

**ANÁLISIS EPIDEMIOLÓGICO Y DE SUPERVIVENCIA DEL
CÁNCER COLORRECTAL EN ESTADIOS TEMPRANOS EN
LA PROVINCIA DE ZAMORA EN LOS AÑOS 2015-2022**



**UNIVERSIDAD DE SALAMANCA
FACULTAD DE MEDICINA**

**María Asunción Juanes Bellido
2024**

DIRECTORES

**Prof. Dr. Juan Jesús Cruz Hernández
Dr. Luis Figuro Pérez**

UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina

**EL DR. JUAN JESÚS CRUZ HERNÁNDEZ CATEDRÁTICO DE MEDICINA Y
EL DR. LUIS FIGUERO PÉREZ ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo titulado “Análisis Epidemiológico y de la supervivencia del cáncer colorrectal estadios tempranos, en provincia de Zamora en los años 2015-2022”, que presenta la Graduada en enfermería María Asunción Juanes Bellido, ha sido realizado bajo dirección Dr. Juan Jesús Cruz Hernández y Dr. Luis Figuero Pérez en el Departamento de Medicina, y reúne, a su juicio, originalidad y contenidos suficientes para que sea presentado ante el tribunal correspondiente y pueda optar al título de Doctor por la Universidad de Salamanca

Y para que así conste, y a los efectos oportunos, expiden el presente certificado en Salamanca a 31 de octubre de 2024.

Prof. Dr. Juan Jesús Cruz Hernández

Dr. Luis Figuero Pérez

AGRADECIMIENTOS

De manera muy especial y sincera, es un honor la dedicación de mi director de tesis, el profesor emérito Dr. Juan Jesús Cruz Hernández y codirector Dr. Luis Figuero Pérez que son “héroes” dignos de admiración y respeto por su gran trabajo, profesionalidad y capacidad demostradas durante todo el tiempo. ¡ Que Dios les bendiga ahora y siempre!!! Sin duda, mi primer agradecimiento es para el Dr. Juan Jesús Cruz Hernández, porque creíste en mí, animándome, corrigiéndome, orientándome, en fin has trabajado en este proyecto para dignificar una profesión investigadora. Es un honor mencionar al Dr. Manuel Ángel Franco Martín (psiquiatra) que junto al comité de ética autorizaron este proyecto a pesar de muchas dificultades.

Agradecer a D. Javier Martín-Vallejo por su estudio estadístico muy significativo a nivel de supervivencias al cáncer colorrectal.

A todo el Servicio de Anatomía patológica del Hospital Virgen de la Concha con su jefe Dr. Pinto Blázquez por su atención y generosidad facilitadora en este proyecto.

A mi jefe, Dr. Ignacio Martín García y al Dr. José Marín Balbín que junto a todos mis compañeros de Radiodiagnóstico en el Hospital Virgen Concha De Zamora, me han demostrado ser personas maravillosas capaces de ver e interpretar lo que es trabajar en equipo todos los días sin perder la profesionalidad.

A mis padres, que me dieron un ejemplo de vida y trabajo con mucho cariño e ilusión. Dios os ha puesto en el cielo para ser felices toda la eternidad con los familiares difuntos.

A todos los familiares que han dejado un recuerdo en mi alma que define parte de mi personalidad, mi abuela María es la esencia de mi alma sanitaria, tíos/as, primos/as.

Y a muchas amigos/as anónimas muy inteligentes que han sabido comprender mis errores apoyándome en situaciones muy complicadas para mí.

Y por supuesto, a todos los enfermos oncológicos y de otras especialidades que luchan día a día con ayuda de cualificados profesionales para vencer las dificultades de los tratamientos con una gran experiencia en adherencia al tratamiento.

¡¡ Dios misericordioso perdónanos y danos tu salvación!!!

INDICE

1	INTRODUCCIÓN.....	13
1.1	EPIDEMIOLOGIA DEL CCR.....	13
1.1.1	CCR EN EL MUNDO.....	14
1.1.2	CCR EN EUROPA	14
1.1.3	CCR EN ESPAÑA.....	15
1.1.4	CCR EN ZAMORA.....	16
1.2	ESTUDIOS POBLACIONALES.....	16
1.2.1	INCIDENCIA Y MORTALIDAD DEL CCR EN 4 REGIONES: MUNDO, EUROPA, ESPAÑA Y ZAMORA.....	16
1.2.1.1	Estudio en 2022 por región geográfica y por sexo.....	17
1.2.1.2	Estudio en 2022 por región geográfica y por grupos de edad.....	18
1.2.2	INCIDENCIA Y MORTALIDAD SEGÚN ESTIMACIONES DE LA IARC (2022- 2050) EN LAS REGIONES: MUNDO, EUROPA Y ESPAÑA.....	20
1.2.3	INCIDENCIA Y MORTALIDAD EN EL ÁMBITO GEOGRÁFICO DE ZAMORA. (AÑOS 2019-2022).....	21
1.3	CÁNCER COLORRECTAL (CCR). DEFINICIÓN.....	22
1.3.1	HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE COLON Y RECTO.....	23
1.3.1.1	Anatomía patológica del cáncer de colon y recto	25
1.3.1.1.1	Macroscopía	25
1.3.1.1.2	Microscopía.....	26
1.3.2	ETIOPATOGENIA.....	27
1.3.2.1	Alteraciones moleculares.....	27
1.3.2.2	Modelo de carcinogénesis del CCR mecanismos mutacionales.....	29
1.3.2.3	Alteraciones moleculares, de inestabilidad de microsatélites, de KRAS de NRAS.....	32
1.3.2.3.1	Inestabilidad de Microsatélites (MSI).....	32
1.3.2.3.2	Vía de las Mutaciones de KRAS y NRAS	33
1.3.2.3.3	Otros Genes y Vías Implicadas.....	33
1.3.3	FACTORES DE RIESGO Y PROTECTORES DEL CCR.....	34
1.3.3.1	Factores de Riesgo No Modificables	37
1.3.3.2	Factores de Riesgo Modificables	38
1.4	PRESENTACIÓN CLÍNICA DEL CC.....	38

1.4.1	CLÍNICA MÁS FRECUENTE EN CC DERECHO.	39
1.4.2	CLÍNICA MÁS FRECUENTE EN CC IZQUIERDO.	39
1.4.3	CLÍNICA MÁS FRECUENTE EN CC RECTO-SIGMOIDEO.	39
1.4.4	CLÍNICA EN EL CC DE CUALQUIER LOCALIZACIÓN.....	40
1.5	PREVENCIÓN PRIMARIA, SECUNDARIA Y TERCIARIA DE CCR.....	40
1.5.1	Prevencción primaria del CC	41
1.5.2	Prevencción secundaria del CC.....	41
1.5.2.1	Prueba de detección de sangre oculta en heces (SOH).....	42
1.5.2.2	Sigmoidoscopia flexible	43
1.5.2.3	Colonoscopia	44
1.5.3	Prevencción terciaria del CC.....	45
1.6	FACTORES PRONÓSTICOS DEL CÁNCER COLORRECTAL	46
1.6.1	FACTORES PRONÓSTICOS DETALLADOS.....	53
1.6.1.1	Edad.	53
1.6.1.2	Sexo.	54
1.6.1.3	Extensión tumoral.	55
1.6.1.4	Localización del tumor.	56
1.6.1.5	Tipo Histológico.	57
1.6.1.6	Grado Histológico.....	58
1.6.1.7	Invasión vascular linfática-	59
1.6.1.8	Invasión perineural.	59
1.6.1.9	PT.....	60
1.6.1.10	TNM.....	61
1.7	TRATAMIENTO.....	63
1.7.1	MODALIDADES TERAPEÚTICAS.....	63
1.7.1.1	Cirugía.	63
1.7.1.1.1	Cirugía radical	63
1.7.1.1.2	Cirugía de metástasis y/o recidiva local.....	63
1.7.1.1.3	Cirugía paliativa	64
1.7.1.2	Radioterapia.	64
1.7.1.2.1	Adyuvante o neoadyuvante	64
1.7.1.2.2	Paliativa.....	64
1.7.1.3	Tratamiento sistémico.....	64
1.7.1.4	La inmunoterapia.	66

1.7.1.4.1 Adyuvante o neoadyuvante.....	67
1.7.1.4.2 Enfermedad avanzada.....	67
1.7.2 TRATAMIENTO POR ESTADIOS EN CÁNCER DE COLON.....	67
1.7.3 TRATAMIENTO POR ESTADIOS EN CÁNCER DE RECTO.....	69
2 JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS.....	72
2.1 JUSTIFICACIÓN.....	72
2.2 HIPÓTESIS.....	72
3 OBJETIVOS.....	74
3.1 OBJETIVO GENERAL.....	74
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	74
4 MATERIAL Y MÉTODOS.....	76
4.1 SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	76
4.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	78
4.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	78
4.4 RECOGIDA DE LOS DATOS Y METODOLOGÍA LLEVADA A CABO... ..	79
4.4.1 VARIABLES ANALIZADAS.....	79
4.4.2 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES ANALIZADAS.....	80
4.5 CONSENTIMIENTO INFORMADO Y ASPECTOS LEGALES.....	82
4.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	83
5 RESULTADOS.....	86
5.1 DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA.....	86
5.1.1 INCIDENCIA POR GRUPOS DE EDAD:.....	86
5.1.2 INCIDENCIA POR SEXO.....	87
5.1.3 LOCALIZACIÓN ANATÓMICA.....	87
5.1.4 TIPO HISTOLÓGICO.....	88
5.1.5 GRADO DE DIFERENCIACIÓN.....	89
5.1.6 INVASIÓN VÁSCULAR LINFÁTICA (IVL).....	89
5.1.7 INFILTRACIÓN PERINEURAL (IPN).....	89
5.1.8 DIÁMETRO MAYOR TUMORAL.....	90
5.1.9 p T.....	91
5.1.10 p N.....	91

5.1.11	ESTADIOS	92
5.2	ESTUDIO DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD.....	93
5.2.1	COMPARACIONES UNIVARIANTES DE LA SLE	93
5.2.2	MODELO DE COX DE LA SLE	110
5.3	ESTUDIO DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL.....	112
5.3.1	MODELO DE COX DE LA SG.	132
6	DISCUSIÓN.....	136
7	CONCLUSIONES.....	152
8	BIBLIOGRAFÍA.....	154
9	ANEXOS	169

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1. Incidencia por sexo y región (pacientes).</i>	17
<i>Tabla 2. Incidencia por sexo y región (%).</i>	17
<i>Tabla 3. Incidencia por grupos de edad y región (pacientes).</i>	18
<i>Tabla 4. Incidencia por grupos de edad y región (%).</i>	19
<i>Tabla 5. Mortalidad por grupos de edad y región (pacientes).</i>	19
<i>Tabla 6. Mortalidad por grupos de edad y región (%).</i>	19
<i>Tabla 7. Incidencia y mortalidad. IARC 2022-2050.</i>	20
<i>Tabla 8. Incidencia y mortalidad CCR 2019-2022 (ambos sexos) en Zamora</i>	21
<i>Tabla 9. Incidencia y mortalidad CCR 2019-2022 por sexo en Zamora</i>	21
<i>Tabla 10 Cribado CC población de riesgo medio (>50 años) diferentes sociedades...</i>	42
<i>Tabla 11. Prevalencia por grupos etarios.</i>	86
<i>Tabla 12. Incidencia por sexo.</i>	87
<i>Tabla 13. Localización anatómica</i>	88
<i>Tabla 14. Localización Colon Derecho/Izquierdo</i>	88
<i>Tabla 15. Tipo Histológico</i>	88
<i>Tabla 16. Grado diferenciación</i>	89
<i>Tabla 17. Invasión vascular-linfática.</i>	89
<i>Tabla 18. Infiltración Perineural</i>	90
<i>Tabla 19. Diámetro mayor tumoral.</i>	90
<i>Tabla 20. p T.</i>	91
<i>Tabla 21.p N.</i>	92
<i>Tabla 22. Estadios</i>	92
<i>Tabla 23. Porcentaje de SLE a los 36 y 60 meses.</i>	94
<i>Tabla 24. Porcentaje por género a los 36 y 60 meses.</i>	95
<i>Tabla 25. Porcentaje localización derecha-izquierda a los 36 y 60 meses</i>	96
<i>Tabla 26. Porcentaje de SLE diámetro tumoral ≤ 4 cm vs >4 cm</i>	97
<i>Tabla 27. Porcentaje de grado de diferenciación a los 36 y 60 meses</i>	100
<i>Tabla 28. Porcentaje de infiltración perineural a los 36 y 60 meses.</i>	101
<i>Tabla 29. Porcentaje Invasión vascular -linfática a los 36 y 60 meses</i>	102
<i>Tabla 30. Medianas p T.</i>	103
<i>Tabla 31. pT4 frente a pT1, pT2 y pT3</i>	103
<i>Tabla 32. pT1-pT2 frente a pT3 y PT4</i>	104
<i>Tabla 33. Razón de riesgos. p T</i>	104

<i>Tabla 34. Porcentaje de SLE p T a los 36 y 60 meses.....</i>	<i>105</i>
<i>Tabla 35. Medianas pN0 y pN1.....</i>	<i>106</i>
<i>Tabla 36. Razón de riesgos p N.....</i>	<i>106</i>
<i>Tabla 37. Porcentaje supervivencia p N a los 36 y 60 meses.</i>	<i>106</i>
<i>Tabla 38. Medianas de Estadios.....</i>	<i>107</i>
<i>Tabla 39. Razón de riesgo de estadio III frente al I y II.....</i>	<i>108</i>
<i>Tabla 40. Porcentaje de SLE estadios I-II frente a III a los 36 y 60 meses.....</i>	<i>109</i>
<i>Tabla 41. Variables significativas para la SLE. Modelo de Cox.....</i>	<i>110</i>
<i>Tabla 42. Porcentaje de SG en edades ≤ 70 y > 70 años a los 36 y 60 meses.....</i>	<i>113</i>
<i>Tabla 43. Porcentaje de SG en relación al género a los 36 y 60 meses.....</i>	<i>114</i>
<i>Tabla 44. Porcentaje de localización derecha-izquierda a los 36 y 60 meses.....</i>	<i>115</i>
<i>Tabla 45. Porcentaje de SG en relación al diámetro del tumor a los 36 y 60 meses ..</i>	<i>117</i>
<i>Tabla 46. Porcentaje de SG H1 vs H2-H3 a los 36 y 60 meses.</i>	<i>122</i>
<i>Tabla 47. Porcentaje de grado de diferenciación G1-G2 vs G3 a los 36 y 60 meses..</i>	<i>128</i>
<i>Tabla 48. Porcentaje de infiltración perineural a los 36 y 60 meses.....</i>	<i>123</i>
<i>Tabla 49. Porcentaje de Invasión vascular-linfática en los 36 y 60 meses</i>	<i>124</i>
<i>Tabla 50. Mediana p T.</i>	<i>125</i>
<i>Tabla 51. Comparaciones p T.....</i>	<i>126</i>
<i>Tabla 52. Análisis pT1-pT2 vs pT3, pT4</i>	<i>127</i>
<i>Tabla 53. Porcentaje pT1-pT2 vs pT3, pT4, a los 36 y 60 meses.....</i>	<i>127</i>
<i>Tabla 54. Riesgos para las comparaciones entre grupos p T.</i>	<i>127</i>
<i>Tabla 55. Análisis p N.....</i>	<i>129</i>
<i>Tabla 56. Razón de riesgos p N.....</i>	<i>129</i>
<i>Tabla 57. Porcentaje de SG a los 36 y 60 meses.....</i>	<i>129</i>
<i>Tabla 58. Análisis por estadios.</i>	<i>130</i>
<i>Tabla 59. Razón de riesgo entre los estadios.</i>	<i>131</i>
<i>Tabla 60. Porcentaje de SG en función de los estadios a los 36 y 60 meses</i>	<i>131</i>
<i>Tabla 61. Variables significativas para la SG. Modelo de Cox.....</i>	<i>133</i>

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1. Incidencia CCR en 2022 por sexo y región.....</i>	18
<i>Figura 2. Mortalidad CCR en 2022 por sexo y región</i>	18
<i>Figura 3. Incidencia por grupos de edad.....</i>	19
<i>Figura 4. Mortalidad por grupos de edad.....</i>	20
<i>Figura 5. Incidencia y mortalidad en el mundo</i>	20
<i>Figura 6. Incidencia y mortalidad en Europa.....</i>	20
<i>Figura 7. Incidencia y mortalidad en España.....</i>	21
<i>Figura 8. Distribución CCR por sexo 2019-2022 en Zamora.....</i>	22
<i>Figura 9. Vía supresora y mutadora de la carcinogénesis colorrectal</i>	29
<i>Figura 10. Modelo genético del CCR (Fearon y Vogelstein).....</i>	30
<i>Figura 11. Secuencia de adenocarcinoma</i>	30
<i>Figura 12. Progresión escalonada hacia la carcinogénesis del colon humano</i>	31
<i>Figura 13. Lista de factores de riesgo modificables y no modificables para el CCR....</i>	37
<i>Figura 14. Estrategia de prevención terciaria de CC.....</i>	45
<i>Figura 15. Adenocarcinoma 1) bien; 2) moderadamente 3) pobremente diferenciado.</i>	81
<i>Figura 16. Casos por grupos etarios</i>	86
<i>Figura 17. Número de casos y % por sexo.....</i>	97
<i>Figura 18. Localización anatómica</i>	88
<i>Figura 19. . Localización colon Derecho/Izquierdo, número de casos y %.....</i>	88
<i>Figura 20. Tipo Histológico. Casos y %.....</i>	88
<i>Figura 21. Grado diferenciación. Número de casos</i>	89
<i>Figura 22. Invasión vascular-linfática.....</i>	89
<i>Figura 23. Infiltración Perineural.....</i>	90
<i>Figura 24. Clasificación por tamaño.</i>	91
<i>Figura 25. p T.....</i>	91
<i>Figura 26. p N</i>	92
<i>Figura 27. Estadios</i>	92
<i>Figura 28. Supervivencia libre de enfermedad</i>	93
<i>Figura 29. Supervivencia libre de enfermedad por edad.....</i>	94
<i>Figura 30. Supervivencia libre de enfermedad por género.....</i>	96
<i>Figura 31. Supervivencia libre de enfermedad por localización.</i>	97
<i>Figura 32. Diámetro $\geq < 4$ cm.....</i>	98
<i>Figura 33. Tipo histológico.....</i>	99

<i>Figura 34. Grado de diferenciación.....</i>	<i>100</i>
<i>Figura 35. Infiltración perineural.....</i>	<i>101</i>
<i>Figura 36. Invasión vascular-linfática.....</i>	<i>102</i>
<i>Figura 37. Representación pT1, pT2, pT3 y pT4</i>	<i>103</i>
<i>Figura 38. Porcentajes de supervivencia libre de enfermedad. pT.....</i>	<i>105</i>
<i>Figura 39. Porcentajes supervivencia p N.</i>	<i>107</i>
<i>Figura 40. Supervivencia libre de enfermedad estadios I, II y III.</i>	<i>108</i>
<i>Figura 41. Supervivencia libre de enfermedad estadios I-II frente a III</i>	<i>109</i>
<i>Figura 42. Variables significativas SLE según el modelo de COX.....</i>	<i>111</i>
<i>Figura 43. Curva de Supervivencia global</i>	<i>112</i>
<i>Figura 44. Supervivencia global en edades <=70 y >70 años.....</i>	<i>113</i>
<i>Figura 45. Supervivencia global en relación al género.....</i>	<i>115</i>
<i>Figura 46. Localización derecha-izquierda.....</i>	<i>116</i>
<i>Figura 47. Porcentaje de supervivencia global en relación al diámetro del tumor</i>	<i>117</i>
<i>Figura 48. Tipo histológico.....</i>	<i>118</i>
<i>Figura 49. Porcentaje de supervivencia global H1 vs H2-H3</i>	<i>120</i>
<i>Figura 50. Grado de diferenciación por grados</i>	<i>121</i>
<i>Figura 51. Grado de diferenciación G1-G2 vs G3</i>	<i>122</i>
<i>Figura 52. Porcentaje de infiltración perineural.....</i>	<i>123</i>
<i>Figura 53. Invasión vascular-linfática.....</i>	<i>125</i>
<i>Figura 54. Comparaciones p T</i>	<i>126</i>
<i>Figura 55. Porcentaje pT1-pT2 vs pT3, pT4.....</i>	<i>128</i>
<i>Figura 56. Porcentaje p N de supervivencia global a los 30 y 60 meses.....</i>	<i>130</i>
<i>Figura 57. Análisis por estadios.....</i>	<i>132</i>
<i>Figura 58. Variables significativas SG según el modelo de COX</i>	<i>134</i>

INTRODUCCIÓN

1 INTRODUCCIÓN

1.1 EPIDEMIOLOGIA DEL CCR.

El cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de morbi-mortalidad según las estadísticas mundiales sobre el cáncer por región del mundo para el año 2022, basadas en estimaciones actualizadas de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC). Se registraron cerca de 20 millones de nuevos casos de cáncer en el año 2022 (incluidos los cánceres de piel no melanoma (NMSC) junto con 9,7 millones de muertes por cáncer (incluido el NMSC). Las estimaciones sugieren que aproximadamente uno de cada cinco hombres o mujeres desarrolla cáncer a lo largo de su vida, mientras que alrededor de uno de cada nueve hombres y una de cada 12 mujeres mueren a causa de él. Los tumores diagnosticados con mayor incidencia en 2022 son el de pulmón, responsable de casi 2,5 millones de casos nuevos, o uno de cada ocho cánceres en todo el mundo (12,4% de todos los cánceres a nivel mundial), seguido de los cánceres de mama femenino (11,6%), colorrectal (9,6%), próstata (7,3%) y estómago (4,9%). El cáncer de pulmón también fue la principal causa de muerte por cáncer, con aproximadamente 1,8 millones de muertes (18,7%), seguido del cáncer colorrectal (9,3%), hígado (7,8%), mama femenina (6,9%) y estómago (6,8%).

El cáncer de mama y el cáncer de pulmón fueron los cánceres más frecuentes en mujeres y hombres, respectivamente (tanto casos como muertes). Las tasas de incidencia (incluido el NMSC) variaron de cuatro a cinco veces en todas las regiones del mundo, desde más de 500 en Australia y Nueva Zelanda (507,9 por 100.000) a menos de 100 en África occidental (97,1 por 100.000) entre los hombres, y de más de 400 en Australia/Nueva Zelanda (410,5 por 100.000) a cerca de 100 en Asia central y meridional (103,3 por 100.000) entre las mujeres (1).

Estudios de diferentes autores examinan la variabilidad geográfica en 20 regiones del mundo para los 10 principales tipos de cáncer, analizando las tendencias recientes, los determinantes subyacentes y las perspectivas para la prevención y el control del cáncer a nivel mundial. Dado que las predicciones basadas en datos demográficos indican que el número de nuevos casos de cáncer alcanzará los 35 millones en 2050, las inversiones en prevención, incluida la focalización en factores de riesgo clave para el cáncer (incluidos el tabaquismo, el sobrepeso y la obesidad, y las infecciones), podrían evitar millones de muertes, futuros diagnósticos de cáncer y salvar muchas vidas en todo el mundo, lo que traerá enormes dividendos económicos y sociales a los países en las próximas décadas.

1.1.1 CCR EN EL MUNDO.

El cáncer colorrectal (CCR) representa un problema de salud debido a su alta incidencia y mortalidad en muchas partes del mundo. Esta enfermedad abarca tumores que afectan tanto al colon como al recto, presentando patrones epidemiológicos y factores de riesgo que varían geográfica y demográficamente (2).

Según el informe de la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), el cáncer de colon ocupa el cuarto lugar en términos de prevalencia entre todos los tipos de cáncer con 1.142.286 casos nuevos. Asia tiene la mayor incidencia de cáncer de colon, con 531.841 casos, lo que representa el 46.6% de todos los casos a nivel mundial (2). Europa sigue a Asia con 342.342 casos (30.0%), mientras que América del Norte tiene 120.777 casos (10.6%). América Latina y el Caribe reportan 96.296 casos (8.4%), África 36,400 casos (3.2%) y Oceanía 14.630 casos (1.3%). (2).

Al igual que la incidencia (casos nuevos), Asia también lidera en términos de mortalidad, con 248.902 muertes, lo que representa el 46.2% de todas las muertes por cáncer de colon en todo el mundo (3). Europa sigue a Asia con 160.022 muertes (29.7%). América Latina y el Caribe reportan 53.756 muertes (10.0%), América del Norte 45.443 muertes (8.4%), África 24.810 muertes (4.6%) y Oceanía 5.234 muertes (0.97%) (2).

Nuevamente, la prevalencia (casos de CCR) en Asia lidera con 1.488.932 casos (44.7%). Europa tiene 1.044.904 casos (31.3%), América del Norte 400.056 casos (12.0%), América Latina y el Caribe 266.608 casos (8.0%), África 84.704 casos (2.5%) y Oceanía 48.628 casos (1.5%) (2).

Se proyecta que la carga del cáncer colorrectal podría aumentar a 3,2 millones de casos nuevos anuales y 1.6 millones de muertes por año para 2040. Este aumento se anticipa debido al envejecimiento de la población y al incremento de factores de riesgo asociados con la urbanización y cambios en los estilos de vida.

1.1.2 CCR EN EUROPA

El cáncer de colon es una enfermedad que ha demostrado tener una incidencia notablemente alta en el continente europeo. Los datos más recientes indican que se han reportado 342.342 casos de esta enfermedad en Europa (3). Este número representa una proporción significativa, el 30.0%, de todos los casos de cáncer de colon a nivel mundial (3). Esta estadística pone de manifiesto la prevalencia de esta enfermedad en Europa y subraya la necesidad de estrategias de prevención y tratamiento eficaces en esta región.

En términos de mortalidad, la situación es igualmente preocupante. Se han reportado 160.022 muertes por cáncer de colon en Europa, lo que representa el 29.7% de todas las muertes por esta enfermedad a nivel mundial (4).

Según el informe anual de la SEOM y REDECAN, junto con las estadísticas del Global Cancer Observatory, también señalan la importancia de las políticas de prevención. Estas incluyen campañas de concienciación sobre los factores de riesgo y la promoción de estilos de vida más saludables. Además, la implementación de programas de cribado en países con tasas de incidencia más altas podría ser una estrategia eficaz. En términos de mortalidad, ha habido una tendencia decreciente gracias a la mejora en las técnicas de detección, programas de cribado y tratamientos eficaces en estadios tempranos.

1.1.3 CCR EN ESPAÑA.

El cáncer en España ha aumentado debido al envejecimiento, y a la exposición a factores de riesgo como el tabaco, el alcohol, la obesidad y el sedentarismo. De hecho, se estima que en 2040 la incidencia alcance unos 341.000 casos (5). Según las proyecciones de la Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN), se espera que el número de diagnósticos de cáncer en el país alcance los 286,664 casos en el año 2024. Este número representa un aumento del 2,6 por ciento respecto a 2023 con 279.260 casos (5).

En cuanto a los tipos de cáncer más comúnmente diagnosticados en España para el año 2024, los cánceres de colon y recto encabezan la lista con 44.294 nuevos casos (6). Este número es alarmante y pone de manifiesto la prevalencia de estos tipos de cáncer en la población española. En los hombres, el cáncer de colon y recto ocupa el segundo lugar en términos de diagnósticos, con 27.009 casos esperados. Lo mismo se evidencia en las mujeres, con 17.285 casos esperados (5). Estas cifras indican que es un problema de salud significativo tanto para hombres como para mujeres en España.

Por otro lado, el cáncer de hígado, aunque menos prevalente en comparación con el cáncer colorrectal, sigue siendo crítico debido a sus altas tasas de mortalidad y la dificultad asociada con su tratamiento en etapas avanzadas. Estos datos subrayan la importancia de continuar mejorando las estrategias de detección temprana y tratamiento, así como de implementar medidas preventivas efectivas dirigidas a reducir la incidencia de estos tipos de cáncer en España.

1.1.4 CCR EN ZAMORA.

En la provincia de Zamora, se ha realizado un estudio epidemiológico para conocer las características del CCR. Según los datos del Observatorio de la Asociación Española, la incidencia del cáncer de colon en Zamora es la más alta del país con 220 nuevos casos estimados en un año y una tasa de 130 por cien mil habitantes.

Zamora, ha registrado la tasa más alta de nuevos casos de cáncer en el año 2023, con 889 casos por cada 100.000 habitantes. Este número representa un ligero aumento en comparación con los 883 casos por cada 100.000 habitantes registrados en 2022, según el informe dinámico del Observatorio Contra el Cáncer (6). En total, Zamora registró 1.482 nuevos casos de cáncer en 2023, una parte significativa de los 18.188 casos registrados en toda la comunidad autónoma de Castilla y León (6).

En cuanto a los tipos de cáncer más comunes, el cáncer colorrectal destaca representando el 10,74% del total de nuevos casos, ocupando de este modo el tercer lugar (6). Entre los pacientes que fallecieron, el cáncer colorrectal ocupa el segundo lugar representando el 14,7% del total de muertes por cáncer (6).

Estos datos indican que la incidencia del CCR en Zamora es alta, sin embargo también sugieren que hay un retraso en el diagnóstico, lo que podría afectar a la supervivencia y al pronóstico de los pacientes.

1.2 ESTUDIOS POBLACIONALES.

1.2.1 INCIDENCIA Y MORTALIDAD DEL CCR EN 4 REGIONES: MUNDO, EUROPA, ESPAÑA Y ZAMORA.

Centrándonos en el CCR se realiza un estudio de pacientes en cuatro regiones geográficas en el año 2022 para comparar la incidencia y mortalidad entre las mismas. Dichas regiones son el Mundo, Europa, España y Zamora. Los datos presentados se han obtenido del IARC en la publicación GLOBOCAN 2022. (Versión 1.1 publicada 8 del 2 del 2024) para las tres primeras regiones. Los datos de Zamora se han obtenido de los informes anatomopatológico del programa Jimena en el Hospital Virgen Concha de Zamora.

Para realizar este análisis presentamos dos estudios, uno por sexo y otro por grupos de edad, siendo estos de 0 a 49, de 50 a 69 y de más de 70 años.

1.2.1.1 Estudio en 2022 por región geográfica y por sexo.

Tabla 1. Incidencia por sexo y región.

	Mundo 2022				
	Hombres	Mujeres	AMBOS	% Hombres	% Mujeres
Incidencia	1.070.000	857.000	1.927.000	55,53	44,47
Mortalidad	500.000	404.000	904.000	55,31	44,69
	Europa 2022				
	Hombres	Mujeres	AMBOS	% Hombres	% Mujeres
Incidencia	289.000	249.000	538.000	53,72	46,28
Mortalidad	134.000	114.000	248.000	54,03	45,97
	España 2022				
	Hombres	Mujeres	AMBOS	% Hombres	% Mujeres
Incidencia	23.900	15.500	39.400	60,66	39,34
Mortalidad	9.910	6.700	16.610	59,66	40,34
	Zamora 2022				
	Hombres	Mujeres	AMBOS	% Hombres	% Mujeres
Incidencia	28	31	59	47,46	35,90
Mortalidad	3	1	4	75,00	25,00

En todas las regiones se observa una mayor incidencia y mortalidad en hombres.

En Zamora es muy significativa la mortalidad del 75 %.

Tabla 2. Incidencia por sexo y región (%).

	2022			
	Incidencia	Incidencia	Mortalidad	Mortalidad
	H	M	H	M
Mundo	55,53	44,47	55,31	44,69
Europa	53,72	46,28	54,03	45,97
España	60,66	39,34	59,66	40,34
Zamora	47,46	35,90	75,00	25,00

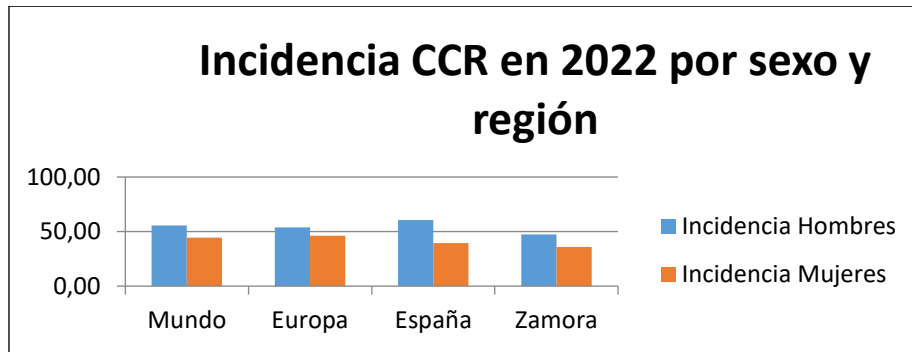


Figura 1. Incidencia CCR en 2022 por sexo y región.

En figura 1 y Tabla 1. En 2022 es mayor incidencia en hombres que en mujeres en las 4 regiones y destaca España con un 60,66 %.

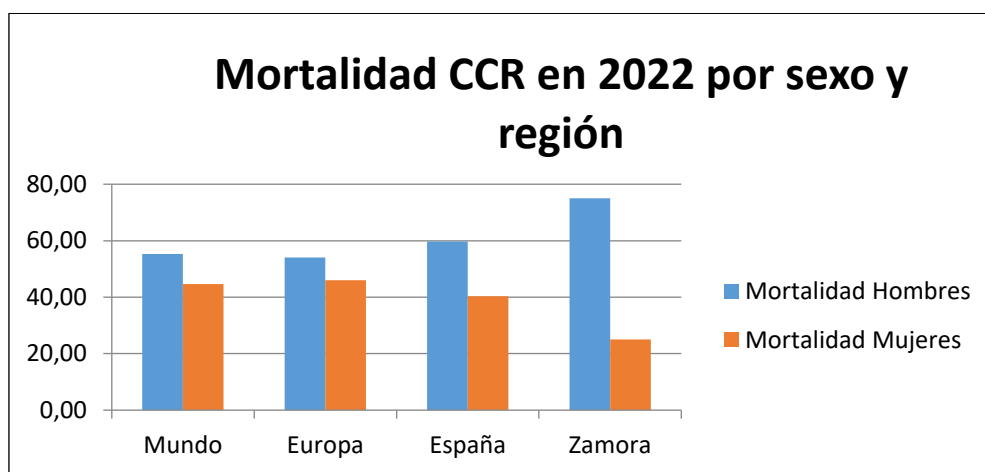


Figura 2. Mortalidad CCR en 2022 por sexo y región.

Figura 1 y 2 incidencia y mortalidad superior en hombres, y en Zamora el 75%.

1.2.1.2 Estudio en 2022 por región geográfica y por grupos de edad.

Tabla 3. Incidencia por grupos de edad y región.

	<=49	50-69	>=70	Total
Mundo	188.000	86.2000	87.7000	192.7000
Europa	24.900	213.000	300.000	537.900
España	1620	15.300	22.500	39.420
Zamora	1	16	42	59

Tabla 4. Incidencia por grupos de edad y región (%).

	<=49	50-69	>=70
Mundo	9,76	44,73	45,51
Europa	4,63	39,60	55,77
España	4,11	38,81	57,08
Zamora	1,69	27,12	71,19

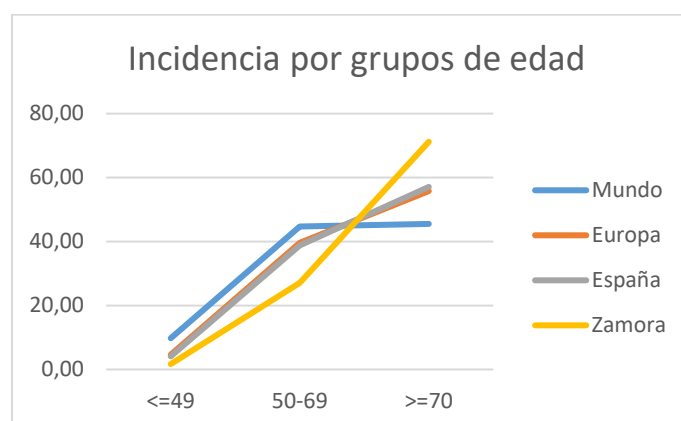


Figura 3. Incidencia por grupos de edad

Tabla 4 y figura 3 por grupos de edad y región se observa una tendencia ascendente en Zamora en el grupo etario ≥ 70 , debido posiblemente al envejecimiento poblacional. En cuanto a la mortalidad en dichas regiones por grupos etarios hemos obtenido las siguientes tablas de datos.

Tabla 5. Mortalidad por grupos de edad y región.

	<=49	50-69	>=70	Total
Mundo	65.600	316.000	523.000	904.600
Europa	6.860	71.500	169.000	247.360
España	347	3.830	12.400	16.577
Zamora	0	0	4	4

Tabla 6. Mortalidad por grupos de edad y región (%).

	<=49	50-69	>=70
Mundo	7,25	34,93	57,82
Europa	2,77	28,91	68,32
España	2,09	23,10	74,80
Zamora	0,00	0,00	100,00

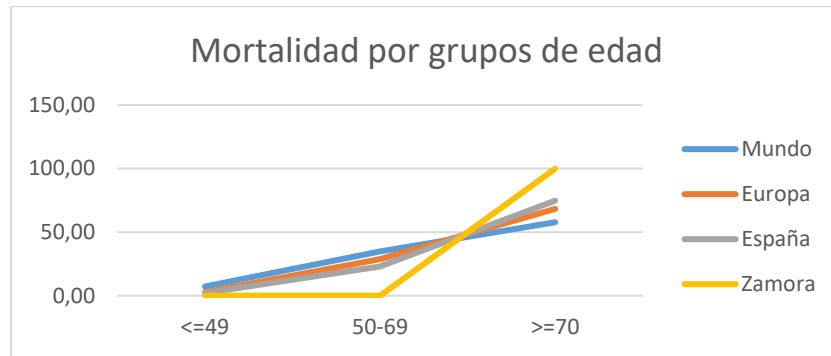


Figura 4. Mortalidad por grupos de edad

En la tabla 4 y figura 3 por grupos de edad y región se observa una tendencia ascendente en Zamora en el grupo etario ≥ 70 , (71,19 %) respecto a las otras regiones, debido posiblemente al envejecimiento poblacional y otros factores pronósticos.

1.2.2 INCIDENCIA Y MORTALIDAD SEGÚN ESTIMACIONES DE LA IARC (2022- 2050) EN LAS REGIONES: MUNDO, EUROPA Y ESPAÑA.

Realizamos el estudio de incidencia y mortalidad, según las estimaciones de la IARC desde el año 2022 hasta 2050 (Datos Globocan 2022).

Tabla 7. Incidencia y mortalidad. IARC 2022-2050.

Mundo	2022	2025	2030	2035	2040	2045	2050
Incidencia	1930000	2060000	2360000	2670000	2990000	3290000	3570000
Mortalidad	904000	966000	1120000	1300000	1480000	1660000	1840000
Europa	2022	2025	2030	2035	2040	2045	2050
Incidencia	538000	552000	593000	629000	659000	682000	697000
Mortalidad	248000	255000	278000	302000	323000	340000	353000
España	2022	2025	2030	2035	2040	2045	2050
Incidencia	39400	41600	45700	49900	53500	56200	57600
Mortalidad	16600	17300	19300	21600	23900	26100	28100

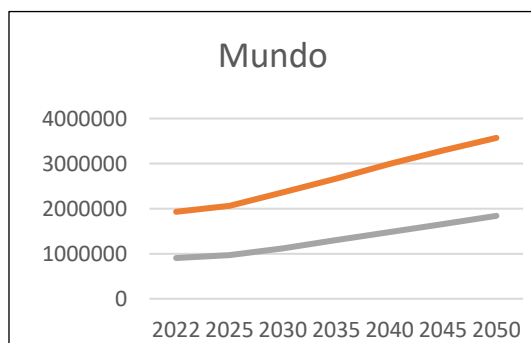


Figura 5. Incidencia y mortalidad en el mundo.

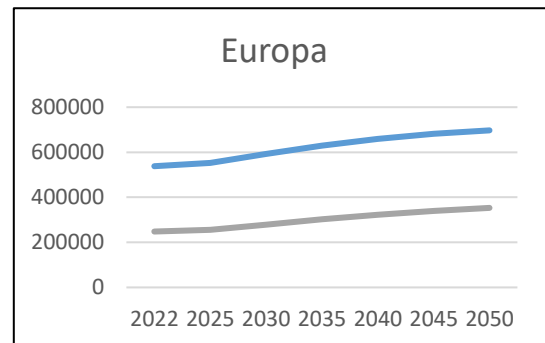


Figura 6. Incidencia y mortalidad en Europa

Figuras 5,6 y7 Estimaciones ascendentes en incidencia y mortalidad (2022-2050).

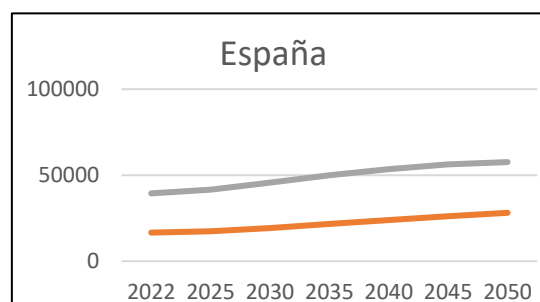


Figura 7. Incidencia y mortalidad España

1.2.3 INCIDENCIA Y MORTALIDAD EN EL ÁMBITO GEOGRÁFICO DE ZAMORA. (AÑOS 2019-2022)

Centrándonos en el ámbito geográfico de Zamora (2019-2022), se realiza el estudio de incidencia y mortalidad con datos reales de elaboración propia, obtenidos de los informes de anatomía patológica con CCR de los registros en el programa Jimena.

Incidencia y Mortalidad de CCR en Zamora.

Tabla 8. Incidencia y mortalidad CCR 2019-2022 (ambos sexos) en Zamora.

	2019	2020	2021	2022
Incidencia	102	64	79	59
Mortalidad	30	13	7	4

Tabla 9. Incidencia y mortalidad CCR 2019-2022 por sexo en Zamora.

	2019	2020	2021	2022
Incidencia Hombres	62	40	43	28
Incidencia Mujeres	40	24	36	31
Mortalidad Hombres	16	10	5	3
Mortalidad Mujeres	14	3	2	1

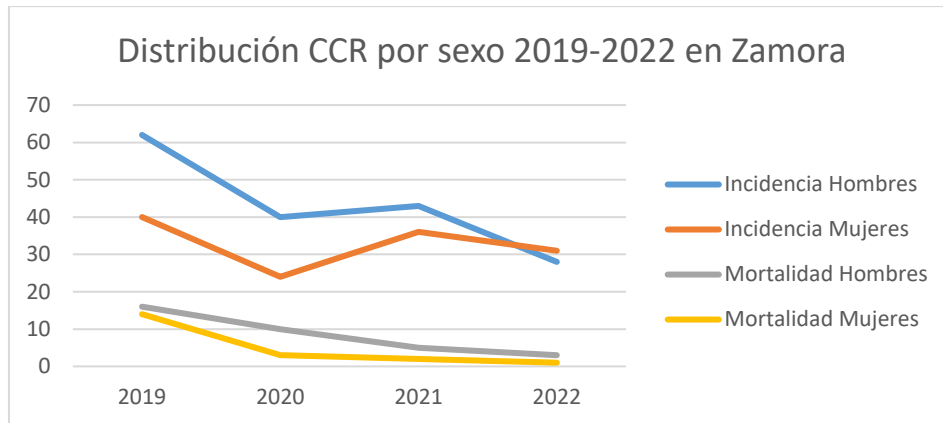


Figura 8. Distribución CCR por sexo 2019-2022 en Zamora

En las figuras representativas de los datos reales, se observa una clara descendencia tanto en la incidencia como en la mortalidad en el periodo de estudio en ambos sexos, siendo mayor la incidencia y mortalidad en el sexo masculino en todo el periodo de estudio.

1.3 CÁNCER COLORRECTAL (CCR). DEFINICIÓN.

En 1994 Varmus definió el cáncer como una enfermedad genética causada por alteraciones en los genes que controlan la proliferación, la diferenciación y la muerte celular, por tanto el cáncer es una enfermedad genética. (7)

Podemos afirmar que el cáncer es un proceso de múltiples pasos en el que se requieren numerosas alteraciones genéticas (mutaciones, amplificaciones, deleciones, etc.) para su desarrollo. Sólo una pequeña proporción de cánceres son hereditarios, el resto son esporádicos y se asocian a mutaciones somáticas adquiridas a lo largo de la vida del individuo. Así los portadores de mutaciones en línea germinal en un gen de susceptibilidad al cáncer nacen un paso más cerca de la tumorigénesis y están predispuestos a padecer cáncer a edades más tempranas y en múltiples localizaciones.

Según estimaciones el 80% de los cánceres colorrectales son de aparición esporádica, el 10% son familiares y el restante 5-10% tiene carácter hereditario de los cuales un 4-5% se asigna al Síndrome de Lynch o CCHNP. Los genes que se asocian con una mayor proporción de casos al CCHNP son MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2, (8).

Está evidenciado que la mayoría de los CCRs se forman a partir de pólipos adenomatosos, que aparecen en el colon cuando los mecanismos que regulan la renovación de las células epiteliales se ven alterados. Múltiples evidencias anatomopatológica, epidemiológicas y observacionales apoyan la existencia de una secuencia *pólipo a carcinoma* (modelo de Volgestein) en la patogénesis del CCR. Se ha visto, que la carcinogénesis colorrectal es un proceso con múltiples pasos, en el que la acumulación de alteraciones genéticas en

las células epiteliales confiere a las mismas, una ventaja de supervivencia que favorece su proliferación y el crecimiento tumoral. La carcinogénesis es pues *“una secuencia de alteraciones moleculares que conlleva una secuencia de cambios genéticos correlacionados con etapas histológicas específicas de la progresión tumoral”* (9).

Concluimos que CCR es el resultado final de un largo proceso carcinogénico multifactorial que se desarrolla en distintas etapas y en el que intervienen un elevado número de factores ambientales y genéticos. La mayoría de los CCR se desarrollan a partir de un pólipo existente en la mucosa colorrectal que, tras una serie de alteraciones genéticas y epigenéticas acumuladas en el tiempo (secuencia adenoma-carcinoma), acaban desencadenando la enfermedad. En otros casos, el CCR asienta sobre lesiones precursoras no polipoideas que son menos frecuentes y que también expondremos a continuación.

1.3.1 HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE COLON Y RECTO.

A nivel anatómico fisiológico el colon es un componente esencial del sistema digestivo humano que es responsable de la extracción y procesamiento de nutrientes (como vitaminas, minerales, carbohidratos, grasas, proteínas y agua) de los alimentos que consumimos, así como de la eliminación de los desechos del cuerpo (10). El sistema digestivo se compone de varias partes, incluyendo el esófago, el estómago, el intestino delgado y el intestino grueso. El colon, que es la sección más extensa del intestino grueso, tiene una longitud aproximada de 16,405 m. El recto y el conducto anal constituyen la parte final del intestino grueso, con una longitud de alrededor de 16 a 20 cm. El ano, situado al final del conducto anal, es la salida al exterior del cuerpo (10).

A nivel molecular el ser humano está compuesto por células que siguen un ciclo de vida específico nacen mediante la división de células preexistentes (mitosis), cumplen sus funciones específicas, se reproducen y finalmente mueren a través de un proceso llamado apoptosis o muerte celular programada. Este ciclo celular está rigurosamente regulado por ciertos genes ubicados en los cromosomas.

En el caso de las enfermedades cancerosas, se caracterizan por un crecimiento celular descontrolado. A diferencia de las células normales, que siguen un ciclo de vida predeterminado y luego mueren, las células cancerosas pueden dividirse de manera indefinida, alterando su tamaño, forma y otras propiedades, formando lo que se conoce como neoplasias o tumores malignos. La fase más grave ocurre cuando estas células no solo afectan el área local, sino que también invaden órganos (metástasis).

Podemos confirmar que el cáncer colorrectal es originado por alteraciones en las células del colon y el recto, especialmente en su desarrollo y división para formar nuevas células. Además existen varios factores de riesgo asociados con este tipo de cáncer, pero muchos de ellos no son la causa directa de la enfermedad. En cambio, estos factores incrementan la posibilidad de daño en el ADN de las células, lo que puede dar lugar al cáncer colorrectal (10). El cáncer colorrectal se caracteriza por el crecimiento descontrolado de las células del colon y/o el recto. Los tumores malignos colorrectales pueden surgir en cualquiera de las tres capas del colon y el recto: la mucosa, la muscular y la serosa (11).

- El adenocarcinoma, que se origina en las glándulas, es el tipo más común de cáncer colorrectal, representando más del 90% de los casos.
- Los linfomas, los sarcomas y los melanomas son menos comunes (11).

Se acepta actualmente que la mayoría de los carcinomas colorrectales evolucionan de pólipos adenomatosos; esta secuencia de eventos es la secuencia adenoma-carcinoma.

Un pólipo es un término clínico inespecífico que describe cualquier protuberancia de la superficie de la mucosa intestinal, independientemente de su naturaleza histológica.

Los pólipos colorrectales pueden clasificarse como *neoplásicos*, *hiperplásicos*, *hamartomatosos* o *inflamatorios* (12).

Los pólipos neoplásicos, especialmente *adenomatosos*, son bastante comunes en personas mayores de 50 años, con una prevalencia de hasta el 25%. Estos pólipos son por naturaleza displásicos y su riesgo de convertirse en malignos depende de su tamaño y tipo. Así, los adenomas tubulares tienen un riesgo de malignidad del 5%, mientras que los adenomas vellosos pueden albergar cáncer en hasta el 40% de los casos. Los adenomas *tubulovellosos* tienen un riesgo intermedio del 22%. Aunque es raro que los pólipos menores de 1 cm se conviertan en carcinomas invasores, el riesgo aumenta con el tamaño del pólipo (12). *Los pólipos hiperplásicos* son muy comunes, pequeños y no premalignos. Sin embargo, los pólipos hiperplásicos grandes tienen riesgo de malignidad. *Los pólipos serrados* son un tipo diferente de pólipo neoplásico y algunos pólipos serrados pueden convertirse en neoplasias invasivas. Recientemente, se ha descrito un síndrome de poliposis serrada familiar. Los pólipos serrados deben ser tratados como los adenomatosos (12). *Los pólipos hamartomatosos*, también conocidos como juveniles, rara vez son premalignos. Son típicos en la infancia, pero pueden aparecer a cualquier edad. Suelen causar hemorragia y a menudo provocan intususcepción y obstrucción. Aunque se parecen a los pólipos adenomatosos, deben ser tratados con polipectomía (12). *Los pólipos inflamatorios*, también conocidos como seudopólipos, son más comunes en el

contexto de una enfermedad intestinal inflamatoria, pero también pueden surgir después de una colitis amebiana, isquémica o esquistosomal. Aunque no son premalignos, no se pueden diferenciar de los pólipos adenomatosos a simple vista, por lo que deben ser extirpados (12).

Los (CCRs) pueden diseminarse por vía linfática y/o hematológica, así como transperitoneal. Los lugares más frecuentes de metástasis son los ganglios linfáticos regionales, el hígado y los pulmones. El hígado es a menudo el primer sitio de diseminación hematológica debido al drenaje venoso del tracto intestinal a través del sistema portal. Sin embargo, los tumores que se originan en el recto distal pueden inicialmente metastatizar a los pulmones debido a que la vena rectal inferior drena en la vena cava inferior en lugar del sistema venoso portal (13).

1.3.1.1 Anatomía patológica del cáncer de colon y recto

1.3.1.1.1 Macroscopía

El (CCR) puede presentarse de diversas formas dependiendo de su etapa de desarrollo. En sus etapas iniciales, puede aparecer como adenomas polipoides pequeños, a menudo con tallos. Algunos se presentan como lesiones rojizas, bien definidas y elevadas, que recuerdan a los adenomas. Cuando el carcinoma reemplaza completamente al adenoma, se vuelve firme y pálido (14).

En etapas más avanzadas, el CCR puede adoptar varias formas:

- Tumores polipoides: crecen principalmente dentro del lumen y se encuentran principalmente en el ciego y el colon derecho. Pueden ser asintomáticos hasta que causan pérdida de sangre y anemia (14).
- Tumores ulcerados e infiltrativos: se caracterizan por una úlcera central con bordes elevados y crecen principalmente dentro de la pared, pudiendo infiltrar más allá de la capa muscular propia (14).
- Tumores estenosantes y anulares: comunes en el colon transverso y descendente, pueden causar obstrucción intestinal y dilatación del segmento proximal (14).
- Tumores difusos: una variante rara similar a la linitis plástica del estómago, se presentan inicialmente con aplanamiento y engrosamiento de la mucosa y progresivamente del resto de la pared (14).
- Carcinoma superficial o plano: se origina de un adenoma plano y se presenta como una placa en la mucosa con gran invasión extramural (14).

En todos los casos, la superficie de corte de estos tumores suele ser homogénea con áreas de necrosis entremezcladas. La apariencia macroscópica de estos tumores es compleja y a menudo se encuentran formas mixtas de estos patrones. Hasta ahora, no hay evidencia de que la apariencia macroscópica sea un factor pronóstico independiente del subtipo histológico subyacente, con la posible excepción de la linitis plástica, que se ha asociado con un pronóstico desfavorable (14).

1.3.1.1.2 Microscopia

Los adenomas convencionales son lesiones comunes que pueden convertirse en malignas. Estos adenomas se definen como crecimientos anormales del epitelio colónico y se clasifican en sésiles (sin tallo) y pediculados (con tallo). Según su estructura, se dividen en tubulares, túbulo-vellosos y vellosos. Todos los adenomas tienen displasia de bajo grado por definición (14).

La displasia se clasifica en bajo grado (leve y moderada) y alto grado (severa, carcinoma in situ), según las características arquitecturales y citológicas. Un adenoma que muestra invasión de la mucosa se considera carcinoma in situ, mientras que el término carcinoma invasivo se usa cuando hay invasión más allá de la muscularis de la mucosa (14).

La displasia de bajo grado se define por criptas arquitectónicamente simples, con núcleos parcialmente estratificados que no se extienden más allá de la mitad del citoplasma. La displasia de alto grado se caracteriza por una marcada estratificación nuclear, pleomorfismo, abundantes mitosis y pérdida de la polaridad. Cuando progresa a neoplasia, las criptas se vuelven más irregulares y complejas. En esta clasificación, el carcinoma in situ se incluye en el término displasia de alto grado (14).

El tamaño del adenoma se considera el mejor predictor de malignidad. Los adenomas que miden más de 2 cm tienen un riesgo del 10-20% de presentar un carcinoma en el momento del diagnóstico, mientras que los que miden entre 1 y 2 cm tienen un riesgo del 5% y los menores de 1 cm un riesgo menor al 1% (14).

El adenocarcinoma, se define por su invasión a la submucosa a través de la muscular de la mucosa. Las lesiones que se limitan al epitelio o invaden solo la lámina propia no tienen riesgo de metastatizar. El AJCC (American Joint Committee on Cancer) clasifica estas lesiones como carcinoma intramucoso (Tis) (14).

El 90-95% de los CCR son adenocarcinomas, que a menudo presentan patrones histológicos mixtos. Los CCR suelen ser moderadamente diferenciados, caracterizados por estructuras glandulares de tamaño mediano a grande. A medida que los tumores se diferencian, las células epiteliales se vuelven cuboidales y poligonales (14). Además de

las células epiteliales, se pueden identificar otros tipos de células, como las células de Paneth, células neuroendocrinas, células escamosas, melanocitos y células trofoblásticas. Los tumores ricos en células de Paneth suelen ser carcinomas papilares y mucinosos (14). Entre el 8 y el 51% de los CCR presentan células neuroendocrinas. Se han propuesto varias teorías para explicar su presencia, siendo la más aceptada que se trata de una transformación maligna de una única línea de células madre capaz de diferenciación neuroendocrina y glandular (14).

1.3.2 ETIOPATOGENIA.

El cáncer colorrectal tiene una alta incidencia en la población mundial. Diversas vías moleculares están involucradas en su desarrollo, entre ellas, la inestabilidad cromosómica, la inestabilidad microsatelital y la epigenética

1.3.2.1 Alteraciones moleculares.

Se ha investigado intensivamente los defectos genéticos y anomalías moleculares en el desarrollo de adenomas y carcinomas colorrectales. Las mutaciones pueden activar oncogenes como K-ras o desactivar genes supresores de tumores como APC, DCC, p53. El cáncer colorrectal a menudo surge de pólipos a través de la acumulación de estas mutaciones, un proceso conocido como secuencia adenoma-carcinoma (12).

Los defectos en el gen APC fueron inicialmente descubiertos en pacientes con Poliposis Adenomatosa Familiar (FAP) y luego se encontró que también están presentes en el 80% de los cánceres colorrectales esporádicos. La mutación de K-ras resulta en la incapacidad para hidrolizar GTP, dejando la proteína G en su forma activa todo el tiempo, lo que se cree que conduce a la división celular descontrolada (12).

Otra mutación común ocurre en el gen MYH, en el cromosoma 1p. MYH es un gen de reparación de la escisión de bases y su eliminación en ambos alelos induce cambios en otras moléculas en dirección 3'. Las mutaciones en MYH se han asociado con un fenotipo AFAP, así como con cánceres esporádicos. A diferencia de las mutaciones en el gen APC que se expresan con un patrón hereditario autosómico dominante, la necesidad de una mutación bialélica en MYH da lugar a un patrón hereditario autosómico recesivo (12).

El gen supresor de tumores p53, que juega un papel vital en la iniciación de la apoptosis en células con daño genético irreparable, está mutado en el 75% de los cánceres colorrectales. La eliminación del gen supresor tumoral PTEN se ha observado en varios síndromes de poliposis hamartomatosa (12).

Las mutaciones que contribuyen a la patogenia y progresión del cáncer colorrectal se acumulan a través de tres vías genéticas principales: la pérdida de heterocigosidad (LOH), la inestabilidad cromosómica, la inestabilidad de microsatélite (MSI) y la metilación de isla CpG (CIMP) (12).

La vía LOH, que se caracteriza por deleciones cromosómicas y aneuploidia tumoral, parece ser la causa de alrededor del 80% de los carcinomas colorrectales. Esta vía fué descubierta por primera vez en pacientes con Poliposis Adenomatosa Familiar (FAP), donde se encontró que las mutaciones del gen APC eran hereditarias (12).

Otro ejemplo de LOH en la región del cromosoma 18q, que ha sido eliminada en hasta el 70% de los cánceres colorrectales. Esta región contiene dos genes supresores de tumores, DCC y SMAD4, y su eliminación puede causar la pérdida de uno o ambos genes (12).

La vía de inestabilidad de microsatélite (MSI) se caracteriza por errores en la reparación de los errores de emparejamiento durante la replicación del ADN. Estos errores fueron descubiertos por primera vez en el Síndrome de Lynch (HNPCC), pero ahora se sabe que también existen en muchos tumores esporádicos. Se han identificado varios genes, incluyendo MSH2, MLH1, PMS1, PMS2 y MSH6/GTBP, que son cruciales para identificar y reparar errores en la replicación del ADN. Una mutación en uno de estos genes predispone a la célula a las mutaciones, lo que puede conducir a la inestabilidad genómica y, finalmente, a la carcinogénesis. Los microsatélites, regiones del genoma donde segmentos cortos de pares de bases se repiten varias veces, son particularmente propensos a los errores en la replicación. Por lo tanto, una mutación en un gen de reparación de errores de emparejamiento puede producir longitudes variables de estas secuencias repetitivas, un fenómeno conocido como MSI (12).

Los tumores asociados con la Inestabilidad de Microsatélite (MSI) tienen características biológicas diferentes a los tumores generados por la vía de Pérdida de Heterocigosidad (LOH). Los tumores con MSI tienden a originarse en el hemicolon derecho, tener ADN diploide y están asociados con un mejor pronóstico que los tumores generados por la vía LOH, que tienen microsatélites estables y suelen formarse en la parte más distal del colon, a menudo con aneuploidia cromosómica, y tienen un peor pronóstico (12).

En la recientemente descrita *vía de Metilación de Isla CpG (CIMP)*, los genes no acumulan mutaciones, sino que se activan o desactivan por metilación. Este proceso se llama alteración epigenética, para diferenciarla de las alteraciones genéticas más comunes o las verdaderas mutaciones. En el cáncer, la metilación anormal, generalmente de una región promotora, conduce a la activación o desactivación anormal de genes. Esta vía

también se ha llamado la vía metilada serrada debido a que los pólipos serrados a menudo albergan metilación anormal, a diferencia de los pólipos adenomatosos, que se relacionan más a menudo con mutaciones en el gen APC (vía LOH) (12).

1.3.2.2 Modelo de carcinogénesis del CCR mecanismos mutacionales.

El modelo de carcinogénesis del CCR (cáncer colorrectal) implica la acumulación de múltiples alteraciones genéticas en diferentes vías de señalización. Dos modelos complementarios en el mecanismo de carcinogénesis del CCR son la vía "canónica o supresora" que involucra la inestabilidad cromosomal (CIN) y la vía "mutadora" que implica la inestabilidad de microsatélites (MSI) (15).

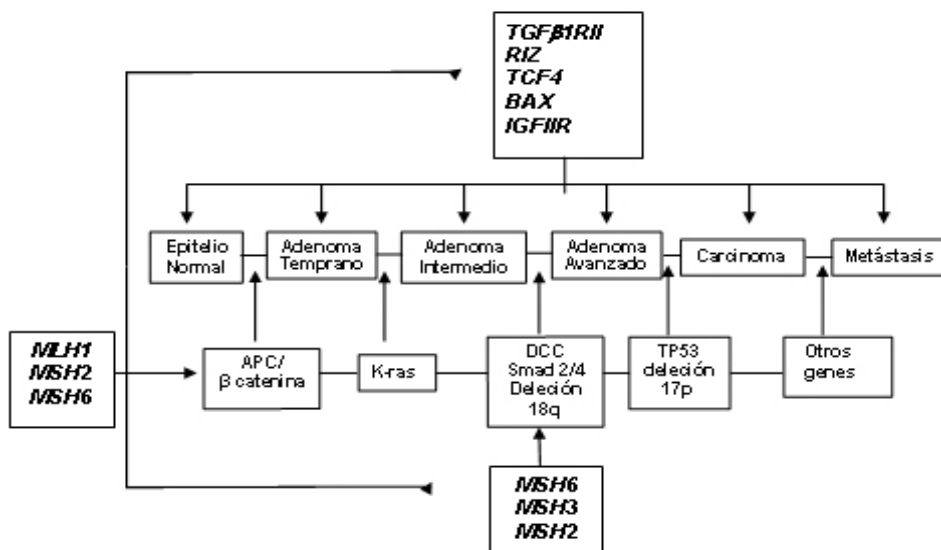


Figura 9. Vía supresora y mutadora de la carcinogénesis colorrectal.

Estas vías no son mutuamente excluyentes, lo que contribuye a la variabilidad en el fenotipo tumoral del CCR. La descripción original de la carcinogénesis por Fearon y Vogelstein ha sido fundamental para comprender el desarrollo tumoral, identificando tres grandes vías de carcinogénesis: la vía supresora, la mutadora y la metiladora. Estas vías, aunque preferentes, pueden superponerse, lo que genera diversidad en el comportamiento del CCR (16).

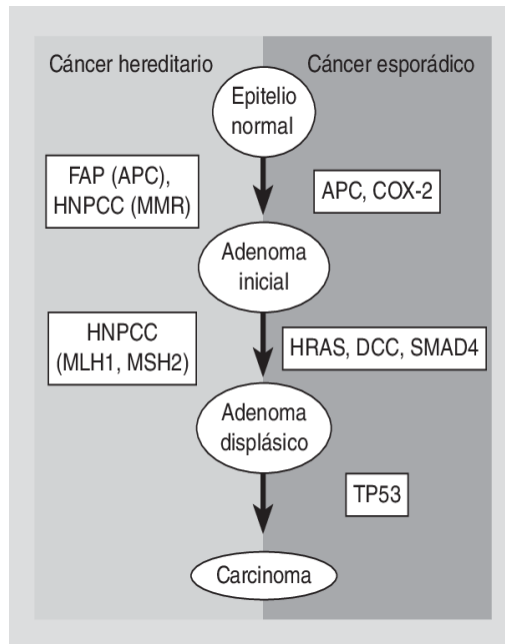


Figura 10. Modelo genético del CCR (Fearon y Vogelstein)

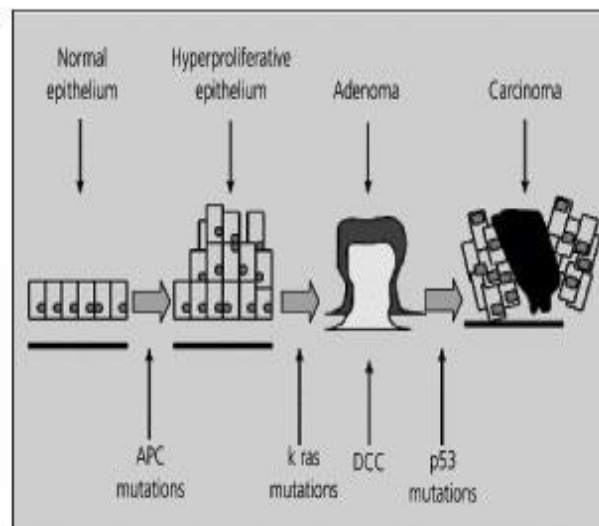


Figura 11. Secuencia de adenocarcinoma

La carcinogénesis del cáncer colorrectal (CCR) es un proceso de múltiples etapas, caracterizado por una gran inestabilidad genómica que permite la acumulación de mutaciones en protooncogenes y genes supresores de tumores (17).

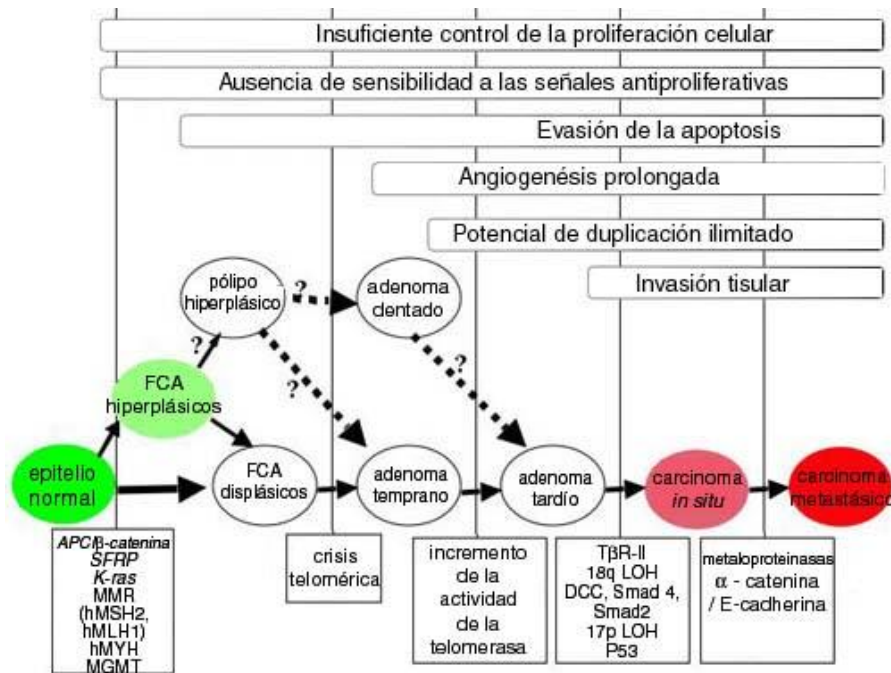


Figura 12. Progresión escalonada hacia la carcinogénesis del colon humano.

Esta inestabilidad genómica se produce por diferentes vías, entre las más importantes: *Inestabilidad cromosómica (Chromosome Instability-CIN)* se caracteriza por la presencia de un número anormal de cromosomas (aneuploidía) y/o alteraciones estructurales de los mismos. La inestabilidad cromosómica puede llevar a la pérdida o ganancia de genes que son cruciales para el control del crecimiento y la división celular (18).

Inestabilidad de microsatélites (Microsatellite Instability-MSI): Los microsatélites son secuencias cortas de ADN que se repiten en el genoma. La inestabilidad de microsatélites se refiere a la variación en el número de repeticiones de estas secuencias entre las células de un mismo individuo. Esta inestabilidad puede ser el resultado de defectos en el sistema de reparación del ADN.

Mecanismos de metilación: La metilación del ADN es un mecanismo epigenético que puede regular la expresión de los genes. Los cambios en los patrones de metilación pueden llevar a la activación de oncogenes o a la inactivación de genes supresores de tumores.

Estos mecanismos pueden interactuar entre sí y contribuir al desarrollo del CCR. Es importante destacar que la comprensión de estos mecanismos puede tener implicaciones importantes para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento del CCR (19).

1.3.2.3 Alteraciones moleculares, de inestabilidad de microsatélites, de KRAS de NRAS.

El cáncer de colon y recto, conocido como cáncer colorrectal, tiene una anatomía patológica compleja y variada, donde las alteraciones moleculares juegan un papel fundamental en su desarrollo y progresión. Aquí detallo algunas de las alteraciones más importantes y cómo impactan la patología del cáncer colorrectal.

El cáncer colorrectal es un tipo de cáncer que se desarrolla en el colon o el recto, partes del sistema digestivo. Este cáncer surge a través de múltiples vías patogénicas que involucran diversas alteraciones moleculares que afectan procesos celulares clave como la proliferación, la apoptosis (muerte celular programada) y la reparación del ADN. Estas alteraciones moleculares pueden clasificarse en varias categorías principales, cada una con implicaciones significativas para el desarrollo y la progresión del cáncer, así como para su tratamiento. A continuación, se detallan estas alteraciones. (20).

1.3.2.3.1 Inestabilidad de Microsatélites (MSI)

La inestabilidad de microsatélites (MSI) es una característica de algunos cánceres colorrectales que resulta de errores en el sistema de reparación de apareamiento de bases del ADN, conocido como sistema de reparación de mismatch (MMR). Las proteínas MMR, codificadas por genes como MLH1, MSH2, MSH6, y PMS2, son cruciales para corregir los errores que ocurren durante la replicación del ADN. Cuando uno o más de estos genes están mutados o inactivados, resulta en la acumulación de errores en el ADN, lo que puede conducir a un aumento en la tasa de mutación y favorecer la carcinogénesis. Los tumores con alta MSI tienden a tener características clínicas y patológicas distintas, incluyendo una mayor infiltración linfocítica y, a menudo, un mejor pronóstico en comparación con los tumores microsatélitamente estables (21).

En el cáncer colorrectal, la MSI se asocia con:

Deficiencias en Proteínas de Reparación de Mismatch (MMR): Mutaciones en genes como MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 pueden causar deficiencias en estas proteínas, llevando a una acumulación de errores de replicación que originan el desarrollo tumoral.

Los tumores con alta MSI tienden a ser menos agresivos y están asociados con una mejor respuesta a ciertos tratamientos quimioterapéuticos, aunque muestran resistencia a otros.

1.3.2.3.2 Vía de las Mutaciones de KRAS y NRAS

Las mutaciones en los genes KRAS y NRAS son comunes en el cáncer colorrectal y juegan un papel crítico en la activación de las vías de señalización que controlan la proliferación celular. Estas mutaciones generalmente resultan en la activación constitutiva de la proteína RAS, lo que lleva a la activación continua de la vía MAPK/ERK incluso en ausencia de señales externas. Esto promueve la proliferación celular descontrolada y contribuye a la oncogénesis. La presencia de mutaciones en KRAS o NRAS es un factor predictivo importante de resistencia a los tratamientos con inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), lo que hace que la identificación de estas mutaciones sea crucial para la selección de terapias en pacientes con cáncer colorrectal (22). Estas mutaciones están asociadas a:

Activación de la Vía de Señalización MAPK/ERK: Las mutaciones en KRAS o NRAS resultan en la activación continua de esta vía, y la proliferación celular y la supervivencia.

Implicaciones Terapéuticas: La presencia de mutaciones en KRAS o NRAS puede influir en la eficacia de los tratamientos dirigidos, como los inhibidores del EGFR, haciendo que estos tumores sean resistentes a dichos tratamientos.

1.3.2.3.3 Otros Genes y Vías Implicadas.

Además de las mutaciones en KRAS y NRAS, y la inestabilidad de microsatélites, otros genes como APC, TP53 y genes de la vía de señalización Wnt también juegan roles cruciales en la patogénesis del cáncer colorrectal:

Mutación del Gen APC: Es uno de los eventos más tempranos en la mayoría de los cánceres colorrectales, especialmente en aquellos que siguen la vía de adenoma a carcinoma, llevando a una activación aberrante de la vía Wnt y a un aumento en la proliferación celular. (23).

Mutaciones en TP53: Ocurren en etapas más avanzadas de la enfermedad y están asociadas con una mayor agresividad tumoral y peor pronóstico.

La anatomía patológica del cáncer colorrectal revela una enfermedad heterogénea con múltiples vías de desarrollo tumoral, cada una influenciada por distintas alteraciones genéticas y moleculares.

La comprensión de estas alteraciones no solo es crucial para el diagnóstico y clasificación de los tumores, sino que también orienta la selección de tratamientos específicos y personalizados, mejorando así las perspectivas de manejo y supervivencia de los pacientes.

1.3.3 FACTORES DE RIESGO Y PROTECTORES DEL CCR

La etiología del CCR es multifactorial, siendo resultado de una compleja interacción, entre la susceptibilidad genética y los distintos factores biológicos y ambientales. Pudiendo dividir los factores de riesgo en modificables y no modificables.

Los factores de riesgo no modificables del CCR destacan la edad, la enfermedad inflamatoria intestinal y la historia personal de adenomas y/o CCR. (24).

Existe una tendencia creciente de la incidencia a partir de los 50 años, menos frecuente en menores de 40 años. En sujetos con enfermedades de base, tales como enfermedad inflamatoria intestinal (enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa), la edad de presentación suele ser por debajo de la cuarta década. En la enfermedad inflamatoria intestinal (25), la incidencia y características de CCR, es similar para ambas patologías.

En referencia a la historia personal de adenomas y/o CCR (26), el riesgo de recurrencia de los adenomas se asocia al número, tamaño, componente veloso y grado de displasia. Existe también un riesgo aumentado en aquellas personas con enfermedades hereditarias como la Poliposis Colónica Familiar (FAP) (27) o el síndrome de Lynch (28). Aunque la gran mayoría de CCR son esporádicos (85-90%), hasta un 15-20% pueden presentar agregación familiar y el 5-10% son hereditarios. (29).

Respecto a los factores de *riesgo modificables del CCR destacan* (30): la dieta, consumo de grasa, selenio, hierro, ácido fólico y metionina, obesidad, tabaquismo, alcohol, colecistectomía y la radiación; estos factores de riesgo son predisponentes en el desarrollo de CCR. Existen factores de riesgo modificables que pueden considerarse protectores del CCR como son la fibra, verduras y frutas, calcio y vitamina D antioxidantes, anticonceptivos oral, AINES y ácido acetil-salicílico (AAS), actividad física y el café.

Entre los factores de riesgo modificables con “efecto perjudicial” y por tanto contribuyentes al desarrollo del CCR, destaca carne roja y la procesada, o de carne muy hecha y cocinada en contacto directo con el fuego (31). Sin embargo esto no era significativo en el CCR. (32).

Por el contrario, el consumo de fibra, fruta, vegetales, lácteos o micronutrientes como folatos, calcio y vitamina D, se han postulado como protectores para el CCR (33, 34). Pero esta asociación solo se mantiene en CCR en relación a la fibra de los cereales, y no a la fibra de las frutas, a diferencia de lo que ocurre en el CCR (35).

Todos estos factores dietéticos influirían en el riesgo de aparición de lesiones precursoras de CCR, es decir, en forma de adenomas.

Durante muchos años, se creía que los antioxidantes (36), podían contribuir a la prevención de CCR, sin embargo en la actualidad los datos son contradictorios por lo tanto no se recomienda su administración sistémica para la prevención primaria.

Respecto al uso de tratamiento hormonal, se ha visto que en mujeres postmenopáusicas (37), en tratamiento hormonal sustitutivo, hay una disminución del riesgo para el desarrollo de CCR, y además este efecto se puede mantener hasta diez años después de haber suspendido el tratamiento hormonal. Además el uso de anticonceptivos orales (ACOs) disminuye el riesgo de desarrollo de CCR en mujeres con menarquía tardía, pero no en aquellas con primiparidad tardía, en las que por el contrario se objetiva un incremento de riesgo para el desarrollo de CCR (38).

Por lo tanto, si bien es cierto que los tratamientos hormonales pueden disminuir el riesgo para el desarrollo de CCR, en el caso de desarrollarlo bajo este tratamiento el CCR se presentará en estadios más avanzados (39, 40).

Existen datos de estudios epidemiológicos que sugieren la relación entre un bajo consumo de selenio y la aparición de CCR (41), así como de otros tumores.

Aunque los resultados de los diferentes estudios, no han clarificado esta relación parece ser que la cantidad de hierro de la dieta podría incrementar el riesgo de cáncer de colón (41). En relación a lo anterior, se ha visto que el bajo consumo en la dieta de ácido fólico y el aminoácido metionina podrían incrementar el riesgo de desarrollo de adenomas y de CCR (42). En esta misma línea se ha visto en pacientes afectos de colitis ulcerosa, que el bajo consumo de folatos, se asocia a un mayor riesgo de desarrollo de CCR (43). Sin embargo, se ha observado en sentido contrario que este riesgo de desarrollo de CCR disminuye en pacientes a los que administran dosis extra de folatos.

Algunos procedimientos como la colecistectomía (43), parece estar asociada a un leve incremento de CCR proximal. Esta hipótesis se planteó por primera vez en 1978 y desde entonces hay numerosos estudios que la sustentan. De forma más robusta, sí que se ha demostrado que la irradiación previa (44) de la zona pélvica, está relacionada con un incremento de desarrollo de cáncer distal (recto-sigmoideo).

La obesidad es otro factor de riesgo para ambos sexos, sobre todo la abdominal (45). Así la presencia en tomografía computarizada de un índice de grasa abdominal visceral por cm^2 se asocia a un RR de 1,62 (IC 95% 1,14-2,28), 2,42 (IC 95%: 1,73-3,39) y 2,77 (IC 95% 1,98-3,87) para grasa abdominal visceral por cm^2 de 51,8 a 95,6; 95,7-147,0 y >147,1 respectivamente(46) Respecto a esto, los datos disponibles hacen considerar

el síndrome metabólico como un factor de riesgo para el desarrollo del CCR en hombres, sin embargo, esta asociación no ha podido ser constatada en mujeres.

En cambio el ejercicio y la actividad física actúan como protectores (47). Y esta asociación es más manifiesta para pólipos grandes o más avanzados (48). En ambos casos, la hiperinsulinemia juega un papel importante y su presencia comporta un aumento de riesgo de aparición de adenomas colorrectales. (49,50).

En los últimos años también se ha evidenciado el papel del alcohol como factor de riesgo en consumos superiores a 100 g/semana, para ambos sexos para los grandes consumidores (> 4 bebidas al día). (51).

Algunos estudios han apuntado el papel del tabaco en el CCR (39), sobre todo en el CCR con un RR de 2,1 para los fumadores activos, de 1,4 para los ex fumadores y de 1,8 para fumadores ocasionales (52). Además se objetivó una correlación en función de la localización tumoral, incrementándose en la localización proximal, mientras que esto no se objetivaba en la localización distal ni el recto. También se evidenció que los ex fumadores de más de 20 años tienen el mismo riesgo de CCR que no fumadores. (53).

Aunque se ha demostrado que el consumo de ácido acetilsalicílico (AAS) es un factor protector del CCR en personas mayores de 50 años y en dosis superiores a 300 mg/día, la aparición de efectos secundarios gastrointestinales entre otros, hace que su administración, no deba recomendarse de forma sistemática en la quimio prevención (54). A este respecto se ha postulado que la expresión de 15-PDGH (hidroxiprostaglandina deshidrogenasa 15) en la mucosa normal del colon, pudiera actuar como biomarcador que pudiera predecir respuesta a la quimio prevención con AAS. (54).

Otros factores de riesgo más controvertidos son los agentes infecciosos. Se ha asociado la presencia de una fusobacteria (55) (*Fusobacterium nucleatum*) en casos de CCR, aunque la relación causal deber de ser demostrada en estudios posteriores (56). Otro agente, el virus JC, de la familia de los poliomavirus, también se ha detectado en casos con este cáncer, pero sin demostrarse una etiología causal. (57).

El cáncer colorrectal (CCR) es una enfermedad multifactorial en la que intervienen diversos factores de riesgo, algunos de los cuales son inherentes y no pueden ser modificados, mientras que otros son susceptibles de intervención a través de cambios en el estilo de vida o medidas preventivas.

A continuación, se detallan estos factores de riesgo, clasificados en no modificables y modificables, destacando su relevancia en la patogénesis del CCR y su importancia en la práctica clínica oncológica.

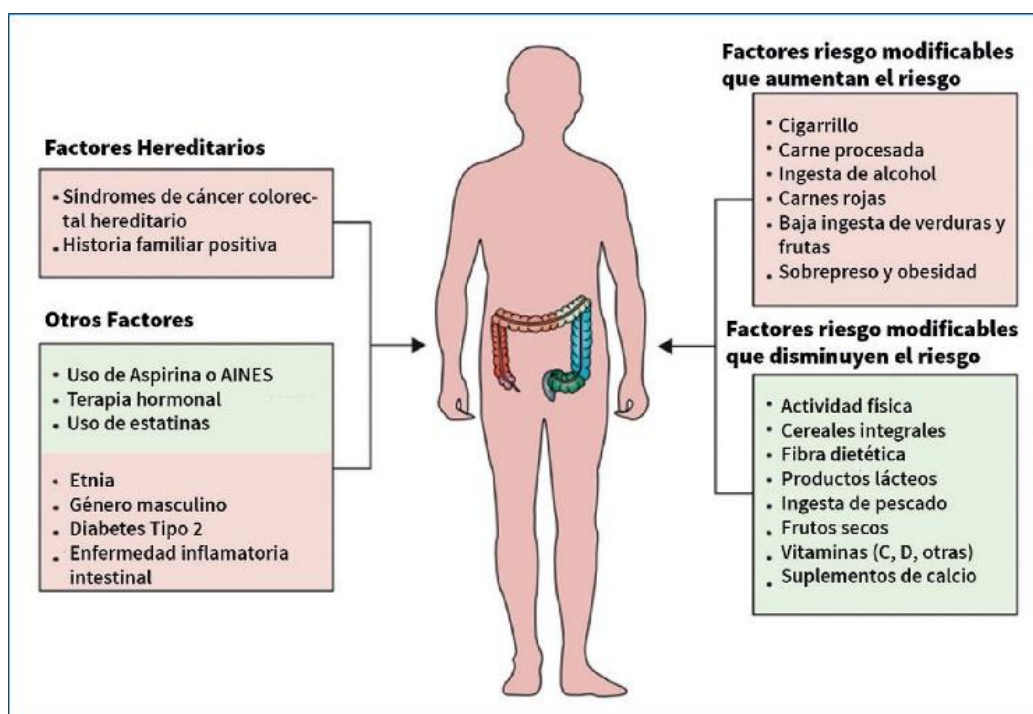


Figura 13. Lista de factores de riesgo modificables y no modificables para el cáncer colorrectal. Aunque los datos de algunos factores de riesgo (p. ej., fumar y el consumo de carne procesada) son convincentes, otros factores (p. ej., terapia hormonal para la menopausia), para los cuales los datos son más sugerentes. AINE = anti inflamatorios no esteroideos. (58)

1.3.3.1 Factores de Riesgo No Modificables

Edad: La edad es uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de CCR. A. La mayoría de los casos se presentan en personas mayores de 50 años, siendo más frecuente en la sexta y séptima década de la vida (59).

Sexo: Aunque el CCR puede afectar tanto a hombres como a mujeres, existen diferencias en la incidencia y características tumorales entre los géneros. Los hombres tienden a presentar una mayor incidencia de CCR y a desarrollar tumores en una etapa más temprana de la vida (59).

Factores Genéticos/Historia Familiar: La presencia de ciertos genes de predisposición hereditaria, como los asociados al síndrome de Lynch o la poliposis adenomatosa familiar, aumenta significativamente el riesgo de desarrollar CCR. Asimismo, la historia familiar de la enfermedad es un factor de riesgo importante, especialmente cuando hay antecedentes de CCR en parientes de primer grado (60).

1.3.3.2 Factores de Riesgo Modificables

Dieta Rica en Grasas y Pobre en Vegetales y Fibra El consumo excesivo de grasas saturadas y alimentos procesados, así como la baja ingesta de frutas, verduras y fibra, se asocia con un mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad. Los compuestos carcinogénicos presentes en los alimentos procesados y la falta de fibra dietética contribuyen al desarrollo de lesiones precancerosas en el colon y el recto (61).

Inactividad Física: La actividad física promueve el movimiento intestinal y reduce el tiempo de tránsito del contenido fecal, lo que puede disminuir la exposición del colon a carcinógenos y promover la salud del tejido intestinal (60).

Consumo de Alcohol: El consumo crónico y excesivo puede actuar como carcinógeno directo en el tracto gastrointestinal, causando daño en la mucosa intestinal y promoviendo la carcinogénesis colorrectal (60).

Obesidad. La obesidad se asocia con procesos inflamatorios crónicos, resistencia a la insulina y alteraciones en el metabolismo hormonal, que pueden promover la formación y progresión de tumores colorrectales (61).

Tabaquismo: Los carcinógenos presentes en el humo del tabaco pueden alcanzar el colon y el recto a través del sistema circulatorio y promover la mutación y la proliferación celular anormal (60).

1.4 PRESENTACIÓN CLÍNICA DEL CC

La clínica del CCR es muy variable e inespecífica, es un tumor de crecimiento lento, por lo que puede pasar mucho tiempo hasta establecer su diagnóstico. El CCR se suele manifestar en pacientes afectados de tres formas generales:

1-Síntomas y/o signos sospechosos son rectorragia, alteraciones en el ritmo deposicional (estreñimiento y/o diarrea, ya sean con carácter fijo o intermitente) y/o dolor abdominal inespecífico definido como “abdominalgia” (a veces, se trata de una sensación de plenitud o molestia vaga, bien difusa o localizada).

2-Asintomáticos: “hallazgo incidental en el cribado del CC”.

3-Obstrucción intestinal, peritonitis y más infrecuentemente hemorragia gastrointestinal aguda (HDA).

La mayoría de los pacientes con CCR en estadios tempranos suelen estar asintomáticos, y ser diagnosticados durante el cribado poblacional (70 al 90%) (62,63).

1.4.1 CLÍNICA MÁS FRECUENTE EN CC DERECHO.

En el CC derecho (64), presencia síndrome anémico (generalmente anemia ferropénica) y dolor abdominal inespecífico, que puede asociar ocasionalmente la presencia de una “masa abdominal”. Los tumores pueden llegar a ser bastante grandes (> 10 centímetros) dado que el contenido intestinal es de consistencia líquida cuando atraviesa la válvula ileocecal y pasa al colon derecho, causando una estenosis importante de la luz intestinal, sin provocar clínica obstructiva ni alteraciones en el hábito intestinal. Sólo el 25% de los tumores de esta localización presentan alteraciones del ritmo intestinal (64).

1.4.2 CLÍNICA MÁS FRECUENTE EN CC IZQUIERDO.

En el CC izquierdo, es más frecuente la presentación en forma de alteración del ritmo deposicional (estreñimiento y/o diarrea), y/o hemorragia digestiva baja (hematoquecia y/o rectorragia). Las alteraciones del ritmo deposicional se deben a una reducción de la luz del colon, que por ser más estrecho provoca dolor cólico en abdomen inferior. Mientras que la hemorragia digestiva baja es debida a la presencia de una vascularización anómala condicionada por el propio crecimiento tumoral, junto con la presencia de ulceraciones y la friabilidad al roce del paso de las heces, pero el sangrado rara vez se manifiesta como una hemorragia digestiva grave con inestabilidad hemodinámica, más bien es un sangrado lento y crónico, que sobre todo a nivel del sigma es macroscópicamente visible, un cuadro de obstrucción intestinal que se traduce en un dolor cólico (generalmente muy intenso), distensión abdominal, náuseas y vómitos. Llegando en ocasiones a la perforación intestinal, y empeoramiento del pronóstico (65).

1.4.3 CLÍNICA MÁS FRECUENTE EN CC RECTO-SIGMOIDEO.

Es frecuente el debut en forma de rectorragia, tenesmo rectal y disminución del calibre de las heces; siendo la anemia un hallazgo infrecuente (66). Si la extensión del tumor sobrepasa los límites de la pared rectal puede aparecer hematuria y/o poliaquiuria, como consecuencia de la invasión de estructuras adyacentes (frecuentemente la vejiga).

En caso de invasión, menos frecuente, de la vagina pueden aparecer heces a través de esta. El hecho de a medida que las heces atraviesan el colon transversal y el colon descendente, la presencia de un tumor en esta localización puede provocar obstrucción y/o incluso perforación intestinal (65).

1.4.4 CLÍNICA EN EL CC DE CUALQUIER LOCALIZACIÓN

La presencia de un CC en cualquier localización puede causar síntomas generales como síndrome constitucional clásico: astenia, anorexia y pérdida de peso, o metástasis a distancia, con aparición de ictericia en el caso de metástasis hepáticas, o ascitis como signo indirecto de la presencia de carcinomatosis peritoneal. (66).

Independientemente de la localización del CCR, se puede presentar de forma atípica:

Por invasión local o incluso perforación de órganos adyacentes, como por ejemplo el riñón o intestino delgado puede aparecer una fístula. Esto es más frecuente asociado a los tumores de ciego y sigma, pudiendo semejar un cuadro de diverticulitis aguda.

Fiebre de origen desconocido o abscesos localizados a nivel intraabdominal, retroperitoneal, pared abdominal o intrahepáticos (67) como consecuencia de una perforación intestinal. En el 10 al 25% de los casos se asocia a una infección por *Streptococcus bovis* o *Clostridium septicum*. De forma más infrecuente, se puede presentar como una infección extraabdominal causada por anaerobios colonicos (*Bacteroides fragilis*) (68). En ocasiones, estos pueden derivar en fístulas.

En el 6% de las ocasiones se puede presentar como un adenocarcinoma de origen desconocido (69).

El CC puede ser diagnosticado por metástasis hepáticas halladas incidentalmente durante estudios radiológicos realizados por otra causa.

1.5 PREVENCIÓN PRIMARIA, SECUNDARIA Y TERCIARIA DE CCR.

El CC cumple los preceptos de una entidad susceptible de cribado poblacional dado, el mejor conocimiento de la historia natural de la enfermedad, período pre-sintomático largo y bien definido, patología frecuente y potencialmente grave y a que su tratamiento en estadios precoces se asocia a una mejora en el pronóstico (70). El mejor conocimiento de los factores patogénicos implicados en el CC, ha permitido la instauración de programas preventivos dirigidos a evitar su aparición (prevención primaria), detección precoz (prevención secundaria, cribado o screening), o minimizar su impacto en el pronóstico del paciente (prevención terciaria) (70).

Existe evidencia suficiente sobre la eficacia del cribado del CC, derivada de ensayos clínicos randomizados (71). Numerosos estudios han demostrado que tanto la prevención primaria como la prevención secundaria, incluida en los programas de cribado, son los instrumentos más efectivos para reducir de forma significativa tanto la prevalencia, la incidencia y la morbi-mortalidad causada por el CC (72).

1.5.1 PREVENCIÓN PRIMARIA DEL CC

La prevención primaria tiene como objetivo fundamental identificar los factores de riesgo en relación a la dieta y al estilo de vida, para intentar una modificación a través de la educación de la población en pro de una disminución del CC. La OMS aconseja disminuir el consumo de grasa, preferiblemente por debajo del 20% del total calórico, aumentar el aporte de fibra (25 gramos al día) y evitar el consumo excesivo de calorías y el sobrepeso. El estudio de cohortes EPIC (73) que se realizó en más de 350.000 sujetos, demuestra que la adherencia a cinco factores saludables como: 1) peso adecuado, 2) actividad física, 3) no fumar, 4) consumo limitado de alcohol y 5) dieta adecuada, demostraba una disminución de desarrollo de CC HR 0,63 (IC 95% 0,54-0,74), comparado con aquellos que solo se adhieren a uno o menos de estos factores. Esto se corrobora en otros estudios, que concluyen al igual que el EPIC, en que la adherencia a hábitos de vida saludables reduce la incidencia de CC. Se estima que alrededor del 70% de los casos podrían evitarse con cambios moderados en la dieta y el estilo de vida, dado que aunque es una enfermedad compleja, puede ser en gran medida prevenible.

1.5.2 PREVENCIÓN SECUNDARIA DEL CC

El cribado, también conocido como “screening”, es una medida de prevención secundaria que tiene como objetivo primario la detección de individuos asintomáticos con mayor probabilidad de padecer CC. Esto permite, un tratamiento precoz, generalmente en estadios más iniciales de la enfermedad, generalmente más efectivo, lo que se traduce en unas mayores tasas de curación. El primer paso, para determinar una estrategia apropiada de cribado, sería definir el riesgo individual de padecer CC.

Las poblaciones se clasifican según su riesgo de CC:

- Población de bajo riesgo: < 50 años.
- Población de riesgo intermedio: > 50-74 años.
- Población de alto riesgo: síndromes hereditarios, antecedentes familiares de cáncer CC, antecedentes de cáncer CC, antecedentes de adenomas y enfermedad inflamatoria intestinal (EII).

A nivel internacional existe un consenso sobre la importancia del cribado de CC en la población sin factores de riesgo a partir de los 50 años (74). En el grupo de alto riesgo es necesario; seguimiento tras resección de adenomas y resección de CC, cribado de síndromes hereditarios de CC y cribado de displasia en EII de larga evolución.

SOCIEDADES	ASOCIACIÓN ESPAÑOLA GASTROENTEROLOGÍA	AMERICAN CANCER SOCIETY	U.S PREVENTIVE SERVICE TASK FORCE	AMERICAN COLLEGE OF GASTROENTEROLOGY
SOHi	Cada 2 años	Anual	Anual	Anual
DNA fecal	No recomendado	Intervalo incierto	No recomendado	No recomendado
Sigmoidoscopia	Cada 5 años	Cada 5 años	Cada 5 años + SOH cada 3	Cada 5-10 años
Colonoscopia	Cada 10 años	Cada 10 años	Cada 10 años	Cada 10 años
Colono-TAC	No recomendado	Cada 5 años	No recomendado	No recomendado

Tabla 10. Cribado del CC en población de riesgo medio (> 50 años), según las diferentes sociedades.

Sin embargo, las guías de referencia de cribado, no han llegado a establecer cuál es la prueba de referencia (75). La colonoscopia óptica o convencional continúa considerándose la prueba de referencia para el diagnóstico precoz, ya que permite en el mismo acto, la visualización directa de la mucosa del colon, la realización de biopsias y la exéresis de la lesión. Sin embargo, a nivel internacional, se establece que la prueba de elección de una determinada modalidad de screening para CC varíe de acuerdo al coste y disponibilidad de recursos. Las estrategias empleadas habitualmente son la detección de sangre oculta en heces (SOH) mediante métodos químicos (prueba del guayaco) o inmunológicos (SOHi), y las técnicas endoscópicas (sigmoidoscopia o colonoscopia) (76).

1.5.2.1 Prueba de detección de sangre oculta en heces (SOH)

Es la técnica de cribado más extendida en el CC. A diferencia de otras técnicas, no es cruenta, tiene bajo coste y es más fácil su introducción en la población general. Desafortunadamente presenta una baja especificidad y sensibilidad, puesto que cuando detecta sangre en las heces no indica la causa, ni el origen del sangrado. Los resultados falsos positivos son comunes, causando ansiedad en el paciente y provocando la realización de pruebas innecesarias.

Su eficacia mediante el test bioquímico de guayaco ha sido ampliamente demostrada en ensayos clínicos randomizados (76). Es un test cualitativo, que ha demostrado su eficacia en ensayos clínicos controlados (Mandel 1993, Hardcastle 1996, Kromborg 1996). Los inconvenientes de este test son, su baja sensibilidad para la detección de adenomas (Imperiale 2004, Allison 1996) y la interpretación de los resultados, sobre todo en los casos

dudosos (77). Además los resultados se ven afectados por la vitamina C, que inhibe la reacción de guayaco (78).

El estudio Minnesota Colon Cancer Study Control (79) con 46.551 sujetos (1976-1992) que se habían realizado SOH anual o bianual; demuestra que el efecto del screening con SOH, persiste tras treinta años, con evidencia de reducción por CC, apoyando el efecto de la polipectomía, pero no tiene influencia en la muerte por otras causas.

El método de detección inmunológico, SOHi, es el recomendado actualmente para los programas de cribado de CC, ya disminuye considerablemente los falsos positivos frente al test del guayaco. Con este método, entre 7- 8 de cada 10 resultados positivos corresponden a verdaderos positivos. Sin embargo, los resultados falsos negativos también son comunes, muy especialmente en las etapas tempranas del desarrollo del CC. Es un test cuantitativo, que permite una evaluación automatizada, utiliza anticuerpos específicos contra la hemoglobina humana, la albúmina, u otros componentes de la sangre, que han demostrado mayor sensibilidad y especificidad (80).

La comparación entre SOHi y test DNA fecal, que determina de forma cuantitativa molecular: mutaciones KRAS, aberraciones en NDRG4 y la metilación de BMP3, β -actina y hemoglobina por inmunoensayo en personas con riesgo para CC.

Ha demostrado que el test DNA fecal, en pacientes asintomáticos, tiene una sensibilidad superior para la detección del CC 92,3% versus 73,8% con SOHi ($p=0,002$); esto también se verifica en lesiones precancerosas 42,4% versus 23,8%, respectivamente ($p< 0,001$), así como en pólipos con displasia de alto grado 69,2% versus 46,2% ($p=0,004$) (81). Sin embargo, presenta una alta tasa de falsos positivos, todavía están por determinarse cuales son los marcadores moleculares óptimos, no se conoce la factibilidad de dichas pruebas para su aplicación a la población general y existe escasa información sobre los intervalos del test.

1.5.2.2 Sigmoidoscopia flexible

La recomendación del uso de la sigmoidoscopia flexible como prueba de cribado, se basa en el estudio de The Veterans' Affairs Cooperative Study Group (82) en el que el test de SOH positivo se relaciona con el 24% de los CC y el 7% de los adenomas. Sin embargo, la efectividad del cribado mediante sigmoidoscopia para detectar neoplasia avanzadas de localización proximal depende de la asociación entre adenomas proximales y distales, y el porcentaje de pacientes con lesiones sólo a nivel proximal.

Se establece por tanto que el cribado mediante sigmoidoscopia es posible si se cumplen dos condiciones:

- El CC es más frecuente en la zona al alcance del sigmoidoscopio (“zona proximal”).
- Los hallazgos del colon izquierdo permiten inferir la presencia/ausencia de lesiones en el resto del colon.

La sigmoidoscopia flexible permite realizar el examen directo del interior del intestino grueso hasta una distancia aproximada de 60 cm desde el margen anal. Además, puede detectar los pólipos y CCs, siendo también utilizada para extraer pólipos o tomar muestras para examen histológico. Las ventajas de la sigmoidoscopia flexible son que la preparación intestinal es más fácil y rápida que la colonoscopia; la morbilidad es despreciable en los exámenes que no requieren polipectomía y no se requiere sedación. Sin embargo, su desventaja obvia es que el examen del colon izquierdo hace perder las lesiones del lado derecho.

De 1993 a 2002, se ha reducido el uso de sigmoidoscopia flexible en los Estados Unidos. Esta disminución de 54% en el uso sigmoidoscopia; se correlaciona en una aumento superior a 6 veces, el uso de la colonoscopia (83).

1.5.2.3 Colonoscopia

La colonoscopia óptica o convencional, continúa considerándose la prueba de referencia, desde que en el año 2000 The American College of Gastroenterology publicase que era la mejor opción para el screening (84).

Se basa en que la colonoscopia permite la detección y extracción de pólipos, así como la realización de biopsias a lo largo de todo el colon. Además la especificidad y sensibilidad de la colonoscopia para detectar pólipos y cáncer es alta (>90%). Aunque no hay estudios prospectivos aleatorizados que evalúen cual el impacto de la colonoscopia sobre la incidencia o la mortalidad. Se ha publicado, una revisión reciente de la investigación del CC, la vigilancia y la prevención primaria publicada en Gastroenterology (85) que determina que entre el 75-80% de las personas que se someten a una colonoscopia de cribado no presentan CC. Los riesgos que conlleva esta prueba pueden ser mayores que los beneficios, dado que en ocasiones requiere sedación o incluso anestesia, y que no está exenta de complicaciones (hemorragia o perforación intestinal). Además es una prueba difícilmente extensible a toda la población, dado el mayor coste inicial y la importancia de la calidad del procedimiento en los resultados.

Tanto la colonoscopia, como la sigmoidoscopia se asocian a disminución de incidencia en el CC distal; sin embargo solo la colonoscopia se asocia a una modesta reducción en incidencia del CC proximal. El screening de colonoscopia y sigmoidoscopia se asocia con una reducción de mortalidad por CC; pero solo la colonoscopia se asocia con una reducción de mortalidad por CC proximal. Además el CC diagnosticado en el período de cinco años posterior a la colonoscopia, parece presentar más IMS y CMPI que aquel que se diagnóstica sin endoscopia o durante el screening (86).

Actualmente, una de las pruebas de cribado emergentes, que se ha convertido en una excelente alternativa a la colonoscopia convencional, es la colonoscopia virtual por tomografía computarizada (colono-TC).

Considerándose en la actualidad, la técnica de elección en aquellos pacientes en los que la colonoscopia convencional está contraindicada, no se pueda realizar o haya resultado incompleta. Sin embargo, su utilización como herramienta de cribado poblacional es un tema de debate, dado su elevado coste, la radiación y a que los datos de eficacia y coste-efectividad son contradictorios.

En España los programas de cribado comenzaron en el año 2000, en aquel momento se limitaron algunas regiones, utilizando SOH en la mayor parte de la población y limitando el uso de colonoscopia sólo cuando fuera necesario. Debido a la incidencia la estrategia del Sistema Nacional de Salud desde el año 2009, tiene como objetivo implementar los programas poblacionales de cribado de CC mediante la determinación de SOH.

1.5.3 PREVENCIÓN TERCIARIA DEL CC

La *prevención terciaria*, vigilancia o seguimiento está dirigida a minimizar el impacto de las lesiones colonicas sobre el pronóstico de los pacientes, basándose en programas de vigilancia. Estas medidas persiguen la detección precoz de las recidivas neoplásicas o de lesiones tumorales metacrónicas en aquellos individuos que han desarrollado un adenoma o incluso CC. Fig 15.

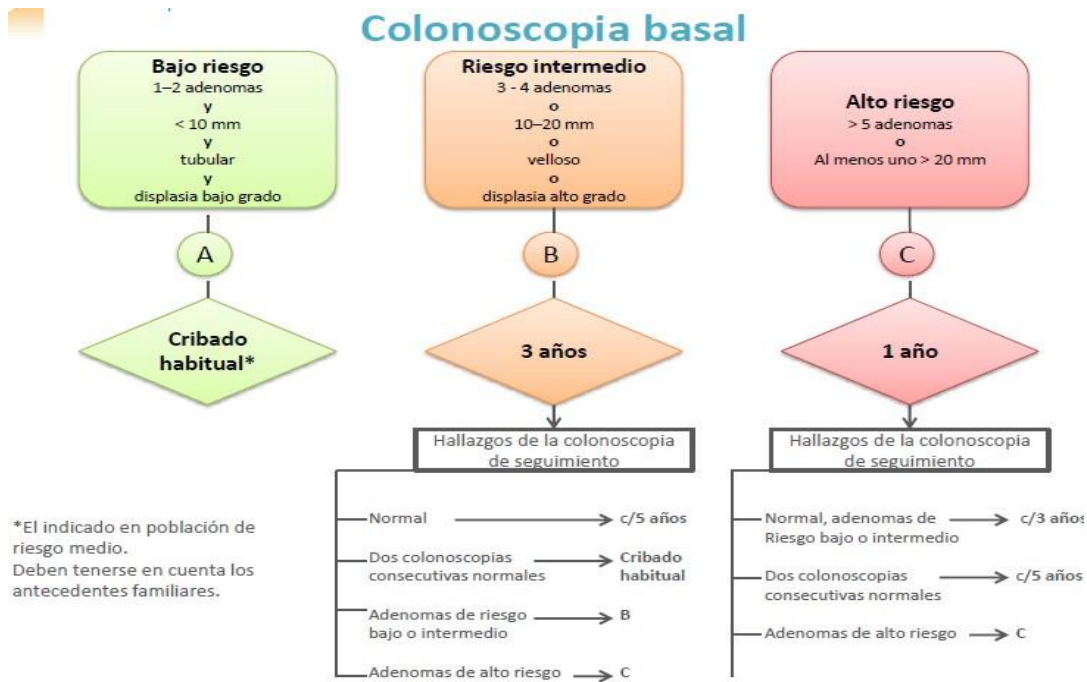


Figura 15. Estrategia de prevención terciaria de CC. (87)

1.6 FACTORES PRONÓSTICOS DEL CÁNCER COLORRECTAL

Los factores pronósticos en el cáncer colorrectal son variables que pueden influir en el resultado de la enfermedad. Estos pueden incluir el número y nivel de los ganglios linfáticos afectados, el nivel de infiltración tumoral en la pared, la permeación vascular, la localización del tumor y el estadio. Otros factores como el factor Von Willebrand, el fibrinógeno, el inhibidor del activador de plasminógeno de tipo 1, el dímero D y el factor de crecimiento del endotelio vascular también han ganado valor como posibles predictores de respuesta al tratamiento oncológico y como elementos pronósticos de supervivencia (88).

La supervivencia libre de enfermedad (SLE) se refiere al período de tiempo después del tratamiento durante el cual un paciente sobrevive sin signos de la enfermedad. En el caso del cáncer colorrectal, la probabilidad de supervivencia libre de enfermedad a los 3 años para los pacientes intervenidos fue del 97,8% en estadio I, del 87,3% en el estadio II y del 71,4% en el estadio III. Para los pacientes con cáncer de recto, la supervivencia fue del 96,8% en el estadio I, del 85,1% en el II y del 75,4% para el III (89,90).

La supervivencia global (SG) se refiere al porcentaje de pacientes que siguen vivos durante un período de tiempo específico después del diagnóstico de cáncer. Para el cáncer

colorrectal, la tasa de supervivencia a 5 años alcanza el 65%. Sin embargo, estas tasas pueden variar según diversos factores, especialmente el estadio. La tasa de supervivencia a 5 años es del 90% en personas con cáncer colorrectal en estadio localizado y menor del 10% en estadio avanzado. Para el cáncer de colon, la tasa de supervivencia a 5 años es del 91% para el estadio localizado, del 72% para el regional y del 13% para el distante. Para el cáncer de recto, la tasa de supervivencia a 5 años es del 67%.(91)

La edad es un factor importante en el pronóstico del cáncer colorrectal. La incidencia de este tipo de cáncer aumenta con la edad, siendo más común en personas mayores de 50 años. De hecho, más del 90% de los casos de cáncer colorrectal se presentan en personas mayores de 50 años, con un pico de incidencia entre los 60 y 75 años (92,93, 94).

Sin embargo, también se ha observado un aumento en la incidencia del cáncer colorrectal de inicio temprano, particularmente entre aquellos en el grupo de edad de 40 a 49 años. Esto ha llevado a que algunos grupos recomienden reducir la edad para la primera prueba de detección a los 45 años (92,93 ,95)

En cuanto *al género* las mujeres tienden a tener una mayor percepción de riesgo sobre su salud y de su autocuidado, lo que las lleva a un mejor control de las comorbilidades, que a su vez repercute en una mayor supervivencia con respecto a los hombres (94).

Las tasas de supervivencia se agrupan en función de qué tanto se ha propagado el cáncer, pero el lado del colon en que se originó el tumor (izquierdo o derecho) también puede afectar la perspectiva.

Según la base de datos de SEER (Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales), las tasas relativas de supervivencia a 5 años para el cáncer de colon o recto en los Estados Unidos, basándose en cuán lejos se ha propagado el cáncer, son las siguientes (92, 93, 95).

Localizado: No hay señal de que el cáncer se haya propagado fuera del colon o del recto. La tasa de supervivencia a 5 años es del 91% para el cáncer de colon.

Regional: El cáncer se ha propagado externamente del colon o recto hacia las estructuras o los ganglios linfáticos que se encuentran en la proximidad. La tasa de supervivencia a 5 años es del 72% para el cáncer de colon.

Distante: El cáncer se ha propagado a distantes partes del cuerpo, como hacia el hígado, los pulmones o ganglios linfáticos distantes. La tasa de supervivencia a 5 años es del 13% para el cáncer de colon (92, 93, 95)

El tamaño de un tumor se mide durante la evaluación macroscópica, principalmente para documentación y control de calidad, como comparar las dimensiones obtenidas con

técnicas de imagen. Sin embargo, varios estudios indican que el tamaño del tumor no tiene un impacto pronóstico en el cáncer colorrectal (92, 93)

En cuanto al tipo histológico, la clasificación más aceptada es la de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En su última revisión, introdujo el carcinoma medular, anteriormente conocido como carcinoma indiferenciado. Este tipo de cáncer se asocia con inestabilidad de microsátélites y con el síndrome de Lynch, una forma hereditaria de cáncer de colon (95).

Se ha demostrado que la mayoría de los tipos histológicos no tienen un significado pronóstico independiente del estadio, excepto el carcinoma de células en anillo de sello y el de células pequeñas (ambos con mal pronóstico) y el carcinoma medular (con buen pronóstico) (95).

Algunos estudios sugieren que el adenocarcinoma mucinoso puede tener un pronóstico adverso, especialmente en pacientes menores de 45 años y en ciertas áreas anatómicas. Sin embargo, otros estudios indican que el pronóstico adverso puede deberse a la agrupación del carcinoma mucinoso con el de células en anillo de sello, que tiene un comportamiento agresivo (95).

El adenocarcinoma de células en anillo de sello y el carcinoma de células pequeñas son los únicos tipos de carcinoma de colon que consistentemente han demostrado tener un pronóstico adverso independiente del estadio.

El Tipo histológico y el estadio son factores clave para predecir el comportamiento y la evolución de los pacientes con CCR. La evaluación de la extensión anatómica de la enfermedad, obtenida a través del examen patológico de la muestra quirúrgica, proporciona la mejor estimación del pronóstico del CCR (92,95).

El TNM: Durante décadas, los patólogos han utilizado la clasificación propuesta por Dukes en 1929-35, que se basa en el grado de invasión intramural y la presencia o ausencia de metástasis linfáticas regionales. Según esta clasificación, la supervivencia a los 3 años para los estadios A, B y C de Dukes es del 80%, 73% y 7%, respectivamente (95).

En 1954, Denoix propuso el sistema de clasificación TNM basado en la extensión de la enfermedad. Este sistema fue adoptado por la UICC (Unión Internacional Contra el Cáncer) y la AJCC (Comisión Americana sobre el Cáncer), y actualmente es el más recomendado y ampliamente utilizado. Este sistema tiene tres ventajas principales: es dinámico y se actualiza con base en la revisión de los datos existentes; es un conjunto de definiciones y reglas comprensibles y reproducibles que garantizan un uso uniforme; y

su diseño es multidisciplinario, por lo que puede aplicarse a las técnicas de última generación para evaluar el estadio, como la ecoendoscopia, la tomografía computarizada y la resonancia magnética.

El estadiaje del cáncer colorrectal (CCR) se determina después de la evaluación patológica de la muestra quirúrgica. Al igual que el sistema de Dukes, el sistema TNM clasifica los tumores en función de la profundidad de la invasión intramural, la extensión a estructuras cercanas, el número de ganglios linfáticos afectados y la presencia o ausencia de metástasis distantes. Este sistema también establece un estadio patológico y uno clínico (95, 96).

La categoría "T" del sistema TNM se refiere a la extensión local del tumor primario no tratado en el momento del diagnóstico. La categoría "N" indica el estado de los ganglios linfáticos regionales, y la "M" las metástasis distantes. El prefijo "p" se usa para indicar la evaluación patológica del TNM, y el "c" para la evaluación clínica.

La combinación de las categorías T, N y M determina el estadio tumoral y su pronóstico. En el informe patológico debe constar el estadio pTNM establecido a partir de la muestra quirúrgica, específicamente las categorías T y N. En general, el patólogo no puede confirmar ni excluir las metástasis distantes, por lo que se usa el pMx, que refleja la falta de datos patológicamente comprobados (95,96).

En los CCRs, la **categoría pTis** (carcinoma in situ) incluye los casos con células malignas confinadas a la membrana basal glandular (intraepitelial) y los que invaden la lámina propia de la mucosa (intramucoso) sin atravesar la capa muscular de la mucosa. La penetración de la muscular de la mucosa y la invasión de la submucosa se clasifican como pT1 (95,96) En otros órganos, se usa el término "carcinoma in situ" cuando las células malignas aún no han penetrado la membrana basal del epitelio, y "carcinoma invasivo" cuando se ha extendido al estroma adyacente. Esto es importante ya que la invasión estromal se asocia con la invasión de vasos linfáticos y sanguíneos y el riesgo de metástasis. Sin embargo, en el cáncer colorrectal (CCR), la invasión de la lámina propia no implica un riesgo de metástasis linfáticas (95,96). El CCR que ha penetrado en la muscular propia sin atravesarla totalmente se clasifica como T2. Los tumores que invaden transmuralmente pero permanecen confinados a los tejidos blandos perimusculares se clasifican como T3. Aunque no es necesario medir la extensión tumoral en estos tejidos para establecer esta categoría, se ha sugerido que una extensión extramural que exceda los 5 mm se asocia a peor pronóstico, independiente de la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales (95, 96).

La categoría máxima de la extensión local de un CCR es el pT4, que incluye la extensión a órganos o estructuras adyacentes (pT4a) y la penetración del peritoneo parietal, con o sin afectación de una estructura adyacente (pT4b). La perforación peritoneal de un CCR también se clasifica como pT4b y tiene un pronóstico grave (95, 96).

La **categoría N** se determina a partir de la evaluación de los ganglios linfáticos regionales identificados y teñidos con H-E. Se ha demostrado que la mayoría de las metástasis linfáticas ocurren en ganglios de menos de 5mm. Los ganglios positivos deben ser confirmados histológicamente y pueden ser incluidos parcialmente; para los negativos o dudosos, se recomienda incluirlos completamente. Se ha demostrado que a mayor número de ganglios linfáticos aislados, mayor es la supervivencia en pacientes con CCR en estadio II y III.

Se requiere un mínimo de 12 ganglios para considerar una región como negativa; si el número es inferior tras una búsqueda exhaustiva, se debe considerar reexaminar la muestra quirúrgica o aplicar técnicas adicionales, como las que optimizan la visualización mediante métodos de disolución de grasa (95, 96).

El margen circunferencial se refiere al tejido adyacente más profundo al tumor. Este margen se obtiene al resear los tejidos retroperitoneales o subperitoneales durante la cirugía. Si el tumor está a 5 cm o más del margen lateral más cercano, las recurrencias son infrecuentes, por lo que algunos expertos cuestionan la necesidad de examinar histológicamente los márgenes proximal y distal. De hecho, el Colegio de Patólogos de Gran Bretaña sugiere que no es necesario examinar estos márgenes si el tumor está a más de 3 cm del margen principal (92, 93, 95).

En el cáncer rectal, el estado del margen circunferencial es el factor predictivo más importante del riesgo de recurrencia local. Un margen circunferencial positivo implica un riesgo 3,5 veces mayor de recurrencia local y duplica el riesgo de muerte (92, 93, 95).

El grado de invasión linfática y venosa aumenta con el estadio y con el grado tumoral. Aunque algunos estudios han identificado la invasión venosa y linfática como factores pronósticos adversos independientes del estadio, otros no han podido confirmarlo. La localización de los vasos afectados, como la invasión de las venas extramurales, también es un fuerte determinante del pronóstico (92, 93, 95).

En el cáncer colorrectal (CCR), se ha demostrado que el margen de crecimiento tumoral tiene un significado pronóstico independiente del estadio y puede predecir metástasis hepáticas. Los tumores con un margen de crecimiento irregular e infiltrativo evolucionan peor que los que tienen un margen expansivo.

La invasión perineural es un indicador microscópico de patrón tumoral infiltrativo y se ha demostrado que es un indicador independiente de mal pronóstico (92, 93, 95).

Los tumores con inestabilidad de microsatélites (MSI) a menudo muestran una intensa infiltración linfocítica intratumoral, lo que se cree que puede ser un indicador de buen pronóstico. Esta respuesta se basa en la presencia de linfocitos dispersos entre las células malignas. Existen varios sistemas para estimarla, pero el más utilizado es similar al utilizado en la reacción linfoide tipo Crohn e incluye 3 categorías: ausencia, leve y marcada (92, 93, 95).

La resección quirúrgica es el tratamiento primario para el cáncer de colon y recto superior en estadio inicial (estadio I a III) y la herramienta más potente para evaluar el pronóstico, tras cirugía potencialmente curativa es el análisis patológico de la muestra resecada. (97). El estadio patológico del tumor es un factor predictivo de recidiva y supervivencia en pacientes con CCR, tal y como recoge el sistema TNM desarrollado por el AJCC y UICC (98). Aunque los parámetros que determinan el estadio patológico son los predictores más importantes de la evolución postoperatoria, existen otras características histológicas, clínicas y moleculares, relativas al tumor o al paciente, que pueden influir en el pronóstico independientemente del estadio patológico.

La clasificación en estadios se basa en la extensión y la invasión del tumor, la presencia de metástasis ganglionares y la diseminación a órganos distantes. Numerosos estudios han demostrado que un estadio avanzado se asocia con un pronóstico desfavorable y una menor supervivencia a largo plazo (99). En este sentido, el sistema de clasificación TNM (tumor, ganglios linfáticos, metástasis) proporciona una evaluación objetiva del estadio tumoral y se utiliza ampliamente para predecir el pronóstico y guiar el tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal (100).

Según este análisis el 60% de los casos de CCR se diagnostican cuando la enfermedad ya se ha desarrollado a nivel regional, es decir cuando ha aparecido una metástasis, siendo éste el factor más determinante que afecta directamente la supervivencia global de los pacientes. Sin embargo, si el diagnóstico se lograra bajo una práctica anticipada, en especial, durante las etapas iniciales de la enfermedad (estadios I y II) -condición que ocurre solo en 37% de los casos- se podrían superar la supervivencia global de los casos en un 90% (101). La estratificación de los pacientes en diferentes categorías de riesgo basadas en estos factores pronósticos ayuda a los clínicos a tomar decisiones informadas sobre el tratamiento y el seguimiento a largo plazo.

Los tumores bien diferenciados suelen tener un pronóstico más favorable en comparación con aquellos poco diferenciados o indiferenciados. Esto se debe a que los tumores bien diferenciados suelen crecer más lentamente y presentan una menor capacidad de invasión y metástasis (102).

Por lo tanto, la evaluación del grado histológico del tumor es esencial para predecir el pronóstico y determinar las estrategias de tratamiento adecuadas.

La presencia de invasión vascular y linfática también se ha identificado como un factor pronóstico relevante en el cáncer colorrectal. La invasión de los vasos sanguíneos y linfáticos facilita la diseminación de las células tumorales a sitios distantes, lo cual se asocia con un pronóstico desfavorable y un mayor riesgo de metástasis.

Estos hallazgos resaltan la importancia de evaluar cuidadosamente la presencia de invasión vascular y linfática en la evaluación del pronóstico del cáncer colorrectal y en la planificación del tratamiento.

La edad del paciente al momento del diagnóstico es un factor pronóstico importante en el CCR. Se ha observado que los pacientes mayores presentan peores resultados en términos de supervivencia y respuesta al tratamiento. Aunque tanto hombres como mujeres pueden verse afectados por el CCR, estudios epidemiológicos han demostrado diferencias en el pronóstico entre ambos sexos. Se ha observado que los hombres tienden a tener peores resultados en términos de supervivencia y tasas de recurrencia.

La localización del tumor dentro del colon o recto puede influir en el pronóstico del CCR. Se ha observado que los tumores ubicados en el colon derecho tienden a tener peores resultados que aquellos en el colon izquierdo, posiblemente debido a diferencias en la vascularización y la respuesta al tratamiento.

El tamaño del tumor es un factor pronóstico importante en el CCR. Tumores de mayor tamaño (>4 cm) suelen asociarse con peores resultados en términos de supervivencia y respuesta al tratamiento, debido a un mayor potencial de invasión y diseminación metastásica.

La Infiltración en los ganglios linfáticos es un predictor importante de pronóstico en el CCR. Un mayor número de linfonodos afectados y la presencia de metástasis en ganglios linfáticos de nivel superior se asocian con un peor pronóstico y una mayor probabilidad de recurrencia después de la cirugía radical.

El nivel de Infiltración tumoral en la pared es un factor pronóstico relevante en el CCR. Tumores con invasión más profunda suelen asociarse con un peor pronóstico y una mayor probabilidad de diseminación metastásica.

Invasión Vascolar: La presencia de permeación vascular, es decir, la invasión tumoral en los vasos sanguíneos, es un factor pronóstico adverso en el CCR. La permeación vascular se asocia con una mayor probabilidad de diseminación metastásica y peores resultados en términos de supervivencia.

Los factores pronósticos en oncología son indicadores que ayudan a predecir el curso probable de la enfermedad en un paciente, incluyendo las posibilidades de recuperación, la probabilidad de recurrencia, y la supervivencia general. Estos factores son cruciales para personalizar los tratamientos y para informar a los pacientes sobre sus expectativas de salud a largo plazo.

1.6.1 FACTORES PRONÓSTICOS DETALLADOS.

1.6.1.1 **Edad.**

La edad avanzada está asociada con peores resultados en el cáncer colorrectal. Los pacientes mayores a menudo tienen tasas de supervivencia más bajas que los pacientes más jóvenes, posiblemente debido a comorbilidades y a una menor tolerancia a los tratamientos agresivos.

La edad es un factor importante en la incidencia de cáncer colorrectal que aumenta especialmente después de los 50-60 años. Además, también puede influir en la respuesta al tratamiento de cirugía y quimioterapia que afecta en la supervivencia, con mayor riesgo de complicaciones por comorbilidades, con una recuperación más lenta y menor la tasa de supervivencia y mayor de recurrencia después del tratamiento a largo plazo.

La edad es un factor importante en el pronóstico del cáncer colorrectal. La incidencia de este tipo de cáncer aumenta con la edad, siendo más común en personas mayores de 50 años. De hecho, más del 90% de los casos de cáncer colorrectal se presentan en personas mayores de 50 años, con un pico de incidencia entre los 60 y 75 años (103,104, 105).

Sin embargo, también se ha observado un aumento en la incidencia del cáncer colorrectal de inicio temprano, particularmente entre aquellos en el grupo de edad de 40 a 49 años. Esto ha llevado a que algunos grupos recomienden reducir la edad para la primera prueba de detección a los 45 años. (103,104, 106)

Hay varios estudios y publicaciones que sugieren que la edad puede ser un factor pronóstico para la supervivencia al cáncer colorrectal. Aquí hay algunos ejemplos:

American Cancer Society: La ACS menciona que la edad es un factor de riesgo importante para el cáncer colorrectal. A medida que las personas envejecen, tienen un mayor riesgo de desarrollar esta enfermedad.

Estudio de SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results): El SEER es un programa del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos que recopila datos sobre el cáncer y su tratamiento. Según los datos del SEER, la tasa de incidencia de cáncer colorrectal aumenta con la edad, y la supervivencia también puede verse afectada por la edad del paciente.

Artículos científicos: Numerosos estudios científicos han investigado la relación entre la edad y la supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal. Por ejemplo, un estudio publicado en el "Journal of Clinical Oncology" en 2012 encontró que la edad avanzada al momento del diagnóstico estaba asociada con un peor pronóstico en pacientes con cáncer colorrectal.

Revisión de literatura médica: Las revisiones sistemáticas y metaanálisis en el campo de la oncología a menudo destacan la importancia de la edad como factor pronóstico en el cáncer colorrectal. Estas revisiones examinan múltiples estudios para resumir y evaluar la evidencia disponible.

1.6.1.2 **Sexo.**

Algunos estudios indican que el sexo puede influir en la supervivencia, con hombres mostrando ligeramente peores resultados en comparación con las mujeres, aunque este factor no es tan determinante como otros.

Las mujeres tienden a tener una mayor percepción de riesgo sobre su salud y de su autocuidado, lo que las lleva a un mejor control de las comorbilidades, que a su vez repercute en una mayor supervivencia con respecto a los hombres (105).

Algunos estudios han encontrado diferencias en la incidencia y la mortalidad por cáncer colorrectal entre hombres y mujeres. Los hombres tienen una mayor incidencia de cáncer colorrectal que las mujeres, pero las mujeres tienen una mayor tasa de supervivencia a largo plazo después del tratamiento al responder mejor a ciertos tratamientos, como la terapia de combinación de quimioterapia y radioterapia, mientras que los hombres pueden tener un mayor riesgo de complicaciones postoperatorias. También se ha sugerido que las hormonas sexuales femeninas, como los estrógenos, pueden tener un efecto protector contra el cáncer colorrectal.

Jess P. R, et al. (2019): Encontraron que las mujeres tenían una supervivencia significativamente mejor en comparación con los hombres en un estudio de población basado en datos de Estados Unidos. Sin embargo, señalaron que las diferencias en la supervivencia podrían atribuirse a factores biológicos, así como a diferencias en la búsqueda de atención médica y la adherencia al tratamiento.

Meyerhardt JA, et al. (2003): Realizaron un estudio que sugiere que el sexo puede tener un impacto en la supervivencia del cáncer colorrectal, donde las mujeres mostraron una ventaja significativa en la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad en comparación con los hombres.

Elferink MAG, et al. (2015): Encontraron que las mujeres tenían una supervivencia general más larga que los hombres en un estudio basado en la población holandesa. Además, sugirieron que las diferencias en la biología tumoral y las diferencias en la respuesta al tratamiento podrían contribuir a estas disparidades en la supervivencia.

Sineshaw HM, et al. (2012): Realizaron un análisis de datos de cáncer colorrectal de la base de datos de vigilancia, epidemiología y resultados finales (SEER) de EE. UU. y encontraron que las mujeres tenían una tasa de supervivencia global más alta que los hombres.

Estos son solo algunos ejemplos de estudios que han investigado el impacto del sexo en la supervivencia al cáncer colorrectal. Los resultados pueden variar dependiendo de la población estudiada, los métodos utilizados y otros factores relacionados con la salud y el tratamiento.

1.6.1.3 Extensión tumoral.

La extensión local tumoral se ha demostrado como un factor independiente en relación con la supervivencia. Su evaluación se determina por la categoría T (tamaño tumoral) del estadiaje TNM. Sin embargo la afectación de la serosa puede ser controvertida y causar confusión en el examen histopatológico, dado que su determinación es dificultosa y una interpretación errónea puede infradiagnosticar la verdadera extensión tumoral. Por lo tanto, de acuerdo al estadiaje de la AJCC cuando esta es dudosa se debe dar el grado de puntuación más alta; dado que se ha visto en examen citológico que en el 26% de las muestras definidas como pT3 son en realidad pT4.

El tamaño de un tumor se mide durante la evaluación macroscópica, principalmente para documentación y control de calidad, como comparar las dimensiones obtenidas con técnicas de imagen. Sin embargo, varios estudios indican que el tamaño del tumor no tiene un impacto pronóstico en el cáncer colorrectal (103, 106).

1.6.1.4 Localización del tumor.

Los tumores ubicados en el recto tienden a tener un pronóstico peor comparado con los ubicados en el colon, debido a la mayor dificultad de lograr márgenes quirúrgicos libres y la alta recurrencia local.

Las tasas de supervivencia se agrupan en función de qué tanto se ha propagado el cáncer, pero el lado del colon en que se originó el tumor (izquierdo o derecho) también puede afectar la perspectiva.

Según la base de datos de SEER (Programa de Vigilancia, Epidemiología y Resultados Finales), las tasas relativas de supervivencia a 5 años para el cáncer de colon o recto en los Estados Unidos, basándose en cuán lejos se ha propagado el cáncer, son las siguientes (103,104 ,106).

- Localizado: No hay señal de que el cáncer se haya propagado fuera del colon o del recto. La tasa de supervivencia a 5 años es del 91% para el cáncer de colon.
- Regional: El cáncer se ha propagado externamente del colon o recto hacia las estructuras o los ganglios linfáticos que se encuentran en la proximidad. La tasa de supervivencia a 5 años es del 72% para el cáncer de colon.
- Distante: El cáncer se ha propagado a distantes partes del cuerpo, como hacia el hígado, los pulmones o ganglios linfáticos distantes. La tasa de supervivencia a 5 años es del 13% para el cáncer de colon (103, 104, 106).

Los tumores del lado izquierdo del colon, pueden ser más propensos a obstruir el intestino y a causar sangrado. Además, los tumores del lado derecho del colon tienen una mayor probabilidad de tener mutaciones en el gen BRAF y una menor probabilidad de tener mutaciones en el gen KRAS, lo que puede afectar la respuesta al tratamiento. Los pacientes con tumores del lado izquierdo del colon también tienen una mayor tasa de supervivencia a largo plazo después del tratamiento en comparación con los pacientes con tumores del lado derecho.

Además, los tumores en el recto pueden ser tratados con terapia neoadyuvante, como la radioterapia y la quimioterapia, mientras que los tumores en el colon no suelen ser tratados con estos enfoques.

También se ha sugerido que la ubicación del tumor puede influir en la respuesta al tratamiento con terapias biológicas, como los anticuerpos monoclonales, que se utilizan para tratar algunos tipos de cáncer colorrectal metastásico.

1.6.1.5 Tipo Histológico.

El tipo histológico se refiere al aspecto microscópico del tumor y puede ser útil para predecir el comportamiento biológico y la respuesta al tratamiento e influir significativamente en la supervivencia de los pacientes.

Existen varios tipos histológicos de cáncer colorrectal, pero el adenocarcinoma es el más común y representa alrededor del 95% de los casos. Los otros tipos histológicos incluyen el carcinoma mucinoso, el carcinoma de células en anillo de sello, el carcinoma escamoso, el carcinoma de células transicionales, entre otros.

Un estudio publicado en la revista *Cáncer* en 2016 evaluó la asociación entre el tipo histológico y la supervivencia en más de 35.000 pacientes con cáncer colorrectal. Los resultados mostraron que los pacientes con carcinoma de células en anillo de sello tenían la peor supervivencia, seguidos por los pacientes con carcinoma mucinoso. Los pacientes con adenocarcinoma tenían la mejor supervivencia.

Otro estudio publicado en la revista *Annals of Surgery* en 2019 evaluó la asociación entre el tipo histológico y la supervivencia en más de 12.000 pacientes con cáncer colorrectal en estadio II o III. Los resultados mostraron que los pacientes con carcinoma de células en anillo de sello tenían un riesgo significativamente mayor de muerte por cáncer colorrectal en comparación con los pacientes con adenocarcinoma.

Además, otros estudios han encontrado que los pacientes con carcinoma mucinoso pueden tener una peor respuesta al tratamiento y una mayor tasa de recurrencia en comparación con los pacientes con adenocarcinoma.

La clasificación más aceptada es la de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En su última revisión, introdujo el carcinoma medular, anteriormente conocido como carcinoma indiferenciado. Este tipo de cáncer se asocia con inestabilidad de microsatélites y con el síndrome de Lynch, una forma hereditaria de CC (106).

Se ha demostrado que la mayoría de los tipos histológicos no tienen un significado pronóstico independiente del estadio, excepto el carcinoma de células en anillo de sello y el de células pequeñas (ambos con mal pronóstico) y el carcinoma medular (con buen pronóstico) (106).

Algunos estudios sugieren que el adenocarcinoma mucinoso puede tener un pronóstico adverso, especialmente en pacientes menores de 45 años y en ciertas áreas anatómicas. Sin embargo, otros estudios indican que el pronóstico adverso puede deberse a la agrupación del carcinoma mucinoso con el de células en anillo de sello, que tiene un comportamiento agresivo (103,106).

El adenocarcinoma de células en anillo de sello y el carcinoma de células pequeñas son los únicos tipos de carcinoma de colon que consistentemente han demostrado tener un pronóstico adverso independiente del estadio.

El grado histológico y el estadio patológico son factores clave para predecir el comportamiento y la evolución de los pacientes con CCR. La evaluación de la extensión anatómica de la enfermedad, obtenida a través del examen patológico de la muestra quirúrgica, proporciona la mejor estimación del pronóstico del CCR (103,106).

1.6.1.6 **Grado Histológico.**

Grado Histológico (G1, G2, G3, G4): los tumores bien diferenciados (grado bajo) generalmente tienen un mejor pronóstico que los tumores pobremente diferenciados (grado alto), que son más agresivos y propensos a metastatizar.

El grado histológico se refiere a la apariencia de las células cancerosas bajo el microscopio y puede ser útil para predecir la agresividad del tumor y la probabilidad de que se disemine a otras partes del cuerpo. Algunos estudios han encontrado que el grado histológico del cáncer colorrectal puede influir significativamente en la supervivencia de los pacientes. El grado histológico del cáncer colorrectal se clasifica en diferentes grados, siendo el grado 1 el menos agresivo y el grado 4 el más agresivo. Los tumores bien diferenciados (grado bajo) generalmente tienen un mejor pronóstico que los tumores pobremente diferenciados (grado alto), que son más agresivos y propensos a metastatizar. Un estudio publicado en la revista Cancer Research en 2015 evaluó la asociación entre el grado histológico y la supervivencia en más de 7.000 pacientes con cáncer colorrectal. Los resultados mostraron que los pacientes con tumores de grado 4 tenían un riesgo significativamente mayor de mortalidad en comparación con los pacientes con tumores de grado 1, 2 o 3. Además, el estudio encontró que el grado histológico fue un factor independiente de pronóstico, independiente de otros factores como la edad, el estadio y el tipo de tratamiento.

Otro estudio publicado en la revista International Journal of Colorectal Disease en 2018 evaluó la asociación entre el grado histológico y la supervivencia en más de 2.000 pacientes con cáncer colorrectal en estadio III. Los resultados mostraron que los pacientes con tumores de grado 3 o 4 tenían una probabilidad significativamente mayor de mortalidad por cáncer colorrectal que los pacientes con tumores de grado 1 o 2.

Es decir, el grado histológico del cáncer colorrectal puede tener una influencia significativa en la supervivencia de los pacientes. Los pacientes con tumores de grado 4

pueden tener un peor pronóstico y una mayor probabilidad de mortalidad por cáncer colorrectal en comparación con los pacientes con tumores de grado 1, 2 o 3. Por lo tanto es importante tener en cuenta el grado histológico al planificar el tratamiento y la vigilancia del cáncer colorrectal.

1.6.1.7 **Invasión vascular linfática-**

Invasión vascular, linfática y neural (IVL): La presencia cáncer en los vasos sanguíneos, nervios o vasos linfáticos incrementa significativamente el riesgo de metástasis y se asocia con un pronóstico más pobre.

Se refiere a la presencia de células tumorales dentro de los vasos sanguíneos y/o linfáticos que rodean al tumor. Algunos estudios han encontrado que la presencia de IVL en el cáncer colorrectal puede influir significativamente en la supervivencia de los pacientes.

Un estudio publicado en la revista *Annals of Surgery* en 2006 evaluó la asociación entre la IVL y la supervivencia en más de 2,000 pacientes con cáncer colorrectal. Los resultados mostraron que la presencia de IVL se asoció significativamente con una menor supervivencia a los 5 años. Además, el estudio encontró que la IVL fue un factor independiente de pronóstico, independiente de otros factores como el estadio y el tipo de tratamiento.

Otro estudio publicado en la revista *Diseases of the Colon & Rectum* en 2013 evaluó la asociación entre la IVL y la supervivencia en más de 1,000 pacientes con cáncer colorrectal en estadio III. Los resultados mostraron que la presencia de IVL se asoció significativamente con una menor supervivencia a los 5 años. Además, el estudio encontró que la IVL fue un factor independiente de pronóstico, independiente del tipo de tratamiento y otros como la edad, el sexo, el grado histológico y el tipo de tumor.

En resumen, la presencia de IVL en el cáncer colorrectal puede tener una influencia significativa en la supervivencia de los pacientes. La presencia de IVL se ha asociado con una menor supervivencia a los 5 años y se considera un factor independiente de pronóstico en pacientes con cáncer colorrectal. Por lo tanto, es importante tener en cuenta la presencia de IVL al planificar el tratamiento y la vigilancia del cáncer colorrectal.

1.6.1.8 **Invasión perineural.**

Invasión perineural (IPN) se refiere a la capacidad del cáncer de invadir y crecer en los nervios cercanos. La presencia de IPN se ha relacionado con una mayor probabilidad de metástasis y una peor supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal.

La invasión perineural (IPN) se refiere a la capacidad del cáncer de invadir y crecer en los nervios cercanos. La presencia de IPN se ha relacionado con una mayor probabilidad de metástasis y una peor supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal.

Otro estudio publicado en la revista *Annals of Surgical Oncology* en 2019 evaluó la asociación entre la IPN y la supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal que habían sido sometidos a cirugía. Los resultados mostraron que la presencia de IPN se asoció significativamente con una peor supervivencia libre de enfermedad y una peor supervivencia global.

La invasión perineural del cáncer colorrectal puede tener una influencia significativa en la supervivencia de los pacientes. La presencia de IPN se ha relacionado con una mayor probabilidad de metástasis y una peor supervivencia.

1.6.1.9 **PT**

El Pt se refiere al tamaño y extensión del tumor primario en el momento del diagnóstico en el sistema de estadificación TNM utilizado para el cáncer colorrectal. El pT puede influir significativamente en la supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal.

Un estudio publicado en la revista *Annals of Surgical Oncology* en 2019 evaluó la asociación entre el pT y la supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal. Los resultados mostraron que el pT fue un factor significativo para la supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal. Los pacientes con pT4 (tumor de mayor tamaño e invasión más profunda en las capas del colon o recto) tuvieron una peor supervivencia en comparación con los pacientes con tumores de menor tamaño y menos invasión.

Otro estudio publicado en la revista *International Journal of Colorectal Disease* en 2019 también evaluó la asociación entre el pT y la supervivencia en pacientes con CC.

Los resultados mostraron que el pT fue un factor independiente significativo para la supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal. Los pacientes con pT3 y pT4 tuvieron una peor supervivencia en comparación con los pacientes con tumores de menor tamaño y menos invasión.

En resumen, el pT puede influir significativamente en la supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal. Los pacientes con tumores de mayor tamaño y más invasión tienen una peor supervivencia en comparación con los pacientes con tumores más pequeños y menos invasivos.

1.6.1.10 TNM

TNM (Tamaño, Ganglios, Metástasis). Durante décadas, los patólogos han utilizado la clasificación propuesta por Dukes en 1929-35, que se basa en el grado de invasión intramural y la presencia o ausencia de metástasis linfáticas regionales. Según esta clasificación, la supervivencia a los 3 años para los estadios A, B y C de Dukes es del 80%, 73% y 7%, respectivamente (106).

En 1954, Denoix propuso el sistema de clasificación TNM basado en la extensión de la enfermedad. Este sistema fue adoptado por la UICC (Unión Internacional Contra el Cáncer) y la AJCC (Comisión Americana sobre el Cáncer), y actualmente es el más recomendado y ampliamente utilizado. Este sistema tiene tres ventajas principales: es dinámico y se actualiza con base en la revisión de los datos existentes; es un conjunto de definiciones y reglas comprensibles y reproducibles que garantizan un uso uniforme; y su diseño es multidisciplinario, por lo que puede aplicarse a las técnicas de última generación para evaluar el estadio, como la ecoendoscopia, la tomografía computarizada y la resonancia magnética.

El estadiaje del cáncer colorrectal (CCR) se determina después de la evaluación patológica de la muestra quirúrgica. Al igual que el sistema de Dukes, el sistema TNM clasifica los tumores en función de la profundidad de la invasión intramural, la extensión a estructuras cercanas, el número de ganglios linfáticos afectados y la presencia o ausencia de metástasis distantes. Este sistema también establece un estadio patológico y uno clínico (106, 107).

La categoría "T" del sistema TNM se refiere a la extensión local del tumor primario no tratado en el momento del diagnóstico. La categoría "N" indica el estado de los ganglios linfáticos regionales, y la "M" las metástasis distantes. El prefijo "p" se usa para indicar la evaluación patológica del TNM, y el "c" para la evaluación clínica.

La combinación de las categorías T, N y M determina el estadio tumoral y su pronóstico. En el informe patológico debe constar el estadio pTNM establecido a partir de la muestra quirúrgica, específicamente las categorías T y N. En general, el patólogo no puede confirmar ni excluir las metástasis distantes, por lo que se usa el pMx, que refleja la falta de datos patológicamente comprobados (106, 107).

En los CCR, la categoría pTis (carcinoma in situ) incluye los casos con células malignas confinadas a la membrana basal glandular (intraepitelial) y los que invaden la lámina propia de la mucosa (intramucoso) sin atravesar la capa muscular de la mucosa. La

penetración de la muscular de la mucosa y la invasión de la submucosa son pT1 (106, 107).

En otros órganos, se usa el término "carcinoma in situ" cuando las células malignas aún no han penetrado la membrana basal del epitelio, y "carcinoma invasivo" cuando se ha extendido al estroma adyacente. Esto es importante ya que la invasión estromal se asocia con la invasión de vasos linfáticos y sanguíneos y el riesgo de metástasis. Sin embargo, en el cáncer colorrectal (CCR), la invasión de la lámina propia no implica un riesgo de metástasis linfáticas (106, 107).

El CCR que ha penetrado en la muscular propia sin atravesarla totalmente se clasifica como T2. Los tumores que invaden transmuralmente pero permanecen confinados a los tejidos blandos perimusculares se clasifican como T3. Aunque no es necesario medir la extensión tumoral en estos tejidos para establecer esta categoría, se ha sugerido que una extensión extramural que exceda los 5 mm se asocia a peor pronóstico, independientemente de la presencia de metástasis en los ganglios linfáticos regionales (106, 107).

La categoría máxima de la extensión local de un CCR es el pT4, que incluye la extensión a órganos o estructuras adyacentes (pT4a) y la penetración del peritoneo parietal, con o sin afectación de una estructura adyacente (pT4b). La perforación peritoneal de un CCR también se clasifica como pT4b y tiene un pronóstico grave (106, 107).

La categoría N se determina a partir de la evaluación de los ganglios linfáticos regionales identificados y teñidos con H-E. Se ha demostrado que la mayoría de las metástasis linfáticas ocurren en ganglios de menos de 5 mm. Los ganglios positivos deben ser confirmados histológicamente y pueden ser incluidos parcialmente; para los negativos o dudosos, se recomienda incluirlos completamente. Se ha demostrado que a mayor número de ganglios linfáticos aislados, mayor es la supervivencia en pacientes con CCR en estadio II y III. Se requiere un mínimo de 12 ganglios para considerar una región como negativa; si el número es inferior tras una búsqueda exhaustiva, se debe considerar reexaminar la muestra quirúrgica o aplicar técnicas adicionales, como las que optimizan la visualización mediante métodos de disolución de grasa (106, 107).

Este sistema clasifica el cáncer según el Tumor (T), los Nódulos linfáticos (N) y las Metástasis (M). A mayor número en cada categoría, peor es el pronóstico. El estadio TNM es uno de los predictores más fuertes de supervivencia.

El sistema de estadificación TNM (Tumor, Nodes, Metastasis) es fundamental en la evaluación y manejo del cáncer colorrectal (CCR), ya que ayuda a determinar la extensión

del tumor primario (T), la afectación ganglionar (N) y la presencia de metástasis a distancia (M). La influencia del TNM en la supervivencia del cáncer colorrectal ha sido ampliamente estudiada por diversos autores en la literatura médica.

1.7 TRATAMIENTO.

1.7.1 MODALIDADES TERAPEÚTICAS.

1.7.1.1 Cirugía.

La cirugía continúa siendo el pilar básico del tratamiento del CCR. El objetivo principal es la resección completa del tumor y grasa locorregional, con márgenes proximal y distal suficientes. Se diferencian distintos tipos de cirugía en función del objetivo:

1.7.1.1.1 Cirugía radical

Es el único procedimiento curativo de la enfermedad aunque, en ocasiones, resulte muy mutilante o precise de terapias complementarias para obtener la curación. El tratamiento de elección dependerá de la localización del tumor, garantizando la extirpación en bloque junto con la grasa locorregional que alberga a los ganglios linfáticos de drenaje (deben aislarse al menos 12 ganglios para considerar una correcta estadificación). Las técnicas habituales son las hemicolectomías o colectomías segmentarias con anastomosis primaria de colon; ocasionalmente precisan de colostomía o ileostomía temporal para evitar complicaciones de la sutura, que serán reconstruidas con posterioridad. A nivel rectal, la cirugía también depende de la localización, siendo lo más habitual la resección anterior baja en lesiones de recto superior y medio, en lesiones de recto inferior con margen superior a 2 cm es posible la resección anterior, en caso contrario el tratamiento de elección es la amputación abdominoperineal con colostomía terminal. En el cáncer de recto, situado por debajo del promontorio debe realizarse una exéresis completa de la fascia mesorrectal.

1.7.1.1.2 Cirugía de metástasis y/o recidiva local

En la actualidad la presencia de metástasis, ya sean hepáticas, pulmonares o peritoneales no supone una contraindicación absoluta para la cirugía y, cada vez con mayor frecuencia se tiene en cuenta una resección de las mismas con intención radical, bien en el momento del diagnóstico o a lo largo de la evolución. Aproximadamente un 50 % de los pacientes desarrollarán metástasis hepáticas durante el transcurso de su enfermedad. La cirugía con resección completa de las metástasis supone un beneficio en supervivencia claramente establecido, alcanzándose tasas de supervivencia a 5 años del 20-50% (108).

Las recidivas locales son más frecuentes en el cáncer rectal y sobre las anastomosis. Su presencia no impide la resección aunque a veces precise de procedimientos más agresivos.

1.7.1.1.3 Cirugía paliativa

Está indicada para aliviar los síntomas o complicaciones causadas por el tumor, como el sangrado o la obstrucción intestinal, en este último caso puede valorarse, también, la colocación de una endoprótesis para solucionar el cuadro.

1.7.1.2 Radioterapia.

1.7.1.2.1 Adyuvante o neoadyuvante

En el contexto del CCR, la radioterapia tiene indicación en el tratamiento del cáncer de recto, ya que disminuye la tasa de recidiva y mejora la supervivencia en combinación con la quimioterapia (109). Puede realizarse de forma preoperatoria (neoadyuvante) o postoperatoria (adyuvante). Entre las principales diferencias se encuentran una menor toxicidad y aumento de la tasa de resecabilidad cuando se emplea de forma neoadyuvante; sin embargo, la eficacia en términos de control local y supervivencia, son superponibles. El en caso del cáncer de colon, la radioterapia no forma parte del tratamiento estandar, ya que su empleo está limitado por la movilidad del mismo y la toxicidad que se produciría. Su uso en el contexto neoadyuvante de tumores localmente avanzados se encuentra bajo investigación.

1.7.1.2.2 Paliativa

Puede utilizarse para control de síntomas como el dolor, el sangrado o la presencia de compresión medular.

1.7.1.3 Tratamiento sistémico.

El tratamiento sistémico en el CCR incluye la quimioterapia, agentes biológicos y, más recientemente, la inmunoterapia.

Los fármacos más comúnmente empleados en CCR son:

- **Fluoropirimidinas:** son los fármacos de quimioterapia más activos en CCR. El 5-fluoracilo (5-FU) es el citostático más empleado desde la década de los 60. Se emplea en combinación con ácido folínico y su eficacia es mayor y toxicidad menor cuando se emplea en perfusión continua que cuando se hace en bolus. Las fluoropirimidinas orales son profármacos del 5-FU cuya ventaja es la administración oral. Se han desarrollado

distintos fármacos (Tegafur, Capecitabina) que han mostrado eficacia similar al 5-FU (110). En la actualidad el más empleado y el que cuenta con más evidencia científica es la Capecitabina ya que puede combinarse con otros agentes o ser utilizada en monoterapia. La toxicidad más frecuente de estos fármacos es la digestiva y la cutaneo-mucosa.

- **Oxaliplatino:** compuesto de platino con acción alquilante. Ha mostrado su eficacia en combinación con otros agentes, principalmente las fluoropirimidinas.
- Presenta neurotoxicidad aguda con el frío y neurotoxicidad acumulativa que dificulta su empleo prolongado.
- **Irinotecan:** Inhibidor de topoisomerasa I. Ha mostrado eficacia en enfermedad avanzada tanto en monoterapia como en combinación. Su toxicidad más característica es el síndrome colinérgico precoz que precisa atropina para su control, la diarrea tardía es el efecto secundario no hematológico más frecuente.
- **Raltitrexed:** inhibidor de la timidilato sintetasa, implicada en la síntesis del DNA. Uso poco extendido en la actualidad, suele emplearse en monoterapia tras fracaso a otras líneas de tratamiento previas. También se emplea en algunos casos cuando las fluoropirimidinas están contraindicadas, en monoterapia o en combinación con oxaliplatino.
- **TAS 102: Trifluridina-Tipiracilo:** es un antimetabolito, compuesto por un análogo de la timidina (trifluridina) y un inhibidor de la timidina fosforilasa (tipiracilo) que impide la degradación de la trifluridina, de administración oral. Ha mostrado su eficacia en pacientes con CCR metastásico previamente tratados. Su toxicidad principal es la hematológica.
- **Bevacizumab:** anticuerpo humanizado dirigido contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (VGEF), mediador clave en la angiogénesis tumoral. Aunque presenta actividad en monoterapia, los mejores resultados son en combinación con esquemas de poliquimioterapia (111). Indicado en el tratamiento del CCR metastásico en primera línea y sucesivas si no lo ha recibido previamente. Como efectos secundarios más destacados se encuentran la hipertensión, la proteinuria, sangrado y fenómenos tromboembólicos.
- **Anticuerpos anti-EGFR:** frente el factor de crecimiento epidérmico. Se han desarrollado dos fármacos: Cetuximab (anticuerpo monoclonal quimérico) y Panitumumab (anticuerpo monoclonal humanizado). Ambos fármacos han mostrado actividad en CCR metastásico en primera y sucesivas líneas de tratamiento, pero sólo en aquellos tumores que presenten RAS (KRAS y NRAS) (103,112,113). La localización

del tumor primario influye en la respuesta al tratamiento. Recientes estudios (114) demostraron un mayor beneficio del tratamiento con anti-EGFR en tumores de colon izquierdo. Los efectos secundarios más relevantes son la toxicidad cutánea (rash acneiforme) que se ha asociado su presencia y severidad a la efectividad del fármaco, la toxicidad digestiva y, en el caso del Cetuximab, la reacción de hipersensibilidad durante la administración.

- **Aflibercept**: proteína de fusión recombinante que se une al VEGF-A y B y al factor de crecimiento placentario (PIGF), actuando como antiangiogénico. Ha demostrado su eficacia en combinación con quimioterapia (5-FU e Irinotecan-FOLFIRI) en segunda línea de tratamiento, tras progresión a tratamiento que contenga oxaliplatino (115). La toxicidad principal de este fármaco tiene que ver con su acción antiangiogénica pudiendo aparecer hipertensión, sangrado o fenómenos tromboembólicos.
- **Regorafenib**: inhibidor multiquinasa con acción antiangiogénica, de administración oral. Ha mostrado actividad en el CCR metastásico previamente tratado con los agentes disponibles (116). Su toxicidad principal es la astenia, la cutánea (síndrome mano-pie), la hipertensión o la digestiva.
- **Ramucirumab**: anticuerpo monoclonal inhibidor del receptor 2 del VEGF. Tiene indicación en segunda línea de cáncer colorrectal metastásico en combinación con FOLFIRI, tras fracaso a tratamiento previo con bevacizumab, oxaliplatino y fluoropirimidina (117). La toxicidad principal es la astenia, la digestiva y la relacionada con su acción antiangiogénica (hipertensión, sangrado, fenómenos tromboembólicos).

1.7.1.4 La inmunoterapia.

Aún no se ha establecido aún como un tratamiento estándar en el CCR. Se están desarrollando distintos agentes inmunoterápicos en el campo de la oncología. **Pembrolizumab**, un anticuerpo anti PD-1, un regulador negativo de la actividad de las células T. Presenta toxicidad inmunorelacionada (neumonitis, diarrea, hipotiroidismo, etc.) que, en ocasiones, precisa de tratamiento corticoideo para su control. Otros agentes en desarrollo: Nivolumab (anti PD-1) o Ipilimumab (anti-CTLA4).

Su empleo ha demostrado eficacia en pacientes con tumores con inestabilidad de microsatélites (MSI) o deficiencia en el sistema de reparación del DNA (dMMR) tras progresión a tratamiento estándar. Recientemente, en 2020 se han comunicado los datos de su empleo en esta población de pacientes en primera línea de tratamiento,

posicionándose como una opción terapéutica eficaz en primera línea de CCRm con MSI/dMMR (118).

1.7.1.4.1 Adyuvante o neoadyuvante.

El empleo de quimioterapia complementaria a la cirugía mejora la supervivencia y el intervalo libre de enfermedad (ILE), disminuyendo el riesgo de recaída hasta en un 30%. En el momento actual podemos afirmar, en base a la evidencia científica (119, 120, 121), que representa un beneficio firmemente establecido en pacientes con ganglios afectados (estadio III).

Se acepta el beneficio en pacientes con estadio II y factores de alto riesgo el tratamiento complementario debe iniciarse lo antes posible, no demorando su inicio más allá de las 8 semanas desde la cirugía el esquema de quimioterapia estandar es la combinación de oxaliplatino y una fluoropirimidina (esquemas FOLFOX o XELOX) en base al estudio fase III MOSAIC (122). No obstante, en pacientes ancianos o con comorbilidades, la fluoropirimidina en monoterapia puede ser una opción.

Respecto al tratamiento neoadyuvante, se contempla en dos situaciones: enfermedad metastásica con intención de realizar cirugía radical del tumor primario y las metástasis y en el caso del cáncer de recto local o localmente avanzado.

En este contexto del cáncer de recto, la combinación de quimioterapia (una fluoropirimidina) junto con radioterapia ha demostrado disminuir la tasa de recidivas locales y mejora en la supervivencia con menor toxicidad que cuando se administra de forma postoperatoria (por la toxicidad local de la radioterapia) (109,123).

1.7.1.4.2 Enfermedad avanzada.

La integración de los fármacos biológicos a la quimioterapia y la incorporación de nuevos fármacos ha llevado a aumentar la esperanza de vida en el paciente con CCR metastásico, llegando en algunos caso a alcanzar supervivencias superiores a 40 meses en este contexto de enfermedad diseminada.

El hecho de recibir múltiples fármacos activos en líneas sucesivas de tratamiento, si el estado general del paciente lo permite, es lo que ha permitido incrementar la supervivencia (y no tanto la secuencia que se utilice).

1.7.2 TRATAMIENTO POR ESTADIOS EN CÁNCER DE COLON

Estadio I (T1-2 N0 M0)

El tratamiento estándar es la resección quirúrgica. No precisa tratamiento adyuvante.

Estadio II (T3-4 N0 M0)

Cirugía acompañada de quimioterapia adyuvante con fluoropirimidina y oxaliplatino en pacientes de alto riesgo: T4, oclusión intestinal, perforación, grado de diferenciación 3-4 o invasión perineural, vascular o linfática. La inestabilidad de microsatélites confiere un mejor pronóstico y resistencia al tratamiento con fluoropirimidinas, por lo que en esta situación no se acompaña de tratamiento adyuvante.

Estadio III (N+)

Cirugía seguida de quimioterapia adyuvante con el mismo esquema anterior (fluoropirimidina y oxaliplatino). La administración de quimioterapia adyuvante, así como radioterapia en el caso de la localización rectal, representa un beneficio claramente establecido en términos de control local y supervivencia.

Estadio IV (M1)

En el CCR estadio IV o diseminado, pueden contemplarse varios escenarios:

- 1- Enfermedad diseminada resecable: en este caso, la presencia de metástasis (generalmente hepática/s o pulmonar/es) resecables de inicio, el tratamiento debe de ser quirúrgico de la metástasis y el tumor primario y, posteriormente, recibirán tratamiento complementario de quimioterapia.
- 2- Enfermedad diseminada potencialmente resecable: en este caso, las metastásis no son resecables de inicio, pero podrían serlo si conseguimos cierta respuesta con los tratamientos sistémicos. En este caso, se administra tratamiento sistémico neoadyuvante y, tras una reevaluación temprana (2 meses) si se ha conseguido el objetivo de respuesta, puede valorarse la resecabilidad quirúrgica. Es lo que se denomina terapia de conversión.
- 3- Enfermedad irresecable: en este caso, las metástasis no pueden ser resecadas, por lo que el tratamiento de elección es el tratamiento sistémico con quimioterapia (QT), añadiendo agentes biológicos, como antiangiogénicos (bevacizumab) o anticuerpos anti-EGFR (Cetuximab o Panitumumab), estos últimos sólo en situación de KRAS, NRAS (sin mutaciones). Esta terapia combinada de QT y biológicos ha demostrado aumentar la supervivencia frente a esquemas de tratamiento de QT sin biológicos. Los esquemas de QT más adecuados son la combinación de fluoropirimidinas con oxaliplatino o irinotecan (y biológico) como primera línea de tratamiento. Las siguientes líneas de tratamiento dependerán de las utilizadas previamente. En la actualidad se han incorporado nuevos agentes al arsenal terapéutico del CCR, como antiangiogénicos (Aflibecept, Regorafenib, Ramucirumab), QT (TAS 102- trifluridina/tipiracilo) o inmunoterapia (Pembrolizumab), en segunda línea y sucesivas.

Para la resección de las metástasis hepáticas existen unos criterios de buen pronóstico (unilaterales, menos de 4, tamaño <5 cm, metástasis metacrónica y ausencia de enfermedad extrahepática o pulmonar resecable). La resección quirúrgica permite una supervivencia del 50% a los 5 años. Puede realizarse en este caso resección quirúrgica de la metástasis mediante metastasectomía, hepatectomía o utilizando terapias complementarias como la radiofrecuencia o el microondas, siempre que se conserve un remanente hepático superior al 25%, y resección de la lesión primaria.

Otra opción de resección quirúrgica en la enfermedad diseminada es la peritonectomía en presencia de carcinomatosis peritoneal sin otra diseminación asociada (deben cumplir determinados criterios quirúrgicos para la resección).(119,120,123).

1.7.3 TRATAMIENTO POR ESTADIOS EN CÁNCER DE RECTO

cT1 N0.

Resección local por vía anal con resección convencional o mediante TEM (cirugía endoscópica microscópica transanal) en pacientes muy seleccionados.(109).

cT2 N0 y T3 en recto superior.

Cirugía radical preservando el esfínter anal. Si tras el tratamiento quirúrgico se comprueba que existen ganglios afectados o es un T4, debe añadirse tratamiento adyuvante con quimioterapia y radioterapia. (109).

cT3, T4 N0 y N+.

Tratamiento neoadyuvante con quimio/radioterapia. La concomitancia con radioterapia se realiza con fluoropirimidina. Se administra el tratamiento durante 5 semanas y a las 8 semanas de la finalización se realiza resección quirúrgica y, posteriormente, se completa el tratamiento adyuvante con quimioterapia. Aunque están en investigación otras modalidades de tratamiento neoadyuvante con radioterapia y quimioterapia, como el empleo del curso corto de radioterapia o el tratamiento completo neoadyuvante.

El tratamiento neoadyuvante incrementa la supervivencia libre de enfermedad, disminuye la recidiva local y presenta menor toxicidad que su administración tras el tratamiento quirúrgico.

Si se ha intervenido de forma primaria sin tratamiento neoadyuvante, debe realizarse tratamiento postquirúrgico con quimioterapia y radioquimioterapia. .(109).

Estadio IV

El tratamiento en este estadio es superponible al tratamiento del cáncer de colon, aunque incorporando el tratamiento con quimiorradioterapia en aquellos casos en que se consiga la resección de las metástasis.

JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

2 JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

2.1 JUSTIFICACIÓN.

Teniendo en cuenta el enorme problema de salud que supone el cáncer colorrectal, creemos que es necesario obtener información en nuestro medio, relacionar diversos factores pronósticos con la supervivencia libre de progresión y supervivencia global, con ello poder comparar todos estos elementos mencionados, en la literatura.

Hoy sabemos los resultados en SG y SLE de los diferentes tratamientos y los factores pronósticos en pacientes con cáncer de colon y recto a nivel mundial, europeo y de algunas CCAA españolas, pero no tenemos datos de la vida real de muchas provincias españolas, entre ellas en la provincia de Zamora.

2.2 HIPÓTESIS.

Hoy sabemos que los pacientes en estadios más avanzados tendrán una menor SG y SLE en comparación con aquellos en estadios tempranos, y que ciertos factores pronósticos, como la edad, la infiltración tumoral, la afectación ganglionar, el estadio y, estarán asociados con peores resultados en términos de SG y SLE.

Se sugiere que la correlación entre los factores pronósticos identificados y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) de los pacientes permitirá confirmar la relevancia de estos factores para estratificar el riesgo de recurrencia y mortalidad en la población de Zamora, de manera que podamos cotejar estos datos con lo descrito en otras cohortes y comunidades.

OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

Analizar la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de los CCRs intervenidos quirúrgicamente con intención radical en la población de Zamora en los años 2015-2022.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir los datos anatómo-clínicos de los pacientes diagnosticados de CCR y sometidos a cirugía en el Hospital Virgen de la Concha de Zamora durante el periodo comprendido entre 2015 y 2022.
- Realizar un análisis descriptivo de la población con CCR en estadios precoces de la provincia de Zamora en el periodo comprendido entre 2015-2022.
- Analizar los resultados de SLE y SG de los pacientes incluidos en la cohorte en función de los factores pronósticos descritos y realizar una correlación uni y multivariante.

MATERIAL Y MÉTODOS

4 MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio descriptivo observacional retrospectivo durante el periodo 2015-22 de los informes de anatomía patológica en pacientes operados de carcinoma colorrectal en el Complejo Asistencial de Zamora. Se obtienen a través de base de datos Patwin 4.7 donde se detallan las variables clínicas e histológicas descritas anteriormente y del Jimena base de datos del SACYL informes de evolución y pruebas (TAC, Colonoscopia, analíticas...) Se incluyeron en el estudio todos los pacientes diagnosticados de CCR en el complejo Asistencial de Zamora, durante el periodo desde el 1 de enero 2015 hasta el 31 de diciembre del 2022, sometidos a cirugía radical CCR sin tratamiento neoadyuvante. Las piezas quirúrgicas fueron diagnosticadas y guardadas en el servicio de Anatomía Patológica.

Es necesaria una revisión bibliográfica en bases de datos indexadas: scielo, pubmed, google académico, elsevier, dialnet y cuiden plus. Revisión bibliográfica en la que se utilizaron las bases de datos: SCIELO, ENCUESTR@, MEDES y PUBMED, SCIELO Y CINAHL. Complete; Biblioteca Virtual de Salud: IBECS, MEDLINE, LILACS y BDENF-Enfermería.

Las palabras clave: factores pronósticos, supervivencia, epidemiología, diagnóstico, libre de progresión, combinándolos con los operadores booleanos and y or (cáncer) and ((colorrectal) and (colorectal) and ((cancer) and (nursing)).

Keywords: colorrectal cáncer, CCR, prognostic factors, survival, epidemiology, diagnosis, progresión-free.

La búsqueda se limita a artículos de texto completo sobre patología del cáncer de colon publicados en español o inglés en los últimos 10 años.

4.1 SELECCIÓN DE LA MUESTRA

La selección de la muestra fue llevada a cabo aplicando los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos. Se incluyeron 468 pacientes que habían sido diagnosticados de cáncer colorrectal y sometidos a una intervención quirúrgica con intención radical en el Hospital Virgen de la Concha de Zamora durante el periodo comprendido entre 2015 y 2022.

En primer lugar, se revisaron los registros de los pacientes para identificar aquellos que cumplían con el criterio de inclusión número 1, es decir, aquellos con un diagnóstico

anatomo-patológico de cáncer colorrectal y que habían sido sometidos a una intervención quirúrgica con intención radical en el hospital mencionado.

A continuación, se llevó a cabo una revisión exhaustiva de los informes de Anatomía Patológica de los pacientes seleccionados en el paso anterior. Se verificó que se contara con información completa en relación a todas las variables a estudiar, incluyendo edad, sexo, estadio, grado histológico, infiltración linfática y/o perineural, y localización. Los pacientes que no cumplieran con el criterio de inclusión número 2 fueron excluidos de la muestra.

Posteriormente, se accedió a la historia clínica de los pacientes incluidos en la muestra para constatar la disponibilidad de información sobre la evolución de la enfermedad, incluyendo datos de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad. Aquellos pacientes cuyas historias clínicas no contenían esta información fueron excluidos de la muestra de acuerdo con el criterio de exclusión número 2.

Finalmente, se verificó la disponibilidad de información sobre la situación de los pacientes en el momento del estudio en relación a la supervivencia y la evolución de su enfermedad. Aquellos pacientes para los cuales no se tenía constancia de esta información fueron excluidos de la muestra de acuerdo con el criterio de exclusión número 3.

Tras aplicar estos procedimientos de selección, se obtuvo una muestra compuesta por los pacientes que cumplieran con todos los criterios de inclusión y no presentaban ningún criterio de exclusión. Esta muestra fue utilizada para llevar a cabo el análisis de los factores pronósticos y los resultados clínicos del cáncer colorrectal en el Complejo Asistencial de Zamora, proporcionando datos de la vida real sobre esta patología.

El presente estudio se basa en una muestra compuesta por 468 participantes, representando un periodo de tiempo comprendido entre 2015 y 2022. Esta muestra ha sido cuidadosamente seleccionada para capturar una representación adecuada de pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal y sometidos a intervenciones quirúrgicas con intención radical en el Hospital V de la Concha de Zamora durante este periodo.

Los participantes incluidos en esta muestra cumplen con criterios específicos de inclusión, los cuales aseguran que los casos estudiados sean relevantes para el análisis de esta enfermedad. Se ha recopilado información completa y detallada sobre variables clínicas y patológicas de cada participante, incluyendo edad, sexo, estadio TNM, grado histológico, infiltración linfática y perineural, así como información sobre la localización y tamaño del tumor.

La amplitud temporal de la muestra, que abarca desde el 2015 hasta el 2022, proporciona una visión representativa de la evolución del cáncer colorrectal en este centro médico durante estos años. Esto nos permite analizar posibles tendencias y cambios en el perfil clínico y patológico de los pacientes a lo largo del tiempo, así como evaluar la eficacia de los tratamientos y las estrategias implementadas durante este periodo.

4.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes con diagnóstico anatómico-patológico de cáncer colorrectal e intervenidos con intención radical en el Hospital V de la Concha de Zamora durante el periodo 2015-2022.
2. Pacientes con pruebas radiológicas y analíticas completas posteriores a la cirugía curativa y disponibilidad de acceso a la información completa en los informes de Anatomía Patológica.
3. Disponibilidad de acceso a todas las variables a estudiar, incluyendo edad, sexo, estadio TNM, grado histológico, infiltración linfática y/o perineural, localización y tamaño del tumor.
4. Acceso a la historia clínica completa de todos los pacientes mediante la base de datos Jimena para constatar la evolución de la enfermedad, incluyendo datos de supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad.

4.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Pacientes que no cuenten con información completa en los informes de Anatomía Patológica y de todas las variables a estudiar, incluyendo edad, sexo, estadio TNM, grado histológico, infiltración linfática y/o perineural, localización y tamaño del tumor.
2. Pacientes cuyas historias clínicas no contengan información sobre la evolución y el tratamiento de la enfermedad.
3. Pacientes para los cuales no se tenga constatación de su situación en el momento del estudio en relación a la supervivencia y evolución de su enfermedad.
4. Negativa a participar en el estudio.
5. Pacientes menores de 18 años no caucásicos.

4.4 RECOGIDA DE LOS DATOS Y METODOLOGÍA LLEVADA A CABO

En primer lugar, se revisaron los registros de los pacientes para identificar aquellos que cumplieran con el criterio de inclusión número 1, es decir, aquellos con un diagnóstico anatómico-patológico de cáncer colorrectal y que habían sido sometidos a una intervención quirúrgica con intención radical en el hospital mencionado.

A continuación, se llevó a cabo una revisión exhaustiva de los informes de Anatomía Patológica de los pacientes seleccionados en el paso anterior. Se verificó que se contara con información completa en relación con todas las variables a estudiar, incluyendo edad, sexo, estadio, grado histológico, infiltración linfática y/o perineural, y localización.

4.4.1 VARIABLES ANALIZADAS.

Las principales **variables** recogidas de cada paciente se describen a continuación:

- Variables demográficas:
 - Edad (años)
 - Sexo (Varón /mujer)
- Localización del tumor:
 - Ciego, Colon ascendente, Ángulo hepático, Colon transversal, Ángulo esplénico, Sigma, Recto-Sigma, Recto.
 - Subdivisión en Colon derecho y Colon izquierdo.
- Diámetro tumoral mayor (en centímetros).
- Tipo Histológico (H1, H2, H3, H4).
- Grado de diferenciación (G1, G2, G3, G4).
- Invasión vascular-linfática (s/no).
- Infiltración perineural (si/no).
- TNM:
 - pTx, pTis, PT1, pT2, pT3, pT4a, pT4b.
 - pNx, pN0, pN1a, pN1b, pN1c, pN2a, pN2b.
- Estadio (I, IIA, IIB, IIC, IIIA, IIIB, IIIC).
- Fecha de intervención quirúrgica (AA/BB/CCCC).
- Fecha de recidiva tumoral (AA/BB/CCCC).
- Supervivencia libre de recidiva (años).
- Supervivencia global (años).
- Éxito (si/no).

4.4.2 DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES ANALIZADAS

Datos demográficos

Se consideraron la edad y el sexo de los pacientes en el momento del diagnóstico del CCR.

Localización del tumor

Se recogió la información de la localización del tumor colorrectal de los informes de Anatomía Patológica y de los protocolos quirúrgicos de los pacientes, dividiéndolos en: Ciego; Colon ascendente; Ángulo hepático; Colon transverso; Ángulo esplénico; Sigma; Recto-Sigma; Recto en función de su localización anatómica en el intestino grueso.

Posteriormente se realizó una subdivisión entre Colon Derecho: ciego, colon ascendente, ángulo hepático y colon transverso. Y Colon Izquierdo: ángulo esplénico, sigma, recto-sigma y recto.

Diámetro tumoral mayor

Se registró el diámetro tumoral mayor descrito por el patólogo que analizó cada tumor en centímetros.

Tipo Histológico

Clasificación organización mundial de la salud ((Bosman FT, 2010)

En general se acepta que los carcinomas mucinoso, carcinomas de células en anillo de sello y anaplásicos tienen peor pronóstico que el carcinoma convencional; y el carcinoma medular tiene mejor pronóstico.

H1 -Adenocarcinoma tubular sin componente mucinoso.

H2-Adenocarcinoma mucinoso (coloide) (más de 50% de mucina)

H3-Carcinoma en anillo de sello (más de 50% de células en anillo de sello).

H4-Carcinoma medular.

Grado de diferenciación

Más del 90% de los CCRs son adenocarcinomas originados en el epitelio glandular de la mucosa y caracterizados por la presencia de estructuras glandulares más o menos diferenciadas capaces de producir cantidades variables de moco. Según el porcentaje de estructuras glandulares que contenga el adenocarcinoma se subclasifica en:

- a) Bien diferenciado, cuando más del 95% de la neoplasia está formado por estructuras glandulares.
- b) Moderadamente diferenciado, cuando el porcentaje de estructuras glandulares representa el 50 – 95 % de la neoplasia.

- c) Pobrementemente diferenciado, cuando el porcentaje queda comprendido entre el 5 y el 50 % de la neoplasia
- d) Indiferenciado, cuando el componente glandular es inferior al 5 %.

Los adenocarcinomas colorrectales que contienen más de un 50 % de estructuras glandulares (bien y moderadamente diferenciados) son denominados adenocarcinomas de bajo grado mientras que aquellos con un porcentaje de estructuras glandulares inferior al 50 % (poco diferenciados e indiferenciados) son considerados como adenocarcinomas de alto grado ⁽¹²⁴⁾. En la práctica clínica, la mayor parte de los adenocarcinomas colorrectales (70 %) son adenocarcinomas moderadamente diferenciados. Los tumores indiferenciados y los bien diferenciados representan alrededor del 20% y el 10%, respectivamente.

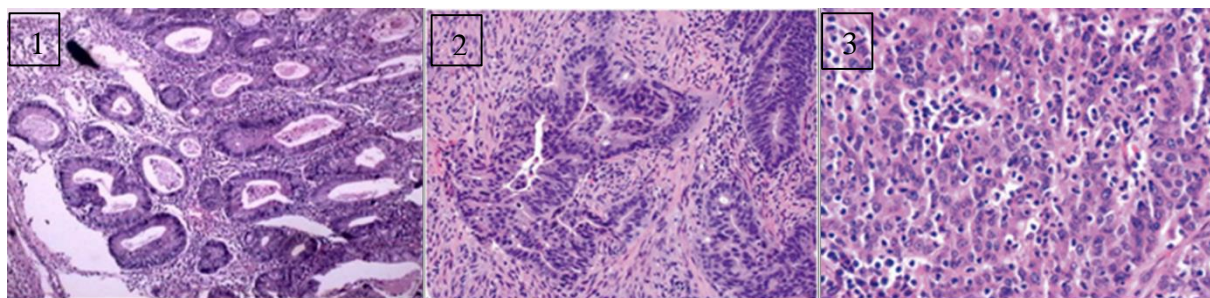


Figura 15. 1) Adenocarcinoma de colon bien diferenciado; 2) moderadamente diferenciado y 3) pobrementemente diferenciado.

Existe relación entre el grado tumoral y el pronóstico, especialmente si los tumores se estratifican en dos grados (alto y bajo).

Se sugiere que el grado asignado al tumor debe ser determinado por el de peor pronóstico y no por el más predominante.

Se recogió el grado de diferenciación de cada tumor, diferenciando 4 tipos de grados:

- Grado 1 o bien diferenciado
- Grado 2 o moderadamente diferenciado
- Grado 3 o pobrementemente diferenciado

Invasión vascular-linfática (s/no)

Se refiere a la presencia de células tumorales dentro de los vasos sanguíneos y/o linfáticos que rodean al tumor. Algunos estudios han encontrado que la presencia de IVL en el cáncer colorrectal puede influir significativamente en la supervivencia de los pacientes.

Infiltración perineural (si/no)

Se refiere a la capacidad del cáncer de invadir y crecer en los nervios cercanos. La presencia de IPN se ha relacionado con una mayor probabilidad de metástasis y una peor supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal.

TNM y Estadaje

El sistema de estadaje utilizado para los CCR es el *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), 8° edición.

Se han subdividido el TNM en: pTx, pTis, PT1, pT2, pT3, pT4a, pT4b. pNx, pN0, pN1a, pN1b, pN1c, pN2a, pN2b. Y los estadios en: I, IIA, IIB, IIC, IIIA, IIIB, IIIC.

Supervivencia libre de recidiva y global

La SLE es el período durante el cual un paciente permanece libre de síntomas y signos de la enfermedad después del tratamiento inicial de cirugía. En el contexto del cáncer colorrectal, esto indicaría el tiempo en que el paciente no muestra signos de recurrencia del cáncer. Es un período de tiempo durante el cual los pacientes con cáncer no presentan evidencia de recurrencia o progresión de la enfermedad después de haber recibido tratamiento quirúrgico.

Se ha establecido en años, determinándose desde la fecha de intervención quirúrgica hasta la fecha de recidiva tumoral.

La SG es el tiempo que transcurre desde el diagnóstico del tumor hasta el último control médico con o sin cáncer. Lo hemos determinado en años.

4.5 CONSENTIMIENTO INFORMADO Y ASPECTOS LEGALES

María Asunción Juanes Bellido graduada en enfermería,

Hace constar:

- Que conoce y acepta participar como investigador principal en el proyecto de Investigación titulado: EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES PRONOSTICOS SIGNIFICATIVOS PARA LA SUPERVIVENCIA AL CCR EN ZAMORA 2015-22.
- Que se compromete a que cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en el protocolo autorizado por el Comité de investigación clínica y por las Autoridades Reguladoras.
- Que se respetará las normas éticas aplicables a este tipo de estudios.

- Que se compromete a guardar y a hacer guardar que todo el equipo investigador guarde la máxima reserva y secreto sobre los datos de carácter personal de los sujetos implicados en el estudio, para lo cual se disociarán los datos mediante un listado de códigos, de forma que los datos personales de los sujetos nunca aparecerán en el cuaderno de recogida de datos ni en cualquier otra información que se suministre al promotor o a un tercero o que se saque del centro.
- Que el Investigador Principal y los investigadores colaboradores asumen la responsabilidad de custodiar los listados de los códigos asignados a los sujetos del estudio y garantizar que se cumpla lo establecido en la “ley Orgánica 3/2018 de PROTECCIÓN DE DATOS PERSONALES Y GARANTIA DE LOS DERECHOS DIGITALES”

El Visto Bueno del comité de ética y la exención del consentimiento informado para consultar las historias de los pacientes, se encuentran en el anexo 3.

4.6 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se fueron completando los datos de cada paciente en una base de datos creada a tal efecto en el programa Excel 2021. Una vez recogidos todos los datos, se codificaron las respectivas variables para trasladarlas al programa informático SPSS versión 23 para su posterior análisis estadístico.

Para el análisis descriptivo se emplearon, en las variables cuantitativas, la media, mediana, desviación estándar, rango intercuartílico, varianza y el error estándar de la media.

En las variables cualitativas se aplicaron tablas de frecuencias, porcentajes, tasas y gráficos de barras, histogramas y gráficos sectoriales.

Para el estudio de la independencia de las variables cualitativas, se empleó la prueba estadística de Chi-cuadrado con un grado de significación de $p < 0,05$, en caso de no cumplirse los criterios para realizar la prueba de Chi-cuadrado, se empleará la prueba exacta de Fisher.

Para el contraste de hipótesis emplearemos la T de Student o ANOVA de un factor, si existe igualdad de varianzas, y la prueba U de Man Whitney o de Kruskal-Wallis si esta igualdad no se da.

Para determinar la igualdad de varianzas emplearemos la prueba de Levene, y para asumir la normalidad de una variable la prueba de Kolmogorov-Smirnov. En las pruebas post-

hoc emplearemos la prueba de Turkey. Todos ellos con un grado de significación de $p < 0,05$.

En el análisis de supervivencia emplearemos las curvas de Kaplan-Meier, utilizando la prueba de Long-Rank para comparación de curvas, y la regresión de Cox para la identificación de factores de riesgo

Para el análisis estadístico se empleó el paquete estadístico SPSS en su versión 26.0.

Métodos Estadísticos.

Para el análisis de las curvas de supervivencia se ha realizado el método de Kaplan-Meier. Se ha calculado el tiempo mediano y la supervivencia a los 36 y 60 meses. Para la comparación de curvas de supervivencias se ha llevado a cabo el test logrank. El método de Mantel-Haenszel se ha aplicado para la estimación de la razón de riesgos para las diferentes comparaciones entre curvas. El modelo de Cox se ha aplicado para la inclusión de varias variables independientes. Para la selección de las variables integrantes en el modelo de Cox se ha empleado la metodología propuesta por Collet (2023). La corrección de Holm se ha aplicado en el caso de comparaciones múltiples. Se han cálculos los intervalos de confianza al 95% y el nivel de significación establecido ha sido del 5%. Los análisis se han llevado a cabo mediante las librerías survival, survminer y ggplot2 del software R statistics. (125).

RESULTADOS

5 RESULTADOS

5.1 DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA MUESTRA

Se incluyeron 468 pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal en estadio localizado y sometidos a una intervención quirúrgica con intención radical curativa en el Hospital Virgen de la Concha de Zamora durante el periodo comprendido entre 2015 y 2022. Todos ellos cumplían los criterios de inclusión descritos en el apartado de material y métodos.

5.1.1 INCIDENCIA POR GRUPOS DE EDAD:

En la tabla 10 y figura 16. Se tiene una población de 468 pacientes. La edad media es de 72,07 años con una dispersión de aproximadamente 11,53 años alrededor de la media. La mediana de edad es de 74 años. Al analizar los grupos de edad, observamos que la mayoría de los pacientes se encuentran en el rango de 70 a 80 años, mientras que el grupo con menor representación corresponde a los menores de 50 años.

Tabla 11. Prevalencia por grupos etarios.

Grupos etarios	Nº Casos	Porcentaje
<50	14	2,99%
>=50 y <60	54	11,54%
>=60 y <70	109	23,29%
>=70 y <80	149	31,84%
>=80 y <90	130	27,78%
>=90	12	2,56%

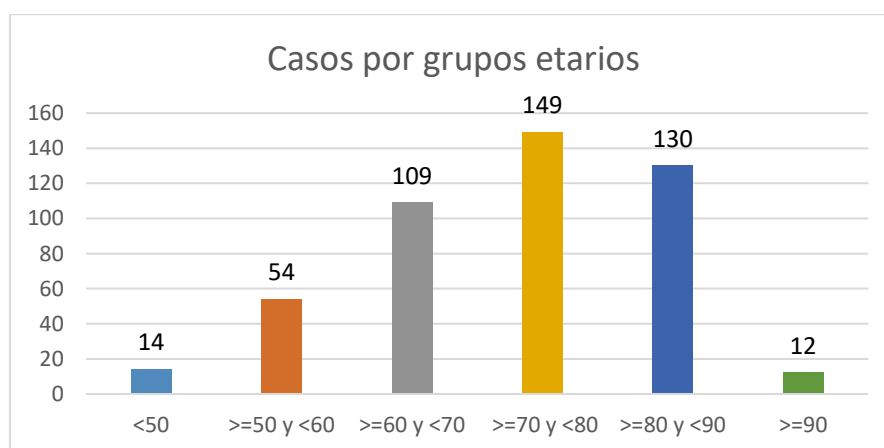


Figura 16. incidencia por grupos etarios.

5.1.2 INCIDENCIA POR SEXO.

En la tabla 12 figura 17 se observa de los 468 de casos incluidos en este estudio 189 (40%) eran mujeres y 279 (60%) fueron hombres. Se observa, por lo tanto que la incidencia del CCR es mayor en hombres que en mujeres en una relación del 60% al 40% respectivamente. La media de edad de hombres en los que se ha detectado el CCR es ligeramente inferior al de las mujeres, con una diferencia de un año aproximadamente.

Tabla 12. Incidencia por sexo

Sexo	Nº casos	Media Edad
Mujer	189	72,64
Hombre	279	71,69

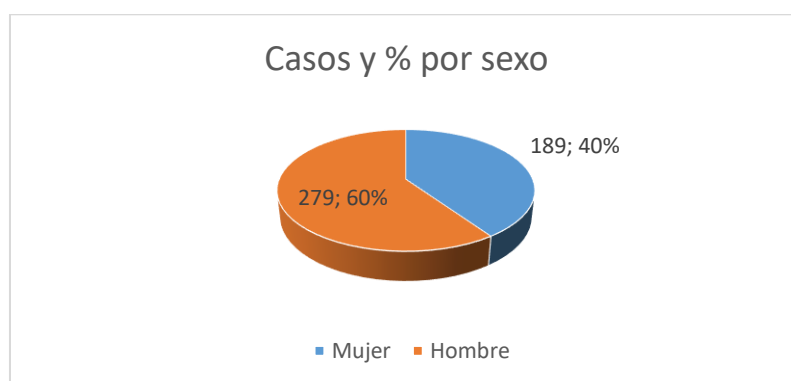


Figura 17. Número de casos y % por sexo

5.1.3 LOCALIZACIÓN ANATÓMICA

En la tabla 123 y figura 18 en cuanto a la localización anatómica de los tumores primarios, se observa que el Colon Ascendente (104) es la localización más frecuente, seguido del sigma (92), recto-sigma (71) y recto (73).

La localización más común de la enfermedad fue el colon ascendente, que representa el 21,71% de los casos. Le siguen sigmoides y el recto, con un 19,20% y un 15,24% respectivamente. Por otro lado, la localización menos frecuente de la enfermedad en esta población fue el ángulo esplénico, con un porcentaje de 4,38%.

Tabla 13. Localización anatómica.

LOCALIZACIÓN	
Ciego(1)	61
C. Ascendente (2)	104
Angulo Hepático(3)	29
C. transverso(4)	25
Angulo esplénico(5)	21
Sigma (6)	92
Recto-Sigma(7)	71
Recto(8)	73

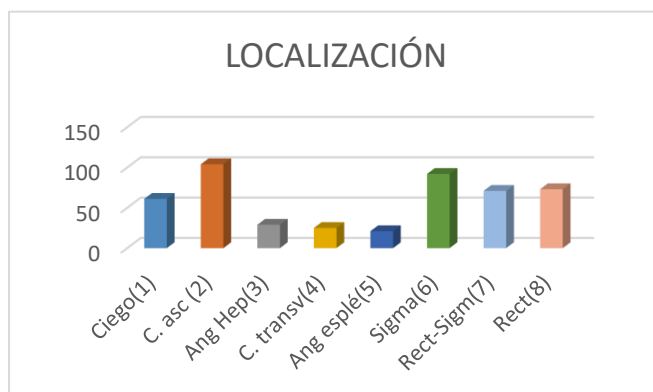


Figura 18. Localización anatómica

Tabla 14. Localización Derecho/Izquierdo.

LOCALIZACIÓN		
Colon Derecho	219	46,01%
Colon Izquierdo	257	53,99%

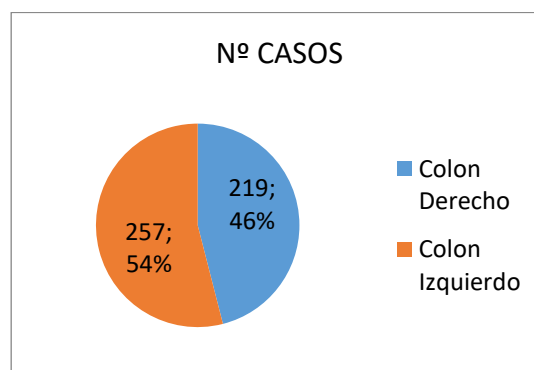


Figura 19. Localización colon Derecho/Izquierdo en porcentaje.

5.1.4 TIPO HISTOLÓGICO

La tabla 15 y figura 20. Ilustran claramente que el tipo histológico H1 es el más prevalente en nuestra población de estudio, con 422 pacientes, lo que representa casi el 90% del total. Le sigue el tipo histológico H2, que se encuentra en 36 pacientes. En contraste, el tipo histológico H3 es el menos común, con una presencia en tan solo 4 pacientes de la población estudiada.

Tabla 15. Tipo Histológico

TIPO HISTOLÓGICO	
H1	422
H2	36
H3	4
H4	7

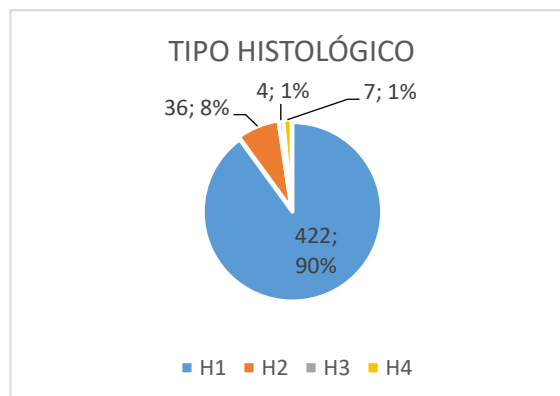


Figura 20. Tipo Histológico porcentaje.

5.1.5 GRADO DE DIFERENCIACIÓN.

En la tabla 16 y figura 21. Analizamos el grado de diferenciación de todos los tumores, el grado predominante es G2 con un 69,95% de los casos, seguido del grado G1 (23,34%) y del grado G3 en el 7,71% de los casos.

Tabla 16. Grado diferenciación.

GRADO DIFERENCIACIÓN		
G1	109	23,34%
G2	322	68,95%
G3	36	7,71%

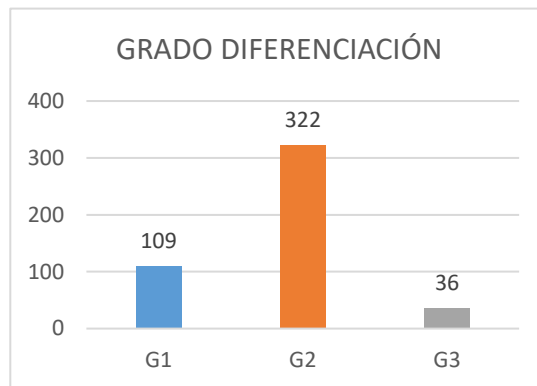


Figura 21. Grado diferenciación. Número de casos

5.1.6 INVASIÓN VÁSULAR LINFÁTICA (IVL).

En la tabla 17 y figura 22. Muestra que la mayoría de la población estudiada, específicamente el 73% (equivalente a 340 pacientes), no presentaba invasión vasculo-linfática en el contexto del cáncer colorrectal.

Tabla 17. Invasión vascular linfática

INVASIÓN VÁSULAR-LINFÁTICA	
SI	123 (27%)
NO	340 (73%)

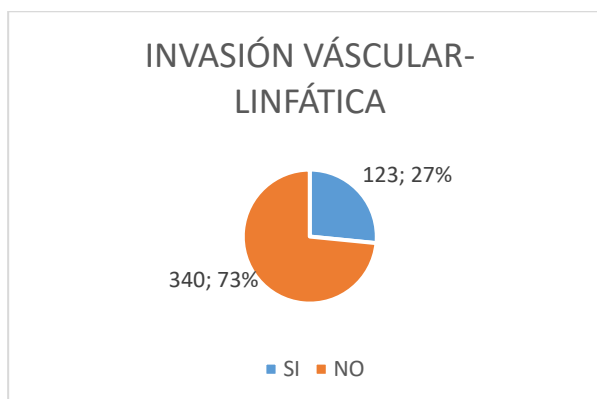


Figura 22. Invasión vascular-linfática.

5.1.7 INFILTRACIÓN PERINEURAL (IPN)

Según la tabla 18 y figura 23. Cuando analizamos la presencia de infiltración perineural, se observa que solamente existe en un 18% de los casos, no presentándose en el resto de los tumores (82%)

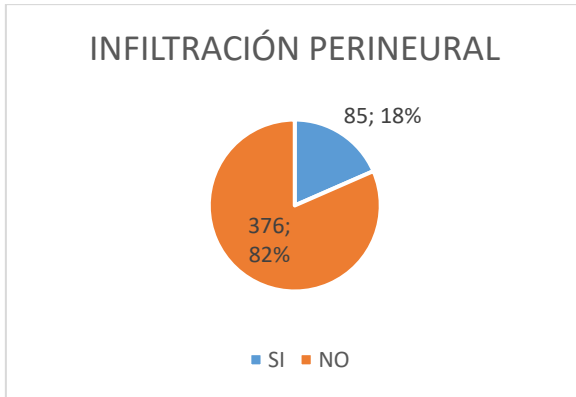


Tabla 18. Infiltración Perineural

INFILTRACIÓN PERINEURAL	
SI	85
NO	376

Figura 23. Infiltración Perineural.

5.1.8 DIÁMETRO MAYOR TUMORAL

En la tabla 19 y figura 24. Clasificación por tamaño del tumor, analizando el diámetro tumoral, se observa que tamaño más frecuente oscila entre 3 y 4 cm (21,05%).

Midiendo el 58,11% entre 2 y 6 cm. El tamaño menos frecuentemente encontrado fueron aquellos tumores <1 cm (3,5%)

Tabla 19. Diámetro mayor tumoral

DIÁMETRO MAYOR TUMORAL (cm)		
<= 1 cm	16	3,51%
> 1 y <= 2	45	9,87%
> 2 y <= 3	84	18,42%
> 3 y <= 4	96	21,05%
> 4 y <= 5	85	18,64%
> 5 y <= 6	53	11,62%
> 6 y <= 7	38	8,33%
> 7 cm	39	8,55%

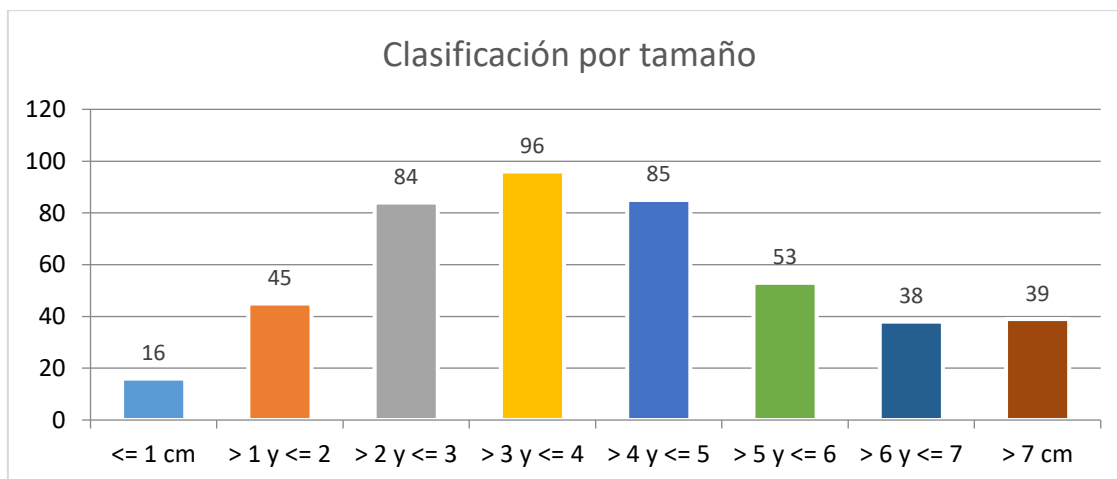


Figura 24. Clasificación por tamaño.

A continuación realizaremos un análisis descriptivo del TNM y los estadios en los que se diagnosticaron a los pacientes. Comenzando por el p T.

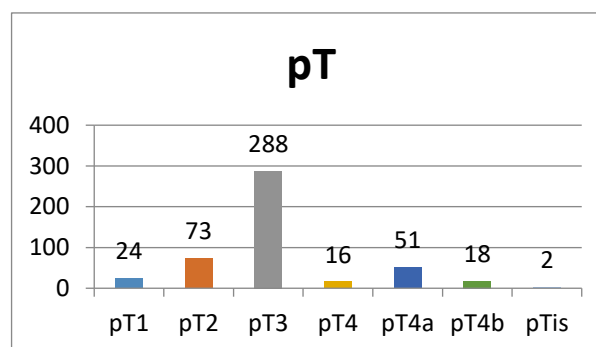
5.1.9 P T

En la tabla 20 y figura 25 analizamos la variable de tamaño tumoral (T) del TNM postquirúrgico de los pacientes el más frecuentemente hallado es pT3 con 288 casos, lo que equivale al 61,02 % de la muestra. Posteriormente pT2 y pT4a le siguen a bastante distancia con un 15,47% y un 10,81% respectivamente. Menos significativas son el resto de las pT: pT1, pT4b, pT4 y pTis, en orden descendente que representan el 5,08%, 3,81%, 3,39% y 0,42%, respectivamente del total.

Figura 25. pT

pT		
pT1	24	5,08%
pT2	73	15,47%
pT3	288	61,02%
pT4	16	3,39%
pT4a	51	10,81%
pT4b	18	3,81%
pTis	2	0,42%

Tabla 20. pT



5.1.10 P N

Como se observa en la tabla 21 y figura 26, la variable pN (afectación ganglionar postquirúrgica), destaca la pN0 (ausencia de afectación ganglionar) con más de la mitad

de los casos (54,82%). El resto de las variables con más incidencia en orden descendente son pN1b, pN1a y pN2b con el 11,99%, 10,92% y 7,92% respectivamente.

Tabla 21 pN

pN		
pN0	256	54,82%
pN1	20	4,28%
pN1a	51	10,92%
pN1b	56	11,99%
pN1c	15	3,21%
pN2	9	1,93%
pN2a	23	4,93%
pN2b	37	7,92%

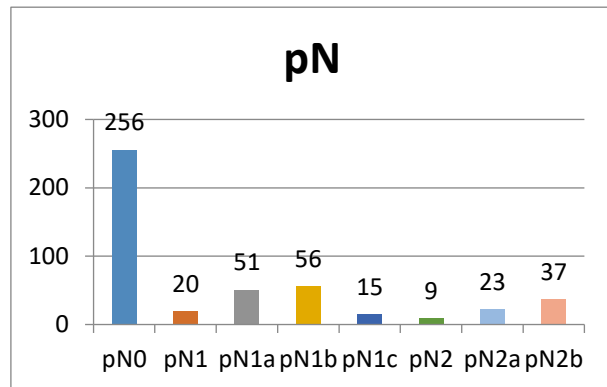


Figura 26. pN

5.1.11 ESTADIOS

En la tabla 22 y figura 27 analizamos los estadios en los que se diagnosticaron a los pacientes incluidos en este estudio destaca el estadio IIA con el 32,33% de los casos, seguido del IIIB con el 24,20%, el IIIC con el 16,06% y del estadio I con el 15,63%. El resto de estadios tienen menor incidencia.

Tabla 22. Estadios

ESTADIOS		
0	2	0,43%
I	73	15,63%
IIA	151	32,33%
IIB	26	5,57%
IIC	6	1,28%
IIIA	21	4,50%
IIIB	113	24,20%
IIIC	75	16,06%

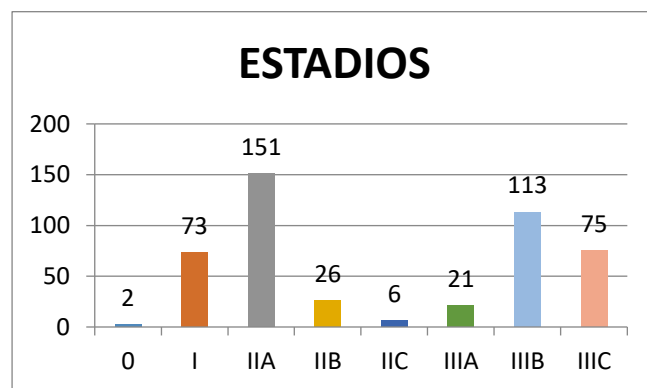


Figura 27. Estadios.

5.2 ESTUDIO DE LA SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD.

En la figura 28 el tiempo mediano de seguimiento ha sido de 30 meses y 15 días. Se puede observar la curva de la SLE.

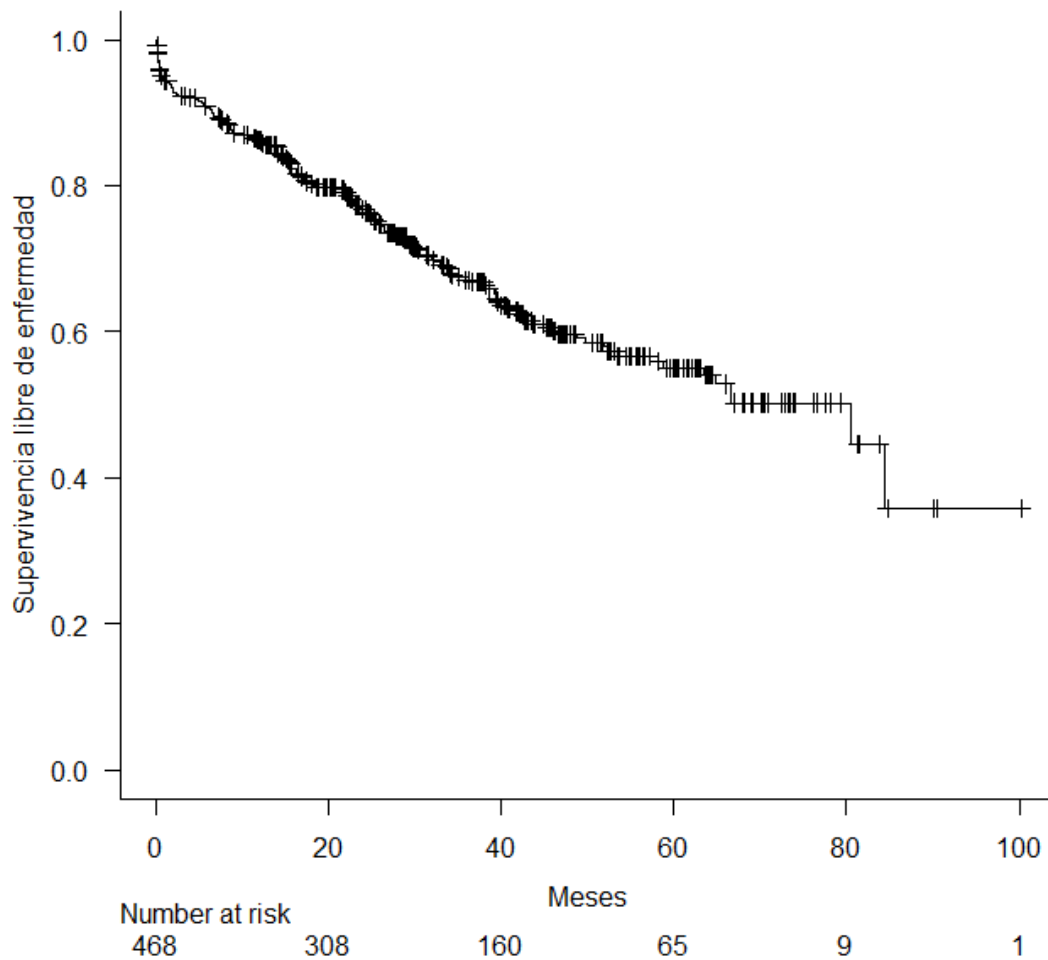


Figura 28. Supervivencia libre de enfermedad.

El tiempo mediano de supervivencia libre de enfermedad de todos los pacientes es de 80,53 meses. La supervivencia libre de enfermedad a los 3 años (36 meses) es de 67,1% (IC95%: 62%-71,6%), es decir, un 67,1% de pacientes están libre de enfermedad a los 3 años y un 55,1% (IC95%: 49%-61%) a los cinco años (60 meses).

5.2.1 COMPARACIONES UNIVARIANTES DE LA SLE

Edad:

Hemos recodificado la edad en menores e iguales de 70 y mayores de 70 años para ver el comportamiento de SLE.

En la tabla 23 figura 29 se ha detectado diferencias estadísticamente significativas entre los dos segmentos de edad (p-valor=0,007) con una mediana de supervivencia libre de enfermedad de 58,12 meses para individuos mayores de 70 años y una mediana de 80,52 para individuos menores o iguales de 70. Si se calcula la razón de riesgos (hazard risk) el valor es de 1,54 (IC95%: 1,13-2,10). Es decir, hay 1,54 veces mayor riesgo de recidiva cuando se tiene más de 70 años que cuando se tiene 70 o menos años.

La supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 3 años (36 meses) y a los 5 años (60 meses).

Tabla 23. Porcentaje de supervivencia libre de enfermedad a los 36 y 60 meses.

Tiempo	Edad	% SLE	IC%
36 meses	<=70	74,7	67,2-80,7
	>70	61,5	54,4-67,7
60 meses	<=70	62,1	53,0-70,0
	>70	49,4	40,6-57,5

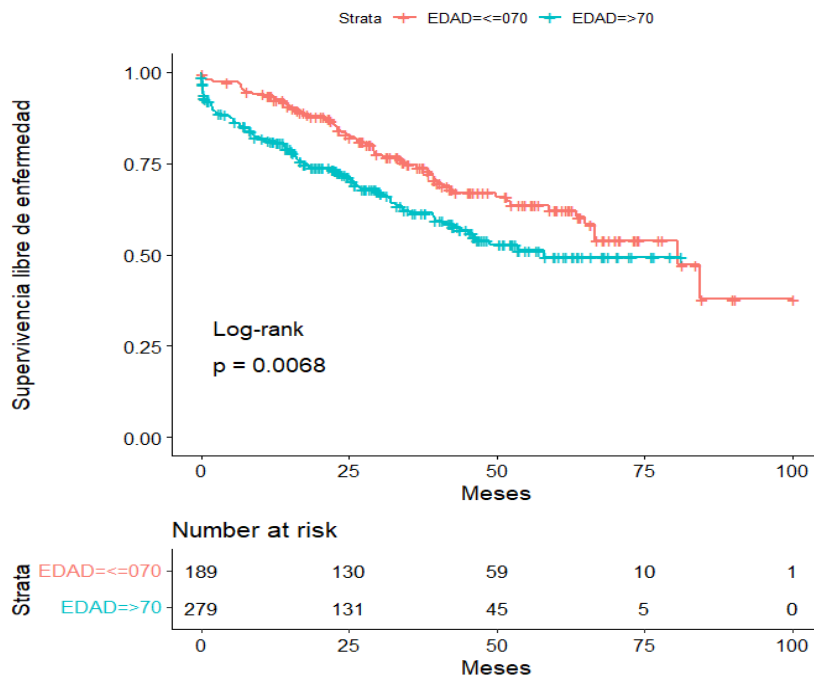


Figura 29. Supervivencia libre de enfermedad por edad.

Género.

Hemos recodificado la edad en menores e iguales de 70 y mayores de 70 años para ver el comportamiento de SLE.

En la tabla 24 figura 30. No se han detectado diferencias estadísticamente significativas en relación al género (p -valor=0,08). El valor mediano para hombres es de 66,68 meses y las mujeres presentan probabilidades libre de enfermedad por encima del 0,5. Es decir, al finalizar el estudio más del 50% de mujeres están libres de enfermedad

La supervivencia libre de enfermedad (SLE) a los 3 años (36 meses) y a los 5 años (60 meses):

Tabla 24. Porcentaje por género a los 36 y 60 meses..

Tiempo	Edad	% SLE	IC%
36 meses	Hombre	67,70	61,37-73,3
	Mujer	77,10	68,98-83,4
60 meses	Hombre	55,10	47,4-62,1
	Mujer	60,70	49,77-70

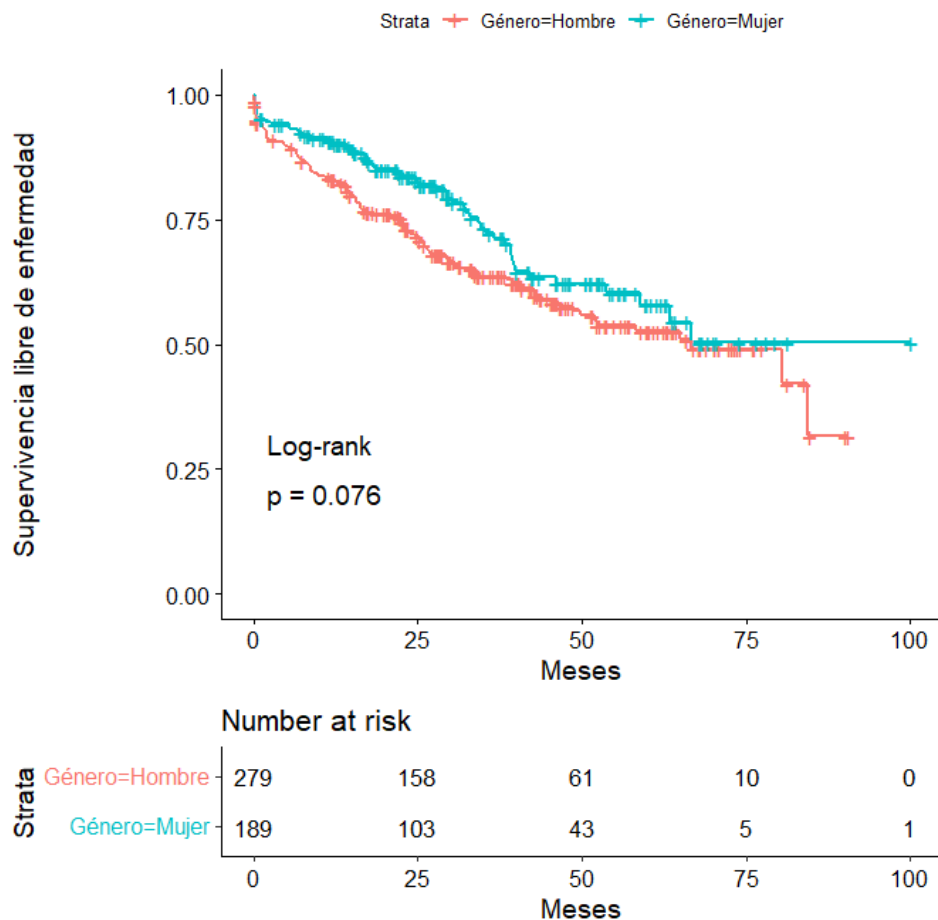


Figura 30. Supervivencia libre de enfermedad (SLE) por género.

Localización Anatómica.

En la tabla 25 y figura 31. No se han detectado diferencias estadísticamente significativas en la SLE (p-valor=0,416). El valor mediano para lado derecho es de 84,41 meses (IC95%: 67,01-95,33) y el lado izquierdo 64,93. Los porcentajes de supervivencia libre de enfermedad son:

Tabla 25. Porcentaje de localización derecha-izquierda a los 36my 60 meses..

Tiempo	Localización	% SLE	IC%
36 meses	Derecha	72,00	64,61-78,1
	Izquierda	71,10	64,32-76,9
60 meses	Derecha	61,10	51,85-69
	Izquierda	56,30	48,08-63,7

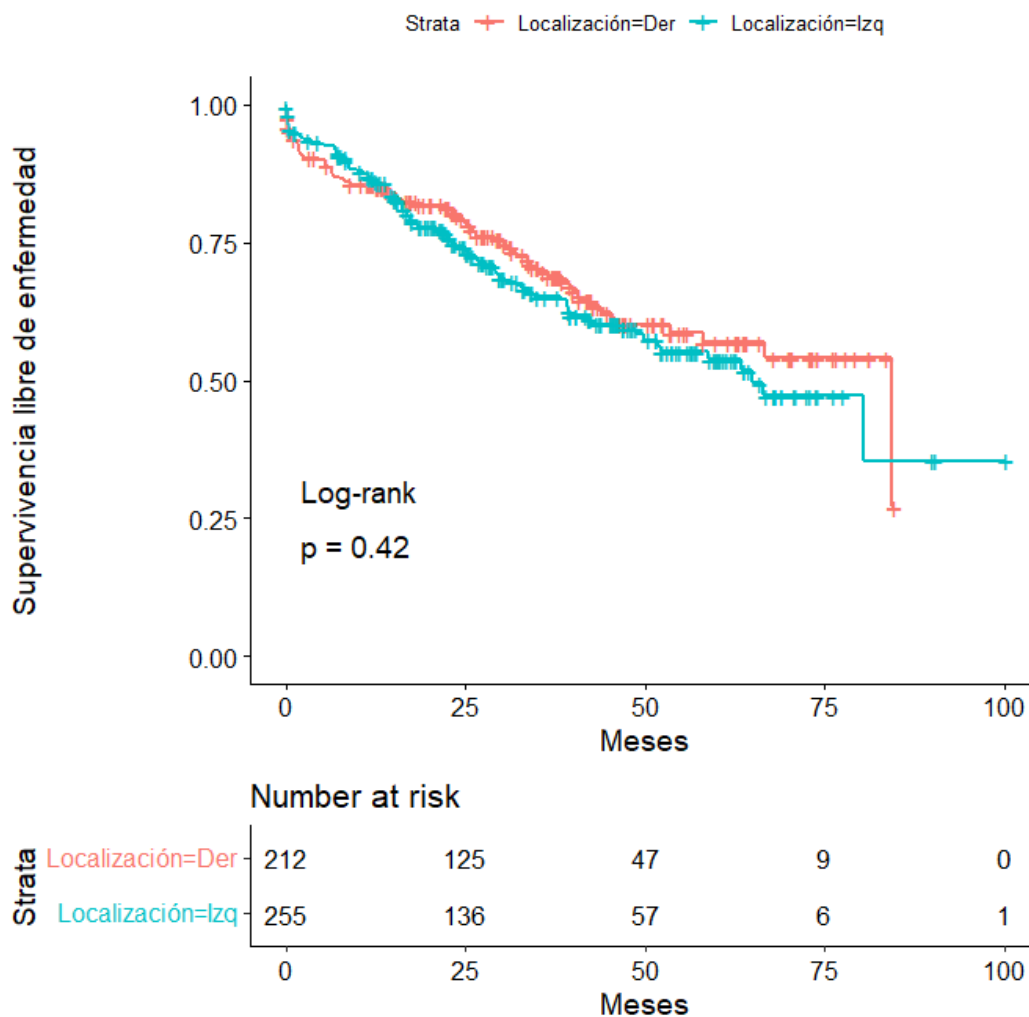


Figura 31. Supervivencia libre de enfermedad por localización.

Diámetro mayor tumoral.

En la tabla 26 y figura 32. No se han detectado diferencias estadísticamente significativas (p-valor=0,08). El valor mediano para un diámetro menor o igual a 4 es de 84,41 y cuando es mayor de 4 el valor mediano es 66,68.

Tabla 26. Porcentaje de SLE diámetro tumoral <=4 cm vs >4 cm los 36 y 60 meses.

Tiempo	Diámetro tumoral	% SLE	IC%
36 meses	<=4	77,60	71,065-82,8
	>4	64,66	57,134-71,2
60 meses	<=4	60,90	51,93-68,7
	>4	55,05	46,66-62,7

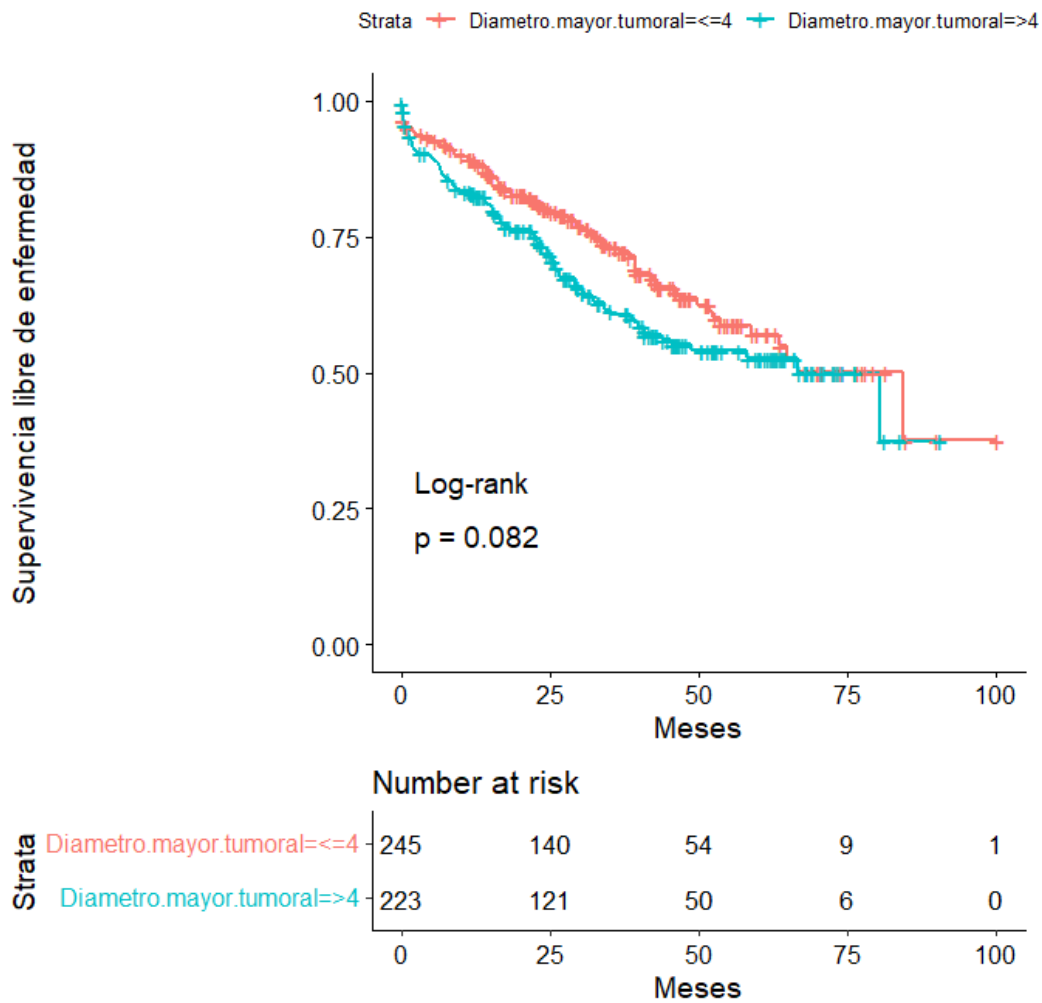


Figura 32. Diámetro $\geq \leq 4$ cm.

Tipo histológico.

En la figura 33 cuando hemos realizado el análisis de esta variable hemos encontrado que la inmensa mayoría de los tumores son un tipo histológico H1 y por lo tanto, los resultados obtenidos en los otros dos grados histológicos son muy inestables por el poco tamaño muestral. Obviamente no se han obtenido resultados significativos (p-valor=0,85) Si se realiza el gráfico con los intervalos de confianza se observa esa inestabilidad por la amplitud de las curvas que indican los extremos de los intervalos de confianza.

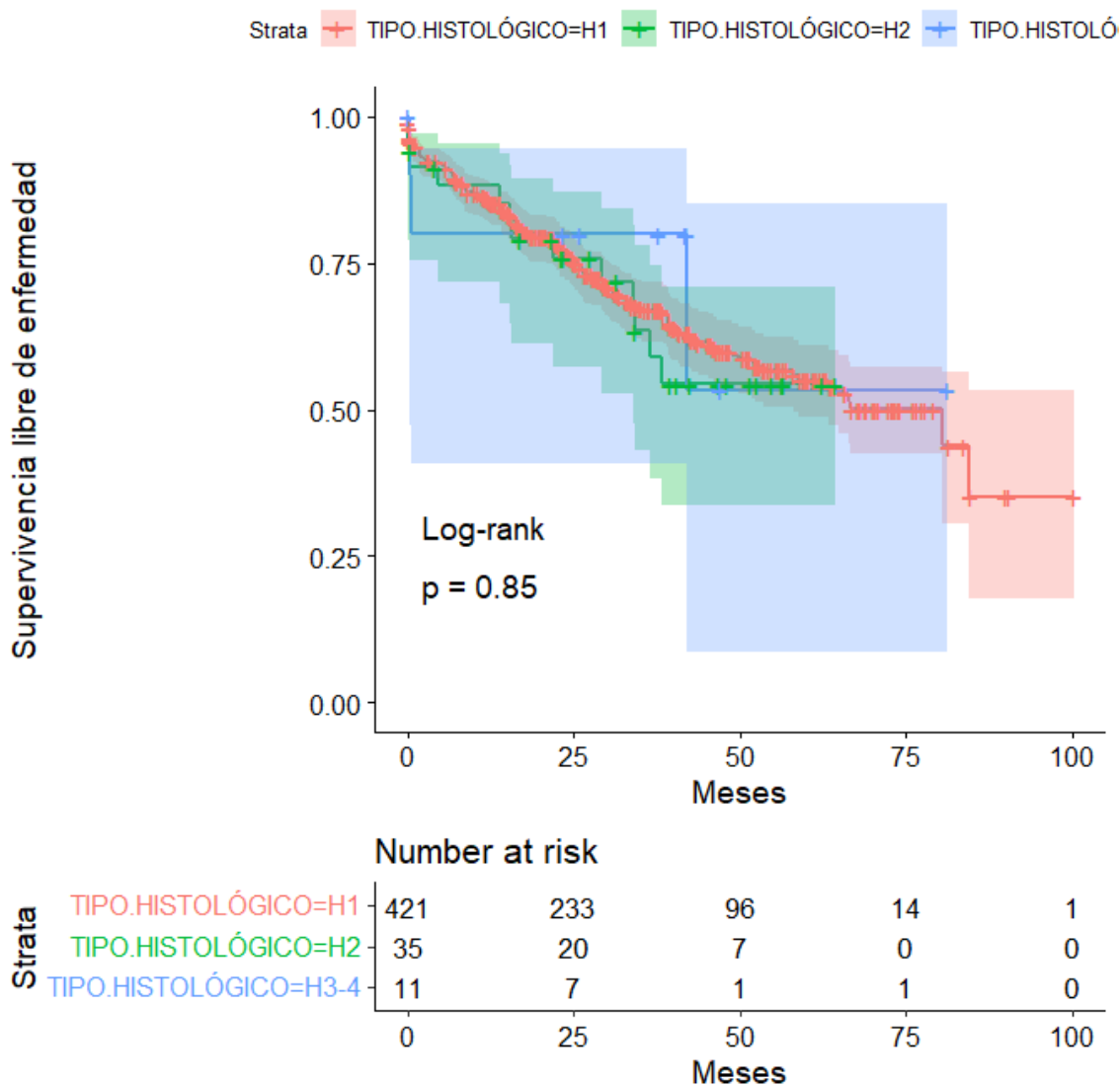


Figura 33. Tipo histológico

Si agrupamos las categorías con un tipo histológico mayor de 1, se presentan resultados más estables, pero no hay diferencias estadísticamente significativas (p -valor $<0,6$). Las medianas son de 70,52 para tipos histológicos mayores de I y de 71,97 para tipo histológico

Grado de diferenciación.

En la tabla 26 y figura 34 tras el análisis de esta variable tampoco se han detectado diferencias significativas (p -valor=0,054). Los valores medianos son de 80,52 en el grado 1, 66,68 en el grado 2 y de 46,02 en el grado 3. Posiblemente no se han detectado diferencias con el grado G3 por el tamaño muestral de este grupo.

En la tabla 27 y Figura 34. Procedimos posteriormente a agrupar G1 y G2 frente a G3. Pero como se ha indicado el G3 es tan poco frecuente que produce poca información. Tras realizar esta recodificación se obtienen resultados significativos (p-valor=0,0174). La mediana de la SLE es de 80,52 para los grados de diferenciación 1 y 2 y de 46,02 si es grado 3.

Tabla 27. Porcentaje de grado de diferenciación a los 36 y 60 meses..

Tiempo	Grado diferenciación	% SLE	IC%
36 meses	G1-2	67,30	62-72,1
	G3	56,30	49,9-62,2
60 meses	G1-2	56,30	37,1-71,8
	G3	39,40	19,9-58,5

La razón de riesgos es de 2,19 (CI95%:1,14-4,18). Es decir hay 2,19 veces mayor riesgo de presentar una recidiva de la enfermedad en el grado diferenciación 3 que en los grados de diferenciación 1 y 2.

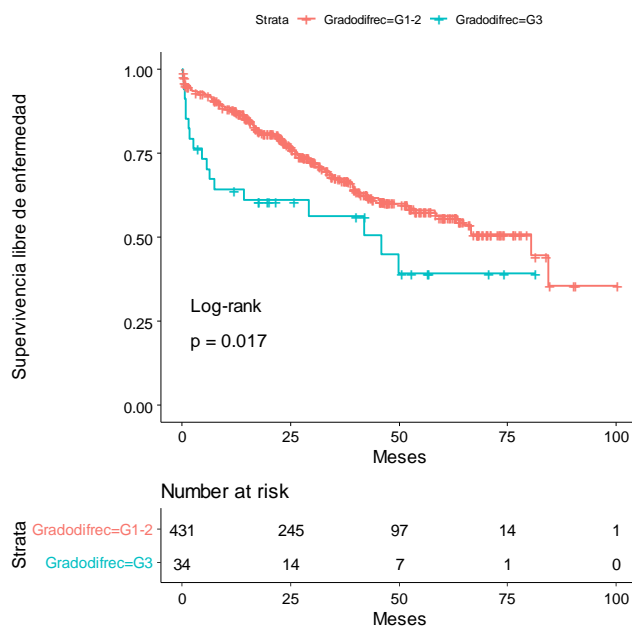


Figura 34. Grado de diferenciación

Infiltración perineural.

En la tabla 28 figura 35. Se han detectado diferencias altamente significativas (p-valor 0,001) entre presentar o no infiltración perineural. Los valores medianos son de 80,53 en el caso de no infiltración perineural y de 33,85 cuando se presenta infiltración perineural. La razón de riesgos es de 2,34 (IC95%: 1,56-3,52). Es decir, hay 2,34 veces mayor riesgo de presentar una recidiva cuando hay infiltración perineural que cuando no lo hay.

Tabla 28. Porcentaje de infiltración perineural a los 36 y 60 meses..

Tiempo	Infiltración perineural	% SLE	IC%
36 meses	NO	72,10	66,6-76,8
	SI	48,40	36,6-59,2
60 meses	NO	59,40	52,2-65,9
	SI	37,80	26,3-49,3

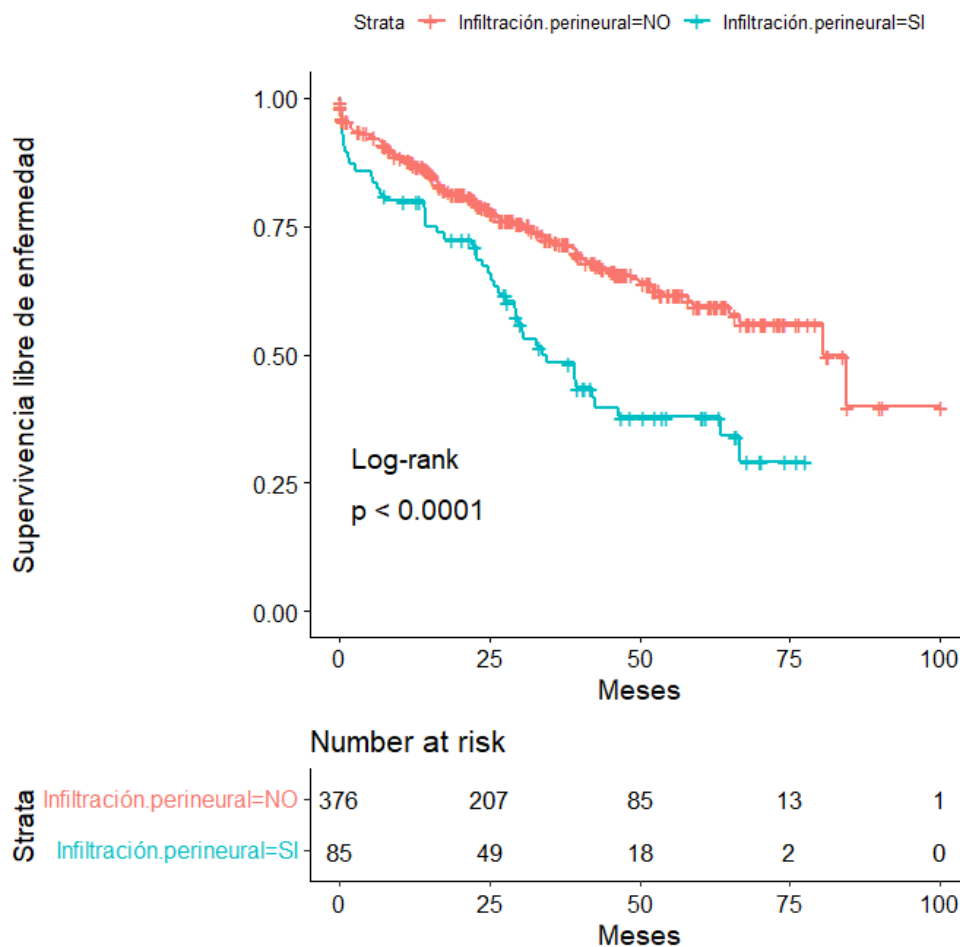


Figura 35. Infiltración perineural.

Invasión vascular -linfática.

En tabla 29 y figura 36 de la invasión vascular linfática también se han detectado diferencias estadísticamente significativas (p -valor $<0,001$). Con una mediana de 80,53 cuando no hay invasión vascular linfática y de 34,01 cuando existe invasión.

La razón de riesgo es de 2,5 (IC95%: 1,73-3,55). Hay 2,5 veces mayor riesgo de recaída si hay invasión vascular linfática que si no la hay.

Tabla 29. Porcentaje Invasión vascular-linfática a los 36 y 60 meses..

Tiempo	Invasión vascular linfática	% SLE	IC%
36 meses	NO	75,20	69,5-79,9
	SI	47,60	37,69-56,8
60 meses	NO	62,50	55,1-69,1
	SI	37,20	27,11-47,4

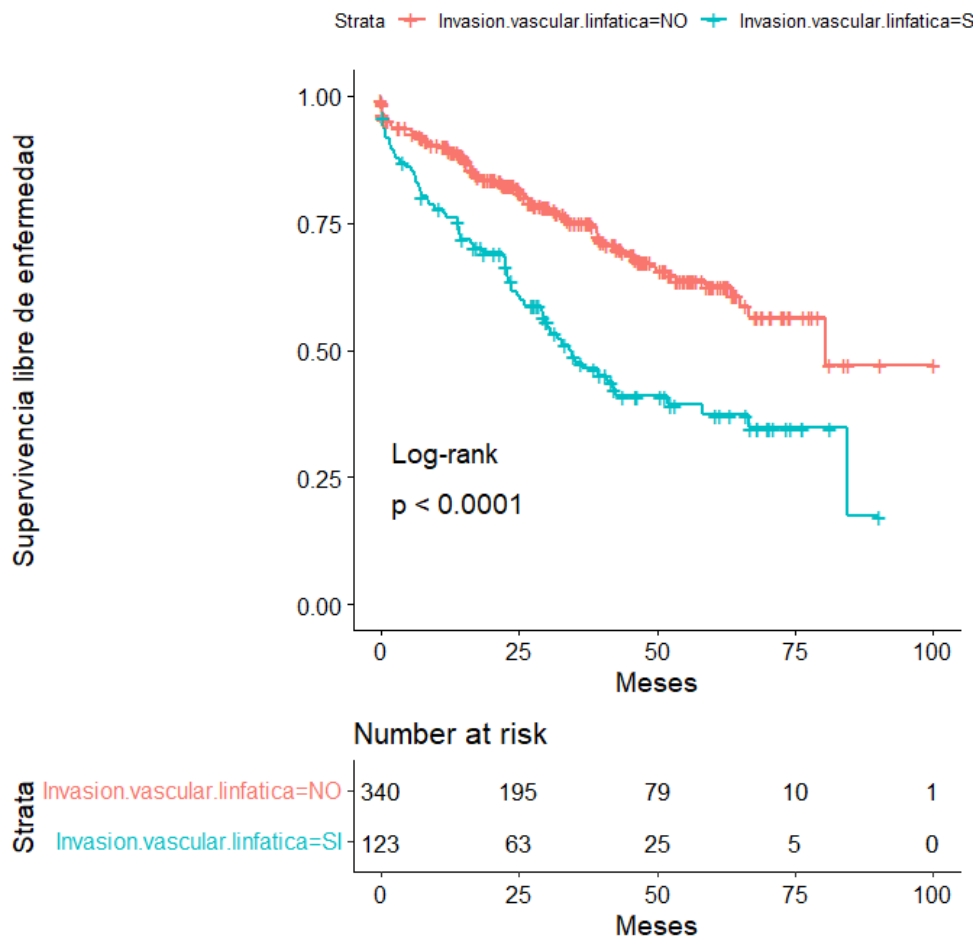


Figura 36. Invasión vascular -linfática.

pT:

En la tabla 30 y figura 37. El análisis de la pT se han detectado diferencias estadísticamente significativas ($p\text{-valor} < 0,001$), si bien la categoría pT1 está poco representada. Las medianas son las siguientes.

Tabla 30. Medianas pT

pT	n	Mediana
pT=pT1	26	NA
pT=pT2	71	80.52632
pT=pT3	286	84.40789
pT=pT4	85	30.69079

Cuando hacemos las comparaciones por parejas con la penalización de Holm se detectan diferencias entre pT4 frente al resto de categorías.

Tabla 31 pT4 frente a pT1, pT2 y pT3.

	pT1	pT2	pT3
pT2	-	-	
pT3	0.29000	0.16290	-
pT4	0.01092	0.00011	0.00051

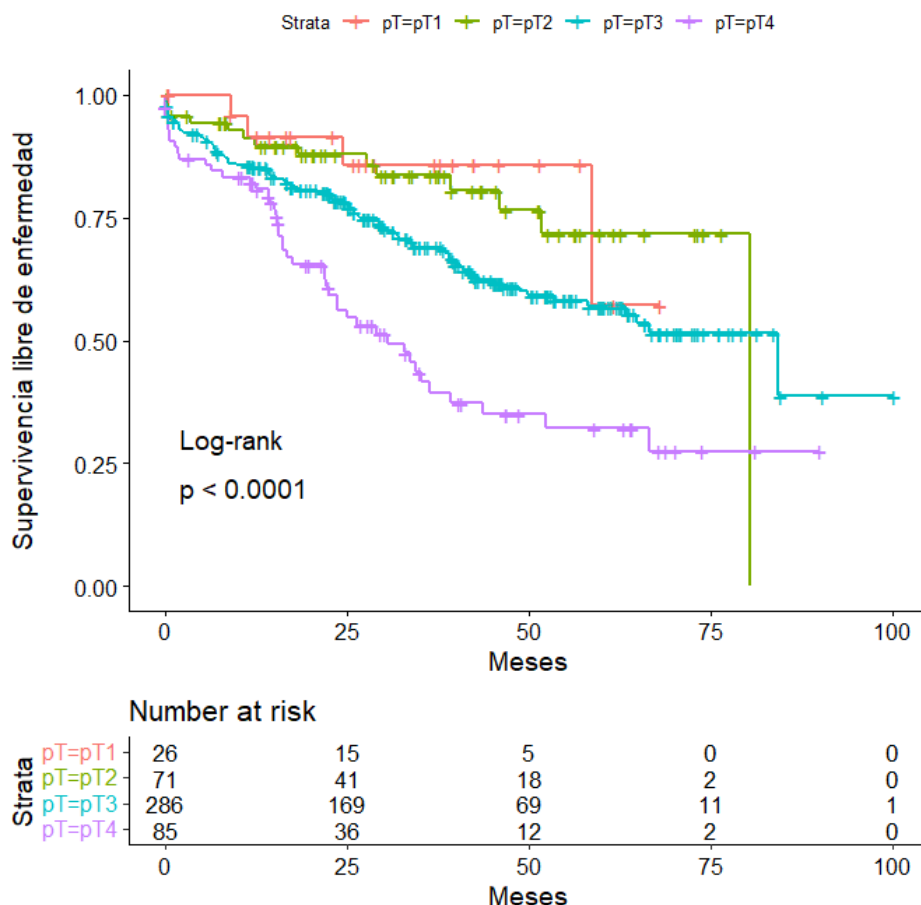


Figura 37. Representación pT1, pT2, pT3 y pT4.

En la tabla 32 y 33 al recodificar la variable y agrupar pT1 y pT2 se obtienen diferencias altamente significativas (p-valor<0,001). La mediana para estadios de pT1-pT2 es de 80,52, la de pT3 es 84,41 y la de pT4 de 30,69.

Tabla 32. pT1- pT2 frente a pT3 y PT4

	pT1-pT2	pT3
pT3	0.0221	-
pT4	<0,001	<0,001

La razón de riesgos es la siguiente:

Tabla 33. Razón de riesgos. pT

	pT1-pT2	pT3
pT3	1,79(IC95%: 1,22-2,64)	-
pT4	3,53(IC95%: 2,10-5,92)	1,9(IC95%: 1,26-3,04)

Los porcentajes de supervivencia libre de enfermedad son:

Tabla 34. Porcentaje de supervivencia libre de enfermedad pT a los 36 y 60 meses.

Tiempo	pT	% SLE	IC%
36 meses	pT1-pT2	83,90	73,6-90,5
	pT3	69,00	62,7-74,5
	pT4	41,5	29,2-55,3
60 meses	pT1-pT2	68,80	50-81,7
	pT3	57,00	49,3-63,9
	pT4	32,1	15-45,1

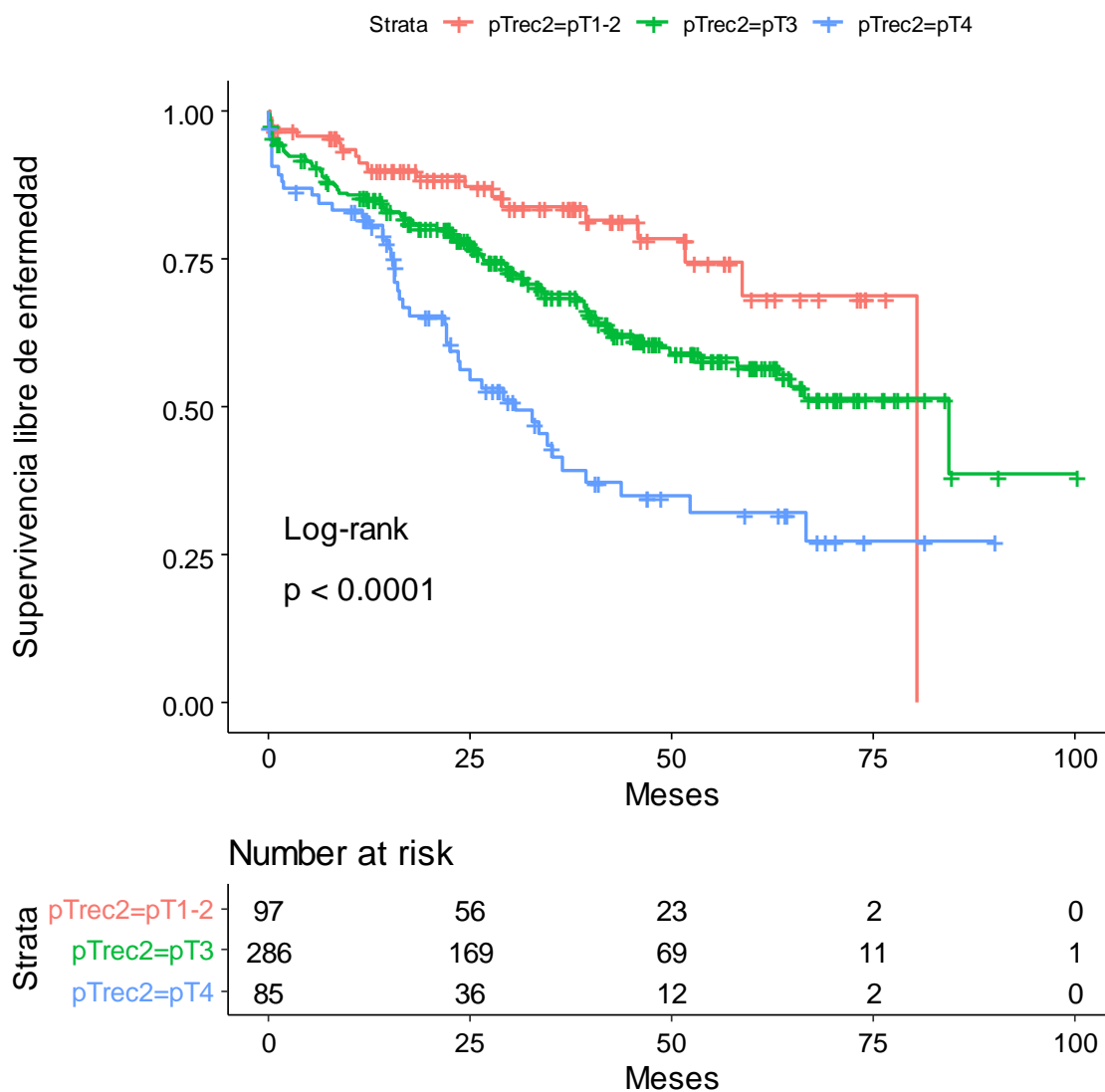


Figura 38. Porcentajes de supervivencia libre de enfermedad. pT.

pN.

En la tabla 35 y36 figura 39. Tras el análisis de la afectación ganglionar se han detectado diferencias estadísticamente significativas (p-valor 0,001). Los estadios pN0 y pN1 presentan valores de supervivencia libre de enfermedad por encima del 50% al finalizar el tiempo de estudio. En el caso de pN2 la mediana es 23,75. Realizando los contrastes por parejas se han detectado diferencias entre los tres grupos.

Tabla 35. Medianas pN0 y pN1.

	pN0	pN1
pN1	0,011	-
pN2	p-valor<0,001	p-valor<0,001

Si se consideran la razón de riesgos tendríamos los siguientes resultados:

Tabla 36. Razón de riesgos pN.

	pN0	pN1
pN1	1,6(IC95%: 1,13-2,26)	-
pN2	3,7(IC95%: 2,24-6,04)	2,3(IC95%: 1,34-3,92)

Los porcentajes de supervivencia libre de enfermedad son:

Tabla 37. Porcentaje supervivencia pN a los 36 y 60 meses..

Tiempo	pN	% SLE	IC%
36 meses	pN0	78,20	71,9-83,3
	pN1	62,60	52,9-70
	pN2	35,57	23,04-48,3
60 meses	pN0	65,20	56,6-72,6
	pN1	52,60	41,7-62,3
	pN2	23,71	12,09-37,5

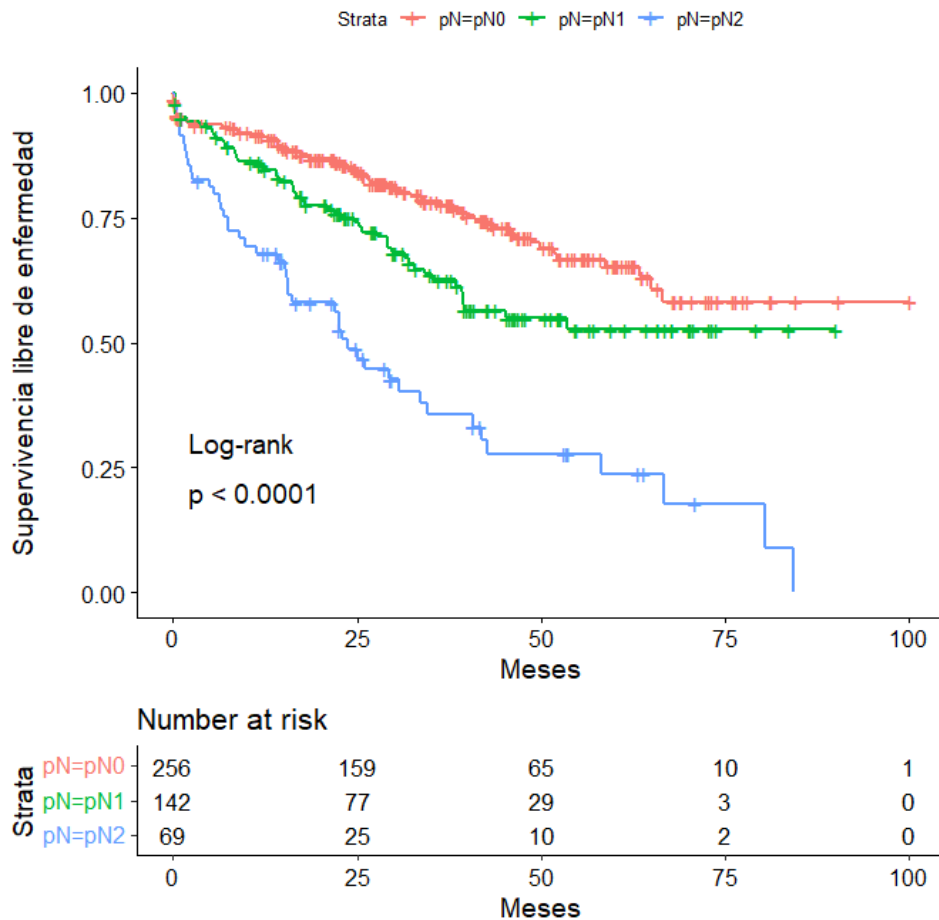


Figura 39. Porcentajes supervivencia pN.

Estadios

Para finalizar las comparaciones univariantes realizamos el análisis por estadios, detectándose diferencias estadísticamente significativas (p-valor<0,001) entre los diferentes estadios. Las medianas son:

Tabla 38. Medianas de Estadios.

	n	Mediana
ESTADIOS=I	75	-
ESTADIOS=II	183	77,47
ESTADIOS=III	209	47,33

En el caso del estadio I la supervivencia libre de enfermedad está por encima del 50% al finalizar el estudio.

Se han detectado resultados significativos entre el estadio 3 y los otros dos estadios.

Tabla 39. Razón de riesgo de estadio III frente a I y II.

	I	II
II	0.10100	-
III	0.00010	0.00014

La razón de riesgo del estadio III frente al I es de 3,56 (IC95%: 2,23-5,67) y frente al estadio II es de 1,94 (IC95%: 2,23-5,67).

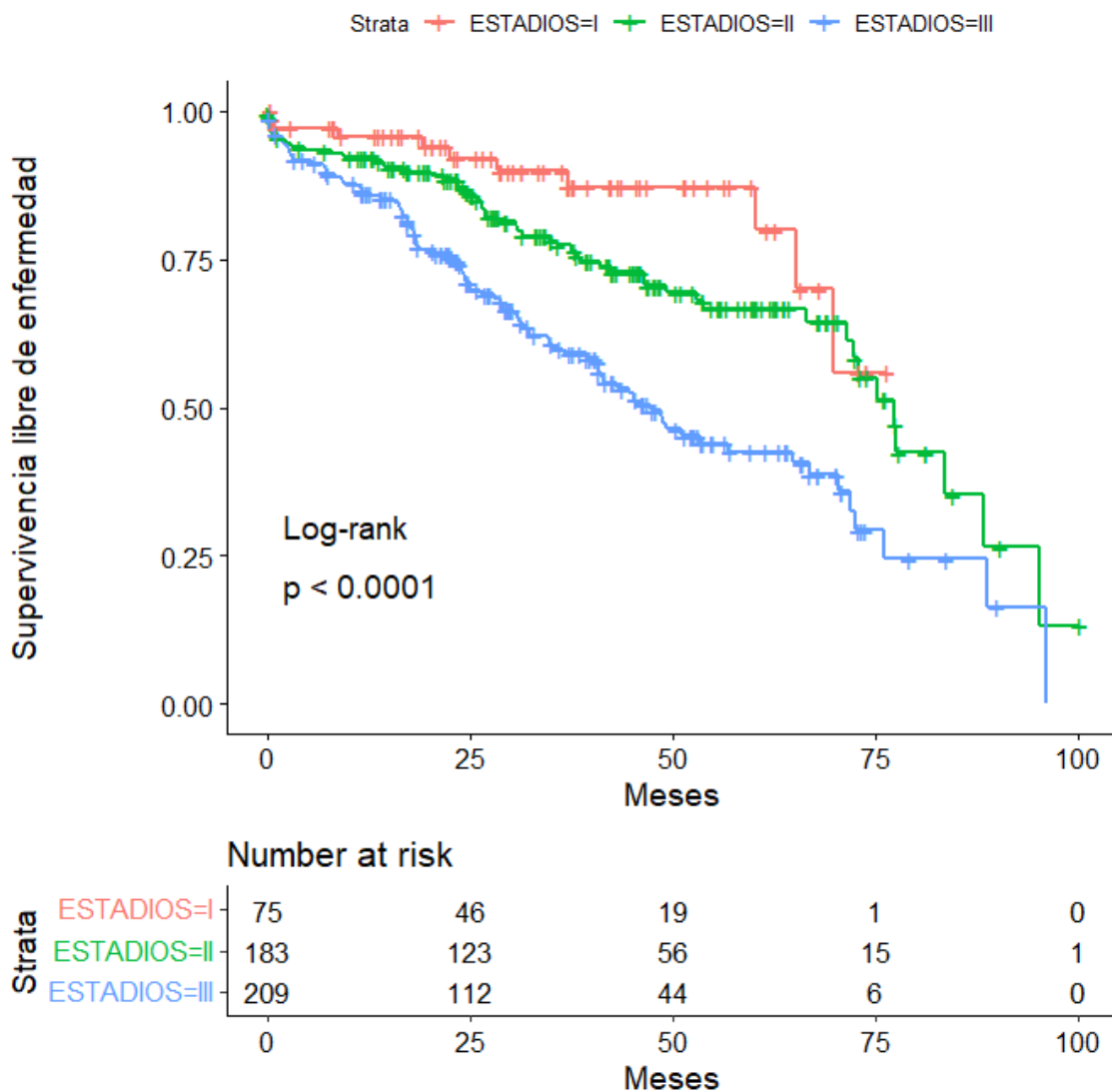


Figura 40. Supervivencia libre de enfermedad estadios I, II y III.

Si se recodifica el estadio agrupando los estadios I y II se detecta, como cabría esperar, resultados estadísticamente significativos (p-valor<0,001) con una mediana de 77,47.

En la tabla 40 y figura 41 los estadios I-II y 47,33 para el estadio III. La razón de riesgos es de 2,34 (IC95%: 1,63-3,07), es decir, hay 2,34 mayor riesgo de presentar la recidiva en pacientes con estadio III que en paciente con estadio I o II.

Los porcentajes de supervivencia libre de enfermedad son:

Tabla 40. Porcentaje de supervivencia libre de enfermedad estadios I-II frente a III en los tiempos seleccionados.

Tiempo	Estadio	% SLE	IC%
36 meses	I-II	78,00	71,7-83
	III	53,80	45,84-61
60 meses	I-II	65,20	56,7-72,5
	III	42,40	33,61-51

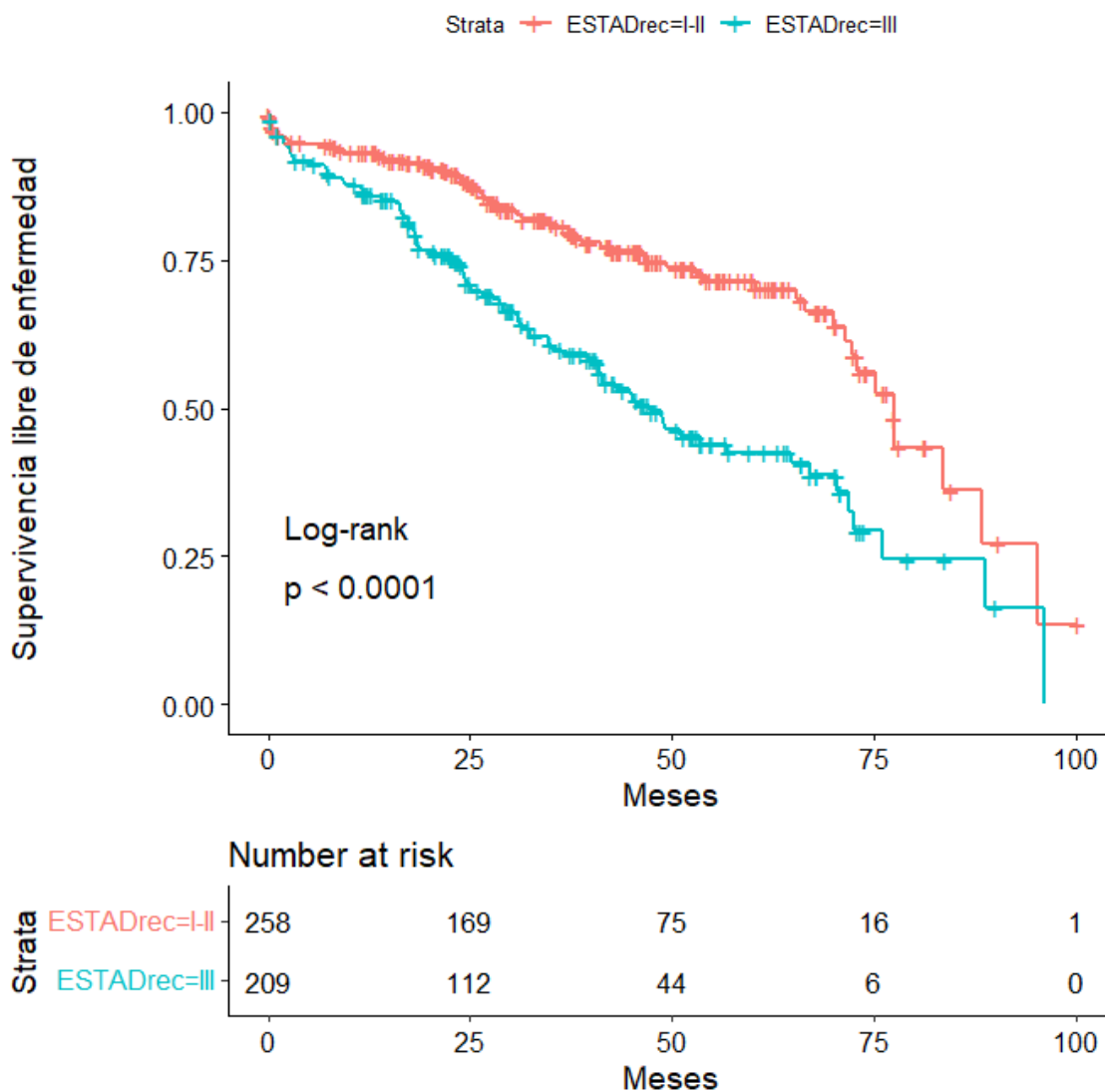


Figura 41. Supervivencia libre de enfermedad estadios I-II frente a III

5.2.2 MODELO DE COX DE LA SLE

Una vez que se han realizado los análisis univariantes vamos a realizar la selección del modelo pronóstico mediante el modelo de Cox y utilizando el algoritmo propuesto por Collet.

- 1.- Se lleva a cabo el modelo de Cox con las variables significativas.
- 2.- A partir de este modelo se van eliminando las variables que no son significativas
- 3.- A partir del modelo obtenido en el paso 2, se incluyen las variables que no fueron significativas en el análisis univariante ya que hay veces que variables que en un análisis univariante no son significativas en presencia de otras variables si son significativas al estar ajustadas por las segundas variables.

Las variables que han sido significativas en el caso univariante son: edad, invasión perineural, invasión vasculo-linfática, pT recodificada, pN y estadio recodificada.

Después de hacer la selección del modelo, las variables que han sido significativas son:

Tabla 41. Variables significativas para la SLE. Modelo de Cox.

	Hazard ratio	Lower 95% CI	Upper 95% CI	p.value
EDAD[T.>70]	1,5469	1,1143	2,147	0,00915
Gradodifrec[T.G3]	2,0223	1,2114	3,376	0,00707
Invasion.vascular.linfatica[T.SI]	1,5395	1,0881	2,178	0,0148
pTrec2[T.pT3]	1,4654	0,8643	2,485	0,15603
pTrec2[T.pT4]	2,3302	1,2982	4,183	0,00459
pN[T.pN1]	1,3298	0,9074	1,949	0,1438
pN[T.pN2]	2,4439	1,5847	3,769	0,0000527

El modelo tiene un valor de concordancia de 0,69 (0,02) y el test del ratio de verosimilitud es significativo (p-valor<0,001).

Estadio, infiltración perineural y tipo histológico recodificado no han sido estadísticamente significativas y cuando se las ha excluido del modelo los valores de la verosimilitud y la concordancia apenas han cambiado. Al igual al incluir las variables que se quedaron fuera del modelo no han aportado nada a la verosimilitud y concordancia del modelo seleccionado.

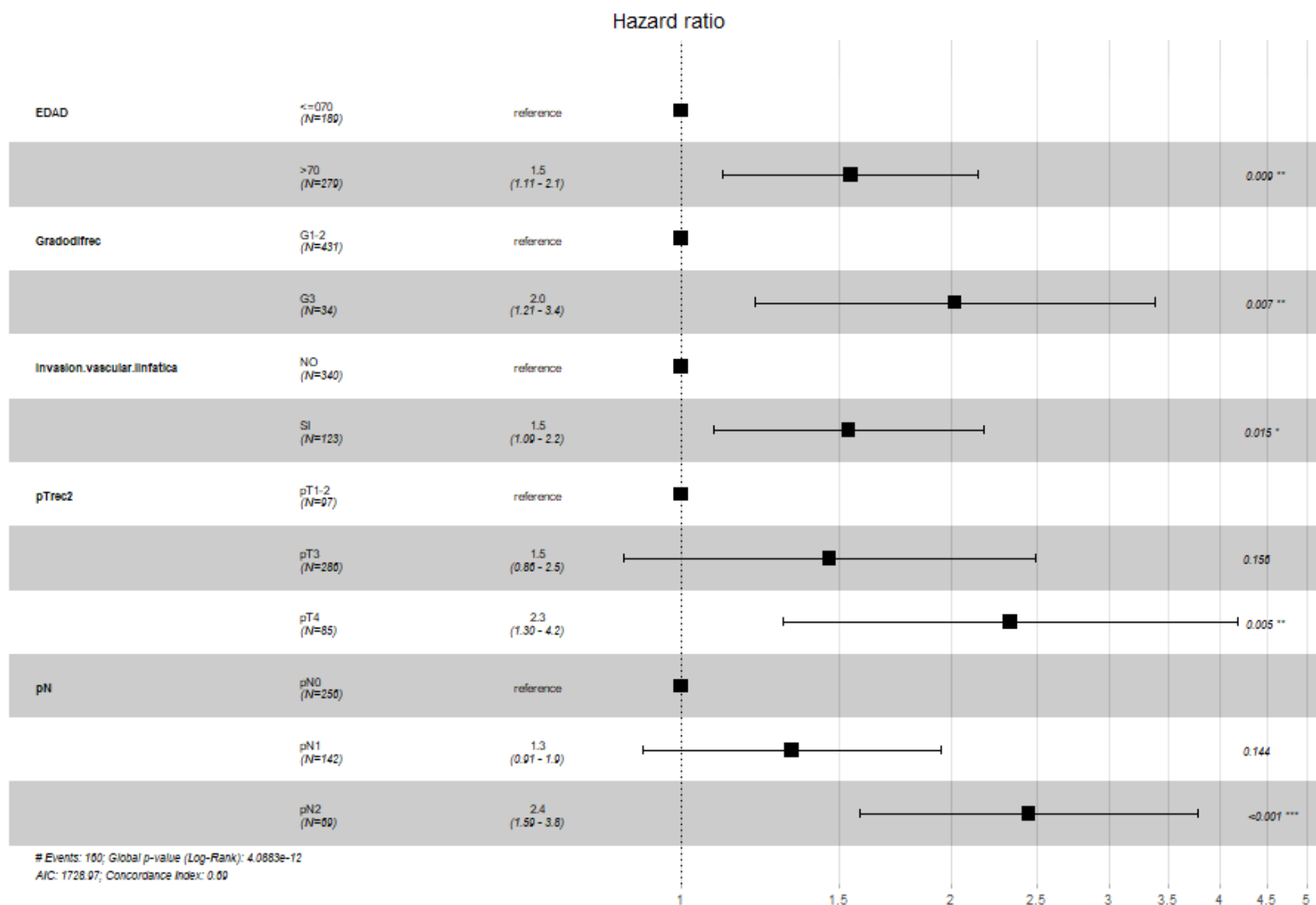


Figura 42. Variables significativas SLE según el modelo de

5.3 ESTUDIO DE LA SUPERVIVENCIA GLOBAL.

Al final del estudio el porcentaje de supervivencia global está por encima del 50% por lo tanto no se puede estimar la mediana. Un 77% (IC95%: 72,4%-81,0%) de pacientes sobreviven a los 3 años y un 65,8% (IC95%: 60%-71,2%) a los cinco años. La curva de Supervivencia global se presenta en la figura 45.

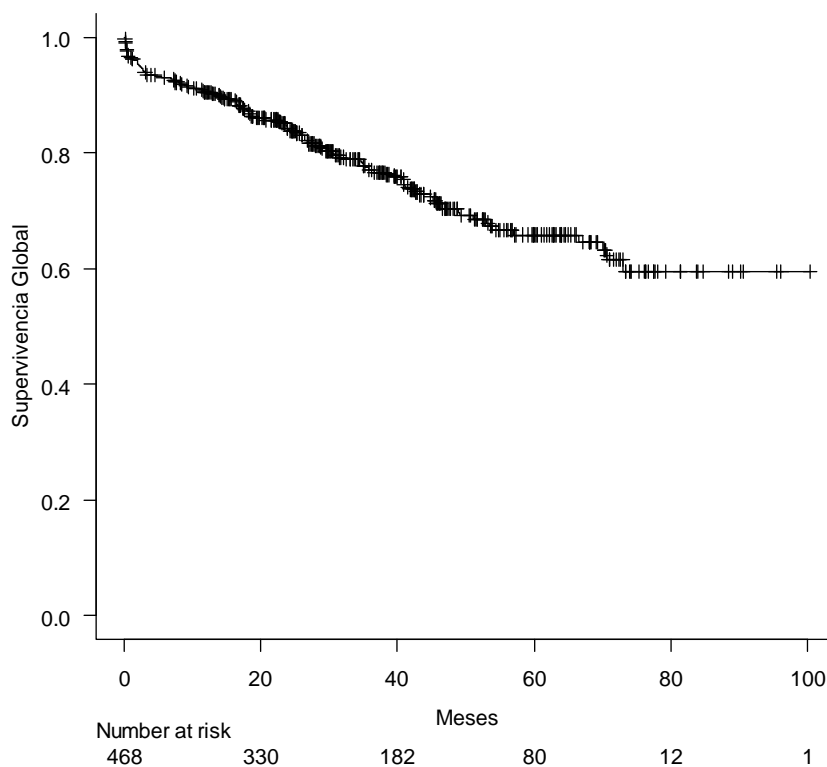


Figura 43 curva de Supervivencia global

A continuación se realizan las comparaciones univariantes de la SG

Edad:

Hemos recodificado la edad en menores e iguales de 70 y mayores de 70 años para ver el comportamiento de supervivencia.

En la tabla 40 figura 44 se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre los dos segmentos de edad (p -valor $<0,001$), aunque las medianas en ambos grupos de edad no están definidas porque en ambos grupos sobreviven por encima del 50% al final del estudio. Si se calcula la razón de riesgos (hazard risk) el valor es de 1,96 (IC95%:

1,36-2,84). Es decir, hay casi 2 veces mayor riesgo de no sobrevivir cuando se tiene más de 70 años que cuando se tiene 70 o menos años.

El porcentaje de supervivencia global en los tiempos seleccionados se muestra en la siguiente tabla.

Tabla 42. Porcentaje de SG en edades ≤ 70 y >70 años a los 36 y 60 meses..

Tiempo	Edad	% SG	IC%
36 meses	≤ 70	84,20	77,4-89,1
	>70	72,00	65,4-77,5
60 meses	≤ 70	74,80	66-81,6
	>70	60,20	51,6-67,8

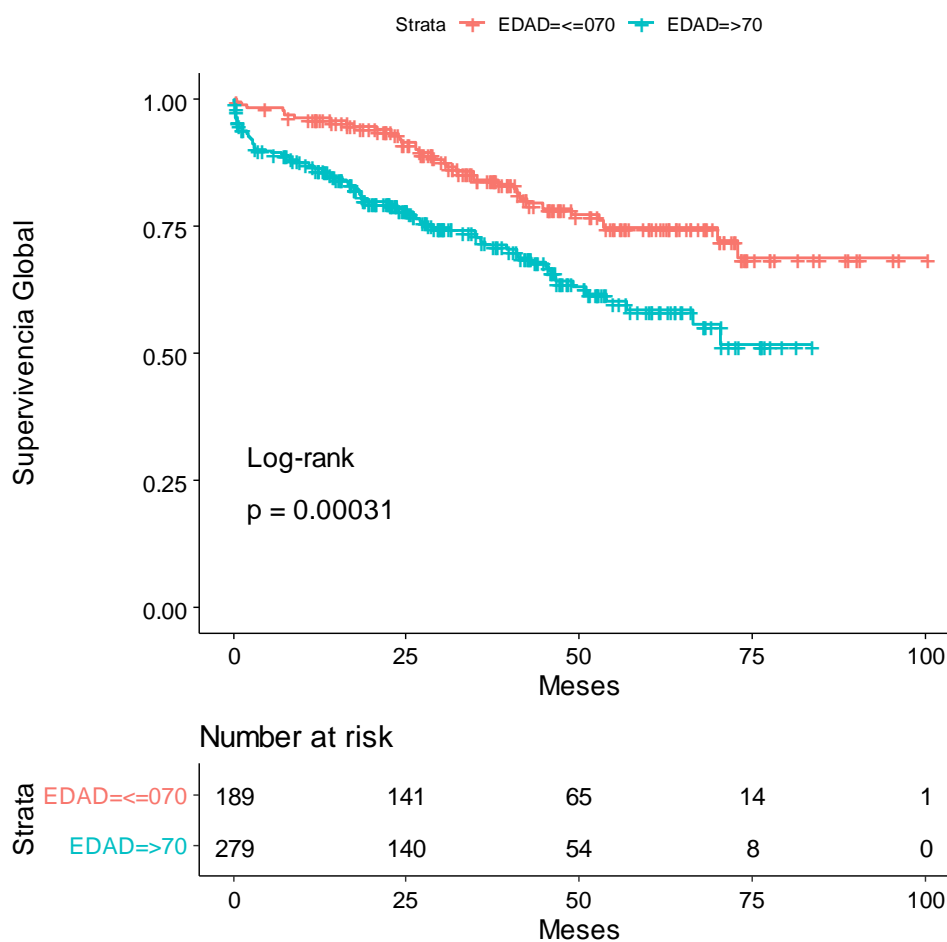


Figura 44. S GG en edades ≤ 70 y >70 años.

Género.

Cuando analizamos la población diferenciando entre hombres y mujeres no se encuentran diferencias en relación al género (p -valor=0,2). El valor mediano no está definido para ninguno de los dos sexos.

El % de supervivencia global en los tiempos seleccionados se muestra en la tabla 41

Tabla 43. Porcentaje de S G en relación al género a los 36 y 60 meses..

Tiempo	Genero	% SG	IC%
36 meses	Hombre	74,30	68,2-79,4
	Mujer	81,20	73,3-86,9
60 meses	Hombre	64,00	56,2-70,8
	Mujer	68,10	57,4-76,6

En la tabla 43 y figura 45. A los 36 meses, la supervivencia para hombres es del 74,30% con un intervalo de confianza (IC) entre 68,2% y 79,4%. Para mujeres, la supervivencia es del 81,20% con un IC entre 73,3% y 86,9%.

A los 60 meses, la supervivencia para hombres es del 64,00% con un IC entre 56,2% y 70,8%. Para mujeres, la supervivencia es del 68,10% con un IC entre 57,4% y 76,6%. Estos datos nos muestran cómo la supervivencia varía entre géneros y a lo largo del tiempo, pero sin diferencias estadísticamente significativas (p -valor=0,2). El valor mediano no está definido para ninguno de los dos sexos.

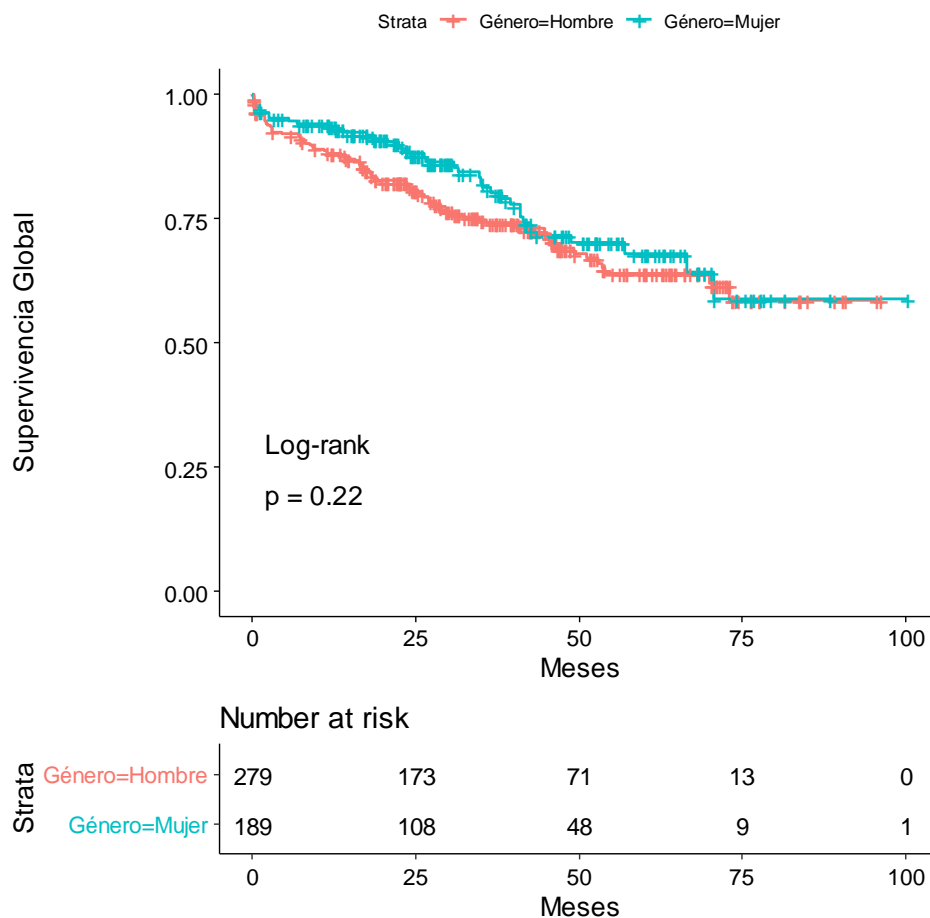


Figura 45. SG en relación al género

Localización.

En la tabla 42 y figura 46 No se han detectado diferencias en supervivencia global en función de la localización del tumor (p-valor=0,656) Los valores medianos no están definidos para ninguno de los dos lados. En la tabla 42 se observa el % de supervivencia global en los tiempos seleccionados.

Tabla 44. Porcentaje de localización derecha-izquierda a los 36 y 60 meses.

Tiempo	Localización	% SG	IC%
36 meses	Derecha	77,00	69,9-82,7
	Izquierda	77,50	71-82,7
60 meses	Derecha	67,30	57,9-75
	Izquierda	65,00	56,5-72,2

A los 36 meses, la supervivencia para la localización derecha es del 77,00% con un intervalo de confianza (IC) entre 69,9% y 82,7%. Para la localización izquierda, la supervivencia es del 77,50% con un IC entre 71% y 82,7%.

A los 60 meses, la supervivencia para la localización derecha es del 67,30% con un IC entre 57,9% y 75%. Para la localización izquierda, la supervivencia es del 65,00% con un IC entre 56,5% y 72,2%. No se han detectado diferencias la supervivencia global entre la localización del tumor ($p=0,656$) por lo que ambas tienen tasas de supervivencia similares. Los valores medianos no están definidos para ninguno de los dos lados.

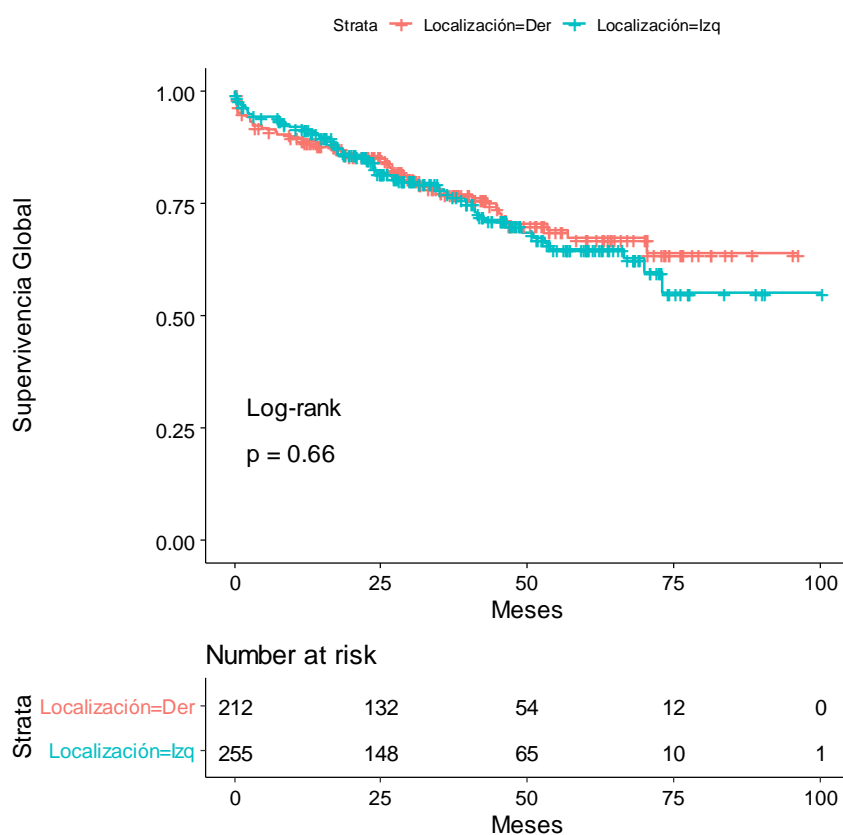


Figura 46. Localización derecha-izquierda.

Diámetro mayor tumoral.

No se han detectado diferencias estadísticamente significativas ($p\text{-valor}=0,07$) cuando analizamos la población en función del diámetro mayor tumoral (menor o mayor de 4 cm). El valor mediano no está definido para ninguno de los dos diámetros tumorales definidos.

El porcentaje de supervivencia global en los tiempos seleccionados se muestra en la tabla 43.

Tabla 45. Porcentaje de SG en relación al diámetro del tumor a los 36 y 60 meses.

	Diámetro mayor tumoral	% SG	IC%
36 meses	<=4	82,40	76,4-87,1
	>4	71,20	63,8-77,3
60 meses	<=4	68,90	59,7-76,3
	>4	62,30	53,7-69,8

A los 36 meses, la tasa de supervivencia para los tumores con diámetros menores o iguales a 4 es del 82,40%, con un intervalo de confianza (IC) del 76,4% al 87,1%. En contraste, para los tumores con diámetros mayores a 4, la tasa de supervivencia es del 71,20%, con un IC del 63,8% al 77,3%.

A los 60 meses, la tasa de supervivencia para los tumores con diámetros menores o iguales a 4 es del 68,90%, con un IC del 59,7% al 76,3%. Para los tumores con diámetros mayores a 4, la tasa de supervivencia es del 62,30%, con un IC del 53,7% al 69,8%.

La mediana de supervivencia, no se puede calcular porque la curva de Kaplan-Meier no desciende por debajo del punto de supervivencia del 50% en el eje y. No se han detectado diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,07$) en la supervivencia global entre los dos grupos de diámetros tumorales.

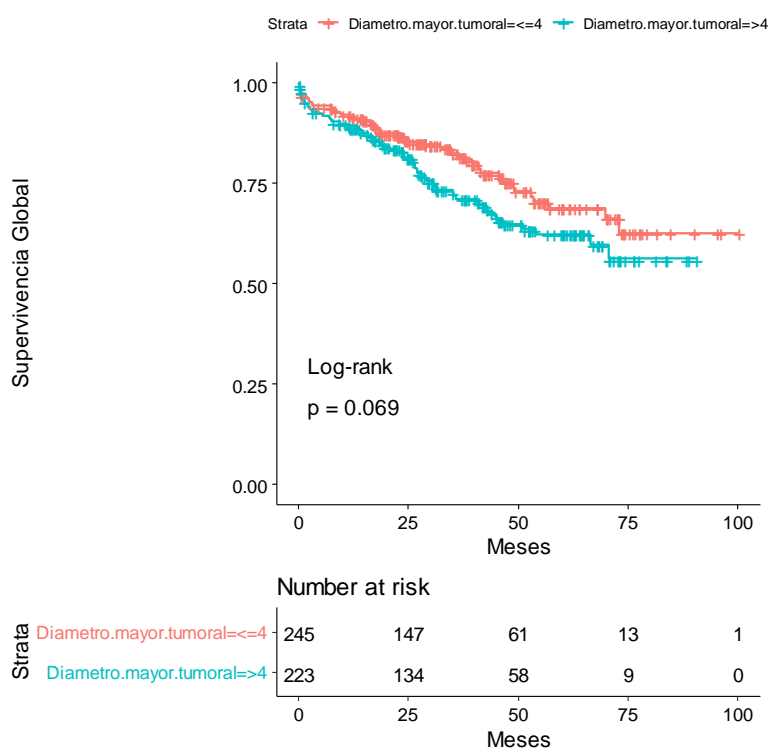


Figura 47. Porcentaje de SG en relación al diámetro del tumor.

Tipo histológico.

Esta variable tiene el problema de que la mayoría de la población presenta un tipo histológico H1 y por lo tanto, los resultados obtenidos en los otros dos grados histológicos son muy inestables por el poco tamaño muestral. Obviamente no se han obtenido resultados significativos (p-valor=0,9).

Si se realiza el gráfico con los intervalos de confianza se observa esa inestabilidad por la amplitud de las curvas que indican los extremos de los intervalos de confianza.

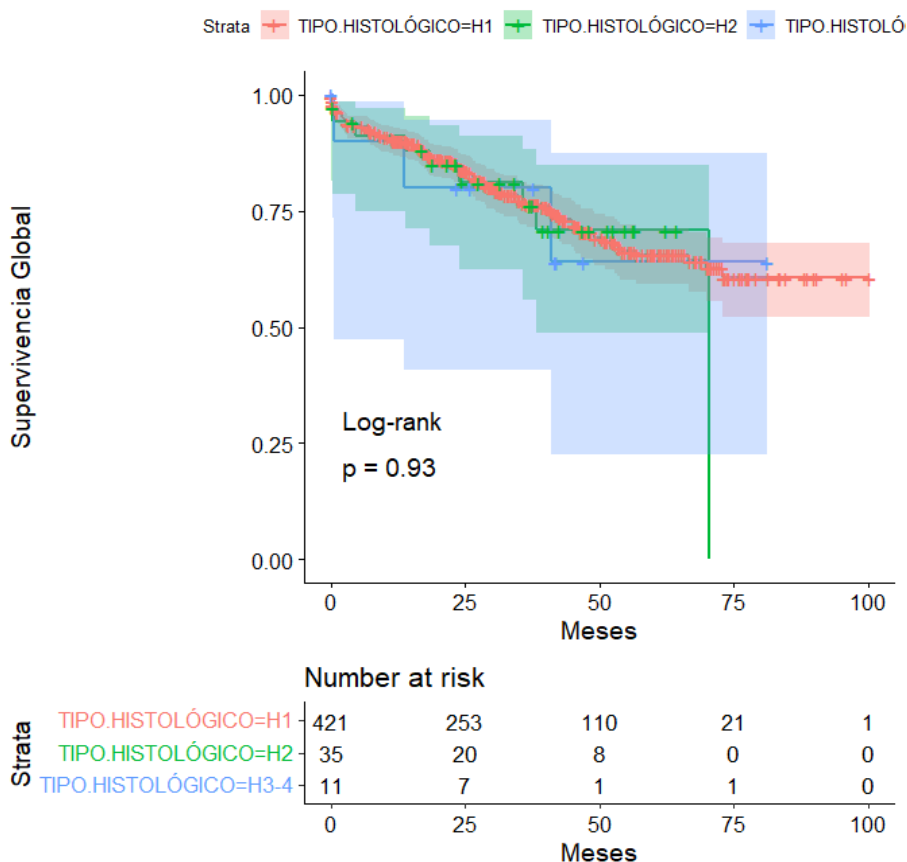


Figura 48. Tipo histológico.

La mayoría de los casos estudiados pertenecen al tipo histológico H1. Esto significa que los datos disponibles para los otros dos grados histológicos son limitados, lo que resulta en una alta inestabilidad en los resultados obtenidos para estos tipos. Esta inestabilidad se refleja en la amplia variabilidad de los intervalos de confianza, como se puede observar en el gráfico.

Además, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global entre los diferentes grados histológicos (p-valor=0,9). Esto sugiere que, según los

datos disponibles, el grado histológico no parece tener un impacto significativo en la supervivencia global de los pacientes con cáncer colorrectal.

Es importante tener en cuenta que estos resultados deben interpretarse con precaución debido al pequeño tamaño de la muestra para los grados histológicos distintos de H1. Se necesitarían más datos para obtener una imagen más precisa del impacto del grado histológico en la supervivencia del cáncer colorrectal.

Si agrupamos las categorías con un tipo histológico 2, 3 y 4, se presentan resultados más estables, pero se sigue sin detectar diferencias estadísticamente significativas (p -valor $<0,7$). La mediana del tipo histológico agrupado (2-3-4) es de 70,53. En el caso del tipo histológico I no tiene definida la mediana porque sobreviven más del 50% de pacientes con este tipo histológico al finalizar el estudio.

El % de supervivencia global en los tiempos seleccionados se muestra en la tabla 45.

Tabla 46. Porcentaje de SG H1 vs H2-H3 a los 36 y 60 meses.

Tiempo	Tipo histológico	% SG	IC%
36 meses	H1	76,90	71,9-81,1
	H>1	77,50	60,68-87,8
60 meses	H1	65,60	59,1-71,3
	H>1	68,80	49,34-82

La mayoría de los casos estudiados pertenecen al tipo histológico H1. Esto significa que los datos disponibles para los otros dos tipos histológicos son limitados, lo que resulta en una alta inestabilidad en los resultados obtenidos para estos grados. Esta inestabilidad se refleja en la amplia variabilidad de los intervalos de confianza, como se puede observar en el gráfico.

Además, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global entre los diferentes grados histológicos (p -valor=0,9). Esto sugiere que, según los datos disponibles, el grado histológico no parece tener un impacto significativo en la supervivencia global de los pacientes con cáncer colorrectal.

Es importante tener en cuenta que estos resultados deben interpretarse con precaución debido al pequeño tamaño de la muestra para los tipos histológicos distintos de H1. Se necesitarían más datos para obtener una imagen más precisa del impacto del tipo histológico en la supervivencia del cáncer colorrectal.

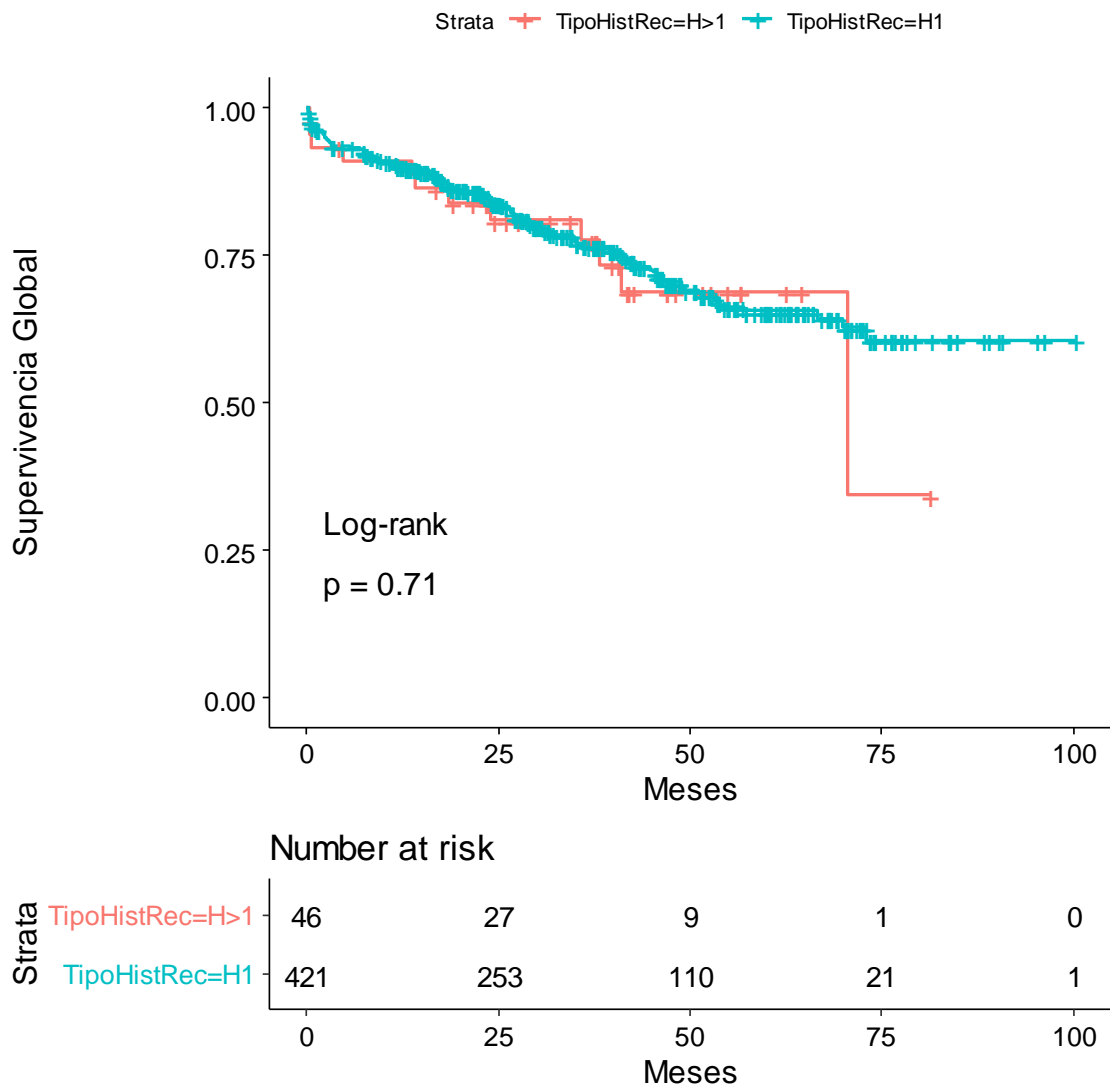


Figura 49. Porcentaje de SG H1 vs H2-H3

Grado de diferenciación.

Tras realizar el análisis es función del grado de diferenciación de los tumores no se han detectado diferencias significativas ($p=0,11$). El único grado de diferenciación que tiene determinada la mediana es el G3 con un valor de 73,03.

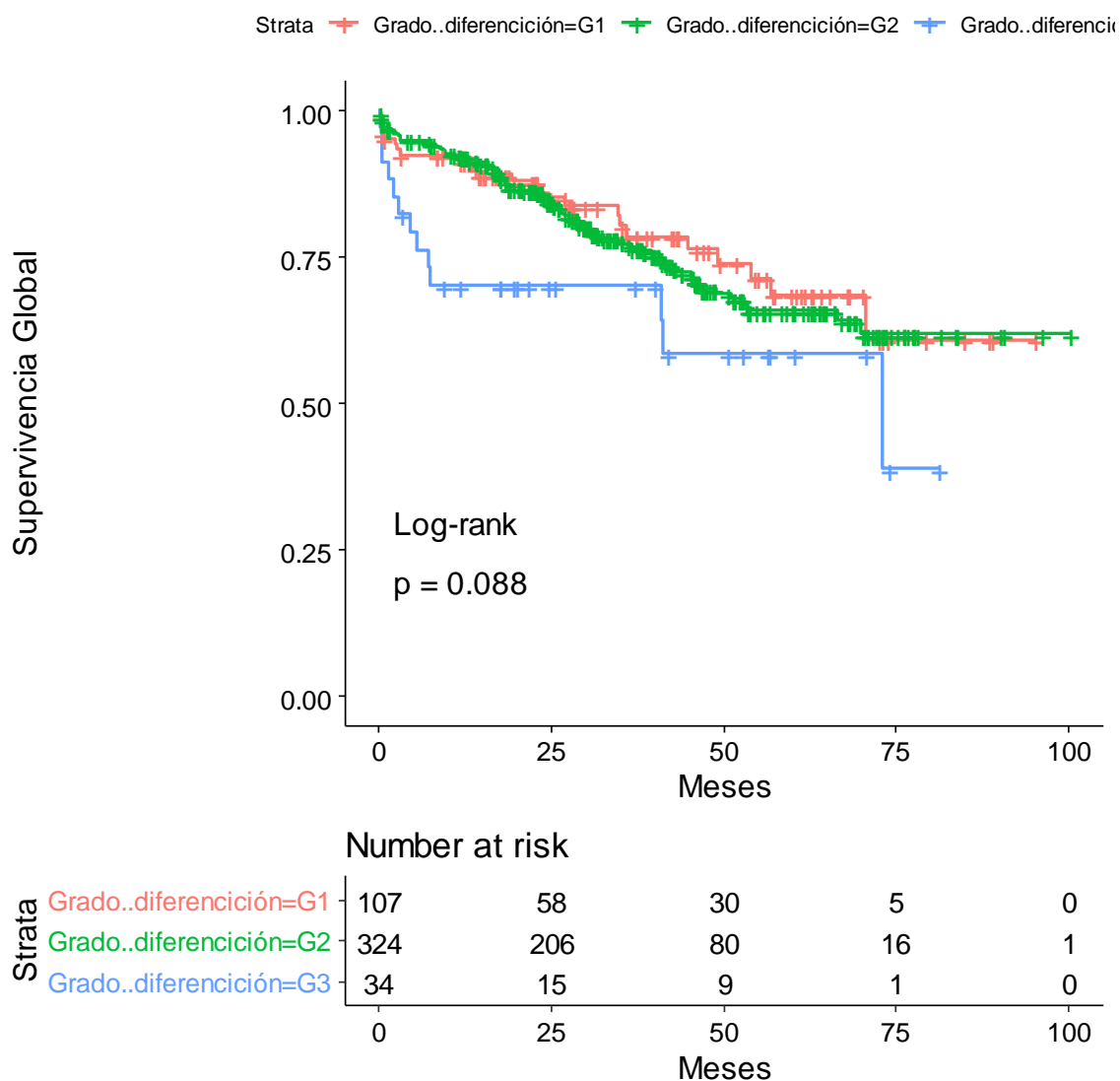


Figura 50. Grado de diferenciación por grados.

Si se considera la agrupación G1-G2 y G3 se detectan diferencias estadísticamente significativas (p-valor=0,03). La mediana está determinada en el grupo de diferenciación G3 (Mediana=73,02) porque en el grupo G1-2 sobreviven al final del estudio más del 50%. La razón de riesgos es de 2,29 (IC95%: 1,08-4,83). Los pacientes con grado G3 tienen un riesgo de muerte 2,29 veces mayor que los del grupo G1-G2.

El % de supervivencia global en los tiempos seleccionados se presenta en la tabla 45.

Tabla 47. Porcentaje de grado de diferenciación G1-G2 vs G3a los 36 y 60 meses.

Tiempo	Grado de diferenciación	% SG	IC%
36 meses	G1-2	77,50	72,6-81,6
	G3	70,20	51,6-82,7
60 meses	G1-2	66,30	59,8-71,9
	G3	58,50	36,64-75,1

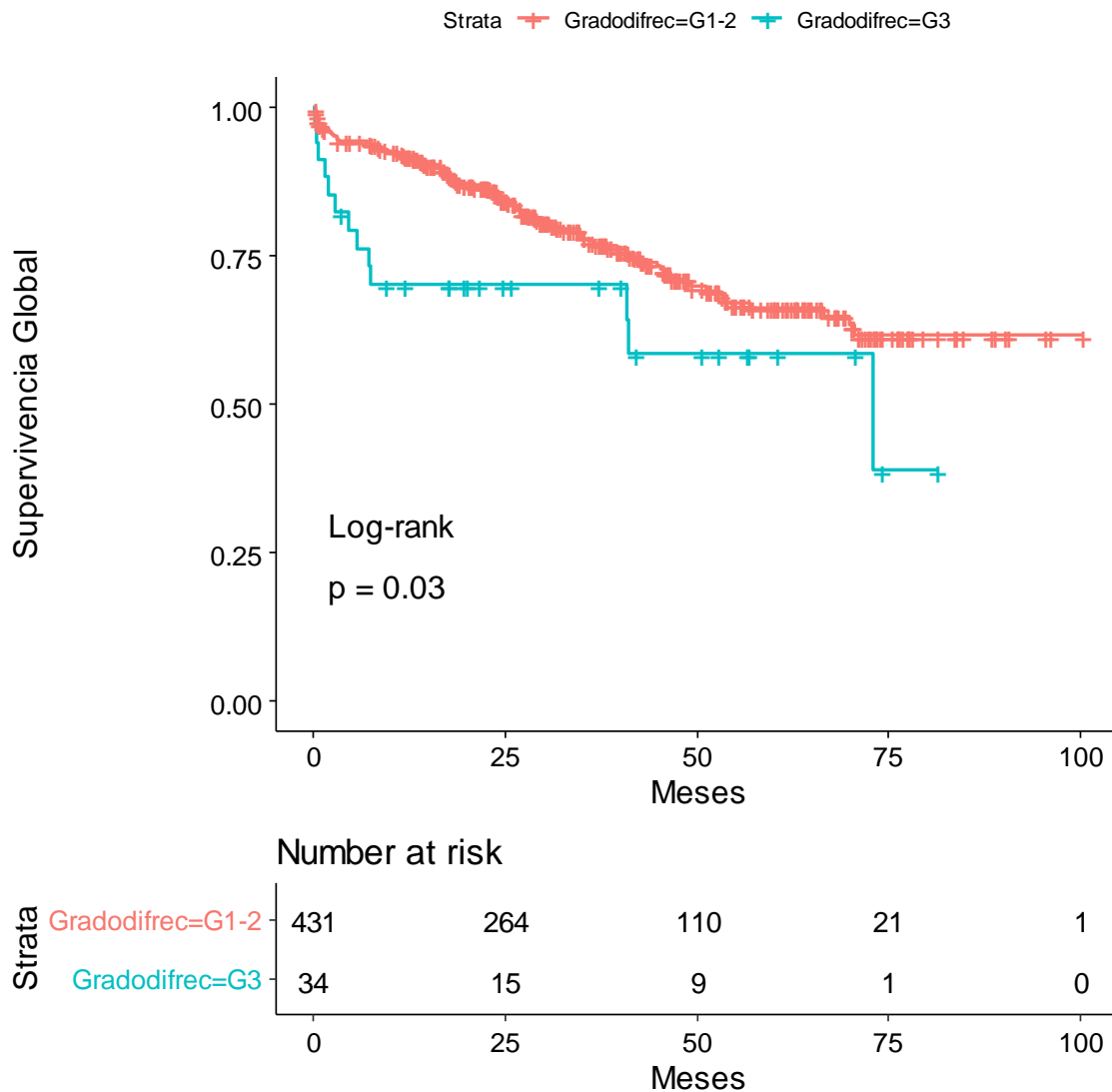


Figura 51. Grado de diferenciación G1-G2 vs G3

Infiltración perineural.

Cuando analizamos la población en función de la infiltración perineural se detectan diferencias altamente significativas (p-valor 0,001). El valor de mediana está definido para el grupo que presenta infiltración perineural, el valor mediano para este grupo es de 49,18. La razón de riesgos es de 2,31 (IC95%: 1,45-3,71), es decir, hay 2,31 veces mayor riesgo de morir cuando hay infiltración perineural que cuando no lo hay.

El % de supervivencia global en los tiempos seleccionados se presenta en la tabla 53.

Tabla 48. Porcentaje de infiltración perineural(IPN)a los 36 y 60 meses..

Tiempo	Infiltración perineural	% SG	IC%
36 meses	NO	79,50	74,3-83,7
	SI	69,90	58,4-78,8
60 meses	NO	71,00	64,2-76,8
	SI	46,60	33,3-58,8

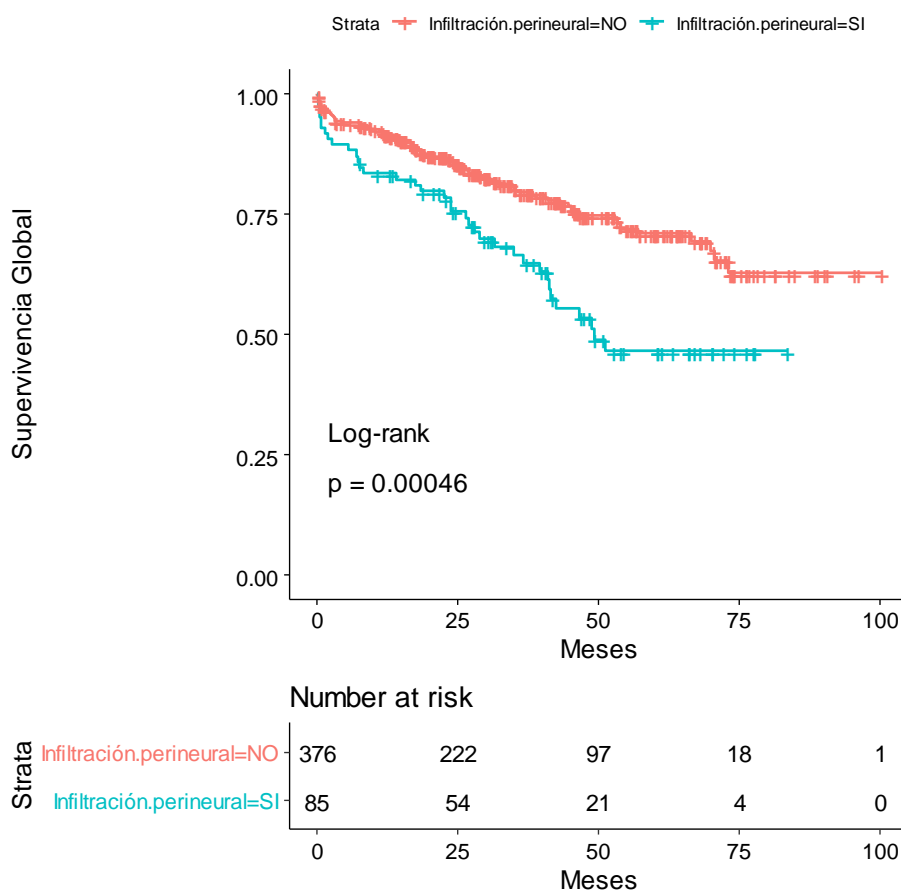


Figura 52. Porcentaje de infiltración perineural.

Los resultados indican que la infiltración perineural en el cáncer colorrectal tiene un impacto significativo en la supervivencia. Un p-valor de 0,001 muestra que la presencia de infiltración perineural afecta significativamente la supervivencia. La mediana de supervivencia para los pacientes con infiltración perineural es de 49,18 meses. Los pacientes con infiltración perineural tienen 2,31 veces más riesgo de morir que aquellos sin ella. A los 36 meses, el 79,50% de los pacientes sin infiltración perineural sobreviven, comparado con el 69,90% de los que sí la tienen. A los 60 meses, el 71,00% de los pacientes sin infiltración perineural sobreviven, comparado con solo el 46,60% de los que sí la tienen.

Invasión vascular-linfática.

Cuando analizamos los datos en función de la invasión vásculo-linfática también se han detectado diferencias estadísticamente significativas (p-valor<0,001). Al igual que en la infiltración perineural sólo se define la mediana en el grupo que presenta la invasión vascular con un valor de 53,45. La razón de riesgo es de 2,32 (IC95%: 1,45-3,71). Hay 2,3 veces mayor riesgo de muerte si hay invasión vascular linfática que si no la hay.

El % de supervivencia global en los tiempos seleccionados es:

Tabla 49. Porcentaje de Invasión vascular-linfática a los 36 y 60 meses.

Tiempo	Invasión vascular linfática	% SG	IC%
36 meses	NO	83,70	78,7-87,7
	SI	60,10	49,9-68,9
60 meses	NO	72,90	65,7-78,8
	SI	48,30	36,8-58,8

Los resultados muestran que la invasión vascular linfática en el cáncer colorrectal aumenta significativamente el riesgo de muerte (razón de riesgo de 2,32, IC95%: 1,45-3,71, p-valor<0,001). La supervivencia global a los 36 meses es del 83,70% para los pacientes sin invasión vascular linfática y del 60,10% para aquellos con invasión. A los 60 meses, la supervivencia es del 72,90% y 48,30% para los pacientes sin y con invasión vascular linfática, respectivamente. Estos datos sugieren que la invasión vascular linfática es un factor de mal pronóstico en el cáncer colorrectal.

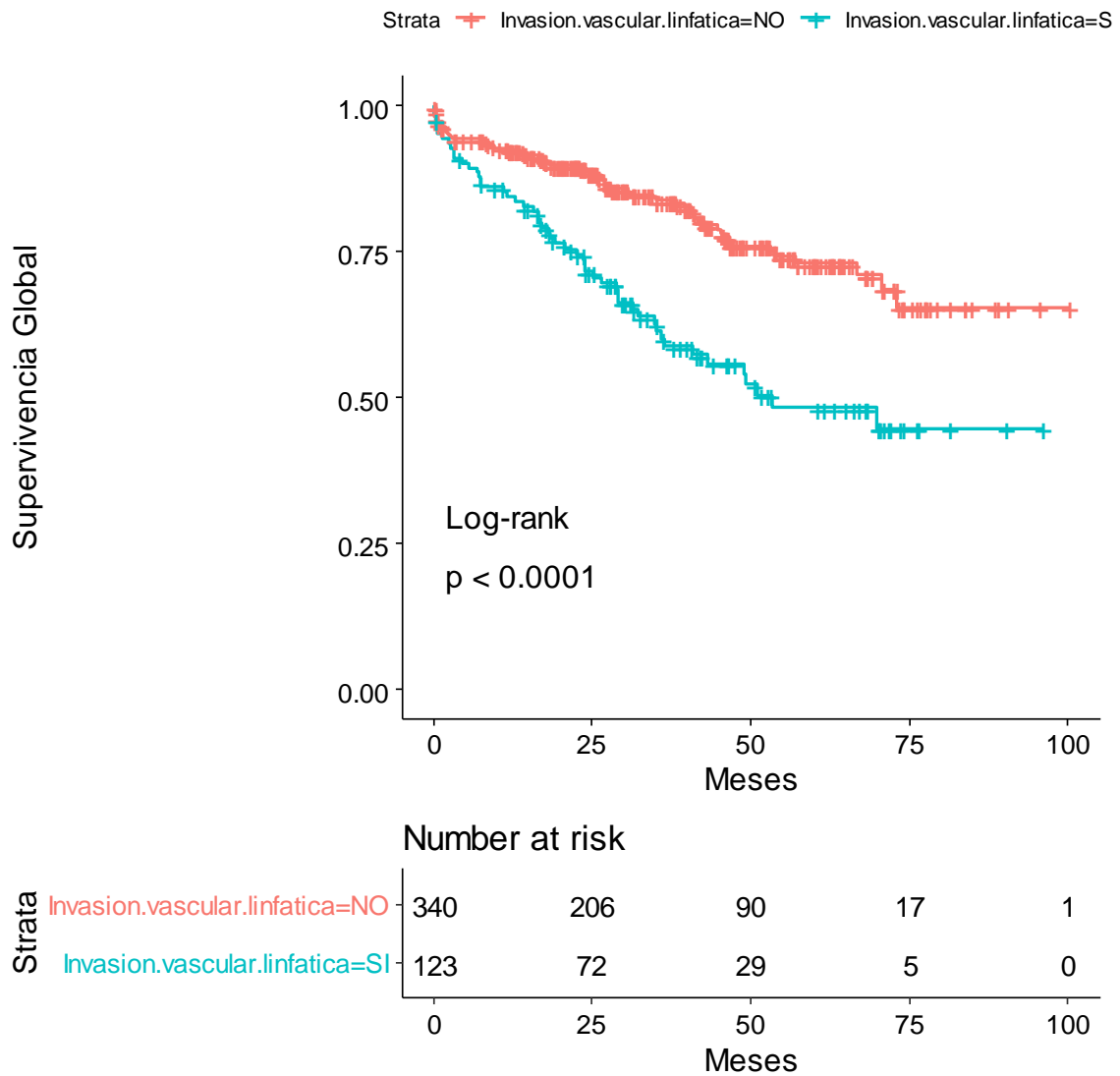


Figura 53. Invasión vascular linfática.

pT:

Se han detectado diferencias estadísticamente significativas (p-valor<0,001) en función de la T postquirúrgica, si bien la categoría pT1 está poco representada. Las medianas se presentan en la tabla 47. (Sólo están definidas en el grupo pT4).

Tabla 50. Mediana pT.

pT	n	Mediana
pT1	26	NA
pT2	71	NA
pT3	286	NA
pT4	85	48,85

Si se hacen las comparaciones por parejas con la penalización de Holm se detectan diferencias estadísticamente significativas entre pT4 frente a pT2 y pT3. Con pT1 el p-valor está próximo al 0,05. Que no sea significativo posiblemente sea por el pequeño tamaño muestral del grupo pT1.

Tabla 51. Comparaciones pT

	pT1	pT2	pT3
pT2	0,758	-	
pT3	0.59	0.110	-
pT4	0.064	0.00029	0.00296

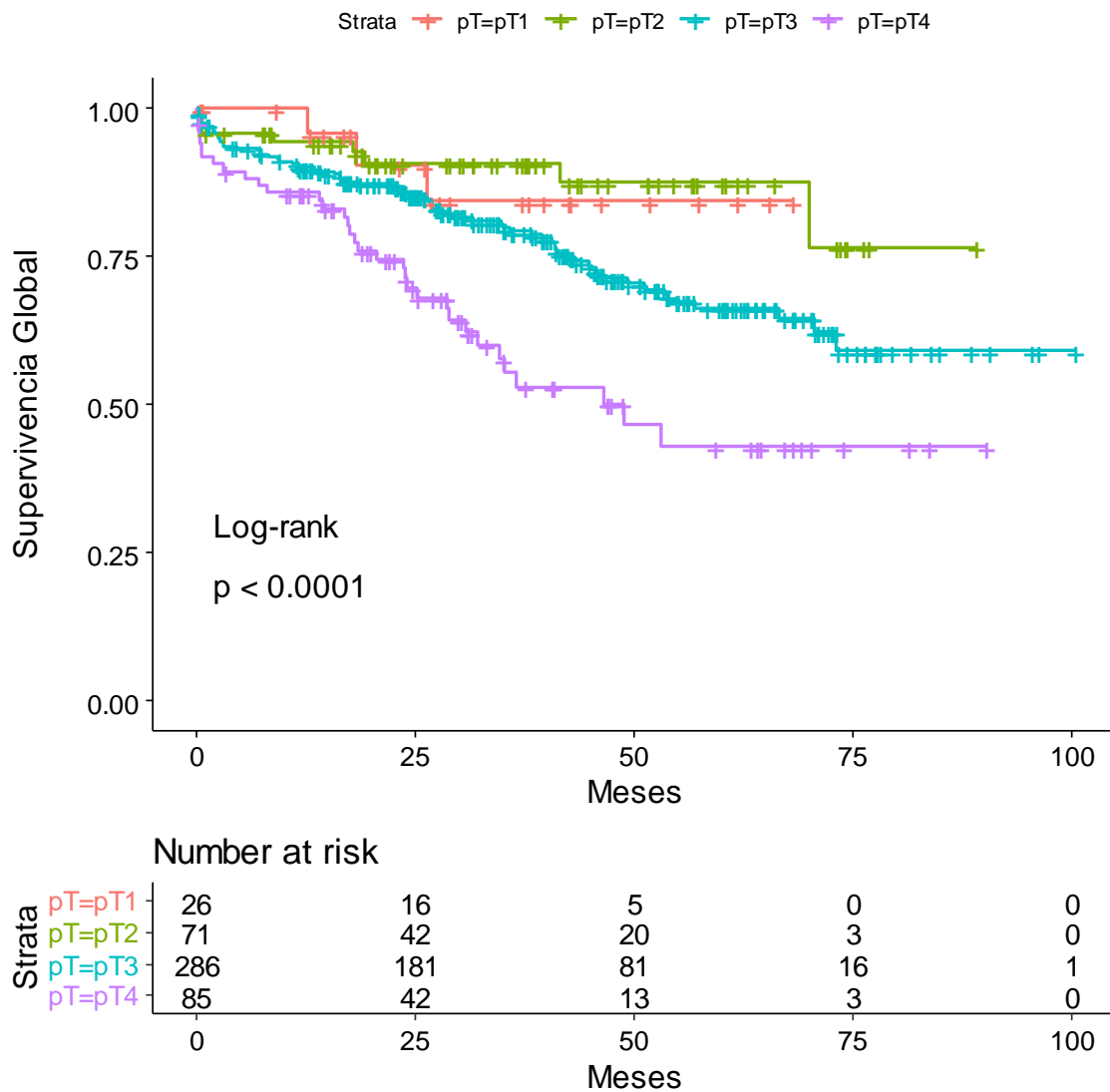


Figura 54. Comparaciones pT.

Para continuar con el análisis decidimos agrupar las dos primeras categorías dados los resultados (pT1 y pT2). Si se hace dicha recodificación se detectan diferencias estadísticamente significativas (p-valor<0,001). Asimismo, si se hacen las diferencias por parejas se detectan diferencias entre los tres grupos.

Tabla 52. Análisis pT1-pT2 vs pT3, pT4.

	pT1-2	pT3
pT3	0.0221	-
pT4	0.000024	0.0012

La mayor significación se ha dado entre las categorías más extremas y la que menos entre la categoría pT1-pT2 frente a la pT3. Como se puede observar en las curvas. La mediana sólo está definida en el grupo pT4 siendo de 48,45 meses.

El % de supervivencia global en los tiempos seleccionados se presenta en la tabla 50.

Tabla 53. Porcentaje pT1-pT2 vs pT3, pT4, a los 36 y 60 meses.

Tiempo	pT	% SG	IC%
36 meses	pT1-2	89,10	79,9-94,2
	pT3	79,20	73,4-83,9
	pT4	55,3	41,7-67,0
60 meses	pT1-2	86,60	75,6-92,8
	pT3	66,30	58,5-73
	pT4	43,00	28,1-5,00

En la tabla 54 se consideran la razón de riesgos para las comparaciones entre grupos p T.

Tabla 54. Riesgos para las comparaciones entre grupos pT.

	pT1-pT2	pT3
pT3	2,07(IC95%: 1,30-3,29)	-
pT4	4,17(IC95%: 2,26-7,72)	2,01(IC95%: 1,20-3,38)

Los resultados del estudio muestran que la profundidad tumoral (pT) en el cáncer colorrectal tiene un impacto significativo en la supervivencia. A los 36 meses, la supervivencia fue del 89,10% para pT1-pT2, 79,20% para pT3 y 55,3% para pT4. A los 60 meses, la supervivencia fue del 86,60% para pT1-2, 66,30% para pT3 y 43,00% para pT4. Además, el riesgo de muerte fue aproximadamente 2 veces mayor para pT3 (HR=2,07) y 4 veces mayor para pT4 (HR=4,17) en comparación con pT1-2. Estos resultados indican que a medida que la profundidad tumoral aumenta, la supervivencia disminuye y el riesgo de muerte aumenta. (Tabla 50).

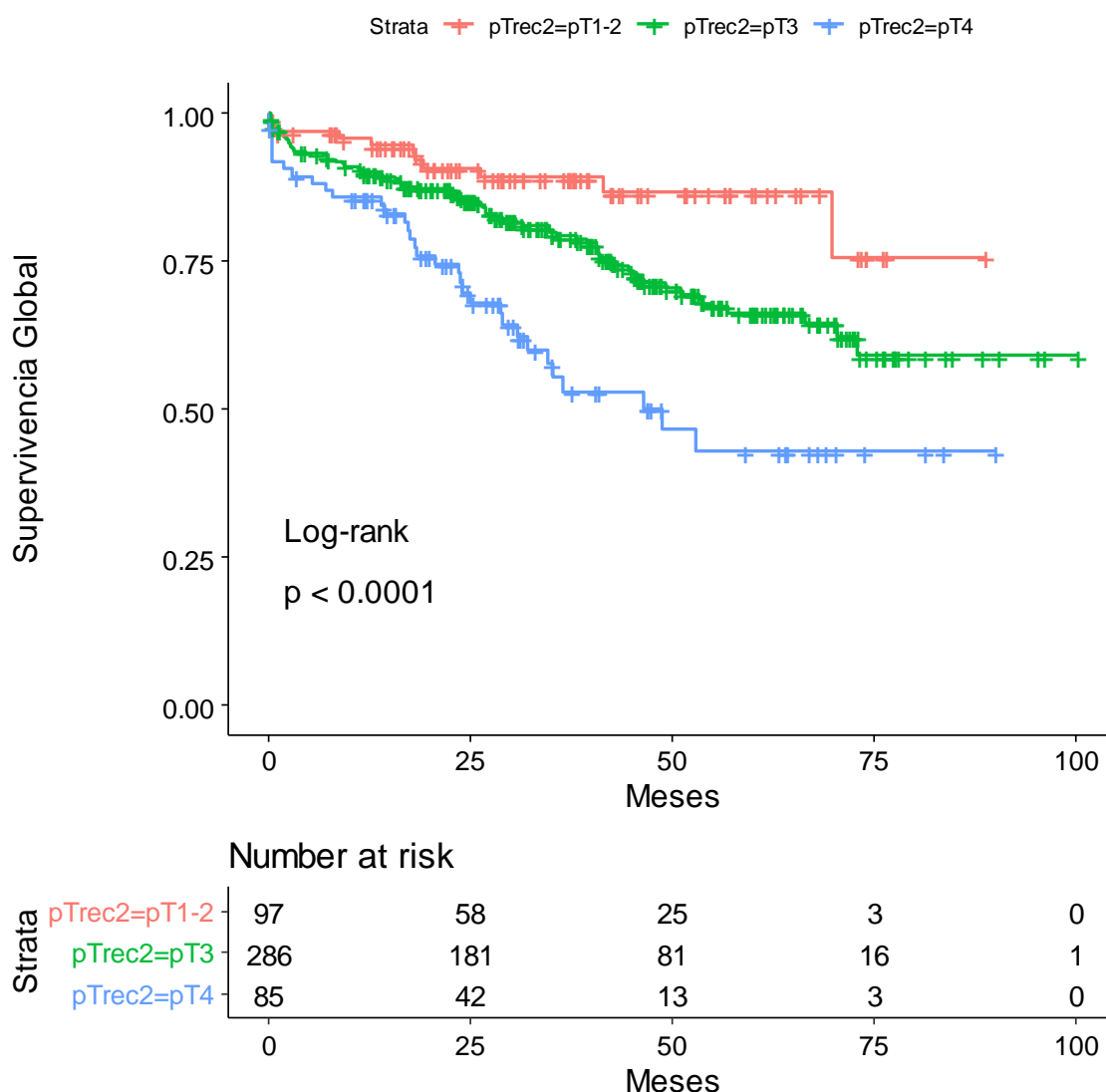


Figura 55. Porcentaje pT1-pT2 vs pT3, pT4.

pN.

Tras realizar el análisis de la población estratificando por afectación ganglionar (p N), se han detectado diferencias estadísticamente significativas ($p\text{-valor}<0,001$). Los estadios pN0 y pN1 presentan valores de supervivencia por encima del 50% al finalizar el tiempo de estudio. En el caso de pN2 la mediana es 40,95. Si se realizan los contrastes por parejas se han detectado diferencias entre los tres grupos.

Tabla 55. Análisis pN.

	pN0	pN1
pN1	0.012	-
pN2	p-valor<0,001	p-valor<0,001

En la tabla 55 se consideran la razón de riesgos:

Tabla 56. Razón de riesgos pN.

	pN0	pN1
pN1	2,07(IC95%: 1,38-3,13)	-
pN2	3,99(IC95%: 2,24-7,11)	1,92(IC95%: 1,0,3-3,58)

Tabla 57. Porcentaje de supervivencia a los 36 y 60 meses.

Tiempo	pN	% SG	IC%
36 meses	pN0	85,70	79,9-89,8
	pN1	73,70	64,6-80,7
	pN2	51,9	37,4-64,6
60 meses	pN0	86,60	75,6-92,8
	pN1	78,80	71,2-84,7
	pN2	34,7	19,9-50,0

La razón de riesgos indica que un paciente en pN1 tiene 2,07 veces más riesgo de morir que uno en pN0, y un paciente en pN2 tiene 3,99 y 1,92 veces más riesgo que uno en pN0 y pN1, respectivamente. A los 36 meses, el 85,7% de los pacientes en pN0, el 73,7% en pN1 y el 51,9% en pN2 están vivos. A los 60 meses, estos porcentajes son 86,6% para pN0, 78,8% para pN1 y 34,7% para pN2.

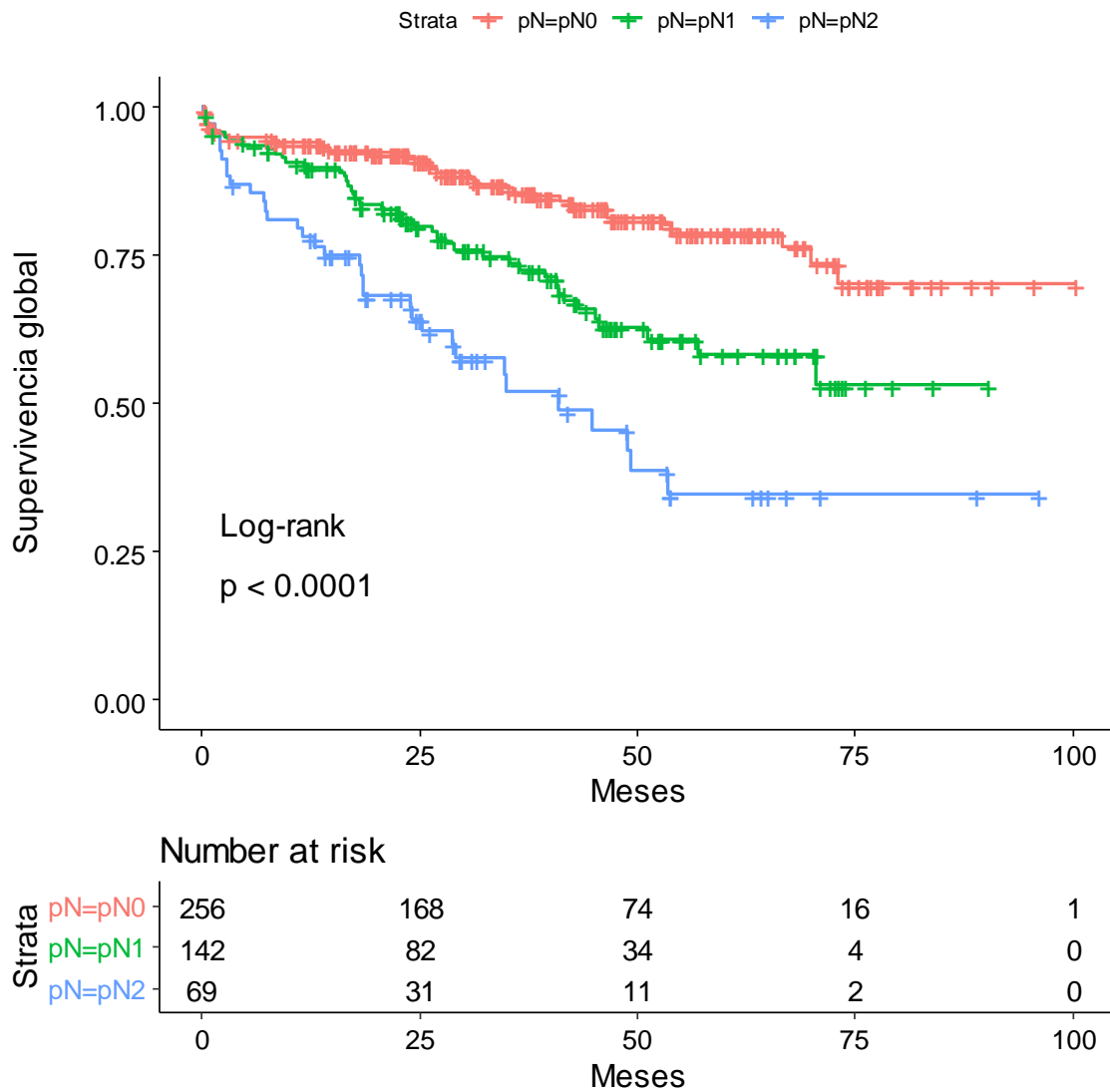


Figura 56. Porcentaje p N de supervivencia global en los tiempos seleccionados.

Estadios

Por último vamos a realizar el análisis en función de los estadios en los que se diagnosticaron los tumores.

Se han detectado diferencias estadísticamente significativas (p-valor<0,001) entre los diferentes estadios. Los datos se presentan en la tabla 54.

Tabla 58. Análisis por estadios.

	n	Mediana
ESTADIOS=I	75	NA
ESTADIOS=II	183	NA
ESTADIOS=III	209	70,52

En el caso de los estadios I y II, la supervivencia está por encima del 50% al finalizar el estudio.

La razón de riesgo encontrada entre los tres grupos se presenta en la tabla 55.

Tabla 59. Razón de riesgo entre los estadios.

	I	II
II	2,73(IC95%: 1,60-4,67)	-
III	5,63(IC95%: 3,29-9,68)	2,06(IC95%: 1,39-3,07)

El % de supervivencia global en los tiempos seleccionados se observa en la tabla 56.

Tabla 60. Porcentaje de supervivencia en función de los estadios a los 36 y60 meses.

Tiempo	Estadios	% SG	IC%
36 meses	I	94,00	84,7-97,7
	II	81,60	74,2-87
	III	67,4	59,7-74,0
60 meses	I	94,00	84,7-97,7
	II	73,30	64-80,5
	III	50,6	41,1-59,5

En la tabla 58. El estudio muestra que la supervivencia del cáncer colorrectal varía significativamente según el estadio del cáncer al momento del diagnóstico (p-valor<0,001). Los pacientes en el estadio II tienen 2,73 veces más riesgo de morir que los del estadio I, y los del estadio III tienen 5,63 veces más riesgo que los del estadio I. A los 36 meses, el 94% de los pacientes en el estadio I, el 81,60% en el estadio II y el 67,4% en el estadio III están vivos. A los 60 meses, estos porcentajes disminuyen a 94%, 73,30% y 50,6% respectivamente. Estos resultados subrayan la importancia de la detección temprana del cáncer colorrectal.

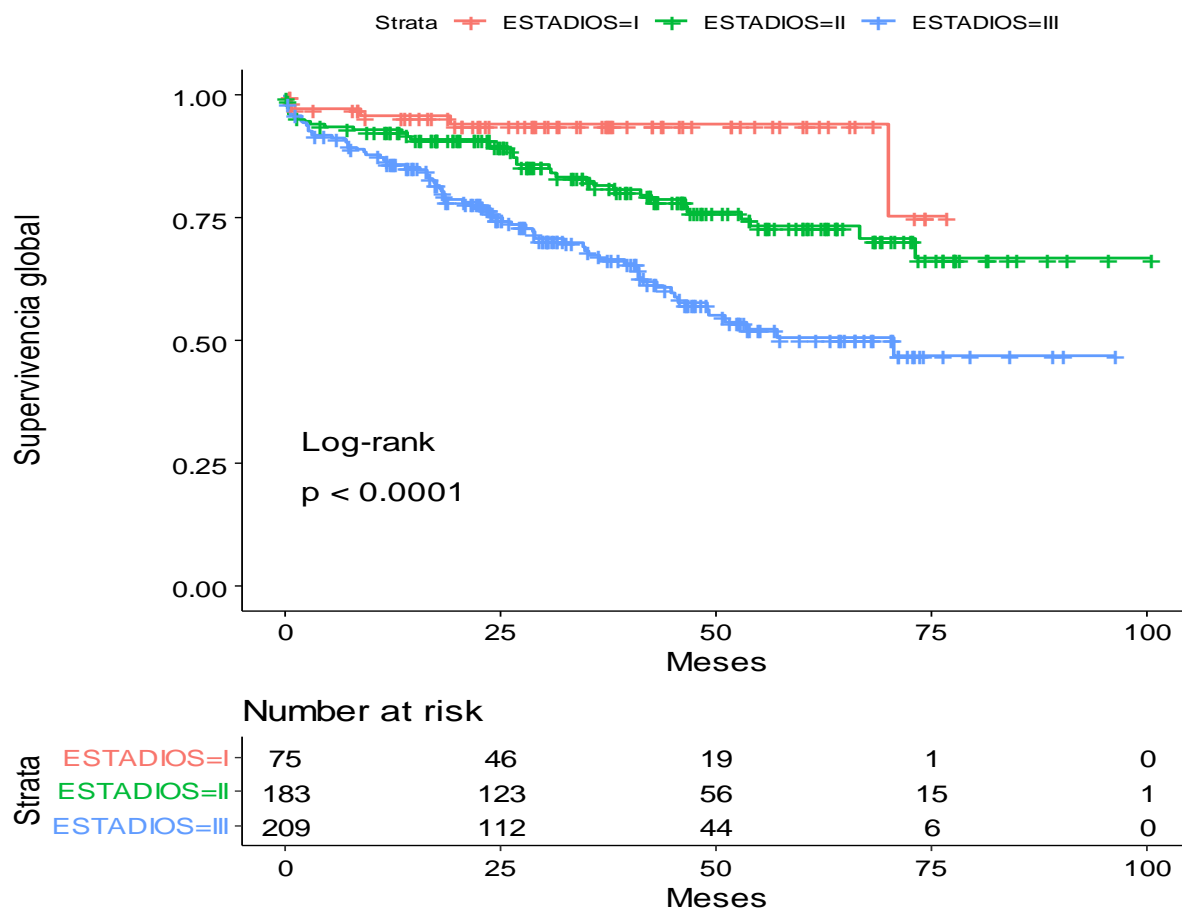


Figura 57. Análisis por estadios.

5.3.1 MODELO DE COX DE LA SG.

Al igual que en el caso de la supervivencia libre de enfermedad vamos a la selección del modelo pronóstico mediante el modelo de Cox y utilizando el algoritmo propuesto por Collet.

- 1.- Se lleva a cabo el modelo de Cox con las variables significativas.
- 2.- A partir de este modelo se van eliminando las variables que no son significativas
- 3.- A partir del modelo obtenido en el paso 2, se incluyen las variables que no fueron significativas en el análisis univariante ya que hay veces que variables que en un análisis univariante no son significativas en presencia de otras variables si son significativas al estar ajustadas por las segundas variables.

Las variables que han sido significativas son las mismas que en la supervivencia libre de enfermedad. La única diferencia es que la variable estadio se consideran los tres estadios porque no se han recodificado al ser los tres estados significativos. Las variables que has

sido significativas en el caso univariante son: edad, infiltración perineural, invasión vásculo-linfática, pT recodificada, pN y Estadio.

Después de hacer la selección del modelo, las variables que han sido significativas son:

Tabla 61. *Variables significativas para la SG. Modelo de Cox.*

	Hazard ratio	Lower 95%CI	Upper 95%CI	p.value
EDAD[T.>70]	2,02	1,352	3,02	0,0006
Gradodifrec[T.G3]	2,20	1,217	3,97	0,0090
pN[T.pN1]	2,56	1,523	4,3	0,0128
pN[T.pN2]	1,77	1,128	2,76	0,0004
Invasion.vascular.linfatica[T.SI]	1,64	1,1	2,45	0,0154
pTrec2[T.pT3]	1,61	0,82	3,17	0,1669
pTrec2[T.pT4]	2,70	1,295	5,63	0,0080

El modelo tiene un valor de concordancia de 0,71 (0,052) y el test del ratio de verosimilitud es significativo (p-valor<0,001)

En este caso estadio y la infiltración perineural no han salido significativos. Y al meter las variables que quedaron fuera del modelo que no fueron significativas en el análisis univariante tampoco han modificado las significaciones.

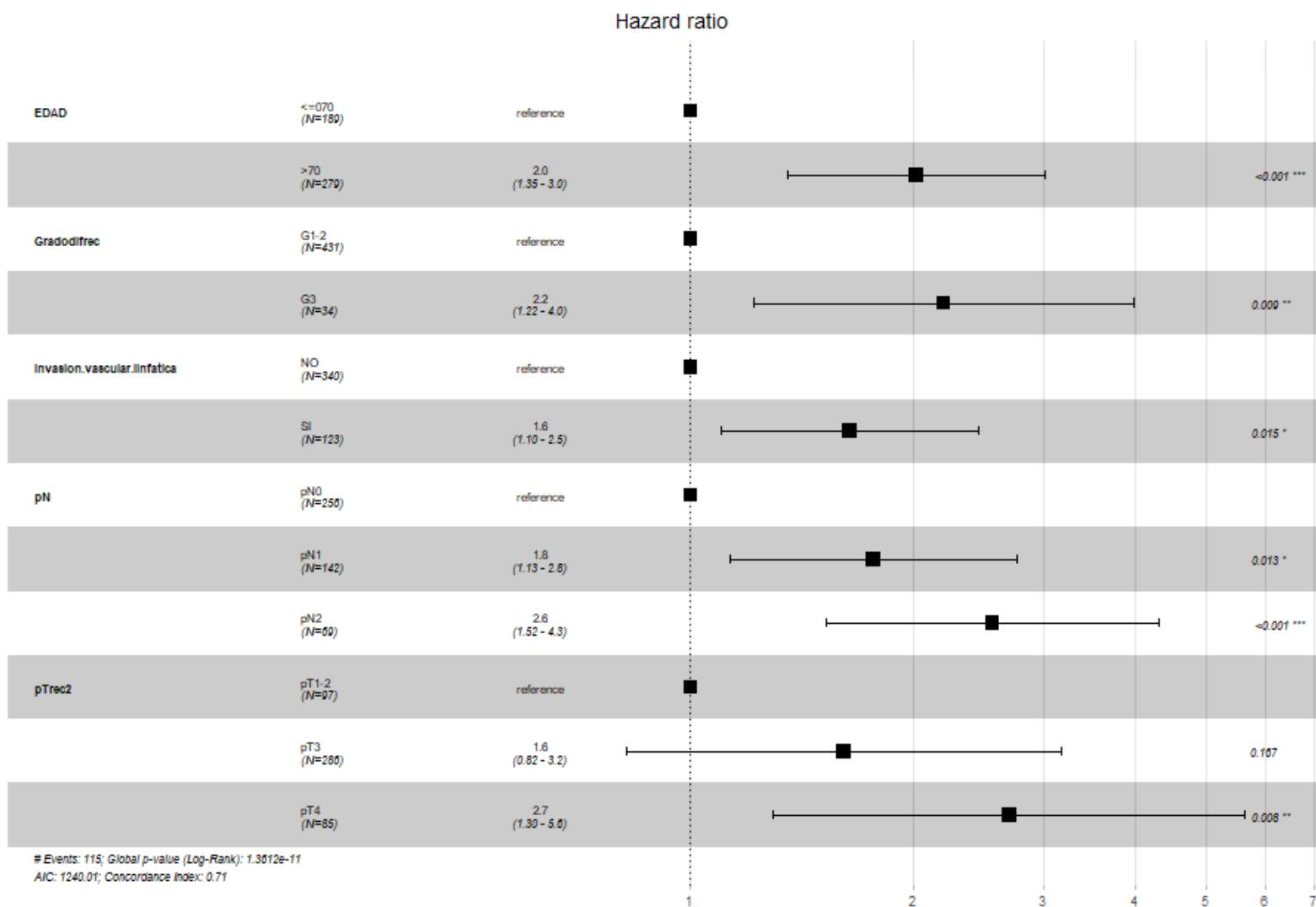


Figura 58. Variables significativas SG según el modelo de

DISCUSIÓN

6 DISCUSIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es un problema de salud pública global de gran importancia, siendo el tercer tipo de cáncer más común a nivel mundial por detrás del cáncer de pulmón y el cáncer de mama y la segunda causa principal de muerte por cáncer (125).

En Europa, el CCR representa el 30% de los casos de cáncer a nivel mundial, con una tasa de mortalidad que refleja una proporción similar (126).

En España, la incidencia de cáncer ha estado en aumento debido a factores demográficos y de estilo de vida, con proyecciones que indican un aumento continuo hasta el año 2040.

El CCR es el tumor más diagnosticado en nuestro país (127).

Los factores pronósticos son variables que pueden influir en el resultado de una enfermedad. En el caso del CCR, estos pueden incluir el estadio del cáncer en el momento del diagnóstico, la edad del paciente, el estado general de salud del paciente, la respuesta al tratamiento y ciertas características del cáncer (129,130).

La identificación y comprensión de estos factores pronósticos son fundamentales para desarrollar estrategias de tratamiento personalizadas y mejorar los resultados de los pacientes (129,130). Por lo tanto, este estudio se ha centrado en el análisis de los factores pronósticos para la supervivencia al CCR en Zamora durante el período 2015-2022.

El estudio actual ha revelado que la edad media de los pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal en Zamora, durante el período de 2015 a 2022, es de 72,07 años, con una dispersión de 11,53. La mediana de edad es de 74. Este hallazgo indica que la enfermedad es más común en la población de edad avanzada, especialmente en aquellos que tienen entre 70 y 80 años. La edad, es uno de los principales factores de riesgo no modificables asociados con el cáncer, de tal manera que el riesgo de desarrollar la enfermedad, aumenta con la edad.

Aun así, en el caso del CCR son descritos casos tanto en población adolescente, joven y adulta, pero si es cierto que, a partir de los 50 años de edad, tiene lugar el mayor número de casos (130,131). De forma general, se puede establecer a grandes rasgos, la media de edad de cáncer de colon en varones en 68 años y en mujeres, algo más, en torno a los 72. Para el cáncer de recto, la edad al diagnóstico es inferior tanto en varones como mujeres, sobre los 63 años (132). En diversos estudios realizados en el norte de España encontramos que la edad se confirma como factor de riesgo a partir de los 50 años, siendo a partir de aquí el riesgo de 1,5 a 2 veces mayor en cada década (130), al igual que las tasas de incidencia no son las mismas en hombres que en mujeres (superiores en varones).

Respecto a la media de edad, es más frecuente entre los 70 -73 años para el cáncer de colon y algo menor para el cáncer de recto, tanto en hombres como en mujeres, como muestran los últimos datos de GLOBOCAN. Estos datos son extrapolables a los obtenidos en nuestro estudio para la provincia de Zamora. Nuestros resultados están en la línea de los estudios que consideran que la incidencia del CCR está claramente relacionada con la edad, ya que a partir de los 50 años se incrementa de manera constante el número de casos de CCR.

En la muestra estudiada, los hombres representan el 60% de los pacientes incluidos en el estudio, lo que indica una prevalencia más alta con respecto a las mujeres. Este resultado es consistente con lo descrito en la literatura médica a nivel global así como otros estudios en nuestro país de Martínez A. (2023) y Hernández Alba (2019) (132, 133, 134).

La mayor incidencia en hombres puede deberse a varios factores. Uno de ellos es la diferencia a nivel hormonal entre hombres y mujeres. Se ha sugerido que las mujeres, debido a sus niveles más altos de estrógenos y niveles más bajos de testosterona, podrían tener un efecto protector contra este tipo de cáncer. Sin embargo, se ha observado que las mujeres menores de 50 años tienen el doble de probabilidad de desarrollar cáncer colorrectal que los hombres de la misma edad (135,136). Esta diferencia de casos y sexo (proporción) antes de los 50, ya ha sido descrita por varios autores anteriormente.

Otro factor importante es el estilo de vida. Se ha documentado que los hombres suelen llevar un estilo de vida menos saludable que las mujeres, con una mayor tendencia a consumir dietas ricas en carnes rojas y procesadas, alcohol en exceso, y a tener índices más altos de obesidad, todos ellos factores relacionados con el cáncer colorrectal. Además, se ha observado que los hombres suelen ser más reacios a participar en los programas de detección temprana (135, 136, 137).

Estos hallazgos resaltan la importancia de tener en cuenta tanto las diferencias biológicas como las conductuales al interpretar los resultados de los estudios de prevalencia del cáncer colorrectal. También subrayan la necesidad de estrategias de detección temprana más efectivas y accesibles, especialmente para los hombres.

En cuanto a localización, se encontró una mayor frecuencia en colon izquierdo, representando el 53,99% de los casos. En contraste, el colon derecho representó el 46,01% de los casos, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en términos de SLE y SG.

Estos resultados son coherentes con la literatura médica, en la cual se describe que en torno al 55% de los CCR se localizan en colon izquierdo.

Cuando comparamos con otros trabajos realizados en España, como por ejemplo, en la investigación de Hernández A. (2019), de los 213 casos analizados al diagnóstico, el 50,2% presentaban el tumor en el colon izquierdo y el 49,8% en el colon derecho (134). En el trabajo de Company M. (2012), la distribución de los tumores fue similar, con una predominancia estadísticamente significativa del lado izquierdo. Reportaron el 17,1% en el colon derecho, el 5,5% en el colon transverso, el 30,6% en el colon izquierdo, el 31,3% en el recto y el 10% en el recto-sigma (133).

La localización del tumor dentro del colon o recto puede influir en el pronóstico del cáncer colorrectal. Se ha observado que los tumores ubicados en el colon derecho tienden a tener peores resultados que aquellos en el colon izquierdo, posiblemente debido a diferencias en la vascularización, características moleculares y la respuesta al tratamiento (137). Aunque no se han encontrado diferencias significativas en la mayoría de trabajos a nivel poblacional.

Estas diferencias en la localización de los tumores pueden deberse a una variedad de factores. Se sabe que los tumores que se ubican del lado izquierdo o en el recto son más sintomáticos y se detectan con mayor rapidez, que cuando su localización es del lado derecho. Esta información es crucial para entender la epidemiología del cáncer colorrectal y para desarrollar estrategias de detección temprana más efectivas (138).

En nuestro estudio, se evidenció que el tipo histológico H1 (adenocarcinoma no mucinoso) es el más común en Zamora, seguido por los tipos H2 y H3. Estos resultados están en concordancia con la bibliografía y manuales consultados, en los que el tipo histológico predominante del cáncer colorrectal es el adenocarcinoma, el cual representa en general el 90-95% de todos los tumores (134).

Cuando se aborda el grado de diferenciación, el 69,95% de los casos se identificaron como Grado 2, mientras que el Grado 1 representó el 23,34% de los casos. Por lo tanto, en nuestra muestra de estudio, la mayoría de los pacientes presentan un cáncer colorrectal de grado moderado. Estos resultados son concordantes con lo descrito en la literatura médica (129, 130).

La infiltración del tumor vascular linfática se refiere a la presencia de células cancerosas en los vasos sanguíneos o linfáticos cercanos al tumor primario. Al analizar este factor se encontró que el 73% de los pacientes no presentaban este tipo de invasión. Estos hallazgos son consistentes con lo descrito en la literatura médica y comparables a otros estudios de nuestro medio, como el estudio de Hernández A. (2019), que reportó una invasión vascular del 23% y linfática del 29,8% (134).

Este factor pronóstico es crucial, ya que indica un mayor riesgo de diseminación metastásica a través del sistema circulatorio y linfático. La detección de células cancerosas en los vasos sanguíneos o linfáticos aumenta el riesgo de recurrencia y puede influir en las decisiones de tratamiento (139,140).

La invasión perineural se define como la presencia de células cancerosas en los nervios circundantes al tumor primario. Este hallazgo patológico es un indicador de agresividad tumoral y se asocia con un pronóstico más desfavorable que puede aumentar el riesgo de recurrencia local y a distancia.

En nuestro estudio se observó que un 18% de los pacientes la presentaban al diagnóstico. Estos resultados son concordantes a lo descrito en la literatura médica en la que se establece una prevalencia de invasión perineural en torno al 15-25% (91-100). Si analizamos otros estudios de nuestro medio, la prevalencia de invasión perineural en nuestro estudio es notablemente superior al 8,8% reportado por Hernández A. (2019), pero menor al 28,9% encontrado en la tesis de Company M. (2012).

El estudio de Martínez P. (2023) resalta la correlación significativa entre la invasión perineural y la extensión del tumor, con un 83,4% de los tumores con invasión perineural superando la capa muscular propia (132).

La clasificación pT es parte del sistema TNM, que es un estándar utilizado por los especialistas en cáncer para estadificar cuánto se ha propagado el tumor. En este sistema:

- La letra 'T' se refiere al tamaño del tumor y a la invasión de estructuras contiguas.
- La 'p' antes de la 'T' indica que es un estadiaje patológico (postquirúrgico y analizado por un anatomopatólogo) (141).

En nuestro estudio la estadificación pT3 es la más prevalente, abarcando el 61,02% de los casos estudiados en Zamora durante el periodo de 2015 a 2022. Este hallazgo concuerda con la literatura médica existente, que también identifica el pT3 como la más frecuentemente diagnosticada en nuestro país y a nivel mundial (141).

Los tamaños pT2 y pT4a son las siguientes más comunes después de la pT3, representando el 15,47% y el 10,81% de los casos, respectivamente. Esta distribución también se alinea con la literatura médica.

Los estadijes pT1, pT4b, pT4 y pTis tienen una presencia menos significativa en la muestra estudiada, lo cual también es coherente con la literatura médica, ya que estas etapas son menos comunes en el momento del diagnóstico, destaca que únicamente 2 pacientes fueron diagnosticados como carcinoma in situ.

Además, los resultados obtenidos en este estudio encuentran respaldo en estudios nacionales como el realizado por Hernández A. (2019), donde se observa una distribución similar de los tamaños del cáncer colorrectal, con el pT3 como el más común, seguida de pT2 y pT4a. Esto refuerza la validez de los hallazgos presentados en este trabajo (133).

Para continuar con la discusión es esencial entender la clasificación pN. Esta clasificación es el siguiente componente del sistema TNM. En este sistema, 'N' indica la presencia o ausencia de ganglios linfáticos regionales afectados por el tumor, mientras que 'p' denota que la evaluación de la enfermedad se basa en un examen patológico (141).

Se encontró que la estadificación pN0 es la más común en los casos de cáncer colorrectal, representando el 54,82% de los casos. Las etapas pN1b, pN1a y pN2b son menos comunes, representando el 11,99%, 10,92% y 7,92% de los casos, respectivamente. Estos resultados son consistentes con la literatura médica a nivel mundial, que también indica que estas etapas son menos frecuentes en comparación con la etapa pN0 (141).

Los hallazgos de la investigación de población española de Hernández A. (2019) respaldan estos resultados, ya que también identifican a la etapa pN0 como la más prevalente, seguida de las etapas pN1a y pN1b (142).

La presencia de metástasis en los ganglios linfáticos es un factor pronóstico importante en el cáncer colorrectal. Los pacientes con metástasis en los ganglios linfáticos tienen un pronóstico peor que aquellos sin metástasis (137, 139). La alta prevalencia de pacientes en las etapas pN0, pN1a y pN1b en ambos resultados podría explicarse por la importancia de la detección temprana del cáncer colorrectal.

En cuanto al análisis por estadios, destaca que el estadio IIA del cáncer colorrectal es el más prevalente, representando el 32,33% de los casos. Le sigue el estadio IIIB con un 24,20%, el IIIC con un 16,06% y el estadio I con un 15,63%. Los estadios restantes representan un porcentaje menor.

Estos hallazgos están en línea con la literatura médica contemporánea, siendo el estadio II y III los más diagnosticados en nuestro país.

Esta misma evidencia sostiene que el estadio del CCR en el momento del diagnóstico es uno de los factores pronósticos más importantes para la supervivencia al cáncer colorrectal. En términos generales, se ha observado que los pacientes diagnosticados en las etapas iniciales tienen una tasa de supervivencia más alta (142).

El principal indicador de efectividad del sistema asistencial en el control del cáncer es la supervivencia.

La supervivencia va a depender del estadio del tumor en el momento del diagnóstico, de una serie de factores pronósticos que hemos ido explicando a lo largo de esta tesis doctoral y del grado de efectividad de los procedimientos terapéuticos; la supervivencia a 1 año se relaciona principalmente con el estadio tumoral en el momento del diagnóstico; la supervivencia a 3 años indica parcialmente la agresividad y progresión del tumor; la supervivencia a 5 años es un reflejo del proceso de atención de la salud en su conjunto.

Para el cáncer de colon, objeto del estudio, las tasas de supervivencia varían de manera considerable, con oscilaciones desde el 70% en países como Israel, Corea y Australia a tasas inferiores al 50% en Ecuador, Tailandia, Rusia e India en el periodo de tiempo 2010-2014 (149), pero con el denominador común del ascenso o estabilidad en sus tasas a lo largo del tiempo, tal y muestran estudios comparativos entre los periodos 1995-99 y 2000-2014 (149).

Respecto a España, gracias a los datos proporcionados por los registros españoles participantes en el proyecto EURO CARE-5 (Albacete, Castellón, Cuenca, País Vasco, Girona, Granada, Murcia, Navarra y Tarragona), es posible el análisis de la supervivencia por cáncer (150). El CCR recto presentó una posición intermedia en este estudio con una supervivencia del 55,3% en varones y 55% en mujeres (150).

Múltiples factores influyen en el pronóstico de los pacientes afectados de CCR: el estadiaje tumoral, extensión tumoral a ganglios linfáticos regionales, grado de diferenciación histológico, invasión vascular-linfática, invasión perineural, etc. Estos factores pronósticos son los que van a determinar en gran medida la supervivencia de los pacientes con CCR, siendo los más decisivos e importantes los que hacen alusión a la extensión de la enfermedad, entre ellos y a la cabeza en importancia el estadio en el momento de diagnóstico.

La supervivencia libre de enfermedad es el tiempo durante el cual el paciente sobrevive sin evidencia de la enfermedad (139). Se reporta que el periodo mediano de SLE de la población estudiada es de 80,53 meses. Se encontró que el 67,1% (IC95%: 62%-71,6%) de los pacientes se mantienen libres de enfermedad a los 3 años (36 meses), y este porcentaje disminuye a un 55,1% (IC95%: 49%-61%) a los cinco años (60 meses). Estos resultados SLE son muy similares a lo reportados en la literatura médica actual (141) y en los registros a nivel nacional (150).

Este alto índice de supervivencia puede atribuirse a los avances en los cribados, en la medicina preventiva, y en las mejoras y avances terapéuticos.

En relación con los factores pronósticos que pueden influir en la supervivencia libre de enfermedad:

Se identificó que la edad puede desempeñar un papel crucial en la SLE.

La supervivencia libre de enfermedad mediana es de 58,12 meses para los individuos mayores de 70 años, mientras que para aquellos de 70 años o menos, es de 80,52 meses. Esto implica que existe un riesgo 1,54 veces mayor de recurrencia para aquellos que tienen más de 70 años en comparación con aquellos que tienen 70 años o menos.

Además, se observó que la supervivencia libre de enfermedad a los 3 años (36 meses) y a los 5 años (60 meses) es superior en individuos de 70 años o menos en comparación con aquellos mayores de 70 años. Esto respalda los datos que tenemos en la evidencia previa de que la edad avanzada es un factor pronóstico significativo en la supervivencia al cáncer colorrectal (143). La edad está íntimamente relacionada con las cifras de supervivencia, disminuyendo esta misma con el paso de los años, y presentando sus cifras más altas en el grupo de edad más joven entre 15-44 años y sus cifras más bajas en el grupo de mayor edad a partir de los 80 años, tal y como muestran los estudios todos los estudios EUROCORE y el registro REDECAN entre otros muchos llevados a cabo donde se establecen comparativas entre ambos grupos de edad (150).

En cuanto al género, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,08$), al igual que otros registros y estudios poblacionales previos (150). Por lo que parece que el género no es un factor que vaya a influir en la supervivencia de los pacientes por CCR.

Lo mismo ocurre cuando analizamos la localización tumoral. El hecho de que el tumor sea diagnosticado en colon izquierdo o colon derecho no ha influido en nuestro estudio en términos de SLE o SG.

Tal es así, que se afirma que el cáncer colorrectal derecho se relaciona con un pronóstico significativamente peor que el de los pacientes con cáncer colorrectal izquierdo, teniendo, por lo tanto, una supervivencia general menor que la localización izquierda. Esta influencia, según lo publicado en varios estudios, guardaría relación con el diferente origen embrionario de las porciones colónicas derechas e izquierdas, diferencias en sus características moleculares y celulares, y por lo tanto, en las vías oncológicas, y características epidemiológicas fisiológicas y clínicas que se traducen en diferencias en el curso de la enfermedad, pronóstico y evolución de la misma (151, 152).

Teniendo en cuenta los datos arrojados por literatura consultada, los pacientes con cáncer colorrectal derecho, suelen ser pacientes de edad mayor que en el izquierdo, con más

comorbilidades, para los que no estarían recomendadas alternativas como la QT adyuvante postoperatoria, y tienden a morir por otras causas, (aunque otros estudios indicarían que no existiría tal diferencia por edad y sexo, más a menudo se trata de mujeres, con tumores con estadios en el momento del diagnóstico más avanzados, un tamaño tumoral mayor, mal diferenciados histológicamente, y como ya hemos comentado, con patrones moleculares diferentes. Por el contrario, el cáncer colorrectal de localización izquierda, está relacionado con una mayor frecuencia de la enfermedad en estadios más precoces. Los resultados realizados en diversos estudios, revisiones y metanálisis asocian un pronóstico significativamente peor en el cáncer colorrectal derecho que en el izquierdo, como por ejemplo los mostrados en el estudio llevado a cabo por **Warschkow R. et al** (153), donde la tasa general de supervivencia del cáncer colorrectal izquierdo fue de un 72,1% frente al 65,1% observado en el cáncer colorrectal derecho o los publicados en el estudio australiano de **Brungs D. et al** (154) por ejemplo entre otros muchos. Sin embargo, esta diferencia entre la supervivencia entre cáncer de colon colorrectal derecho e izquierdo, aún sigue siendo controvertida, habiendo otros estudios con resultados contrarios o sin diferencias entre ambas lateralidades. En nuestro estudio, según nuestros resultados no podemos afirmar con rotundidad que lado de localización presenta mejores cifras de supervivencia, pero lo que si podemos decir es, que, la localización derecha obtuvo mejor porcentaje a los 5 años que la localización izquierda, aunque no se obtuvieron diferencias significativas.

Nuestros resultados además indican que la supervivencia libre de la enfermedad (SLE) varía significativamente dependiendo del pTNM en el momento del diagnóstico.

Para los pacientes con tumores pT1-2, la SLE a los 36 meses fue del 83,90% y a los 60 meses del 68,80%. Para los pacientes con tumores pT3, la SLE a los 36 meses fue del 69,00% y a los 60 meses del 57,00%. Para los pacientes con tumores pT4, la SLE a los 36 meses fue del 41,5% y a los 60 meses del 32,1%. Por lo que según se fue avanzando en el estadiaje de la pT, mayores tasas de recidivas hubo, concordante con lo descrito en la literatura médica.

Los tumores en estadios más tempranos (pT1-2) suelen tener mejores tasas de supervivencia que los tumores en estadios más avanzados (pT3-4), ya que estos últimos suelen ser más agresivos y con mayor tendencia a recidivar y metastatizar (141, 142).

La implementación de programas de cribado puede ayudar a detectar y tratar las lesiones premalignas antes de que se desarrolle el tumor, o diagnosticarse en tamaños muy precoces (pTis o pT1) que puede mejorar la supervivencia a largo plazo (10, 20,21).

Se evidencia asimismo que la supervivencia libre de enfermedad (SLE) varía significativamente dependiendo de la afectación ganglionar en el momento del diagnóstico (143, 144).

Para los pacientes con tumores pN0 y pN1, los valores de SLE están por encima del 50% al finalizar el tiempo de estudio. Sin embargo, para los pacientes con tumores pN2, la mediana de SLE es de 23,75. Estas diferencias son estadísticamente significativas ($p < 0,001$), lo que indica que una mayor afectación ganglionar, en particular los tumores pN2, conlleva un peor pronóstico y una menor SLE, apoyando estudios previamente realizados (143, 144).

Además, la razón de riesgos también varía dependiendo del estadio del tumor. Para los pacientes con tumores pN1, la razón de riesgos es de 1,6 (IC95%: 1,13-2,26) en comparación con los pacientes con tumores pN0. Para los pacientes con tumores pN2, la razón de riesgos es de 3,7 (IC95%: 2,24-6,04) en comparación con los pacientes con tumores pN0 y de 2,3 (IC95%: 1,34-3,92) en comparación con los pacientes con tumores pN1. Estos resultados sugieren que los pacientes con tumores en estadios más avanzados tienen un mayor riesgo de recidiva, también concordante con todos los estudios publicados con anterioridad en relación a este tema.

También realizamos el análisis por estadios, detectándose diferencias estadísticamente significativas (p -valor $< 0,001$) entre los diferentes estadios. En el caso del estadio I la supervivencia libre de enfermedad está por encima del 50% al finalizar el estudio, el estadio II presenta una mediana de 77,47 meses y el estadio III de 47,33. La razón de riesgo del estadio III frente al I es de 3,56 (IC95%: 2,23-5,67) y frente al estadio II es de 1,94 (IC95%: 2,23-5,67). Por lo tanto los pacientes con estadios más avanzados en la Provincia de Zamora presentaron una mayor tasa de recidivas y peores resultados en términos de SLE, siendo la afectación ganglionar el factor de riesgo principal del estadiaje. Estos datos concuerdan con lo descrito en los registros nacionales y en otros estudios de la misma índole (150, 141, 142).

Por otro lado, la SLE varía significativamente dependiendo de la presencia o no de infiltración perineural en el momento del diagnóstico.

Los valores medianos de SLE son de 80,53 meses en el caso de no infiltración perineural y de 33,85 meses cuando se presenta infiltración perineural. Además, la razón de riesgos es de 2,34 (IC95%: 1,56-3,52), lo que indica que hay 2,34 veces mayor riesgo de presentar una recidiva cuando hay infiltración perineural que cuando no la hay.

Estos resultados pueden ser justificados por varios factores. La infiltración perineural es un factor pronóstico importante para la supervivencia al cáncer colorrectal. La presencia de infiltración perineural puede indicar un tumor más agresivo y, por lo tanto, un mayor riesgo de recurrencia (5,21 ,22). En todos los estudios previos se relacionó con mayores tasas de recidiva.

Al comparar estos resultados con los de otros estudios en nuestro país como el de Hernández A. 2019, se observa que la SLE a 5 años fue del 18,7% para aquellos con invasión perineural y del 83,9% para los que no tenían invasión perineural.

En cuanto a la relación de la SLE con la invasión vascular linfática se sabe que es un factor pronóstico significativo para la supervivencia del CCR (129, 142, 144).

Se encontró que la mediana de SLE fue de 80,53 meses en ausencia de invasión vascular linfática y de 34,01 meses cuando existía invasión. Esto indica que en nuestro estudio la presencia de invasión vasculo-linfática se asoció a peores resultados en términos de SLE y a mayores tasas de recidiva. Además, se encontró que el riesgo de recaída es 2,5 veces mayor en presencia de invasión vascular linfática.

Asimismo, los resultados muestran que, a los 36 meses, la SLE fue del 75,20% en ausencia de invasión vascular linfática y del 47,60% cuando existía invasión. A los 60 meses, la SLE fue del 62,50% sin invasión y del 37,20% con invasión.

Estos datos son concordante con lo descrito en la literatura médica (129, 142) en la que se remarca la invasión vásculo-linfática como un factor de mal pronóstico y de aumento de recidivas.

No existieron diferencias significativas en términos de SLE y SG en función del tipo histológico ya que la inmensa mayoría (90%) fueron adenocarcinomas no mucinosos, al igual que lo descrito en toda la literatura médica sobre CCR.

Para ir finalizando el análisis de los factores pronósticos que influyeron en la SLE hablaremos del grado de diferenciación. En un primer análisis no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, por lo que realizamos una recodificación separando a las pacientes en dos grupos (G1-G2 y G3). Tras realizar esta recodificación se obtienen resultados significativos (p -valor=0,0174). La mediana de la SLE es de 80,52 para los grados de diferenciación 1 y 2 y de 46,02 si es grado 3.

El grado de diferenciación es un factor pronóstico importante descrito numerosas veces con anterioridad (129, 140, 141), por lo que nuestros resultados apoyan lo descrito en la literatura médica, cuanto más indiferenciado es un tumor más riesgo de recidiva tiene.

Los resultados del análisis de SLE muestran que varios factores son significativos en el análisis univariante, incluyendo la edad, la infiltración perineural, la invasión vascular linfática, la profundidad tumoral recodificada (p T), el nivel de afectación de ganglios linfáticos (p N) y el estadio recodificado.

Sin embargo, después de la selección del modelo de Cox, solo algunos de estos factores resultaron ser significativos. Específicamente, los pacientes mayores de 70 años tienen un riesgo 1.55 veces mayor de fallecer, aquellos con grado de diferenciación G3 tienen un riesgo 2.02 veces mayor, y aquellos con invasión vascular linfática tienen un riesgo 1.54 veces mayor. Además, los pacientes con tamaño del tumor pT3 y pT4 tienen un riesgo 1.47 y 2.33 veces mayor, respectivamente, y aquellos con nivel de afectación de ganglios linfáticos pN1 y pN2 tienen un riesgo 1.33 y 2.44 veces mayor, respectivamente.

El valor de concordancia del modelo es 0.69, lo que indica una buena capacidad para distinguir entre pacientes que experimentan un evento (recidiva tumoral) y aquellos que no lo hacen. El test del ratio de verosimilitud es significativo (p-valor<0.001), lo que indica que el modelo es útil para predecir la supervivencia libre de cáncer colorrectal.

Es interesante notar que algunas variables, como el estadio, la infiltración perineural y el tipo histológico recodificado, no resultaron ser significativas en el modelo final. Esto sugiere que estos factores pueden no tener un impacto significativo en la supervivencia libre de cáncer colorrectal cuando se consideran junto con los otros factores en el modelo. En el caso del estadio creemos que es probablemente por el escaso tamaño muestral de alguno de los estadios y que lo que más influye cuando realizamos el modelo multivariante sea la afectación ganglionar por sí misma.

La supervivencia global (SG), se refiere a la medida o evaluación de la probabilidad de sobrevivir a la enfermedad, en una población determinada durante un período de tiempo determinado (146). Según los resultados obtenidos, la tasa de supervivencia global supera el 50%, lo que implica que más de la mitad de los pacientes sobreviven más allá del período de estudio. Datos concordantes con otras series ya que se trata de un estudio de tumores localizados en el que se espera una supervivencia muy importante a largo plazo. Específicamente, el 77% (IC95%: 72,4%-81,0%) de los pacientes logran sobrevivir hasta los tres años y un 65,8% (IC95%: 60%-71,2%) a los cinco años.

Estos resultados estarían de acuerdo con los publicados en el proyecto EURO CARE-5, donde destacar que, la supervivencia relativa a 5 años fue del 90% (2)

Cuando analizamos los datos de SG en función de los diferentes factores pronósticos, tenemos:

Los resultados indican que la edad es un factor pronóstico significativo en la SG en el cáncer colorrectal. Se observó que el riesgo fallecer es casi 2 veces mayor en pacientes mayores de 70 años en comparación con aquellos de 70 años o menos. Esto está en línea con la literatura médica existente, que también ha identificado la edad como un factor pronóstico importante (129, 131, 132, 142, 143).

El hecho de que la edad avanzada sea un factor de mal pronóstico en términos de SG también puede deberse a pérdida de pacientes por otras enfermedades o fallecimientos de causa natural en esta población y no por el propio CCR.

En cuanto a la supervivencia global por género, a los 36 meses, la supervivencia para hombres es del 74,30% y para mujeres es del 81,20%. A los 60 meses, la supervivencia para hombres es del 64,00% y para mujeres es del 68,10%. Aunque las mujeres parecen tener una tasa de supervivencia ligeramente mayor, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,2$) entre los géneros. Esto es consistente con la literatura médica reciente (133).

En cuanto a la supervivencia global por localización del tumor, se muestra que, a los 36 meses, la supervivencia para la localización tumoral en colon derecho es del 77% y para la localización izquierda es del 77,50%. A los 60 meses, la supervivencia para la localización derecha es del 67,30% y para la localización izquierda es del 65,00%. Al igual que con el género, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,656$) entre las localizaciones del tumor. Como hemos explicado anteriormente en el apartado de SLE, los estudios son contradictorios y aunque parezca que los tumores de colon derecho puedan presentar peor pronóstico no se ha llegado a un consenso (151, 152, 153, 129, 130, 137).

Cuando analizamos los datos en función del estadiaje: en cuanto a la profundidad tumoral, se evidenció que la mediana de supervivencia para pT4 fue de 48,85 meses, mientras que para pT1, pT2 y pT3 no se alcanzó, lo que indica una supervivencia significativamente mayor para estos últimos. Además, el riesgo de muerte fue aproximadamente 2 veces mayor para pT3 ($HR=2,07$) y 4 veces mayor para pT4 ($HR=4,17$) en comparación con pT1-2.

Estos resultados son consistentes con los de otros estudios españoles como el de Hernández A. 2019, donde la supervivencia global (SG) a 5 años fue similar entre los pT2 y los pT3 (79,3% y 81,6% respectivamente), mientras que para los pT4 fue del 74,5% (142).

En el análisis específico de la supervivencia contemplando como única causa de fallecimiento el CCR, se mantiene como es esperado, la norma que, los años de vida disminuyen con un mayor grado de invasión.

Por último, estos datos son concordantes con los datos arrojados Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) sobre la supervivencia del cáncer colorrectal. En general, la supervivencia a los cinco años para los pacientes con cáncer de colon en estadios tempranos es bastante alta, alcanzando el 90% (148).

Estos datos resaltan la importancia de la detección temprana y el tratamiento oportuno del cáncer colorrectal. También subrayan la necesidad de seguir investigando para mejorar las opciones de tratamiento y las tasas de supervivencia para los pacientes en estadios más avanzados de la enfermedad.

En cuanto a la afectación ganglionar (pN) los resultados muestran diferencias significativas en la supervivencia de pacientes en estadios pN0, pN1 y pN2, con un p-valor $< 0,001$. Esto sugiere que el estadio del cáncer (específicamente, la afectación de los ganglios linfáticos) es un factor pronóstico muy importante para la supervivencia global del cáncer colorrectal.

Los estadios pN0 y pN1 tienen una supervivencia superior al 50% al final del estudio, mientras que para pN2 es del 40,95%. La razón de riesgos indica que un paciente con un tumor pN1 tiene 2,07 veces más riesgo de morir que uno en pN0, y un paciente en pN2 tiene 3,99 y 1,92 veces más riesgo que uno en pN0 y pN1, respectivamente. Esto indica que a medida que aumenta la afectación de los ganglios linfáticos (de pN0 a pN2), también aumenta el riesgo de muerte.

A los 36 meses, el 85,7% de los pacientes con tumores pN0, el 73,7% de pN1 y el 51,9% de pN2 están vivos. A los 60 meses, estos porcentajes son 86,6% para pN0, 78,8% para pN1 y 34,7% para pN2.

En ausencia de metástasis a distancia, la afectación de ganglios linfáticos se considera el factor pronóstico de mayor relevancia en el CCR. Los pacientes con N2 tienen una menor supervivencia en comparación que los que presentan una afectación N1, y en ausencia de metástasis (155).

En relación con los resultados observados en análisis de la supervivencia por estadios en CCR en general, se confirmaría también que los estadios más precoces son los que presentan las tasas más altas de supervivencia.

Se han detectado diferencias estadísticamente significativas (p-valor $<0,001$) entre los diferentes estadios en nuestro estudio. En el caso de los estadios I y II, la supervivencia

está por encima del 50% al finalizar el estudio. Siendo de poco más de 70 meses para el estadio III.

Los pacientes en el estadio II tienen 2,73 veces más riesgo de morir que los del estadio I, y los del estadio III tienen 5,63 veces más riesgo que los del estadio I. A los 60 meses, estos porcentajes disminuyen a 94%, 73,30% y 50,6% respectivamente. Estos resultados subrayan la importancia de la detección temprana del cáncer colorrectal.

Estos resultados estarían de acuerdo con los publicados en el proyecto EURO-CARE-5 (150).

Las tasas de supervivencia en nuestra provincia son muy similares en comparación a las observadas en el estudio español de **Martí-Ragué J. et al** (156) donde la supervivencia a 5 años para el E-I fue del 100%, E-II del 85,4% y E-III 69,7%.

Al analizar la invasión vasculo-linfática en el cáncer colorrectal se evidencia que aumenta significativamente el riesgo de muerte, con una razón de riesgo de 2,32 (IC95%: 1,45-3,71, $p < 0,001$).

Además, los datos muestran que la supervivencia global a los 36 meses es del 83,70% para los pacientes sin invasión vascular linfática y del 60,10% para aquellos con invasión. A los 60 meses, la supervivencia es del 72,90% y 48,30% para los pacientes sin y con invasión vasculo-linfática, respectivamente.

Al comparar estos resultados con los de Hernández, A, 2019, se observa una tendencia similar. Según Hernández, la supervivencia global (SG) a 5 años fue del 55,7% para aquellos con invasión vascular y del 87,1% para aquellos sin invasión vascular (134).

Estos resultados continúan con la aseveración de que la invasión vasculo-linfática es un factor de mal pronóstico en el cáncer colorrectal. La invasión vasculo-linfática se refiere a la presencia de invasión en los vasos sanguíneos y/o vasos linfáticos del colon. Esta condición puede aumentar la probabilidad de que el cáncer se propague fuera del colon, lo que podría explicar el aumento en el riesgo de recidiva y, por ende, de muerte observado en los pacientes con invasión vasculo-linfática (129, 130, 137, 147).

Asimismo, los resultados indican que la infiltración perineural en el cáncer colorrectal tiene un impacto significativo en la supervivencia, con un p-valor de 0,001.

Los datos muestran que la mediana de supervivencia para los pacientes con infiltración perineural es de 49,18 meses. Los pacientes con infiltración perineural tienen 2,31 veces más riesgo de morir que aquellos sin ella. A los 36 meses, el 79,50% de los pacientes sin infiltración perineural sobreviven, comparado con el 69,90% de los que sí la tienen. A los

60 meses, el 71,00% de los pacientes sin infiltración perineural sobreviven, comparado con solo el 46,60% de los que sí la tienen.

La infiltración perineural se refiere a la invasión de las células tumorales en los nervios periféricos. Esta condición puede aumentar la probabilidad de que el cáncer se propague fuera del colon, lo que podría explicar el aumento en el riesgo de recidiva y muerte observado en los pacientes con infiltración perineural (129, 130, 133, 134, 145, 147). Nuestros datos concuerdan con la literatura preexistente.

Para finalizar con el análisis de los factores pronósticos que influyen en la SG vamos a analizar el grado de diferenciación. Tras realizar el análisis es función del grado de diferenciación de los tumores no se han detectado diferencias significativas ($p=0,11$). El único grado de diferenciación que tiene determinada la mediana es el G3 con un valor de 73,03, no habiendo sido alcanzada para G1 y G2. Sin embargo, si se considera la agrupación G1-G2 y G3 se detectan diferencias estadísticamente significativas (p -valor=0,03). Los pacientes con grado G3 tienen un riesgo de muerte 2,29 veces mayor que los del grupo G1-G2, siguiendo con vida a los 60 meses el 66,30% de los pacientes G1-G2 por el 58,50% con tumores G3. Los tumores más indiferenciados (G3) se comportan de una manera más agresiva, tienen más capacidad de diseminación, peor respuesta a tratamientos y por lo tanto una mayor probabilidad de recidiva y de muerte que los tumores de bajo grado (130, 133, 145). Por lo tanto los datos de la Provincia de Zamora concuerdan con lo descrito en la literatura previa.

Al realizar el modelo multivariante de Cox con todas las variables que han sido significativas en el estudio univariante vemos que en este caso el estadio y la infiltración perineural no han sido significativos. En el caso del estadio creemos que es probablemente por el escaso tamaño muestral de alguno de los estadios y que más influye cuando realizamos el modelo multivariante sea la afectación ganglionar y el tamaño tumoral por sí mismos.

Las principales limitaciones de nuestro estudio han sido el pequeño tamaño muestral para un estudio de estas características y la corta mediana de seguimiento de los pacientes incluidos en esta tesis doctoral.

CONCLUSIONES

7 CONCLUSIONES

1.- Los pacientes con cáncer colorrectal en estadios localizados intervenidos en la provincia de Zamora fueron diagnosticados mayoritariamente en edades por encima de los 70 años y fueron predominantemente varones, al igual que lo descrito en otras cohortes.

2.- La localización de los tumores de nuestra muestra fue más frecuente en colon izquierdo, la inmensa mayoría eran adenocarcinomas no mucinosos, con un grado histológico 2 y sin invasión vascular-linfática ni perineural, semejante a lo descrito en la literatura médica.

3.- El tiempo mediano de SLE de todos los pacientes fue de 80,53 meses. Con una SLE a los 3 años del 67,1% y del 55,1% a los cinco años. Los datos de SLE de nuestra muestra fueron similares a lo descrito en la literatura médica.

4.- En referencia a los factores pronósticos que influyeron de manera estadísticamente significativa en la SLE destacan: la edad mayor de 70 años, la presencia de invasión vascular-linfática, la presencia de invasión perineural, los tamaños tumorales T3 y T4, la afectación ganglionar N1 y N2 y el estadio III.

5.- Al final del estudio no se pudo estimar la mediana de SG. Un 77% de pacientes sobreviven a los 3 años y un 65,8% a los cinco años. Los datos de nuestro estudio son muy similares a lo descrito en la literatura médica.

6.- En referencia a los factores pronósticos que influyeron de manera estadísticamente significativa en la SG destacan: la edad mayor de 70 años, la presencia de invasión vascular-linfática, la presencia de invasión perineural, los tamaños tumorales T3 y T4, la afectación ganglionar N1 y N2 y los estadios II y III.

BIBLIOGRAFÍA

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, et al. Estadísticas mundiales de cáncer 2022: estimaciones de GLOBOCAN sobre la incidencia y la mortalidad en todo el mundo para 36 tipos de cáncer en 185 países. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2024;74(3):229–63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21834>
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2021 [cited 2024 Jun]. [nml.nih.gov/33538338/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33538338/)
3. AACR Cancer Report Progress 2023. American Association of Cancer Research. [último acceso el 08/01/2024] Disponible en: <https://cancerprogressreport.org>
4. Cáncer de colon: Epidemiología [Internet]. *Contraelcancer.es*. [citado el 29 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-colon/epidemiologia-cancer-colon>
5. REDECAN. Red Española de Registros de Cáncer. [último acceso el 08/01/2024]. Disponible en: <https://www.redecan.org>
6. Zamora, a la cabeza del país con la mayor tasa de nuevos casos de cáncer [Internet]. [cited 2024 May 30]. Available from: <https://www.saludcastillayleon.es/HRHortega/fr/noticias-medios-comunicacion/04-02-2024-dia-mundial-cancer-consulta-oncologa-elvira-mora.fichiers/2650690-2024-02-04%20C%3%A1ncer%20%20Info%20EL%20MUNDO.pdf>
7. Varmus HE, Lowell CA. Cancer genes and hematopoiesis. *Blood*. 1994 Jan 1;83(1):5-9. PMID: 8274752.
8. Cire Bah M. Cáncer de colon hereditario no polipósico o síndrome de Lynch. *Clínica (Valladolid)* [Internet]. 2017 [citado el 9 de julio de 2024];(26):48–58. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/27461>
9. Tesisenred.net. [citado el 25 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.tesisenred.net/bitstream/handle/10803/8834/Hcarcinogenesis5.PDF?sequence=8>
10. ¿Qué es el cáncer colorrectal? [Internet]. *www.cancer.org*. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-colon-o-recto/acerca/que-es-cancer-de-colon-o-recto.html>

11. Cáncer colorrectal [Internet]. Who.int. [citado el 28 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/colorectal-cancer>
12. Schwartz, Schwartz M. Principios de Cirugía (2 T). 7a ed. Nueva York, NY, Estados Unidos de América: McGraw-Hill Professional Publishing; 1999.
13. Cáncer colorrectal – diagnóstico y tratamiento: revisión bibliográfica [Internet]. Gastroenterología Latinoamericana. 2023. Available from: <https://gastrolat.org/gastrolat2023001-06/>
14. Cáncer colorrectal: factores pronósticos histopatológicos y moleculares en una muestra del registro poblacional de la isla de Mallorca [internet] [tesis]. [universidad de las islas baleares], 2012. Disponible en: https://dspace.uib.es/xmlui/bitstream/handle/11201/151875/Company_Campins_Maria_Margarita.pdf?sequence=1&isAllowed=y
15. OMS. Cáncer colorrectal [Internet]. 2023 [citado 19 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/colorectal-cancer>
16. American society of clinical oncology. Cancer.Net. 2012 [citado 19 de marzo de 2024]. Cáncer colorrectal - Factores de riesgo y prevención. Disponible en: <https://www.cancer.net/es/tipos-de-cancer/cancer-colorrectal/factores-de-riesgo-y-prevencion>
17. Palacio Rúa KA, Muñetón Peña2 3. Bases moleculares del cáncer colorrectal. Iatreia [Internet]. abril de 2012 [citado 19 de marzo de 2024];25(2):137-48. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0121-07932012000200006&lng=en&nrm=iso&tlng=es
18. Juárez Vázquez CI, Rosales Reynoso MA. Cáncer colorrectal (CCR): alteraciones genéticas y moleculares. Gac Médica México [Internet]. 2014 [citado 19 de marzo de 2024];150(2):154-64. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4699672>
19. Asociación española contra el cáncer. Cáncer de colon [Internet]. 2021 [citado 19 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-colon>
20. Jiménez BN. Cáncer colorrectal. ; 2022
21. OMS. Cáncer colorrectal. [Online].; 2023. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/colorectal-cancer>.
22. SEOM. Las cifras del cancer en España 2023. [Online]. [cited 2023. Available from: https://seom.org/images/Las_cifras_del_Cancer_en_Espana_2023.pdf

23. Fearon ER, Vogelstein B. Un modelo genético para la tumorigénesis colorrectal. *Cell* [Internet]. 1990;61(5):759–67. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674\(90\)90186-i](http://dx.doi.org/10.1016/0092-8674(90)90186-i)
24. Clèries R et al. Contribution of changes in demography and in the risk factors to the predicted pattern of cancer mortality among Spanish women by 2022. *Cancer Epidemiol.* 2016 Feb; 40:113-8. Doi: 10.1016/j.canep.2015.12.002. Epub 2015 Dec 18. PubMed PMID: 26707236.
25. Navarro C, Martos C, Ardanaz E, Galceran J, Izarzugaza I, Peris-Bonet R, Martínez C; Spanish Cancer Registries Working Group. Population-based cancer registries in Spain and their role in cancer control. *Ann Oncol.* 2010 May; 21 Suppl 3:iii3-13. Review.
26. Galceran J, Ameijide A, Carulla M et al. REDECAN Working Group. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol.* DOI 10.1007/s12094-016-1607-9.
27. Galceran J, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, Alemán A et al. Estimaciones de la Incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. Informe de la Red Española de Registros de Cáncer (Redecan); octubre de 2014.
28. López-Abente G et al. Time trends in municipal distribution patterns of cancer mortality in Spain. *BMC Cancer.* 2014 Jul 24; 14:535. Doi:10.1186/1471-2407-14-535. PubMed PMID: 25060700; PubMed Central PMCID: PMC4124154.
29. Servicios Científicos-Técnicos proporcionados por el Instituto de Salud Carlos III. Mortalidad de cáncer en España (1992-2014), [último acceso el 30/01/24]. Accesible en: <http://www.isciii.es/ISCIII/es/contenidos/fd-servicios-cientifico-tecnicos/fd-vigilancias-alertas/fd-epidemiologia-ambiental-y-cancer/mortalidad-cancer-en-espana.shtml>.
30. Instituto Nacional de Estadística (INE). Estadística de Defunciones. Accesible: http://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176780&menu=resultados&idp=1254735573175.
31. Encuesta de Morbilidad Hospitalaria, Notas de Prensa. Año 2015. Instituto Nacional de Estadística. [Último acceso el 30/01/24]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np1005.pdf>
32. REDECAN. Red Española de Registros de Cáncer. [Último acceso el 30/01/24]. Accesible en: <http://redcan.org/es/index.cfm>

33. Mensink PB, Kolkman JJ, van Baarlen J, Kleibeuker JH. Change in anatomic distribution and incidence of colorectal carcinoma over period of 15 years, clinical considerations. *Dis Colon Rectum* 2002; 45 (10): 1393-6.
34. Castells A, Piqué JM. Tumores intestinales. En: Farreras V, Rozman C, Eds. *Medicina Interna 14º Edición* Harcout, Madrid, 2000: 261-272.
35. Boyle P. et al. Epidemiology of colorectal cáncer. Division of Epidemiology and Biostatistics, European Institute of Oncology, Milan, Italy. *British Medical Bulletin* 2002; 64: 1-25.
36. Wirtzfeld D, Petrelli N, Rodríguez- Bigas M. Hamartomatous polyposis syndromes: molecular genetics, neoplastic risk, and surveillance recommendations. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:319-27. 32. Smith R, von Eschenbach A, Wender.
37. Read R, Kodner I. Colorectal cáncer: risks factors and recommendations for early detection. *Am Fam Physician* 1999; 59:3083.
38. Jarvinen HJ, Peltomaki P. The complex genotype-phenotype relationship in familial adenomatous polyposis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004; 16(1):5-8.
39. Umar A, Boland CR, Terdiman JP, Syngal S, de la Chapelle A, Ruschhoff J, et al. Revised Bethesda Guidelines for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (Lynch syndrome) and microsatellite instability. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96(4):261-8.
40. Wirtzfeld D, Petrelli N, Rodríguez- Bigas M. Hamartomatous polyposis syndromes: molecular genetics, neoplastic risk, and surveillance recommendations. *Ann Surg Oncol* 2001; 8:319-27
41. Sata-About J, et al. Associations of micronutrients with colon cancer risk in African Americans and whites: results from the North Carolina Colon Cancer Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers P, rev.* 2003 Aug;12(8):747-54
42. Norat T, Lukanova A, Ferrari P, Riboli E. Meat consumption and colorrectal cancer risk: an estimate of attributable and preventable fractions. *IARC Sci Pub.* 2002; 156: 223-5.
43. Chan DS. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta- analysis of prospective studies. *PLoS ONE.* 2011; 6:e20456.31.
44. Millen AE, Subar AF, Graubard BI, Peters U, Hayes RB, Weissfeld JL et al. Fruit and vegetable intake and prevalence of colorectal adenoma in a cancer screening trial. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: 1754-64.

45. Cho E, Smith Warner SA, Spiegelman D, Beeson WL, van den Brandt PA, Colditz GA et al. Dairy foods, calcium and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1015-1022
46. Cole BF, Baron JA, Sandler RS, Haile RW, Ahnen DJ, Bresalier RS et al. Folic acid for the prevention of colorectal adenomas: a randomized clinical trial. *JAMA* 2007; 297: 2351-9
47. Ding EL, Mehta S, Fawzi WW, Giovannucci EL. Interaction of estrogen therapy with calcium and vitamin D supplementation on colorectal cancer risk: reanalysis of Women's Health Initiative randomized trial. *Int J Cancer* 2008; 122: 1690-4
48. Murphy N. Dietary fibre intake and risks of cancers of the colon and rectum in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *PLoS One* 2012; 7(6):e39361. Doi: 10.1371/journal.pone.0039361.
49. Bjelakovic G, Nagorni A, Nikolova D, Simonetti RG, Bjelakovic M, and Gluud C. Meta-analysis: antioxidant supplements for primary and secondary prevention of colorectal adenoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24(2):281-91.
50. Chlebowski R, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh Ch. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Eng J Med* 2004; 350:991-1004.
51. Kampman E, Potter J, Slattery M. Hormone replacement therapy, reproductive history and colon cancer: a multicenter case-control study in the United States. *Cancer Causes Control* 1997; 8:146-58.
52. Chlebowski R, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh Ch. Estrogen plus progestin and colorectal cancer in postmenopausal women. *N Eng J Med* 2004; 350:991-1004.
53. Farquar CM, Marjoribanks J, Lethaby A, Lamberts Q, Suckling JA and the Cochrane HT Study Group. Tratamiento hormonal a largo plazo para mujeres perimenopáusicas y postmenopáusicas. *Biblioteca Cochrane Plus* 2006; 3.
54. Sata-About J, et al. Associations of micronutrients with colon cancer risk in African Americans and whites: results from the North Carolina Colon Cancer Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers P, rev.* 2003 Aug; 12(8):747-54.
55. Lindzon GM, et al. Effect of folic acid supplementation on the progression of colorectal aberrant crypt foci. *Carcinogenesis*, 2009 Jun 18.
56. Sanjoaquin MA, Allen N, Couto E, Roddam AW, Key TJ. Folate intake and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Int J Cancer* 2005; 113(5):825-8.

57. Willians CD, Satia J, Adair L et al. Dietary patterns, food groups, and rectal cancer risk in Whites and African-Americans. Department of Nutrition, University of North Carolina. *Cancer Epidemiol.Biomarkers Prev.* 2009 May; 18(5):1552-61.
58. Cáncer colorrectal diagnóstico y tratamiento: revisión bibliográfica. *Revista Gastroenterología Latinoamericana*, 2023, doi:10.46613/gastrolat2023001-06. Obtenido de <https://gastrolat.org/gastrolat2023001-06/>.
59. OMS. Cáncer colorrectal [Internet]. 2023 [citado 19 de marzo de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/colorectal-cancer>
60. Statista Research Department. Statista. 2023 [citado 20 de mayo de 2024]. Topic: Cancer worldwide. Disponible en: <https://www.statista.com/topics/8292/cancer-worldwide/>.
61. GLOBOCAN. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN [Internet]. 2022 [citado 20 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.iarc.who.int/news-events/global-burden-of-colorectal-cancer-in-2020-and-2040-incidence-and-mortality-estimates-from-globocan>.
62. Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS, et al. Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening colonoscopy, Diagnostic colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor stage and size at Initial Presentation. *Clin Colorectal Cancer* 2016; 15:67
63. Moeil D, Thompson J. Early detection of colon cancer-the Kaiser permanent northwest 30-year history: how do we measure success? Is it the test, the number of tests, the stage, or the percentage of screen-detected patients? *Perm J* 2011; 15:30
64. Goodman D, Irvin TT. Delay in diagnosis an prognosis of carcinoma of the right colon. *Br J Surg* 1993; 80:1327
65. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, Heinimann K, Fidalgo P, Phillips RK, Bisgaard ML, OrntoftTF, Aaltonen LA, Hodgson SV, Thomas HJ, Tomlinson IP. Multiple colorrectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germline mutations in MYH. *N Engl J Med.* 2003;348:791-9
66. Hemminki A, Markie D, Tomlinson I. A serine/threonine kinase gene defective in Peutz-Jeghers syndrome. *Nature* 1998; 391:184-187
67. Sayed MG, Ahmed AF, Ringold JR, Anderson ME, Bair JL, Mitros FA, et al. Germline SMAD4or BMPR1A mutations and phenotype of juvenile polyposis. *Ann Surg Oncol.* 2002;9:901-6).
68. Chow E, Macrae F. A review of juvenile polyposis syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.*2005;20:1634-40.

69. Di Cristofano A, Pesce B, Cordon-Cardo C, Pandolfi PP. Pten is essential for embryonic development and tumor suppression. *Nat Genet* 1998;19:348-55.
70. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, et al. Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997; 112:594.
71. U.S. Preventive Services Task Force. Screening for Colorectal Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2008; 149: 627.
72. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, et al. Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med* 1993; 328(19):1365-71.
73. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, et al. Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996;348(9040):1472-7.
74. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O. Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult- blood test. *Lancet* 1996; 348(9040):1467-71.
75. Scholefield JH, Moss S, Sufi F, Mangham CM, Hardcastle JD. Effect of faecal occult blood screening on mortality from colorectal cancer: results from a randomised controlled trial. *Gut* 2002;50(6):840-4.
76. Shaikat A, Mongin SJ, Geisser MS, et al. Long-term mortality after screening for colorectal cancer. *Lancet* 1996; 348: 1472
77. EPIC Group of Spain. Relative validity and reproducibility of a diet history questionnaire in Spain. III. Biochemical markers. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Epidemiol* 1997;26 Suppl 1:S110-S117.
78. Recomendación del Consejo de 2 de diciembre de 2003 sobre cribado de cáncer (Diario Oficial de la Unión Europea, número 878, de 16-12-2003).
79. Rex DK, Johnson DA, Lieberman DA, Buró RW, Sonnenberg A. Colorectal cancer prevention 2000: Screening recommendation of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 868-77
80. Burt RW, Barthl JS, Dunn KB et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Colorectal cancer screening. *J Nat Compr Cancer Netw* 2015;8:8-61.
81. Niv Y. Fecal occult blood test: the importance of proper evaluation. *J Clin Gastroenterol* 1990; 12:393-5.

82. Jaffe RM, Kasten B, Young DS, et al. False-negative stool occult blood tests caused by ingestion of ascorbic acid (vitamin C). *Ann Intern Med* 1975;83: 824–6.
83. Allison JE, Sakoda LC, Levin TR, et al. Screening for colorectal neoplasms with new fecal occult blood tests: update on performance characteristics. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1–9.
84. Vilkin A, Rozen P, Waked A, et al. Performance characteristics and evaluation of an automated-developed and quantitative, immunochemical, fecal occult blood screening test. *Am J Gastroenterol* 2005; 100:2519–25.
85. Van Rossum LG, Van Rijn AF, Laheij RJ, et al. Random comparison of guaiac and fecal immunochemical blood tests for colorectal cancer in a screening population. *Gastroenterology* 2008;135:82–90.
86. Imperiale TF. Multitarget Stool DNA Testing for Colorectal-Cancer Screening. *N Engl J Med* 2014; 370:1287-97.
87. Lieberman DA, Weiss DG. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult blood testing and examination of the distal colon. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med* 2001; 345: 555-60.
88. Levin B, Lieberman DA, McFarland, et al. Screening and surveillance for the early detection of colorectal cancer and adenomatous polyps, 2008: a joint guideline from the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008;134:1570–95.
89. Quintero E. Colonoscopy versus Fecal Immunochemical Testing in Colorectal-Cancer Screening. *N Engl J Med*. 2012 Feb 23; 366(8):697-706.
90. Kahi CJ, Rex DK, Imperiale TF. Screening, surveillance, and primary prevention for colorectal cancers: a review of the literature. *Gastroenterology* 2008;135: 380–99
91. Nishihara R. Long-Term Colorectal Cancer Incidence and Mortality after Lower Endoscopy. *N Engl J Med*. 2013; 369:1095-105.
92. Segnan N, Patnick J, Von Karsa L, et al. European Guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis. First edition 2010.
93. Moreno CC, Mittal PK, Sullivan PS, et al. Colorectal Cancer Initial Diagnosis: Screening colonoscopy, Diagnostic colonoscopy, or Emergent Surgery, and Tumor stage and size at Initial Presentation. *Clin Colorectal Cancer* 2016; 15:67.

94. Moeil D, Thompson J. Early detection of colon cancer-the Kaiser permanent northwest 30-year history: how do we measure success? Is it the test, the number of tests, the stage, or the percentage of screen-detected patients? *Perm J* 2011; 15:30.
95. Saidi HS, Karuri D, Nyaim EO. Correlation of clinical data, anatomical site and disease stage in colorectal cancer. *East Afr Med J* 2008; 85:259.
96. Goodman D, Irvin TT. Delay in diagnosis an prognosis of carcinoma of the right colon. *Br J Surg* 1993; 80:1327.
97. Tsai JL, Hsieh JS, Yu FJ, et al. Perforated colonic cancer presenting as intra-abdominal abscess. *Int J Colorectal Dis* 2007; 22:15.
98. Majumdar SR, Fletcher RH, Evans AT. How does colorectal cancer present? Symptoms, duration, and clues to location. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3039.
99. Panwalker AP. Unusual infections associated with colorectal cancer. *Rev Infect Dis* 1988; 10:347.
100. Alvarez JA, Baldonado RF, Bear IG, et al. Anaerobic liver abscesses as initial presentation of silent colonic cancer. *HBPB (Oxford)* 2004; 6:41.
101. Abbruzzese JL, Abbruzzese MC, Lenzi R, et al. Analysis of a diagnostic strategy for patients with suspected tumors of unknown origin. *J Clin Oncol* 1995; 90:1518.
102. Spirio L, Olschwang S, Groden J, Robertson M, Samowitz W, Joslyn G, Gelbert L, Thliveris A, Carlson M, Otterud B, Alleles of the APC gene : An attenuated form of familial polyposis. *Cell* 1993; 75: 951-957.
103. Pronóstico del cáncer de colon [Internet]. *Contraelcancer.es*. [citado el 28 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.contraelcancer.es/es/todo-sobre-cancer/tipos-cancer/cancer-colon/evolucion-cancer-colon>
104. Schwartz, Schwartz M. *Principios de Cirugía (2 T)*. 7a ed. Nueva York, NY, Estados Unidos de América: McGraw-Hill Professional Publishing; 1999.
105. Síndrome de Lynch [Internet]. *Lucha contra el cáncer colorrectal*. 2017 [citado el 28 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://fightcolorectalcancer.org/es/sobre-el-cancer-colorrectal/sindrome-de-lynch/>
106. Martí-Ragué J, Parés D, Biondo S, Navarro M, Figueras J, de Oca J, et al. Supervivencia y recidiva en el tratamiento multidisciplinario del carcinoma colorrectal. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2004 [citado el 28 de mayo de 2024];123(8):291–6. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-supervivencia-recidiva-el-tratamiento-multidisciplinario-13065444>

107. Bannura C G, Cumsille G MA, Contreras P J, Melo L C, Barrera E A, Reinero C M, et al. Factores pronósticos en el cáncer colorrectal: Análisis multivariado de 224 pacientes. *Rev Med Chil* [Internet]. 2001 [citado el 28 de mayo de 2024];129(3):237–46. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872001000300001
108. Gil-Bazo I, Antonio Páramo J, García-Foncillas J. Nuevos factores pronósticos y predictivos en el cáncer colorrectal avanzado. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2006 [citado el 28 de mayo de 2024];126(14):541–8. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-nuevos-factores-pronosticos-predictivos-el-13087141>
109. Tratamiento del cáncer de recto (PDQ®) [Internet]. Cancer.gov. 2024 [citado el 28 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/colorrectal/pro/tratamiento-rectal-pdq>
110. Cáncer colorrectal: factores pronósticos histopatológicos y moleculares en una muestra del registro poblacional de la isla de Mallorca [internet] [tesis]. [universidad de las islas baleares], 2012. Disponible en: https://dspace.uib.es/xmlui/bitstream/handle/11201/151875/Company_Campins_Maria_Margarita.pdf?sequence=1&isAllowed=y
111. Cáncer colorrectal – diagnóstico y tratamiento: revisión bibliográfica [Internet]. *Gastroenterología Latinoamericana*. 2023. Available from: <https://gastrolat.org/gastrolat2023001-06/>
112. Hooker CM, Gallicchio L, Genkinger JM, Comstock GW, Alberg AJ. A prospective cohort study of rectal cancer risk in relation to active cigarette smoking and passive smoke exposure. *Ann Epidemiol* 2008; 18: 28-35
113. Leufkens AM. Cigarette smoking and colorectal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011; 9(2):137–44.
114. Hagggar F, Boushey R. Colorectal cancer epidemiology: Incidence, mortality, survival, and risk factors. *Clin Colon Rectal Surg* [Internet]. 2009 [cited 2024 Jul 25];22(04):191–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1242458>
115. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind C. Clasificación TNM de tumores malignos. 7.ª ed. Hoboken, Nueva Jersey: Wiley-Blackwell; 2009
116. Quaresma M, Coleman MP, Rachet B. Tendencias de 40 años en un índice de supervivencia para todos los cánceres combinados y supervivencia ajustada por edad

- y sexo para cada cáncer en Inglaterra y Gales, 1971-2011: un estudio basado en la población. *Lancet* [Internet]. 2015 [citado 2024 Jul 25];385(9974):1206–18. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25479696/>
117. Dienstmann R, Vermeulen L, Guinney J, Kopetz S, Tejpar S, Tabernero J. Subtipos moleculares de consenso y evolución de la medicina de precisión en el cáncer colorrectal. *Nat Rev Cancer* [Internet]. 2017 [citado 2024 Jul 25];17(2):79–92. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28050011/>
118. Bjelakovic G, Nagorni A, Nikolova D, Simonetti RG, Bjelakovic M, and Gluud C. Meta-analysis: antioxidant supplements for primary and secondary prevention of colorectal adenoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(2):281-91.
119. Chlebowski R, Wactawski-Wende J, Ritenbaugh Ch. Estrogen plus progestin and colorectal cáncer in postmenopausal women. *N Eng J Med* 2004; 350:991-1004.
120. Kampman E, Potter J, Slattery M. Hormone replacement therapy, reproductive history and colon cáncer: a multicenter case-control study in the United States. *Cáncer Causes Control* 1997; 8:146-58.
121. Castells A, Piqué JM. Tumores intestinales. En: Ferreras V, Rozman C, Eds. *Medicina Interna 14º Edición* Harcourt, Madrid, 2000: 261-272.
122. Fernández López A. Factores asociados a demora diagnóstica y terapéutica en cáncer colorrectal. Editorial UMA; 2017.
123. Sanjoaquin MA, Allen N, Couto E, Roddam AW, Key TJ. Folate intake and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach. *Int J Cancer* 2005; 113(5):825-8
124. Willians CD, Satia J, Adair L et al. Dietary patterns, food groups, and rectal cáncer risk in Whites and African-Americans. Department of Nutrition,
125. Samad AK, Taylor RS, Marshall T, Chapman MA. A meta-analysis of the association of physical activity with reduced risk of colorectal cancer. *Colorectal Disc* 2005; 7: 204-13.
126. Wolink Y. Physical activity and risk of colon adenoma: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2011; 104(5):882–5.
127. Pisani P. Hyper-insulinaemia and cancer meta-analyses of epidemiological studies. *Arch Physiol Biochem* 2008; 114-63-70.
128. 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* 2007; 120: 664-71.

129. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F et al. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol* 2011; 22: 1958-1972.
130. Hooker CM, Gallicchio L, Genkinger JM, Comstock GW, Alberg AJ. A prospective cohort study of rectal cancer risk in relation to active cigarette smoking and passive smoke exposure. *Ann Epidemiol* 2008; 18: 28-35
131. Leufkens AM. Cigarette smoking and colorectal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011; 9(2):137–44.
132. Flossmann R, Rothwell PM, Effect of aspirin on long term risk of colorectal cancer: consistent evidenced from randomized and observational studies. *Lancet* 2007; 369: 1603-1613.
133. Fink SP, Yamauchi M, Nishihara R, Jung S, Kuchiba A, Wu K, et al. Aspirin and the risk of colorectal cancer in relation to the expression of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase (HPGD). *Sci Transl Med [Internet]*. 2014 [cited 2024 Jul 25];6(233):233re2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1126/scitranslmed.3008481>
134. Cire Bah M. Cáncer de colon hereditario no polipósico o síndrome de Lynch. *Clínica (Valladolid) [Internet]*. 2017 [citado el 9 de julio de 2024];(26):48–58. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/handle/10324/27461>
135. Murphy N. Dietary fibre intake and risks of cancers of the colon and rectum in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *PLoS One* 2012; 7(6):e39361. Doi: 10.1371/journal.pone.0039361.
136. Bjelakovic G, Nagorni A, Nikolova D, Simonetti RG, Bjelakovic M, and Gluud C. Meta-analysis: antioxidant supplements for primary and secondary prevention of colorectal adenoma. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24(2):281-91.
137. Castellarin M, Warren RL, Freeman JD, Dreolini L, Krzywinski M, Strauss J et al. *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Genome Res* 2011. Doi: 10.1101/gr. 126516.111.
138. Dai Z, Xu YC, Niu L. Obesity and colorectal cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *World J Gastroenterol* 2007; 13: 4199-206.
139. Collett, D. (2023). *Modelling Survival Data in Medical Research* (4th ed.). Chapman and Hall/CRC. <https://doi.org/10.1201/9781003282525>.

140. The International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory [Internet]. Who.int. [citado el 29 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/today>
141. AACR Cancer Report Progress 2023. American Association of Cancer Research. [último acceso el 08/01/2024] Disponible en: <https://cancerprogressreport.org>
142. REDECAN. Red Española de Registros de Cáncer. [último acceso el 08/01/2024]. Disponible en: <https://www.redecan.org>
143. Zamora, a la cabeza del país con la mayor tasa de nuevos casos de cáncer [Internet]. [cited 2024 May 30]. Available from: <https://www.saludcastillayleon.es/HRHortega/fr/noticias-medios-comunicacion/04-02-2024-dia-mundial-cancer-consulta-oncologa-elvira-mora.fichiers/2650690-2024-02-04%20C%3%A1ncer%20%20Info%20EL%20MUNDO.pdf>
144. Bannura C G, Cumsille G MA, Contreras P J, Melo L C, Barrera E A, Reinero C M, et al. Factores pronósticos en el cáncer colorrectal: Análisis multivariado de 224 pacientes. Rev Med Chil [Internet]. 2001 [citado el 28 de mayo de 2024];129(3):237–46. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872001000300001.
145. Gil-Bazo I, Antonio Páramo J, García-Foncillas J. Nuevos factores pronósticos y predictivos en el cáncer colorrectal avanzado. Med Clin (Barc) [Internet]. 2006 [citado el 28 de mayo de 2024];126(14):541–8. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-nuevos-factores-pronosticos-predictivos-el-13087141>
146. Factores de riesgo del cáncer colorrectal [Internet]. Cancer.org. [citado el 29 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/tipos/cancer-de-colon-recto/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>
147. CDCespanol. Factores de riesgo del cáncer colorrectal [Internet]. Colorectal Cancer. 2024 [citado el 29 de mayo de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/colorectal-cancer/es/risk-factors/index.html>
148. Martínez A. Adenocarcinoma de colon. Correlación de las características inmuno-histo-patológico- moleculares, la respuesta al tratamiento y la supervivencia. [Tesis Doctoral] España: Universidad del País Vasco; 2023.
149. Coleman P, Quaresma M, Berrino F et al. Cancer survival in five continents: a worldwide population-based study (CONCORD). Lancet Oncol. 2008;9(8):730-56.

150. Galceran J, Ameijide A, Carulla M et al. Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN) Internet. Estimaciones de la incidencia y la supervivencia del cáncer en España y su situación en Europa. 2022. REDECAN. Acceso el 11-11-2024
151. Qui MZ, Pan WT, Lin JZ et al. Comparison of survival between right-sided and left-sided colon cancer in different situations. *Cancer Med.* 2018;7(4):1141-50.
152. Lim DR, Kuk JK, Kim T et al. Comparison of oncological outcomes of rightsided colon cancer versus left-sided colon cancer after curative resection. Which side is better outcome? *Medicine.* 201 ;96(42): e8241.
153. Warschkew R, Sulz MC, Marti L, et al. Better survival in right-sided versus leftsided stage I-III colon cancer patients. *BMC Cancer.* 2016;16: 554.
154. Brugs D, Aghmesheh M, de Souza P, et al. Sidedness is prognostic in locoregional colon cancer: an analysis of 9509 Australian patients. *BMC Cancer.* 2017;17(1): 251.
155. Bannura G, Vargas C, Barrera A et al. Índice ganglionar y número de linfonodos metastásicos como factores pronósticos en cancer de colon. *Rev Chilena de Cirugía.* 2011; 63(5): 485-92.
156. Martí J, Parés D, Biondo S et al. Supervivencia y recidiva en el tratamiento multidisciplinario del carcinoma colorectal. *Med Clin.* 2004;123(8):291-6.

ANEXOS

9 ANEXOS

ANEXO 1

El sistema de estadificación que se emplea con más frecuencia para el cáncer colorrectal es el sistema TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC), en vigor desde enero de 2018. Este sistema usa la etapa patológica (también llamada la etapa quirúrgica), la cual se determina mediante el examen del tejido extirpado durante una operación.

Clasificación	Descripción
Tumor (T)	
TX	No se puede evaluar el tumor primario.
T0	No hay evidencia de cáncer de colon o recto.
Tis	Carcinoma in situ (cáncer in situ). Las células cancerosas se encuentran solo en el epitelio o la lámina propia del revestimiento interno del colon o recto. (American Cancer Society, 2023)
T1	El tumor ha crecido en la submucosa, que es la capa de tejido debajo de la mucosa o paredes del colon. (American Cancer Society, 2023)
T2	El tumor ha crecido en la lámina muscular propia, que es una capa muscular más profunda y gruesa que se contrae para activar el pasaje del contenido intestinal. (American Cancer Society, 2023)
T3	El tumor ha crecido a través de la lámina muscular propia y llega hasta la subserosa, una capa delgada de tejido conectivo debajo de la capa externa de algunas partes del intestino grueso, o ha crecido en los tejidos alrededor del colon o recto. (American Cancer Society, 2023)
T4a	El tumor ha crecido en la superficie del peritoneo visceral, es decir, ha crecido a través de todas las capas del colon. (American Cancer Society, 2023)
T4b	El tumor ha crecido en otros órganos o estructuras, o se ha adherido a ellos. (American Cancer Society, 2023)
Ganglio (N)	
NX	No se pueden evaluar los ganglios linfáticos regionales.
N0	No existe diseminación hacia los ganglios linfáticos regionales.

Clasificación	Descripción
N1a	Se hallaron células tumorales en 1 ganglio linfático regional.
N1b	Se hallaron células tumorales en 2 o 3 ganglios linfáticos regionales.
N1c	Se hallaron ganglios formados por células tumorales en las estructuras cercanas al colon que no parecen ser ganglios linfáticos.
N2a	Se hallaron células tumorales en 4 a 6 ganglios linfáticos regionales.
N2b	Se hallaron células tumorales en 7 o más ganglios linfáticos regionales.
Metástasis (M)	
M0	La enfermedad no se ha diseminado a partes distantes del cuerpo.
M1a	El cáncer se ha diseminado a 1 parte del cuerpo más allá del colon o recto.
M1b	El cáncer se ha diseminado a más de 1 parte del cuerpo más allá del colon o recto.
M1c	El cáncer se ha diseminado a la superficie peritoneal.
Grado (G)	
GX	No se puede identificar el grado del tumor.
G1	Las células se asemejan más a las células sanas, denominadas bien diferenciadas.
G2	Las células se asemejan en algo a las células sanas, denominadas moderadamente diferenciadas.
G3	Las células se asemejan menos a las células sanas, denominadas poco diferenciadas.
G4	Las células apenas se asemejan a células sanas, denominadas no diferenciadas.

ANEXO 2.

Sistema TNM del American Joint Committee on Cancer (AJCC), en vigor desde enero de 2018. Combinando la situación T, N y M se crea la Clasificación por estadios:

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1-2	N0	M0
Estadio IIA	T3	N0	M0
Estadio IIB	T4a	N0	M0
Estadio IIC	T4b	N0	M0
Estadio IIIA	T1-2	N1	M0
	T1	N2a	
Estadio IIIB	T3-4a	N1	M0
	T2-T3	N2a	
	T1-T2	N2b	
Estadio IIIC	Cualquier T	N2	M0
Estadio IV	Cualquier T	Cualquier N	M1

ANEXO 3.

Visto bueno del comité de ética y la exención del consentimiento informado para la consultar las historias de los pacientes.



COMPLEJO ASISTENCIAL
DE ZAMORA

Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos
Área de Salud de Zamora

Dña. Teresa de Portugal Fernández del Rivero del Comité de Ética de Investigación con Medicamentos del Área de Salud de Zamora

CERTIFICA

Que con fecha 24 de noviembre de 2022 este Comité ha evaluado el Proyecto de Investigación N° de Registro 596, Investigador principal: Dña. María Asunción Juanes Bellido del Servicio de Radiodiagnóstico del Complejo Asistencial de Zamora, titulado:

EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES PRONOSTICOS SIGNIFICATIVOS PARA LA SUPERVIVENCIA EN CÁNCER COLORRECTAL (CCR) EN ZAMORA 2015-21

y considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del proyecto en relación con los objetivos del estudio.

Los riesgos y molestias previsibles de la investigación son aceptables en relación con los beneficios esperados.

El plan de reclutamiento de sujetos previstos es adecuado.

Se considera adecuado el procedimiento previsto para información y obtención del consentimiento informado.

Por tanto, este Comité emite un **DICTAMEN FAVORABLE CONDICIONADO** a la eliminación de las referencias al Consentimiento Informado en el protocolo, ya que se ha solicitado y este CEIm ha concedido la exención de dicho CI y acepta que dicho proyecto sea realizado por Dña. María Asunción Juanes Bellido del Servicio de Radiodiagnóstico del Complejo Asistencial de Zamora.

El Comité tanto en su composición como en los PNTs, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con el Real Decreto 1090/2015.

La composición actual del CEIm del Área de Salud de Zamora es la siguiente:

Secretaría Técnica CEIm
Hospital Provincial
C/ Hernán Cortés, nº 40- 49021- Zamora
Teléfono: 980 548572- Fax: 980617305
E-mail: psq.hvcr@saludcastillayleon.es



GERENCIA DE ASISTENCIA SANITARIA
DE ZAMORA

**Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos
Área de Salud de Zamora**

EXENCIÓN DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

INDICE

1. Justificación
2. Exención de Consentimiento Informado
3. Formulario de Solicitud de exención de consentimiento informado para la realización de un proyecto de investigación
4. Formulario de Declaración del investigador de cumplimiento de la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales

Aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Área de Salud de Zamora en su reunión de fecha 28 de mayo de 2019
Modificado de documento aprobado por C.E.I. de Sagunto (Valencia)

Secretaría Técnica CEIm
Hospital Provincial
C/ Hernán Cortés, nº 40- 49021- Zamora
Teléfono: 980 548572- Fax: 980517305
E-mail: psa.hvcn@saludcastillayleon.es