gràfics i taules

9.1. Gràfics

Gràfic 1. Anatomia del colon i recte

Gràfic 2. Incidència del càncer colorectal a la Unió Europea per sexes

Gràfic 3. Incidència del càncer colorectal en els registres espanyols per sexe

Gràfic 4. Incidència del càncer de colon en els registres espanyols per sexe

Gràfic 5. Incidència del càncer de recte en els registres espanyols per sexe

Gràfic 6. Mortalitat del càncer colorectal a la Unió Europea per sexes

Gràfic 7. Patró de distribució municipal de la mortalitat per càncer colorectal (CIE 153-154, 159.0) en dones, 1989-1998. Risc relatiu suavitzat

Gràfic 8. Patró de distribució municipal de la mortalitat per càncer colorectal (CIE 153-154, 159.0) en homes, 1989-1998. Risc relatiu suavitzat

Gràfic 9. Model de carcinogènesi seqüencial del càncer colorectal

Gràfic 10. Estratègia de recerca

9.2. Taules

Taula 1. Supervivència mitjana relativa als 5 anys del càncer colorectal (EUROCARE 3 i 4)

Taula 2. Supervivència relativa als 5 anys en càncers de colon i recte en homes i dones (EUROCARE 2)

Taula 3. Síntomes i signes del càncer colorectal

Taula 4. Classificació ampliada de Dukes per l'estadi del CCR

Taula 5. Criteris de qualitat pels estudis de demora i supervivència

Taula 6. Criteris de qualitat pels estudis de demora i estadi

10. Annex

L'estudi que ha donat lloc a aquesta tesi doctoral ha permès la creació i posterior consolidació d'un grup d'investigació sobre demora diagnòstica i càncer colorectal que forma part de la Red de Investigación en Actividades Preventivas y Promoción de la Salud de Atención Primaria (redIAPP). Aquest grup ha dissenyat i està desenvolupant un projecte coordinat, el protocol del qual s'adjunta:

- Esteva M, Ramos M, Cabeza E, Llobera J, Ruiz A, Pita P et al. Factors influencing delay in the diagnosis of colorectal cancer: a study protocol. BMC Cancer. 2007; 7: 86.